

INGENIERÍA CARDIOVASCULAR
CÁLCULO FRACCIONAL Y
VISCOELASTICIDAD ARTERIAL

TESIS DE DOCTORADO
FACULTAD DE INGENIERÍA
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Damian Craiem

Ingeniero Electrónico, Universidad Tecnológica Nacional - FRBA, 2002

Mágister en Ingeniería Biomédica, Universidad Favaloro, 2005

damian@craiem.com.ar

Director: Dr. Ricardo L. Armentano

Jurado: Dra. Marta Rosen - Dra. Marcela Goldschmit - Dr. Carlos Perazzo - Dr. Fernando Minotti

18 de Diciembre de 2007

*Que faut-il pour qu'un homme vive une vie épanouie?
En une seule phrase: l'homme ne sera heureux
que s'il développe toutes les facultés qu'il possède
en puissance.*

*Es el corazón quien le indica a la mente a qué dedicarse
Leonardo Da Vinci.*

A mis padres.

Agradecimientos

Todo mi trabajo y formación se gesta dentro del entorno que me acompaña en mi carrera de investigador. Por un lado están mis colegas de la Universidad Favaloro donde me desarrollo como docente-investigador. Destaco el apoyo del Dr. Juan Barra con quien compartimos largas cirugías y discutimos horas sobre dinámica arterial en su pequeño pizarrón. Mi compañero, el Bioingeniero Sebastián Graf, con el que juntos transitamos el proceso de formación como investigadores. Gracias Pablo por los numerosos cafés y la paciencia. En cuanto a mi director, el Dr. Ricardo Armentano, resalto su gran capacidad por innovar y motivarme para avanzar todos los días y apuntar más alto con nuevos desafíos. Las grandes ideas surgen en pequeñas discusiones.

También agradezco el sostén de mis abuelos, padres, hermanos y de mis 3 sobrinitos; todos confían en mi incondicionalmente. Dedico también este gran esfuerzo a mis amigos el colo, Diego, Pablo, Richard, Paula, Karen y Gabi quienes compartieron estos años de crecimiento y grandes cambios en mi vida. Un especial gracias a Gabriela por estar siempre y ayudarme en la corrección y la edición del texto.

Siento también un gran reconocimiento por investigadores con los cuales trabajé en el extranjero y colaboraron en las discusiones, aportando datos para mi trabajo. Gracias al Dr. Jaime Levenson, al Dr. Alain Simon, al Dr. Patrice Flaud y al Dr. Gilles Chironi que tan bien me recibieron en Francia y me enseñaron a pensar y trabajar de otra forma. También a mis colegas del Politécnico de Madrid, el Dr. Jose Miguel Atienza y a Francisco Rojo, que desde la otra punta de la ingeniería trajeron nuevas ideas y aportaron entusiasmo a mi proyecto. Aquí nomás, a mis amigos uruguayos de la Universidad de la República el Dr. Daniel Bía y la Dra. Yanina Zócalo, invaluable compañeros de ruta.

Finalmente destaco el apoyo de la Universidad Tecnológica Nacional que sustentó durante 4 años parte de este emprendimiento otorgándome una beca para perfeccionamiento docente (Consejo Superior Universitario Res.N°59/2003) y brindándome la posibilidad de vivir de lo que me gusta; a la Universidad de Buenos Aires - Facultad de Ingeniería por la capacitación en sus cursos de Doctorado y el apoyo de gente y especialmente a la Fundación Favaloro que me abrió sus puertas a través de la Facultad de Ingeniería, Ciencias Exactas y Naturales para desarrollar mi actividad con total libertad e independencia.

Capítulo 1

Formulación del problema

1.1. Comentarios iniciales sobre el capítulo

El presente capítulo comienza con una descripción del campo de trabajo vinculado al estudio de propiedades mecánicas de vasos sanguíneos. A continuación se profundiza en detalles sobre la estructura parietal en arterias y el rol que cumplen dentro del sistema circulatorio. Se describen además algunos métodos de medición de propiedades mecánicas parietales y se brindan detalles sobre los inconvenientes que surgen en la modelización de las mismas. Se plantea además la necesidad del estudio de arterias y enfermedades vasculares y la importancia de contar con modelos que puedan ser aplicados para en última instancia permitir predecir patologías en forma temprana y anticipar un diagnóstico o tratamiento. Luego se introduce una sección que concentra ideas conceptuales ligadas al cálculo fraccional y la posibilidad de calcular derivadas e integrales de orden fraccionario. Esta herramienta novedosa será utilizada en este trabajo por primera vez para la descripción de viscoelasticidad en arterias. La sección siguiente describe la hipótesis de trabajo, los desafíos y las interrogantes del trabajo. La terminología empleada en este capítulo puede resultar muy específica y no ser de fácil comprensión para lectores desvinculados al campo biomédico. Sin embargo, todos los conceptos serán ampliados y detallados en los capítulos subsiguientes donde se incluirán todas las referencias bibliográficas correspondientes. El presente capítulo tiene como objetivo situar al lector para presentar el problema de manera concisa y establecer una hipótesis de trabajo desde el primer capítulo. Se recomienda al lector que considere complicada la terminología que consulte los objetivos en la sección 1.5, la organización del texto en la sección 1.7 y comience la lectura a partir del capítulo 2.

1.2. Posicionamiento del campo de trabajo

El ser humano es un organismo pluricelular complejo, compuesto de diversos sistemas que funcionan en armonía. Para realizar un análisis detallado de algún fenómeno particular sobre el cuerpo se deben tener en cuenta dos factores esenciales. En primer lugar se debe establecer un observador, quien tiene un interrogante y realiza mediciones para comprender

e interpretar los resultados de sus experiencias. Este observador matiza sus conclusiones apoyado en su experiencia previa e intenta integrar diferentes herramientas para explicar el fenómeno estudiado en cuestión y proponer respuestas a las preguntas planteadas. Todo observador posee cualidades propias que lo hacen único, pero al mismo tiempo tiene limitaciones de diferente naturaleza que deben ser explicitadas para asegurar la validez del razonamiento. En segundo lugar se debe establecer el grado de detalle que subyace en el análisis. Dicho de otro modo, la escala de observación. El presente trabajo tiene como observador a un ingeniero formado en ciencias biológicas y el proceso de investigación se realiza a nivel de respuesta biomecánica de tejidos. De este modo, tanto el lenguaje en el análisis como las descripciones de experiencias y resultados serán fieles a estos principios.

El cuerpo humano es un sistema dinámico que interactúa con el medio ambiente en diferentes niveles. Dejando de lado la interacción social con otros seres vivos, es la interacción física la que ocupa la atención del presente texto. El cuerpo posee numerosos sensores para capturar información desde el ambiente, integrarla, procesarla y ajustar alguno de los múltiples parámetros fisiológicos que aseguran un equilibrio. Observando hacia el interior, el organismo está compuesto por numerosos sistemas de control que interactúan en tiempo real. Esta interacción tiene una naturaleza muy variada; entre otras puede ser de carácter mecánico, transportando fluidos, enviando órdenes a través de impulsos eléctricos y hasta de orden molecular sintetizando una proteína, multiplicando células y especializándolas para desarrollar una tarea específica. Si se piensa a los sistemas de control internos en término de sus entradas y salidas, la biología asegura que los mismos sean realimentados y en mayor medida redundantes. Así como para asegurar la recepción de una señal, la manera más simple de proceder es enviarla dos o más veces, la fisiología tiene infinidad de ejemplos donde la redundancia es la técnica preferida del cuerpo humano para ayudar a garantizar el funcionamiento del conjunto. Este concepto es casi opuesto a los principios en disciplinas como la ingeniería, donde se busca permanentemente eficiencia y simplicidad. Un ingeniero que diseña un sistema de control intenta conectar entradas y salidas con la menor cantidad de componentes asegurando estabilidad, eficiencia, bajo costo y velocidad de respuesta. Desde el punto de vista de sistemas biológicos se observan configuraciones redundantes y complejas, con muchos caminos alternativos, equilibrios relativos y diferentes niveles de eficacia en realimentaciones con orígenes físicos y químicos disímiles. Es indispensable pensar en estos términos para comprender los fenómenos que se plantean en este trabajo.

Desde el punto de vista evolutivo, la supervivencia a través de los siglos se asegura con una permanente corrección natural por el método de prueba y error. Todas las células del cuerpo poseen una memoria que la especie transmite y hereda, donde se almacena la historia en forma de cadena de aminoácidos que conforman los genes. Allí se encuentra la información del pasado que se utiliza inteligentemente para darle funcionalidad a las nuevas células que nacen y componen un nuevo ser. En algunas divisiones celulares se introducen modificaciones en las copias. Estas mutaciones le brindan dinamismo y cierta aleatoriedad al sistema, permitiéndoles evolucionar y multiplicando sus posibilidades para sobrevivir a nuevas condiciones externas. Las mutaciones desfavorables concluyen en seres menos aptos que terminan desapareciendo dentro de la masa existente. Las mutaciones

1.2. POSICIONAMIENTO DEL CAMPO DE TRABAJO

favorables generan seres más aptos y fuertes que aseguran la continuidad de la especie. Esta forma de pensamiento permite realizar un análisis muy particular de los fenómenos biológicos. Permite pensar en el por qué de las cosas observando los resultados en los seres que sobrevivieron, analizando las causas que llevaron a otros a perecer.

Las células son la unidad funcional estructural de todos los órganos y tejidos del cuerpo. Para su normal funcionamiento necesitan intercambiar O_2 , CO_2 y nutrientes desde el espacio intracelular al exterior. Si un organismo es muy pequeño, el transporte de sustancias desde sus células hacia el exterior está facilitado por la distancia. En estos organismos, los mecanismos de transporte pueden ser directos o simples como la difusión. La evolución revela que para sobrevivir con mayor facilidad ante las inclemencias del medio ambiente, los organismos debieron aumentar su complejidad. El aumento en la complejidad se reflejó inicialmente en un aumento de tamaño y de esta forma el creciente número de células en un ser vivo obligó a una reorganización de su estructura interna.

Es interesante observar el proceso de división celular desde el punto de vista de su función dentro del conjunto. Cada célula posee la información genética de la especie que le permite especializarse y adquirir una función específica. Es así como luego de la fecundación, la primera célula es totipotente. Tiene la capacidad de activar todos los genes dentro de su cadena de ADN y convertirse potencialmente en cualquier tipo de célula específica. En sí, son los estímulos externos los que le permiten activar estos mecanismos de transformación. Una célula que cambia su función se dice que se determina. En las primeras etapas de división celular, las células se dividen de a dos conservando una estructura en el espacio que asegure un gasto de energía mínimo. Se acomodan entonces agolpándose en un centro imaginario formando una especie de esfera virtual. Mientras todas las células reciben los mismos estímulos externos, ninguna cambia su función y por lo tanto son todas idénticas. La primera determinación tiene lugar durante el proceso de multiplicación, cuando debido a la disposición geométrica una célula queda en el centro rodeada por las otras. Esa célula central ya no recibe los estímulos externos y por lo tanto inicia un proceso de determinación en el cual se activan ciertos genes que producen un cambio en su función y hasta en su estructura o forma. Este mecanismo se repite en forma ordenada, siguiendo un asombroso cuidado y sincronismo hasta la formación de un nuevo individuo. Es importante rescatar el concepto de determinación celular, pensando que una célula cumple una función específica condicionada por su entorno y los estímulos que la rodean. Muchas células ya determinadas no pueden retroceder ni pasar a cumplir otra función. De todas formas, se ha demostrado que este proceso que puede ser irreversible en muchos casos, no lo es para todas las células. Un ejemplo es aquel en el cual, cuando una arteria coronaria se obstruye, la circulación colateral estimula la creación de vasos alternativos para el flujo sanguíneo [97]. Estudios recientes muestran que este proceso puede ser estimulado por factores de crecimiento inyectados específicamente con este propósito y conformar una rama denominada angiogénesis [67]. En estos nuevos vasos se puede observar que, algunas células que antes eran musculares, cambiaron su función y ahora intentan estructurarse de manera de convertirse en vasos sanguíneos. Sin embargo, la mayoría de las células que se determinan producen cambios muy importantes dentro de su estructura, su producción de proteínas y su rol funcional que

le impiden revertir estas transformaciones.

El aumento de la complejidad, iniciado con un aumento de tamaño, trajo profundos cambios en la organización interna del organismo. Las células se organizaron para aprovechar funcionalidades más específicas y se desarrollaron en paralelo sistemas de transporte de nutrientes y gases más complejos. Un ejemplo de este fenómeno se observa en el sistema circulatorio humano. Su objetivo fundamental es la distribución de oxígeno y otras sustancias a todas las células del cuerpo. Este sistema tiene varios componentes principales que aseguran el cumplimiento de su tarea. La sangre es un fluido especializado en transportar sustancias. Tiene además un diseño especial que le permite almacenar gran cantidad de oxígeno dentro de sus glóbulos rojos. Es a su vez un líquido viscoso que debe ser empujado permanentemente desde los pulmones y hacia todas las células del cuerpo para finalmente retornar al punto de partida. El corazón es el encargado de realizar este trabajo mecánico. Posee dos bombas contiguas (ventrículos) sincronizadas en un circuito serie. La distribución de sangre se realiza a través de un sistema de conductos con una estructura inicialmente fija pero con capacidad de contraerse para regular la llegada del fluido a cada órgano. El estudio del circuito sistémico, que nace en el ventrículo izquierdo, y el circuito pulmonar que nace desde el ventrículo derecho, han sido motivo de múltiples comparaciones [65, 57, 58]. El ventrículo izquierdo, el más grande, toma la sangre oxigenada desde los pulmones y la empuja a gran velocidad hacia el resto del cuerpo. Los conductos eferentes del ventrículo izquierdo son las arterias. La principal arteria de salida es la aorta e inmediatamente nacen las carótidas para asegurar un flujo adecuado de sangre hacia el cerebro. A través de la aorta, que se multiplica en bifurcaciones que componen caminos de menor calibre, se irrigan todos los órganos del cuerpo. A medida que el calibre disminuye, la sumatoria del área transversal crece y la presión junto a la velocidad de la sangre caen progresivamente. En estos lechos distales, las células recuperan el oxígeno y liberan sus desechos, producto de su actividad. Estas arteriolas se convierten entonces en vénulas que recogen la sangre cargada de CO_2 en un sistema venoso de gran capacidad. El ventrículo derecho toma esta sangre llamada habitualmente “sucia” y la impulsa hacia los pulmones por la arteria pulmonar. A través de la vena pulmonar, es el ventrículo izquierdo quien succiona la sangre oxigenada. Así se cierra el circuito serie de dos bombas sincrónicas. Este proceso se repite con cada latido cardíaco, o sea alrededor de 80 veces por minuto. Simultáneo con este funcionamiento mecánico de transporte se evidencia un control de la frecuencia cardíaca. El corazón se contrae mediante impulsos eléctricos comandados en forma autónoma y sincronizado por el sistema nervioso central. Es en forma eléctrica que estos estímulos recorren caminos especiales dentro del miocardio para producir la contracción y la eyección en forma eficiente y ordenada. Este sistema eléctrico permite ajustar la frecuencia cíclica de eyección cardíaca en función de la demanda. Varios sistemas de control realimentados utilizan diversos sensores y actuadores que permiten regular este ritmo. En una situación de equilibrio circulan alrededor de 5 litros de sangre por minuto a lo largo de todo el sistema circulatorio. Muchos mecanismos intervienen en este proceso circulatorio de ajuste y estabilidad. Por ejemplo, una demanda de mayor oxígeno se puede generar por la necesidad de realizar una actividad física. También puede provocarse por un cambio de la temperatura externa que obligue a un acomodamiento

1.2. POSICIONAMIENTO DEL CAMPO DE TRABAJO

térmico interno. El simple hecho de dormir modifica la frecuencia cardíaca. En cuanto al control de distribución, los vasos pueden dilatarse o contraerse para ajustar la presión sanguínea. Una dilatación local puede asegurar mayor cantidad de sangre hacia un órgano en particular que posea mayor demanda. O al revés, una contracción puede permitir ahorrar recursos que otro órgano demande. Finalmente se encuentran otras sustancias transportadas por la sangre y que forman canales de comunicación entre diferentes partes del cuerpo, así como por ejemplo el envío de hormonas para cumplir roles específicos.

Las arterias, además de cumplir el rol de conductoras de la sangre hacia la periferia, forman un sistema de transporte con lazos de control propios. Este sistema debe regular y asegurar la distribución de sangre en todo momento y cuidar también de su propia integridad haciendo frente al desgaste y al envejecimiento. La principal acción que conspira contra la estructura del sistema de conductos es la pulsatilidad presente en las ondas de presión y flujo generadas por el corazón. La onda de presión arterial medida en la raíz aórtica oscila entre valores diastólico/sistólico de 80/120 mmHg en cada latido. Cuando el ventrículo se contrae y eyecta la sangre hacia la aorta, la misma se expande para permitir almacenar el volumen de sangre que estaba dentro de la cavidad. Esta expansión elástica produce un almacenamiento de energía que es recuperada durante la fase de descanso. Así la aorta, la arteria elástica por excelencia, colabora en el amortiguamiento de la pulsatilidad cardíaca y ayuda al avance de la sangre en forma continua. De hecho, la presión media conserva siempre valores relativamente altos. La composición estructural de la aorta se modifica a medida que se progresa desde el corazón hacia la periferia. Esto tiene parcial relación con el hecho de que las células que forman la pared arterial están sometidas a estímulos diferentes [171]. Si inicialmente su composición incorpora principalmente materiales elásticos, como la elastina y el colágeno, a medida que se avanza en el árbol arterial la proporción de músculo liso vascular se incrementa. El músculo liso es un elemento activo que puede contraerse para modificar el calibre de un vaso. Un fenotipo de las células musculares también se encarga de producir fibras de elastina y colágeno. En las grandes arterias, su rol fue menospreciado, ya que su capacidad de contracción es limitado y queda opacado por la función elástica preponderante. Sin embargo, nuevas teorías revalorizan la acción del músculo liso en grandes arterias por su rol protector y por permitir modular la viscoelasticidad latido a latido [33, 6, 34]. En la periferia, este elemento activo regula estratégicamente la salida de flujo por las infinitas arteriolas, controlando la presión media. Así por ejemplo, ante una situación de peligro, la liberación de adrenalina produce una rápida contracción periférica que permite contar rápidamente con un aumento de la presión y disponer de mayores recursos para hacer frente a la señal de alarma. La elasticidad de las paredes ayuda a disminuir la pulsatilidad, atenuándola y reduciendo la velocidad del flujo. Los vasos en la periferia son de un calibre muy reducido. De hecho, para que el intercambio de sustancias en la periferia se produzca con normalidad, los glóbulos rojos suspendidos en la sangre deben desenrollarse y pasar lentamente por finas interfaces de intercambio. Es por eso que si se analiza al sistema circulatorio desde el punto de vista de una presión y flujo pulsátil de entrada y una presión disminuida y un flujo continuo en la periferia, se destaca la función amortiguadora del sistema vascular.

Otras dos escalas de observación merecen ser comentadas. En primera instancia, una escala macroscópica. La eyección cardiaca produce ondas de presión y flujo que se propagan por las arterias hacia la periferia. Estas ondas viajan a una velocidad finita y de hecho pueden encontrar sitios de reflexión. Estos fenómenos de propagación pueden ser asociados a una analogía eléctrica ligada a una línea distribuida de transmisión. Esta analogía fue ampliamente explotada en la literatura ya que permitió explicar algunos fenómenos muy particulares [42, 128]. Es así como la onda de presión cobra un carácter distribuido sobre el sistema, con una velocidad de propagación finita a través de las paredes. La velocidad de onda de pulso (VOP) se puede cuantificar estudiando dos sitios distantes en forma simultánea y su valor ronda los 10 m/s. Esta onda nace en la aorta ascendente, justo a la salida del ventrículo izquierdo, y viaja por conductos que se hacen cada vez más rígidos y se bifurcan permanentemente. Como en una línea de transmisión eléctrica, los cambios en la estructura de conducción y las bifurcaciones generan desacoples y ondas reflejas. Varios trabajos estudian el fenómeno de onda refleja y la analogía eléctrica del circuito vascular [42, 128]. Utilizando algunas simplificaciones y teniendo en cuenta las distancias de las principales bifurcaciones, se piensa que la forma de la onda de presión medida a la salida del corazón ya posee superpuesta en un período parte de la onda refleja que se sumó desde la periferia. Esta teoría ayudó a comprender y describir la morfología de las ondas de presión y flujo medidas a lo largo de su recorrido [128]. Se apoya en el carácter distribuido del sistema de conducción y aporta modelos que incluyen conceptos de impedancias, impedancias características, coeficientes de reflexión, coeficientes de propagación y amortiguamiento, entre otros. Más aún, la posibilidad de contar con una onda refleja que retorna hacia la fuente insinuó un efecto benéfico para el corazón. Cuando el ventrículo se contrae, eyecta sangre oxigenada a todas las células pero el efecto de torsión que realiza le impide nutrirse a si mismo. Es así como las arterias coronarias que alimentan al propio corazón funcionan a contrafase. La simple posibilidad de contar con un refuerzo desde la periferia que colabore con el flujo coronario durante la diástole es una idea atractiva que soporta la idea de la onda reflejada funcional. En este sentido, equipos de contrapulsación externa han sido desarrollados para explotar este fenómeno y mejorar la circulación coronaria en pacientes con insuficiencia cardíaca [115].

En segunda instancia, y desde una visión microscópica, se encuentra el comportamiento mecánico local de la pared arterial a nivel celular. Allí donde el análisis reológico de los tejidos y la sangre se integran al campo de la biología molecular. ¿Por qué este campo merece ser especialmente analizado? Tomando un ejemplo concreto, surge inmediatamente la respuesta a esta pregunta. Tanto mediciones clínicas como invasivas muestran que la edad es un factor que influye sobre la elasticidad de las arterias. Las arterias se rigidifican con el tiempo. En parte, producto del desgaste que produce su contracción cíclica. Pero además, hay otro fenómeno que afecta la funcionalidad de las arterias. Entre la sangre y la pared arterial se establece una interfaz. Algunas sustancias migran desde el fluido y penetran en la pared, mientras que al mismo tiempo son las células que conforman la pared las que liberan sustancias hacia el torrente. Todos los vasos del cuerpo poseen, en esa interfaz, una monocapa celular denominada endotelial. Las células endoteliales no realizan ningún

1.2. POSICIONAMIENTO DEL CAMPO DE TRABAJO

aporte mecánico. Sin embargo, son células que estratégicamente pueden sentir los niveles de tensión que la sangre está realizando en cada latido sobre la pared. El citoesqueleto de dichas células es sensible a deformaciones producidas por la sangre. Se piensa que la tensión y la tasa de cizallamiento son las principales variables mecánicas que las estimulan [144]. Estas células pueden producir sustancias vasoactivas en forma local. Es decir, ante un aumento de flujo, pueden producir sustancias que dilaten las arterias para controlar el cizallamiento sobre la pared y evitar lesiones. Esto es parte de la función endotelial y puede estudiarse clínicamente [52]. Además, cumplen otros roles fundamentales como su efecto anticoagulante. Colaboran también evitando que un líquido viscoso como la sangre, que permanentemente roza contra la pared, se adhiera y cause daño estructural. Por otro lado, son una especie de membrana que administra el pasaje de sustancias desde y hacia la sangre. Es conocido que algunas arterias desarrollan placas de ateroma. Las placas son en parte, el producto de una compleja migración de sustancias desde el lumen hacia el interior de la pared que produce un aumento de su masa. Esta migración se complementa con un fenómeno de oxidación que impide el retorno hacia el torrente sanguíneo y dispara el proceso de formación de la placa de ateroma. El efecto inicial frente a este engrosamiento, es la compensación elástica de la pared. Cuando esta llega a su límite máximo, la placa comienza a crecer hacia el centro del vaso perturbando el flujo. La peligrosidad de las placas reside fundamentalmente en su vulnerabilidad a la rotura. Evidentemente, la localización de las mismas es crucial. Una placa ubicada en una arteria coronaria que se lesiona dispara un fenómeno de coagulación interno que culmina en la creación de un trombo que obstruye completamente la arteria y deja sin irrigación a una parte del miocardio. Estos fenómenos de infarto son los más peligrosos para el sistema circulatorio y su incidencia sobre la mortalidad es ampliamente reconocida. Una placa ubicada en las carótidas puede provocar que parte de esos trombos terminen alojados en pequeñas arterias cerebrales causando daños irreparables sobre el cerebro. Estas son algunas de las razones por las cuales estudiar la biología molecular interviniente en el equilibrio vascular cobra importancia relevante. Se denomina mecanotransducción al proceso completo que realizan los sistemas celulares al interpretar un estímulo mecánico y disparar por múltiples caminos redundantes respuestas bioquímicas que producen sustancias o proteínas que actuarán, por ejemplo sobre el músculo liso, para corregir derivas y asegurar el equilibrio en el funcionamiento del conjunto.

Estos fenómenos patológicos vasculares pueden ser estudiados precozmente en el hombre [160]. Disponer de equipos que permitan evaluar la función vascular en forma precoz es muy alentador desde el punto de vista del diagnóstico. La rigidificación acelerada de arterias o la aparición de placas de ateroma en muchos casos no generan síntomas perceptibles. Es por eso que la enfermedad vascular es silente y se manifiesta en un estadio donde su reversión es dificultosa. Un método que permite cuantificar la VOP es medir simultáneamente en dos sitios distantes (ej. carótida y femoral) la onda de presión y registrar su morfología. Conociendo la distancia entre los sitios de medición e identificando los pies de onda, se puede estimar una velocidad de propagación promedio. Un valor de VOP aumentado ha mostrado ser un marcador precoz de rigidez arterial. En el caso de la función endotelial se puede estudiar el fenómeno de liberación de sustancias vasodilatadoras. Realizando una

oclusión de 5 minutos en la circulación de la arteria braquial se produce, al momento de la liberación, una hiperemia. El flujo aumenta considerablemente estimulando a las células endoteliales. Estas producen, entre otros, óxido nítrico, un potente vasodilatador. Registrando el aumento del diámetro de la arteria, en base al análisis de imágenes de ecografía, se puede estudiar la función endotelial mediada por aumento de flujo. Una dilatación insuficiente puede evaluarse como un marcador de disfunción endotelial que alerta sobre una situación patológica temprana. Detalles completos sobre esta última técnica pueden encontrarse en la siguiente referencia [66].

1.3. Arterias. Función y estructura. Estudios de viscoelasticidad.

En resumen, estudiar arterias implica separar dos aspectos centrales. Por un lado, analizar su estructura o composición. Por el otro, comprender su función o rol fisiológico. Las arterias están esencialmente compuestas por elastina, colágeno y músculo liso. La elastina y el colágeno son dos proteínas muy comunes en el cuerpo y presentes en casi todos los órganos. Ambos confieren una elasticidad a los vasos generalmente denominada pasiva. La elastina es un material mucho más distensible que el colágeno. Las células musculares pueden contraerse y modificar en forma activa la respuesta mecánica parietal. No sólo se debe tener en cuenta que a lo largo del árbol arterial los vasos cambian gradualmente de diámetro, sino que también las proporciones de estos tres elementos cambian. Pero la respuesta mecánica no es solamente una cuestión de proporciones [22, 172]. La organización de las fibras, sumado al hecho de que las células musculares al contraerse modifican la disposición general, le confieren al material de la pared arterial una complejidad adicional [170].

El planteo de modelos que describan la respuesta mecánica de la pared arterial debe tener en cuenta entonces, no sólo los aspectos estructurales como la suma de respuestas individuales de materiales y su disposición, sino también su rol funcional. Justamente, el hecho de que el músculo liso module permanentemente la elasticidad vascular lo convierte en un componente esencial del modelo.

Para estudiar cualquier material se recurre a diferentes tipos de ensayos, algunos sumamente complejos. En el caso de los materiales biológicos, estos ensayos poseen desafíos adicionales al trabajar con tejidos vivos. Evidentemente, al ensayar un espécimen que fue escindido de una arteria se deben intentar conservar condiciones cercanas a las fisiológicas en términos de temperatura, humedad y tensión. Un primer ensayo mecánico in-vitro simple, que puede realizarse para describir un material, es el de relajación. Se extrae una muestra del material a estudiar con una geometría conocida. Normalmente puede emplearse una forma de cinta. Se aplica entonces un estiramiento en forma de escalón (o en la práctica una rampa de carga) y se mantiene este estiramiento a lo largo del tiempo. En esta fase, se registra la fuerza que realiza el material para volver al equilibrio. A partir de la fuerza medida durante la relajación y la forma geométrica de la probeta se puede calcular la tensión ejercida por el material. Comúnmente, en el instante donde se produce el escalón en deformación, la tensión presenta un pico máximo seguido de un descenso hasta un equilibrio donde la

1.3. ARTERIAS. FUNCIÓN Y ESTRUCTURA.

tensión se estabiliza en torno a un valor asintótico. Las respuestas suelen ser diferentes para diferentes niveles de estiramiento. Los modelos que describen esta relajación se denominan modelos viscoelásticos. Estos buscan estudiar la respuesta elástica pura, donde se concentra el fenómeno de almacenamiento de energía, y la respuesta viscosa, donde se manifiesta la disipación de energía. La relajación queda determinada por el balance entre estos dos fenómenos y sólo puede analizarse en este tipo de ensayos dinámicos. Otras pruebas estáticas y de rotura se emplean para completar la identificación completa del material.

En el caso de las arterias, el material que las compone es heterogéneo y anisotrópico. La complejidad en el proceso de modelización aumenta al verificar además que el músculo liso dentro de la pared puede modificar las condiciones viscoelásticas del conjunto. Para que un ensayo in-vitro pueda reflejar la actividad completa de la pared arterial, es necesario asegurar la integridad del músculo, las condiciones de temperatura y humedad, y proveer de los nutrientes necesarios para que las células permanezcan con vida mientras se realiza el experimento. Aún con todos estos cuidados, el segmento vascular permanece aislado y no está en su ambiente fisiológico real. Es por eso que los ensayos in-vitro se concentran principalmente en describir la respuesta pasiva mecánica. Realizando ensayos de relajación en arterias, se observa un resultado muy particular. Lejos de describir un descenso exponencial, la relajación comienza desde un pico de tensión, descendiendo al inicio muy rápidamente y luego lentamente hacia la asíntota [27, 163]. También se observa que la respuesta es relativamente independiente de la velocidad de la rampa de carga [147, 1, 151]. Los modelos clásicos que intentan ajustar estas curvas de relajación se basan en ecuaciones diferenciales lineales. En la práctica, estas ecuaciones requieren varios coeficientes para asegurar una adaptación adecuada. Utilizando ciertas analogías circuitales, los fenómenos elásticos pueden asociarse a un componente elástico puro como un resorte y los fenómenos viscosos a un amortiguador. Combinando estos elementos, es posible encontrar un esquema circuitual análogo a la respuesta mecánica del segmento [174]. Idealmente, estos componentes deberán poder representar a los elementos constitutivos de la pared arterial, para así poder brindarles un sentido fisiológico.

Metodológicamente, el procedimiento de reconocimiento e identificación de un material consiste en adaptar los coeficientes de un modelo viscoelástico a la respuesta de relajación para diferentes niveles de tensión. Este procedimiento es complicado y a continuación se mencionan algunos aspectos a tener en cuenta. Las arterias deben ser cuidadosamente escindidas. Los sistemas de ajuste y agarre deben asegurar que las condiciones de borde no influyan demasiado sobre el segmento en ensayo. Las celdas de carga empleadas son normalmente muy sensibles, teniendo en cuenta las pequeñas fuerzas involucradas en los ensayos. Los segmentos deben permanecer humidificados y a temperatura controlada. Las relajaciones en arterias han mostrado ser muy lentas, y estos procesos se observan en ensayos prolongados de hasta una hora [84]. También se ha observado que antes de realizar los ensayos de relajación es necesario acondicionar al espécimen sometándolo a algunos estiramientos denominados preciclado. La influencia de este procedimiento sobre las mediciones debe ser estudiada ya que puede modificar las curvas de relajación. [44]. La adaptación del modelo a la curva de relajación medida se realiza habitualmente por algoritmos numéricos

de minimización de cuadrados. Una vez minimizado el error entre la curva de relajación que propone el modelo y la medida, los coeficientes deberán permitir reflejar características intrínsecas al material. En el caso de estudiar arterias, y para que el modelo permita predecir distintos comportamientos, los roles de la elastina, colágeno y músculo liso deberán quedar plasmados en el modelo.

Un enfoque diferente, pero complementario al de los ensayos in-vitro, es el estudio de la denominada fisiología integrativa. Este concepto permite estudiar al segmento arterial directamente in-situ dentro de un modelo experimental que inicialmente es en animales. Para poder medir variables como tensión y deformación, es necesario establecer un protocolo en animales donde se instrumenten los sensores sobre la pared vascular y se registre su actividad. Midiendo presión y diámetro, y asumiendo un modelo geométrico, se pueden calcular tensiones y deformaciones en la pared arterial. En estas circunstancias particulares, un ensayo de relajación es improbable. En vez de utilizar un estímulo externo en forma de escalón de estiramiento, se emplea directamente como estímulo la presión ejercida por el corazón en cada eyección en forma cíclica. Los estudios entonces se centran en un análisis en régimen permanente [101, 29]. Así surge el enfoque de estudiar un módulo elástico complejo, que responde al comportamiento elástico de la pared en función de la frecuencia. La onda de presión se descompone en armónicas utilizando herramientas ligadas a la teoría de Fourier, y se estudian las repercusiones de cada componente frecuencial sobre la señal de diámetro registrada. Asumir linealidad requiere respetar ciertas limitaciones metodológicas que deben tenerse presentes durante el ensayo. El módulo elástico complejo ahora describe el comportamiento de la pared en estado fisiológico, con el músculo liso inervado y funcionando a temperatura corporal y con sangre como fluido circulando. Debe tenerse en cuenta que las mediciones de presión y diámetro están sujetas al modelo geométrico empleado pero se independizan al convertirse en tensión y deformación. Los resultados de este estudio frecuencial muestran respuestas muy particulares para las arterias, donde la elasticidad estática (calculada a tensión y deformación media) es baja y se incrementa hasta alcanzar una meseta para altas frecuencias [95]. El hecho de que el módulo elástico complejo varíe en función de la frecuencia, confirma el carácter viscoelástico del material que compone la pared arterial. Nuevamente surgen modelos que, antes temporales y ahora en el dominio frecuencial, intentan describir las curvas medidas. Consecuentemente se pueden emplear, utilizando las ecuaciones diferenciales y la analogía mecánica con resortes y amortiguadores, modelos similares a los utilizados para describir las curvas de relajación. Por lo tanto, el desafío se plantea al asociar coeficientes del modelo con características propias del tejido.

Metodológicamente, la instalación de sensores en animales es un procedimiento quirúrgico muy complejo. Por un lado se debe contar con animales suficientemente grandes para que la instrumentación sea posible. En este trabajo, y siguiendo la experiencia previa de nuestro grupo [9, 24], se utilizan ovejas debido a la semejanza de su sistema circulatorio con el humano. El procedimiento se debe realizar en un quirófano que cuente con toda la aparatología tradicional en cirujías, desde equipos de anestesia, respiradores y material quirúrgico aséptico. Los sensores de presión de estado sólido normalmente se suturan a la pared de la arteria junto a cristales piezoeléctricos muy pequeños que registran simultáneamente el diámetro

por métodos de ultrasonido. Se pueden además instalar oclusores mecánicos para modificar los niveles de presión y suministrar distintos tipos de drogas vasoactivas para estudiar el comportamiento del músculo liso, entre otros. El objetivo de la experiencia es registrar las señales de tensión y deformación de un segmento arterial bajo diferentes circunstancias, como por ejemplo variaciones de presión, de frecuencia y activación o relajación del músculo liso. Estas señales deben alimentar a algoritmos numéricos de adaptación que permitan ajustar los parámetros del modelo propuesto. Evidentemente, esta sofisticada metodología depende no sólo de instalaciones especiales sino también de profesionales experimentados en veterinaria, ingeniería biomédica, medicina y técnicos en quirófano y recuperación.

1.4. Derivadas e integrales de orden fraccional

Muchos sistemas físicos han sido descritos utilizando ecuaciones diferenciales. Algunos sistemas utilizan ecuaciones simples, como ser las lineales ordinarias a coeficientes constantes, y otros sistemas más complejos se basan en derivadas parciales y términos no lineales. Al encontrar un sistema físico más complejo, como es el caso de sistemas biológicos, se tiende a incrementar la complejidad de las ecuaciones para permitir que los modelos describan con mayor fidelidad los datos medidos. Sin embargo, siempre surgen en medio de estas posibilidades complejas, modelos simples con pocos coeficientes pero muy conceptuales. Modelos elegantes. En paralelo aparecen críticas a estas opciones simples, enfatizando habitualmente un ajuste deficitario entre las señales medidas y la predicción del modelo. Sin embargo, muchos de estos modelos simples son los que permiten realizar un trabajo de docencia dentro del seno de la comunidad científica y ayudan a reflexionar desde un punto de vista más general el fenómeno específico bajo estudio. Así por ejemplo, un modelo muy sofisticado para describir la mecánica de la pared arterial que tenga en cuenta sus características biomoleculares y estructurales en detalle, puede contener decenas de coeficientes pero carecer de un real sentido fisiológico.

Por ejemplo, en lugar de utilizar ecuaciones diferenciales más complejas con términos no lineales o en derivadas fraccionales, se puede proponer otra opción que permita retornar hacia los fundamentos. Los tejidos blandos poseen características de los sólidos y de los líquidos. Específicamente, al describir estos materiales viscoelásticos en términos de tensión y deformación, se busca un operador matemático que permita reflejar el balance entre fenómenos elásticos y viscosos.

En 1695, L'Hôpital le escribe una carta a Leibniz, quien había inventado la notación $d^n y/dx^n$ para describir la derivada, donde lo interroga sobre qué sucedería si $n = 1/2$?. Leibniz respondió: "Entiendo que $d^{1/2}x$ sería igual a $x\sqrt{dx}$: x (en notación actual $d^{1/2}x/dx^{1/2} = 2\sqrt{x/\pi}$), una aparente paradoja de la cual algún día consecuencias útiles serán derivadas" [114]. Observe la recurrencia en la respuesta. La discusión creció con científicos de la talla de Lagrange, Euler y Fourier hasta culminar parcialmente en las definiciones de Liouville, Riemann, Grünwald y Letnikov en 1868.

Si tomamos por ejemplo la ecuación lineal de una recta y la derivamos, obtendremos una constante. Pero si permitimos que la derivada sea ahora de un orden no entero (fraccional),

los resultados pueden ser alentadores. Una derivada de orden $1/2$ de la misma recta produce una función proporcional a \sqrt{x} . Esta respuesta es intermedia entre la recta y la constante. Si el orden fuera $1/6$, la función resultante sería proporcional a $\sqrt[6]{x}$. Así se observa que la derivada fraccional con orden entre 0 y 1 describe curvas que gradualmente van desde la recta a una constante. ¿Por qué ahora no pensar en un orden por encima de la unidad o por debajo de cero? De hecho, una derivada de orden negativa como $d^{-1}y/dx^{-1}$ podría fácilmente asimilarse a una integral.

Esta teoría pertenece a un campo denominado cálculo fraccional. Sus aplicaciones han encontrado gran reconocimiento recientemente en sistemas físicos y biológicos [121]. Se reconoce que modelos basados en el cálculo fraccional son muy eficientes en término de adaptación con pocos coeficientes. Presentan además la ventaja de permitir integrar los a ecuaciones diferenciales de orden entero con gran facilidad. En términos de materiales viscoelásticos, ofrece ventajas únicas, como las de contar con un elemento que tenga un comportamiento elástico y viscoso simultáneo, controlado por el orden fraccional. El carácter recursivo propio de las definiciones resulta atractivo para representar estructuras fractales. Son muchos los intentos recientes de asociar comportamientos matemáticos y físicos a ecuaciones en derivadas fraccionales [20, 21].

Para que los modelos basados en el cálculo fraccional sean aplicables es necesario que las principales transformadas (Fourier y Laplace) amplíen su alcance y permitan integrar estos nuevos conceptos. Así resultan entonces modelos descritos por integro-derivadas fraccionales basados en respuestas temporales, y sus equivalentes transformados en el dominio de la frecuencia.

1.5. Interrogantes y desafíos. Hipótesis de trabajo.

Recientemente, los modelos basados en cálculo fraccional han sido aplicados con éxito a numerosas áreas de conocimiento incluyendo la física de materiales, química, bioquímica, electrónica y especialmente para describir polímeros y reología de tejidos [121]. El cálculo fraccional se refiere específicamente a analizar conceptos de derivación e integración que no están restringidos a ser de orden entero sino que pueden adoptar órdenes reales. El presente trabajo se plantea resolver el interrogante de saber si la mecánica parietal de las arterias puede ser representada por modelos basados en elementos descritos por derivadas e integrales de orden fraccional.

Algunos indicios son alentadores. Desde el punto de vista temporal, un elemento basado en una derivada fraccional de orden ν ofrecerá una respuesta al escalón del estilo potencial $t^{-\nu}$. En el dominio de la frecuencia ω esto implica un módulo complejo que sigue la forma ω^ν . Estos comportamientos son los típicamente observados en las respuestas mecánicas de arterias.

Pero al colocar un elemento basado en una derivada fraccional, surge la incertidumbre de conocer, por ejemplo, qué tipo de estructura se está describiendo. Sería entonces interesante encontrar matemáticamente un equivalente análogo compuesto por elementos conocidos (por ej.: resortes y amortiguadores) que ayuden a comprender el fenómeno de derivación

1.5. INTERROGANTES Y DESAFÍOS. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

fraccional desde un punto de vista estructural. Allí surgen entonces estructuras anidadas del estilo fractal. Considerando la particular disposición de las fibras de elastina y colágeno en arterias, entrelazadas por células contráctiles de músculo liso, esta alternativa surge como conceptualmente verosímil.

Desde el punto de vista del ensayo de relajación temporal, los modelos viscoelásticos de tejidos fueron descritos con éxito por la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal de Fung [84]. Esta teoría se basa en concebir al material con una memoria elástica que le permite expresar una tensión y una deformación producto del estiramiento actual y todo su pasado de deformación. El desafío consiste entonces en integrar a esta teoría conceptos de cálculo fraccional. De hecho, como se verá más adelante, una derivada fraccional es un operador no local. Toma información del pasado para calcular la derivada en un punto. Es interesante notar que no utiliza toda la información del pasado. A través de una integral de convolución, puede verse que el pasado es ponderado por una función de peso que depende del orden fraccional de integración. Este concepto adicional de memoria gradual puede colaborar en la explicación de la respuesta viscoelástica de un tejido, ya que la misma muestra ser dependiente principalmente de los eventos inmediatamente ocurridos e integrar paulatinamente la deformación pasada.

Analizar el comportamiento en el dominio de la frecuencia requiere que los operadores de derivación fraccional puedan ser generalizados. En el dominio de Laplace, la transformada de una función temporal $f(t)$ resulta en una función $F(s)$, donde s es una variable compleja. Obsérvese que la derivada de primer orden de $f(t)$ puede ser transformada como una multiplicación frecuencial en el dominio de Laplace como $s.F(s)$ y una de segundo orden como $s^2.F(s)$ (asumiendo condiciones iniciales nulas). Consecuentemente, es intuitivo pensar que una derivada de orden $1/2$ resultará en un producto como $s^{1/2}.F(s)$. Evidentemente, este tipo de manipulaciones requiere de un formalismo matemático que justifique la validez de la operación, limite el tipo de funciones con las que se puede trabajar y adopte condiciones iniciales pertinentes.

Por último surge el desafío de darle continuidad a la teoría viscoelástica desarrollada en el seno de nuestro grupo de trabajo en mecánica arterial. El presente trabajo de investigación se inserta luego de la presentación de cuatro tesis de doctorado, tres en la Universidad de Buenos Aires y una en Francia [4, 23, 88, 5]. En las mismas se trabajó en los conceptos de viscoelasticidad arterial, se plantearon ecuaciones constitutivas para describir la mecánica parietal, se analizó la respuesta en frecuencia de la pared, se validaron experimentalmente varios modelos en animales y se trabajó en la integración de la mecánica parietal dentro del sistema cardiovascular completo. Se plantea entonces el objetivo de aportar una alternativa para la modelización de la viscoelasticidad parietal en arterias, complementando así los numerosos resultados obtenidos y publicados a lo largo de 2 décadas por nuestro grupo de investigación.

1.6. Objetivos

La hipótesis de esta tesis se basa en demostrar que modelos basados en derivadas e integrales de orden fraccional pueden ser aplicados con éxito para describir la mecánica parietal de las arterias. Más aún, estos modelos no sólo serán pertinentes desde el punto de vista del ajuste de sus parámetros y sus curvas con los resultados medidos, sino que permitirán asociar sus coeficientes a características propias de los materiales constitutivos. Dichos modelos tendrán un número reducido de coeficientes pero ligados conceptual y fisiológicamente al tejido descrito. Así entonces, la teoría del cálculo fraccional deberá quedar integrada dentro de conceptos de viscoelasticidad en arterias de manera sólida y contundente para que la misma se convierta en una alternativa real a la hora de describir la mecánica arterial.

Los objetivos principales son entonces:

- Plantear modelos viscoelástico para describir la mecánica parietal de arterias utilizando la teoría de cálculo fraccional.
- Comparar los modelos nuevos con los existentes. Evaluar y enumerar las ventajas y desventajas de cada uno.
- Validar los modelos con ensayos de relajación in-vitro en segmentos de arterias. Analizar los resultados y las limitaciones. Interpretar los coeficientes y asociarlos a características del tejido en cuestión.
- Validar los modelos viscoelásticos en el dominio de la frecuencia estudiando el módulo elástico complejo en animales in-vivo. Analizar los resultados y las limitaciones. Interpretar los coeficientes y asociarlos a características del tejido en cuestión.
- Desarrollar los algoritmos de adaptación necesarios para ajustar los coeficientes de los modelos matemáticos planteados con los resultados medidos.
- Asociar los modelos viscoelásticos fraccionales planteados a la estructura y función de la pared arterial.

Los objetivos secundarios son:

- Describir la teoría de cálculo fraccional desde un punto de vista matemático formal para ser aplicada en la resolución de ecuaciones integro-diferenciales de orden real.
- Extender las herramientas de cálculo aplicadas, incluyendo la transformada de Fourier y Laplace, para permitir estudiar dichas ecuaciones en el dominio frecuencial.
- Desarrollar y describir un nuevo elemento viscoelástico basado en la teoría del cálculo fraccional que pueda ser integrado a circuitos de resortes y amortiguadores clásicos.
- Generalizar la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal de Fung incluyendo estos elementos dentro de las ecuaciones constitutivas.

- Plantear y proponer perspectivas de trabajo para futuros protocolos. Analizar las posibilidades de validar los modelos en forma no invasiva en seres humanos.

Este último punto plantea, dentro de las perspectivas, el objetivo final de cualquier modelo aplicado a la caracterización de la respuesta mecánica en arterias: contar con la posibilidad de predecir para permitir brindar un diagnóstico precoz de la génesis de la enfermedad vascular y brindarle al paciente la posibilidad de recibir un tratamiento preventivo. Así, no solo los resultados del presente trabajo colaborarán a un mejor entendimiento de los procesos ligados a la enfermedad vascular, sino que permitirán idealmente ser aplicados en la clínica médica. Este y otros puntos se discutirán oportunamente a lo largo del texto.

1.7. Organización y estructura del texto

El texto está organizado en 8 capítulos de tal manera de contestar al interrogante planteado y permitir verificar la hipótesis de trabajo. En el capítulo 2 se presentan las nociones de cálculo fraccional. Debido a la dificultad manifiesta en hallar textos sobre cálculo fraccional, el capítulo busca ser una referencia en este tema con detalles de rigor matemático, presentando la teoría de derivación e integración de orden entero y su generalización al orden fraccional. El capítulo 2 fue redactado integrando la bibliografía disponible para sentar una referencia en español sobre el tema. En el capítulo 3 se presenta el cálculo fraccional de una forma más aplicada, integrándolo a la transformada de Fourier y Laplace. Aquí se enfoca el tema del cálculo fraccional desde un punto de vista aplicado y se brindan algoritmos numéricos que permiten el cálculo de derivadas e integrales de orden fraccional utilizando una computadora.

Una vez concluido el sustento matemático del cálculo fraccional, el capítulo 4 introduce la teoría de biomecánica arterial haciendo hincapié inicialmente en las características viscoelásticas propias de las arterias y avanzando hacia su función dentro del sistema circulatorio. Este capítulo no sólo describe los componentes y características estructurales de la pared arterial, así como los modelos que surgen en la bibliografía para describirlas, sino que también detalla las técnicas y ensayos utilizados en la práctica para cuantificarlas. Así surgen ensayos in-vitro y otros, dentro de la denominada fisiología integrativa, realizados sobre animales vivos. Es un capítulo que alterna entre fisiología, ensayo de materiales y biomecánica. Presenta una metodología basada en ensayos uniaxiales de relajación in-vitro de arterias humanas y ensayos que incluyen el cálculo del módulo elástico complejo in-vivo a partir de mediciones de presión y diámetro en arterias de ovejas. Estas técnicas serán las empleadas para describir la respuesta mecánica de la pared arterial desde diferentes enfoques, con ventajas y limitaciones propias de cada procedimiento.

Los capítulos anteriores se pueden resumir dentro de una unidad de fundamentos. Aquí entonces comienzan las aplicaciones. El capítulo 5 describe la generalización de modelos de elementos discretos (resortes y amortiguadores) hacia modelos que contienen elementos basados en derivadas de orden fraccional. Se incluyen además algunas simulaciones numéricas. Los contenidos fundamentales del capítulo fueron recientemente aceptados para

publicación [62]. Allí se define al elemento fraccional denominado *spring-pot* y se describe su comportamiento temporal y frecuencial para ser incluido en la teoría viscoelástica tradicional.

Los capítulos 6 y 7 son prácticamente dos trabajos paralelos autocontenidos. Poseen su propia introducción, una descripción detallada de la metodología empleada en los ensayos, los resultados y la conclusión. Aquí se integran los desafíos en la modelización de la viscoelasticidad en arterias junto con las posibilidades que ofrece el cálculo fraccional como herramienta alternativa. El capítulo 6 presenta ensayos de relajación en segmentos de arterias humanas in-vitro y el capítulo 7 un estudio del módulo elástico complejo in-vivo en ovejas. El capítulo 7 contiene en parte la discusión de los resultados publicados recientemente sobre los ensayos en ovejas y modelos fraccionales [61]. En estos dos capítulos se proponen modelos basados en derivadas de orden fraccional para describir viscoelasticidad en arterias, se los valida experimentalmente y se discuten sus limitaciones. El objetivo es presentar estos modelos alternativos para describir la mecánica arterial, discutir las ventajas que presentan estos métodos y cómo se integran dentro de los modelos preexistentes. En cada caso se analizan ventajas y desventajas, se estudian los coeficientes de los modelos adaptados, su pertinencia en virtud del material descrito y se desmenuzan los resultados durante la discusión.

En el capítulo 8 se realiza una discusión general donde confluyen reflexiones sobre los modelos aplicados, se integran los dos capítulos anteriores y se analizan ventajas y limitaciones de cada alternativa. Al final del capítulo se plantean las perspectivas de trabajos futuros que permitirán ampliar el alcance del presente trabajo.

A lo largo del texto se prestó especial atención en citar referencias adcaudas para cada tema. Se eligieron las publicaciones más relevantes y con mejor impacto. Las citas aparecerán en las frases correspondientes por orden de relevancia según consideraciones propias del autor. Las referencias se listan a partir de la pág. 219 por orden alfabético.

Capítulo 2

Nociones de cálculo fraccional

Cuando se realiza en análisis matemático la presentación de la definición de derivadas de distinto orden d/dx , d^2/dx^2 , d^3/dx^3 , la misma se realiza con derivadas de orden entero. Ahora bien, por qué no preguntarse si existen derivadas de órdenes fraccionales como por ejemplo $d^{\sqrt{2}}/dx^{\sqrt{2}}$. En breve, resultará natural observar a d^{-1}/dx^{-1} como una integral definida disfrazada de derivada de orden negativo. Evidentemente, las interpretaciones geométricas de las derivadas de orden entero positivo, resultaron suficientemente atractivas para que las fraccionales queden en un segundo plano.

El objetivo de este capítulo no es menor y consiste en presentar la definición de derivadas fraccionales, sus propiedades fundamentales y sus aplicaciones físicas. Su representación geométrica es mucho más misteriosa, sin ser menos atractiva e interesante. Luego, se utilizará la transformada de Laplace para convertir a una derivada fraccional d^q/dx^q en un operador práctico y aplicarlo a problemas de ingeniería.

La teoría detrás de este apartado es mucho más extensa que la aquí presentada. El mismo busca ser una recopilación de un trabajo de búsqueda e investigación sobre un tema original y muchas veces poco conocido. Los resultados serán aplicados en la modelización viscoelástica de la pared arterial, que conforma la base original de la presente tesis. Sobre este punto aparece una reflexión de Heaviside de 1985: "... este es un resultado fundamentalmente simple de la diferenciación fraccional ... pero el lector presumiblemente no pueda comprender la idea de derivadas fraccionales aún."

2.1. Revisión histórica

El concepto de integración y diferenciación en órdenes no enteros es un tema antiguo. Los intereses en este tema datan de Leibniz GW y una carta enviada a L'Hospital en 1695 donde nacieron también las ideas clásicas del cálculo. Las primeras intervenciones más sistemáticas se realizaron a principios del siglo XIX por Liouville, Riemann y Holmgren, aunque seguramente participaron con anterioridad Lagrange y Euler.

Fue Liouville [118] quien expandió funciones en series de exponenciales y definió la derivada q -ésima operando sobre cada término pensando en q como un entero. Riemann

[146] propuso una definición diferente que involucraba una integral definida y permitía la expansión en una serie con términos de potencias no enteras. Evidentemente fueron Grünwald y Krug quienes unificaron la teoría de Liouville y Riemann. Grünwald [98], preocupado por las restricciones de Liouville, adoptó como punto de partida la definición de derivada como el límite del cociente de la diferencia y concluyó en las fórmulas diferenciales-integrales de orden q . Krug [110], trabajando con la integral de Cauchy para derivadas ordinarias, mostró que la integral definida de Riemann podía ser interpretada con un límite inferior finito, y no como aparecía en la definición de Liouville tendiendo a infinito. Ambas definiciones se describirán en detalle en este capítulo.

En paralelo aparecieron algunas aplicaciones de las derivadas fraccionales, conducidas por Abel en 1823, Boole en 1897, Heaviside en 1920 y Gemant en 1936 entre otros. Las aplicaciones se multiplicaron en el siglo XX con nombres como Weyl y Hardy en 1917, Littlewood WN 1925, Kober en 1940, Kuttner en 1953, Erdélyi en 1954, Osler en 1970 y Riesz en 1949. Aplicaciones reológicas aparecieron con Scott Blair en 1947, Shermergor en 1966, Caffyn en 1949 y Graham en 1961. Otras aplicaciones en electroquímica, física química y problemas generales de transporte se sucedieron. Una detallada cronología de las mismas, junto con los principales hallazgos, puede encontrarse en un libro del Profesor Bertram Ross de la Universidad de New Haven.

2.2. Propiedades de la función Gamma

La función Gamma $\Gamma(x)$ y sus propiedades serán aplicadas a lo largo del capítulo en múltiples ocasiones. Por esta razón resumiremos sus principales características y propiedades a continuación. Información más detallada puede hallarse en cualquier libro de cálculo avanzado, junto a las demostraciones correspondientes.

Una definición de la función $\Gamma(x)$ brindada por Euler es la siguiente:

$$\Gamma(x) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{N! N^x}{x(x+1)(x+2) \dots (x+N)} \quad (2.1)$$

Aunque la versión más conocida es la transformación a través de una integral

$$\Gamma(x) = \int_0^{\infty} y^{x-1} e^{-y} dy, \quad x > 0 \quad (2.2)$$

su limitación principal reside en la condición $x > 0$. Una integración por partes de 2.2 resulta en la relación de recurrencia

$$\Gamma(x+1) = x\Gamma(x) \quad (2.3)$$

que constituye la propiedad más importante de la función Gamma. Observando 2.2 podemos verificar que

$$\Gamma(1) = 1 \quad (2.4)$$

2.2. PROPIEDADES DE LA FUNCIÓN GAMMA

y entonces utilizando la ecuación de recurrencia 2.3 para $n > 0$ y entero, se obtiene

$$\Gamma(n+1) = n\Gamma(n) = n(n-1)\Gamma(n-1) = \dots = n(n-1)\dots 2.1.\Gamma(1) = n! \quad (2.5)$$

Para extender la definición de la función Gamma hacia los negativos se puede escribir a partir de la ecuación de recurrencia 2.3

$$\Gamma(x-1) = \frac{\Gamma(x)}{x-1} \quad (2.6)$$

A partir de esta expresión se observa que $\Gamma(0)$ es infinito (reemplace $x = 1$ en 2.6), y para todos los negativos enteros. Sin embargo, cocientes entre funciones Gamma negativas son finitos. Siendo n y N positivos,

$$\frac{\Gamma(-n)}{\Gamma(-N)} = (-N)(-N+1)\dots(-n-2)(-n-1) = (-1)^{N-n} \frac{N!}{n!} \quad (2.7)$$

El recíproco $1/\Gamma(x)$ es función y finito para todo x como se observa en la figura 2.1. Note la

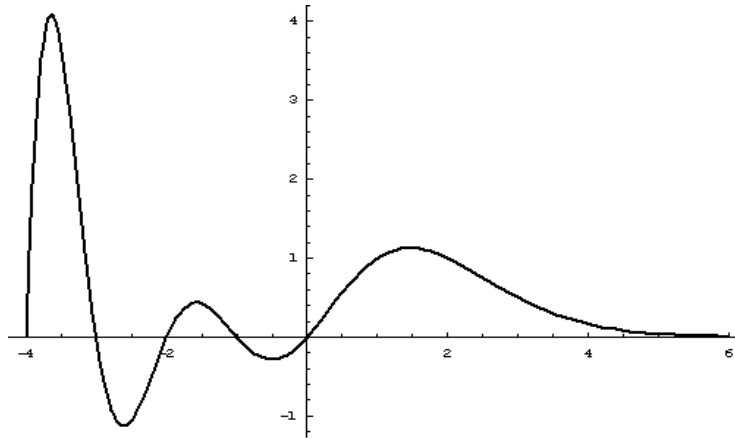


Figura 2.1: El recíproco de la función Gamma: $1/\Gamma(x)$.

alternancia de signo para los valores negativos y los cruces por cero en los enteros negativos. La tendencia asintótica a cero para los positivos puede aproximarse por

$$\frac{1}{\Gamma(x)} \sim \frac{x^{\frac{1}{2}-x}}{\sqrt{2\pi}} e^x, \quad x \rightarrow \infty \quad (2.8)$$

La función para $\Gamma(\frac{1}{2} + n)$ y $\Gamma(\frac{1}{2} - n)$ resultan múltiplos de $\sqrt{\pi}$:

$$\Gamma\left(\frac{1}{2}\right) = \sqrt{\pi}$$

$$\begin{aligned}\Gamma\left(\frac{1}{2} + n\right) &= \frac{(2n)!\sqrt{\pi}}{4^n n!} \\ \Gamma\left(\frac{1}{2} - n\right) &= \frac{(-4)^n n! \sqrt{\pi}}{(2n)!}\end{aligned}$$

Dos propiedades útiles de la función Gamma son la reflexión:

$$\Gamma(-x) = \frac{-\pi \csc(\pi x)}{\Gamma(x+1)} \quad (2.9)$$

y la de duplicación

$$\Gamma(2x) = \frac{4^x \Gamma(x) \Gamma(x + \frac{1}{2})}{2\sqrt{\pi}} \quad (2.10)$$

Más adelante se utilizará también la siguiente igualdad

$$\frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} = \frac{(-1)^j}{j!} \sum_{m=0}^j S_j^{(m)} q^m \quad (2.11)$$

donde $S_j^{(m)}$ es un número Stirling de primer tipo, definido por la siguiente recurrencia

$$S_{j+1}^{(m)} = S_j^{(m-1)} \quad S_0^{(m)} = S_j^{(0)} = 0 \quad , S_0^{(0)} = 1 \quad (2.12)$$

Observando el desarrollo en serie 2.12 comprobamos que el cociente de la ecuación 2.11 es una función finita para valores finitos de q y j .

La ecuación 2.11 brinda una forma de calcular el cociente $\Gamma(j-q)/\Gamma(-q)$. El otro cociente $\Gamma(j-q)/\Gamma(j+1)$ también es interesante. Este cociente se puede expresar como una expansión asintótica:

$$\frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} \sim j^{-1-q} \left[1 + \frac{q[q+1]}{2j} + O(j^{-2}) \right], \quad j \rightarrow \infty \quad (2.13)$$

que establece que el límite de $j^{q+1}\Gamma(j-q)/\Gamma(j+1)$ para $j \rightarrow \infty$ es la unidad.

También se puede demostrar que

$$\lim_{j \rightarrow \infty} \left[j^{c+q+1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} \right] = \lim_{j \rightarrow \infty} \left[j^{c+q} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j)} \right] = \begin{cases} +\infty & c > 0 \\ 1 & c = 0 \\ 0 & c < 0 \end{cases} \quad (2.14)$$

La expresión 2.11 puede ser interpretada además como un coeficiente binomial utilizando la propiedad de reflexión

$$\frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} = \binom{j-q-1}{j} = (-1)^j \binom{q}{j} \quad (2.15)$$

2.2. PROPIEDADES DE LA FUNCIÓN GAMMA

A partir de esta expresión binomial se puede obtener

$$\sum_{j=0}^n \binom{j-q-1}{j} = \binom{n-q}{n} \quad (2.16)$$

y

$$\sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} = \frac{\Gamma(N-q)}{\Gamma(1-q)\Gamma(N)} \quad (2.17)$$

que luego de una multiplicación por $-q$ resulta

$$\sum_{j=1}^n \binom{j-q-1}{j-1} = \binom{n-q}{n-1} \quad (2.18)$$

y

$$\sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j)} = \frac{-q\Gamma(N-q)}{\Gamma(2-q)\Gamma(N-1)} \quad (2.19)$$

Finalmente, se utiliza la conocida sumatoria

$$\sum_{k=0}^j \binom{q}{k} \binom{Q}{j-k} = \binom{q+Q}{j} \quad (2.20)$$

y se convierte en la identidad

$$\sum_{k=0}^j \frac{\Gamma(q+1)\Gamma(p+1)\Gamma(j+1)}{\Gamma(q-k+1)\Gamma(k+1)\Gamma(p-q+k+1)\Gamma(j-k+1)} = \frac{\Gamma(p+j+1)}{\Gamma(p-q+j+1)} \quad (2.21)$$

colocando $Q = p - q + j$ y multiplicando por $\Gamma(j+1)$. Nuevamente, la relación binomial

$$\sum_{j=0}^n \binom{j-q-1}{j-m} = \binom{n-q}{n-m} \quad (2.22)$$

a partir de 2.16 resulta

$$\sum_{j=0}^n \binom{j-q-1}{j} \binom{j}{m} = \binom{m-q-1}{m} \binom{n-q}{n-m} \quad (2.23)$$

Una expresión que se utilizará más adelante.

2.3. Diferenciación e integración de orden entero

Muchos de los resultados sobre derivadas e integrales de orden fraccional, están basados en la teoría clásica generalizada sobre derivadas e integrales de orden entero. Esta sección busca establecer la nomenclatura y la teoría básica que luego se generalizará para órdenes fraccionales.

2.3.1. Simbolismo

La derivada enésima de una función f se denota clásicamente como

$$\frac{d^n f}{dx^n}$$

Como la integración indefinida es la operación inversa, se puede asociar a

$$\frac{d^{-1} f}{[dx]^{-1}}$$

Sin embargo es necesario estipular el límite inferior de la integral para que la misma quede completamente especificada. Entonces se define

$$\frac{d^{-1} f}{[dx]^{-1}} = \int_0^x f(y) dy$$

Para una integración de segundo orden tenemos

$$\frac{d^{-2} f}{[dx]^{-2}} = \int_0^x dx_1 \int_0^{x_1} f(x_0) dx_0$$

y en general

$$\frac{d^{-n} f}{[dx]^{-n}} = \int_0^x dx_{n-1} \int_0^{x_{n-1}} dx_{n-2} \dots \int_0^{x_2} dx_1 \int_0^{x_1} f(x_0) dx_0$$

Si el límite inferior es distinto de cero, se utiliza la identidad

$$\int_a^x f(y) dy = \int_0^{x-a} f(y+a) dy$$

y se define

$$\frac{d^{-1} f}{[d(x-a)]^{-1}} = \int_a^x f(y) dy$$

2.3. DIFERENCIACIÓN E INTEGRACIÓN DE ORDEN ENTERO

que en forma genérica resulta

$$\frac{d^{-n} f}{[d(x-a)]^{-n}} = \int_a^x dx_{n-1} \int_a^{x_{n-1}} dx_{n-2} \dots \int_a^{x_2} dx_1 \int_a^{x_1} f(x_0) dx_0$$

Como en las próximas secciones se generalizará esta expresión para órdenes negativos y hasta fraccionales, es importante recordar que por ejemplo

$$\frac{d^{-1} f}{[d(x-a)]^{-1}} \neq \frac{d^{-1} f}{[dx]^{-1}}$$

Se utilizará también la simbología abreviada $f^{(n)}$ para $d^n f/[dx]^n$ y si la integración tiene el límite inferior indefinido y arbitrario se escribirá

$$f^{(-n)} = \int_{a_n}^x dx_{n-1} \int_{a_{n-1}}^{x_{n-1}} dx_{n-2} \dots \int_{a_2}^{x_2} dx_1 \int_{a_1}^{x_1} f(x_0) dx_0$$

Finalmente, y para simplificar las expresiones, $f(x)$ se escribirá directamente f evitando incluir la variable x .

2.3.2. Definiciones

Se expresan a continuación las derivadas y las integrales como cocientes de diferencias. De esta forma surge una única expresión genérica para ambas y de orden arbitrario.

La definición de una derivada como cociente de diferencias es

$$\frac{d^1 f}{dx^1} = \frac{d}{dx} f(x) = \lim_{\delta x \rightarrow 0} [\delta x]^{-1} [f(x) - f(x - \delta x)]$$

En forma similar, y si los límites existen,

$$\frac{d^2 f}{dx^2} = \lim_{\delta x \rightarrow 0} [\delta x]^{-2} [f(x) - 2f(x - \delta x) + f(x - 2\delta x)]$$

y

$$\frac{d^3 f}{dx^3} = \lim_{\delta x \rightarrow 0} [\delta x]^{-3} [f(x) - 3f(x - \delta x) + 3f(x - 2\delta x) - f(x - 3\delta x)]$$

En forma genérica se puede escribir

$$\frac{d^n f}{dx^n} = \lim_{\delta x \rightarrow 0} \left\{ [\delta x]^{-n} \sum_{j=0}^n (-1)^j \binom{n}{j} f(x - j \cdot \delta x) \right\}$$

Si la derivada enésima existe, estos límites definen la derivada mientras δx tiende a cero sobre el eje continuo real en forma irrestricta. Para unificar esta expresión con la de integración se

necesita restringir este límite continuo hacia cero en pasos discretos. Se eligen entonces estos pasos $\delta_N x = [x - a]/N$, $N = 1, 2, \dots$ donde a es un número menor que x y está relacionado con el límite inferior. Entonces, si el límite continuo existe, el restringido en pasos discretos también y la derivada enésima se puede escribir como

$$\frac{d^n f}{dx^n} = \lim_{\delta_N x \rightarrow 0} \left\{ [\delta_N x]^{-n} \sum_{j=0}^n (-1)^j \binom{n}{j} f(x - j \cdot \delta_N x) \right\}$$

Como $\binom{n}{j} = 0$ si $j > n$ cuando n es entero, entonces

$$\frac{d^n f}{dx^n} = \lim_{\delta_N x \rightarrow 0} \left\{ [\delta_N x]^{-n} \sum_{j=0}^n (-1)^j \binom{n}{j} f(x - j \cdot \delta_N x) \right\}$$

Finalmente

$$\boxed{\frac{d^n f}{dx^n} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{x - a}{N} \right]^{-n} \sum_{j=0}^{N-1} (-1)^j \binom{n}{j} f \left(x - j \cdot \left[\frac{x - a}{N} \right] \right) \right\}} \quad (2.24)$$

Para el caso de las integrales, se cuenta con la definición clásica de la suma de Riemann y la nomenclatura preestablecida:

$$\begin{aligned} \frac{d^{-1} f}{[d(x - a)]^{-1}} &= \int_a^x f(y) dy \\ &= \lim_{\delta_N x \rightarrow 0} \{ \delta_N x [f(x) + f(x - \delta_N x) + f(x - 2\delta_N x) + \dots + f(a + \delta_N x)] \} \\ &= \lim_{\delta_N x \rightarrow 0} \left\{ \delta_N x \sum_{j=0}^{N-1} f(x - j\delta_N x) \right\} \end{aligned}$$

donde se vuelven a utilizar pasos discretos $\delta_N x = [x - a]/N$, $N = 1, 2, \dots$. La aplicación a una integral doble resultaría

$$\begin{aligned} \frac{d^{-2} f}{[d(x - a)]^{-2}} &= \int_a^x dx_1 \int_a^{x_1} f(x_0) dx_0 \\ &= \lim_{\delta_N x \rightarrow 0} \{ [\delta_N x]^2 [f(x) + 2f(x - \delta_N x) + 3f(x - 2\delta_N x) + \dots + Nf(a + \delta_N x)] \} \\ &= \lim_{\delta_N x \rightarrow 0} \left\{ [\delta_N x]^2 \sum_{j=0}^{N-1} [j + 1] f(x - j\delta_N x) \right\} \end{aligned}$$

2.3. DIFERENCIACIÓN E INTEGRACIÓN DE ORDEN ENTERO

Para el caso de una integración triple

$$\begin{aligned} \frac{d^{-3}f}{[d(x-a)]^{-3}} &= \int_a^x dx_2 \int_a^{x_2} dx_1 \int_a^{x_1} f(x_0) dx_0 \\ &= \lim_{\delta_N x \rightarrow 0} \left\{ [\delta_N x]^3 \sum_{j=0}^{N-1} \frac{[j+1][j+2]}{2} f(x - j\delta_N x) \right\} \end{aligned}$$

Se observan los coeficientes que se fueron formando, todos positivos, del estilo $\binom{j+n-1}{j}$, donde n es el orden de la integral. Entonces, generalizando

$$\frac{d^{-n}f}{[d(x-a)]^{-n}} = \lim_{\delta_N x \rightarrow 0} \left\{ [\delta_N x]^n \sum_{j=0}^{N-1} \binom{j+n-1}{j} f(x - j\delta_N x) \right\}$$

que se puede escribir como

$$\boxed{\frac{d^{-n}f}{[d(x-a)]^{-n}} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{x-a}{N} \right]^n \sum_{j=0}^{N-1} \binom{j+n-1}{j} f \left(x - j \cdot \left[\frac{x-a}{N} \right] \right) \right\}} \quad (2.25)$$

Si se comparan las ecuaciones 2.24 con 2.25 junto con la ecuación (2.15) derivada del coeficiente binomial en el apartado sobre la función Gamma

$$(-1)^j \binom{n}{j} = \binom{j-n-1}{j} = \frac{\Gamma(j-n)}{\Gamma(-n)\Gamma(j+1)}$$

se puede observar que son idénticas. Más aun, se pueden escribir como

$$\boxed{\frac{d^q f}{[d(x-a)]^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{[x-a]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} f \left(x - j \cdot \left[\frac{x-a}{N} \right] \right) \right\}} \quad (2.26)$$

donde q es un entero positivo o negativo. Esta expresión será la utilizada más adelante para la generalización de las derivadas e integrales de orden fraccionario.

2.3.3. Derivadas compuestas para órdenes enteros mixtos

Esta sección está dedicada a estudiar los conceptos de derivación e integración múltiple, utilizando las siguientes identidades:

$$\frac{d^n}{[dx]^n} \left\{ \frac{d^N f}{[dx]^N} \right\} = \frac{d^{n+N} f}{[dx]^{n+N}} = \frac{d^N}{[dx]^N} \left\{ \frac{d^n f}{[dx]^n} \right\} \quad (2.27)$$

y

$$\frac{d^{-n}}{[d(x-a)]^{-n}} \left\{ \frac{d^{-N} f}{[d(x-a)]^{-N}} \right\} = \frac{d^{-n-N} f}{[d(x-a)]^{-n-N}} = \frac{d^{-N}}{[d(x-a)]^{-N}} \left\{ \frac{d^{-n} f}{[d(x-a)]^{-n}} \right\} \quad (2.28)$$

que son validas cuando n y N son positivas, se analizará si para los casos donde los signos resultan mixtos o sea:

$$\frac{d^{-n}}{[d(x-a)]^{-n}} \left\{ \frac{d^N f}{[d(x-a)]^N} \right\} \quad (2.29)$$

$$\frac{d^N}{[d(x-a)]^N} \left\{ \frac{d^{-n} f}{[d(x-a)]^{-n}} \right\} \quad (2.30)$$

el resultado es el intuitivamente esperado:

$$\frac{d^{N-n} f}{[d(x-a)]^{N-n}} \quad (2.31)$$

Se comienza entonces integrando una derivada.

Utilizando la notación $f^{(n)} = d^n f/dx^n$ y tomando una función f que es al menos derivable N veces ($N \geq 1$), entonces con la ecuación 2.27 y utilizando el teorema fundamental del cálculo para integrarla una vez resulta

$$\frac{d^{-1} f^{(N)}}{[d(x-a)]^{-1}} = f^{(N-1)}(x) - f^{(N-1)}(a)$$

Si se integra nuevamente entre a y x , y se supone que $N \geq 2$ se obtiene

$$\frac{d^{-2} f^{(N)}}{[d(x-a)]^{-2}} = f^{(N-2)}(x) - f^{(N-2)}(a) - [x-a] f^{(N-1)}(a)$$

Si repetimos este procedimiento n veces y se supone que $N \geq n$ se concluye en

$$\frac{d^{-n} f^{(N)}}{[d(x-a)]^{-n}} = f^{(N-n)}(x) - \sum_{k=0}^{n-1} \frac{[x-a]^k}{k!} f^{(N+k-n)}(a)$$

donde si se coloca $n = N$ y $f^{(0)}(x) = f(x)$ se puede deducir la serie de Taylor

$$f(x) = \sum_{k=0}^{n-1} \frac{[x-a]^k}{k!} f^{(k)}(a) + R_n$$

donde el resto R_n quedó expresado como la integral n -veces de la derivada enésima de f .

$$R_n = \frac{d^{-n} f^{(n)}}{[d(x-a)]^{-n}}$$

2.3. DIFERENCIACIÓN E INTEGRACIÓN DE ORDEN ENTERO

Ahora se verifica qué sucede al derivar una integral.

Partiendo de la integral

$$\frac{d^{-1}f}{[d(x-a)]^{-1}} = \int_a^x f(y)dy = f^{(-1)}(x) - f^{(-1)}(a)$$

se puede repetir esta operación obteniendo

$$\frac{d^{-n}f}{[d(x-a)]^{-n}} = f^{(-n)}(x) - \sum_{k=0}^{n-1} \frac{[x-a]^k}{k!} f^{(k-n)}(a)$$

Se realiza a continuación una primera derivada y se utiliza el teorema de Leibniz para derivar una integral

$$\frac{d}{d(x-a)} \frac{d^{-n}f}{[d(x-a)]^{-n}} = f^{(1-n)}(x) - \sum_{k=1}^{n-1} \frac{[x-a]^{k-1}}{(k-1)!} f^{(k-n)}(a) \quad (2.32)$$

Luego de N derivadas se concluye en la ecuación

$$\frac{d^N}{d(x-a)^N} \frac{d^{-n}f}{[d(x-a)]^{-n}} = f^{(N-n)}(x) - \sum_{k=N}^{n-1} \frac{[x-a]^{k-N}}{(k-N)!} f^{(k-n)}(a) \quad (2.33)$$

Siempre presumiendo que $N \geq n$, no hay inconvenientes en escribir

$$\frac{d^{N-n}}{d(x-a)^{N-n}} = f^{N-n} \quad (2.34)$$

Sin embargo si $N < n$ y en analogía con 2.32

$$\frac{d^{N-n}f}{[d(x-a)]^{N-n}} = f^{(N-n)}(x) - \sum_{k=0}^{n-N-1} \frac{[x-a]^k}{k!} f^{(k+N-n)}(a) \quad (2.35)$$

un resultado que complementa a la ecuación 2.34. Si se cambia el subíndice de la sumatoria de la ecuación 2.33 se observa que es idéntica a la ecuación 2.35.

En resumen se ha demostrado que

$$\frac{d^N}{d(x-a)^N} \frac{d^{-n}f}{[d(x-a)]^{-n}} = \frac{d^{N-n}f}{[d(x-a)]^{N-n}} \quad (2.36)$$

y que

$$\frac{d^{N-n}f}{[d(x-a)]^{N-n}} = \frac{d^{-n}}{[d(x-a)]^{-n}} \left\{ \frac{d^N f}{[d(x-a)]^N} \right\} + \sum_{k=n-N}^{n-1} \frac{[x-a]^k}{k!} f^{(N+k-n)}(a) \quad (2.37)$$

En otras palabras, la regla de derivación

$$\frac{d^q}{[dx]^q} \left\{ \frac{d^Q f}{[dx]^Q} \right\} = \frac{d^{q+Q} f}{[dx]^{q+Q}} \quad (2.38)$$

con órdenes enteros es válida para todos los casos excepto cuando Q es positivo y q negativo. En este caso, donde f primero se deriva y luego se integra es necesario completar los términos con la ecuación 2.37. Evidentemente, esto no sería necesario si $f(a) = 0$ y también todas sus derivadas en $x = a$.

Se plantea un ejemplo para mostrar este fenómeno. Por ejemplo $f(x) = e^{2x} + 1$, $a = 0$, $N = 1$ (una derivada) y $n = 3$ (integral triple):

$$\begin{aligned} \frac{d}{dx} \left\{ \frac{d^{-3} [e^{2x} + 1]}{[dx]^{-3}} \right\} &= \frac{d^{-2} [e^{2x} + 1]}{[dx]^{-2}} \\ &= \frac{1}{4}e^{2x} + \frac{1}{2}x^2 - \frac{1}{2}x - \frac{1}{4} \end{aligned}$$

sin embargo, al derivar primero y luego integrar

$$\frac{d^{-3}}{[dx]^{-3}} \left\{ \frac{d}{dx} [e^{2x} + 1] \right\} = \frac{1}{4}e^{2x} - \frac{1}{2}x^2 - \frac{1}{2}x - \frac{1}{4}$$

se observa que al término cuadrático le falta $1 \cdot x^2$. Si se consulta la ecuación (2.37) y se estudia la sumatoria

$$\sum_{k=n-N}^{n-1} \frac{[x-a]^k}{k!} f^{(N+k-n)}(a) = \sum_{k=2}^2 \frac{[x-a]^k}{k!} f^{(k-2)}(0) = x^2$$

se verifica el resultado.

2.3.4. Regla del producto para múltiples integrales

Análogamente a la regla del producto de Leibniz, es interesante analizar el caso de la integración múltiple de un producto de funciones.

Se comienza con la regla de integración por partes:

$$\int_a^x g(y) dv(y) = g(x)v(x) - g(a)v(a) - \int_a^x v(y) dg(y)$$

si se adopta

$$v(y) = \int_a^y f(z) dz$$

2.3. DIFERENCIACIÓN E INTEGRACIÓN DE ORDEN ENTERO

y se reemplaza en la anterior, se obtiene

$$\int_a^x g(y)f(y)dy = g(x) \int_a^x f(z)dz - \int_a^x \left[\int_a^y f(z)dz \right] \frac{dg(y)}{dy} dy$$

o utilizando la nomenclatura de la sección 2.3.1

$$\frac{d^{-1}[fg]}{[d(x-a)]^{-1}} = g \frac{d^{-1}f}{[d(x-a)]^{-1}} - \frac{d^{-1}}{[d(x-a)]^{-1}} \left\{ g^{(1)} \frac{d^{-1}f}{[d(x-a)]^{-1}} \right\} \quad (2.39)$$

Cuando la ecuación 2.39 es reaplicada al producto entre llaves y se aplica la regla de composición de la ecuación 2.28, se obtiene

$$\frac{d^{-1}[fg]}{[d(x-a)]^{-1}} = g \frac{d^{-1}f}{[d(x-a)]^{-1}} - g^{(1)} \frac{d^{-2}f}{[d(x-a)]^{-2}} + \frac{d^{-1}}{[d(x-a)]^{-1}} \left\{ g^{(2)} \frac{d^{-2}f}{[d(x-a)]^{-2}} \right\}$$

y así sucesivamente, aplicando el binomio de la expresión 2.15, resulta

$$\frac{d^{-1}[fg]}{[d(x-a)]^{-1}} = \sum_{j=0}^{\infty} (-1)^j g^{(j)} \frac{d^{-1-j}f}{[d(x-a)]^{-1-j}} \quad (2.40)$$

$$= \sum_{j=0}^{\infty} \binom{-1}{j} g^{(j)} \frac{d^{-1-j}f}{[d(x-a)]^{-1-j}} \quad (2.41)$$

Cuando 2.41 es integrada, se reutiliza la fórmula dentro de la sumatoria y se aplican las reglas de composición de las derivadas e integrales 2.27 y 2.28 para concluir en

$$\frac{d^{-2}[fg]}{[d(x-a)]^{-2}} = \sum_{j=0}^{\infty} \binom{-1}{j} \sum_{k=0}^{\infty} \binom{-1}{k} g^{(j+k)} \frac{d^{-j-k-2}f}{[d(x-a)]^{-j-k-2}} \quad (2.42)$$

$$= \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{l=j}^{\infty} \binom{-1}{j} \binom{-1}{l-j} g^{(l)} \frac{d^{-2-l}f}{[d(x-a)]^{-2-l}} \quad (2.43)$$

$$= \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{j=0}^l \binom{-1}{j} \binom{-1}{l-j} g^{(l)} \frac{d^{-2-l}f}{[d(x-a)]^{-2-l}} \quad (2.44)$$

$$= \sum_{l=0}^{\infty} \binom{-2}{l} g^{(l)} \frac{d^{-2-l}f}{[d(x-a)]^{-2-l}} \quad (2.45)$$

donde en el penúltimo paso se usó

$$\sum_{k=0}^{\infty} \sum_{j=0}^k = \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{k=j}^{\infty}$$

y la igualdad 2.20.

La iteración de la expresión 2.45 resulta en la regla buscada:

$$\frac{d^{-n}[fg]}{[d(x-a)]^{-n}} = \sum_{j=0}^{\infty} \binom{-n}{j} g^{(j)} \frac{d^{-n-j} f}{[d(x-a)]^{-n-j}} \quad (2.46)$$

2.3.5. La regla de la cadena para derivadas múltiples

La regla de la cadena para la derivación puede resumirse como

$$\frac{d}{dx} g(f(x)) = \frac{d}{du} g(u) \frac{d}{dx} f(x) = g^{(1)} f^{(1)} \quad (2.47)$$

que permite derivar a $g(u)$ con respecto a x si existen las derivadas de $g(u)$ con respecto a u y las de u con respecto a x . Esta regla es una de las más útiles en cálculo diferencial. Se busca a continuación la generalización de esta regla para ordenes mayores.

Se denomina $g^{(m)}$ y $f^{(n)}$ a

$$\frac{d^m}{du^m} g(u) \quad y \quad \frac{d^n}{dx^n} f(x)$$

respectivamente.

Aplicando (2.47) nuevamente y la regla de Leibniz para el producto, se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{d^2}{dx^2} g(f(x)) &= \frac{d}{dx} \left[\frac{d}{dx} g(f(x)) \right] \\ &= \frac{d}{dx} \left[\frac{d}{du} g(u) \frac{d}{dx} f(x) \right] \\ &= \left[\frac{d}{dx} \frac{d}{du} g(u) \right] \left[\frac{d}{dx} f(x) \right] + \left[\frac{d}{du} g(u) \right] \left[\frac{d^2}{dx^2} f(x) \right] \\ &= \left[\frac{du}{dx} \frac{d^2}{du^2} g(u) \right] \left[\frac{d}{dx} f(x) \right] + \left[\frac{d}{du} g(u) \right] \left[\frac{d^2}{dx^2} f(x) \right] \\ &= g^{(1)} f^{(2)} + g^{(2)} [f^{(1)}]^2 \end{aligned}$$

Aplicando sucesivamente esta técnica resulta

$$\begin{aligned} \frac{d^3}{dx^3} g(f(x)) &= g^{(1)} f^{(3)} + 3g^{(2)} f^{(1)} f^{(2)} + g^{(3)} [f^{(1)}]^3 \\ \frac{d^4}{dx^4} g(f(x)) &= g^{(1)} f^{(4)} + 4g^{(2)} f^{(1)} f^{(3)} + 6g^{(2)} [f^{(2)}]^2 + 6g^{(3)} [f^{(1)}]^2 f^{(2)} + g^{(4)} [f^{(1)}]^4 \end{aligned}$$

que termina en la generalización producida por la fórmula de Faà di Bruno

$$\frac{d^n}{dx^n} g(f(x)) = n! \sum_{m=1}^n g^{(m)} \sum_{k=1}^n \prod_{k=1}^n \frac{1}{P_k!} \left[\frac{f^{(k)}}{k!} \right]^{P_k}$$

2.3. DIFERENCIACIÓN E INTEGRACIÓN DE ORDEN ENTERO

donde la sumatoria sin subíndices se extiende para todas las combinaciones de enteros no negativos de P_1, P_2, \dots, P_n que cumplen con

$$\sum_{k=1}^n kP_k = n \quad y \quad \sum_{k=1}^n P_k = m$$

Esta complicada fórmula puede sin embargo simplificarse para un caso particular, por ejemplo si $f = e^x$,

$$\frac{d^n}{dx^n} g(e^x) = e^{nx} \sum_{m=1}^n S_n^{[m]} g^{(m)}$$

donde $S_n^{[m]}$ es un número Stirling de segundo tipo definidos por

$$S_j^{[m]} = S_j^{[m-1]} + mS_j^{[m]} \quad S_0^{[m]} = S_j^{[0]} = 0 \quad , S_0^{[0]} = 1 \quad (2.48)$$

Note también que $S_j^{[j]} = 1$, $S_j^{[m]} = 0$ para $j = 0, 1, \dots, m-1$ y que los números Stirling de segundo tipo pueden también expresarse a través de

$$\sum_{l=0}^m (-1)^{l+m} \binom{m}{l} l^k = m! S_k^{[m]} \quad (2.49)$$

2.3.6. Integrales iteradas

Considere la siguiente fórmula

$$\frac{d^{-1}}{[d(x-a)]^{-1}} = \int_a^x f(y) dy = \frac{1}{n!} \frac{d^n}{dx^n} \int_a^x [x-y]^n f(y) dy \quad (2.50)$$

Para $n = 0$ es una identidad, mientras para el caso de $n = 1$ se puede deducir fácilmente diferenciando la integral. Para generalizarlo a orden n observe que derivando dentro de la integral se obtiene $n!f(y)$ y que el integrando es cero $x = y$. Por ejemplo, integrando (2.50) nuevamente se obtiene

$$\frac{d^{-2}}{[d(x-a)]^{-2}} = \int_a^x dx_1 \int_a^{x_1} f(x_0) dx_0 = \frac{1}{1!} \int_a^x [x-y] f(y) dy$$

e integrando $n-1$ veces produce la fórmula de Cauchy para integraciones repetidas

$$\frac{d^{-n}}{[d(x-a)]^{-n}} = \int_a^x dx_{n-1} \int_a^{x_{n-1}} \dots \int_a^{x_1} f(x_0) dx_0 = \frac{1}{(n-1)!} \int_a^x [x-y]^{n-1} f(y) dy \quad (2.51)$$

De esta forma una integral iterada puede expresarse como una única integral con una función de peso muy sencilla.

2.3.7. Diferenciación e integración de series

Muchas funciones son descritas por su desarrollo en serie. Por este motivo es importante conocer las reglas y restricciones que permiten la integración y diferenciación término a término.

Suponga funciones f_0, f_1, \dots definidas y continuas en un intervalo cerrado $a \leq x \leq b$, entonces para el caso de la integración se verifica

$$\frac{d^{-1}}{[d(x-a)]^{-1}} \left\{ \sum_{j=0}^{\infty} f_j \right\} = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{d^{-1} f_j}{[d(x-a)]^{-1}}, \quad a \leq x \leq b \quad (2.52)$$

siendo la serie $\sum f_j$ convergente uniformemente en ese intervalo.

En el caso de la derivación término a término las condiciones son diferentes. Para ello, cada término f_j debe ser continua y derivable en el intervalo $a \leq x \leq b$. Entonces

$$\frac{d}{dx} \left\{ \sum_{j=0}^{\infty} f_j \right\} = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{df_j}{dx}, \quad a \leq x \leq b \quad (2.53)$$

donde $\sum f_j$ converge puntualmente y $\sum df_j/dx$ converge uniformemente.

Se observa que una serie uniformemente convergente de funciones continuas puede ser integrada término a término y que una serie de funciones continuas y derivables puede ser derivada término a término, ya que esta última serie es uniformemente convergente.

2.3.8. Diferenciación e integración de potencias

En la sección anterior se citaron las condiciones de integración y derivación término a término de una serie infinita. Ahora se analiza el caso particular donde los términos son potencias $[x-a]^p$. La derivación e integración sucesiva resulta respectivamente en

$$\frac{d^n [x-a]^p}{dx^n} = p[p-1] \dots [p-n+1] [x-a]^{p-n} \quad n = 0, 1, \dots \quad (2.54)$$

$$\frac{d^{-n} [x-a]^p}{[d(x-a)]^{-n}} = \int_a^x dx_{n-1} \int_a^{x_{n-1}} dx_{n-2} \dots \int_a^{x_1} [x_0 - a]^p dx_0 \quad (2.55)$$

$$= \begin{cases} \frac{[x-a]^{p+n}}{[p+1][p+2] \dots [p+n]} & p > -1 \\ \infty & p \leq -1 \end{cases} \quad n = 1, 2, \dots \quad (2.56)$$

Estas dos fórmulas pueden integrarse en una única, utilizando las propiedades vistas de la función Gamma:

$$\frac{d^q [x-a]^p}{[d(x-a)]^q} = \begin{cases} \frac{\Gamma(p+1)[x-a]^{p-q}}{\Gamma(p-q+1)} & q = 0, 1, \dots \quad p \leq -1; q = -1, -2, \dots \quad p > -1 \\ \infty & q = -1, -2, \dots \quad p \leq -1 \end{cases} \quad (2.57)$$

El coeficiente $\Gamma(p + 1)/\Gamma(p - q + 1)$ puede resultar positivo, cero o negativo dependiendo los valores de p y q . Se extenderá esta expresión para el caso de órdenes fraccionales más adelante.

2.4. Derivadas e integrales fraccionales

Se analiza a continuación la generalización de las propiedades anteriores pero para el caso de integración y derivación en órdenes fraccionales. Se utilizará la siguiente nomenclatura, en coherencia con la anterior, para una derivada o integral fraccional de orden q de la función f definida en el intervalo $a \leq y \leq x$ en el punto x :

$$\frac{d^q f(y)}{[d(y - a)]^q}(x)$$

En analogía con una integral entera, y es una variable auxiliar de integración y los límites inferior y superior serían a y x . En general asumiremos como hasta el momento que si f es una función de x la integro-diferencial de orden fraccionario q es

$$\boxed{\frac{d^q f}{[d(x - a)]^q}}$$

Se intentará que la generalización para el orden fraccionario q incluya los casos de orden entero.

2.4.1. Funciones integro-diferenciales

Se denominará una integro-derivada a una integral o derivada de orden genérico fraccional. En esta sección se estudiarán las funciones que admiten integro-derivadas. Se acotará el análisis a funciones y no a distribuciones. Las funciones candidatas serán definidas en un intervalo cerrado $a \leq y \leq x$, acotadas en el intervalo semi-cerrado $a < y \leq x$ y que se “comporten mejor” que la función $[y - a]^{-1}$ en el límite inferior a .

Se define a la clase de series integro-derivables como una suma finita de funciones que puedan ser representadas por

$$f(y) = [y - a]^p \sum_{j=0}^{\infty} a_j [y - a]^{j/n}, \quad a_0 \neq 0, \quad p > -1 \quad (2.58)$$

como el producto de una potencia de $[y - a]$ y una función analítica de $[y - a]^{1/n}$ con n un entero positivo. Note que los valores de p aseguran un primer término a_0 distinto de cero. Entonces, se satisface

$$\lim_{y \rightarrow a} \{[y - a]f(y)\} = 0$$

que asegura ese “buen comportamiento” de $f(y)$ en a . Esto también permite que, además de incluir funciones acotadas en el intervalo, se puedan analizar funciones como por ejemplo

$[y - a]^{-1/2}$ y $\sin(\sqrt{y - a})/[y - a]^{5/4}$. Esta representación incluye las funciones principales que pueden hallarse en la física. Una consecuencia importante de la ecuación 2.58 es que además f puede descomponerse en una suma finita de n términos integro-diferenciales:

$$f(y) = [y - a]^p \sum_{j_1=0}^{\infty} a_{j_1} [y - a]^{j_1} + [y - a]^{[np+1]/n} \sum_{j_2=0}^{\infty} a_{j_2} [y - a]^{j_2} + \dots + [y - a]^{[np+n-1]/n} \sum_{j_n=0}^{\infty} a_{j_n} [y - a]^{j_n}.$$

Cada término es el producto de una potencia ($p > -1$) de $y - a$ y una función analítica $y - a$.

Muchas funciones que no pueden desarrollarse en serie en la forma 2.58 son sin embargo integro-derivables. Por ejemplo el escalón, el logaritmo o $f = 0$. Un ejemplo de una función que no puede integro-derivarse es $[x - a]^{-2}$.

2.4.2. Definiciones fundamentales

Se comienza con una definición genérica, con las restricciones mínimas sobre las funciones a integro-derivar y evitando nociones explícitas de derivación e integración de orden entero. Esta definición fue desarrollada por Grünwald en 1867 y se basa en el cociente de diferencias de las sumas de Riemann.

Se recuerda la generalización de la derivación e integración múltiple de la ecuación 2.26

$$\frac{d^q f}{[d(x - a)]^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{\left[\frac{x-a}{N}\right]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j - q)}{\Gamma(j + 1)} f\left(x - j \cdot \left[\frac{x - a}{N}\right]\right) \right\} \quad (2.59)$$

donde ahora q es un número racional. Note que aun si q es no entero y positivo, el cociente $\Gamma(j - q)/\Gamma(-q)$ resulta finito, como se demostró en la ecuación 2.7. Note que en esta definición sólo se incluyen evaluaciones de la función f y no sus derivadas o integrales.

Basados en 2.59, se quiere verificar para un entero n , la regla de composición:

$$\frac{d^n}{dx^n} \frac{d^q f}{[d(x - a)]^q} = \frac{d^{n+q} f}{[d(x - a)]^{n+q}} \quad (2.60)$$

Recuerde la subdivisión en pasos $\delta_N x = [x - a]/N$ que se reemplazó en la ecuación 2.59

$$\frac{d^q f}{[d(x - a)]^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{[\delta_N x]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j - q)}{\Gamma(j + 1)} f(x - j \delta_N x) \right\}$$

después de subdividir al intervalo $a \leq y \leq x - \delta_N x$ en sólo $N - 1$ sub-intervalos iguales, se

2.4. DERIVADAS E INTEGRALES FRACCIONALES

observa que

$$\begin{aligned} \frac{d^q f}{[d(x-a)]^q}(x - \delta_N x) &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{[\delta_N x]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=0}^{N-2} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} f(x - \delta_N x - j\delta_N x) \right\} \\ &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{[\delta_N x]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=1}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q-1)}{\Gamma(j)} f(x - \delta_N x) \right\} \end{aligned}$$

Derivando una vez se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{d}{dx} \frac{d^q f}{[d(x-a)]^q} &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ [\delta_N x]^{-1} \left[\frac{d^q f}{[d(x-a)]^q}(x) - \frac{d^q f}{[d(x-a)]^q}(x - \delta_N x) \right] \right\} \\ &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{[\delta_N x]^{-q-1}}{\Gamma(-q)} \left[\Gamma(-q) f(x) + \sum_{j=1}^{N-1} \left\{ \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} - \frac{\Gamma(j-q-1)}{\Gamma(j)} \right\} \right] \right\} \end{aligned}$$

Utilizando la propiedad de recurrencia de la función Gamma se escribe

$$\frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} - \frac{\Gamma(j-q-1)}{\Gamma(j)} = \frac{\Gamma(-q)\Gamma(j-q-1)}{\Gamma(-q-1)\Gamma(j+1)}$$

y se reemplaza en la anterior para obtener

$$\begin{aligned} \frac{d}{dx} \frac{d^q f}{[d(x-a)]^q} &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{[\delta_N x]^{-q-1}}{\Gamma(-q-1)} \left[\sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q-1)}{\Gamma(j+1)} f(x - j\delta_N x) \right] \right\} \\ &= \frac{d^{q+1} f}{[d(x-a)]^{q+1}} \end{aligned}$$

La ecuación 2.60 puede hallarse por inducción.

Otra expresión de una integral de orden fraccionario es la denominada integral de Riemann-Liouville (R-L) [118, 146]. Para motivar esta definición, se reemplaza en la expresión 2.51 de la fórmula de Cauchy $-n$ por q :

$$\frac{d^q f}{[d(x-a)]^q} = \frac{1}{\Gamma(-q)} \int_a^x [x-y]^{-q-1} f(y) dy, \quad q < 0 \quad (2.61)$$

Note que la expresión 2.61 es solo válida para $q < 0$ (integrales). Para extenderla a valores positivos $q \geq 0$ (derivadas) se utilizará

$$\frac{d^q f}{[d(x-a)]^q} = \frac{d^n}{dx^n} \left[\frac{d^{q-n} f}{[d(x-a)]^{q-n}} \right] \quad (2.62)$$

donde se elige un n suficientemente grande para que $q - n < 0$.

Se demuestra a continuación que la ecuación 2.61 (R-L) es equivalente a la expresión 2.59 basada en las sumas de Riemann.

2.5. Identidad de las definiciones

Es interesante demostrar que las definiciones de integro-derivadas de Grünwald 2.59 y de Riemann-Liouville (R-L: 2.61) con su extensión para casos donde $q \geq 0$ 2.62 son equivalentes.

Se toma una función f arbitraria en un intervalo $a \leq y \leq x$. Como antes, $\delta_N x = [x - a]/N$. Ahora se halla la diferencia entre las dos definiciones:

$$\begin{aligned}
 \Delta &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{[\delta_N x]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} f(x - j\delta_N x) \right\} - \int_a^{x-a} \frac{f(x-u) du}{\Gamma(-q) u^{1+q}} \\
 &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{[\delta_N x]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} f(x - j\delta_N x) \right\} - \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \sum_{j=0}^{N-1} \frac{f(x - j\delta_N x) \delta_N x}{\Gamma(-q) [j\delta_N x]^{1+q}} \right\} \\
 &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{[\delta_N x]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=0}^{N-1} f(x - j\delta_N x) \left[\frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} - j^{-1-q} \right] \right\} \\
 &= \frac{[x-a]^{-q}}{\Gamma(-q)} \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \sum_{j=0}^{N-1} f\left(\frac{Nx - jx + ja}{N}\right) N^q \left[\frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} - j^{-1-q} \right] \right\}
 \end{aligned}$$

Los N términos de la sumatoria serán tratados por separado en dos grupos: $0 \leq j \leq J-1$ y $J \leq j \leq N-1$, donde J es independiente de N y lo suficientemente grande para que sea válida la expansión asintótica 2.13 en el segundo grupo. Entonces,

$$\begin{aligned}
 \Delta &= \frac{[x-a]^{-q}}{\Gamma(-q)} \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \sum_{j=0}^{J-1} f\left(\frac{Nx - jx + ja}{N}\right) N^q \left[\frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} - j^{-1-q} \right] \right\} + \\
 &\frac{[x-a]^{-q}}{\Gamma(-q)} \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{1}{N} \sum_{j=J}^{N-1} f\left(\frac{Nx - jx + ja}{N}\right) \left[\frac{j}{N} \right]^{-2-q} \left[\frac{q[q+1]}{2N} + \frac{O(j^{-1})}{N} \right] \right\}
 \end{aligned}$$

Ahora, para $q < -1$, los J términos entre corchetes de la primera sumatoria son acotados. Entonces, si $f([Nx - jx + ja]/N)$ es acotada, la presencia de N^q asegura que la primera sumatoria tienda a cero para $N \rightarrow \infty$. Examinando los 3 factores en la segunda sumatoria, se destaca que $[j/N]^{-2-q}$ es menor que 1 si $q \leq -2$ y el tercer factor tiende a cero si $N \rightarrow \infty$. Entonces, si $f([Nx - jx + ja]/N)$ es acotado para los valores de j de la segunda sumatoria, cada término tiende a cero como $1/N$ para $N \rightarrow \infty$. Como hay menos de N sumandos en el segundo grupo, la presencia del factor $1/N$ asegura que el segundo límite es cero.

Finalmente, si f es acotada en $a < y \leq x$ y si $q \leq -2$, entonces $\Delta = 0$ y ambas definiciones coinciden. La restricción $q \leq -2$ puede ser fácilmente extendida utilizando las ecuaciones 2.59 y 2.62, eligiendo un n suficientemente grande para que $q - n \leq -2$.

2.5. IDENTIDAD DE LAS DEFINICIONES

Se ha demostrado que ambas definiciones coinciden. Se comentan a continuación las ventajas y desventajas de cada una.

La definición de una derivada o integral fraccional basada en el cociente de diferencias y la sumatoria de Riemann de la ecuación 2.59 tiene la ventaja de ser aplicable en general a cualquier f sin necesidad de conocer ni calcular ninguna derivada ni integral:

$$\frac{d^q f}{[d(x-a)]^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{\left[\frac{x-a}{N}\right]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} f\left(x - j \cdot \left[\frac{x-a}{N}\right]\right) \right\}$$

La desventaja que presenta es el cálculo analítico para funciones complicadas, aunque será de utilidad para aproximaciones de cálculo numérico. En este último sentido y para la implementación numérica, note que al reemplazar en la expresión de Grünwald $q = -1$ se obtiene

$$\frac{d^{-1} f}{[d(x-a)]^{-1}} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{x-a}{N} \sum_{j=0}^{N-1} f\left(x - j \cdot \left[\frac{x-a}{N}\right]\right) \right\}$$

que es la sumatoria de Riemann, y para $q = 1$ resulta

$$\frac{d^1 f}{[d(x-a)]^1} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{x-a}{N}\right]^{-1} \sum_{j=0}^{N-1} (-1)^j f\left(x - j \cdot \left[\frac{x-a}{N}\right]\right) \right\}$$

que es el límite del cociente de diferencias. Estos límites convergerían más rápidamente a medida que $N \rightarrow \infty$ si se reemplazan por

$$\frac{d^{-1} f}{[d(x-a)]^{-1}} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{x-a}{N} \sum_{j=0}^{N-1} f\left(x - \left[j + \frac{1}{2}\right] + \left[\frac{x-a}{N}\right]\right) \right\} \quad (2.63)$$

$$\frac{d^1 f}{[d(x-a)]^1} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{x-a}{N}\right]^{-1} \sum_{j=0}^{N-1} (-1)^j f\left(x - \left[j - \frac{1}{2}\right] \left[\frac{x-a}{N}\right]\right) \right\} \quad (2.64)$$

respectivamente.

En forma similar, para cualquier otro valor de q y con el objetivo de acelerar las convergencias, se puede escribir

$$\frac{d^q f}{[d(x-a)]^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \frac{\left[\frac{x-a}{N}\right]^{-q}}{\Gamma(-q)} \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} f\left(x - \left[j - \frac{1}{2}q\right] \left[\frac{x-a}{N}\right]\right) \right\} \quad (2.65)$$

La definición de Riemann-Liouville de la ecuación 2.61 es más conveniente para realizar cálculos analíticos, pero requiere que $q < 0$:

$$\frac{d^q f}{[d(x-a)]^q} = \frac{1}{\Gamma(-q)} \int_a^x [x-y]^{-q-1} f(y) dy, \quad q < 0$$

Esta limitación puede sobrellevarse utilizando la ecuación 2.62

$$\frac{d^q f}{[d(x-a)]^q} = \frac{d^n}{dx^n} \left[\frac{d^{q-n} f}{[d(x-a)]^{q-n}} \right]$$

pero obliga a calcular la derivada enésima de una integral. Sin embargo esta definición es muy utilizada ya que permite calcular una integro-derivada de cualquier orden mediante una única integral.

2.5.1. Otras fórmulas aplicables a funciones analíticas

En esta sección se discutirá el caso particular de funciones analíticas ϕ con desarrollo en serie de potencias en un intervalo $a \leq y \leq x$.

Se comienza para los casos en que $q < 0$. Utilizando la definición de Riemann-Liouville se realiza un cambio de variables

$$\frac{d^q \phi}{[d(x-a)]^q} = \frac{1}{\Gamma(-q)} \int_a^x [x-y]^{-q-1} \phi(y) dy = \frac{1}{\Gamma(-q)} \int_0^{x-a} \frac{\phi(x-v)}{v^{q+1}} dv$$

con $v = x - y$. La serie de Taylor de $\phi(x - v)$ alrededor de x es

$$\phi(x-v) = \phi - v\phi^{(1)} + \frac{v^2}{2!}\phi^{(2)} - \dots = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k v^k \phi^{(k)}}{k!} \quad (2.66)$$

Donde en 2.66 se evitó colocar el término complementario ya que la serie es convergente y la representación única. Cuando se coloca esta expansión dentro de la anterior para realizar la integración término a término, el resultado es

$$\frac{d^q \phi}{[d(x-a)]^q} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k [x-a]^{k-q} \phi^{(k)}}{\Gamma(-q)[k-q]k!} \quad (2.67)$$

Utilizando conceptos de extensiones analíticas se puede generalizar esta expresión para todo valor de q .

La fórmula 2.67 es muy útil ya que sólo contiene derivadas de orden entero de $\phi(x)$.

2.5.2. Resumen de definiciones

En resumen, se ha demostrado que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} f\left(\frac{Nx - jx + ja}{N}\right) \right\} \quad (2.68)$$

2.6. ALGUNOS EJEMPLOS SIMPLES

es una expresión válida para la derivada de orden q o la integral de orden $-q$ de f , tanto para valores de q enteros o fraccionales, y que

$$\int_a^x \frac{f(y)}{[x-y]^{q+1}} dy \quad (2.69)$$

es idéntica a la fórmula 2.68 para $q < 0$. Para utilizar la ecuación 2.69 en los casos de $q \geq 0$ se puede utilizar

$$\frac{d^n}{dx^n} \left[\frac{1}{\Gamma(n-q)} \int_a^x \frac{f(y)}{[x-y]^{q-n+1}} dy \right], \quad n > q \quad (2.70)$$

o

$$\sum_{k=0}^{n-1} \frac{[x-a]^{k-q} f^{(k)}(a)}{\Gamma(k-q+1)} + \frac{1}{\Gamma(n-q)} \int_a^x \frac{f^{(n)}(y)}{[x-y]^{q-n+1}} dy, \quad n > q \quad (2.71)$$

que brindan resultados equivalentes a los de la ecuación 2.68.

Además, si ϕ es analítica, la expresión

$$\sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k [x-a]^{k-q} \phi^{(k)}}{\Gamma(-q)[k-q]k!} \quad (2.72)$$

resulta idéntica a las anteriores.

Estas fórmulas entonces, permiten calcular una integro-diferencial de orden genérico q

$$\frac{d^q f}{[d(x-a)]^q}$$

para todas las funciones integro-diferenciables definidas en la sección 2.4.1 con límites a y x con $x > a$. La evaluación en el punto $x = a$ se excluye.

2.6. Algunos ejemplos simples

Se calculan a continuación algunas integro-derivadas fraccionales de funciones simples. Se utilizarán alternativamente ambas definiciones, la de Grünwald y la de Riemann-Liouville. Se aplicarán a funciones exponenciales del tipo $[x-a]^p$ para $p = 0$ y $p = 1$. Luego se examinará el resultado para $p > 1$.

2.6.1. La función unidad

Se considera la integro-derivada de la función unidad $f = 1$. Aplicando la definición de Grünwald 2.59 se obtiene:

$$\frac{d^q[1]}{[d(x-a)]^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{N}{x-a} \right]^q \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} \right\} \quad (2.73)$$

Aplicando las ecuaciones 2.17 y luego la 2.13 (reproducidas a continuación por conveniencia)

$$\sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} = \frac{\Gamma(N-q)}{\Gamma(1-q)\Gamma(N)} \quad (2.74)$$

$$\frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} \sim j^{-1-q} \left[1 + \frac{q[q+1]}{2j} + O(j^{-2}) \right], \quad j \rightarrow \infty \quad (2.75)$$

se obtiene

$$\frac{d^q[1]}{[d(x-a)]^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{N}{x-a} \right]^q \frac{\Gamma(N-q)}{\Gamma(1-q)\Gamma(N)} \right\} = \frac{[x-a]^{-q}}{\Gamma(1-q)} \quad (2.76)$$

donde la ecuación 2.13 muestra que el límite tiende a la unidad y se utilizó también la ecuación de recurrencia $\Gamma(j+1) = j\Gamma(j)$. Se grafican algunos resultados para distintos valores de q en la figura 2.2.

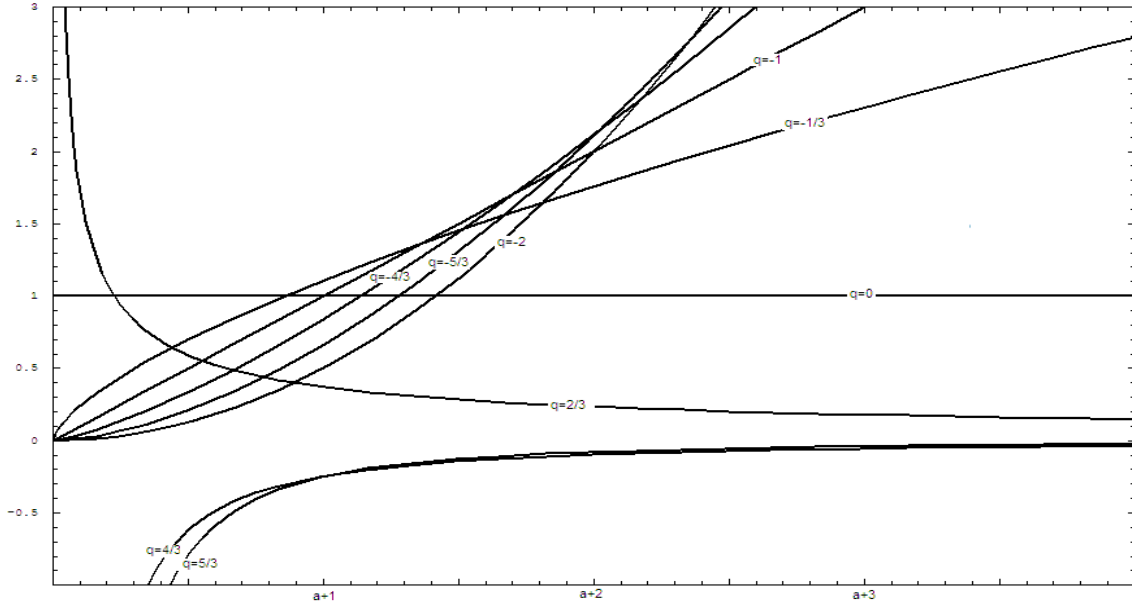


Figura 2.2: Integro-derivadas de orden q de la función unidad $f = 1$.

En el caso de $q = 1$ o $q = 2$ el resultado es evidentemente cero. Cuando q es un entero, se observa que la respuesta coincide con la ecuación 2.57 ya planteada.

2.6.2. La función cero

Si se aplica la expresión 2.59 a una función constante $f = C$ incluyendo el cero, se observa que

$$\frac{d^q[C]}{[d(x-a)]^q} = C \frac{d^q[C]}{[d(x-a)]^q} = C \frac{[x-a]^{-q}}{\Gamma(1-q)} \quad (2.77)$$

2.6. ALGUNOS EJEMPLOS SIMPLES

como $d^q[1]/[d(x-a)]^q$ nunca es infinito para $x > a$, si $C = 0$ entonces

$$\frac{d^q[0]}{[d(x-a)]^q} = 0 \quad \forall q \quad (2.78)$$

2.6.3. La función $x - a$

Utilizando la definición genérica 2.59 se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{d^q[x-a]}{[d(x-a)]^q} &= \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{N}{x-a} \right]^q \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} \left[\frac{Nx - jx + ja}{N} - a \right] \right\} \\ &= [x-a]^{1-q} \left[\lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ N^q \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} \right\} - \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ N^{q-1} \sum_{j=0}^{N-1} j \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} \right\} \right] \end{aligned}$$

Utilizando (2.17) y (2.78), que se copia a continuación por comodidad,

$$\sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} = \frac{\Gamma(N-q)}{\Gamma(1-q)\Gamma(N)}$$

$$\sum_{j=0}^{N-1} j \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} = \frac{-q\Gamma(N-q)}{\Gamma(2-q)\Gamma(N-1)}$$

y utilizando la ecuación 2.14 se obtiene

$$\frac{d^q[x-a]}{[d(x-a)]^q} = [x-a]^{1-q} \left[\frac{1}{\Gamma(1-q)} + \frac{q}{\Gamma(2-q)} \right]$$

que al aplicar la ecuación de recurrencia $\Gamma(x+1) = x\Gamma(x)$ resulta

$$\frac{d^q[x-a]}{[d(x-a)]^q} = \frac{[x-a]^{1-q}}{\Gamma(2-q)} \quad (2.79)$$

Se observa que la ecuación 2.79 se reduce a cero cuando $q = 2, 3, \dots$, a uno cuando $q = 1$, a $x - a$ cuando $q = 0$ y a $[x-a]^{n+1}/(n+1)!$ para $q = -1, -2, -3, \dots$

Comparando 2.79 con los resultados de la integro-derivadas de la función unidad 2.76, se observa que la q -ésima integro-derivada de $x-a$ coincide con la $(q-1)$ -ésima integro-derivada de $f = 1$.

2.6.4. La función $[x - a]^p$

Se considera ahora la función de potencias $f = [x - a]^p$ y se comienza utilizando la definición de Riemann-Liouville para $q < 0$. Como se verá más adelante, para que la función sea integro-derivable y cumpla las condiciones fijadas en la sección 2.4.1, la potencia debe ser $p > -1$. Reemplazando en la ecuación 2.61 se halla

$$\frac{d^q[x - a]^p}{[d(x - a)]^q} = \frac{1}{\Gamma(-q)} \int_a^x \frac{[y - a]^p dy}{[x - y]^{q+1}} = \frac{1}{\Gamma(-q)} \int_0^{x-a} \frac{v^p}{[x - a - v]^{q+1}} dv, \quad q < 0$$

donde se substituyó $v = y - a$. Reemplazando ahora $v = [x - a]u$, se puede llevar la integral a la forma de la función beta

$$\frac{d^q[x - a]^p}{[d(x - a)]^q} = \frac{[x - a]^{p-q}}{\Gamma(-q)} \int_0^1 u^p [1 - u]^{-q-1} du, \quad q < 0$$

Se recuerda que la función beta $B(p, q)$ puede definirse como

$$B(p, q) = \int_0^1 y^{p-1} [1 - y]^{q-1} dy, \quad p, q > 0 \quad (2.80)$$

que es también conocida como la integral de Euler de segunda especie. Si alguna de las dos variable p o q es negativa, la integral diverge y la función beta se define como

$$B(p, q) = \frac{\Gamma(p)\Gamma(q)}{\Gamma(p+q)}, \quad \forall p, q \quad (2.81)$$

Utilizando 2.80 y 2.81 se escribe entonces

$$\frac{d^q[x - a]^p}{[d(x - a)]^q} = \frac{[x - a]^{p-q}}{\Gamma(-q)} B(p+1, -q) = \frac{\Gamma(p+1)[x - a]^{p-q}}{\Gamma(p-q+1)}, \quad q < 1, p > -1 \quad (2.82)$$

Para extender el resultado de la fórmula 2.82 obtenido de la definición de Riemann-Liouville para $q > 0$, se utiliza la ecuación 2.62

$$\begin{aligned} \frac{d^q[x - a]^p}{[d(x - a)]^q} &= \frac{d^n}{dx^n} \left[\frac{d^{q-n}[x - a]^p}{[d(x - a)]^{q-n}} \right] \\ &= \frac{d^n}{dx^n} \left[\frac{[x - a]^{p-q+n}}{\Gamma(n-q)} \int_0^1 u^p [1 - u]^{n-q-1} du \right] \\ &= \frac{d^n}{dx^n} \left[\frac{\Gamma(p+1)[x - a]^{p-q+n}}{\Gamma(p-q+n+1)} \right], \quad p > -1 \end{aligned}$$

2.7. DIFERENCIACIÓN E INTEGRACIÓN DE ORDEN FRACCIONARIO

donde se elige n suficientemente grande para que $n > q \geq 0$ y poder utilizar 2.59. Si ahora se aplica la derivada clásica de la función $[x - a]^p$ representada en la ecuación 2.54, se obtiene finalmente y para todo q

$$\frac{d^q[x - a]^p}{[d(x - a)]^q} = \frac{\Gamma(p + 1)[x - a]^{p-q}}{\Gamma(p - q + 1)}, \quad \forall q, \quad p > -1 \quad (2.83)$$

2.7. Diferenciación e integración de orden fraccionario. Propiedades.

En esta sección se repasan las principales propiedades analizadas en la sección 2.3 y su validez para el caso fraccionario. En todo caso se asumirá que las funciones son integroderivables en el sentido explicado en la sección 2.4.1.

2.7.1. Linealidad

Utilizando las definiciones de la ecuación 2.59 se puede asegurar que el operador de integroderivación fraccionaria es lineal:

$$\frac{d^q[f_1 + f_2]}{[d(x - a)]^q} = \frac{d^q[f_1]}{[d(x - a)]^q} + \frac{d^q[f_2]}{[d(x - a)]^q}$$

2.7.2. Integroderivación término a término

Este concepto se aplica en el caso de integro-derivar término a término una serie del tipo

$$\frac{d^q}{[d(x - a)]^q} \sum_{j=0}^n f_j = \sum_{j=0}^n \frac{d^q f_j}{[d(x - a)]^q}, \quad 0 < |x - a| < X$$

Se puede probar la validez de esta igualdad (dentro del radio de convergencia X) para todo valor de q siempre que las funciones sean integroderivables en el sentido explícito descrito en la sección 2.4.1.

2.7.3. Homogeneidad

Se puede probar que para una constante C , se cumple

$$\frac{d^q[Cf]}{[d(x - a)]^q} = C \frac{d^q f}{[d(x - a)]^q}$$

2.7.4. Cambio de escala

Se interpreta al cambio de escala de una función con límite inferior a , a una transformación del tipo $f(\beta x - \beta a + a)$. Si la integroderivada de f es conocida, entonces se puede probar que para $a = 0$

$$\frac{d^q f(\beta x)}{[dx]^q} = \beta^q \frac{d^q f(\beta x)}{[d(\beta x)]^q}$$

Si a es distinto de cero, se debe realizar adicionalmente un desplazamiento al que se hará referencia más adelante.

2.7.5. La regla de Leibniz

La regla de derivación del producto de funciones es la clásica ecuación

$$\frac{d^n [fg]}{dx^n} = \sum_{j=0}^n \binom{n}{j} \frac{d^{n-j} f}{dx^{n-j}} \frac{d^j g}{dx^j} \quad (2.84)$$

y está obviamente restringido para $n > 0$. También se encuentra un resultado análogo para el caso de integrales múltiples en la ecuación (2.46)

$$\frac{d^{-n} [fg]}{[d(x-a)]^{-n}} = \sum_{j=0}^{\infty} \binom{-n}{j} \frac{d^{-n-j} f}{[d(x-a)]^{-n-j}} \frac{d^j g}{[d(x-a)]^j}$$

La serie finita de la ecuación 2.84 puede extenderse fácilmente a una serie infinita ya que $\binom{n}{j} = 0$ para $j > n$.

Se puede demostrar que la generalización para un orden fraccionario q es

$$\frac{d^q [fg]}{[d(x-a)]^q} = \sum_{j=0}^{\infty} \binom{q}{j} \frac{d^{q-j} f}{[d(x-a)]^{q-j}} \frac{d^j g}{[d(x-a)]^j} \quad (2.85)$$

2.7.6. Regla de la cadena

La regla de la cadena para la derivación se resumió en la ecuación 2.47 como

$$\frac{d}{dx} g(f(x)) = \frac{d}{du} g(u) \frac{d}{dx} f(x) = g^{(1)} f^{(1)}$$

Lamentablemente no existe una regla parecida para la integración y entonces escribir una ecuación genérica para $d^q g(f(x)) / [d(x-a)]^q$ resulta complicado.

Sin embargo se puede utilizar la ecuación 2.76 donde se halló la integro-derivada de la función unidad

$$\frac{d^q [1]}{[d(x-a)]^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{N}{x-a} \right]^q \frac{\Gamma(N-q)}{\Gamma(1-q)\Gamma(N)} \right\} = \frac{[x-a]^{-q}}{\Gamma(1-q)}$$

2.7. DIFERENCIACIÓN E INTEGRACIÓN DE ORDEN FRACCIONARIO

y la ecuación 2.72 de la representación en serie

$$\frac{d^q \phi}{[d(x-a)]^q} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-1)^k [x-a]^{k-q} \phi^{(k)}}{\Gamma(-q)[k-q]k!}$$

para combinarlas en

$$\frac{d^q \phi}{[d(x-a)]^q} = \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{\Gamma(1+k-q)}{\Gamma(-q)[k-q]k!} \frac{d^{q-k}[1]}{[d(x-a)]^{q-k}} \phi^{(k)} \quad (2.86)$$

A partir de esta expresión para ϕ analítica se escribe

$$\frac{d^q \phi}{[d(x-a)]^q} = \sum_{j=0}^{\infty} \binom{q}{j} \frac{d^{q-j}[1]}{[d(x-a)]^{q-j}} \frac{d^{(j)} \phi}{dx^j} \quad (2.87)$$

Se procede a separar el primer término de la sumatoria y a utilizar la ecuación la primera expresión de la integroderivada de la función unidad:

$$\frac{d^q \phi}{[d(x-a)]^q} = \frac{[x-a]^{-q}}{\Gamma(1-q)} \phi + \sum_{j=1}^{\infty} \binom{q}{j} \frac{[x-a]^{j-q}}{\Gamma(j-q+1)} \frac{d^{(j)} \phi}{dx^j} \quad (2.88)$$

Se analiza entonces ahora si $\phi = \phi(f(x))$. Se utiliza la misma lógica que en la sección 2.3.5 y la fórmula de Faà di Bruno:

$$\frac{d^q \phi(f(x))}{[d(x-a)]^q} = \frac{[x-a]^{-q}}{\Gamma(1-q)} \phi(f(x)) + \sum_{j=1}^{\infty} \binom{q}{j} \frac{[x-a]^{j-q}}{\Gamma(j-q+1)} j! \sum_{m=1}^j \phi^{(m)} \sum_{k=1}^j \prod_{k=1}^j \frac{1}{P_k!} \left[\frac{f^{(k)}}{k!} \right]^{P_k} \quad (2.89)$$

La complejidad de este resultado inhibe su aplicación aun para el caso más simple donde $q = -1$ y sólo puede ser utilizado en casos como $f(x) = e^x$ [131].

2.7.7. Regla de composición

La regla de composición genérica que se busca es la relación entre

$$\frac{d^q}{[d(x-a)]^q} \frac{d^Q}{[d(x-a)]^Q} f \quad y \quad \frac{d^{q+Q}}{[d(x-a)]^{q+Q}} \quad (2.90)$$

Se asume que tanto f como $d^q f$ son integrodiferenciables en el sentido explícito de la sección 2.4.1. En esta última se mencionó que la serie más genérica de funciones integroderivables son aquellas compuestas por la suma de unidades del tipo

$$f_U = [x-a]^p \sum_{j=0}^{\infty} a_j [x-a]^j, \quad p > -1, a_0 \neq 0$$

Se podrá entonces asegurar que la regla de la composición es válida sólo si al aplicar las integroderivadas a cada término de esta serie, ambas definiciones en la ecuación 2.90 coinciden: $d^q d^Q f_U = d^{q+Q} f_U$.

La limitación es la siguiente. Obviamente, y como ya se demostró, si $f_U = 0$ entonces $d^Q f_U = 0$. Por lo tanto si los términos de la serie son cero $f_U = 0$, entonces $d^q d^Q[0] = d^{q+Q}[0] = 0$. El único problema sería si para algún término $f_U \neq 0$ pero $d^Q f_U = 0$, lo cual restringe la aplicación de $d^q d^Q f_U = d^{q+Q} f_U$ como caso general.

Se puede probar que la regla de la composición es válida si $f_U = d^{-Q} d^Q f_U$.

Observe por ejemplo el caso de $f_U = x^{-1/2}$, $a = 0$ y $q = Q = 1/2$:

$$f_U - d^{-Q} d^Q f_U = x^{-1/2} - d^{-1/2} d^{1/2} x^{-1/2} = x^{-1/2} - d^{-1/2} \frac{\Gamma(1/2)}{\Gamma(0)} x^{-1} = x^{-1/2} \neq 0$$

Aquí se observa un caso donde $d^Q f_U = 0$ y $d^q d^Q f_U = 0$ mientras que $d^{q+Q} f_U = d^0 x^{-1/2} = x^{-1/2} \neq 0$.

Para generalizar la regla de composición, se plantea entonces la siguiente ecuación cuando $f_U \neq d^{-Q} d^Q f_U$:

$$d^q d^Q f_U = d^{q+Q} f_U - d^{q+Q} \{f_U - d^{-Q} d^Q f_U\} = 0 \quad (2.91)$$

Es evidente que la aplicación de la ecuación 2.91 debe ser válida para todas las unidades que conforman la representación en serie de f . La situación más importante es cuando $Q = N$ un entero positivo. Utilizando las ecuaciones 2.35 y 2.83 se escribe

$$d^q d^N f = d^{q+N} f - d^{q+N} \{f - d^{-N} d^N f\} = d^{q+N} f - \sum_{k=0}^{N-1} \frac{[x-a]^{k-q-N+1} f^{(k)}(a)}{\Gamma(k-q-N+1)} \quad (2.92)$$

Entonces, lo que se acaba de describir establece que los operadores d^Q y d^{-Q} son generalmente invertibles pero no en todos los casos.

2.7.8. Dependencia del límite inferior

Asumiendo que $a < b < x$ y que $\phi(y)$ es una función analítica en el intervalo $a \leq y \leq x$, la diferencia

$$\Delta = \frac{d^q \phi}{[d(x-a)]^q} - \frac{d^q \phi}{[d(x-b)]^q}$$

se puede escribir en término de integrales de la siguiente forma [131]:

$$\Delta = \sum_{l=1}^{\infty} \frac{d^{q+l}[1]}{[d(x-b)]^{q+l}} \frac{d^{-l} \phi(b)}{[d(b-a)]^{-l}} \quad (2.93)$$

2.7. DIFERENCIACIÓN E INTEGRACIÓN DE ORDEN FRACCIONARIO

Se pueden analizar casos particulares. Por ejemplo, cuando $q = 0$ o un entero positivos, todas las derivadas son cero y entonces $\Delta = 0$. Cuando $q = -1$, todas las derivadas son cero excepto la primera, donde

$$\Delta = \frac{d^{-1}\phi(b)}{[d(b-a)]^{-1}} \int_a^b \phi(y)dy \quad q = -1$$

Note qué sucede para otros valores de q donde $\Delta \neq 0$. Por ejemplo, cuando q es un entero no negativo se obtiene

$$\begin{aligned} \Delta &= \sum_{l=1}^n \frac{d^{l-n}[1]}{[d(x-b)]^{l-n}} \frac{d^{-l}\phi(b)}{[d(b-a)]^{-l}} \\ &= \sum_{l=1}^n \frac{[x-b]^{n-l}}{\Gamma(1-l+n)} \frac{d^{-l}\phi(b)}{[d(b-a)]^{-l}}, \quad q-n = -1, -2, -3 \end{aligned}$$

2.7.9. Translación

Se utilizan los resultados de la sección anterior para estudiar qué sucede al desplazar una función y calcular

$$\frac{d^q f(A+x)}{[d(x-a)]^q}$$

asumiendo que A es una constante positiva. Utilizando la definición de R-L para $q < 0$ se escribe

$$\frac{d^q f(A+x)}{[d(x-a)]^q} = \frac{1}{\Gamma(-q)} \int_a^x \frac{f(y+A)}{[x-y]^{q+1}} dy = \frac{1}{\Gamma(-q)} \int_{a+A}^{x+A} \frac{f(Y)}{[x+A-y]^{q+1}} dY$$

con $Y = y + a$. Esto muestra que desplazarse en A es equivalente a mover el límite superior de x a $x + A$ y el inferior de a a $a + A$. Utilizando la expresión de Δ de la sección anterior, escribimos

$$\frac{d^q f(A+x)}{[d(x-a)]^q} = \frac{d^q f(A+x-a)}{[d(x-a)]^q} - \Delta \quad (2.94)$$

$$= \frac{d^q f(A+x-a)}{[d(x-a)]^q} - \sum_{l=1}^{\infty} \frac{d^{q+l}[1]}{[d(x+A-a)]^{q+l}} \frac{d^{-l} f(a+A)}{[d(a+A-a)]^{-l}} \quad (2.95)$$

la restricción de $q < 0$ puede eliminarse como hasta el momento.

Capítulo 3

Otras técnicas aplicadas al cálculo fraccional

Si un planteo matemático es elegante, puede que esté más cerca de aproximarse a la verdad.

Este capítulo tiene como objetivos reunir los resultados matemáticos teóricos del cálculo fraccional planteados en el capítulo anterior e integrarlos en un esquema más práctico para ser aplicado a la modelización. La Transformada de Laplace cobra un rol principal en este punto. Será la herramienta elegida para estudiar y calcular la respuesta de modelos representados por ecuaciones con integroderivadas. También se describirá a la función Mittag-Leffler que cumple un rol análogo a la exponencial decreciente pero en sistemas donde ahora las derivadas posean un orden real y no solamente entero. Se estudia asimismo el concepto de memoria gradual de un sistema y se lo relaciona con la integral de convolución hereditaria propia de las derivaciones de orden fraccional. Finalmente se desarrollará el análisis numérico que permitirá el cálculo de la integroderivación de una función con una computadora.

3.1. Transformada de Laplace

La transformada de Laplace de la función $f(t)$ se define como

$$F(s) = L\{f(t)\} = \int_0^{\infty} e^{-st} f(t) dt \quad (3.1)$$

donde $s = \sigma + i\omega_0$ y para que la integral sea convergente $f(t)$ no debe crecer más rápido que Me^{at} , o sea ser de orden exponencial. La transformada es válida para una región del plano complejo denominado región de convergencia (ROC).

Algunas de las propiedades de la transformada se resumen en la tabla 3.1.

Tabla 3.1: Propiedades de la Transformada de Laplace

$f(t)$	$F(s), ROC$
$\alpha f_1(t) + \beta f_2(t)$	$\alpha F_1(s) + \beta F_2(s), ROC_1 \cap ROC_2$
$f(t - t_0)$	$e^{-s \cdot t_0} F(s), ROC$
$e^{s_0 t} f(t)$	$F(s - s_0), ROC$ desplazada s_0
$f(at)$	$\frac{1}{ a } F\left(\frac{s}{a}\right), ROC$ escalada a
$f(-t)$	$F(-s), ROC$ espejada
$\frac{df(t)}{dt}$	$sF(s) - f(0^+), ROC$
$\frac{d^{(n)}f(t)}{dt^{(n)}}$	$s^n F(s) - s^{n-1} f(0^+) - \dots - f^{(n-1)}(0^+), ROC$
$-t \cdot f(t)$	$\frac{\partial F(s)}{\partial s}$
$\int_0^t f(\tau) d\tau$	$\frac{1}{s} F(s), ROC$
$\int_0^t dt_{n-1} \int_0^{t_{n-1}} dt_{n-2} \int_0^{t_{n-2}} dt_{n-3} \dots \int_0^{t_1} f(t_0) dt_0$	$\frac{1}{s^n} F(s), ROC$
$\int_{-\infty}^{\infty} f_1(\tau) * f_2(t - \tau) d\tau$	$F_1(s) F_2(s), ROC_1 \cap ROC_2$
$f_1(t) f_2(t)$	$\frac{1}{2\pi} F_1(s) * F_2(s)$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

Para hallar la antitransformada de Laplace se utiliza la denominada fórmula de inversión compleja

$$f(t) = L^{-1}\{F(s)\} = \frac{1}{2\pi i} \lim_{\omega \rightarrow \infty} \int_{\sigma-i\omega}^{\sigma+i\omega} e^{st} F(s) ds \quad (3.2)$$

aunque en la práctica se utilizan las propiedades descritas y tablas de transformadas. Es por eso que se incluirán a continuación algunas de las transformadas que utilizaremos y especialmente con potencias fraccionarias de orden $1/2$.

En la tabla 3.2 aparecen las siguientes funciones:

$$\Gamma(x) = \int_0^{\infty} e^{-u} u^{x-1} du \quad (3.3)$$

$$erf(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-u^2} du, \quad erfc(x) = 1 - erf(x) \quad (3.4)$$

$$daw(x) = e^{-x^2} \int_0^x e^{u^2} du \quad (3.5)$$

y la función delta de Dirac, definida como $\delta(t - t_0) = 0, \forall t \neq t_0$ y cumple como una función densidad que

$$\int_{-\infty}^{\infty} \delta(t) dt = 1 \quad (3.6)$$

Observe por ejemplo como se generalizó la transformada de $f(t) = t^n$ para cuando el orden es real y no solamente n entero:

$$L\{t^k\} = \int_0^{\infty} e^{-st} t^k dt$$

Se utiliza la sustitución $u = st$ y se escribe

$$\begin{aligned} L\{t^k\} &= \int_0^{\infty} e^{-u} \left(\frac{u}{s}\right)^k \frac{du}{s} = \frac{1}{s^{k+1}} \int_0^{\infty} e^{-u} u^k du \\ &= \frac{\Gamma(k+1)}{s^{k+1}}, k > -1 \end{aligned}$$

Tabla 3.2: Transformadas de Laplace

$f(t)$	$F(s)$
$\delta(t)$	1
$\frac{t^{n-1}}{(n-1)!}, \quad n = 1, 2, 3 \dots$	$\frac{1}{s^n}$
$\frac{t^{k-1}}{\Gamma(k)}, \quad k > 0$	$\frac{1}{s^k}$
$\frac{1}{\sqrt{\pi t}}$	$\frac{1}{\sqrt{s}}$
$2\sqrt{\frac{t}{\pi}}$	$\frac{1}{s^{3/2}}$
$\frac{1}{2\sqrt{\pi t^3}} e^{-1/4t}$	$e^{-\sqrt{s}}$
$erfc\left(\frac{1}{2\sqrt{t}}\right)$	$\frac{1}{s} e^{-\sqrt{s}}$
$\frac{1}{\sqrt{\pi t}} e^{-1/4t}$	$\frac{1}{\sqrt{s}} e^{-\sqrt{s}}$
$2\sqrt{\frac{t}{\pi}} e^{-1/4t} - erfc\left(\frac{1}{2\sqrt{t}}\right)$	$\frac{1}{s^{3/2}} e^{-\sqrt{s}}$
$\frac{1}{\sqrt{\pi t}} - e^t erfc(\sqrt{t})$	$\frac{1}{\sqrt{s+1}}$
$e^t erfc(\sqrt{t})$	$\frac{1}{s(\sqrt{s+1})}$
$\frac{e^{-t}}{\sqrt{\pi t}}$	$\frac{1}{\sqrt{s+1}}$
$erf(\sqrt{t})$	$\frac{1}{s\sqrt{s+1}}$
$e^t erf(\sqrt{t})$	$\frac{1}{\sqrt{s(s-1)}}$
$\frac{2}{\sqrt{\pi}} daw(\sqrt{t})$	$\frac{1}{\sqrt{s(s+1)}}$
$\frac{1}{\sqrt{\pi t}} + e^t erf(\sqrt{t})$	$\frac{\sqrt{s}}{s-1}$
$\frac{1}{\sqrt{\pi t}} - \frac{2}{\sqrt{\pi}} daw(\sqrt{t})$	$\frac{\sqrt{s}}{s+1}$

3.1.1. Funciones error, Dawson y Mittag-Leffler

En esta sección se describen algunas funciones especiales, generalmente definidas a través de una integral como fue el caso de la función Gamma en la sección 2.2. Estas funciones aparecerán en la resolución de algunas antitransformadas de Laplace, como puede verificarse en la Tabla 3.2.

Función error

La función error se define como

$$erf(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-u^2} du, \quad -\infty < x < \infty \quad (3.7)$$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

Observe que $erf(0) = 0$ y

$$erf(\infty) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^{\infty} e^{-u^2} du = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^{\infty} e^{-v} v^{-1/2} dv = \frac{\Gamma(1/2)}{\sqrt{\pi}} = 1$$

La función complementaria es $erfc(x) = 1 - erf(x)$.

La expansión en serie de potencias resulta

$$erf(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n x^{2n+1}}{n!(2n+1)}, \quad |x| < \infty$$

Estas funciones aparecen en la resolución de la antitransformada de Laplace en casos que involucran por ejemplo \sqrt{s} o $e^{\sqrt{s}}$. Por ejemplo

$$L^{-1} \left\{ \frac{1}{s\sqrt{s+a}} \right\}$$

Comenzando por

$$L^{-1} \left\{ \frac{1}{\sqrt{s}} \right\} = \frac{1}{\sqrt{\pi t}}$$

Se utiliza la propiedad de desplazamiento

$$L^{-1} \left\{ \frac{1}{\sqrt{s+a}} \right\} = \frac{e^{-at}}{\sqrt{\pi t}}$$

y recordando que dividir por s es temporalmente una integración

$$L^{-1} \left\{ \frac{1}{s\sqrt{s+a}} \right\} = \int_0^t \frac{e^{-a\tau}}{\sqrt{\pi\tau}} d\tau$$

si se reemplaza $u^2 = a\tau$ entonces $2udu = ad\tau$ se obtiene

$$\frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^{\sqrt{at}} e^{-u^2} \frac{2udu}{a\sqrt{\tau}} = \frac{2}{\sqrt{\pi a}} \int_0^{\sqrt{at}} e^{-u^2} du$$

que finalmente resulta

$$L^{-1} \left\{ \frac{1}{s\sqrt{s+a}} \right\} = \frac{1}{\sqrt{a}} erf(\sqrt{at})$$

Función Dawson

La función Dawson se define como

$$daw(x) = e^{-x^2} \int_0^x e^{u^2} du \quad (3.8)$$

La misma es impar y su representación en serie de potencias es

$$daw(x) = x \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(-2x^2)^k}{(2k+1)!!} \quad (3.9)$$

donde $(2k+1)!! = (2k+1)(2k-1)(2k-3) \dots 5 \cdot 3 \cdot 1$. Su aproximación asintótica para $x \rightarrow \infty$ es

$$daw(x) \approx \frac{1}{2x} + \frac{1}{4x^3} + \frac{3}{8x^5} \dots$$

Su transformada de Laplace resulta

$$L\{daw(\sqrt{bt})\} = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \frac{\sqrt{b}}{\sqrt{s}(s+b)}$$

Función Mittag-Leffler

La función Mittag-Leffler resulta de la generalización de la función exponencial. La misma fue desarrollada por el matemático escandinavo G.M. Mittag-Leffler (1846-1927) contemporáneo de O.Heaviside.

Así como las exponenciales surgen con la solución natural para ecuaciones diferenciales ordinarias, la función Mittag-Leffler aparece como solución de ecuaciones en derivadas fraccionales. Se mostrará cómo ambas funciones convergen en el caso en que el orden fraccionario se acerca al entero.

La función Mittag-Leffler se define con uno o dos parámetros a través de su serie de potencias [2]

$$E_{\alpha}(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(\alpha k + 1)} \quad \alpha > 0 \quad (3.10)$$

$$E_{\alpha,\beta}(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(\alpha k + \beta)} \quad \alpha > 0, \beta > 0 \quad (3.11)$$

Ambas resultan derivables en todo punto. Note que $E_{\alpha,\beta}(0) = 1$. Se mencionan a continuación algunas reducciones

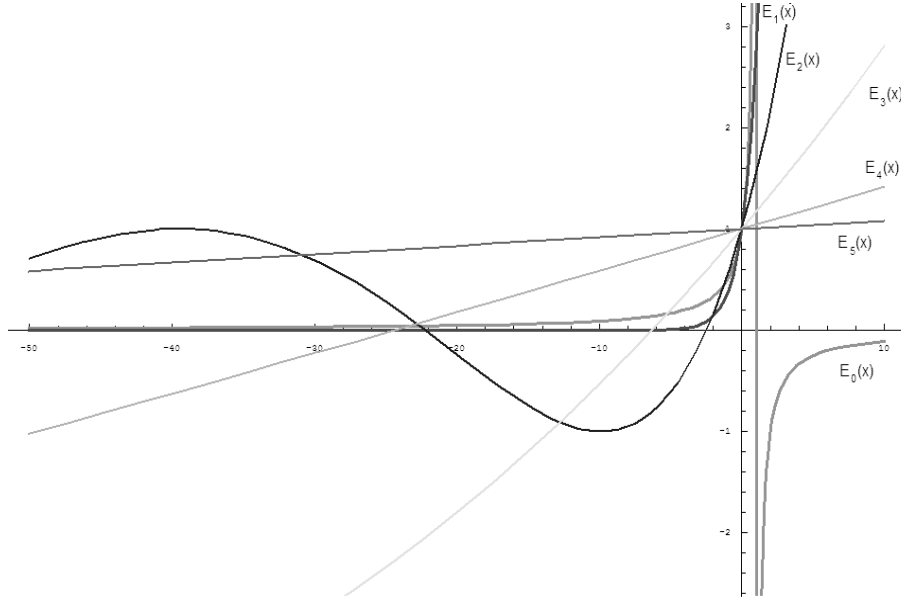


Figura 3.1: Función Mittag-Leffler.

$$\begin{aligned}
 E_{1,1}(x) &= \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(k+1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{k!} = e^x \\
 E_{1/2,1}(x) &= \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(k/2+1)} = e^{x^2} \operatorname{erfc}(-x) \\
 E_{1,2}(x) &= \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{\Gamma(k+2)} = \frac{1}{x} \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^{k+1}}{(k+1)!} = \frac{e^x - 1}{x} \\
 E_{2,1}(x^2) &= \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^{2k}}{\Gamma(2k+1)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^{2k}}{(2k)!} = \operatorname{cosh}(x) \\
 E_{2,2}(x^2) &= \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^{2k}}{\Gamma(2k+2)} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^{2k}}{(2k+1)!} = \frac{\operatorname{senh}(x)}{x}
 \end{aligned}$$

La propiedad más importante de la función Mittag-Leffler es que para $x < 0$ su comportamiento decreciente asintótico es lento y ajustable, con respecto a la exponencial decreciente e^{-x} y aún con respecto a $e^{-\sqrt{x}}$ (ver figura 3.2). En especial, para grandes valores de x se obtiene

$$E_{\alpha,\alpha}(-x) \approx \frac{\alpha}{\Gamma(1-\alpha)x^{\alpha}}, \quad \alpha \neq 1$$

$$E_{\alpha,\beta}(-x) \approx \frac{\alpha}{\Gamma(\beta - \alpha)x} \quad \beta \neq \alpha$$

$$E_{\alpha,1}(-x) \approx \frac{1}{\Gamma(1 - \alpha)x}, \quad \alpha \neq 1$$

Asimismo

$$E_{\alpha,1}(-x^\alpha) = \frac{1 - x^\alpha}{\Gamma(1 - \alpha)}, x \rightarrow 0^+ \quad E_{\alpha,1}(-x^\alpha) = \frac{x^{-\alpha}}{\Gamma(1 - \alpha)}, x \rightarrow \infty$$

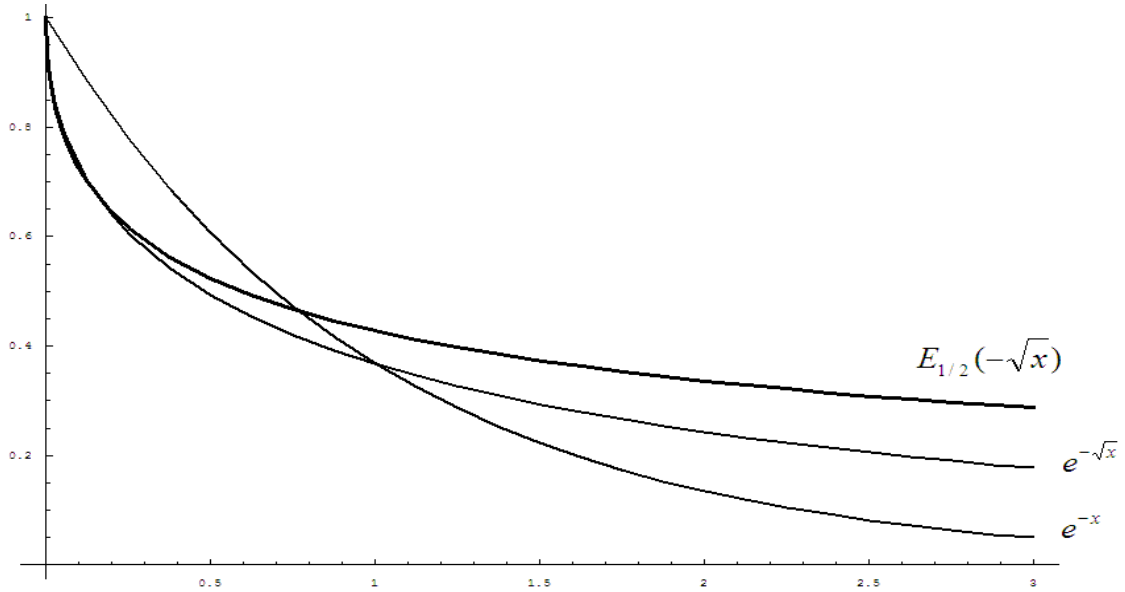


Figura 3.2: Comparación de la respuesta asintótica de la función Mittag-Leffler para $x < 0$ en comparación con la función exponencial.

Algunas de las siguientes propiedades de la función Mittag-Leffler pueden ser deducidas de la definición [121].

1.

$$E_{\alpha,\beta}(x) + E_{\alpha,\beta}(-x) = 2E_{\alpha,\beta}(x^2) \quad (3.12)$$

$$E_{\alpha,\beta}(x) - E_{\alpha,\beta}(-x) = 2xE_{2\alpha,\alpha+\beta}(x^2) \quad (3.13)$$

2.

$$E_{\alpha,\beta}(x) = \frac{1}{\Gamma(\beta)} + xE_{\alpha,\alpha+\beta}(x) \quad (3.14)$$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

3.

$$E_{\alpha,\beta}(x) = \beta E_{\alpha,\beta+1}(x) + \alpha x \frac{d(E_{\alpha,\beta+1}(x))}{dx} \quad (3.15)$$

equivalente a

$$\frac{d}{dx} [E_{\alpha,\beta}(x)] = \frac{E_{\alpha,\beta-1}(x) - (\beta - 1)E_{\alpha,\beta}(x)}{\alpha x} \quad (3.16)$$

4.

$$\frac{d^p}{dx} [x^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(x^\alpha)] = x^{\beta-p-1} E_{\alpha,\beta-p}(x^\alpha) \quad (3.17)$$

con p entero positivo.

5. Integrando miembro a miembro se obtiene

$$\int_0^t E_{\alpha,\beta}(\lambda \tau^\alpha) \tau^{\beta-1} d\tau = t^\beta E_{\alpha,\beta+1}(\lambda t^\alpha), \quad \beta > 0 \quad (3.18)$$

Con respecto a la transformada de Laplace se puede demostrar que

1.

$$\int_0^\infty t^{-1/2} E_{1/2,1/2}(\pm a \sqrt{t}) e^{-st} dt = \frac{1}{\sqrt{s \mp a}} \quad (3.19)$$

2.

$$\int_0^\infty t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(\pm at^\alpha) e^{-st} dt = \frac{s^{\alpha-\beta}}{s^\alpha \mp a} \quad (3.20)$$

3.

$$\int_0^\infty E_\alpha(\pm at^\alpha) e^{-st} dt = \frac{s^\alpha}{s(s^\alpha \mp a)} \quad (3.21)$$

Utilizando la ecuación 3.16 se observa que

$$\frac{d}{dt} E_\alpha(-at^\alpha) = -at^{\alpha-1} E_{\alpha,\alpha}(-at^\alpha)$$

Note que en el dominio de Laplace $L\{f'(t)\} = sF(s) - f(0^+)$, entonces como

$$L\{E_\alpha(-at^\alpha)\} = \frac{s^{\alpha-1}}{s^\alpha + a}$$

resulta

$$L\left\{\frac{d}{dt}E_\alpha(-at^\alpha)\right\} = \frac{s^\alpha}{s^\alpha + a} - 1 = \frac{-a}{s^\alpha + a}$$

ya que $E_\alpha(0^+) = 1$. Este resultado se verifica utilizando la ecuación 3.20.

La tabla 3.3 de transformadas de Laplace se completa incluyendo las funciones vistas.

Tabla 3.3: Transformada de Laplace de funciones especiales con orden fraccionario

$f(t)$	$F(s), ROC$
$\frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)}$	$\frac{1}{s^\alpha}$
$\frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)}e^{-at}$	$\frac{1}{(s+a)^\alpha}$
$\frac{1}{\Gamma(\alpha)}\gamma(\alpha, at)$	$\frac{a^\alpha}{s(s+a)^\alpha}$
$t^{\alpha-1}E_{\alpha,\alpha}(-at^\alpha)$	$\frac{1}{s^\alpha + a}$
$E_\alpha(-at^\alpha)$	$\frac{1}{s(s^\alpha + a)}$
$1 - E_\alpha(-at^\alpha)$	$\frac{a}{s(s^\alpha + a)}$
$t^\alpha E_{1,1+\alpha}(at)$	$\frac{1}{s^\alpha(s-a)}$
$t^{-\alpha} E_{1,1-\alpha}(at), 1 > \alpha > 0$	$\frac{s^\alpha}{(s-a)}$
$t^{\beta-1} E_{\alpha,\beta}(at^\alpha)$	$\frac{s^{\alpha-\beta}}{(s^\alpha - a)}$

Allí se utilizó la función gamma incompleta definida como

$$\gamma(\alpha, x) = \int_0^x \tau^{\alpha-1} e^{-\tau} d\tau$$

que puede escribirse en término de la función error como

$$erf(x) = \frac{1}{\sqrt{\pi}}\gamma(1/2, x^2)$$

3.1.2. Herramientas matemáticas

En el planteo de problemas de caracterización de materiales se utilizarán modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales. Si dentro de estas ecuaciones se plantean términos con derivadas o integrales fraccionales, la resolución de las mismas debe ser estudiado en detalle.

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

Las siguientes dos secciones tienen como objetivo esquematizar la resolución de ecuaciones diferenciales de orden fraccionario. Se comenzará por el caso de las integrales y se generalizará el enfoque para las derivadas. La metodología desarrollada será aplicada en los próximos capítulos, donde se plantearán la teoría y la modelización de materiales viscoelásticos.

En el caso particular donde la modelización se aplique para describir viscoelasticidad en arterias, el nivel de complejidad aumenta. Las arterias tienen componentes estructurales pasivos y activos. Son heterogéneas y son anisotrópicas. Además, como todo tejido biológico, los ensayos para caracterizarlas requieren de cuidados especiales. Además, es deseable que en los modelos que las describan, y por lo tanto en las ecuaciones diferenciales que los representan, los términos tengan algún correlato con esas componentes estructurales. Encontrar un modelo que se ajuste muy bien a los valores medidos pero que contenga un gran número de parámetros no resulta interesante desde el punto de vista de la predicción de comportamientos y la identificación funcional del material bajo estudio. Las ecuaciones pueden ser traducidas en circuitos mecánicos equivalentes compuestos por elementos discretos como resortes y amortiguadores viscosos. Si dentro de esas ecuaciones se presentan términos con derivadas fraccionales, es necesario asociarlos a nuevos elementos que se traducirán en componentes de los circuitos análogos.

Integrales fraccionales

Se comienza con el planteo de una ecuación diferencial de primer orden. La misma puede ser aplicada a una gran variedad de casos prácticos. Si se entiende a la misma como la relación entre entrada $x(t) \rightarrow$ salida $y(t)$, el sistema descrito resulta lineal e invariante en el tiempo [132]. Asumiendo al parámetro a constante y la condición inicial $y(t = 0^+) = y(0^+)$, se puede escribir:

$$\frac{dy(t)}{dt} - a \cdot y(t) = x(t) \quad (3.22)$$

Para obtener la solución general, se multiplica ambos miembros por e^{-at}

$$\frac{d}{dt} [e^{-at}y(t)] = e^{-at}x(t)$$

para luego integrar

$$y(t) = e^{at} \int_0^t e^{-a\tau} x(\tau) d\tau + y(0^+)e^{at}$$

que, asumiendo la condición inicial nula $y(0^+) = 0$, se reduce a

$$y(t) = e^{at} \int_0^t e^{-a\tau} x(\tau) d\tau \quad (3.23)$$

CAPÍTULO 3. OTRAS TÉCNICAS APLICADAS AL CÁLCULO FRACCIONAL

Se realiza la misma tarea pero en el dominio de Laplace. Aplicando la transformada de Laplace en la ecuación 3.22, resulta

$$s.Y(s) - y(0^+) - a.Y(s) = X(s)$$

que resulta

$$Y(s) = \frac{1}{s-a}X(s) + \frac{y(0^+)}{s-a}$$

Si se asumen nuevamente condiciones iniciales nulas, se puede ver que la solución para $y(t)$ es

$$y(t) = L^{-1} \left[\frac{1}{s-a}X(s) \right]$$

donde se aplicó la propiedad de convolución $L[x(t) * h(t)] = X(s)H(s)$ (3.1) y la transformada de la función exponencial $L[e^{at}] = 1/s - a$ para escribir

$$y(t) = e^{at} * x(t) = \int_0^t x(\tau)e^{a(t-\tau)}d\tau = e^{at} \int_0^t x(\tau)e^{-a\tau}d\tau$$

que resulta nuevamente como en la ecuación 3.23, el producto entre la exponencial e^{at} con la integral simple de la función de entrada $x(t)$ multiplicada por una función de peso exponencial $e^{-a\tau}$. Se prestará especial atención a esta integral de convolución para la generalización del caso fraccional.

A continuación, y utilizando las técnicas de resolución de ecuaciones diferenciales y la transformada de Laplace, se encontrará una resolución alternativa a las integrales iteradas que se desarrollaron en la ecuación de Cauchy 2.51.

Generalizando la ecuación diferencial de primer orden para ordenes superiores, se agregan términos colocando unos coeficientes inicialmente arbitrarios

$$\begin{aligned} \frac{dy(t)}{dt} - a.y(t) &= x(t) \\ \frac{d^2y(t)}{dt} - 2a\frac{dy(t)}{dt} + a^2.y(t) &= x(t) \\ \frac{d^3y(t)}{dt} - 3a\frac{d^2y(t)}{dt} + 3a^2\frac{dy(t)}{dt} - a^3.y(t) &= x(t) \\ &\dots \end{aligned}$$

Esta secuencia se puede escribir como

$$\sum_{n=0}^N \binom{N}{n} (-1)^n a^n \frac{d^{N-n}y(t)}{dt^{N-n}} = x(t)$$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

donde el coeficiente binomial se aplica para dos enteros con N el orden de la ecuación diferencial

$$\binom{N}{n} = \frac{N!}{n!(N-n)!}$$

y $n = 0, 1, 2 \dots N$ es un índice asociado a cada término de la ecuación diferencial.

Si ahora se aplica la transformada de Laplace a estas ecuaciones diferenciales y se asumen condiciones iniciales nulas, se obtiene

$$\begin{aligned} sY(s) - aY(s) &= X(s) \\ s^2Y(s) - 2asY(s) + a^2Y(s) &= X(s) \\ s^3Y(s) - 3as^2Y(s) + 3a^2sY(s) - a^3Y(s) &= X(s) \\ &\dots \end{aligned}$$

que se puede escribir como

$$\sum_{n=0}^N \binom{N}{n} (-1)^n a^n s^{(N-n)} Y(s) = X(s)$$

donde, al haberse utilizado coeficiente binomiales, las raíces resultan múltiples

$$(s-a)^N Y(s) = X(s) \quad \rightarrow \quad Y(s) = \frac{1}{(s-a)^N} X(s)$$

La transformada inversa de una raíz múltiple resulta

$$L^{-1} \left[\frac{1}{(s-a)^N} \right] = \frac{t^{N-1}}{(N-1)!} e^{at}$$

y aplicando la propiedad de convolución se observa que

$$y(t) = L^{-1} \left[\frac{X(s)}{(s-a)^N} \right] = \int_0^t \frac{(t-\tau)^{N-1}}{(N-1)!} e^{a(t-\tau)} x(\tau) d\tau$$

Observando el caso de la ecuación de primer orden en 3.23, en este caso se presenta

$$y(t) = e^{at} \int_0^t \frac{(t-\tau)^{N-1}}{(N-1)!} e^{-a\tau} x(\tau) d\tau \tag{3.24}$$

donde la función de peso que se mantiene dentro de la integral multiplicando a $x(\tau)$ es ahora

$$\frac{(t-\tau)^{N-1}}{(N-1)!} e^{-a\tau}$$

CAPÍTULO 3. OTRAS TÉCNICAS APLICADAS AL CÁLCULO FRACCIONAL

Esta es la solución de la familia de ecuaciones diferenciales ordinarias particular, donde las raíces múltiples de orden N son coincidentes y las condiciones iniciales se consideraron nulas.

Se coloca ahora en la constante a cero. La ecuación diferencial se convierte en

$$\frac{d^N y(t)}{dt^N} = x(t)$$

y la solución general aplicando la ecuación 3.24 resulta

$$y(t) = \int_0^t \frac{(t-\tau)^{N-1}}{(N-1)!} x(\tau) d\tau \quad (3.25)$$

o en términos de Laplace

$$y(t) = L^{-1} \left[\frac{1}{s^N} X(s) \right]$$

que es justamente lo que se buscaba: la integración múltiple (N) de una función $x(t)$ escrita en términos de una única integral de la forma de la ecuación 3.25. Esta fórmula de Cauchy permite escribir N integrales secuenciales en término de una única integral de $x(t)$ multiplicada con una función de peso de la forma

$$\frac{(t-\tau)^{N-1}}{(N-1)!}$$

A continuación se considera el caso donde N deja de ser un número entero. Volviendo a la expresión de una integración múltiple en el dominio de Laplace,

$$\frac{d^N y(t)}{dt^N} = x(t)$$

se puede reemplazar N por un número racional $k > 0$, tal que

$$L^{-1} \left[\frac{1}{s^k} \right] = \frac{t^{k-1}}{\Gamma(k)}$$

donde $\Gamma(k)$ es la función gamma analizada en el capítulo 2. Reemplazando en 3.25, se obtiene una fórmula equivalente para la integración fraccional en el tiempo:

$$y(t) = \int_0^t \frac{(t-\tau)^{k-1}}{\Gamma(k)} x(\tau) d\tau \quad (3.26)$$

que resuelve la ecuación diferencial fraccional

$$\frac{d^k y(t)}{dt^k} = x(t)$$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

con condiciones iniciales nulas. La ecuación 3.26 se reconoce como la ya desarrollada integral de Riemann-Liouville (ecuación 2.61), donde una integración fraccional es simplemente la integral de convolución de la función $t^{k-1}/\Gamma(k)$ con la función $x(t)$. Puede probarse que esta función de peso $t^{k-1}/\Gamma(k)$ converge a la función Delta $\delta(t)$ cuando $k \rightarrow 0$ y a la función escalón $u(t)$ cuando $k \rightarrow 1$. En estos casos extremos se observa que

$$y(t) = \int_0^t \delta(t - \tau)x(\tau)d\tau = x(t) \quad k = 0$$

$$y(t) = \int_0^t u(t - \tau)x(\tau)d\tau = \int_0^t x(\tau)d\tau \quad k = 1$$

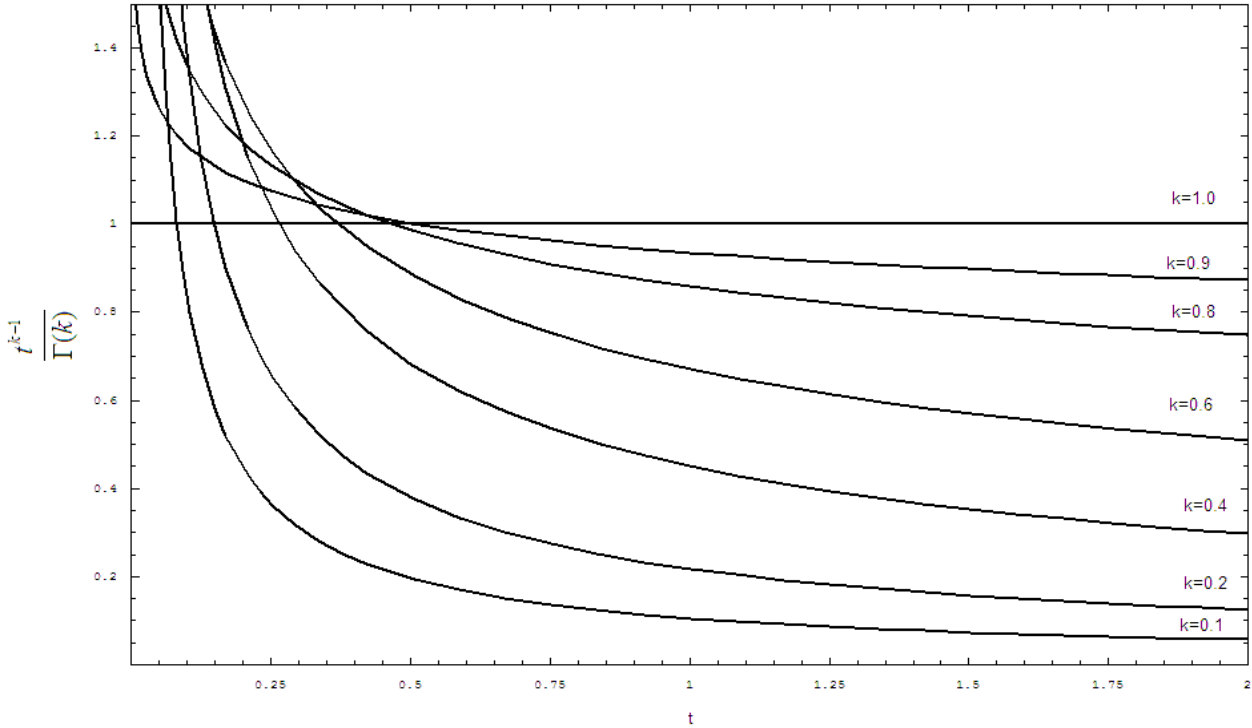


Figura 3.3: Gráfica de la integración fraccional, para diferentes valores de k , en la función $t^{k-1}/\Gamma(k)$.

Es interesante ver el efecto gráfico de la integración de orden fraccional. Se observa por ejemplo qué sucede si se integra la función escalón $u(t)$. Utilizando el orden $k = 1/2$ en la ecuación 3.26 resulta

$$y(t) = \int_0^t \frac{(t-\tau)^{-1/2}}{\Gamma(1/2)} u(\tau) d\tau = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_0^t \frac{d\tau}{\sqrt{t-\tau}} = \frac{2\sqrt{t}}{\sqrt{\pi}}$$

En el plano transformado de Laplace puede observarse la misma coherencia:

$$\begin{aligned} u(t) &\longrightarrow \frac{1}{s} \\ {}_0D_t^{-1/2}\{u(t)\} &\longrightarrow \frac{1}{s^{1/2}} \frac{1}{s} \end{aligned}$$

donde se adoptó la nomenclatura ${}_0D_t^{-\alpha}$ para designar la integración de orden α . En términos de una convolución se escribe

$${}_0D_t^{-\alpha} f(t) = f(t) * \frac{t_+^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)}, \alpha > 0 \quad (3.27)$$

donde $t_+^{\alpha-1}$ es cero para $t < 0$.

$$\boxed{{}_0D_t^{-\alpha} f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{1-\alpha}} d\tau} \quad (3.28)$$

En el plano de Laplace se escribe

$$\boxed{L\{{}_0D_t^{-\alpha} f(t)\} = \frac{1}{s^\alpha} F(s)} \quad (3.29)$$

Entonces, por ejemplo, una integral simple o una doble se condicen con los resultados ya conocidos

$$\begin{aligned} L\{{}_0D_t^{-1} f(t)\} &= L\left\{\int_0^t f(\tau) d\tau\right\} = \frac{1}{s} F(s) \\ L\{{}_0D_t^{-2} f(t)\} &= L\left\{\int_0^\tau \int_0^t f(\lambda) d\lambda d\tau\right\} = \frac{1}{s^2} F(s) \end{aligned}$$

Para que la integral de la ecuacion 3.28 resulte convergente, la función $f(t)$ debe crecer más lentamente que t^{-1} al aproximarse a cero [93].

Integrando el escalón $u(t)$ con $\alpha = 3/2$ se obtiene $(4/3)\sqrt{t^3/\pi}$. Gráficamente se muestran los resultados en la figura 3.4.

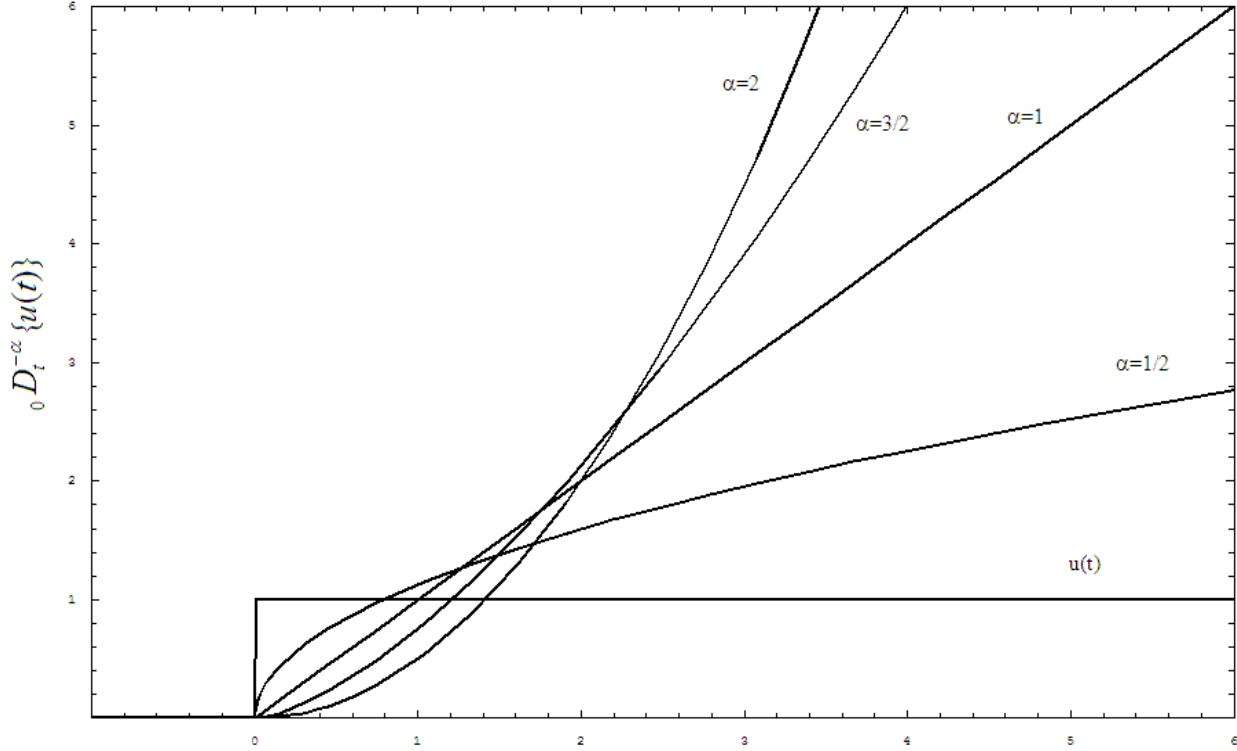


Figura 3.4: Gráfica de la integración fraccional, para diferentes valores de k , en la función escalón $u(t)$.

Integral fraccional de Weyl

La definición de Riemann-Liouville elegida para la integración fraccional se desprende directamente de la operación de convolución de la transformada de Laplace (ecuación 3.27). Esta definición puede generalizarse, para comenzar en un tiempo inicial arbitrario $t = a$, de la siguiente forma

$${}_a D_t^{-\alpha} x(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t - \tau)^{\alpha-1} x(\tau) d\tau$$

Utilizando $a = 0$ se obtiene la definición de integral fraccional de Riemann-Liouville y utilizando $a = -\infty$ la denominada integral fraccional de Weyl. El punto inicial depende muchas veces de las situaciones físicas de los modelos empleados. En problemas viscoelásticos, estas condiciones permitirían considerar tensiones residuales preexistentes. Además, se pueden encontrar ciertas ventajas computacionales en seleccionar el límite inferior en $a = -\infty$. Observe el siguiente ejemplo.

Considere la integración fraccional de Weyl de la función exponencial para un orden

fraccional $\alpha = 1/2$.

$${}_{-\infty}D_t^{-1/2}e^{at} = \frac{1}{\Gamma(1/2)} \int_{-\infty}^t \frac{e^{a\tau}}{\sqrt{t-\tau}} d\tau$$

Utilizando la sustitución $y = a(t - \tau)$ se obtiene

$${}_{-\infty}D_t^{-1/2}e^{at} = \frac{e^{at}}{\Gamma(1/2)\sqrt{a}} \int_0^{\infty} \frac{e^{-y}}{\sqrt{y}} dy$$

Ahora, utilizando la definición de la función Gamma $\Gamma(1/2) = \int_0^{\infty} e^{-y}y^{-1/2}dy$ se llega a

$${}_{-\infty}D_t^{-1/2}e^{at} = \frac{e^{at}}{\sqrt{a}}$$

que se puede generalizar a

$${}_{-\infty}D_t^{-\alpha}e^{at} = \frac{e^{at}}{a^\alpha}$$

que es análoga a la integración de orden entera n de la función exponencial

$$D_t^{-n}e^{at} = \frac{e^{at}}{a^n}$$

Puede probarse que de manera similar, la integración fraccional de Weyl para la función coseno es

$${}_{-\infty}D_t^{-\alpha}\cos(at) = a^{-\alpha}\cos(at - \alpha\pi/2)$$

para $a > 0$ y $0 < \alpha < 1$.

Derivadas fraccionales

En el caso de las derivadas fraccionales, se espera intuitivamente encontrar de alguna forma una operación inversa al caso de la integración. Evidentemente, se empleará la transformada de Laplace como herramienta de cálculo. Teóricamente, en el dominio del plano transformado s , una derivación fraccional temporal de orden α debería conducir a una multiplicación por s^α .

Se comienza trabajando con una función $y(t)$ que sea el resultado de una integración fraccional de una función $f(t)$ utilizando la definición de la ecuación 3.28:

$$y(t) = {}_0D_t^{-\alpha}f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^{1-\alpha}} d\tau \quad (3.30)$$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

Teóricamente, suponiendo que se aplica en ambos miembros el operador derivación ${}_0D_t^\alpha$ se obtiene

$${}_0D_t^\alpha y(t) = {}_0D_t^\alpha \{ {}_0D_t^{-\alpha} f(t) \}$$

equivalente a

$$f(t) = {}_0D_t^\alpha y(t)$$

Este mismo proceso puede ser deducido utilizando la transformada de Laplace aplicado a la ecuación 3.30

$$Y(s) = L \{ {}_0D_t^{-\alpha} f(t) \} = \frac{1}{s^\alpha} F(s)$$

donde entonces

$$F(s) = s^\alpha Y(s) \quad (3.31)$$

El problema ahora es antitransformar 3.31 para obtener la expresión temporal de la derivada fraccional. Se procederá de dos maneras diferentes para mostrar una particularidad de la definición de la derivada fraccional. En efecto se puede integrar una derivada o derivar una integral. El orden en que se realiza de este procedimiento es importante.

Se escribe a continuación la ecuación 3.31 de dos formas siempre con $0 < \alpha < 1$:

$$F(s) = s \left[\frac{Y(s)}{s^{1-\alpha}} \right]$$

o como

$$F(s) = \frac{1}{s^{1-\alpha}} [s.Y(s) - y(0^+)] + \frac{y(0^+)}{s^{1-\alpha}}$$

El primer caso se puede interpretar como la derivada de orden entero de una integral de orden fraccional $(1 - \alpha)$. De esta forma se obtiene

$$f(t) = \frac{d}{dt} \left[\frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t \frac{y(\tau)}{(t-\tau)^\alpha} d\tau \right]$$

En el segundo caso, donde entre corchetes se observa la definición de la derivada de $y(t)$, primero se deriva y luego se aplica la integración fraccionaria

$$f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t \frac{y'(\tau)}{(t-\tau)^\alpha} d\tau + \frac{y(0^+)t^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)}$$

La diferencia hallada está relacionada con las condiciones iniciales y el hecho que la derivada fraccional de una constante no es cero (ver sección 2.6.1).

CAPÍTULO 3. OTRAS TÉCNICAS APLICADAS AL CÁLCULO FRACCIONAL

La primera expresión, y por analogía con la definición de integral fraccional, quedará como la derivada fraccional de Riemann-Liouville (R-L):

$$f(t) = \frac{d}{dt} \left[{}_0D_t^{-(1-\alpha)} y(t) \right]$$

y la segunda como la de Caputo

$$f(t) = {}_0^C D_t^\alpha y(t) = {}_0D_t^{-(1-\alpha)} [y'(t)] + \frac{y(0^+)t^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)}$$

Lo que se observa aquí es que, como en el caso de orden entero, los operadores derivación e integración no son conmutativos. En ese caso $D^{-1}D[x] = x + C$ y $DD^{-1}[x] = x$ difieren solamente en una constante. En cambio en los casos fraccionales **difieren en una función**.

A pesar de contar con ambas definiciones, se observa que la derivada fraccional pudo expresarse en término de la definición de integral fraccional ya desarrollada. Sin embargo, es necesario prestar especial atención en las condiciones iniciales y en el conmutación de los operadores.

En el caso de aplicar estas definiciones para modelos físicos, el caso de la derivación de la señal escalón es crítica. En el caso de R-L, y para $\alpha = 1/2$, se tiene

$$L \left\{ {}_0D_t^{1/2} u(t) \right\} = s \left[\frac{1}{\sqrt{s}} \frac{1}{s} \right] = \frac{1}{\sqrt{s}}$$

cuya antitransformada es

$${}_0D_t^{1/2} u(t) = \frac{1}{\sqrt{\pi t}}$$

y en cambio utilizando la definición de Caputo resulta

$$L \left\{ {}_0^C D_t^{1/2} u(t) \right\} = \frac{1}{\sqrt{s}} \left[s \frac{1}{s} - u(0^+) \right] = 0$$

Mientras la derivada de orden entero del escalón resulta en la señal delta, que es cero para todo t menos para cero, en este caso el resultado de R-L es una función potencial que no está definida en cero. En el caso de Caputo, se obtuvo cero.

Para extender la definición de derivadas fraccionales para $\alpha > 1$, se escribe $m - 1 < \alpha < m$ para m entero:

$${}_0D_t^\alpha y(t) = \frac{d^m}{dt^m} \left[\frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t \frac{y(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha+1-m}} d\tau \right]$$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

y

$$\boxed{{}_0^C D_t^\alpha y(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t \frac{y^{(m)}(\tau)}{(t-\tau)^{\alpha+1-m}} d\tau}$$

Como ambas definiciones coinciden si $y(t)$ y todas sus m derivadas son cero para $t \rightarrow 0$, se puede asegurar para el caso de funciones potenciales t^k con $k > -1$ que

$${}_0 D_t^\alpha t^k = {}_0^C D_t^\alpha t^k = \frac{\Gamma(k+1)t^{k-\alpha}}{\Gamma(k+1-\alpha)} \quad t > 0, \alpha > 0$$

En el caso en que las funciones a transformar no tiendan a cero para $t \rightarrow 0$ se podrán observar diferencias entre las dos definiciones. Por ejemplo, siguiendo la definición de R-L para derivar la función $f(t) = A.e^{at}u(t)$ con $\alpha = 1/2$ se obtiene

$$L \left\{ {}_0 D_t^{1/2} A e^{at} \right\} = \sqrt{s} \frac{A}{s-a}$$

y utilizando la tabla 3.2 de transformadas se encuentra

$${}_0 D_t^{1/2} A e^{at} = \frac{A}{\sqrt{t}} E_{1,1/2}(at)$$

en término de la función Mittag-Leffler. Utilizando ahora la definición de Caputo

$$L \left\{ {}_0^C D_t^{1/2} A e^{at} \right\} = \frac{1}{\sqrt{s}} \left[\frac{sA}{s-a} - A \right] = \frac{aA}{\sqrt{s}(s-a)}$$

Siguiendo la propiedad 3.14 de la función Mittag-Leffler

$$E_{1,1/2}(at) = \frac{1}{\Gamma(1/2)} + (at)E_{1,3/2}(at)$$

y se puede escribir para comparar ambos resultados

$$\frac{A}{\sqrt{t}} E_{1,1/2}(at) = \frac{A}{\sqrt{\pi t}} + aA\sqrt{t}E_{1,3/2}(at)$$

donde se observa que la diferencia en la derivación fraccional de Ae^{at} no es una constante sino una función $1/\sqrt{\pi t}$ como se esperaba. Otros ejemplos pueden hallarse en la bibliografía [150].

Finalmente, una forma interesante de ver las diferencias entre las definiciones de R-L y Caputo para las derivadas, es plantearlas como derivaciones fraccionales desde la derecha o desde la izquierda [119]. Este razonamiento puede ejemplificarse fácilmente siempre partiendo de la definición única de integración fraccional de R-L. Suponiendo que se desea realizar una derivación de orden $\alpha = 2.3$ de la función $f(t)$. Se busca inicialmente un número entero

m tal que $m > \alpha > m - 1$. Para este ejemplo $m = 3$. Surgen ahora dos posibilidades para completar la derivación fraccional. La primera es la denominada por izquierda y coincide con la definición de derivación fraccional de R-L :

$${}_0D_t^{2.3} f(t) = \frac{d^{(3)}}{dt} [{}_0D_t^{0.7} f(t)]$$

Esto significa, integrar primero $f(t)$ con orden 0.7 y luego realizar una derivada de tercer orden. El esquema de este procedimiento se observa en la figura 3.5.

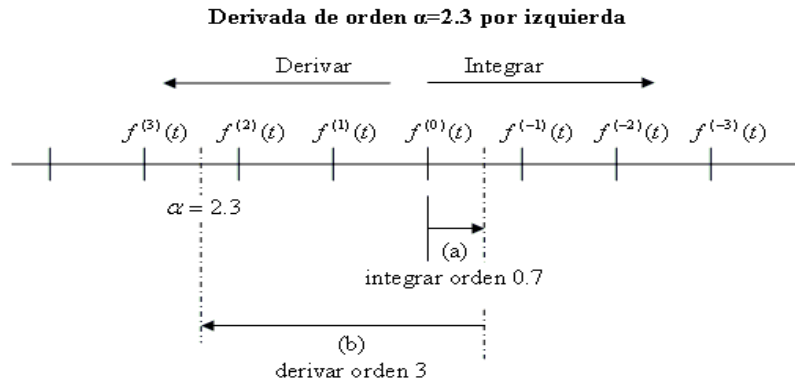


Figura 3.5: Derivada fraccional de orden $\alpha = 2.3$ por izquierda. Primero se realiza una integración de orden $\alpha = 0.7$ (a) y luego una derivación de tercer orden (b). Esto coincide con la definición de derivación fraccional de Riemann-Liouville.

La segunda alternativa es primero realizar una derivación de tercer orden y luego la integración fraccional de orden 0.7, como se esquematiza en la figura 3.6. Esta opción coincide con la definición de Caputo:

$${}_0^C D_t^{2.3} f(t) = {}_0 D_t^{0.7} [f^{(3)}(t)]$$

Si en ambos caso se exige que $f(t)$ sea causal ($f(t) = 0, t \leq 0$), la restricción para la derivación por derecha aumenta al solicitar que aun las derivadas lo sean. A pesar de este condicionamiento adicional en la definición de Caputo, se verá que la misma tiene ventajas operativas al modelizar sistemas con condiciones iniciales. Hemos demostrado anteriormente que la derivada fraccional de una constante no es cero (sección 2.6.1). En sistemas físicos, las condiciones iniciales vienen dadas por derivadas enteras de las funciones en el instante inicial. La extensión de las condiciones iniciales a derivadas fraccionales y su interpretación física no es del todo intuitivo y está aún bajo discusión permanente.

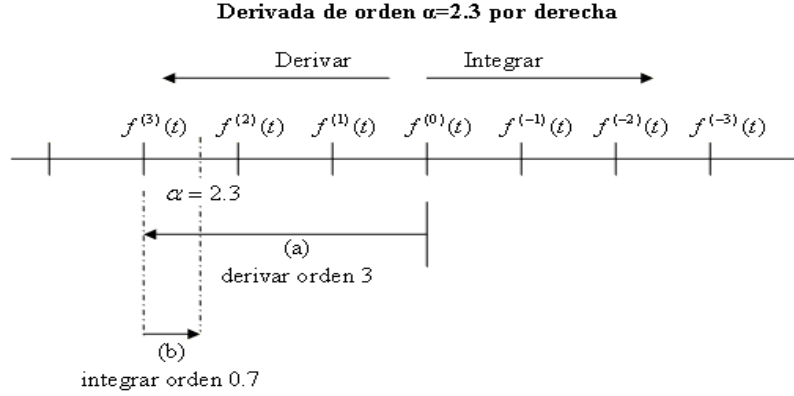


Figura 3.6: Derivada fraccional de orden $\alpha = 2.3$ por derecha. Primero se realiza una derivación de tercer orden (a) y luego una integración de orden $\alpha = 0.7$ (b). Esto coincide con la definición de derivación fraccional de Caputo.

3.1.3. Relaciones de la transformada de Laplace con derivadas e integrales fraccionales

Se han deducido las principales definiciones de derivadas e integrales de orden fraccionario y sus relaciones con la transformada de Laplace para funciones causales ($f(t) = 0, t < 0$). Para el caso de la integración, esto se corresponde con la multiplicación en el dominio de Laplace por $s^{-\alpha}$ y la convolución temporal con una función del tipo $t^{\alpha-1}/\Gamma(\alpha)$ definida para $t > 0$. Se caracterizaron estas relaciones en la siguiente fórmula

$${}_0D_t^{-\alpha}y(t) = L^{-1} \left\{ \frac{1}{s^\alpha} Y(s) \right\} = \int_0^t \frac{(t-\tau)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} y(\tau) d\tau$$

o en término de la operación convolución

$${}_0D_t^{-\alpha}y(t) = \left\{ \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \right\} * y(t)$$

Las dos definiciones que se han deducido para el caso de la derivación también pueden escribirse en término del operador convolución

$${}_0D_t^{-\alpha}y(t) = \frac{d^m}{dt^m} \left[\frac{t^{m-\alpha-1}}{\Gamma(m-\alpha)} * y(t) \right]$$

y

$${}_0^C D_t^{-\alpha}y(t) = \frac{t^{m-\alpha-1}}{\Gamma(m-\alpha)} * \frac{d^m y(t)}{dt^m}$$

CAPÍTULO 3. OTRAS TÉCNICAS APLICADAS AL CÁLCULO FRACCIONAL

La decisión de la definición específica a utilizar depende exclusivamente de la aplicación. En el caso de modelos viscoelásticos, donde se utilicen ecuaciones integro-diferenciales para describir materiales biológicos, las condiciones iniciales de los elementos jugarán un rol esencial.

En el caso de ecuaciones diferenciales ordinarias de orden entero, con funciones $y(t)$ y sus derivadas $t^{(n)}(t)$ continuas, junto con la restricción de utilizar funciones exponencialmente acotadas (crecen más lentamente que Ae^{at} cuando $t \rightarrow \infty$), la transformada de Laplace se convierte en una herramienta de análisis muy efectiva. Se analiza a continuación la siguiente generalización:

$$\begin{aligned} L \{y'(t)\} &= sY(s) - y(0^+) \\ L \{y''(t)\} &= s^2Y(s) - sy(0^+) - y'(0^+) \\ L \{y'''(t)\} &= s^3Y(s) - s^2y(0^+) - sy'(0^+) + y''(0^+) \\ &\dots = \dots \end{aligned}$$

que puede ser expresado como

$$L \{y^{(n)}(t)\} = s^n Y(s) - \sum_{k=0}^{n-1} s^k \left[\frac{d^{n-k-1}y(t)}{dt^{n-k-1}} \right]_{t=0^+}$$

Entonces se puede utilizar la transformada como método para convertir ecuaciones diferenciales ordinarias en ecuaciones algebraicas con condiciones iniciales evaluadas en $t = 0^+$. Para el caso de la definición de derivadas fraccionales de R-L, se puede seguir el mismo razonamiento y escribir

$$L \{y^{(\alpha)}(t)\} = s^\alpha Y(s) - \sum_{k=0}^{m-1} s^k \left[{}_0D_t^{\alpha-k-1}y(t) \right]_{t=0^+} \quad m-1 < \alpha < m$$

Se evalúan a continuación algunos ejemplos específicos en función del valor de α :

$$\begin{aligned} L \{y^{(\alpha)}(t)\} &= s^\alpha Y(s) - [{}_0D_t^{\alpha-1}y(t)]_{t=0^+} & 1 > \alpha > 0 \\ L \{y^{(\alpha)}(t)\} &= s^\alpha Y(s) - s [{}_0D_t^{\alpha-2}y(t)]_{t=0^+} - [{}_0D_t^{\alpha-1}y(t)]_{t=0^+} & 2 > \alpha > 1 \\ &\dots = \dots \end{aligned}$$

Se observa una extensión del caso de orden entero, donde ahora la aplicación de la transformada de Laplace para la definición de derivadas fraccionales de R-L termina en multiplicaciones por s^α menos una serie de condiciones iniciales. El problema es que en estas últimas se detectan integrales de orden fraccionario que pueden ser complicadas de evaluar. Además, este tipo de desarrollo no es el más adecuado en aplicaciones concretas, donde las condiciones iniciales disponibles son generalmente en término de drivadas de orden entero de la función $y(t)$.

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

Se verá entonces qué sucede para el caso de la definición de derivadas fraccionales de Caputo. Esta generalización tendrá como términos de condiciones iniciales, derivadas enteras que serán más simples de evaluar:

$$L \{ {}_0^C D_t^\alpha y(t) \} = s^\alpha Y(s) - \sum_{k=0}^{m-1} s^{\alpha-k-1} \left[\frac{d^k y(t)}{dt^k} \right]_{t=0^+}$$

que se escriben para algunos casos particulares como

$$\begin{aligned} L \{ {}_0^C D_t^\alpha y(t) \} &= s^\alpha Y(s) - s^{\alpha-1} y(0^+) & 1 > \alpha > 0 \\ L \{ {}_0^C D_t^\alpha y(t) \} &= s^\alpha Y(s) - s^{\alpha-1} y(0^+) - s^{\alpha-2} y'(0^+) & 2 > \alpha > 1 \\ L \{ {}_0^C D_t^\alpha y(t) \} &= s^\alpha Y(s) - s^{\alpha-1} y(0^+) - s^{\alpha-2} y'(0^+) - s^{\alpha-3} y''(0^+) & 3 > \alpha > 2 \end{aligned}$$

Se concluye que en la definición de derivadas fraccionales de Caputo se pueden insertar directamente las condiciones iniciales que tienen significado directo con las aplicaciones físicas. esta es una ventaja muy importante con respecto a la definición de R-L. Evidentemente, en el caso donde las condiciones iniciales sean nulas, ambas definiciones coincidirán.

3.1.4. Ecuaciones diferenciales de orden fraccionario

Para ejemplificar las secciones anteriores, se aplicará la transformada de Laplace para resolver una ecuación diferencial de primer orden y se comparará con otra de orden fraccionario $\alpha = 1/2$.

Imagine un sistema lineal e invariante en el tiempo (LTI) con entrada $f(t)$ y salida $y(t)$ descrito por la siguiente ecuación:

$$\frac{dy(t)}{dt} + ay(t) = bf(t) \quad (3.32)$$

donde a y b son constantes reales y positivas. La función $f(t)$ se asume causal y comienza para $t > 0^+$. Aplicando Laplace en ambos miembros llegamos a

$$sY(s) - y(0^+) + aY(s) = bF(s)$$

donde $y(0^+)$ es la condición inicial. Despejando $Y(s)$ se observa

$$Y(s) = \frac{y(0^+)}{s+a} + \frac{b}{s+a} F(s) \quad (3.33)$$

Si se asume una entrada nula ($F(s) = 0$), se observa que la respuesta homogénea del sistema es $y(t) = y(0^+)e^{-at}$.

La respuesta al escalón de este sistema (respuesta *indicial*) se puede hallar colocando $f(t) = u(t)$ y su transformada de Laplace $F(s) = 1/s$:

$$Y(s) = \frac{y(0^+)}{s+a} + \frac{b}{s(s+a)} = \frac{y(0^+)}{s+a} + \frac{b}{a} \left[\frac{1}{s} + \frac{1}{s+a} \right]$$

que utilizando la tabla 3.1 se puede antitransformar como

$$y(t) = y(0^+)e^{-at} + \frac{b}{a}(1 - e^{-at})$$

donde el segundo término de la derecha puede escribirse en término de una convolución

$$y(t) = y(0^+)e^{-at} + b \int_0^t e^{-a(t-\tau)} f(\tau) d\tau \quad (3.34)$$

Si ahora se reemplaza la derivada de orden entero de la ecuación 3.32 por una de orden $\alpha = 1/2$, se reescribe

$$\frac{d^{1/2}y(t)}{dt^{1/2}} + ay(t) = bf(t) \quad \text{o} \quad {}_0D_t^{1/2}y(t) + ay(t) = bf(t) \quad (3.35)$$

Aplicando la transformada de Laplace se obtiene

$$\sqrt{s}Y(s) - \left[{}_0D_t^{-1/2}y(t) \right]_{t=0^+} + aY(s) = bF(s)$$

donde se aplicó la definición de R-L y la condición entre corchetes se debe calcular por definición como

$$\left[{}_0D_t^{-1/2}y(t) \right]_{t=0^+} = \left[\frac{1}{\Gamma(1/2)} \int_0^t \frac{1}{\sqrt{t-\tau}} y(\tau) d\tau \right]_{t=0^+}$$

Por el momento se asume que esta integral existe y es igual a una constante c . Entonces despejando la salida se llega a

$$Y(s) = \frac{c}{\sqrt{s+a}} + \left[\frac{b}{\sqrt{s+a}} \right] F(s) \quad (3.36)$$

Este resultado es equivalente al hallado en la ecuación 3.33 donde ahora la constante c representa la condición inicial que antes era $y(0^+)$ y s fue reemplazada por \sqrt{s} . Si se intenta ahora hallar la respuesta a la ecuación homogénea, asumiendo $F(s) = 0$ se encuentra como solución la función Mittag-Leffler en vez de la exponencial decreciente (ver tabla 3.2)

$$y(t) = \frac{c}{\sqrt{t}} E_{1/2,1/2}(-a\sqrt{t}) \quad (3.37)$$

que utilizando la propiedad de la ecuación 3.14 se puede escribir como

$$y(t) = c \left[\frac{1}{\sqrt{\pi t}} - \sqrt{a} E_{1/2,1}(-a\sqrt{t}) \right]$$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

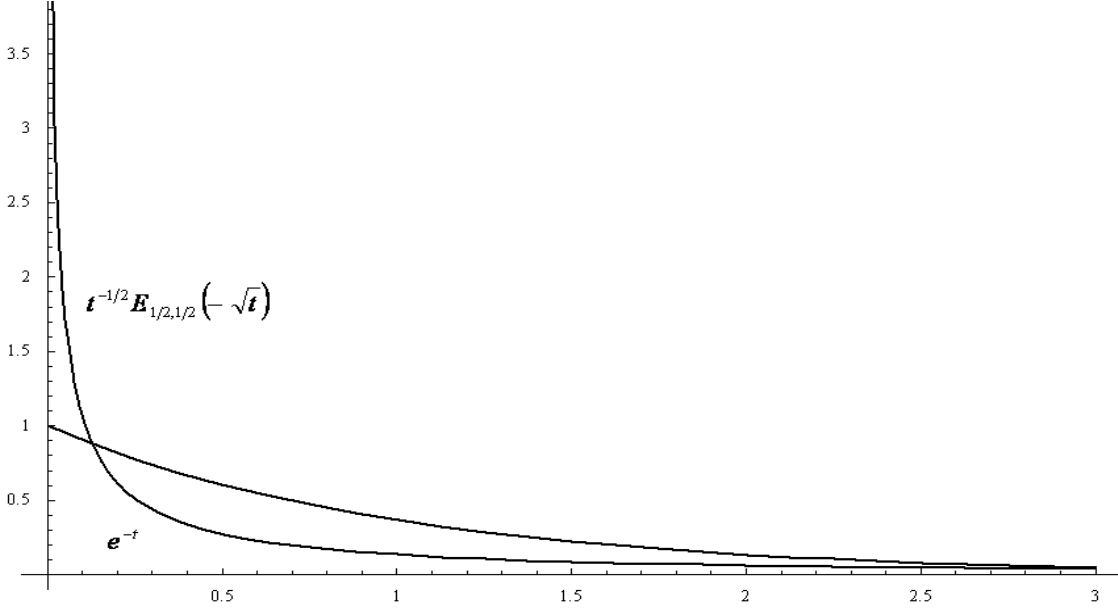


Figura 3.7: Respuestas homogéneas de ecuaciones diferenciales de orden 1 y orden fraccionario $\alpha = 1/2$ utilizando la definición de R-L y con $A = c = a = 1$.

quer además se puede escribir en términos de la función error

$$y(t) = c \left[\frac{1}{\sqrt{\pi t}} - \sqrt{a} e^{a^2 t} \operatorname{erfc}(a\sqrt{t}) \right]$$

Las respuestas pueden compararse en la figura 3.7 Observe como en el caso fraccionario la respuesta es mucho más pronunciada, presentando una discontinuidad en el origen y descendiendo rápidamente hacia cero. Derivando la serie de potencias de la función Mittag-Leffler, se puede demostrar que

$${}_0D_t^\alpha [t^{\alpha-1} E_{\alpha,\alpha}(at^\alpha)] = at^{\alpha-1} E_{\alpha,\alpha}(at^\alpha)$$

En base a este resultado, se puede observar que al derivar fraccionalmente la expresión 3.37 se obtiene una solución de la ecuación homogénea 3.35 para $f(t) = 0$. Entonces, la función Mittag-Leffler $t^{\alpha-1} E_{\alpha,\alpha}(-at^\alpha)$ es la solución de ${}_0D_t^\alpha y(t) + ay(t) = 0$ y juega un rol similar a la exponencial e^{-at} en la ecuación diferencial ordinaria $y'(t) + ay(t) = 0$ (ambas son autovectores con autovalor $-a$). Observe también que $t^{\alpha-1} E_{\alpha,\alpha}(-at^\alpha) = e^{-at}$ para $\alpha = 1$.

Se puede ahora escribir la solución general de la ecuación 3.35 para una entrada arbitraria $f(t)$:

$$y(t) = \frac{c}{\sqrt{t}} E_{1/2, 1/2}(-a\sqrt{t}) + b \int_0^t \frac{E_{1/2, 1/2}(-a\sqrt{t-\tau})}{\sqrt{t-\tau}} f(\tau) d\tau \quad (3.38)$$

que es el equivalente fraccional del resultado 3.34 hallado para la ecuación de primer orden en 3.32:

$$y(t) = y(0^+)e^{-at} + b \int_0^t e^{-a(t-\tau)} f(\tau) d\tau$$

A partir de la ecuación 3.36 y colocando un escalón en la entrada $f(t) = u(t)$, la respuesta indicial es

$$Y(s) = \frac{c}{\sqrt{s} + a} + \frac{b}{s(\sqrt{s} + a)} = \frac{c}{\sqrt{s} + a} + \frac{b}{a} \left[\frac{1}{s} - \frac{\sqrt{s}}{s(\sqrt{s} + a)} \right]$$

que al antitransformar resulta

$$y(t) = \frac{c}{\sqrt{t}} E_{1/2, 1/2}(-a\sqrt{t}) + b\sqrt{t} E_{1/2, 3/2}(-a\sqrt{t})$$

o

$$y(t) = \frac{c}{\sqrt{t}} E_{1/2, 1/2}(-a\sqrt{t}) + \frac{b}{a} \left[1 - E_{1/2}(-a\sqrt{t}) \right]$$

que puede también obtenerse directamente integrando el escalón en la ecuación 3.38 y utilizando

$$\int_0^t E_{\alpha, \beta}(\lambda\tau^\alpha) \tau^{\beta-1} d\tau = t^\beta E_{\alpha, \beta+1}(\lambda t^\alpha)$$

La respuesta para $\alpha = 1$ y $\alpha = 1/2$ ($c = 0$) se dibuja en la figura 3.8.

El tema de la condición inicial puede ser resuelto alternativamente utilizando la definición de Caputo. En este caso, y para $0 < \alpha < 1$, se cuenta con la definición

$${}_0^C D_t^{1/2} y(t) = \frac{1}{\Gamma(1/2)} \int_0^t \frac{y'(\tau)}{\sqrt{t-\tau}} d\tau = \frac{1}{\sqrt{\pi t}} * y'(t)$$

Aplicando la transformada de Laplace en ambos miembros, se convierte en

$$L \left\{ {}_0^C D_t^{1/2} y(t) \right\} = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \frac{\sqrt{\pi}}{\sqrt{s}} [sY(s) - y(0^+)] = \sqrt{s} Y(s) - \frac{1}{\sqrt{s}} y(0^+)$$

que también puede escribirse como

$$L \left\{ {}_0^C D_t^{1/2} y(t) \right\} = L \left\{ {}_0 D_t^{1/2} y(t) \right\} - \frac{y(0^+)}{\sqrt{\pi t}}$$

donde ahora la condición inicial aparece directamente.

Si se considera la ecuación diferencial ${}_0^C D_t^{1/2} y(t) + ay(t) = bf(t)$ utilizando la derivada fraccional de Caputo, aplicando la transformada de Laplace se encuentra

$$\sqrt{s} Y(s) - \frac{1}{\sqrt{s_0}} D_t^{-1/2} [y(0^+)] + aY(s) = bF(s)$$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

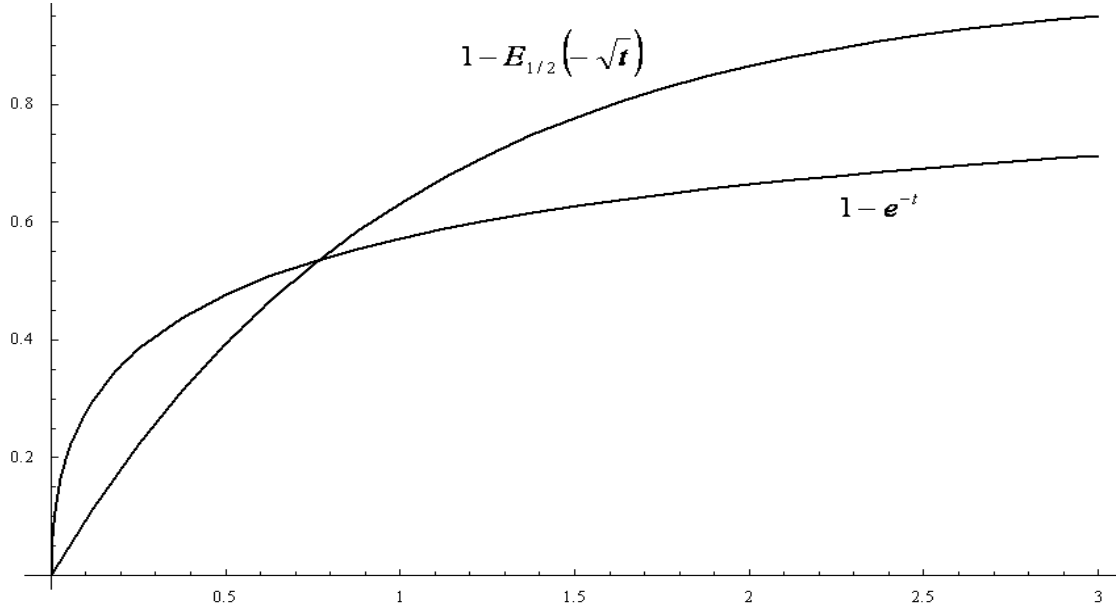


Figura 3.8: Respuestas iniciales (al escalón) de ecuaciones diferenciales de primer orden y orden fraccionario $\alpha = 1/2$ utilizando la definición de R-L y con $a = 1$ y $c = 0$ (condiciones iniciales nulas).

en donde despejando $Y(s)$ resulta

$$Y(s) = \frac{{}_0D_t^{-1/2}[y(0^+)]}{\sqrt{s}(\sqrt{s} + a)} + \frac{bF(s)}{\sqrt{s} + a}$$

Si se resuelve la ecuación homogénea colocando $f(t) = 0$ y se consulta la tabla 3.2, se puede hallar la siguiente solución

$$y(t) = AE_{1/2,1}[-a\sqrt{t}] = Ae^{a^2t} \operatorname{erfc}(a\sqrt{t})$$

donde $A = {}_0D_t^{-1/2}[y(0^+)]$. Esta solución de Caputo vuelve a diferir en $\frac{1}{\sqrt{\pi t}}$ con respecto a la de R-L. Más aún, observando la figura 3.9 puede observarse que la solución de Caputo tiende a ser acotada para valores de t próximos a cero y su asíntota para $t \rightarrow \infty$ es más lenta. Esto es debido a las dos condiciones iniciales diferentes planteadas

$${}_0D_t^{-1/2}y(0^+) \quad y \quad \left[{}_0D_t^{-1/2}y(t)\right]_{t=0^+}$$

La primera condición inicial es la integral fraccional de orden $1/2$ del valor inicial $y(0^+)$ mientras que la segunda es la integración fraccional de orden $1/2$ de $y(t)$ evaluada cuando t se aproxima a cero desde la derecha. En la mayoría de los sistemas mecánicos se utiliza la definición de Caputo y en casos eléctricos donde aparecen grandes corrientes iniciales se suele utilizar la de R-L.

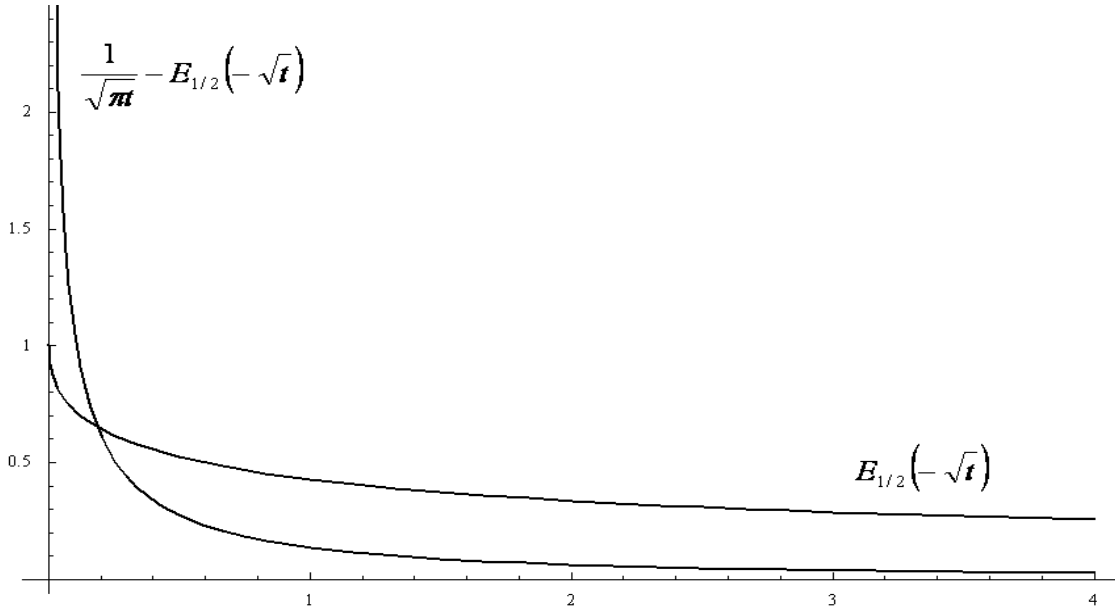


Figura 3.9: Respuestas homogéneas de ecuaciones diferenciales de orden fraccionario $\alpha = 1/2$ utilizando la definición de R-L y la de Caputo con $a = c = A = 1$.

3.1.5. Integración fraccional y la operación de convolución

En la definición de R-L de integración fraccional se puede observar que la misma se representa en términos del operador convolución:

$${}_0D_t^{-\alpha}y(t) = \left\{ \frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \right\} * y(t)$$

Esta operación permite calcular algunas integrales fraccionales de funciones conocidas con mayor facilidad. Por ejemplo, utilizando como función una exponencial (con exponentes positivos y negativos) y un orden fraccional de integración $\alpha = 1/2$ se obtienen los siguientes resultados

$${}_0D_t^{-1/2}e^{at} = \frac{1}{\sqrt{\pi t}} * e^{at} = \frac{e^{at}}{\sqrt{a}} \operatorname{erf} \sqrt{at}, \quad a > 0$$

$${}_0D_t^{-1/2}e^{-bt} = \frac{1}{\sqrt{\pi t}} * e^{-bt} = \frac{2}{\sqrt{\pi b}} \operatorname{daw} \sqrt{bt}, \quad b > 0$$

3.1. TRANSFORMADA DE LAPLACE

donde se recuerda que

$$\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-u^2} du$$

$$\operatorname{daw}(x) = e^{-x^2} \int_0^x e^{u^2} du$$

Observe en la figura 3.10 las diferencias entre una integración de orden entero y este caso de orden fraccionario con $\alpha = 1/2$.

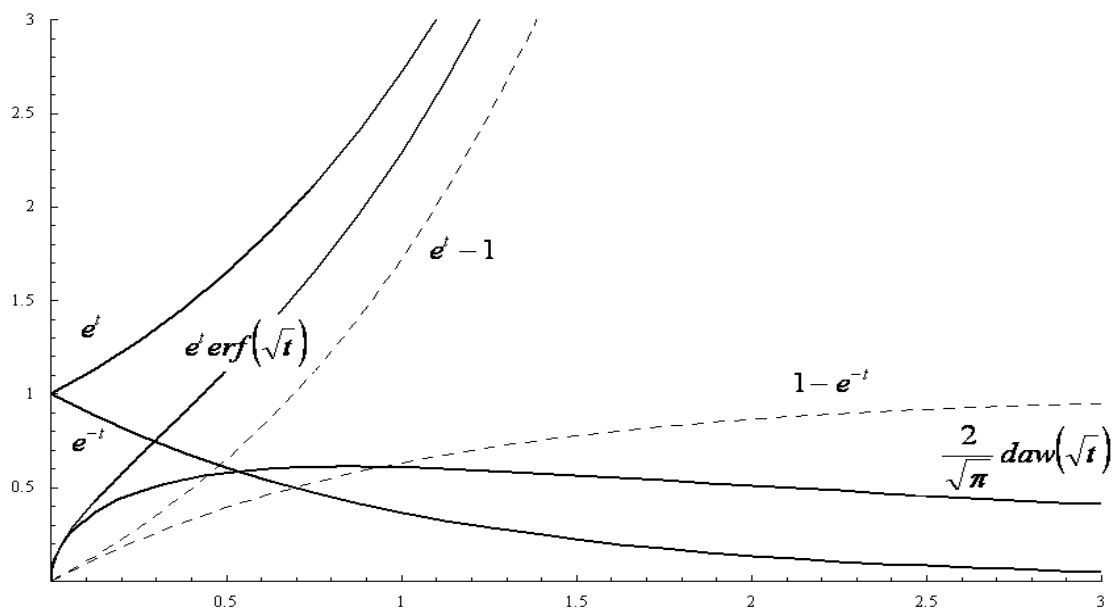


Figura 3.10: Integración entera y fraccionaria ($\alpha = 1/2$) de la función exponencial con exponentes positivos y negativos .

La convolución suele ser una operación muy poderosa, sobre todo porque permite su implementación numérica con facilidad. A continuación, se la utilizará para interpretar los resultados de una integración fraccionaria en términos de la capacidad de memoria de un sistema. Este enfoque original será aplicado para modelar viscoelasticidad y explicar fenómenos relacionados a la capacidad en estos modelos de reaccionar en función del pasado.

Una forma alternativa de entender una integral de primer orden sobre una función causal $f(t)$ es expresándola como la convolución de $f(t)$ con un escalón $u(t)$:

$${}_0D_t^{-1} f(t) = \int_0^t f(t - \tau) u(\tau) d\tau$$

Este procedimiento puede observarse en la figura 3.11, donde la función $f(t)$ espejada se desplaza sobre el escalón con un índice paramétrico τ para ser integrada en cada instante $t = t_0$.

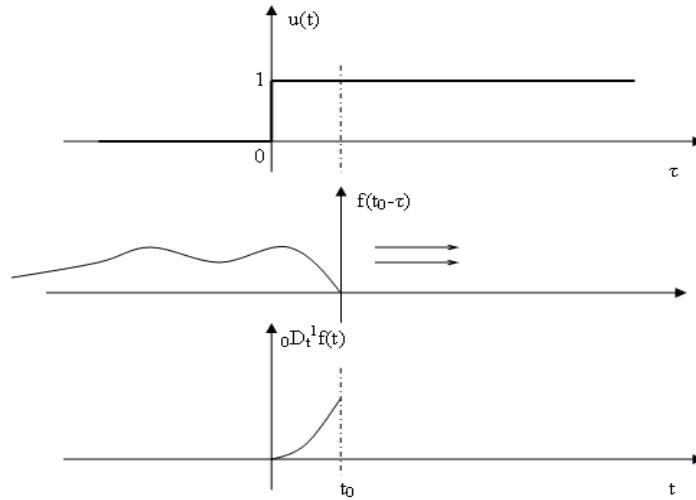


Figura 3.11: Integral entera pensada como la convolución de la función a integrar $f(t)$ con un escalón $u(t)$.

Si se considera que en un sistema lineal invariante en el tiempo (LTI, por sus siglas en inglés) esta operación representa la “integración” de la información pasada, una integral de primer orden pondera todo el pasado del sistema en forma homogénea (el escalón que aparece en la integral incluye a todos los sucesos pasados). Es decir, le da el mismo peso a lo sucedido previamente, sin importar el instante en que sucedieron esos acontecimientos. O sea, este escalón que podría ser interpretado como una función “peso” es constante.

En este sentido, una integral de orden α podría escribirse en término de una función de peso $w(t)$ y una entrada $f(t)$:

$${}_0D_t^{-\alpha} f(t) = \int_0^t w(\tau) f(t - \tau) d\tau = \int_0^t \frac{\tau^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} f(t - \tau) d\tau \quad (3.39)$$

En este caso, la función de peso decrece con τ siguiendo una ley potencial. La velocidad de este decrecimiento está gobernada por α . Si esta última constante es analizada como un parámetro del sistema, podríamos decir que la misma representa la capacidad de memoria del mismo. En este caso, esta memoria es gradual, intensa en los instantes recientes y que se desvanece rápidamente conforme se observa el pasado. El grado de atenuación depende del valor de α . Los casos extremos permiten reforzar este análisis. Un valor $\alpha \rightarrow 0$ implica la tendencia de la función de peso $w(t)$ hacia una señal impulso $\delta(t)$, y la salida del sistema sería directamente la entrada $f(t)$ (integración de orden cero). En el otro extremo, si $\alpha \rightarrow$

3.2. CÁLCULO NUMÉRICO DE LA INTEGRODERIVADA

1, la función de peso tendería a ser un escalón $w(t) = u(t)$ y representaría el caso de integración absoluta. Entonces, la modificación del orden para valores intermedios entre cero a uno, es equivalente a describir sistemas sin memoria o con memoria absoluta, o sea con memoria gradual. Los valores pequeños representan sistemas con poca memoria, que retienen la información reciente, mientras que valores más cercanos a la unidad gradualmente incrementan el almacenamiento de información.

Esta mirada es particularmente interesante si se analiza esta operación en término de integración de información pasada o energía acumulada. Una integral de orden entero unitario, pondera todo el “pasado” de forma homogénea. Este es el caso donde la función de peso $w(t)$ es un escalón. Si se piensa en un sistema donde en este proceso de integración de información pasada los eventos más recientes tienen un peso mayor sobre las características actuales de la salida, esta función peso debería ser decreciente. Observe que si en la figura 3.11, al realizar la integración por convolución, se reemplaza el escalón $u(t)$ por una función de peso decreciente (como la potencial que aparece en la integración fraccional) los valores pasados recientes tendrán más influencia sobre la salida actual. De esta manera, la integración fraccional permite volcar un concepto concreto ajustando la capacidad de memoria con el orden fraccionario de integración entre cero y la unidad. Pero ¿qué sucede por encima de estos valores?

Casos particulares de $\alpha > 1$ implicarían una amplificación de la memoria reciente y una atenuación de los valores actuales de $f(t)$. Este razonamiento permitiría reforzar sobre la salida actual los valores pasados, donde el grado de participación de los eventos recientes se ajusta con el valor de α . Todos estos conceptos asociados a la integración de orden fraccional muestran una nueva forma de pensar el almacenamiento de información en sistemas y serán aplicados directamente a la modelización de materiales viscoelásticos. Como se verá más adelante, en algunos materiales viscoelásticos las respuestas de tensión y deformación dependen continuamente de la deformación pasada. Es como si la tensión actual fuese el resultado de una integración de las deformaciones sufridas recientemente y los estiramientos dinámicos actuales. El grado de memorización de estos eventos podrá plasmarse concretamente sobre el parámetro α en las ecuaciones constitutivas de estos modelos viscoelásticos.

3.2. Cálculo numérico de la integroderivada

3.2.1. Definición de Grünwald

En esta sección se muestra cómo implementar el cálculo numérico de una derivada fraccional. Este método será aplicado en los siguientes capítulos cuando sea necesario trabajar en el dominio del tiempo.

Se seguirá el razonamiento desarrollado en la sección 2.4.2 y la definición de Grünwald. Se partirá como en la sección 2.3.2 de la definición de una derivada de primer orden expresada como un cociente incremental

$$\frac{d^1 f(t)}{dt^1} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t} [f(t) - f(t - \Delta t)]$$

donde Δt es un incremento temporal y $f(t)$ es una función causal y derivable. Repitiendo este procedimiento para una derivada de segundo orden se obtiene

$$\frac{d^2 f(t)}{dt^2} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{1}{\Delta t^2} [f(t) - 2f(t - \Delta t) + f(t - 2\Delta t)]$$

Siguiendo con este procedimiento se había hallado para una derivada de orden n la siguiente expresión

$$\frac{d^n f(t)}{dt^n} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left\{ [\Delta t]^{-n} \sum_{j=0}^n (-1)^j \binom{n}{j} f(t - j \cdot \Delta t) \right\}$$

Si al intervalo temporal se lo escribe como $\Delta t = t/N$ con $N = 0, 1, 2, \dots$, se recuerda la expresión de la ecuación 2.24 con $a = 0$

$$\frac{d^n f(t)}{dt^n} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{t}{N} \right]^{-n} \sum_{j=0}^{N-1} (-1)^j \binom{n}{j} f\left(t - j \frac{t}{N}\right) \right\}$$

donde se utilizó además el hecho que

$$\binom{n}{j} = 0 \quad \text{cuando } j > n$$

Se extendió además oportunamente la generalización del binomio utilizando la función Gamma:

$$(-1)^j \binom{n}{j} = \frac{\Gamma(j - n)}{\Gamma(-n)\Gamma(j + 1)}$$

y se escribió la ecuación 2.59 donde ahora la derivada de orden entero $n > 0$ se generaliza para un orden fraccional q :

$$\frac{d^q f}{dt^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{t}{N} \right]^{-q} \sum_{j=0}^{N-1} \frac{\Gamma(j - q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j + 1)} f\left(t - j \frac{t}{N}\right) \right\}$$

A continuación se utilizarán los coeficientes de Grünwald, definidos como

$$A_{j+1} \equiv \frac{\Gamma(j - q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j + 1)} \tag{3.40}$$

para escribir finalmente

$$\frac{d^q f}{dt^q} = \lim_{N \rightarrow \infty} \left\{ \left[\frac{t}{N} \right]^{-q} \sum_{j=0}^{N-1} A_{j+1} f\left(t - j \frac{t}{N}\right) \right\} \tag{3.41}$$

3.2. CÁLCULO NUMÉRICO DE LA INTEGRODERIVADA

Es pertinente analizar algunos ejemplos de los valores de estos coeficientes en función de los valores de q . Por ejemplo, si $q = -1$, resultarían $A_{j+1} = 1, \forall j$ y se estaría en el caso de la suma de Riemann para la integración de primer orden. Si q toma el valor de un número natural (entero positivo), solo los $n + 1$ primeros coeficientes de Grünwald serían diferentes de cero. Esto es coherente con el operador derivada de orden entero y confirma que el mismo es un operador local. Por otro lado, en el caso de elegir un orden q positivo no entero, todos los coeficientes de Grünwald serán diferentes de cero. Es por eso que **la derivada fraccional se asume como un operador no-local**.

En estas definiciones, se utilizó como límite inferior de integración (y eventualmente derivación) $t = 0$. Esto puede verificarse colocando en la sumatoria de la ecuación 3.41 $j = 0$, donde el primer término resulta $A_1 f(t)$. En forma análoga, se calcula el último coeficiente colocando $j = N - 1$ y se obtiene $A_N f(t/N)$. Entonces, para el cálculo de la integroderivada numérica, el intervalo de integración $(0, t]$ resultará dividido en N secciones iguales. se utiliza a continuación para el método numérico $t = 0$ como límite inferior genérico. En todos los casos ${}_0D_t^q f(t)$ será equivalente $D_t^q f(t)$.

3.2.2. Cálculo numérico

En el caso de calcular una derivada fraccional, se aplicará la sumatoria de Riemann modificada de la ecuación 3.41 pero se acotará el límite superior a un valor máximo entero N :

$$\frac{d^q f}{dt^q} \simeq \left[\frac{t}{N} \right]^{-q} \sum_{j=0}^{N-1} A_{j+1} f \left(t - j \frac{t}{N} \right)$$

Al calcular los coeficientes de Grünwald a partir de la ecuación 3.40 surgen dificultades si el orden q es muy grande o está próximo a un número entero. Es por eso que se propondrá el cálculo de los A_{j+1} en forma recursiva utilizando las propiedades de la función Gamma de la sección 2.2:

$$A_{j+1} \equiv \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j+1)} = \frac{j-1-q}{j} \frac{\Gamma(j-1-q)}{\Gamma(-q)\Gamma(j)} = \frac{j-1-q}{j} A_j \quad (3.42)$$

Se puede demostrar que la serie dada por $|A_{j+1}|$ es estrictamente decreciente para $j > q$ y tiende a cero [155]

$$\lim_{j \rightarrow \infty} |A_{j+1}| = 0$$

A medida que j aumenta, los coeficientes de Grünwald forman parte de aquella función de peso descrita en la sección 3.1.5 que describe valores más lejanos en el pasado. De esta forma observamos que estos valores pasados se van atenuando a medida que se retrocede en el tiempo.

Para obtener una aproximación numérica de la derivada fraccional de una función $f(t)$, es necesario que la función esté discretizada. Normalmente, el intervalo Δt de la discretización (intervalo de muestreo), adopta el mismo valor t/N que utiliza la ecuación 3.41 para calcular la aproximación numérica. Sin embargo, debe observarse que a medida que se

avanza aplicando esta ecuación punto a punto, si se mantiene constante el intervalo t/N , el número de elementos pasados requeridos aumenta y el algoritmo se torna más lento y requiere el almacenamiento de más valores pasados. A continuación se proponen 3 métodos para optimizar el cálculo con diferentes ventajas y desventajas.

Método A

Este es el método más simple y se basa en el hecho que la función de peso disminuye rápidamente su amplitud debido a su forma potencial. Observe que de la forma recursiva de los coeficientes de Grünwald, para $q > 0$,

$$|A_{j+1}| = \underbrace{\left| \frac{j-1-q}{j} A_j \right|}_{<1} |A_j| \quad j > q$$

donde los coeficientes son monótonamente decrecientes. También puede mostrarse que

$$\begin{aligned} \lim_{j \rightarrow \infty} |A_{j+1}| &= \left| \frac{1}{\Gamma(-q)} \right| \lim_{j \rightarrow \infty} \left| \frac{\Gamma(j-q)}{\Gamma(j+1)} \right| \\ &< \left| \frac{1}{\Gamma(-q)} \right| \lim_{j \rightarrow \infty} \left| \frac{\Gamma(j)}{\Gamma(j+1)} \right| \\ &< \left| \frac{1}{\Gamma(-q)} \right| \lim_{j \rightarrow \infty} \left| \frac{(j-1)!}{j!} \right| \\ &= \left| \frac{1}{\Gamma(-q)} \right| \lim_{j \rightarrow \infty} \left| \frac{1}{j} \right| = 0 \end{aligned}$$

De esta forma, se propone simplemente truncar la sumatoria de la ecuación 3.41 tomando N_{MAX} valores pasados:

$$\frac{d^q f}{dt^q} \simeq \left[\frac{t}{N} \right]^{-q} \sum_{j=0}^{N_{MAX}} A_{j+1} f \left(t - j \frac{t}{N} \right)$$

Así, sólo se utilizarán N_{MAX} puntos anteriores para cada aproximación. La cantidad de muestras almacenada para el algoritmo es fija y el tiempo de cálculo constante para todo instante de tiempo.

Método B

Otra posibilidad para reducir el esfuerzo numérico del algoritmo es elegir un intervalo temporal t/N para la evaluación de la derivada fraccional numérica como un múltiplo del intervalo temporal Δt

$$\frac{t}{N} = c\Delta t \quad c > 1$$

3.2. CÁLCULO NUMÉRICO DE LA INTEGRODERIVADA

De esta manera, si por ejemplo $c = 2$, se reduce a la mitad la cantidad de puntos anteriores requeridos por el algoritmo. También se reduce a la mitad la cantidad de puntos almacenados anteriores. Evidentemente, a medida que se aumenta el valor de c el grado de exactitud del algoritmo disminuye. Estudios sobre los valores recomendados recomiendan utilizar $c = 2$ [134].

Método C

La idea de este método es utilizar la historia reciente con mayor resolución para valores más antiguos. Esta es una alternativa al truncamiento propuesto en el método A y la disminución genérica del método B. Se comienza utilizando la ecuación 3.41 y las propiedades recursivas de los coeficientes de Grünwald para descomponer a la sumatoria en dos términos

$$D^q f(t) \simeq \left[\frac{t_0}{N} \right]^{-q} \sum_{j=0}^i A_{j+1} f_j + A_{i+2} \left(f_{i+1} + \frac{i-q+1}{i+2} f_{i+2} + \frac{(i-q+1)(i-q+2)}{(i+2)(i+3)} f_{i+3} + \dots \right) \quad (3.43)$$

donde $f_j = f(t_0 - jt_0/N)$ y t_0 es el instante de tiempo donde se calcula la derivada. Ahora se escribe

$$D^q f(t) \simeq \left[\frac{t_0}{N} \right]^{-q} \sum_{j=0}^i A_{j+1} f_j + A_{i+2} T_{i+1} \quad (3.44)$$

donde T_{i+1} es un intervalo completo considerado como única contribución. Observe este intervalo en la figura 3.12.

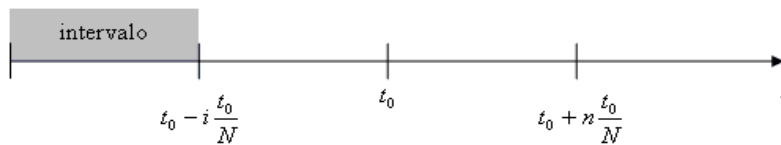


Figura 3.12: Definición del intervalo utilizado en el método C para el algoritmo de aproximación numérica de la derivada fraccional.

El límite superior $t_0 - (i+1)t_0/N$ y el inferior deben ser constantes durante la integración ($i = cte$). Entonces, n incrementos de tiempo posteriores en el instante $t_0 + n\Delta t$ la derivada fraccional toma el valor

$$D^q f(t) \simeq \left[\frac{t_0}{N} \right]^{-q} \sum_{j=0}^{i+n} A_{j+1} f_{j-n} + A_{i+n+2} T_{i+n+1}$$

CAPÍTULO 3. OTRAS TÉCNICAS APLICADAS AL CÁLCULO FRACCIONAL

Habitualmente, el orden de derivación es positivo. Observando la definición de los términos T , se verifica que los mismos están entre 0 y 1. Conociendo el valor para T_{i+1} en el instante t_0 y el valor de T_∞ se pueden aproximar el resto de los coeficientes asumiendo que dentro de este intervalo $f(t) = 1$:

$$T_{i+1+n} \simeq T_{i+1} + \frac{\bar{T}_{i+n+1} - \bar{T}_{i+1}}{\bar{T}_\infty - \bar{T}_{i+1}}(T_\infty - T_{i+1})$$

donde \bar{T} son los coeficientes pero con $f(t) = 1$.

Capítulo 4

Biomecánica arterial

4.1. Introducción del capítulo

El presente capítulo tiene como objetivo resumir el estudio de la biomecánica arterial. En este sentido, es necesario describir a las arterias desde su estructura y desde su función. Las paredes de las arterias están compuestas por una variedad de tejidos relacionados entre sí y con características mecánicas y biológicas diferentes. Además de sus componentes individuales, es su organización la que debe ser estudiada para comprender la respuesta del conjunto. Dentro de la pared arterial se encuentran dos tipos de componentes primordiales que condicionan su respuesta mecánica global. Entre los componentes pasivos se destacan principalmente dos proteínas: la elastina y el colágeno. Estos componentes forman un mallado y poseen una organización estructural diferente, donde la conexión de los distintos elementos, su orientación geométrica y la proporción en que se hallan distribuidos en los distintos vasos determinan la respuesta mecánica del conjunto. Sin embargo, las arterias poseen adicionalmente músculo liso, un componente activo que permite modificar su diámetro mediante contracciones y relajaciones. El músculo liso vascular tensiona las fibras de elastina y colágeno para contraer los vasos. De este modo, una contracción no sólo modifica la geometría del vaso sino que cambia simultáneamente su estructura interna a nivel molecular. Otra variedad (fenotipo) de estas células musculares es responsable de la síntesis de elastina y colágeno. Así, las paredes arteriales se reconstruyen y remodelan permanentemente en función de las condiciones fisiológicas reinantes. El rol activo del músculo liso vascular debe ser analizado en detalle para comprender las características del material biológico en estudio, que a diferencia de por ejemplo un polímero, posee propiedades mecánicas que pueden modificarse a corto y largo plazo. Por estos motivos, el estudio de un material biológico debe incluir un análisis de la composición del tejido, las proporciones de cada uno de los elementos constitutivos, su organización e interconexión interna y finalmente sus propiedades activas dependientes del tiempo. Hay otros elementos que conforman la pared arterial y no juegan un rol preponderante en su respuesta mecánica. Son células que se estimulan mecánicamente y traducen esas excitaciones en respuestas bioquímicas. De hecho, si se analiza a las arterias en una escala ampliada, sobre la superficie

interna se encuentra alojada una monocapa celular que mecánicamente podría considerarse despreciable. Sin embargo, estas células denominadas endoteliales, son indispensables para el funcionamiento del sistema circulatorio. Las células endoteliales podrían considerarse los sensores especializados de un sistema realimentado de control de diámetro vascular. Las células endoteliales se ven estimuladas por la deformación que el flujo les impone y se orientan y deforman en el sentido de la tensión tangencial que sufren. También cumplen diversos roles asociados a la adhesión celular, la trombosis y la homeostásis. La interacción mecánica cíclica de la sangre con estas células (latido a latido) produce estímulos que las deforman con cada eyección cardíaca y desencadenan la síntesis de sustancias que controlan activamente las propiedades mecánicas regionales del vaso.

El capítulo comienza con una descripción del sistema circulatorio y un análisis de la estructura y función de las arterias. Luego se describen en detalle los componentes de la pared y sus respuestas mecánicas. Adicionalmente se presenta la teoría de viscoelasticidad en arterias y el cuerpo de doctrina existente en este dominio, junto con las contribuciones de nuestro grupo de investigación. Hacia el final, se describe la metodología para cuantificar viscoelasticidad en arterias siguiendo ensayos in-vitro y desde el punto de vista de la fisiología integrativa en experiencias con animales.

4.2. Fisiología: el rol de las arterias

4.2.1. El sistema circulatorio

El sistema circulatorio es el resultado de la evolución de las especies en respuesta a la mayor especialización y organización de los tejidos. En los seres vivos unicelulares o en los organismos pluricelulares primitivos la distribución de los fluidos necesarios para el intercambio de O₂, CO₂ y nutrientes desde el espacio intracelular hacia el medio ambiente y viceversa, estuvo y está garantizada por su pequeño tamaño. En tales condiciones, el transporte de gases y pequeñas moléculas se realiza por simple difusión o a través de mecanismos directos que involucran a los transportadores de la membrana celular, ya que en tales organismos cada célula que lo compone está en directo contacto, o casi directo, con el medio externo que lo rodea. Sin embargo, la selección natural otorgó ventajas reproductivas y por lo tanto permitió permanecer en la cadena evolutiva a aquellos organismos que pudieron adaptarse a las condiciones del medio externo y aprovechar de mejor manera los recursos alimenticios. La forma primaria de selección natural fue una selección de formas orgánicas estables con capacidad de copiarse a sí mismas; generalmente errores en la copia provocan alteraciones letales, pero ocasionalmente, un error en la copia pudo no resultar necesariamente en una desventaja, sino que la mutación producida pudo haber otorgado cierta ventaja en el aprovechamiento del medio externo que sin duda debió ser transmitida a la siguiente generación. De este modo, las formas estables que ocasionalmente copiaron errores hicieron posible la evolución.

El proceso evolutivo derivó en un aumento del tamaño del organismo, proporcionando una ventaja reproductiva respecto de sus semejantes. Por lo tanto, el ser más grande fue

4.2. FISIOLÓGÍA: EL ROL DE LAS ARTERIAS

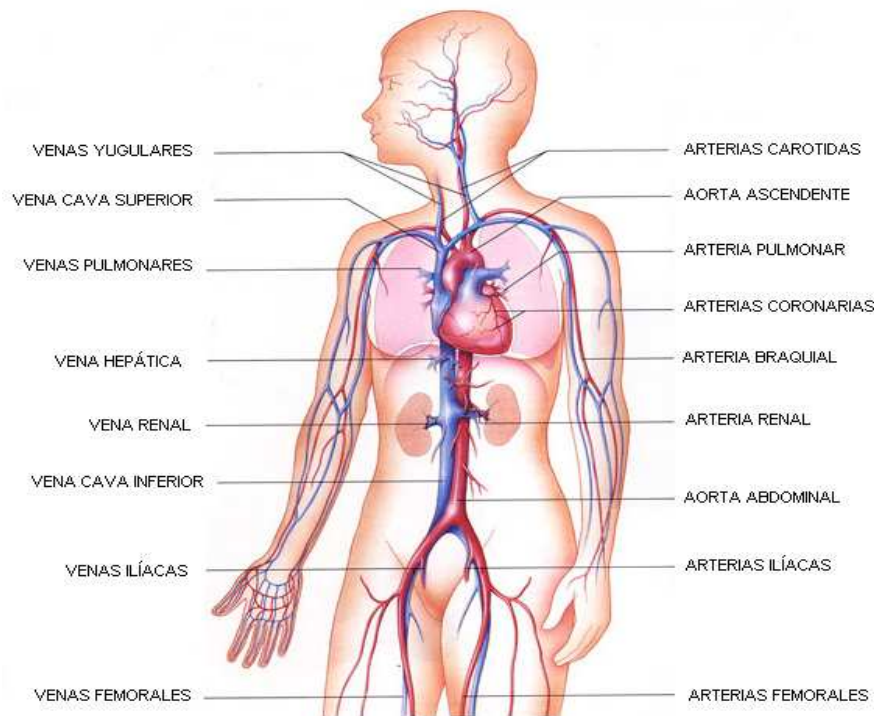


Figura 4.1: Principales venas y arterias del sistema circulatorio.

una constante cuya máxima expresión se logró en los grandes dinosaurios herbívoros. Sin embargo, mucho antes de que se alcanzara tal tamaño corporal, el hecho de que un número de células del organismo quedara lejos del medio externo del cual se obtenían los nutrientes derivó en que, paralelamente, evolucionara un sistema que permitió la movilización de los fluidos dentro del organismo. Se desarrolló un compartimiento que confinó el fluido circulante en una red de vasos para permitir el transporte a distancia entre las células internas. Al mismo tiempo otras células comenzaron a formar (diferenciarse) órganos encargados de interactuar en forma específica con el medio externo. De este modo, tuvo lugar el sistema circulatorio.

El sistema circulatorio tiene entidad como tal a partir de los anélidos, artrópodos y moluscos, que presentan un sistema de distribución del fluido formado por vasos que desembocan en una cavidad celómica o celoma con un corazón efectivamente contráctil (en algunas especies más de uno), y dado que el fluido está sólo parcialmente confinado en el compartimiento vascular se llama sistema de circulación abierto. Mientras que el celoma es grande en anélidos, fue progresivamente evolucionando, recubriéndose de un epitelio diferente y angostándose en artrópodos y moluscos, los cuales desde el punto de vista circulatorio representan un mayor grado de avance. En la circulación abierta, la resistencia al flujo es sumamente baja justamente debido a que la red vascular se abre en una gran

cavidad. Estas características hacen que el flujo avance lentamente, sin necesidad de que exista una presión elevada, satisfaciendo plenamente los requerimientos del organismo. En las especies superiores, el aumento del tamaño y de las funciones a desarrollar por los órganos especializados derivó en la necesidad de contar con un sistema vascular más eficiente.

Como resultado de la necesidad de abastecer a mayor cantidad de células se multiplicaron las ramificaciones y se constituyeron los capilares, lo cual provocó un desmesurado aumento de la resistencia al flujo, que finalmente culminó con un sistema circulatorio cerrado. Paralelamente a la evolución del sistema vascular de abierto a cerrado, hubo cambios en la eficiencia del corazón, y fundamentalmente en el desarrollo de un régimen de presión más elevado, para permitir que la sangre circule ante la elevada resistencia.

Se distinguen dos tipos de circulación, la sistémica y la pulmonar. Ambas están regidas por un órgano central: el corazón. Está constituido por cuatro cavidades, dos ventrículos y dos aurículas. El ventrículo izquierdo asegura la distribución de sangre oxigenada desde los pulmones y a través de la aorta al resto del cuerpo (circuito sistémico). En forma análoga y sincrónica, el ventrículo derecho eyecta cíclicamente la sangre venosa desde el lecho capilar y hacia la arteria pulmonar (circuito pulmonar).

Asimismo, se ha postulado que también el acoplamiento entre el corazón y la carga del sistema arterial es el resultado de un largo proceso evolutivo y cumple ciertas condiciones de equilibrio permanente [157, 164]. Una forma de representar al sistema circulatorio, de manera muy simple, es a través de una bomba (el corazón) y un conjunto de conductos (los vasos) por donde circula fluido (sangre). En todos los casos, el corazón se contrae cíclicamente y, por consiguiente, la presión desarrollada genera un flujo que presenta un régimen extremadamente pulsátil. En el otro extremo del sistema están las células que son las destinatarias finales del abastecimiento de sangre y que precisan un flujo continuo que les permita nutrirse y al mismo tiempo volcar su producción así como eliminar los desechos metabólicos.

4.2.2. El árbol arterial

El recorrido que realiza la sangre desde que es eyectada por el ventrículo izquierdo incluye el pasaje por la aorta ascendente, las carótidas hacia el cerebro, la aorta descendente, torácica, abdominal, arterias braquiales y femorales. Luego, las presiones caen ya por niveles donde la pulsatilidad es despreciable y donde se produce el intercambio de nutrientes y gases a nivel celular. Las principales arterias y venas pueden observarse en la figura 4.1. En ese momento, el sistema venoso recoge la sangre viciada y a través de un nuevo impulso del ventrículo derecho, llega a la arteria pulmonar para oxigenarse y entrar nuevamente al inicio del recorrido. Los valores de presiones medias y pulsátiles pueden observarse en la figura 4.2.

Stephen Hales (1677-1761), quien fue el primero en medir la presión arterial en un caballo, también fue quien primero dedujo la función de amortiguamiento que realizan las arterias a partir de observar el cambio en la pulsatilidad del flujo de las arterias frente al flujo constante de las venas. Las arterias funcionan así de reservorio elástico amortiguando

4.2. FISIOLÓGIA: EL ROL DE LAS ARTERIAS

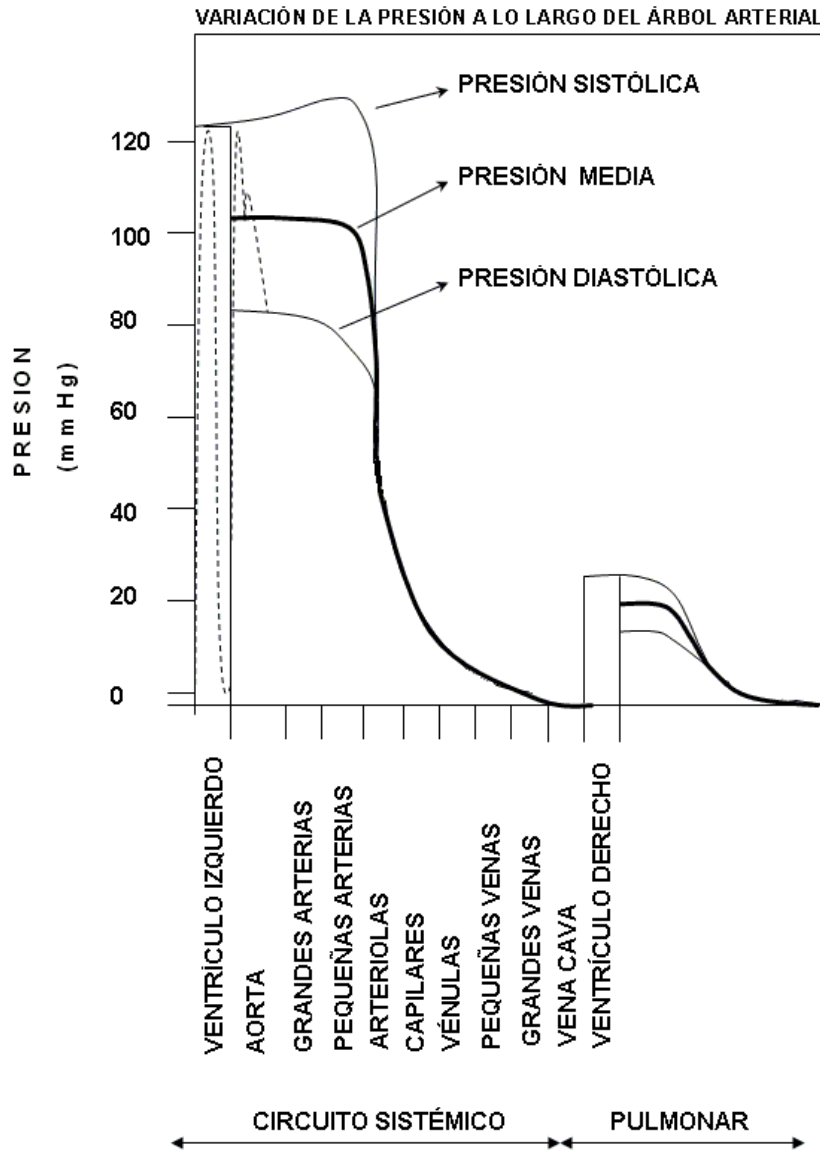


Figura 4.2: Presiones pulsátiles a lo largo del recorrido que realiza la sangre desde el ventrículo izquierdo.

la pulsatilidad producida por la eyección cíclica ventricular y atenuándola para convertirla en un flujo constante y lento en la periferia.

Hales, además, introdujo el concepto de resistencia periférica deduciendo que la mayor resistencia se encuentra en las arteriolas quienes poseen diámetro pequeño pero la posi-

bilidad de contraerse gracias a la presencia de músculo. La resistencia de las arterias y sus ramificaciones produce un descenso progresivo de la presión sanguínea a lo largo del sistema causado por el crecimiento exponencial de la sumatoria de sección transversal a medida que se producen las bifurcaciones. Esquemáticamente, el corazón es una bomba pulsátil acoplada a un sistema arterial elástico que permite mantener una presión media y una oscilación adecuada alrededor de ese punto de trabajo. La analogía eléctrica directa propone a las arterias como un capacitor y a las arteriolas como válvulas de salida resistivas.

El diseño y estructura determinan las propiedades mecánicas de las paredes vasculares, estas son elasticidad, viscosidad e inercia [9]. De estas propiedades de las paredes de los vasos sanguíneos, fundamentalmente la elasticidad es la mayor responsable del ahorro del trabajo necesario para bombear sangre a través del cuerpo, logrando que el extremadamente pulsátil régimen cardíaco pueda minimizarse conforme se avanza hacia la periferia. Las grandes arterias actúan como reservorios distendiéndose durante la descarga sistólica y estrechándose durante la diástole.

Aunque la pared vascular tiene masa y presenta viscosidad, es principalmente la elasticidad de la pared junto a la válvula aórtica, las que permiten la existencia de flujo a través de los capilares aún luego del cese de la eyección cardíaca en cada latido. El fenómeno de conducción de flujo se completa además con el carácter distribuido del sistema, donde las ondas de presión viajan a una velocidad finita, se propagan y chocan entre sí.

Está descrito que en cada sístole casi un 50 % del volumen eyectado por el corazón queda transitoriamente almacenado en la aorta, arteria pulmonar y grandes arterias. Sin embargo, una parte de la energía otorgada por el corazón es disipada en forma de calor y esto es debido a las características viscosas de la pared vascular y la viscosidad propia del fluido [32]. La energía disipada, o pérdida de energía, está en el orden del 15-20 % de la energía de entrada. Esto significa que la mayor parte de la energía brindada por el corazón es recuperada elásticamente cada vez que el vaso es distendido. El volumen de sangre que descarga el corazón en cada latido y el régimen pulsátil que esta descarga origina, así como los fenómenos de reflexión son amortiguados o atenuados por el sistema arterial. Esta función de amortiguamiento, junto con la de ser un sistema de conducción de baja resistencia, es una de las principales funciones del sistema arterial y depende en gran medida de la composición y de la geometría de la pared de los vasos.

4.2.3. La estructura de la pared arterial

Las paredes de las grandes arterias no son homogéneas y son el resultado de un entramado de tejidos como muestra la figura 4.3. Tres regiones concéntricas pueden ser identificadas bajo microscopio. Desde el centro se puede observar una monocapa de células estratégicamente dispuestas en contacto con la sangre (células endoteliales), seguidas por una fina lámina celular denominada íntima. La capa externa se denomina adventicia y está compuesta predominantemente por tejido conectivo que se confunde con el tejido circundante. Entre medio, se describe la capa media que contiene esencialmente músculo liso, elastina y colágeno quienes condicionan mecánicamente la respuesta del conjunto. Se ha demostrado sin embargo, que al eliminar la adventicia, el resultado mecánico del conjunto se

4.2. FISIOLÓGÍA: EL ROL DE LAS ARTERIAS

ve modificado y aún la respuesta endotelial presenta alteraciones [92]. Esto último muestra la intrincada dependencia de todos los componentes del conjunto en la respuesta funcional.

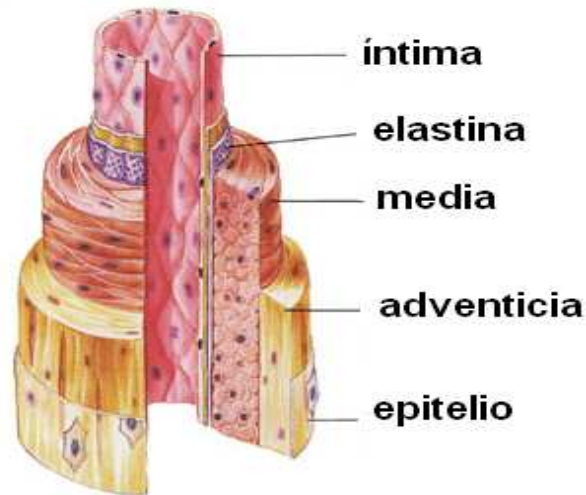


Figura 4.3: Estructura fundamental de una arteria.

El límite entre la íntima y la media contiene una membrana elástica. Los tejidos más elásticos están compuestos principalmente por elastina y permiten soportar grandes estiramientos. Por el contrario, las fibras de colágeno son más rígidas y cumplen una función de soporte y contención para grandes deformaciones.

Las células de músculo liso vascular son estructuras de 50-200 μm de longitud y 5-10 μm de diámetro. Las células se asocian en manojos de aproximadamente 100 μm de diámetro que habitualmente se anastomosan con fibras de músculo cercanas, pero éstas no se agrupan como los filamentos de actina y miosina del músculo esquelético. La forma exacta de contracción presenta controversias, pero puede entenderse como un anclaje celular en varios puntos circundantes.

Las arterias son divididas habitualmente en dos clases y la orientación de las fibras de músculo liso es levemente diferente en cada una. La aorta ascendente y proximal son arterias denominadas elásticas a causa de su alto contenido de elastina. Las arterias un poco más distales (carótida, braquial, femoral) y las arteriolas son arterias musculares por su mayor contenido de músculo liso. Sin embargo, la proporción en los contenidos de elastina, músculo liso y colágeno cambia gradualmente y no se puede establecer el lugar exacto donde se produce esta división conceptual. Las fibras de músculo liso se distribuyen en forma más oblicua entre las láminas elásticas de las arterias elásticas y se orientan más en sentido circunferencial para las musculares. En la aorta la distribución es prácticamente helicoidal. Las fibras de colágeno están menos organizadas que las musculares pero siguen

también una orientación circular. Muy pocas células musculares están orientadas en el sentido longitudinal.

La respuesta mecánica del conjunto depende de la relación entre la conexión del músculo liso con las fibras de elastina y colágeno y no sólo sobre la orientación del primero. El comportamiento elástico de las arterias depende de su estructura y está de algún modo ligado a su función [159]. Así como existen teorías alimentadas por nuestro grupo de trabajo en la Universidad Favaloro donde se plantean arreglos paralelos de reclutamiento de fibras de colágeno [9], otras propuestas de modelos en serie pueden ser igualmente halladas en la literatura [168]. Lo que es evidente es que la organización es compleja y que se pueden establecer modelos de conexión serie y paralelo entre los distintos componentes dentro de la estructura.

Las proporciones de cada uno de los tres componentes en diferentes arterias fue medido en numerosos estudios previos. El agua compone casi el 70% del peso del tejido vascular, mientras que la grasa solo un 1.5%. Alguno de los porcentajes de elastina, colágeno y músculo liso en arterias están resumidos en la tabla 4.1. Aunque algunos resultado varían, se presume que la elastina y el colágeno conforman entre la mitad y dos tercios de la pared vascular pero no se puede precisar cuánto del resto corresponde a músculo liso. Aunque inicialmente la tendencia indica que mayor proporción de músculo estaría ligado a una mayor capacidad de contracción, es quizás más importante la forma en que el músculo está organizado para determinar su capacidad de contraer el vaso [172].

Tabla 4.1: Proporciones de elastina, colágeno y músculo liso para diferentes arterias. Estudios realizados en perros. Valores en %.

ARTERIA	Colágeno	Elastina	Músculo liso
Aorta ascendente	15-20	41-47	35-39
Aorta torácica	14-30	20-40	46-50
Aorta Abdominal	25-35	15-20	50-51
Femoral	35-45	15-24	31-50
Carótida	51	20	29
Coronaria	48	16	36
Pulmonar	9	21	65

A pesar de esto, es interesante conocer las propiedades mecánicas de cada uno de los elementos para intentar comprender mejor su desempeño en conjunto. La elastina y el colágeno son ambas proteínas pero mecánicamente su respuesta es muy diferente. Esto se debe principalmente a su organización. Las proteínas están conformadas por una unión de aminoácidos. La elastina posee un alto contenido de glicina (G), valina (V), alanina y prolina (P). La repetición más común en el ordenamiento es poly(VPGVG). Las largas cadenas que forman la elastina tienden a enrollarse estableciéndose interacciones débiles de hidrógeno. El agua circundante permite que estas uniones se hagan y deshagan con facilidad,

4.2. FISIOLÓGÍA: EL ROL DE LAS ARTERIAS

permitiéndole a las cadenas enrollarse y tener cierta libertad de movimiento. La elastina es extremadamente flexible llegando a deformaciones superiores al 50%. Esto se debe a que la fibra en estado de relajación está relativamente doblada sobre sí misma y tomando los dos extremos y estirando en presencia de agua las uniones débiles de hidrógeno se deshacen permitiendo una gran flexibilidad. La figura 4.4 esquematiza esta situación. Más importante aún es el hecho de que en la curva tensión-deformación, la elastina se comporta en forma relativamente lineal y luego de varios ciclos de estiramiento no presenta histéresis. Esto confirma su carácter elástico puro.

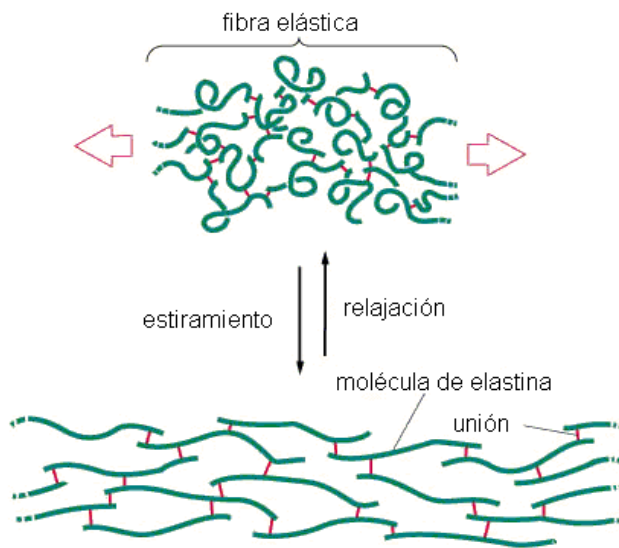


Figura 4.4: Esquema de las fibras de elastina relajadas y estiradas.

La elastina tiene un módulo de Young bajo del orden de $1-10 \cdot 10^6 \text{ dyn/cm}^2$, mientras que el colágeno es mucho más rígido $30-100 \cdot 10^6 \text{ dyn/cm}^2$. El colágeno es la proteína presente en la estructura de casi todos los órganos del cuerpo. Posee alto contenido de glicina (G), prolina (P), Hidroxiprolina (H). La repetición más común es GPH. A diferencia de la elastina, el colágeno tiende a formar hélices debido a la posición de los puentes de hidrógeno que se forman al enrollarse. Estas hélices además se entrelazan de a tres formando una estructura mucho más alineada y rígida. El resultado son fibras de gran rigidez y resistencia con tensiones de rotura 100 veces mayores que los de la elastina. A pesar de que los aminoácidos de ambos son similares, es la organización jerárquica lo que le brinda al colágeno una respuesta mecánica más sólida. La respuesta mecánica en tensión deformación tiene 3 fases. Para pequeños estiramiento donde hay fibras desalineadas, la curva es no lineal, aunque para estiramientos a partir del 3% comienza a observarse una respuesta lineal (fase de reclutamiento) para luego volver a aplanarse en deformaciones por sobre el 6%.

La elasticidad del músculo liso debe ser considerada en detalle, ya que depende íntima-

mente de su nivel de activación. Sin embargo, el músculo relajado muestra valored en torno a 1.10^6 dyn/cm^2 pero en estado de activación este valor puede crecer 10 veces. Las fibras de elastina y colágeno por separado han mostrado muy poca viscosidad, asociándose esta última principalmente a la actividad muscular y al complicado sistema estructural [39]. Los músculos pueden dividirse en 3 tipos, el esquelético, el cardíaco y el liso. Los 2 primeros se organizan en cilindros largos mientras que el último forma elementos tubulares. El músculo liso es el único que permite contracciones lentas sostenidas en el tiempo. Su actividad es involuntaria.

Los resultados de nuestro grupo muestran que en estado fisiológico normal, las propiedades mecánicas de las grandes arterias descansan principalmente en la elastina y el músculo liso con un tono permanente pero en general relajado. Cuando el diámetro por alguna razón se incrementa (por ej. aumento de presión), las fibras de colágeno en paralelo comienzan a reclutarse y limitan el estiramiento de las arterias. Así se observa la respuesta bifásica descrita por las curvas presión-diámetro donde pueden interpretarse dos respuestas lineales, una de baja pendiente asociada a la elastina y otra de mayor rigidez asociada al colágeno [9]. Asimismo, el músculo liso puede responder a impulsos del sistema nervioso central o a diferentes drogas o sustancias vasoactivas circulantes, activándose y produciendo un control local de la elasticidad de los grandes vasos que permita mantener a la pared arterial más cerca de la zona dominada por la elastina y disipar la energía excedente [10].

De esta manera, asociar el fenómeno viscoso a una única causa resulta arriesgado. Por un lado, la viscosidad parietal resulta de la suma de viscosidades pasivas, a las cuales contribuyen tanto los 3 elementos constitutivos como la estructura y su forma. Además, las propias membranas celulares poseen viscosidad y quizás el componente sanguíneo juega un rol importante [32]. Por otro lado se encuentra la función activa del músculo liso vascular que modula la acción de contracción. Todo músculo posee un tono basal sumado a un efecto miogénico que se produce “automáticamente” como respuesta a un estiramiento. Lo que en términos mecánicos es necesario resaltar, es que la estructura interna misma de los vasos se ve modificada con la contracción, ya que las células de músculo liso “tiran” desde sus anclajes las fibras de elastina y colágeno, para reacomodarlas en forma dinámica. Por todas estas razones, cualquier modelo matemático que intente describir la viscoelasticidad arterial, debe prestar especial atención en asignar uno de sus parámetros específicamente ligado al grado de actividad muscular. Mejor aún, este parámetro debería permitir encontrar una asociación estructural-mecánica con el sistema representado. Ese es en parte el desafío planteado en el presente trabajo, donde los modelos fraccionales serán evaluados como alternativa.

4.2.4. Rol del músculo liso sobre la respuesta mecánica arterial

El músculo liso vascular es el órgano que permite a los vasos un control activo de su diámetro. Su respuesta es un tanto más lenta que la del músculo esquelético y le toma más tiempo relajarse luego de una contracción. El músculo liso mantiene en los seres vivos una tensión permanente sobre los vasos, denominada tono. Esta tensión estable es el resultado de la suma de contracciones asincrónicas de un pequeño grupo de células y puede aumentar

4.2. FISIOLÓGÍA: EL ROL DE LAS ARTERIAS

o disminuir en función de la presencia de numerosas sustancias fisiológicas. El principio de contracción varía con respecto a otros músculos y está bajo permanente discusión [105].

El músculo liso en estado de relajación es muy extensible. Sin embargo, su contracción puede ser muy importante en términos elásticos, permitiendo hasta el desplazamiento del rulo presión-diámetro en una gran arteria y con bajo contenido muscular como la aorta. La contracción también puede lograrse in-vitro, utilizando sustancias vasoactivas en el baño que lo contiene. La respuesta del segmento varía notablemente dependiendo de la arteria bajo estudio. La contracción depende por un lado del número de células activadas. Si se estudia una arteria de paredes gruesas y una vena de paredes finas, pero ambas poseen igual proporción de músculo, la arteria se contrae con mayor fuerza. La proporción de músculo en algunas arterias puede observarse en la tabla 4.1. Por otro lado se encuentran la cantidad de receptores en las células capaces de traducir las señales recibidas. El resultado de la contracción ante diferentes estímulos farmacológicos tiene relación con todas estas características.

Los efectos de una relajación completa del músculo liso en su estado inactivo o una contracción sostenida en su estado activo, pueden lograrse utilizando diferentes sustancias. En ensayos in-vitro en arterias de perros, las curvas de tensión-deformación sufren resultados esquematizados en la figura 4.5. Allí puede observarse que en el estado relajado, las propiedades pasivas asociadas a la respuesta mecánica de las fibras de elastina y colágeno son más marcadas (respuesta bifásica). La curva puede ser reconstruida de a pasos graduales de deformación. Se ha demostrado sin embargo, que utilizando rampas lentas continuas (0.02 mmHg/seg) [54] los resultados no difieren de los ensayos escalonados y se evitan todo tipo de efectos viscosos incluyendo histéresis.

Si se analiza el módulo incremental elástico como la pendiente derivada sobre cada punto de la curva, debe tenerse en cuenta que a un mismo nivel de tensión la curva de activación puede presentar una rigidez menor con respecto a la curva de relajación. Es por eso que sería difícil asegurar que una activación del músculo liso sea un sinónimo de paredes más rígidas. Por otro lado, si el análisis elástico se realiza en un animal entero, una activación muscular es habitualmente seguida de un aumento en la presión y por lo tanto los efectos sobre los vasos son naturalmente un aumento del módulo elástico. El problema principal reside en comprender que la elasticidad es función del punto de trabajo en presión-diámetro (o eventualmente tensión-deformación) y es necesario relacionarla bajo condiciones isobáricas o isométricas. Los cambios de presión siempre producen cambios de elasticidad.

La referencia R_0 (*unstressed*) utilizada para calcular la deformación es motivo de algunas controversias. Como se discutirá en la página 119, la deformación en diámetro se referencia a un diámetro inicial asumiendo diferentes criterios. Por un lado están aquellos que consideran al anillo en estudio totalmente relajado [54]. Aunque el criterio es razonable, en estado de relajación absoluta, el anillo pierde su forma circular tendiendo a ser una elipse. Un segundo criterio es medir el diámetro para un valor muy pequeño de tensión. Una tercera opción es utilizar por ejemplo una presión baja de referencia (por ej. 25 mmHg) y medir el diámetro siempre utilizando ese valor. La misma es cercana a la que se obtiene en un animal vivo (perro, oveja) como equilibrio entre los circuitos sistémico y pulmonar luego del sacrificio

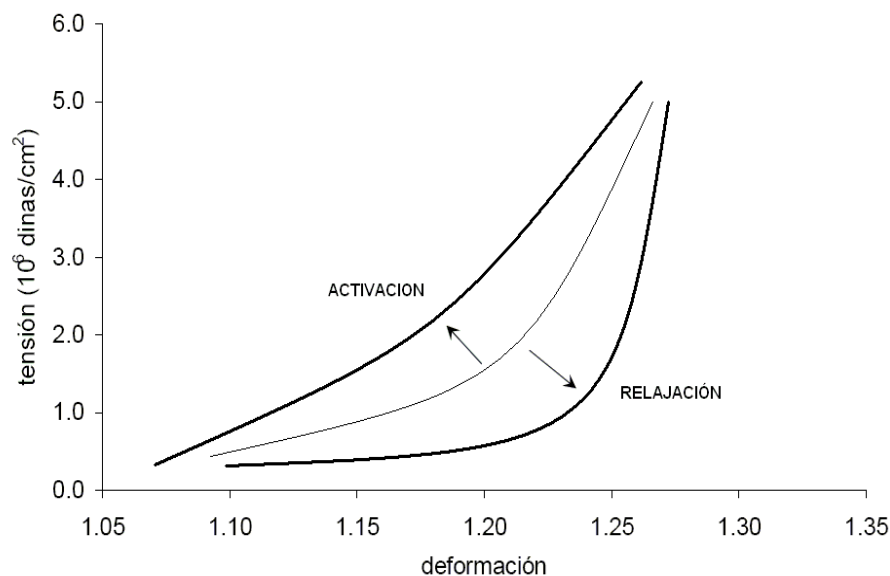


Figura 4.5: Esquema de la curva tensión-deformación en arterias de perros in-vitro en estado de relajación y contracción del músculo liso vascular. Activación con norepinefrina y relajación con KNC.

[73]. Todo estudio in-vivo o in-vitro debe reportar claramente el método de referencia para el cálculo de la deformación ya que no existe ninguna convención establecida.

El término “relajado” también puede presentar diferentes acepciones. Varias técnicas permiten la inactivación. Al escindir la arteria de un animal, la misma conserva cierto grado de activación residual que el precondicionamiento diluye en los primeros ciclados [44]. Diferentes drogas que bloquean receptores α -adregénicos permiten una relajación total, aunque otros que envenenan y anulan procesos metabólicos pueden ser más eficaces. Luego, una mayor concentración de sustancias vasoactivas son las que permiten el desplazamiento de la curva tensión-deformación hacia la izquierda, como muestra la figura 4.5.

Los resultados en presión-diámetro son levemente diferentes a los presentados en tensión-deformación (figura 4.5) pero en esencia siguen comportamientos similares. La diferencia más importante es que al comenzar a aumentar la presión, el diámetro es inicialmente insensible y se produce una especie de codo a bajas deformaciones. Este codo es más pronunciado cuando se activa el músculo liso, como muestra la figura 4.6. Se observa también que aún para presiones bajas la activación produce una disminución del diámetro evidenciando un efecto mecánico de acortamiento.

Se ha demostrado que la activación del músculo liso, además de modificar el comportamiento elástico de las arterias, aumenta la viscosidad de la pared [9, 11, 73, 31]. El componente viscoso no tiene una única expresión mecánica. En ensayos in-vivo esto podría ser equivalente a un aumento del área de histéresis. En ensayos dinámicos de módulo elástico

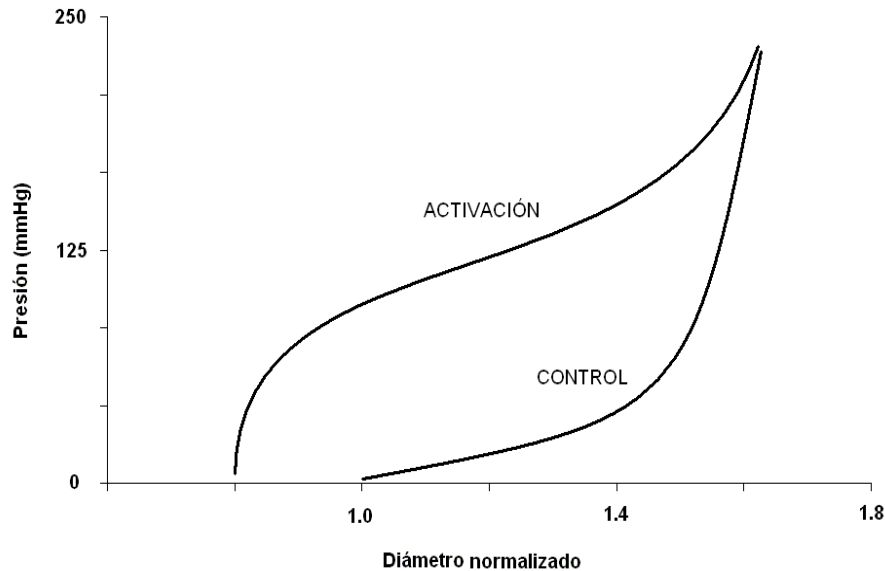


Figura 4.6: Esquema de la curva presión-diámetro en arterias de perros in-vitro en estado control y activación del músculo liso vascular.

complejo, representa un aumento de la parte imaginaria. En ensayos de relajación, es equivalente a una disminución en el tiempo hasta alcanzar el equilibrio. Todas estas expresiones pueden ser analizadas también en base a modelos matemáticos planteados para determinar la componente de disipación de energía que interviene en el proceso de deformación tanto en ensayos in-vivo en animales, in-vitro y en pacientes en forma no invasiva [11]. A pesar de que los cambios percibidos en la activación con respecto a las respuestas viscosas pueden parecer despreciables, la sumatoria de estos efectos a lo largo de los segmentos en arterias de conducción pueden permitir integrar una gran región de disipación de energía. El objetivo de este fenómeno podría tener varios orígenes incluyendo una colaboración por parte de las arterias para disminuir la pulsatilidad en la onda de presión, un acomodamiento local de las curvas de tensión sobre determinados segmentos, así como la protección contra ondas mecánicas de alta frecuencia sobre las paredes [10].

4.3. Elasticidad

La elasticidad es la habilidad de un material para retornar a su forma y dimensión original luego de una deformación. Al aplicar una fuerza sobre un material elástico ideal, el mismo se deforma en el espacio pero al quitar la fuerza aplicada vuelve a su estado inicial. Las deformaciones de los materiales en el espacio pueden describir formas particulares estirándose y retorciéndose. Debe considerarse además si, en el proceso de deformación, el volumen del material cambia o se mantiene constante. Se puede considerar intuitivamente

que un material muy elástico es aquel que por ejemplo soporta un gran estiramiento en una dirección y consigue retornar a su largo original. Evidentemente, si se producen estiramientos por sobre un límite máximo, el material puede romperse o simplemente deformarse a un punto extremo en el cual no puede retornar a su forma original.

Si las propiedades elásticas de un material no dependen de la dirección del espacio en el cual se aplicó la fuerza, se dice que el material es isotrópico. Si estas propiedades son las mismas en todo punto del mismo se lo denomina homogéneo.

4.3.1. Tensión y deformación

La fuerza aplicada sobre un material por unidad de área se denomina tensión. La tensión en un punto es un tensor, que resulta de la combinación de las fuerzas aplicadas en todos los sentidos y orientaciones. Analíticamente, conviene descomponer a las fuerzas en planos ortogonales. Así se utilizan 3 vectores directores en un eje de coordenadas tridimensional $\{x, y, z\}$. Las tensiones σ tendrán dos subíndices. El primero describe la dirección de la tensión aplicada y el segundo el plano donde se aplica. Algunas tensiones aplicadas producen deformaciones cuyas denominaciones son muy corrientes. Por ejemplo, dos tipos de tensiones simples se observan en la figura 4.7. Utilizando un sólido rectangular, la primera es una tensión normal a un plano como σ_{xx} en la figura. Esta tensión produce deformaciones de compresión o elongación. La segunda es una tensión de cizallamiento σ_{xy} (*shear*), tangencial a la superficie superior del sólido de la figura.

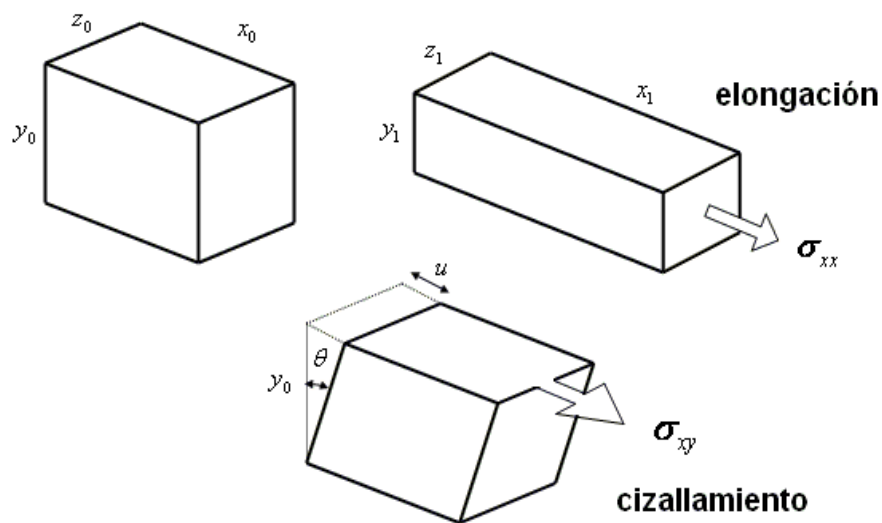


Figura 4.7: Tensiones normales (compresión-elongación) y tangenciales (cizallamiento).

Suponiendo que el cuerpo no rota, entonces $\sigma_{xy} = \sigma_{yx}$ y la tensión en cualquier punto

4.3. ELASTICIDAD

tendrá entonces 6 componentes: $\sigma_{xx}, \sigma_{yy}, \sigma_{zz}, \sigma_{xy}, \sigma_{zx}, \sigma_{yz}$. Las tres primeras son de compresión o elongación y las últimas tres de cizallamiento. Las unidades típicas de la tensión son $[\sigma] = \text{dyn}/\text{cm}^2$.

La deformación (ϵ) es la proporción de cambio de dimensión en una determinada dirección. Si por ejemplo suponemos una barra de longitud inicial L_0 a lo largo del eje x, que fue estirada ΔL por una tensión σ_{xx} , la deformación longitudinal será $\epsilon = \Delta L/L_0$. Esto es, el cambio proporcional de distancia entre dos puntos de un objeto luego de aplicar una tensión. La deformación tendrá también dos subíndices. El primero denota la dirección en que se separan los dos puntos y el segundo es el eje en que reposaban inicialmente. De manera similar a las tensiones, en la figura 4.7 las deformaciones producto de la tensión normal σ_{xx} serán ϵ_{xx} y las deformaciones para las tensiones de cizallamiento σ_{xy} serán ϵ_{xy} . Así habrá seis deformaciones definidas por: $\epsilon_{xx}, \epsilon_{yy}, \epsilon_{zz}, \epsilon_{xy}, \epsilon_{zx}, \epsilon_{yz}$ (Por cada cara dos tangenciales y una normal).

La elongación de un sólido rectangular al aplicar una tensión normal a una de sus caras produce una contracción con respecto a los otros dos ejes. Estas deformaciones transversales son proporcionales a la deformación longitudinal y la constante de proporcionalidad es la de Poisson κ . En el ejemplo de la figura 4.7, la tensión σ_{xx} produce una deformación longitudinal ϵ_{xx} , entonces

$$\begin{aligned} -\kappa_{yx} &= \frac{\epsilon_{yy}}{\epsilon_{xx}} \\ -\kappa_{zx} &= \frac{\epsilon_{zz}}{\epsilon_{xx}} \end{aligned}$$

El signo negativo hace a κ positivo, ya que en materiales homogéneos normalmente las dimensiones transversales decrecen con una extensión longitudinal. Si el material es isotrópico, las constantes de Poisson en todas las direcciones coinciden, por lo tanto se prescinde de los subíndices. Los valores de la constante de Poisson en materiales isotrópicos son siempre $0.5 > \kappa > 0$ y dependen de las propiedad del mismo. Se puede probar que si $\kappa = 0.5$, el volumen del material no cambia frente a una elongación. De hecho, a partir de la figura 4.7, se puede calcular el cambio de volumen luego del estiramiento como

$$\begin{aligned} x_1 &= x_0(1 + e_{xx}) \\ y_1 &= y_0(1 - \kappa e_{xx}) \\ z_1 &= z_0(1 - \kappa e_{xx}) \end{aligned}$$

El cambio de volumen ΔV con respecto al volumen inicial V_0 es entonces

$$\frac{\Delta V}{V_0} = \frac{V_1 - V_0}{V_0} = \frac{x_1 y_1 z_1}{x_0 y_0 z_0} - 1 = \frac{x_0(1 + e_{xx})y_0(1 - \kappa e_{xx})z_0(1 - \kappa e_{xx})}{x_0 y_0 z_0} \quad (4.1)$$

Si ϵ_{xx} es pequeño, se desprecian sus potencias en la ecuación 4.1 y el cambio de volumen resulta

$$\frac{\Delta V}{V_0} = \epsilon_{xx}(1 - 2\kappa)$$

de donde se verifica que si $\kappa = 0.5$ el volumen no cambia. Para las paredes de las arterias y diferentes tipos de cauchos, se asumirá esta condición.

4.3.2. Constantes elásticas

Los módulos de elasticidad se definen como el cociente entre tensión y deformación. Por ejemplo, el módulo de Young es el cociente entre una tensión de estiramiento y la deformación longitudinal

$$E_{xx} = \frac{\sigma_{xx}}{\epsilon_{xx}} \quad (4.2)$$

En un material isotrópico resulta $E_{xx} = E_{yy} = E_{zz}$ y se desechan los subíndices. Esta proporcionalidad entre tensión y deformación (dentro de ciertos límites) fue enunciada por Hooke en 1678. Sin embargo, esta proporcionalidad puede generalizarse para las 6 componentes de tensión y deformación, estableciéndose entonces 36 constantes de proporcionalidad elásticas C_{mn} :

$$\begin{aligned} \sigma_{xx} &= C_{11}\epsilon_{xx} + C_{12}\epsilon_{yy} + C_{13}\epsilon_{zz} + C_{14}\epsilon_{yz} + C_{15}\epsilon_{zx} + C_{16}\epsilon_{xy} \\ \sigma_{yy} &= C_{21}\epsilon_{xx} + C_{22}\epsilon_{yy} + C_{23}\epsilon_{zz} + C_{24}\epsilon_{yz} + C_{25}\epsilon_{zx} + C_{26}\epsilon_{xy} \\ \sigma_{zz} &= C_{31}\epsilon_{xx} + C_{32}\epsilon_{yy} + C_{33}\epsilon_{zz} + C_{34}\epsilon_{yz} + C_{35}\epsilon_{zx} + C_{36}\epsilon_{xy} \\ \sigma_{yz} &= C_{41}\epsilon_{xx} + C_{42}\epsilon_{yy} + C_{43}\epsilon_{zz} + C_{44}\epsilon_{yz} + C_{45}\epsilon_{zx} + C_{46}\epsilon_{xy} \\ \sigma_{zx} &= C_{51}\epsilon_{xx} + C_{52}\epsilon_{yy} + C_{53}\epsilon_{zz} + C_{54}\epsilon_{yz} + C_{55}\epsilon_{zx} + C_{56}\epsilon_{xy} \\ \sigma_{xy} &= C_{61}\epsilon_{xx} + C_{62}\epsilon_{yy} + C_{63}\epsilon_{zz} + C_{64}\epsilon_{yz} + C_{65}\epsilon_{zx} + C_{66}\epsilon_{xy} \end{aligned}$$

Quince de ellas son redundantes $C_{nm} = C_{mn}$ y restan 21 a ser consideradas en un material anisotrópico. Sin embargo, para un material isotrópico e incompresible se puede demostrar que sólo restan 2 constantes. Estas dos constantes son las constantes de Lamé y se representan con G y λ . La constante de Lamé G es usualmente llamada módulo de elasticidad transversal o módulo de rigidez (*shear modulus*), y la constante de Lamé λ como módulo de carga longitudinal (*longitudinal loading modulus*). Una constante de rigidez relaciona una tensión de cizallamiento y una deformación angular. Un módulo de carga lo hace entre una tensión transversal y una extensión longitudinal. Por ejemplo

$$\begin{aligned} G &= \frac{\sigma_{xy}}{\epsilon_{xy}} \\ \lambda_{xy} &= \frac{\sigma_{yy}}{\epsilon_{xx}} \end{aligned}$$

Entonces, para un material isotrópico, la ley de Hooke se puede expresar para sus 6

4.3. ELASTICIDAD

componentes en función de estas constantes como

$$\begin{aligned}\sigma_{xx} &= \lambda(\epsilon_{xx} + \epsilon_{yy} + \epsilon_{zz}) + 2G\epsilon_{xx} \\ \sigma_{yy} &= \lambda(\epsilon_{xx} + \epsilon_{yy} + \epsilon_{zz}) + 2G\epsilon_{yy} \\ \sigma_{zz} &= \lambda(\epsilon_{xx} + \epsilon_{yy} + \epsilon_{zz}) + 2G\epsilon_{zz} \\ \sigma_{yz} &= 2G\epsilon_{yz} \\ \sigma_{zx} &= 2G\epsilon_{zx} \\ \sigma_{xy} &= 2G\epsilon_{xy}\end{aligned}$$

Utilizando el coeficiente de Poisson κ , estas ecuaciones pueden ser resueltas para las componentes de deformación como

$$\begin{aligned}\epsilon_{xx} &= \frac{1}{E} [\sigma_{xx} - \kappa(\sigma_{yy} + \sigma_{zz})] \\ \epsilon_{yy} &= \frac{1}{E} [\sigma_{yy} - \kappa(\sigma_{zz} + \sigma_{xx})] \\ \epsilon_{zz} &= \frac{1}{E} [\sigma_{zz} - \kappa(\sigma_{xx} + \sigma_{yy})] \\ \epsilon_{yz} &= \frac{1 + \kappa}{E} \sigma_{yz} = \frac{1}{2G} \sigma_{yz} \\ \epsilon_{zx} &= \frac{1 + \kappa}{E} \sigma_{zx} = \frac{1}{2G} \sigma_{zx} \\ \epsilon_{xy} &= \frac{1 + \kappa}{E} \sigma_{xy} = \frac{1}{2G} \sigma_{xy}\end{aligned}$$

Las constantes de Lamé están relacionadas con E y κ . A la constante E se la denomina módulo de Young.

Se define también a B como módulo de compresibilidad (*bulk modulus*) y es la relación entre una tensión normal compresiva ejercida por una presión P uniforme en las tres direcciones ($\sigma_{xx} = \sigma_{yy} = \sigma_{zz} = P$) y la deformación volumétrica:

$$P = B \frac{\Delta V}{V_0}$$

Si se asume que la tensión promedio aplicada a un cuerpo es

$$-\frac{\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz}}{3}$$

y la deformación volumétrica resulta

$$\frac{\Delta V}{V_0} = \epsilon_{xx} + \epsilon_{yy} + \epsilon_{zz} = (\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz}) \frac{1 - 2\kappa}{E}$$

se puede expresar al módulo de compresibilidad como

$$B = -\frac{PV_0}{\Delta V} = \frac{(\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz})V_0}{3(\epsilon_{xx} + \epsilon_{yy} + \epsilon_{zz})} = \frac{E}{3(1 - 2\kappa)}$$

Otras relaciones particulares entre estos módulos de elasticidad se deducen a continuación:

$$\begin{aligned}\lambda &= \frac{2G\kappa}{1 - 2\kappa} = \frac{G(E - 2G)}{3G - E} = \frac{E\kappa}{(1 + \kappa)(1 - 2\kappa)} \\ G &= \frac{\lambda(1 - 2\kappa)}{2\kappa} = \frac{E}{2(1 + \kappa)} \\ E &= \frac{G(3\lambda + 2G)}{\lambda + G} = \frac{\lambda(1 - \kappa)(1 - 2\kappa)}{\kappa} = 2G(1 + \kappa) \\ \kappa &= \frac{3B - 2G}{2(3B + G)} = \frac{\lambda}{3B - \lambda} = \frac{E}{2G} - 1\end{aligned}$$

A partir de 3 de las 5 constantes, se pueden deducir siempre las otras dos restantes. La constante de Poisson es adimensional, y el resto tiene unidades de dyn/cm^2 .

Si un cuerpo está compuesto por un material puramente elástico y se representa en el eje de las abscisas la deformación y en el de las ordenadas la tensión aplicada, la curva resultante será una recta cuya pendiente es el módulo elástico del material (ecuación 4.2). Raramente un material biológico presenta curvas tensión-deformación lineales. En el caso de las paredes arteriales, estas curvas suelen tener la denominada forma J, donde su relación tensión-deformación resulta no-lineal (ver figura 4.8). Es natural por lo tanto, pensar que el módulo elástico dependerá de los niveles de tensión-deformación donde se lo estudie. Por eso es conveniente definir el módulo incremental E_{inc} como un módulo elástico tangente a la curva tensión-deformación en cada punto [30, 29]. Así por ejemplo, en un análisis uniaxial, se puede calcular el cambio de longitud ΔL con respecto a una longitud central L_c al ser aplicado un diferencial de tensión $\Delta\sigma$:

$$E_{inc} = \frac{\Delta\sigma}{\Delta L/L_i} \quad (4.3)$$

donde en este caso L_c es una longitud promedio sobre la cual se calcula la tangente como se observa en la figura 4.8.

4.3.3. Tensión y deformación bajo una geometría cilíndrica

La geometría cilíndrica es la más frecuente en el análisis de las paredes arteriales in-vivo. Es por este motivo que es necesario poder calcular las constantes elásticas aproximándolas a partir de mediciones reales que puedan realizarse con instrumentos de medición. En la figura 4.9 se observa un diagrama de coordenadas cilíndricas junto a las nomenclaturas que

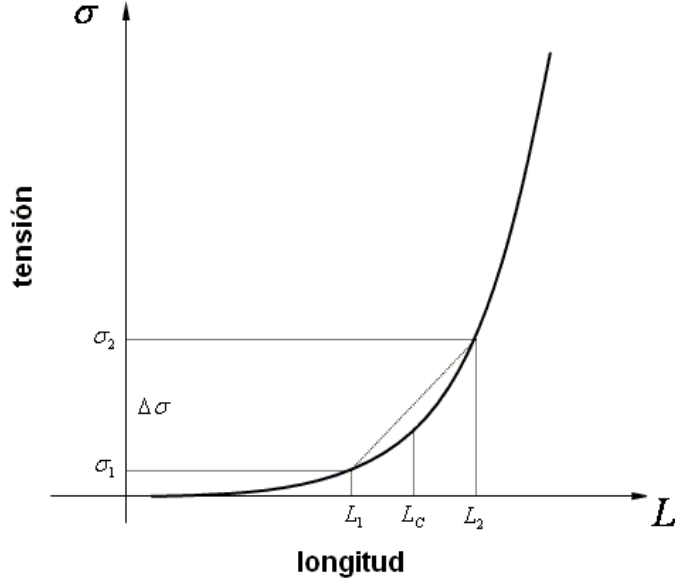


Figura 4.8: Cálculo del módulo incremental E_{inc} en un ejemplo uniaxial no lineal a partir de la aplicación de un incremental de tensión $\Delta\sigma$ y el correspondiente cambio de longitud ΔL : $E_{inc} = \Delta\sigma/(\Delta L/L_c)$. L_c =longitud central de la cuerda.

se utilizan para este análisis. Se utilizarán componentes longitudinales x , radiales r (donde $r = 0$ es el eje central del cilindro) y circunferenciales θ .

Las deformaciones tangenciales son despreciables en arterias [138]. Serán entonces importantes las tensiones de compresión y elongación en sus tres componentes.

La tensión aplicada sobre la pared arterial es producto de la presión P interna en el lumen (con respecto a la externa que se asume cero). Se denomina T a la fuerza circunferencial aplicada por unidad de longitud y se mide en $[T] = dyn/cm$, normalmente llamada tensión parietal. En una suposición de paredes finas despreciables, la tensión circunferencial T se relaciona con la presión interna y el radio R :

$$T = PR \tag{4.4}$$

Una tensión es una fuerza por unidad de área, entonces incorporando el espesor de la pared h se puede escribir [43, 142]:

$$\sigma_{\theta\theta} = \frac{PR}{h} \tag{4.5}$$

donde esta aproximación es válida si se considera despreciable la diferencia entre el radio externo R_e el interno R_i y el medio R_m [43, 142]. Se adopta esta aproximación en casos donde $h < R_m/10$. Si esto no sucede, se propone la definición de un módulo elástico incremental E_{inc} definido como [30, 29]:

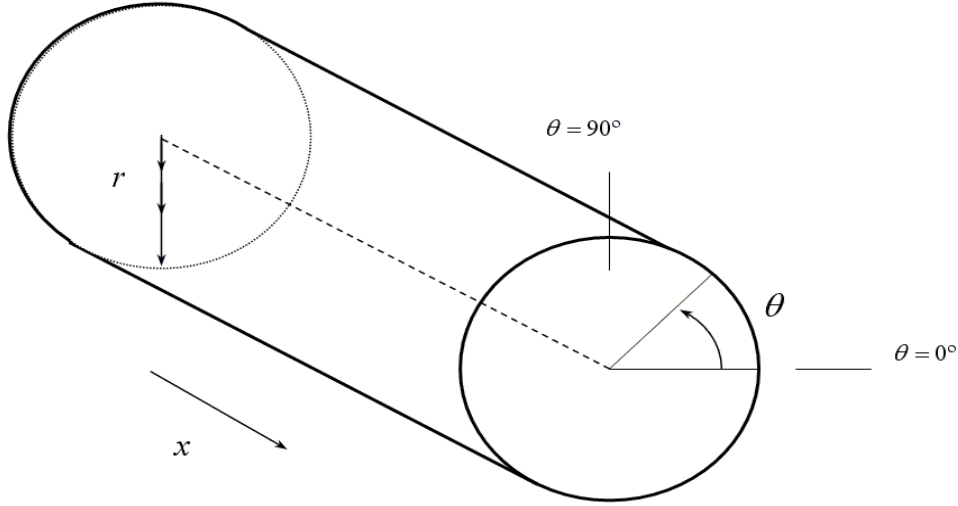


Figura 4.9: Diagrama de coordenadas cilíndricas con componentes longitudinales x , radiales r (donde $r = 0$ es el eje central del cilindro) y circunferenciales θ .

$$E_{inc} = \frac{R_i^2(1 + \kappa)}{R_e^2 - R_i^2} \left\{ R(1 - 2\kappa) + \frac{R_e^2}{R} \right\} \frac{\Delta P}{\Delta R} \quad (4.6)$$

donde ahora la aproximación es para tubos con paredes no despreciables y R es un punto perteneciente a la pared. Esta es una aproximación tangencial de la curva tensión-deformación alrededor de un punto de trabajo. Allí se aplica la presión ΔP y se observa un incremento de diámetro ΔR . Si se asume que el volumen del segmento no cambia, entonces la diferencia de cuadrados $R_e^2 - R_i^2$ permanece constante y $\kappa = 0.5$, entonces la ecuación 4.6 puede escribirse como:

$$E_{inc} = \frac{3R_i^2 R_e \Delta P}{2(R_e^2 - R_i^2) \Delta R_e} \quad (4.7)$$

donde la expresión incluye ahora el término ΔR_e de radio externo, que es el que se mide habitualmente en las experiencias. Si por el contrario se cuenta con el valor del radio interno, puede deducirse

$$E_{inc} = \frac{3R_e^2 R_i \Delta P}{2(R_e^2 - R_i^2) \Delta R_i}$$

En la práctica, puede aplicarse una presión sinusoidal y medir la respuesta de radio correspondiente. Este análisis permite estudiar la respuesta en módulo y fase de las armónicas para determinar la viscoelasticidad del material en función de la frecuencia. Para un cálculo práctico en vasos in-vivo de E_{inc} , se puede definir el módulo de Peterson [142] basado en

mediciones de presión y deformación:

$$E_P = \frac{\Delta P}{R_e \Delta R_e} \quad (4.8)$$

Como en este caso se utilizan presiones y no tensiones, la diferencia entre ambos módulos reside en la aproximación R_e/h y el valor de κ . La relación entre ambos módulos puede deducirse como [95]:

$$E_{inc} = \frac{2(1 - \kappa^2) \left[1 - \left(\frac{h}{R_e} \right)^2 \right]}{1 - \left[1 - \left(\frac{h}{R_e} \right)^2 \right]^2} E_P$$

Aunque la relación entre el espesor y el radio cambie, el módulo de Peterson no se modifica. A pesar de esta desventaja, el mismo es utilizado habitualmente por muchos investigadores para comparar sus resultados cuando la consideración del espesor se desprecia.

4.4. Viscoelasticidad

Cuando a un cuerpo se le aplica una tensión y la deformación no es inmediata, se comienza a revelar un comportamiento denominado viscoelástico. Este es el caso concreto observado en la mayoría de los tejidos biológicos. Cuando sobre una arteria se ejerce una fuerza abrupta de distensión (por ejemplo en forma de escalón) la deformación crece gradualmente hasta un punto de equilibrio. En experiencias estáticas, la relación tensión-deformación alcanza un equilibrio y su cociente se denomina módulo elástico estático E_{stat} [30]. Este módulo no tiene información sobre la transición hasta ese equilibrio, sino que expresa sólo el punto final de estabilidad. En arterias, ensayos típicos requieren de varios minutos hasta hallar este punto de equilibrio.

Un primer intento de estudiar el fenómeno viscoelástico es someter al material en estudio a un régimen de excitación de tensión senoidal. Para evitar la no linealidad se imponen oscilaciones de baja amplitud. Los picos de tensión y deformación en un material elástico puro coincidirían, pero en el caso de que exista un fenómeno viscoso los mismos presentarían un desfase. Suponiendo linealidad, una componente pura sinusoidal de tensión, sólo generaría una única componente senoidal de deformación con otra amplitud y otro desfase. En este contexto, el estudio dinámico senoidal puede realizarse en término de un módulo viscoelástico complejo E^* o simplemente módulo complejo. El mismo puede estudiarse a diferentes valores de frecuencia ω de excitación. La respuesta en frecuencia de $E^*(\omega)$ puede descomponerse en módulo $|E^*(\omega)|$ y fase $\angle E^*(\omega)$ o en parte real $E_S(\omega)$ (denominado módulo complejo de almacenamiento o en inglés *storage modulus*) y parte imaginaria $E_D(\omega)$ (denominado de disipación o pérdida). Se consideran ángulos positivos cuando la presión (o tensión) precede a la deformación.

El estudio del módulo complejo fue realizado por varios investigadores en arterias [29, 95, 102]. El módulo elástico se puede calcular ya sea imponiendo presiones pequeñas de diferentes frecuencias sobre un punto de trabajo en diámetro o realizando un análisis

armónico sobre una onda de presión genérica y asumiendo linealidad. La ecuación 4.9 para el cálculo del módulo incremental, puede aplicarse para cada una de las armónicas de presión, midiendo los diámetros máximos resultantes correspondientes y sus desfases. De esta forma, el módulo complejo resultaría

$$E^*(\omega) = \frac{3R_i^2 R_e \Delta P}{2(R_e^2 - R_i^2) \Delta R_e} e^{i\phi} \quad (4.9)$$

donde i es la unidad imaginaria y ϕ el desfase observado. Evidentemente, debido a efectos viscoelásticos, el módulo complejo difiere del módulo estático. Observe que para $\omega = 0$, el módulo complejo tiende al cociente entre tensión media y deformación media.

Si el estudio de viscoelasticidad se realiza in-vitro, la excitación senoidal de tensión se aplica sobre una lonja de material y se estudia simplemente su deformación longitudinal [102]. En el caso de estudiar la estructura cilíndrica, es necesario aplicar una transformación geométrica para llevar las mediciones de presión y diámetro a tensión deformación.

Es habitual analizar los resultados del módulo complejo en arterias en término de su parte real e imaginaria, atribuyendo a la primera los efectos puramente elásticos y a la segunda los viscosos. Este enfoque es razonable en el intento por encontrar particularidades fisiológicas que ligen a este módulo con la estructura y función de la pared arterial. Si un material fuese puramente elástico, E_S sería independiente de la frecuencia (constante). En el caso de un material puramente viscoso, su E_D crecería linealmente con la frecuencia. Entonces, un material viscoelástico muy simple podría ser aquel cuya parte real es constante y su parte imaginaria crece con ω . Este caso es representado por el modelo de Voigt, que adopta un resorte ideal en paralelo con un amortiguador viscoso y cuyo módulo complejo resulta $E^*(\omega) = E_S + iE_D = E + i\eta\omega$. Es imprescindible conocer las respuestas en frecuencia reales de las arterias para analizar la validez de este modelo tan simple.

4.5. Medición de elasticidad en arterias

Para poder caracterizar la viscoelasticidad arterial es necesario medir tres variables esenciales: fuerza, longitud y espesor. Existen dos tipos de mediciones de propiedades mecánicas arteriales muy diferentes. La primera es in-vitro y se realiza sobre segmentos arteriales, anillos o cortes helicoidales, aunque se ha demostrado que todas son igualmente válidas si se realizan los ajustes geométricos correspondientes [56]. Para que en los ensayos in-vitro las propiedades mecánicas originales de los segmentos arteriales estudiados se conserven, es necesario cumplir con ciertos requerimientos de conservación de los especímenes y de manipulación durante la experiencia. Idealmente los segmentos deben ser conservados a una temperatura controlada en una solución donde el pH, pO₂ y PCO₂ se aproximen a los valores fisiológicos originales.

Algunas consideraciones importantes a tener en cuenta en ensayos in-vitro son las siguientes. La obtención de segmentos arteriales no es una tarea sencilla, sobre todo si los mismos pertenecían a arterias humanas. En estos casos, todos los procedimientos deben estar conformes a las leyes vigentes y ser aprobados por las autoridades responsables de

4.5. MEDICIÓN DE ELASTICIDAD EN ARTERIAS

las instituciones intervinientes. En el caso de tratarse de segmentos pertenecientes a animales, los procedimientos pueden ser controlados con mayor cuidado y los tiempos desde la extracción hasta el estudio disminuidos. Habitualmente, para el estudio mecánico in-vitro se extrae una porción completa de arteria. Las arterias más estudiadas son las de conducción. En el presente trabajo se utilizan aortas humanas. Para permitir normalizar los estudios, las arterias se cortan en pequeñas cintas preservando un molde común. El sentido de corte es muy importante. Asumiendo una geometría cilíndrica, se utilizan habitualmente cortes longitudinales (en el sentido del flujo), perpendiculares y a 45° . La sujeción de los segmentos durante el ensayo impone otro desafío. Las condiciones de borde en los agarres puede provocar tensiones y deformaciones que perturben la respuesta real del espécimen. Es por este motivo que se utilizan normalmente segmentos suficientemente largos con respecto al espesor (>10 veces) donde se asegura minimizar este efecto. En los ensayos presentados aquí se utiliza un molde en forma de hueso (ver figura 6.2 en la pág. 169) que facilita el agarre y minimiza los condicionamientos del mismo [15].

Los segmentos arteriales están compuestos en un 70 % de agua. Durante los ensayos, si los mismos no están sumergidos en una solución adecuada, deben ser al menos humedecidos en forma permanente para evitar que se resequen. La criopreservación de segmentos ha mostrado buenos resultados, donde la respuesta mecánica de los segmentos se conserva hasta 24 hs pasado el período de descongelamiento [141, 38, 35]. Las curvas de descongelamiento juegan un rol crucial para asegurar estas condiciones. Evidentemente, se presume que la acción de determinados componentes activos dentro de la pared arterial (músculo liso) puede verse modificada con respecto a su comportamiento original debido a la pérdida de sodio a nivel molecular. Todos estos detalles son los que justifican algunas de las diferencias encontradas entre análisis in-vitro e in-vivo.

Los protocolos de medición in-vitro de propiedades mecánicas arteriales son muy variados. Normalmente se los separa en ensayos estáticos y dinámicos. En un estudio de viscoelasticidad, la segunda opción es obligatoria ya que el tiempo y la memoria del material juegan un rol preponderante en su respuesta ulterior. Más aún, como la respuesta mecánica de la pared arterial es marcadamente no lineal, es necesario que las fuerzas dinámicas aplicadas y las deformaciones registradas estén dentro de un cierto rango de valores que cubran las condiciones fisiológicas. Los procedimientos habituales imponen un estiramiento determinado sobre el segmento y mediante celdas de carga se mide la fuerza desarrollada por el mismo. El proceso inverso es también posible. Los protocolos pueden incluir rampas de carga lineales a diferentes velocidades y relajaciones prolongadas donde se registran las tensiones presentes. Finalmente, al comenzar a trabajar con un material, sus condiciones antes del primer estiramiento son muy diferentes a las sucesivas. Cuando se realiza la extracción de una arteria desde el cuerpo, la misma se comprime enormemente. Esto dificulta también su manipulación. Los ensayos mecánicos deben entonces tener en cuenta la realización de un ciclado de preacondicionamiento que asegure que las respuestas analizadas pertenecen a un régimen dinámico más parecido al real [44]. Los protocolos de trabajo que se plantean aquí siempre incluirán estos períodos de acondicionamiento antes de realizarse los registros.

Los ensayos in-vitro en rigor poseen muchas ventajas ya que permiten controlar un

gran número de variables con precisión y exactitud. Estas condiciones los convierten en experimentos muy empleados en el estudio de la mecánica de materiales. Pero al tratarse de tejidos vivos, la variabilidad biológica de los mismos asegura que nunca dos experimentos resultarán idénticos. Además, las condiciones mecánicas a las que está expuesto el material en su entorno fisiológico difieren enormemente de la simpleza expuesta en estos ensayos. No sólo el segmento arterial se encuentra originalmente sumergido en un ambiente completamente interactivo, sino que juegan roles diferentes la sangre como fluido, la temperatura, la matriz extracelular que rodea al vaso y los procesos de mecanotransducción que dinámicamente modifican este entorno para asegurar el equilibrio fisiológico intrínseco del ser vivo. Es por eso que surge la tentación de analizar a las arterias en su medio natural realizando ensayos in-vivo. Esta opción es efectivamente posible y ofrece información complementaria a los ensayos in-vitro. Evidentemente, el desafío de estudiar a un ser vivo en pleno funcionamiento incluye nuevos retos e impone ciertas limitaciones que deben ser detalladas para comprender mejor los alcances de las mediciones realizadas y sus futuras interpretaciones.

Este tipo de ensayos puede realizarse en animales grandes como perros u ovejas. Se utilizarán estas últimas en este trabajo. Las dimensiones de estos animales y su parecido cardiovascular permiten que los resultados se extrapolen a los humanos. Los ensayos en animales incluyen dos técnicas. La primera es aguda, donde el animal anestesiado se somete a una serie de mediciones durante la cirugía. Otra posibilidad es utilizar sensores implantados que para evitar las limitaciones de la anestesia permitan un estudio crónico del animal consciente instrumentado. Este tipo de experiencias requieren contar con la posibilidad de implantar los sensores durante la cirugía, cerrar las heridas, recuperar al animal en un espacio de cuidados intensivos y permitir la medición de las señales desde el exterior en las semanas o meses subsiguientes con el animal consciente.

Otro detalle importante a tener en cuenta en los ensayos in-vivo es el origen dinámico de las señales capturadas. En si, las fuerzas intervinientes serán impuestas normalmente por los latidos naturales del corazón. Esto promueve el estudio de un régimen similar al senoidal armónico, donde la fuente generadora de señal puede asumirse periódica. Más precisamente, la aorta se distiende cíclicamente con cada latido cardíaco. De este modo, midiendo diámetro arterial, presión y espesor, las variables originalmente buscadas (fuerza, longitud y espesor) pueden ser deducidas matemáticamente con un margen de error acotado. Como la presión de entrada al sistema circulatorio impuesta por el corazón en su morfología original no es un tono puro, será necesario utilizar una descomposición de Fourier y un análisis de frecuencia complementario. La suposición de linealidad subyacente en este enfoque debe ser tratada con atención. Por otro lado, y para modificar las fuerzas aplicadas, será necesario entonces cambiar el estado fisiológico del animal variando inicialmente su presión arterial y su frecuencia cardíaca. La presión se puede modificar localmente con un ocluser. Otras técnicas incluyen la utilización de fármacos. La modificación de las condiciones mecánicas de actividad del segmento arterial bajo estudio es indispensable para cubrir un rango dinámico adecuado que permita comparar diferentes ensayos. La variabilidad biológica juega aquí un rol preponderante. Nunca dos animales reaccionarán de la misma forma ante los condicionamientos mecánicos expuestos. Los resultados deben ser entonces analizados con cautela

y empleando estadística para comprender adecuadamente los fenómenos observados.

Antes de detallar las suposiciones básicas necesarias para llevar a cabo estas experiencias, es necesario mencionar la posibilidad actual de estudiar el comportamiento mecánico arterial en humanos en forma no invasiva. En rigor, cuanto más lejos se coloca el sensor físicamente de la señal que se desea medir, la relación señal ruido disminuye. Sin embargo, hoy en día se cuenta con la tecnología necesaria para medir, en forma no invasiva y con suficiente precisión, las formas de la onda de presión y diámetro junto con el espesor en arterias superficiales. En una arteria como la carótida se puede medir presión junto con su forma de onda utilizando un instrumento denominado tonómetro. El mismo se apoya en forma externa sobre la arteria del cuello y traduce las ondas de presión-deformación en señales eléctricas. Por otro lado, con un ecógrafo y en base a señales de ultrasonido es posible reproducir la estructura parietal con una velocidad aproximada de 15 imágenes por segundo y una definición de 0.1 mm. De esta manera, al medir la presión, el diámetro y el espesor de la pared de la arteria carótida, se completan las 3 variables buscadas para un estudio no invasivo de propiedades mecánicas arteriales [11]. Las limitaciones principales de estos estudios son la precisión en la medición de espesor, la sincronización temporal entre las señales de presión y diámetro adquiridas con técnicas e instrumentos diferentes y la velocidad de adquisición de las imágenes que limitan la cantidad de puntos posibles dentro de un latido cardíaco. Sin embargo, estos estudios arrojan resultados sobre viscoelasticidad que pueden emplearse en la clínica para estudiar el estado mecánico de las arterias [10].

4.5.1. Suposiciones en el análisis mecánico parietal

Para traducir las señales medidas de presión, diámetro, estiramiento y fuerza en término de tensión y deformación es necesario asumir ciertas condiciones que permitan simplificar el problema.

- **Compresibilidad.** Una primera condición importante de asumir es la incompresibilidad de la arteria ante un estiramiento. Se ha demostrado que las arterias son relativamente incompresibles y su módulo de compresibilidad fue aproximado a $B = 4,4 \cdot 10^9 \text{ dyn/cm}^2$ parecido al del agua [46]. De esta manera es adecuado utilizar $\kappa = 0,5$ en las aproximaciones.
- **Anisotropía.** La pared arterial es anisotrópica (la rigidez depende de la dirección) y por lo tanto el coeficiente de Poisson varía levemente dependiendo de la dirección de la tensión aplicada, aunque se ha demostrado que utilizar $\kappa = 0,5$ no induce grandes errores [138, 72]. Otro grupo demostró que la arteria tiene una simetría elástica aceptable y que con sólo medir las deformaciones radiales y longitudinales se pueden obtener resultados aproximados razonables [138]. Estas simplificaciones se basan en asumir deformaciones pequeñas. Afortunadamente esto es lo que sucede in-vivo. Por ejemplo, para una presión media de 100 mmHg, un cambio de 40 mmHg lleva aparejado un cambio en diámetro del orden del 7% en una arteria próxima al corazón (aorta) y de 2% para una lejana como ser la femoral. A pesar de que el volumen de la pared

arterial parece no cambiar con la fuerza aplicada, hay indicios que suponen que la contracción del músculo liso vascular puede sí introducir leves modificaciones. Sin embargo la suposición de un volumen constante es mayormente aceptada en reportes científicos.

- Longitud. El módulo elástico longitudinal E_{zz} de la pared arterial in-vivo es normalmente mayor al radial E_{rr} o al circunferencial $E_{\theta\theta}$. Como se mencionó anteriormente, las arterias se contraen apenas son extraídas del cuerpo. Esta contracción alcanza valores del 20%-40% de su largo original in-vivo [31]. Otros han reportado cambios en los módulos elásticos de hasta un 20% luego de las escisiones [125]. Las arterias en su estado in-vivo están sujetas por el tejido circundante. Al escindir las, este tejido deja de jugar su rol mecánico y los cambios que implican en las mediciones in-vitro deben ser tenidos en cuenta. Algunos reportes muestran precisamente que al volver a distender las arterias a su estado original en ensayos in-vitro los módulos longitudinales que se observan son del orden de $12,10^3 \text{ dyn/cm}^3$ para una aorta de perro [137]. En la mayoría de los trabajos los movimientos longitudinales en una geometría cilíndrica son minimizados con respecto a los cambios radiales, ya que representan menos del 1%.
- Espesor(h). La medición del espesor de la pared arterial requiere ciertas consideraciones para que su valor represente la realidad. En primera instancia, medir un espesor in-vivo puede resultar complicado. En forma invasiva, esto puede realizarse por medio de señales de ultrasonido. Sin embargo, determinar exactamente las interfaces que separan las diferentes capas puede resultar complicado (ver sección 4.2). Extrayendo el segmento, la medición con microscopio puede parecer la más precisa pero el fenómeno descrito de contracción que sufre el tejido al ser escindido requiere que al menos se restauren su diámetro y longitud a dimensiones originales. Una alternativa práctica incluye un método clásico para medir espesor promedio en un segmento cilíndrico de arteria y se basa en la suposición de incompresibilidad y el principio de Arquímedes. Luego de extraer un segmento cilíndrico de peso W se estima su volumen con una densidad aproximada en arterias de $\rho = 1.0756 \text{ g/cm}^3$. Luego, suponiendo su volumen constante V después de ser extraído, se puede escribir en término de su longitud original L y del radio externo R_e e interno R_i :

$$V = \frac{W}{\rho} = L\pi (R_e^2 - R_i^2) \quad (4.10)$$

De esta forma con el radio externo original se puede predecir el interno y entonces el espesor. Normalmente si el espesor es menor al 10% del radio el tubo se considera fino y de paredes despreciables. Este límite se cumple sólo marginalmente en la aorta donde los espesores suelen ser del orden del 11% al 13%.

Una última alternativa para medir espesores en segmentos que no son cilíndricos sino simplemente tiras para ensayos in-vitro, es utilizar el micrómetro como instrumento clásico.

4.5. MEDICIÓN DE ELASTICIDAD EN ARTERIAS

- Elasticidad no lineal. El comportamiento elástico arterial es esencialmente no lineal. La curva tensión-deformación clásica tiene una forma de J. Inicialmente, para diámetros pequeños, el módulo de Young es pequeño. Esto equivale a una pendiente tangente tendiente a cero sobre la curva tensión-deformación donde la tensión está en el eje de ordenadas y deformación en las abscisas. A medida que el diámetro aumenta, la pendiente crece exponencialmente y tiende a la vertical, mostrando un aumento muy importante del módulo elástico. Este comportamiento se resume a veces llamándolo bifásico. Las razones de este aumento se encuentran esencialmente en la composición particular de elastina, colágeno y músculo liso (ver sección 4.2). Brevemente, para bajas deformaciones las constantes elásticas de la elastina y el músculo liso dominan la respuesta. Cuando el diámetro aumenta por sobre un umbral donde las fibras de colágeno más rígidas comienzan a estirarse, la respuesta bifásica aumenta considerablemente la rigidez de la pared. Este comportamiento puede ser analizado en analogía a la respuesta de una rueda con una cámara interna de baja elasticidad (elastina), recubierta de una cámara de goma más rígida (colágeno) que interviene en la contención de la estructura para altas deformaciones.

Es así entonces como la pared arterial no posee un solo módulo elástico, sino que el mismo cambia para diferentes valores de estiramiento. Además, sobre un punto de trabajo estático de esta curva de tensión-deformación y al aplicar una fuerza dinámica, el valor de la tangente puede variar en función de la amplitud de la oscilación y de su frecuencia. Habitualmente se consideran módulos incrementales E_{inc} de dos maneras. En la primera, se establece un punto inicial de trabajo para un diámetro medio. Se mide la tensión. Se incrementa el diámetro en por ejemplo 0.02cm y se vuelve a medir. El incremento en tensión con respecto al de deformación es el módulo incremental en el valor de diámetro intermedio. La segunda opción es aplicar una tensión senoidal de baja amplitud superpuesta a una tensión residual que sitúe el punto de trabajo sobre la curva. Allí se miden los cambios senoidales de diámetro. Los cocientes de amplitud informan los valores de E_{inc} .

Un último detalle es el radio adoptado como radio sin tensión R_0 (*unstressed*). Este se utiliza como referencia para calcular la deformación. Existen infinidad de discusiones con respecto a la determinación de este radio. Su valor es siempre discutido, aún cuando los materiales en cuestión no son biológicos. En rigor, como puede observarse in-vivo, la arteria está siempre sometida a una tensión residual aún cuando el corazón no late. En esta situación límite donde no hay más excitación, las presiones arteriales y venosas se unifican en un valor determinado por el volumen de sangre presente en el circuito y las capacidades de contenerlo. La presión, de este modo, no desciende a cero sino a valores cercanos a 20-30 mmHg. El diámetro final en ese instante podría considerarse como *unstressed*. En el caso de segmentos in-vitro, al aplicar una rampa de carga lineal sobre una tira de material se puede observar un pequeño codo en la respuesta de tensión-deformación que es utilizado en la práctica como el punto donde el material comienza a ofrecer una tensión perceptible. Ese es el valor de longitud inicial L_0 usualmente adoptado para calcular deformación. Finalmente, el músculo

liso presente en la pared arterial puede alterar dramáticamente estos valores y su activación tanto in-vivo como in-vitro debe ser analizada con mucha precaución para determinar cómo influye sobre la estructura de la pared.

4.5.2. Experimentos previos realizados por otros investigadores

La medición más simple a realizar en términos de elasticidad de una arteria es el cálculo de la distensibilidad en función de la presión pulsátil a través de la ecuación 4.8. En este caso se calcula el desplazamiento absoluto que realiza el diámetro de una arteria en torno a su diámetro promedio para un latido cardíaco entre las presiones sistólica y diastólica. En una arteria sistémica (por ej. aorta) estas presiones pulsátiles son de entre 30-50 mmHg, mientras que en la arteria pulmonar son de 10-20 mmHg. Las presiones medias sistémicas están alrededor de 100 mmHg y las pulmonares de 25 mmHg. Evidentemente todos estos valores dependen de cada experimento y varían levemente con la especie estudiada. Lo que sí asegura la ecuación 4.8 es que para un análisis isobárico, si la pulsación en diámetro es menor, el E_P (módulo de Peterson) aumenta y con él la rigidez.

En general se acuerda en el hecho de que el diámetro pulsátil es mayor en la arteria pulmonar con respecto a arterias periféricas de menor calibre y hasta con respecto a la aorta. La relación es de $\pm 5-10\%$ en la arteria pulmonar, $\pm 1-3\%$ en aorta y $\pm 0.5\%$ en la periferia. Esto muestra que el sistema arterial es cada vez menos distensible mientras nos alejamos del corazón a la periferia.

Existe una controversia importante en el momento de medir el diámetro a través de sensores mecánicos. Los mismos, por su tamaño o peso, podrían condicionar el desplazamiento del vaso. Algunos métodos incluyen sistemas no invasivos basados en sensores laser o ecográficos. Para las mediciones in-vivo en animales realizadas en el presente trabajo se utilizan cristales piezoeléctricos muy pequeños suturados enfrentados a la pared intentando condicionar al mínimo su desplazamiento. A través del tiempo de tránsito de envío y recepción de ondas de ultrasonido entre los cristales y conociendo la densidad del medio se puede calcular en forma continua y precisa la distancia que separa a los sensores. El sonomicrómetro se ocupa de realizar esta traducción y entrega la señal de diámetro para que sea digitalizada e introducida en la PC. La elección de este tipo de sensores se basa en la alta calidad de las señales recogidas y la versatilidad para su instalación crónica. Los detalles se discutirán al describir la experiencia más adelante.

Los valores de E_P obtenidos en varias especies en aorta son de $3.1-6.4 \cdot 10^6 \text{ dyn/cm}^2$, en la carótida de $0.5-5 \cdot 10^6 \text{ dyn/cm}^2$, en la arteria femoral de $15-19 \cdot 10^6 \text{ dyn/cm}^2$ y en la arteria pulmonar de $0.1-0.21 \cdot 10^6 \text{ dyn/cm}^2$. Estos valores elásticos son brindados solamente con el objeto de conocer aproximadamente los órdenes de magnitud. Están calculados a la presión media de cada arteria y dependen en gran medida de su composición. Otro factor que modifica la condición elástica de una arteria es la edad. El paso del tiempo no sólo produce en general un aumento de la rigidez, sino también un engrosamiento de las paredes. Este aumento de espesor puede modificar considerablemente el E_{inc} . En rigor, este fenómeno es descrito como de remodelamiento vascular y se piensa que su objetivo final es justamente

modificar la pared para reducir la tensión parietal producto de un aumento de presión como consecuencia del envejecimiento [50].

4.6. Módulo elástico complejo E^*

El análisis de rigidez parietal planteado hasta el momento se basa en establecer relaciones estáticas y dinámicas entre la tensión aplicada al tejido y la deformación observada. El comportamiento de la pared arterial ante un cambio gradual y lento de la tensión ofrece como resultado una curva no lineal con forma de J. Como en un resorte ideal, el almacenamiento de energía potencial elástica se realiza durante el estiramiento y se recupera al disminuir la tensión. Sin embargo, el aumento y disminución de la tensión alrededor de un punto de trabajo sobre esta curva, puede revelar un nuevo fenómeno. Si la oscilación que se produce en el punto de trabajo aumenta su frecuencia y la excursión no es del todo pequeña, puede observarse un rulo de histéresis. El camino de ida es diferente al de vuelta. Esta es una evidencia del fenómeno viscoso de la pared arterial. Existe entonces un almacenamiento de energía con un desfase entre la tensión aplicada y el desplazamiento registrado. El hecho de encontrar esta histéresis señala la existencia de un efecto disipativo en el seno del material. La suma del efecto “resorte” al efecto disipativo recibe entonces el nombre de viscoelasticidad.

Uno de los métodos que permite el análisis de la viscoelasticidad, es el estudio de la dependencia del módulo elástico en función de la frecuencia. Estableciendo un punto de tensión y deformación media, se aplica entonces una tensión oscilatoria en forma de senoidal pura y de amplitud pequeña. Se define al módulo elástico complejo E^* en función de la frecuencia ω como el cociente entre la amplitud de la tensión senoidal aplicada y la amplitud de la deformación registrada:

$$E^*(\omega) = \frac{\tau(\omega)}{\epsilon(\omega)} \quad (4.11)$$

Este módulo puede calcularse, para un cilindro de paredes no despreciables, utilizando la ecuación 4.9. En esta última se utilizan los radios externos e internos junto con la presión pulsátil. El E^* será entonces función de la presión media de trabajo y estará sujeto a la no-linealidad expresada por el material. Sin embargo, alrededor del punto de trabajo y asegurando excursiones pequeñas, la validez de asumir linealidad ha sido ampliamente aceptada [174, 30, 29]. Aceptando esta limitación, una señal de presión arterial in-vivo puede ser registrada junto con la de diámetro en forma simultánea en un segmento de arteria. Ambas deben ser adquiridas exactamente en el mismo sitio. Esto se debe a que en el sistema arterial, las señales de presión se propagan a través del mismo desde el corazón y hacia la periferia con una velocidad finita. Se debe entonces prestar especial atención en la adquisición de las señales de presión y diámetro en un segmento para no inducir desfases entre los registros. Aplicando entonces una descomposición de Fourier y la ecuación 4.9, se puede calcular el módulo elástico complejo para cada frecuencia múltiplo de la fundamental. Este E^* será el correspondiente a la presión media presente en ese instante.

El módulo elástico complejo, resultado del cociente de la ecuación 4.11, es para cada frecuencia ω_0 un número complejo. El mismo puede ser descrito en forma canónica, separando parte real de imaginaria, o en función de su módulo y su fase:

$$E^*(\omega) = E_S(\omega) + i.E_D(\omega) = |E^*(\omega)|e^{i.\phi(\omega)} \quad (4.12)$$

Donde a la parte real se la denominará módulo de almacenamiento E_S (*storage*) y a la imaginaria módulo de disipación (*dissipation*), que también pueden ser expresadas con su módulo $|E^*|$ y fase $\angle E^*$. Esta última forma permite comprender mejor el fenómeno entre la relación tensión aplicada y la deformación observada. El módulo del E^* exhibe la relación entre las amplitudes de la oscilación de tensión aplicada y la deformación que registra el material. Una amplitud mayor es resultado de una rigidez aumentada. En cambio, la fase del E^* muestra justamente el desfase entre el seno de tensión aplicado y el seno de deformación resultante. Por convención, un signo negativo indica que la deformación atrasa a la tensión (es el resultado de la causa). Extrañamente se han registrado casos donde para componentes de alta frecuencia esto puede revertirse. De hecho, varios fenómenos ligados a la propagación de ondas y a su virtual reflexión dentro del árbol arterial, puede provocar estos efectos a veces difíciles de explicar. Otros analizaron estos hallazgos atribuyéndolos a la no linealidad de la pared [95].

El valor de E^* para frecuencia cero ($\omega = 0$) se denominará módulo elástico complejo estático E_{STAT} . Utilizando las propiedades de la transformada de Fourier, este valor es el cociente entre los valores medios de tensión y deformación respectivamente.

En mediciones in-vitro en segmentos de aorta, los resultados muestran que E_S es siempre superior a E_D en un orden de 5 a 10 veces [30, 29]. Se observa una curva de dependencia frecuencial en ambos en rangos hasta 25 Hz, confirmando el origen viscoelástico del material bajo estudio. Normalizando estos módulos al valor E_{STAT} , el gráfico de $E_S(\omega)$ nace de la unidad y el de $E_D(\omega)$ de cero. Los valores de E_S y E_D aumentan rápidamente para frecuencias por debajo de 1 Hz, aunque siguiendo leyes diferentes, alcanzando una asíntota alrededor de 4 Hz. A partir de allí, el módulo de almacenamiento permanece casi invariante con la frecuencia y el de disipación aumenta pero en forma muy débil. Este comportamiento es muy diferente al de otros materiales y especialmente al de muchos elastómeros. En estos últimos, un aumento en la frecuencia de la tensión aplicada, produce un mayor efecto de disipación que en altas frecuencias encuentra casi una dependencia lineal creciente.

El hecho de que gran parte de la dependencia frecuencial suceda para frecuencias por debajo de 10 Hz impone ciertas limitaciones en la medición in-vivo de E^* y hasta sugiere la necesidad de medir por debajo de la frecuencia cardíaca. Las razones de esta respuesta creciente del módulo elástico a valores de frecuencia tan bajos pueden encontrarse posiblemente en la actividad a nivel molecular de los puentes de miosina y actina que condicionan la deformación del tejido. Lo cierto es que para una presión media de 100 mmHg y relaciones de espesor-radio (h/R) del orden de 0.1 el módulo elástico complejo se midió en diferentes arterias resultando en un aumento hacia la periferia como se observa en la tabla 4.2.

Como novedad, en arterias se verifica el hecho de que la parte real e imaginaria del módulo complejo no aumentan considerablemente con la frecuencia. Esto convierte a la

4.6. MÓDULO ELÁSTICO COMPLEJO E^*

Tabla 4.2: Módulo elástico complejo para diferentes arterias. Presión media 100 mmHg. Relación espesor diámetro de 0.1. Los ángulos en todos los casos se expresan en radianes y son negativos.

	$ E^* (f=1-3 \text{ Hz})$	$\angle E^*(f=1-3 \text{ Hz})$	$ E^* (f=8-12 \text{ Hz})$	$\angle E^*(f=8-12 \text{ Hz})$
ARTERIA	10^6 dyn/cm^2	<i>rad</i>	10^6 dyn/cm^2	<i>rad</i>
Aorta torácica	3-10	0.09-0.11	5-15	0.1-0.16
Aorta abdominal	9-11	0.09-0.12	11-15	0.1-0.2
Carótida	11-12	0.09-0.1	11-16	0.1-0.2
Femoral	12-32	0.1-0.22	5-55	0.13-0.2

pared arterial en un material difícil de modelizar. Evidentemente, el comportamiento elástico puede asumirse con facilidad a la respuesta mecánica de un resorte, pero el efecto viscoso difícilmente pueda asociarse al de un amortiguador ideal con dependencia lineal con la frecuencia. Los modelos tradicionales han mostrado ser ineficientes para representar este comportamiento, aún combinando muchos elementos en arreglos serie y paralelo [174]. En rigor, esta dependencia frecuencial que sigue una ley potencial, no puede estar desligada de la respuesta temporal. Se verá más adelante, que si la pared arterial tuviera un comportamiento lineal con la frecuencia, su dependencia temporal se construiría en término de relajaciones de funciones exponenciales. Las relajaciones en arterias distan mucho de este comportamiento, siendo mucho más pronunciadas al comienzo y con tiempo de estabilización muy largos. Aquí surge el primer punto de conflicto con los modelos existentes para la representación de la dependencia frecuencial en arterias en forma apropiada.

A estas dificultades se suma un componente esencial en la estructura de la pared. El músculo liso vascular es un elemento activo dentro del sistema que permite modificar la estructura en forma permanente. La actividad del músculo liso puede actuar específicamente sobre E^* , tanto sobre su módulo modificando la rigidez así como sobre su fase, modulando la disipación [11, 6, 34]. En este punto es necesario tener en cuenta que el módulo elástico complejo debe ser analizado siempre en un punto de trabajo de tensión. Intuitivamente, se podría sugerir que una activación del músculo liso produce un aumento de rigidez. Esto puede no ser del todo cierto. En experiencias in-vivo puede mostrarse que en el régimen de trabajo estable la pulsatilidad de presión y diámetro sobre una arteria forma un bucle en el gráfico tensión-deformación. El mismo descansa aproximadamente en el codo descrito como punto de inflexión de la respuesta bifásica de la curva no-lineal en forma de J. En ese estado, son las fibras de elastina y las de músculo liso las que soportan la carga normal, con poca influencia de las fibras rígidas de colágeno. Puede darse el caso de que la activación del músculo liso, seguida de un aumento de presión, provoque un aumento de rigidez. Pero este último sería difícil de analizar debido a que hubo un cambio del punto de trabajo que impide una comparación adecuada. Sin embargo, en un análisis isobárico, la contracción del

músculo puede desplazar este bucle hacia regiones donde la actividad elástica esté dominada por las fibras de elastina. En concreto, una activación del músculo liso vascular puede en determinadas circunstancias provocar un descenso en la rigidez de la pared de las grandes arterias [33, 7]. También se ha demostrado que en ratas hipertensas, no necesariamente la rigidez parietal está aumentada [116]. Es importante destacar que el rol del músculo liso en grandes arterias fue mayormente despreciado debido a su bajo contenido porcentual. La presencia del músculo se hace más notoria en las millones de pequeñas arteriolas encargadas de controlar la presión media. Es por eso que este tipo de análisis en grandes arterias debe ser concebido desde un punto de vista biomecánico global, analizando así no sólo la función de protección que puede ejercer el músculo llevando a la arteria hacia zonas de menor rigidez, sino su rol de elemento disipador de energía que ayuda a atenuar la pulsatilidad de la onda de presión, dañina en la circulación [10].

Los resultados mostrados en la tabla 4.2 no difieren en gran medida con los obtenidos in-vivo [142, 95, 53], aunque algunas limitaciones deben ser enumeradas. Las mediciones in-vivo son complicadas y se basan en utilizar la ecuación 4.9 utilizando la descomposición armónica de las señales de presión y diámetro. Las armónicas de alta frecuencia resultan ser muy pequeñas y por lo tanto la relación señal ruido se deteriora rápidamente. Por encima de 30 Hz normalmente los valores registrados no son confiables, sumado al hecho de que el cociente de la ecuación 4.11 complica el cálculo para deformaciones muy pequeñas. Como se mencionó, las señales deben ser adquiridas lo más próximas unas de otras para evitar desfasajes temporales que las contaminen. Por otro lado, en experiencias animales, el estado del músculo puede jugar un rol importante. Así, animales anestesiados o crónicamente instrumentados revelan resultados levemente diferentes. Como el análisis de Fourier asume armónicas múltiplo de una frecuencia fundamental, la variabilidad en la frecuencia cardíaca (aunque muy levemente) puede modificar los resultados. Así también, los algoritmos de cálculo deben ser detallados ya que pueden inducir leves distorsiones. Los detalles de las técnicas y limitaciones del método utilizado deben ser provistas en cada experiencia para asegurar una correcta interpretación de los resultados.

Por último, una técnica que incluye la teoría de propagación de ondas en un sistema distribuido, puede ser utilizada para calcular el módulo elástico complejo y ha sido implementada con éxito in-vivo [171]. En el árbol arterial puede observarse un transmisor de onda (corazón), un canal (vasos) y diferentes puntos de reflexión (ramificaciones). La onda de presión emitida podría asumirse como una onda incidente que se suma a otras reflejadas desde la periferia como en una línea de transmisión eléctrica con velocidad de propagación finita. Las paredes arteriales condicionan la velocidad y atenuación de estas ondas. Las reflexiones pueden interpretarse desde lugares donde existe un cambio de diámetro (bifurcaciones) o de rigidez (casi en forma permanente y gradual a medida que nos alejamos de la fuente). La tentación de aplicar modelos propagatorios eléctricos llevó al desarrollo de un gran número de publicaciones que permiten caracterizar al sistema circulatorio en termino de las ondas incidentes y reflejadas en cada punto [173, 175, 41, 133, 16]. Estas técnicas son el origen de la medición de la velocidad de onda de pulso que permite en forma general calcular la rigidez arterial midiendo el desfase temporal entre dos ondas de presión medidas en forma

no-invasiva a una distancia conocida (por ej. presión en carótida y en femoral).

En el caso de utilizar esta analogía eléctrica para el cálculo de E^* , la técnica consiste en medir in-vivo presión simultánea en 3 sitios equidistantes (una distancia conocida de por ejemplo 5cm) sobre un segmento arterial y estimar las propiedades de transmisión de la onda de pulso. La medición en 3 puntos permite eliminar y separar onda reflejada de transmitida. Utilizando la teoría propagatoria, se puede obtener así una constante de propagación compleja cuya parte real está relacionada a la atenuación que sufre la onda transmitida y la parte imaginaria a la velocidad de fase [90]. Como ambas dependen de la frecuencia, a través de las mismas se puede deducir para un tubo cilíndrico de paredes gruesas, el módulo elástico complejo. Los detalles pueden encontrarse en otros reportes [126]. La desventaja principal del método es la complejidad en la instrumentación en cirugía, ya que se requiere instalar, además de un sensor de diámetro, 3 sensores de presión a una distancia conocida en forma muy precisa. La arteria se asume como cilíndrica y en la práctica la distancia mínima para que el método arroje valores adecuados resulta de entre 4-10 cm. Esto dificulta enormemente la cirugía y limita su aplicación en animales crónicamente instrumentados.

4.7. Evidencias experimentales de viscoelasticidad en arterias

La elasticidad no lineal manifestada en las curvas de tensión deformación obedece a la estructura propia de los tejidos vasculares. Realizando un simple ensayo de tracción in-vitro sobre un segmento arterial, con una rampa de carga lenta creciente y registrando la fuerza simultáneamente, puede reconstruirse esta curva. Si el material fuera puramente elástico y ahora se procede en sentido inverso disminuyendo la elongación, la curva debería retroceder superponiéndose sobre el camino de ida. Suponiendo que el material bajo estudio ha sido previamente preciclado y respetando velocidades lentas (cuasi-estáticas), eso es lo que se observa en la mayoría de las arterias. Sin embargo, en cuanto la velocidad de ciclado aumenta, la curva de descenso difiere de la de ascenso, estableciéndose un bucle o rulo de histéresis. En estado fisiológico, las grandes arterias sufren justamente deformaciones cíclicas a la frecuencia cardíaca. Por ejemplo, la aorta recibe con cada eyección cardíaca un volumen de sangre importante que la obliga a distenderse y a almacenar energía potencial. Cuando por razones de gradientes de presión, la válvula unidireccional que une al ventrículo con la aorta impide el retroceso del fluido, la energía almacenada en la distensión elástica es devuelta al sistema, permitiendo el avance de la sangre hacia la periferia. Es sabido que si se mide presión y diámetro en un mismo punto sobre un anillo de aorta, y se transforman las mediciones en tensiones y deformaciones, la curva descrita muestra claramente un área de histéresis. Esto evidencia un efecto viscoso propio de la pared arterial, donde la deformación y la tensión están desfasadas [9]. La figura 4.10 muestra estos rulos presión-diámetro en aorta y femoral de un perro, junto con el sentido de giro. Observe el área de histéresis descrita y los valores típicos de presión y diámetro. Estos rulos pueden ser analizados también in-vivo en forma no invasiva en humanos e in-vitro, aunque en este último caso debe prestarse

especial atención a las limitaciones impuestas por la técnica de medición [10]. Cuando se realiza un ensayo in-vitro, el segmento pierde su inervación y por lo tanto la presencia del músculo liso se considera únicamente pasiva, resultando en áreas mayores que las registradas in-vivo [39]. De hecho, la viscosidad en las arterias tiene una función protectora importante y ha sido analizada aún en prótesis para intentar mimificarla [8]. El origen de la viscosidad en la pared arterial será analizado con más detalle en las siguientes secciones.

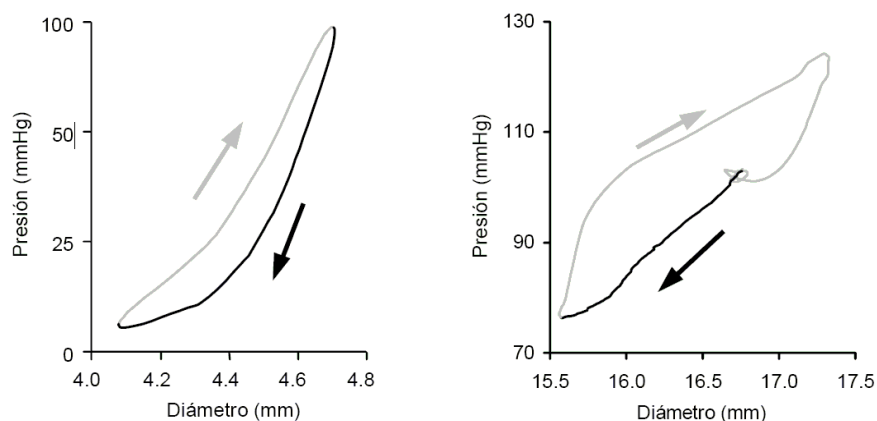


Figura 4.10: Izquierda: Relación presión diámetro en una arteria femoral de perro aislada in situ. Durante la inyección de sangre aumentan la presión y el diámetro definiendo una relación presión diámetro de ascenso (trazo gris). Cuando cesa la inyección de volumen, la sangre se escurre hacia los territorios distales. Claramente se ve que durante el camino de descenso la relación presenta mayores diámetros a iguales niveles de presión (trazo negro). Derecha: Relación presión diámetro de la aorta torácica descendente en un perro. Al igual que en el caso anterior, el período sistólico (trazo gris) y el período diastólico (trazo negro) no presentan el mismo recorrido.

Otra manifestación experimental de la viscosidad parietal se puede observar en ensayos in-vitro de fluencia (*creep*) y relajación (*stress relaxation*). Un ensayo de *creep* sugiere imponer sobre un segmento de material una tensión en forma de escalón ($u(t)$) y registrar la evolución creciente de deformación hasta su equilibrio. Análogamente, un ensayo de relajación, propone aplicar sobre un material una deformación en forma de escalón y registrar la tensión, que normalmente presenta un pico máximo y descende hasta una asíntota. Ambos ensayos ofrece información redundante y las curvas de unos permiten deducir las del otro [84]. Teóricamente, estos escalones deberían ser ideales, aunque en la práctica surgen limitaciones técnicas que obligan a limitar la velocidad de las rampas. Detalles sobre la adecuación de la teoría a esta limitación práctica deben ser especificados en los experimentos correspondientes (Ver sección 6.3). En arterias, estas curvas son relativamente lentas; adquieren un estado de equilibrio pasados varios minutos. Además, la forma por ejemplo de la relajación es particularmente diferente a la de otros materiales. Ésta incluye un pico

máximo y un descenso inicial muy marcado de la tensión, seguido por una relajación muy lenta que difícilmente pueda ser ajustada a una curva exponencial, sino mas bien a una forma potencial del estilo t^α [84, 158, 94]. De hecho, algunos de los resultados muestran que el descenso es lineal al utilizar un eje logarítmico temporal [107, 179]. Asimismo, en estos trabajos se atribuye el efecto viscoso principalmente al contenido de músculo liso.

La respuesta de relajación ha sido ajustada en la práctica eventualmente a la suma de dos funciones exponenciales [17] y a otras ecuaciones más elaboradas, sin existir sin embargo una razón teórica o estructural hasta el momento mas que la simple descripción empírica de observaciones experimentales. Ambos ensayos, *creep* y *stress-relaxation* son reversibles luego de un tiempo de descanso de aproximadamente 30 min. Sin embargo, las condiciones del ensayo in-vitro en término de hidratación del segmento y los valores máximos de tensión impuestos, limitan esta reversibilidad. Inicialmente, estos ensayos exponen las propiedades viscoelásticas dinámicas del tejido en estado de desactivación del músculo liso, sin embargo en determinadas circunstancias algunos mecanismos activos relacionados al enganche de puentes pueden resultar involucrados [105].

Un efecto aparentemente viscoso e imprescindible a destacar es el observado al ciclar por primera vez un segmento in-vitro. De hecho en el comienzo de un ensayo de tracción, puede observarse que al elongar el segmento por primera vez la curva tensión-deformación (tensión siempre en ordenadas y deformación en abscisas) regresa por valores de tensión marcadamente inferiores, trazando un gran bucle (ver figura 4.15 en la pág. 144). Este efecto es tan frecuente que siempre se establece un preciclado (acondicionamiento) obligatorio de al menos 3 ciclos antes de comenzar el experimento para asegurar que las curvas de carga y descarga se superpongan. Esta práctica es habitual en todo tipo de materiales pero se hace imprescindible en tejidos [44]. Este efecto histerético puede ser debido al *rigor mortis* del segmento escindido o a un efecto ligado a un acomodamiento de células a nivel molecular. Por otro lado, el efecto miogénico es un fenómeno descrito por el cual un estiramiento acelerado del músculo induce una contracción inmediata [28]. En rigor, si la actividad muscular del segmento aún está presente, este efecto miogénico podría intervenir modificando la morfología del rulo inicial.

4.8. Introducción a los modelos matemáticos existentes

4.8.1. ¿Para qué utilizar un modelo?

En base a la descripción de la mecánica arterial desarrollada en las secciones anteriores, numerosos modelos matemáticos han surgido en la literatura, los cuales persiguen múltiples objetivos. Por un lado, contar con un modelo permite inicialmente priorizar determinados comportamientos por sobre otros, para analizar un fenómeno en particular bajo estudio. Esto se debe al simple hecho de que el proceso de modelizar incluye una simplificación intrínseca de las variables en juego, priorizar ciertos comportamientos y establecer claramente alcances y limitaciones. Dentro del sistema circulatorio, el rol de las arterias está compartido entre el de conducir el flujo de sangre y amortiguar la pulsatilidad de la onda de presión. Estos

procesos se pueden analizar a nivel local, estudiando la mecánica parietal en un punto del sistema, o a nivel global. En el primer caso, los modelos intervinientes son principalmente los de parámetros concentrados que han sido en ocasiones generalizados para integrar un fenómeno propagatorio [145] pero con algunas limitaciones [63]. En el segundo, se plantean analogías con sistemas distribuidos donde se incluyen ondas que se propagan y chocan para conformar la morfología observada en la onda de presión en cada punto. En estado patológico, las ondas de presión pueden aumentar su pulsatilidad, dañando al sistema circulatorio y aumentando el riesgo de accidentes cardíacos y cerebrovasculares. Por lo tanto, estudiar la mecánica parietal a nivel local y global mediante modelos, permite comprender mejor la evolución de estas patologías.

Otro de los objetivos de contar con un modelo es la predicción. Una vez que el modelo se establece, sus parámetros deben ser determinados y ajustados para que las respuestas del mismo coincidan de la manera más fidedigna posible con las mediciones reales. Contando con un modelo coherente y de parámetros que tengan sustento fisiológico, la modificación de los parámetros permite predecir el comportamiento del sistema bajo diferentes situaciones. Este segundo objetivo es muy buscado en la clínica, donde la predicción de determinados comportamientos patológicos es necesaria para prevenir a los pacientes ante eventuales anomalías. La predicción de determinadas derivas en un comportamiento mecánico parietal, puede ayudar en el diagnóstico precoz de un paciente y en un eventual tratamiento preventivo que disminuya los riesgos.

Modelos vasculares pueden colaborar en el diseño de diferentes prótesis que permitan reemplazar vasos dañados. Analizar la compatibilidad y el desajuste que esos vasos sustitutos pueden provocar sobre la circulación es esencial en cirugías [36, 37]. Otras enfermedades vasculares incluyen la formación de placas de ateroma dentro y sobre la pared arterial. Estos depósitos no sólo afectan su comportamiento mecánico, sino que son especialmente peligrosos en determinadas arterias. Así, los eventos agudos como infarto de miocardio, son especialmente dependientes de las placas en las arterias coronarias que alimentan al corazón. Los depósitos en arterias carótidas son otra fuente de peligro constante, ya que desprendimientos pequeños de las mismas por tensiones de cizallamiento pueden derivar en eventos cerebrales.

Por último, existe un gran número de modelos que tratan fenómenos biológicos y su interacción con la mecánica parietal. Dentro de la pared, existen múltiples mecanismos de control alimentados por estímulos mecánicos, como la tensión de cizallamiento. Así, células endoteliales en el interior de las arterias permiten sensar en tiempo real la deformación que la sangre genera sobre la superficie interna. La mecanotransducción estudia la transferencia entre estos estímulos mecánicos y la expresión biológica de diversas proteínas que derivan en la generación de sustancias que activan o relajan el músculo liso en forma local. Mediante ensayos no invasivos en pacientes, la función endotelial puede ser estudiada en conjunto con el estado mecánico arterial [64]. Una disfunción endotelial detectada desde su origen temprano, es un indicador muy precoz de un desorden vascular que señala una posible evolución negativa de la función de amortiguamiento de las arterias.

En cuanto se plantea el problema concreto de hallar un modelo matemático que describa

4.8. INTRODUCCIÓN A LOS MODELOS MATEMÁTICOS EXISTENTES

la mecánica arterial, aparece la primera tendencia a considerar al tejido como un material y utilizar métodos clásicos de ensayo de materiales en disciplinas de ingeniería. Como se ha demostrado hasta aquí, la complicada estructura que muestran las paredes de los vasos, sumada a la presencia de un elemento activo que modifica permanentemente su composición, convierte el problema en un desafío. Por un lado, es cierto que algunos componentes pasivos pueden ser descriptos fácilmente en términos mecánicos. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la respuesta mecánica de los vasos no está ligada solamente a la proporción en la presencia de distintos componentes, sino también a su entramado. También surge la dificultad de elegir qué arteria estudiar, ya que las mismas presentan características muy diferentes en función de su localización.

Cuando se acepta que el material en estudio es biológico, debe mencionarse también que el estado en que se estudia un espécimen es difícilmente reversible. El equilibrio biológico que poseen los vasos, sólo se encuentra en el estado fisiológico. Aún así, el paso del tiempo genera un marcado desgaste y la propia evolución del individuo modifica las propiedades de sus vasos. Un individuo además, está sometido permanentemente a cambios externos que lo obligan a adaptarse a corto y largo plazo. Por ejemplo, situaciones de ejercicio o reposo modifican no sólo los valores de presión y flujo, sino que estimulan la secreción de una multitud de sustancias en el torrente sanguíneo. La sangre no sólo modifica su viscosidad, sino que participa permanentemente en ese proceso denominado mecanotransducción, que deriva en modificaciones biomecánicas continuas en los vasos. Los procesos que modifican la estructura de la pared se denominan de remodelamiento y se estudian con intensidad en la actualidad [169, 67]. Un ejemplo de remodelamiento es el espesamiento de las paredes arteriales. Las células de cualquier organismo activan, mediante estímulos, genes que permiten cambiar su función y diferenciarse de las células de su entorno para cumplir funciones específicas. Esta diferenciación es el resultado de una evolución positiva de un mecanismo que le permitió a la especie un beneficio con respecto a otra, y que fue copiado e incluido en su código genético. Así entonces, arterias que sufren de permanentes aumentos de presión, estimulan a sus células musculares a multiplicarse y hasta generar más fibras de elastina y colágeno. Este proceso engrosa las paredes de las arterias para disminuir las altas tensiones a las que la presión elevada las someten. De esta manera, las arterias se remodelan permanentemente, no sólo a causa de la edad sino teniendo en cuenta estímulos específicos. De manera similar, el propio corazón desarrolla un remodelamiento permanente. En deportistas de alto nivel se observan modificaciones sorprendentes de las paredes del corazón, que se engrosan para mejorar la eficiencia de eyección. Estas modificaciones no son solo estructurales. En estos casos por ejemplo, como la fracción de sangre eyectada es mayor, la frecuencia cardíaca se equilibra en valores menores en estado de reposo. Los fenómenos de remodelamiento en arterias pueden ser utilizados para evidenciar modificaciones patológicas en un estadio precoz y así comenzar con un tratamiento que corrija estas derivas.

Ahora bien, todo modelo tiene limitaciones. Es importante explicitarlas claramente para conocer el alcance de las estimaciones y resultados que el mismo puede brindar. En el momento de establecer las limitaciones conviene además analizar en simultáneo la cantidad de parámetros de ajuste que se van a plantear, el tipo de ecuaciones a incluir, la forma

en que los parámetros se ajustarán, las señales reales que son necesarias medir para la adaptación y su exactitud (y hasta repetibilidad y reproducibilidad) y eventualmente los recursos técnicos y de cómputo involucrados.

De esta forma se plantearán a continuación dos tipos de enfoques, basados en la experiencia y evolución de la línea de investigación existente en la Universidad Favalaro sobre mecánica arterial. El primero intenta describir el comportamiento mecánico de las paredes arteriales basado inicialmente en mediciones en animal entero. Se contará entonces para su planteo con mediciones in-vivo de presión-diámetro en animales. En un caso ideal, la instrumentación es crónica y el animal está consciente. Eventualmente, en maniobras agudas, estará anestesiado. Pero más importante aún es remarcar que se estudia al vaso *in situ*, donde las presiones y frecuencias de excitación son las que ejerce la eyección cardíaca, el flujo es de sangre y es el establecido por la geometría real del árbol arterial, la respiración es la normal, la temperatura es la del cuerpo y la mayoría de los mecanismos fisiológicos están en funcionamiento. Para permitir un mayor rango en las excursiones de las señales de presión y diámetro, se puede aumentar y disminuir la presión por medios mecánicos (oclusores) o farmacológicos. El modelo matemático más completo planteado hasta el momento se basa en una ecuación diferencial no lineal con múltiples términos. Cada uno de ellos intenta descomponer a la tensión observada sobre la pared en sus diferentes contribuyentes. De esta forma se incluye el rol pasivo de la elastina y el colágeno y el activo del músculo liso. También se tienen en cuenta su estructuración y ordenamiento dentro de la pared. El modelo finalmente permite un análisis en el dominio temporal y eventualmente (siguiendo algunas simplificaciones) en el dominio frecuencial.

El segundo enfoque incluye un modelo matemático utilizado para ajustar ensayos uniaxiales de materiales biológicos in-vitro. El mismo apunta a describir las curvas de relajación (o alternativamente las de fluencia) para diferentes tejidos. En este modelo se cuentan con mediciones de tensión y deformación en segmentos arteriales, normalmente en forma de cintas. El rango de valores de tensión es amplio y depende fundamentalmente de los ensayos, los equipos y los especímenes. Aquí el rol pasivo de los componentes constitutivos es prioritario, dejando en segundo plano el rol activo del músculo liso, difícilmente reproducible in-vitro. El modelo planteado se basa en la teoría de viscoelasticidad cuasi lineal planteada por Fung y aplicada con éxito para caracterizar un gran número de tejidos vivos [84]. A primera vista, y aprovechando el control de numerosas variables en los ensayos, puede parecer un modelo más simple cuyas restricciones limitan mucho un análisis aplicado. Sin embargo, los resultados de los ajustes son muy ricos en información que puede ser extrapolada a lo que sucede con las arterias en estado fisiológico dentro del cuerpo. Además, permite estudiar con mayor detalle la relación entre la estructura del material, los parámetros del modelo y el tipo de ecuación planteada.

4.8.2. Modelo completo existente para animal entero

Utilizando variables como la tensión $\sigma(t)$ y la deformación $\epsilon(t)$, junto con sus derivadas, se puede construir una ecuación constitutiva general que modelice un material viscoelástico

lineal:

$$\sum_{i=0}^N a_i \frac{d^i \sigma(t)}{dt^i} = \sum_{j=0}^M b_j \frac{d^j \epsilon(t)}{dt^j} \quad (4.13)$$

donde el conjunto de parámetros a_i, b_j deben ser ajustados de manera que la ecuación represente las mediciones realizadas [174]. Esta ecuación puede analizarse en el dominio temporal o eventualmente en el frecuencial. La misma tiene varias limitaciones. Primero, se basa en asimilar un comportamiento lineal que sólo podría ser adoptado en el caso de pequeñas deformaciones y alrededor de un punto de trabajo sobre la curva de tensión-deformación. En segunda medida, las derivadas máximas de orden N y M de la tensión y la deformación, deben asegurar que el modelo sea estable (junto a la elección de los parámetros) y termodinámicamente congruente. Por último, sería deseable que los coeficientes que acompañan a cada término tengan algún correlato fisiológico o estructural con el tejido.

A pesar de estas limitaciones, la ecuación 4.13 fue utilizada con éxito para diferentes valores de N y M . Se ha mostrado que con $N = M = 3$, la respuesta mecánica de un tejido biológico puede ser descripta con suficiente precisión [174]. El problema aún reside en la asignación de un sentido a cada coeficiente. Algunos términos que pueden ser asociados a fenómenos físicos son principalmente atractivos.

Así por ejemplo, utilizando la ley de Hooke, un resorte lineal ideal puede ser representado por

$$\sigma(t) = E_1 \cdot (\epsilon(t) - \epsilon_0)$$

donde E es su constante elástica y ϵ_0 representa la deformación a tensión cero. Este término podría fácilmente asociarse al comportamiento de la elastina [24]. Para ajustar su módulo, se utiliza la pendiente inicial de la curva $\sigma - \epsilon$. En el caso del colágeno, y debido a su disposición, las fibras no sólo son más rígidas sino que se van reclutando en mayor medida con el aumento de la deformación [12]. Así entonces, la tensión debida al colágeno podría modelizarse como

$$\sigma(t) = E_2 \cdot f_c(\epsilon) \epsilon(t)$$

donde E_2 es una nueva constante elástica y $f_c(\epsilon)$ es una función de reclutamiento de fibras de colágeno. Este término resulta evidentemente no lineal. Distintas formas de función reclutamiento han sido propuestas en base a resultados experimentales [9, 113, 177]. Para hallar la constante E_2 se han utilizado dos alternativas. La primera es adoptar la pendiente de la curva tensión-deformación para grandes tensiones, suponiendo que todas las fibras ya fueron reclutadas. La segunda es utilizar el módulo de Young de una fibra de colágeno. Una vez adoptada la constante, se ajusta la función colágeno a la curva $\sigma - \epsilon$ de la cual ya se ha restado la porción correspondiente a la conducta de la elastina.

Para describir la acción del músculo liso, se puede asumir una componente elástica y una función de activación $f_a(\epsilon)$. Así, registrando la tensión control σ_c y la de activación σ_a , se escribe

$$\sigma(t) = \sigma_c(t) - \sigma_a(t) = E_3 \cdot f_a(\epsilon) \epsilon(t)$$

donde la función de activación puede ser ajustada a partir de estados extremos de la actividad muscular.

Dos últimos términos que pueden ser físicamente relevantes son uno puramente viscoso, proporcional a la velocidad de deformación, y otro inercial que involucra la masa de la pared.

$$\sigma(t) = \eta \cdot \frac{d\epsilon(t)}{dt} \quad \sigma(t) = M \cdot \frac{d^2\epsilon(t)}{dt^2}$$

En cuanto al término inercial, su relevancia a sido minimizada por su limitada participación en el bucle presión-diámetro [25, 26]. Sin embargo, en paredes engrosadas, este parámetro podría cobrar cierta relevancia.

Ecuación constitutiva

Utilizando entonces todos los términos descriptos, se construye una ecuación constitutiva en la cual se descompone a la tensión observada sobre un segmento en la suma de tensiones debida a diferentes componentes:

$$\sigma(t) = E_1(\epsilon - \epsilon_0) + E_2 \cdot f_c \cdot \epsilon + E_3 \cdot f_a \cdot \epsilon + \eta \cdot \dot{\epsilon} + M \cdot \ddot{\epsilon} \quad (4.14)$$

A diferencia de la ecuación 4.13, esta ecuación contiene términos no lineales. El primer término describe la acción elástica de la elastina y el segundo el reclutamiento gradual de las fibras de colágeno. A estos dos términos se los suele denominar PEC, asociados a la conducta pasiva. En el tercero aparece el aparato contractil del músculo liso y su acción modelada con su constante elástica y la función de activación. El cuarto término agrupa los comportamientos puramente viscosos y el quinto los inerciales.

La principal ventaja de este modelo consiste en que cada uno de sus términos está asociado a algún componente estructural de la pared o a un comportamiento característico del tejido. Un diagrama en bloques de estos componentes se observa en la figure 4.11. Aquí la acción del músculo y su viscosidad pasiva y en estado de activación han sido separadas.

El modelo ha sido validado en animales crónicamente instrumentado por nuestro grupo [24, 12]. Su fortaleza reside esencialmente en la posibilidad de modificar cada uno de los términos para estudiar la acción de los efectos de cada componente por separado. Así, por ejemplo, se puede analizar el resultado de una contracción o relajación muscular, un aumento de la masa de la pared arterial o la modificación de la tensión debido a una proporción diferente de elastina o colágeno. Sus inconvenientes más importantes son la dificultad en la obtención de alguno de los módulos elásticos y funciones de reclutamiento y activación a partir de mediciones individuales. Junto con la variabilidad biológica propia del animal, se encuentran los errores de método en las mediciones. Aún no se ha realizado un estudio de repetibilidad y reproducibilidad que verifique la metodología. La principal limitación es el número de animales instrumentados necesarios para estos estudios.

El hecho de que en la ecuación 4.14 aparezcan términos no lineales puede no ser sorprendente debido a la condición intrínsecamente no lineal de la pared arterial. Sin embargo, si se intenta realizar un análisis en el dominio de la frecuencia, este modelo presentaría ciertas limitaciones. Predecir la forma del E^* para la ecuación 4.14 no es evidente. Para este tipo de análisis se debe optar por la generalización de la ecuación 4.13. En ese caso, mediante la

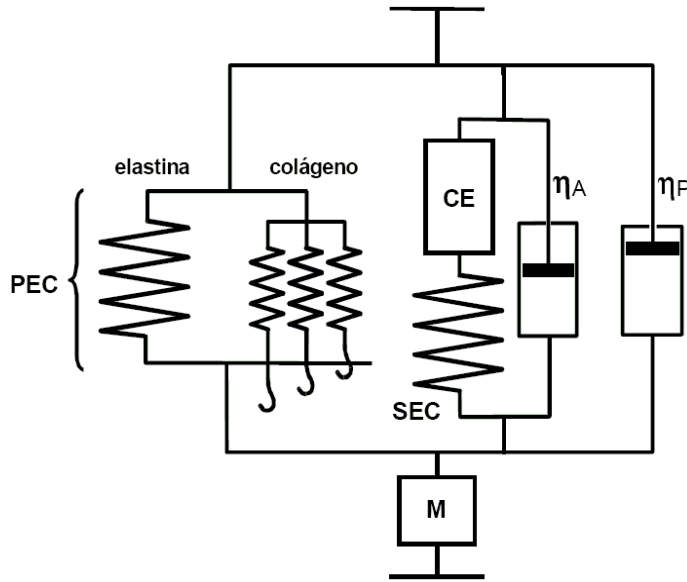


Figura 4.11: Esquema del modelo de animal entero. PEC=Conducta elástica pasiva asociada a la elastina y el colágeno. Para modelar el músculo liso se observan 4 elementos: CE=Elemento contractil. SEC=Componente elástico serie. η_A =Elemento viscoso durante activación. η_P =Elemento viscoso pasivo. El efecto inercial se concentra en M=Masa.

transformada de Fourier, el módulo elástico complejo E^* podría ser calculado y ajustado. Utilizando la transformada de Laplace y suponiendo condiciones iniciales nulas, se obtiene

$$E^*(s) = \frac{\sum_{i=0}^N a_i s^i}{\sum_{j=0}^M b_j s^j} \quad (4.15)$$

La elección del orden del modelo es crítica. De esa elección dependen no sólo la posibilidad de asociar a los coeficientes a un fenómeno estructural o fisiológico en el tejido, sino de la simplicidad y sensibilidad en el proceso de adaptación. Varios intentos se han realizado sobre este modelo con sus ventajas y desventajas [174]. Es especialmente interesante el caso donde se plantea una aproximación de segundo orden con $N = M = 2$ que se ajusta latido a latido. En ese caso, en el denominador se observan 3 términos asociados a un comportamiento lineal, viscoso e inercial, respectivamente [89]. Así, la identificación de las características mecánicas de la pared se realiza en tiempo real, utilizando algoritmos basados en métodos adaptativos. La respuesta en frecuencia de la pared, hallada a partir del cálculo del E^* en animales crónicamente instrumentados, resulta razonable aún en estado de activación del músculo liso. La ecuación original con 5 parámetros tuvo que ser reducida para limitar la

cantidad de componentes y asignarles un sentido. Esta operación se realizó demostrando que las curvas correspondientes no presentaban diferencias significativas.

Así como de las ecuaciones 4.13 y 4.14 se desprenden oportunidades diferentes para abarcar la modelización de la mecánica arterial, también surgen a la vista algunas limitaciones. Una ecuación lineal genérica como la 4.13 puede permitir un análisis del sistema en el dominio temporal y frecuencial. Como las tensiones y deformaciones se obtienen de señales de presión y diámetro medidas en el animal, la posibilidad de poder descomponer estas señales en sus componentes de Fourier es una gran ventaja. En rigor, el análisis del E^* es muy completo e incluye fenómenos elásticos y viscosos. Como se planteó anteriormente, el problema de esta ecuación generalizada reside en limitar el número de coeficientes que la componen e intentar asociarlos a alguna característica física propia del tejido. En el caso de la ecuación constitutiva no lineal, este último punto fue efectivamente tenido en cuenta. Así, se descompuso a la tensión observada sobre la pared en la suma de tensiones individuales; una idea con un sentido razonable. El inconveniente aparece cuando los términos de la ecuación presentan funciones no lineales, que alejan al modelo de la posibilidad de estudiarlo en el dominio de la frecuencia. Para esto, múltiples simplificaciones derivan en modelos simples de segundo orden que difícilmente puedan asociarse a los complicados comportamientos que intervienen en la mecánica parietal.

4.8.3. Modelo para ensayos uniaxiales

Uno de los ensayos más simples que se realizan sobre segmentos de arterias in-vitro es el de relajación uniaxial. Se corta una pequeña tira, que puede tener una forma de “hueso” para facilitar su sujeción, y se la somete a un protocolo de fuerzas y elongaciones. El ensayo de relajación consiste en estirar al segmento hasta una deformación conocida y mantenerla mientras se registra la fuerza que realiza el material para retornar al equilibrio. En rigor, consiste en intentar hallar la respuesta de tensión a un escalón de deformación. Como un escalón ideal de deformación no puede aplicarse empíricamente, se utiliza una rampa de estiramiento. La velocidad de la rampa debe ser tenida en cuenta y adoptarla incluye una decisión de compromiso. Por un lado debe ser lo suficientemente rápida para poder ser asimilada como un escalón de deformación. Por el otro, la alta velocidad normalmente induce sobrepicos propios de la inercia en los equipos al terminar el estiramiento e intentar mantener constante la deformación. Ensayar arterias ofrece la ventaja de que las mismas son relativamente insensibles a la tasa de estiramiento dentro de un amplio rango, permitiendo que la elección de la velocidad de la rampa de carga no presente una dificultad mayor [74].

Las curvas de relajación en arterias resultan similares a las registradas en otros tejidos aunque con sus particularidades. La respuesta al escalón presenta un pico marcado en tensión, una rápida caída y una relajación muy lenta hasta el equilibrio (del orden de minutos y hasta horas). La elastina y el colágeno presentan principalmente respuestas elásticas y su relajación es pequeña. El músculo liso es quien posee grandes relajaciones y quien interviene como complemento en la respuesta integral observada en arterias. Identificar y separar estos componentes es un objetivo del modelo adoptado.

En el caso de establecer un modelo que se adapte a esta respuesta, las posibilidades de

4.8. INTRODUCCIÓN A LOS MODELOS MATEMÁTICOS EXISTENTES

utilizar ecuaciones constitutivas como la 4.13 o generalizadas como la 4.14 surgen nuevamente como una posibilidad. Sin embargo, aprovechando que en el ensayo in-vitro las tensiones y deformaciones son controladas, junto a la geometría del segmento, se plantean ecuaciones más simples. Estas ecuaciones deben tener en cuenta los fenómenos elásticos y viscosos del tejido. Como se mencionó anteriormente, en la pared arterial se unen no sólo diferentes componentes estructurales, sino un entramado complejo entre ellos que la caracteriza.

Para intentar mimetizar el descenso típico observado en las curvas de relajación, se comienzan con dos elementos clásicos y sus combinaciones para determinar una ecuación característica. Así entonces aparecen las ecuaciones de un resorte ideal de constante elástica E y un amortiguador viscoso puro de constante viscosa η :

$$\sigma_E = E \cdot \epsilon(t) \quad \sigma_V = \eta \cdot \dot{\epsilon}(t)$$

La combinación de estos elementos en serie y en paralelo conforman los denominados modelos de Maxwell y Voigt respectivamente. Una tercera opción puede presentarse combinando en serie y paralelo, llamada tradicionalmente SLS (*standard linear solid*). Observe estas combinaciones en la figura 4.12. Las ecuaciones específicas de cada uno serán analizadas en el

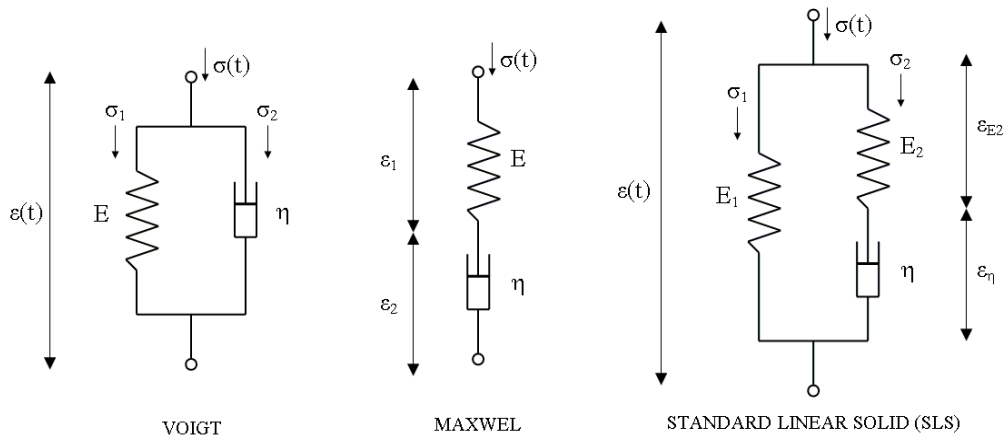


Figura 4.12: Modelos de Maxwell, Voigt y SLS *standard linear solid* combinando en serie y paralelo resortes y amortiguadores viscosos.

capítulo 5. En este punto es necesario comprender las respuestas temporales y frecuenciales que estos modelos pueden predecir. Las ecuaciones diferenciales (ordinarias a coeficientes constantes) de estos modelos están en rigor incluidas en la ecuación 4.13 y eventualmente su respuesta en frecuencia en la ecuación 4.15. De este modo y suponiendo que los coeficientes aseguran una estabilidad, su respuesta temporal al escalón será la combinación lineal de exponenciales decrecientes con distintas constantes de tiempo. Así entonces, el modelo paralelo de Voigt explica la relajación con una única exponencial, mientras el de Maxwell explica el *creep* en forma análoga. El modelo SLS es el que incluye una constante de tiempo de relajación y una diferente de *creep*. La incorporación de un mayor número de arreglos y

combinaciones de estos elementos puede permitir un mejor ajuste. El desafío que impone compromisos se encuentra en el intento de asignarle a cada nuevo elemento un significado físico. Para estos casos lineales, los algoritmos de adaptación no resultan complicados.

En el dominio de la frecuencia, estas ecuaciones diferenciales lineales resultan en diagramas de Bode con polos y ceros establecidos para la ecuación genérica 4.15 [59]. Un resorte ideal presenta una respuesta en frecuencia constante (E), mientras que en un amortiguador viscoso el módulo elástico crece linealmente con la frecuencia (con una pendiente η). Cada polo o cero en 4.15 modifica la pendiente de una rampa frecuencial de $\pm 20\text{dB/dec}$. La combinación de múltiples polos y ceros, debería permitir resumir la respuesta del módulo elástico complejo E^* descrita en la página 121.

Sin embargo, sería deseable contar con un modelo que tenga en cuenta el carácter no lineal propio de la pared y su capacidad de memoria. La historia de deformación en el material es crucial y condiciona la tensión en cada instante. El tejido revela una respuesta al escalón en la cual permanentemente está integrando su pasado. Evidentemente, el peso de las maniobras previas sobre la respuesta actual se va desvaneciendo con el paso del tiempo. Sin embargo, la relajación propiamente dicha estuvo precedida por una rampa de carga que no puede ser minimizada al analizar la curva de descenso hasta el equilibrio.

Viscoelasticidad cuasi-lineal

Muchos autores han considerado las respuestas al escalón en diferentes tejidos utilizando ecuaciones diferenciales lineales. Para tener en cuenta simultáneamente el carácter no lineal de la pared y su memoria, Fung presentó un modelo denominado cuasi-lineal. Así se definió la viscoelasticidad cuasi-lineal (las siglas en inglés QLV por *Quasi-linear viscoelasticity*). Es razonable pensar que para pequeñas oscilaciones alrededor de un punto de trabajo, un tejido se comporte en forma aproximadamente lineal. La hipótesis que planteó Fung es la siguiente [84] (pp.226): Suponiendo que se corta una pequeña muestra de una pared arterial en forma de cinta de largo L_0 y se la somete a un brusco cambio de longitud (de L_0 a L), su tensión desarrollada será función del tiempo y de la deformación a cada instante. Esta última puede ser expresada en función del estiramiento $\lambda(t)$:

$$\epsilon = \frac{\Delta L}{L_0} = \lambda - 1$$

donde $\Delta L = L - L_0$, L_0 es la longitud inicial sin tensión y $\lambda(t) = L/L_0$.

La hipótesis consiste en establecer que la historia de la respuesta en tensión, denominada función de relajación $K(\lambda, t)$, puede ser separada en una función de relajación normalizada dependiente del tiempo $G(t)$ y una respuesta elástica (respuesta indicial o al escalón) sólo dependiente del estiramiento $\sigma^e(\lambda)$:

$$K(\lambda, t) = G(t)\sigma^e(\lambda), \quad G(t=0) = 1 \quad (4.16)$$

Se asume que la respuesta en tensión para un estiramiento infinitesimal $\Delta\lambda(\tau)$, superpuesta a un estiramiento inicial λ del material en un instante de tiempo τ , es para $t > \tau$ la

siguiente

$$G(t - \tau) \frac{\partial \sigma^e[\lambda(\tau)]}{\partial \lambda} \Delta \lambda(\tau) \quad (4.17)$$

Finalmente, se asume el principio de superposición, entonces

$$\sigma(t) = \int_{-\infty}^t G(t - \tau) \dot{\sigma}^e(\tau) d\tau \quad (4.18)$$

donde el punto indica una derivada con respecto al tiempo y se observa que la tensión resultante está descripta por una relación lineal en una integral de convolución. La función $\sigma^e(\lambda)$ juega el rol asumido por la deformación ϵ y la teoría convencional de viscoelasticidad. De esta forma, las curvas clásicas de $\sigma - \epsilon$ en forma de J presentes en arterias pueden ser consideradas por esta teoría sin inconvenientes.

El límite inferior de la ecuación 4.18 se asumió en $-\infty$ para mostrar que es necesario considerar el pasado completo del material, aún antes de la aplicación del escalón. Si el movimiento comienza en $t = 0$, la ecuación 4.18 puede escribirse como

$$\sigma(t) = \sigma^e(0^+)G(t) + \int_0^t G(t - \tau) \frac{\partial \sigma^e(\lambda(\tau))}{\partial \tau} d\tau \quad (4.19)$$

Si además, las derivadas de la función relajación y elástica son continuas para $t > 0$, la ecuación 4.19 es equivalente a

$$\sigma(t) = G(0)\sigma^e(t) + \int_0^t \sigma^e(t - \tau) \frac{\partial G(\tau)}{\partial \tau} d\tau = \frac{\partial}{\partial t} \int_0^t \sigma^e(t - \tau)G(\tau) d\tau \quad (4.20)$$

donde se aplicó la propiedad conmutativa de la operación de convolución. La ecuación 4.20, recordando que la función de relajación normalizada cumple con $G(0) = 1$, resulta

$$\sigma(t) = \sigma^e[\lambda(t)] + \int_0^t \sigma^e[\lambda(t - \tau)] \frac{\partial G(\tau)}{\partial \tau} d\tau \quad (4.21)$$

Como la función relajación $G(t)$ es habitualmente decreciente, su derivada encerrada en la integral de la ecuación 4.21 es normalmente negativa. Entonces, la tensión en cada instante t es igual a la respuesta en tensión instantánea menos una cantidad que depende de la historia pasada. A continuación se discuten las diferentes formas de calcular tanto $\sigma^e(\lambda)$ como $G(t)$.

La respuesta elástica $\sigma^e(\lambda)$

Por definición, $\sigma^e(\lambda)$ es la tensión instantánea generada por un tejido al aplicar un escalón de estiramiento λ . La medición exacta de esta función en el laboratorio es difícil, ya

que la aplicación de un escalón de deformación trae consigo tensiones transitorias inevitables. Sin embargo, asumiendo que la función de relajación $G(t)$ es continua, entonces $\sigma^e(\lambda)$ puede ser aproximada a través de un experimento de estiramiento a una tasa (velocidad o *loading o strain rate*) suficientemente elevada.

Una justificación para esta suposición es la siguiente: La función de relajación $G(t)$ es habitualmente monótona decreciente a partir de un valor inicial normalizado ($G(0) = 1$). Ahora bien, si se realiza un estiramiento creciente desde cero a λ en un intervalo de tiempo Δt , para $t = \Delta t$ y aplicando la ecuación 4.21 se observa

$$\sigma(\Delta t) = \sigma^e[\lambda] + \int_0^{\Delta t} \sigma^e[\lambda(\Delta t - \tau)] \frac{\partial G(\tau)}{\partial \tau} d\tau \quad (4.22)$$

pero a medida que τ varia entre 0 y Δt , el integrando nunca cambia de signo, entonces

$$\sigma(\Delta t) = \sigma^e[\lambda] \left[1 - \Delta t \frac{\partial G}{\partial \tau}(c) \right] \quad (4.23)$$

donde $0 \leq c \leq \Delta t$. Como la derivada parcial es finita, el segundo término tiende a cero con Δt y se verifica

$$\sigma^e(\lambda) = \sigma(\Delta t) \quad (4.24)$$

La función de relajación $G(t)$

El análisis propuesto por Fung propone como función relajación genérica (normalizada) una combinación lineal de exponenciales decrecientes

$$G(t) = \frac{\sum C_i e^{-\nu_i t}}{\sum C_i} \quad (4.25)$$

Esta propuesta, a pesar de ser en principio arbitraria, busca generalizar las morfologías observadas en la relajación de tejidos. Se especifica además la importancia de completar el ensayo de relajación hasta el equilibrio, aunque se destaca la dificultad de conseguirlo. La espera para conseguir $G(\infty)$, relacionada a la constante ν_0 de la ecuación 4.25, es muchas veces insuficiente. Además, ya que las constantes ν_i pertenecen a exponenciales decrecientes ajustadas a medidas empíricas, puede darse el caso en el cual su determinación no sea unívoca. Estos dos problemas se observan en algunos experimentos [40, 112] donde al cortar una relajación a los 100 ms o a los 100 min se obtienen coeficientes muy diferentes. Más aún, se encuentra que con sólo dos exponenciales, 3 pares de valores totalmente diferentes de constantes minimizan el error cuadrático medio del modelo con respecto a la medición con igual grado de exactitud. Teniendo en cuenta estas limitaciones, es necesario prestar especial atención a que las relajaciones en tejidos lleguen verdaderamente a un equilibrio asintótico.

Otra característica observada en tejidos, es su independencia a la velocidad de estiramiento (*strain rate*). Así, la histéresis presente en las curvas $\sigma - \epsilon$ es relativamente insensible

a variaciones en la frecuencia de oscilación dentro de un rango. Este fenómeno puede observarse en la independencia frecuencial del módulo complejo E^* . Este comportamiento es completamente incompatible con un modelo que incluya un número finito de resortes y amortiguadores viscosos; o dicho de otra manera, con un modelo que incluya un número finito de exponenciales decrecientes en la ecuación 4.25.

Basado en esta conclusión, Fung propone considerar una distribución continua de exponenciales ν_i , pasando de un espectro discreto α_i asociado a las ν_i , a uno continuo $\alpha(\nu)$ asociado a una variable continua ν entre 0 e ∞ .

Esta idea debe ser explicada en profundidad. Por ejemplo, se analiza el modelo SLS de la figura 4.12 con 2 resortes de constantes elásticas E_1, E_2 y un amortiguador de constante viscosa η . La ecuación diferencial que resulta es

$$\sigma + \tau_\epsilon \dot{\sigma} = E_R[\sigma^e + \tau_\sigma \dot{\sigma}^e] \quad (4.26)$$

donde el punto significa una derivada temporal y

$$\tau_\epsilon = \frac{\eta}{E_2} \quad \tau_\sigma = \frac{\eta}{E_1} \left(1 + \frac{E_1}{E_2}\right) \quad E_R = E_1$$

La ecuación 4.26 está sometida a una condición inicial

$$\tau_\epsilon \cdot \sigma(0) = E_R \cdot \tau_\sigma \cdot \sigma^e(0)$$

Pero como la función relajación debe estar normalizada a $G(0) = 1$, $\sigma^e(0) = \sigma(0)$ y entonces

$$E_R = \frac{\tau_\epsilon}{\tau_\sigma} \quad (4.27)$$

Colocando un escalón en la respuesta elástica $\sigma(t) = u(t)$ e integrando la ecuación 4.26 se obtiene

$$G(t) = E_R \left[1 + \left(1 - \frac{\tau_\epsilon}{\tau_\sigma} e^{-t/\tau_\epsilon} \right) \right] u(t) \quad (4.28)$$

Si el objetivo fuera buscar la respuesta a un escalón de tensión (*creep*), le respuesta análoga sería

$$J(t) = \frac{1}{E_R} \left[1 - \left(1 - \frac{\tau_\epsilon}{\tau_\sigma} e^{-t/\tau_\sigma} \right) \right] u(t)$$

Aquí se observa la relación entre las 3 constantes de tiempo de la ecuación 4.27. La relajación está determinada por τ_ϵ , el *creep* por τ_σ , y la constante E_R determina la asíntota de equilibrio para $t \rightarrow \infty$.

Si se consideran oscilaciones senoidales para la tensión y la respuesta elástica de la forma

$$\sigma(t) = \sigma_0 \cdot e^{i\omega t} \quad \sigma^e(t) = \sigma_0^e \cdot e^{i\omega t}$$

entonces el módulo complejo resulta

$$E^*(\omega) = \frac{\sigma_0}{\sigma_0^e} = E_R \sqrt{\frac{1 + \omega^2 \tau_\sigma^2}{1 + \omega^2 \tau_\epsilon^2}} e^{i\delta} \quad (4.29)$$

donde

$$\tan(\delta) = \frac{\omega(\tau_\sigma - \tau_\epsilon)}{1 + \omega^2\tau_\epsilon\tau_\sigma}$$

Un gráfico del módulo y la tangente δ del E^* en unidades arbitrarias puede verse en la figura 4.13.

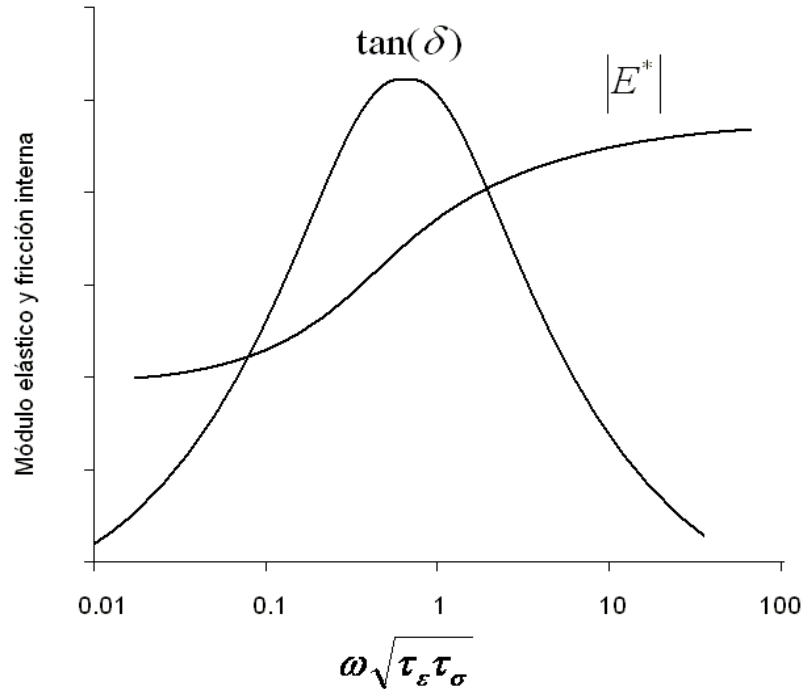


Figura 4.13: Gráfico de la respuesta en frecuencia del E^* en módulo y su $\tan(\delta)$ que caracteriza su módulo de pérdida (*damping*), ambos en unidades arbitrarias.

Se observa que la $\tan(\delta)$ alcanza un máximo cuando la frecuencia es $1/\sqrt{\tau_\epsilon\tau_\sigma}$, donde además el $|E^*|$ presenta su pendiente máxima. Si se pretende que el material sea insensible a la frecuencia, entonces su fricción interna, o sea el gráfico de $\tan(\delta)$ debería estirarse y ser más plano. En términos de ingeniería mecánica, el fenómeno se refiere como *damping structural*. Esto puede lograrse incrementando el número de elementos en serie y paralelo y generalizando el modelo.

Para lograr esto y encontrar una generalización de infinitos elementos en un espectro continuo, se generaliza la función relajación mediante las siguientes simplificaciones. Se denomina

$$S = \frac{\tau_\sigma}{\tau_\epsilon} - 1 \quad E_R = \frac{1}{1 + s}$$

y sustituyendo en la ecuación 4.28 y 6.1 se obtiene

$$G(t) = \frac{1}{1+S} [1 + S e^{-t/\tau_\epsilon}] \quad (4.30)$$

$$E^*(\omega) = \frac{1}{1+S} \left(1 + S \frac{\omega\tau_\epsilon}{\omega\tau_\epsilon + \frac{1}{\omega\tau_\epsilon}} + iS \frac{1}{\omega\tau_\epsilon + \frac{1}{\omega\tau_\epsilon}} \right) \quad (4.31)$$

Ahora la constante de tiempo τ_ϵ se convierte en una variable continua τ y $S(\tau)$ es una función de esa variable. Para un sistema con un espectro continuo, se reemplaza S por $S(\tau)d\tau$ en las ecuaciones 4.30 y 4.31, donde además se integró con respecto a τ para obtener las funciones de relajación y el módulo complejo generalizados:

$$G(t) = \frac{1 + \int_0^\infty S(\tau) e^{-t/\tau} d\tau}{1 + \int_0^\infty S(\tau) d\tau} \quad (4.32)$$

$$E^*(\omega) = \frac{1 + \int_0^\infty S(\tau) \frac{\omega\tau}{\omega\tau + \frac{1}{\omega\tau}} d\tau + i \int_0^\infty S(\tau) \frac{d\tau}{\omega\tau + \frac{1}{\omega\tau}}}{1 + \int_0^\infty S(\tau) d\tau} \quad (4.33)$$

A continuación se propone una función $S(\tau)$ que permita ajustar una respuesta de E^* , donde la parte imaginaria sea independiente de la frecuencia en un rango de frecuencias amplio. Un ejemplo concreto es el siguiente, que incluye una función potencial y dos constantes de tiempo τ_1, τ_2

$$S(\tau) = \frac{c}{\tau} \quad \tau_1 \leq \tau \leq \tau_2$$

y $S(\tau) = 0$ para otros valores de τ .

El módulo complejo y la función de relajación resultan, luego de la integración:

$$G(t) = \frac{1 + c \left[E_1 \left(\frac{t}{\tau_2} \right) - E_1 \left(\frac{t}{\tau_1} \right) \right]}{1 + c \cdot \ln \left(\frac{\tau_2}{\tau_1} \right)} \quad (4.34)$$

$$E^*(\omega) = \frac{1 + \frac{c}{2} [\ln(1 + \omega^2\tau_2^2) - \ln(1 + \omega^2\tau_1^2)] + i \cdot c \cdot [\tan^{-1}(\omega\tau_2) - \tan^{-1}(\omega\tau_1)]}{1 + c \cdot \ln \frac{\tau_2}{\tau_1}} \quad (4.35)$$

donde $E_1(t)$ es la función integral exponencial definida por

$$E_1(t) = \int_t^\infty \frac{e^{-t}}{t} dt$$

para $t \rightarrow \infty$, tanto $E_1(t/\tau_1)$ como $E_1(t/\tau_2) \rightarrow 0$ y

$$E_1(\infty) = \frac{1}{1 + c \cdot \ln\left(\frac{\tau_2}{\tau_1}\right)}$$

La elección de la función de relajación descrita por la ecuación 4.34 es sólo una proposición, mientras que otras formas pueden ser utilizadas. En este caso, para valores de $\tau_1 = 0.01$ y $\tau_2 = 100$, la parte real del módulo complejo y la imaginaria resultan esquemáticamente como los mostrados en la figura 4.14.

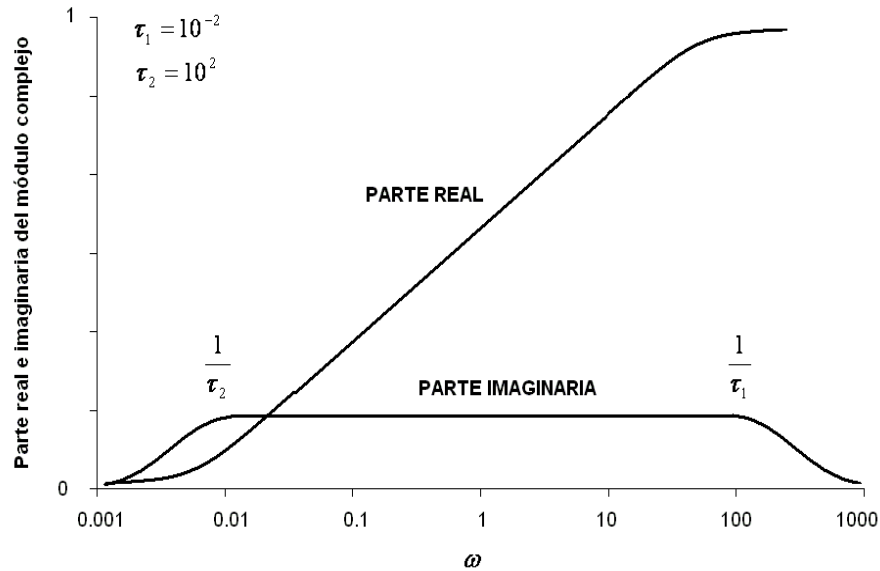


Figura 4.14: Gráfico de la respuesta en frecuencia del E^* basado en la función de relajación de espectro continuo propuesta por Fung, descompuesta en parte real e imaginaria. Se observa especialmente la independencia que presenta esta última, asociada al módulo de pérdidas, en un amplio rango de frecuencias.

De esa figura se desprende que el módulo de pérdidas es independiente de la frecuencia dentro del rango de valores $1/\tau_1 > \omega > 1/\tau_2$, que era el objetivo buscado. Aquí también se comprende el sentido de llamar τ_1 y τ_2 a las constantes de relajación a corto y largo plazo respectivamente. En el fondo, el modelo requiere de 3 parámetros τ_1, τ_2, c para ajustar las mediciones y ha sido aplicado con éxito en un gran número de tejidos biológicos [85, 48, 86, 178, 143, 45, 166].

Es importante recordar que a pesar de que la relación entre $\sigma(t)$ y la respuesta elástica $\sigma^e(t)$ se supuso lineal, la relación entre $\sigma^e(t)$ y el estiramiento λ aún es no lineal. Por eso esta teoría permite, al margen de la función relajación seleccionada y el modelo que deriva de ella, preservar la no linealidad observada en la respuesta elástica y tener en

cuenta la memoria propia del material. Evidentemente, si se desea realizar un análisis en frecuencia, las amplitudes sobre un punto de trabajo deben ser pequeñas. En este modelo de viscoelasticidad quasi-lineal, si la función elástica es no lineal (por ejemplo exponencial), una oscilación armónica de estiramiento λ provocará una oscilación no armónica de la tensión y viceversa. Para que ambas sean armónicas, muchos trabajos han demostrado que una aproximación lineal se cumple para deformaciones menores al $\sim 10\%$ [139].

4.8.4. Abordaje experimental en la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal.

La teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal se aplicó con éxito en muchos tipos de tejidos duros y blandos, incluyendo por supuesto arterias. Luego de utilizar diferentes algoritmos de ajuste, que se discutirán en la metodología de la sección 6.3, el modelo arroja 3 parámetros: c, τ_1, τ_2 . Los mismos se utilizan justamente como un medio simplificado que permite comparar los diferentes especímenes y sus características biomecánicas.

El ensayo en arterias consta básicamente de extraer una lonja de pared arterial de largo inicial L_0 , ancho w_0 y espesor h_0 . Se ha demostrado que luego de un estiramiento uniaxial estos 3 valores iniciales se modifican levemente dependiendo del tipo de ensayo realizado. Por el contrario, en los ensayos biaxiales, estas dimensiones iniciales (*unstressed*) permanecen más constantes. Estos cambios irreversibles en los parámetros iniciales obliga a informarlos en detalle antes del experimento, junto con el protocolo de tensión y deformación propuesto, para permitir una comparación adecuada con otros ensayos.

Normalmente, se procede a realizar con el segmento tres tipos de tests: cíclicos, *creep* o de relajación. El test de *creep* consta básicamente de la aplicación de una tensión en forma de escalón y el registro de la deformación, mientras que en el de relajación, se impone una deformación en forma de escalón y se registra la tensión resultante. Los ensayos cíclicos incluyen los de fatiga y otros en los cuales se aplica una pequeña deformación sinusoidal y se registra la tensión.

La relación entre el largo actual del segmento L y su longitud inicial L_0 es el estiramiento λ . La deformación es $\epsilon = \Delta L/L_0 = (L - L_0)/L_0 = \lambda - 1$. La tensión se calcula como la carga F dividida por el área transversal inicial $A_0 = w_0 \cdot h_0$:

$$\sigma = \frac{F}{A_0}$$

Normalmente, antes de comenzar a registrar las curvas $\sigma - \epsilon$ se realiza un preciclado de acondicionamiento que consiste en 3 períodos de un estiramiento en forma de diente de sierra con rampas lentas. El comportamiento de las arterias a estos ciclos se muestra en la figura 4.15 en un ejemplo realizado en nuestro laboratorio para la aorta. El primer ciclo presenta una viscosidad muy marcada que se desvanece prácticamente en el tercero. En ese momento el segmento está preparado para un ensayo y, como se ha anticipado, la arteria responderá en forma relativamente insensible a la tasa de crecimiento y decrecimiento de las rampas impuestas. Se verifica también en la figura la importante alinealidad de la curva. Se ha demostrado previamente que a medida que se estudian arterias más alejadas del corazón,

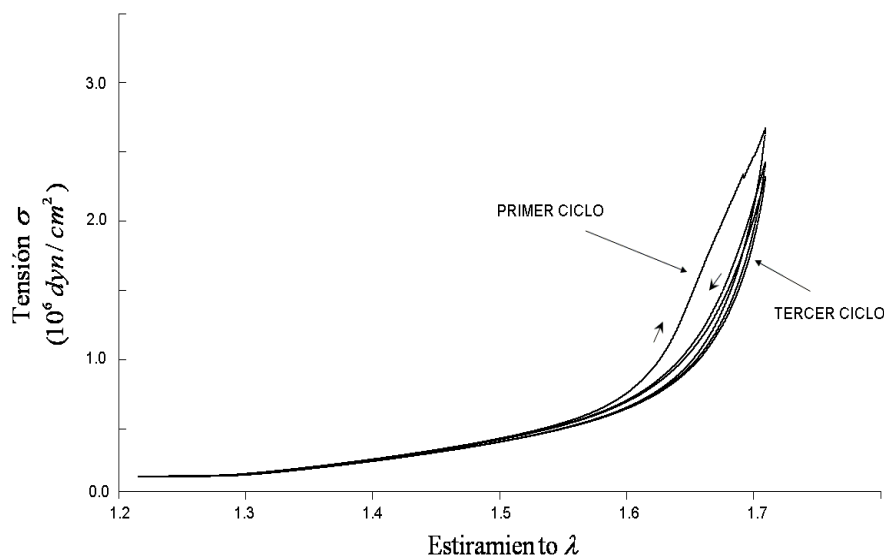


Figura 4.15: Gráfico de la respuesta tensión-estiramiento en una arteria aorta para 3 ciclos de deformación en forma de diente de sierra. Se observa el fenómeno histerético muy marcado en el primer ciclo y la tendencia a desaparecer en el tercero.

esta alinealidad se acentúa [124, 3]. Estos resultados están sin duda ligados a los cambios estructurales de los vasos, no sólo en su composición sino en su entramado.

Los ensayos de relajación resultan dependientes de los niveles de tensión máximos. Se carga al segmento utilizando una rampa y se mantiene la deformación para registrar la tensión durante varios minutos o hasta horas. Normalmente se dibuja la respuesta normalizada $G(t)$ en ejes logarítmicos de tiempo. Las arterias más pequeñas relajan más, es decir presentan curvas $G(t)$ por debajo de las respectivas a arterias de mayor calibre. La caída inicial es muy marcada llegando a casi el 10% en aorta en el primer segundo y al 20% en la arteria femoral. A los 5 minutos, más del 80% de la relajación ya tuvo lugar. Como es el músculo liso quien presenta intrínsecamente una relajación muy marcada (en comparación a la elastina y el colágeno), se sugiere que una relajación más importante en arterias periféricas puede estar asociada a su carácter muscular junto a su menor diámetro [18, 19].

Finalmente, el método propuesto por Fung en la ecuación 4.18 busca unificar las evidencias de viscoelasticidad en arterias. La tensión en cada instante es entonces el resultado de la convolución entre una función de relajación normalizada $G(t)$ y una respuesta elástica $\sigma^e[\lambda(t)]$. Como la convolución es una operación lineal y la función elástica es no lineal, la ecuación final se denomina cuasi-lineal. Evidentemente, la validez de esta ecuación no puede ser extendida para cualquier grado de deformación. Sin embargo, como la relación tensión-deformación en arterias es relativamente insensible dentro de un rango amplio de velocidades

Tabla 4.3: Parámetros ajustados del modelo de Fung basado en una función de relajación de espectro continuo y la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal

	c	$\tau_1[s]$	$\tau_2[s]$
Corte circunferencial			
Arco aorta	0.0424	434	0.367
Aorta prox	0.0399	192	0.206
Aorta med	0.0459	286	0.211
Aorta dist	0.0512	230	0.118
Abdominal prox	0.0655	162	0.059
Abdominal dist	0.0687	99	0.051
Illíaca	0.0726	282	0.015
Femoral	0.0646	119	0.040
Corte longitudinal			
Arco aorta	0.0311	451	0.431
Aorta prox	0.0297	94	0.137
Aorta med	0.0230	245	0.101
Aorta dist	0.0178	757	0.051
Abdominal prox	0.0153	428	0.064
Abdominal dist	0.0373	452	0.060
Illíaca	0.0832	2480	0.0065
Femoral	0.0638	107	0.0096

de deformación (o frecuencias), se estima que el método es aplicable en la mayoría de las situaciones fisiológicas. Los resultados de los 3 parámetros para diferentes tipos de arterias se muestran en la tabla 4.3, donde se han separado cortes longitudinales y circunferenciales [165]. La principal limitación que se plantea es la de asociar a los parámetros c , τ_1 , τ_2 algún significado fisiológico ligado al tejido. De alguna forma, la elección de la función de relajación de la ecuación 4.34 es arbitraria y busca mimetizar la independencia frecuencial del módulo complejo dentro de un amplio rango. Una segunda discusión se abre acerca de los métodos de ajuste de los parámetros, la complejidad que plantea la ecuación 4.34 y la unicidad en los resultados así como su independencia. También debe discutirse un estudio del grado de dependencia de los parámetros con respecto al tiempo de relajación registrado. Estos interrogantes se ampliarán en el capítulo 6.

Capítulo 5

Modelos viscoelásticos de orden fraccional

**Parfois la chose la plus urgente
et la plus vitale que vous puissiez faire
est de vous reposer complètement.
Ashleigh Brilliant.**

Las propiedades mecánicas de biomateriales en general pueden ser analizadas planteando modelos como los vistos en el capítulo anterior, que se basan en ecuaciones diferenciales. Las mismas pueden terminar plasmadas en modelos mecánicos equivalentes compuestos esencialmente por resortes y amortiguadores viscosos. Si las variables intervinientes son la tensión σ y la deformación ϵ , los modelos más simples incluyen un resorte que las relaciona linealmente a través de una constante elástica ($\sigma_\epsilon(t) = E\epsilon(t)$) y un amortiguador viscoso basado en el modelo de Newton ($\sigma_v(t) = \eta\dot{\epsilon}(t)$). De aquí se desprenden dos parámetros, una constante elástica y otra viscosa.

Intentando caracterizar materiales en general, se presentaron modelos de Maxwell, Voigt y combinaciones de ambos que describan ensayos de relajación, *creep*, fatiga y dependencia al *stress rate* [126]. Estos modelos combinan los dos elementos esenciales mencionados, intentando asignar un rol estructural o funcional a los parámetros ajustados. Inicialmente, materiales simples podían ser descriptos fácilmente con esta técnica. Sin embargo, otros materiales como gomas y geles presentan estructuras y respuestas más complejas que requerían modificaciones en el enfoque planteado. Esta complejidad se comenzó a manifestar en los bucles de histéresis descriptos en ensayos de tracción, comportamientos no lineales a diferentes frecuencias o niveles de tensión, relajaciones anormales, efectos de memoria del material y fatiga. Ante estas situaciones, las limitaciones de las ecuaciones diferenciales ordinarias empezaron a cobrar relevancia, impulsando la generación de modificaciones sustanciales.

Estos comportamientos complejos generaron varios cambios en los modelos propuestos. Para intentar ajustarlos a estos nuevos desafíos, la primera alternativa fue aumentar el número de elementos (el orden del modelo). De esta forma intuitiva, se generalizó la combinación de elementos básicos para intentar copiar las respuestas temporales y frecuenciales [174]. Esto multiplicó el número de parámetros del modelo junto al orden de las ecuaciones y por lo tanto, complicó la asignación de valor fisiológico o estructural a sus componentes. Sin embargo, probó que complejas respuestas frecuenciales podían ser siempre representadas por una combinación arbitraria de resortes y amortiguadores. También estableció que aproximadamente con 6 elementos podría describirse cualquier material biológico. También en ese trabajo se demostró que había ciertas limitaciones termodinámicas a respetar en cuanto al número de elementos. Este concepto estaba avalado por las respuestas mecánicas acotadas en ensayos reales de relajación y *creep*, donde la tensión y la deformación resultan acotadas. Como era de esperar, la principal desventaja de aumentar el número de elementos fue la pérdida de especificidad en la asignación de un sentido fisiológico para cada uno. Uno de los objetivos últimos de modelizar, es encontrar en los elementos adoptados analogías que permitan en primer medida modificar sus parámetros para predecir respuestas mecánicas del material descrito. Si el modelo ajusta satisfactoriamente la respuesta real, pero los parámetros no tienen un sentido específico o un rol identificable, su pertinencia pierde relevancia. Un modelo es “relevante” cuando responde en forma similar a la realidad con un error acotado y es a la vez simple con componentes que fácilmente se asocian a características estructurales (y funcionales en el caso de tejidos o materiales biológicos). Así, el modelo tiene la potencialidad de evaluar a través de sus parámetros situaciones anómalas y predecir eventos mediante técnicas de simulación.

Otros intentos por reducir las limitaciones de estos modelos simples fue incorporar términos no lineales en las ecuaciones diferenciales [13, 9, 22, 159, 176, 168]. Evidentemente estos esfuerzos revelan la complicada estructura y funcionalidad de los materiales que componen los tejidos vasculares. De esta forma, y como se analizó en la sección 4.8.1, las ecuaciones no lineales ajustaban sus parámetros a través de complicadas funciones como por ejemplo de reclutamiento de fibras de colágeno o activación de músculo liso. Estas interesantes alternativas le brindaron a estos términos relevancia fisiológica y permitieron describir detalladamente fenómenos biológicos en forma precisa. Sin embargo, los términos y funciones no lineales incorporados, tendieron a oscurecer la simplicidad original del modelo mecánico. Asimismo, la determinación de sus valores resultó en complejos algoritmos que muchas veces dependían exclusivamente del segmento de tejido analizado y no podían ser generalizados.

A lo largo del presente texto se realizaron algunas observaciones que pueden ser integradas para gestar un nuevo enfoque sobre la modelización de la mecánica de la pared arterial. Se observó, por ejemplo, que las relajaciones de algunos materiales podían asociarse más simplemente a una caída potencial que a la suma de exponenciales discretas [83, 156, 107]. Este fenómeno se halló en materiales diversos como metales, plásticos, tejidos y concretos. De esta forma, una única función potencial del estilo $A.t^\alpha$ permite describir relajaciones muy lentas, que hasta podían representar 1000 horas [152]. Se comienza enton-

5.1. GENERALIZACIÓN FRACCIONAL

ces a plantear una alternativa intentando incorporar el cálculo fraccional en los modelos viscoelásticos. Varios investigadores comenzaron a explorar este terreno desde el punto de vista descriptivo y otros avanzaron y extendieron estos modelos asociándolos a una teoría completa de viscoelasticidad fraccional [153, 130, 109, 162, 140, 20, 21, 91]. Como se analizó oportunamente, una derivada fraccional es un operador no-local que puede ser interpretado en término de un efecto de memoria ajustable de un material (sección 3.1.5). Esta propiedad fue inicialmente asociada a la relajación en polímeros, donde la estructura molecular podía describirse como una interconexión compleja donde se aplican teorías de movimiento (ver capítulo 8).

Para poder presentar modelos basados en ecuaciones donde las derivadas e integrales sean de orden fraccional, es necesario generalizar los componentes simples para permitir incorporar nuevos elementos. Como se aclaró oportunamente, esta herramienta será útil en la medida que logre describir adecuadamente las respuestas mecánicas de los materiales ensayados y simultáneamente presente una alternativa a los modelos simples con resortes y amortiguadores, con pocos parámetros y asociados a características propias del material.

5.1. Generalización fraccional

Los modelos viscoelásticos clásicos se basan en la conexión de resortes y amortiguadores viscosos ideales. El resorte obedece a la ley de Hooke, donde tensión $\sigma(t)$ y deformación $\epsilon(t)$ se relacionan a través de una constante elástica E (módulo de Young). Dicho de otro modo, tienen una relación de orden cero:

$$\sigma(t) = E \cdot \epsilon(t) = E \cdot D^0 \epsilon(t)$$

Un amortiguador viscoso obedece el modelo de fluidos de Newton, y es un componente de primer orden:

$$\sigma(t) = \eta \cdot \frac{d\epsilon(t)}{dt} = \eta \cdot D^1 \epsilon(t)$$

donde η es el coeficiente de viscosidad. Las tensiones y deformaciones serán analizadas en modelos unidimensionales en función del tiempo, mientras que E y η serán constantes. De estas ecuaciones, la ley de Hooke describe a un sólido ideal, mientras que el modelo de Newton corresponde a un fluido ideal.

Los materiales en general presentan características compartidas de estos dos fenómenos. Es por eso que se los estudia en término de viscoelasticidad. Para un análisis dinámico de sus comportamientos, se comienza combinando estos elementos simples en serie y paralelo. Así, se pueden sumar respuestas de deformación y de tensión individuales. En el modelo de Maxwell, la combinación es serie ($\epsilon = \epsilon_1 + \epsilon_2$ y $\sigma = \sigma_1 = \sigma_2$). Si las deformaciones coinciden y se dividen las tensiones ($\epsilon = \epsilon_1 = \epsilon_2$ y $\sigma = \sigma_1 + \sigma_2$) el modelo resultante es de Voigt. Ambos están en el esquema de la figura 5.1.

El modelo de Maxwell, con condiciones iniciales $\sigma(0^+) = E\epsilon(0^+)$ se plasma en la ecuación diferencial

$$\frac{d\epsilon}{dt} = \frac{1}{E} \frac{d\sigma}{dt} + \frac{\sigma}{\eta} \quad (5.1)$$

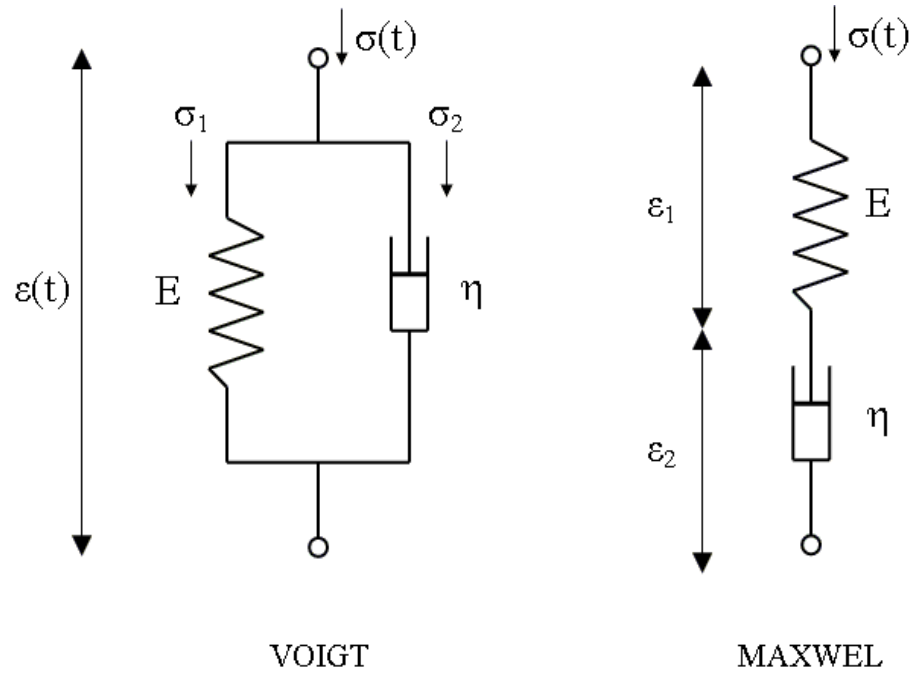


Figura 5.1: Esquema de conexiones de un resorte y un amortiguador en los modelos de Maxwell y Voigt.

mientras que el de Voigt con condiciones iniciales $\epsilon(0^+) = 0$ se reduce a

$$\sigma = E \cdot \epsilon + \eta \frac{d\epsilon}{dt} \quad (5.2)$$

En este punto se podría comprender por qué al modelo de Maxwell se lo utiliza para describir ensayos de relajación y al de Voigt para describir ensayos de *creep*. Un ensayo de relajación consiste idealmente en aplicar un escalón de deformación y medir la tensión resultante. En la práctica, el escalón es reemplazado por una rampa rápida. Normalmente, la tensión presenta un pico y el material relaja transitoriamente hacia una asíntota. La velocidad de relajación se asocia a constantes de tiempo del material, que se relacionarán a los parámetros del sistema. Para el caso del modelo de Maxwell, aplicando la transformada de Laplace a la ecuación 5.1 y suponiendo condiciones nulas, resulta

$$\frac{\sigma(s)}{\epsilon(s)} = \frac{E \cdot s}{s + \frac{E}{\eta}}$$

Si se considera una deformación en forma de escalón donde $\epsilon(t) = u(t)$ y $\epsilon(s) = s^{-1}$, entonces la respuesta al escalón en tensión (denominada módulo de relajación) sería

$$g(t) = E \cdot e^{-t/\tau}, \quad t > 0$$

5.1. GENERALIZACIÓN FRACCIONAL

donde la constante de tiempo $\tau = \eta/E$. Observe que según este modelo, el material relaja asintóticamente a cero, partiendo del valor $\sigma(0^+) = E\epsilon(0^+) = E$.

Por otro lado, un ensayo de *creep* es aquel en el cual se impone un escalón de tensión al material y se registra su deformación. Utilizando ahora la transformada de Laplace en ambos lados de la ecuación 5.2 y suponiendo condiciones iniciales nulas se obtiene

$$\frac{\epsilon(s)}{\sigma(s)} = \frac{1}{E + \eta \cdot s}$$

Se observa así que aplicando análogamente $\sigma(t) = u(t) \xrightarrow{L} 1/s$, la deformación o *creep* resulta

$$g(t) = \frac{1}{E} \left(1 - e^{-t/\tau} \right), \quad t > 0$$

donde en este caso la deformación crece asintóticamente siguiendo la velocidad determinada por la misma constante de tiempo $\tau = \eta/E$.

Las principales ventajas de estos modelos son la simplicidad conceptual de sus componentes y su conexión estructural. Evidentemente ambos modelos presentan limitaciones. El modelo de Maxwell tiene una relajación que tiende a cero y no permite predecir *creep*, así como el de Voigt no predice relajaciones acotadas. Además, ambos modelos suponen curvas temporales exponenciales que raras veces son las observadas en ensayos reales. Esta última limitación se manifiesta en ensayos largos, donde comienza a apreciarse la necesidad de incorporar nuevos componentes que permitan predecir curvas más parecidas a las reales.

Un primer intento por unificar ambos modelos se presenta en el denominado *Standard Linear Solid* (SLS). Su configuración puede observarse en la figura 5.2. El mismo está compuesto por una rama de Maxwell en paralelo con un resorte.

Escribiendo sus ecuaciones obtenemos

$$\begin{aligned} \sigma_1 &= E_1 \cdot \epsilon \\ \sigma_2 &= E_2 \cdot \epsilon_{E2} = \eta \frac{d\epsilon_\eta}{dt} \\ \sigma &= \sigma_1 + \sigma_2 \end{aligned}$$

que se puede escribir en una única ecuación diferencial como

$$\frac{d\epsilon}{dt} = \frac{E_2}{\eta(E_1 + E_2)} \left(\frac{\eta}{E_2} \frac{d\sigma}{dt} + \sigma - E_1 \epsilon \right) \quad (5.3)$$

Aplicando la transformada de Laplace y suponiendo condiciones nulas:

$$\frac{\sigma(s)}{\epsilon(s)} = (E_1 + E_2) \frac{s + \frac{E_1 E_2}{\eta(E_1 + E_2)}}{s + \frac{E_2}{\eta}} \quad (5.4)$$

Al cociente tensión-deformación en el dominio transformado suele denominárselo Módulo Elástico Complejo (E^*). En el modelo SLS el mismo está compuesto por un polo y un

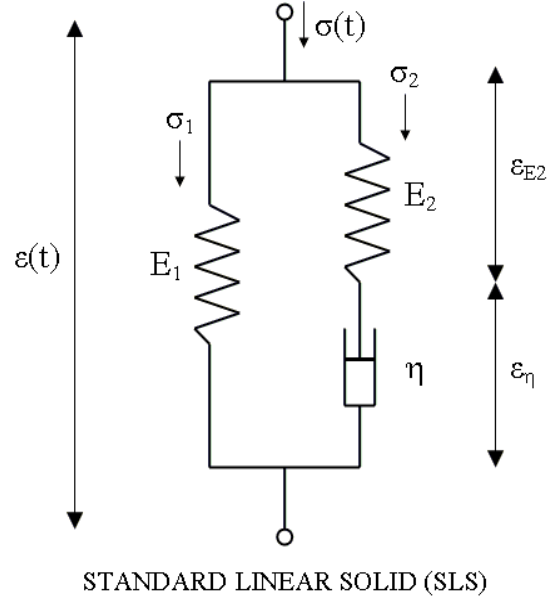


Figura 5.2: Esquema de conexiones de un modelo standard linear solid (SLS).

cero. Se observa que el polo está determinado por la inversa de una constante de tiempo $\tau_p = \eta/E_2$, mientras que al cero lo domina $\tau_c = \eta(E_1 + E_2)/E_1E_2$.

En base a la ecuación 5.4 se pueden plantear las predicciones del modelo SLS para relajación y *creep*. En el primer caso, se impone $\epsilon(s) = 1/s$ y se antitransforma para escribir el módulo de relajación como

$$g(t) = E_1 + E_2 \cdot e^{-t/\tau}, \quad t > 0 \quad (5.5)$$

La curva de relajación parte de un valor máximo determinado por $E_1 + E_2$, desciende exponencialmente con una constante de tiempo τ_p hasta estabilizarse en la asíntota dominada por E_1 .

Si por el contrario, se supone un escalón en la tensión con $\sigma(s) = 1/s$, la deformación resulta

$$\epsilon(t) = \frac{1}{E_1} - \frac{E_2}{E_1(E_1 + E_2)} \cdot e^{-t/\tau_c}, \quad t > 0 \quad (5.6)$$

donde ahora la curva parte de la constante $1/(E_1 + E_2)$, crece dominada por la constante de tiempo t_c hasta estabilizarse en la asíntota dominada por $1/E_1$.

Ambas respuestas se grafican en la figura 5.3.

5.1.1. Elementos constitutivos fraccionales

En la práctica, los ensayos muestran descensos que no se parecen a simples exponenciales. Esta diferencia se hace más notoria cuando los ensayos involucran grandes tiempos. De

5.1. GENERALIZACIÓN FRACCIONAL

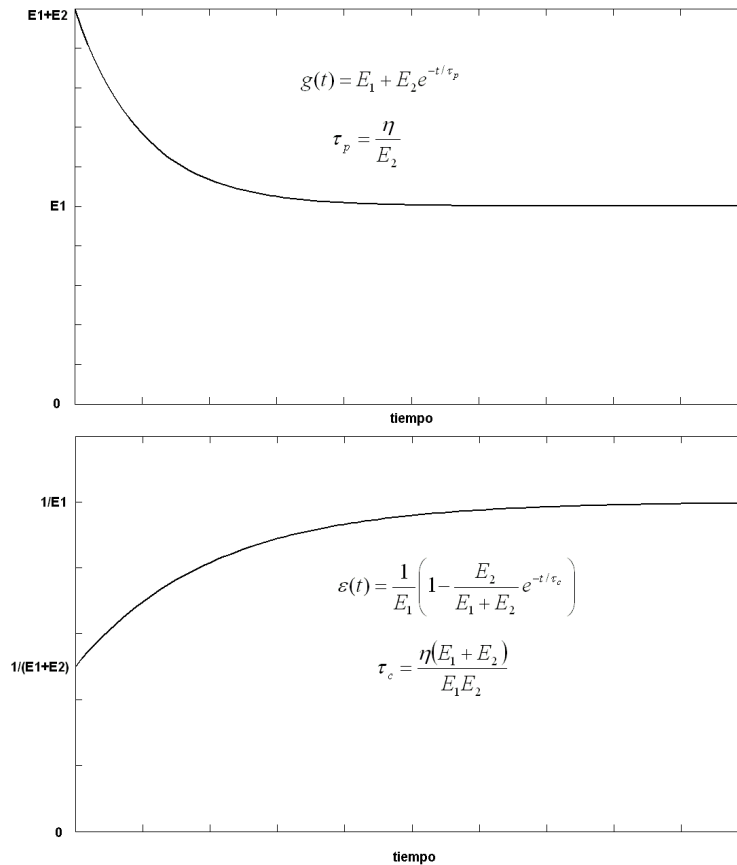


Figura 5.3: Relajación y creep para el modelo standard linear solid (SLS).

hecho, en materiales biológicos, las relajaciones pueden durar varias horas. Inicialmente, los intentos por modelizar estas curvas se basaron en incrementar el número de elementos realizando un mayor número de conexiones de resortes y amortiguadores en serie y paralelo. Este método desembocó en una generalización de los modelos Maxwell-Voigt con infinitos elementos [174]. Otros intentos incluyen incorporar parámetros dependientes de la tensión o la deformación, que terminan en ecuaciones a coeficientes no constantes, o utilizando la teoría de Fung de viscoelasticidad cuasi-lineal (ver sección 4.8.3). Sin embargo, todas estas alternativas complican los modelos ya sea incorporando gran número de componentes sin correlato fisiológico o aumentando la complejidad de análisis sin que los resultados sean del todo satisfactorios.

Es por esta razón que basado en el cálculo fraccional se propone la creación de un nuevo componente que resulte intermedio entre un resorte y un amortiguador. Este elemento será denominado *spring-pot* y su ecuación constitutiva incluirá una derivada de orden

fraccional $1 > \alpha > 0$:

$$\boxed{\sigma(t) = \mu \cdot D^\alpha \epsilon(t)}$$

Como se ha analizado en los capítulos anteriores la teoría del cálculo fraccional permite darle a este nuevo componente una entidad propia y elegante. Por un lado, conceptualmente la derivada fraccional ofrece la versatilidad de “interpolar” entre los comportamientos de resortes y amortiguadores. Note que estos componentes se deducen de los casos extremos del orden fraccional $\alpha = 0$ y $\alpha = 1$, respectivamente. La simbología adoptada se observa en la figura 5.4, donde el elemento fraccional se esquematiza como un triángulo [154]. La presencia de un *spring-pot* permite incorporar conceptos de memoria gradual de un material como se presentó en la sección 3.1.5, ya que es un operador no-local. Esto tendría suma importancia en materiales biológicos viscoelásticos, donde las elongaciones pasadas constituyen el preconditionamiento que determina la tensión actual en base a una memoria “molecular” que se degrada gradualmente con el tiempo. Además, utilizando la transformada de Laplace, este componente permitirá que las respuestas en frecuencia cuenten con un nuevo parámetro de ajuste que modifique las pendientes de crecimiento y decrecimientos fijas que imponen polos y ceros de orden entero. Así, respuestas en frecuencia más suaves, asintóticas y más estables en un amplio rango, podrán describirse con facilidad. Por último y en forma más genérica, el presente trabajo intentará mostrar que la utilización de *spring-pots* en la modelización de tejidos viscoelásticos permitirá describir materiales biológicos con más exactitud (en respuestas temporales y frecuenciales), con menor cantidad de componentes e incorporando la posibilidad de asociar parámetros a condiciones fisiológicas y estructurales.

Representación en elementos discretos de un *spring-pot*

Antes de comenzar a escribir las ecuaciones de modelos que combinan ahora resortes y amortiguadores con el nuevo componente de orden fraccional, sería interesante preguntarse si en base a una combinación serie-paralelo (finita o infinita) de estos dos primeros se puede representar a este último. Esto ayudaría a identificar qué tipos de estructuras básicas podrían modelizarse con un *spring-pot*. Parte de la respuesta a esta pregunta figura en trabajos relacionados con polímeros y gel. El pasaje de materiales desde el estado sólido al líquido ha sido estudiado con gran atención, ya que esta transición involucra justamente los roles elásticos y viscosos en plena interacción. Es así como los elementos fraccionales hacen su aparición y quedan elegantemente presentados en un trabajo de Schiessel y Blumen [153]. Allí se plantea la relativa independencia frecuencial observada en el módulo complejo en puntos de gelificación y se la asocia a modelos fraccionales. En ese trabajo y en otros similares [49, 103] se verifica que un único *spring-pot* puede representarse con dos tipos de estructuras con un infinito número de resortes y amortiguadores. La primera consiste en una combinación del tipo escalera, mientras que la segunda se asocia a modelos fractales. Ambas pueden observarse en la figura 5.5. En el caso de la red tipo escalera, puede demostrarse

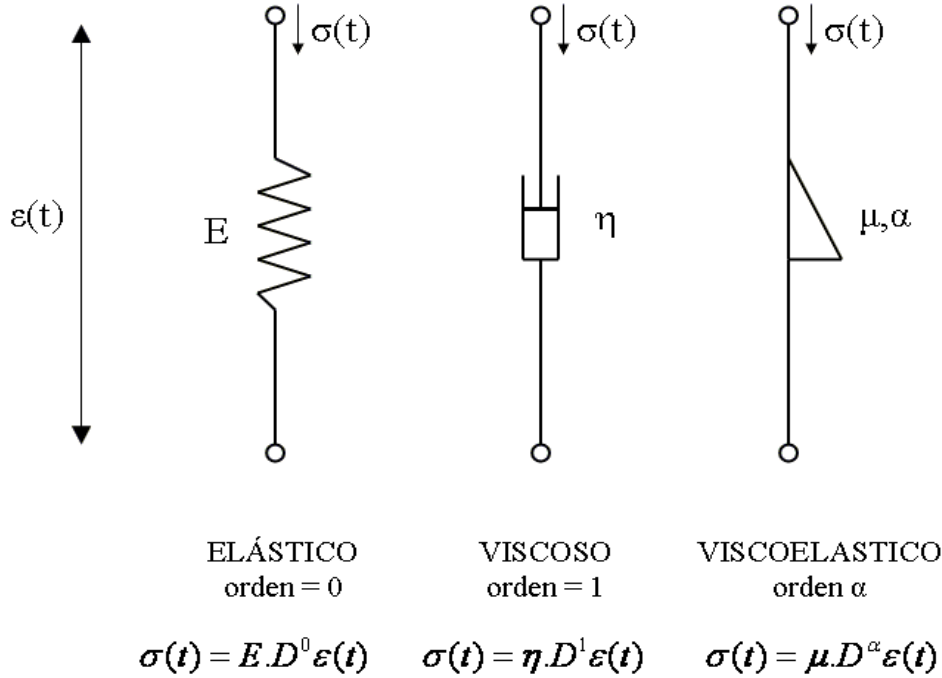


Figura 5.4: Elementos constitutivos de modelos viscoelásticos.

que el módulo elástico complejo resultante es

$$E^*(s) = \frac{\sigma(s)}{\epsilon(s)} = \frac{E_0}{1+} \frac{s^{-1} \frac{E_0}{\eta_0}}{1+} \frac{s^{-1} \frac{E_1}{\eta_0}}{1+} \frac{s^{-1} \frac{E_1}{\eta_1}}{1+} \dots$$

donde la expresión $a/(b+)f$ equivale a $a/(b+f)$. En el caso en que $E = E_0 = E_1 = \dots$ y $\eta = \eta_0 = \eta_1 = \dots$ el orden fraccional obtenido será $\alpha = 1/2$ y la expresión puede reducirse con la serie binomial a

$$E^*(s) = E \frac{(4(s\tau)^{-1} + 1)^{1/2} - 1}{2(s\tau)^{-1}}$$

con $\tau = \eta/E$. Este resultado es equivalente a

$$\sigma(t) = E\tau^{1/2}D^{1/2}\epsilon(t)$$

Puede demostrarse además, que para obtener una configuración en escalera asumiendo un orden fraccional genérico α , los valores de las constantes deberían ser para cada etapa k :

$$E_k = \frac{E_0}{2} \frac{\Gamma(\alpha)}{\Gamma(1-\alpha)} k^{1-2\alpha} \quad \eta_k = 2\eta_0 \frac{\Gamma(\alpha)}{\Gamma(1-\alpha)} k^{1-2\alpha}$$

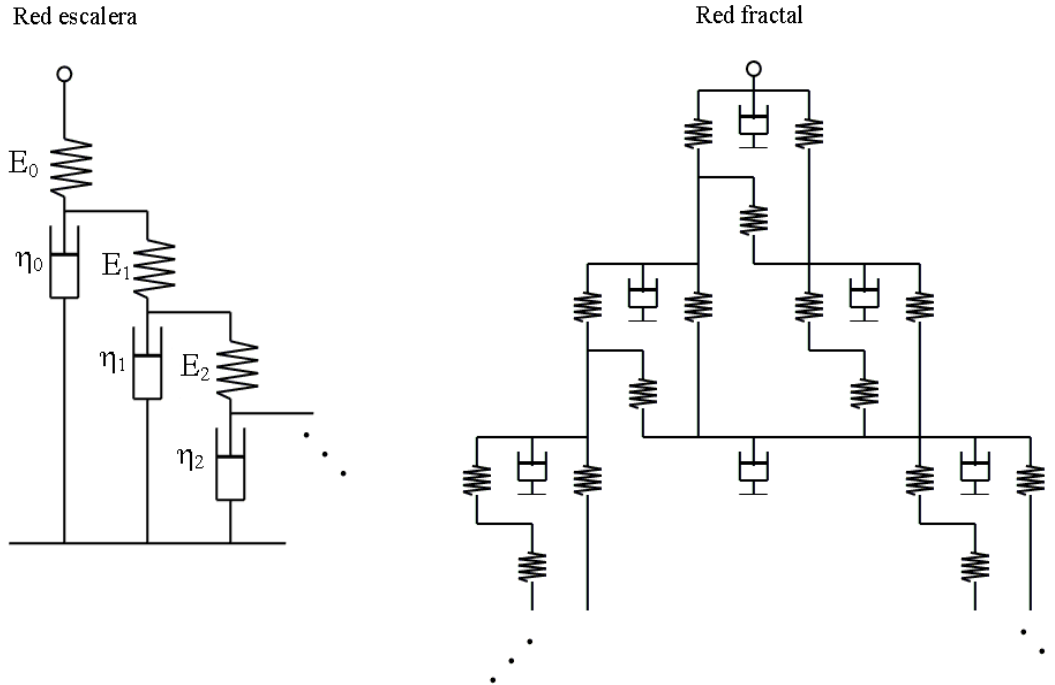


Figura 5.5: Representación de un *spring-pot* con combinaciones de resortes y amortiguadores. A: Red de tipo escalera. B: Red de tipo fractal.

Si $\alpha > 0.5$ los valores de E, η decrecen monótonicamente en profundidad. Aún no hay asociaciones precisas entre las configuraciones moleculares de tejidos biológicos con este tipo de estructuras, aunque se comienzan a observar trabajos donde hay intentos concretos por lograrlos [163]. Con respecto a la estructura fractal para la representación de un único elemento fraccional, se ha demostrado que la cantidad de ramas y profundidad de la estructura está relacionada con el orden fraccional elegido [76]. Así, valores de $0.7 > \alpha > 0.3$ generan una gran cantidad de componentes en el árbol fractal y se dice que el material posee viscosidad fraccional.

Generalización de Maxwell

Si en el modelo de Maxwell se reemplaza el resorte por un *spring-pot* como muestra la figura 5.6, la tensión resultante es

$$\sigma(t) = \mu D^\alpha \epsilon_1 = \eta D^1 \epsilon_2(t)$$

Se puede deducir por suma de deformaciones $\epsilon = \epsilon_1 + \epsilon_2$ que

$$D^1 \epsilon = D^1 \epsilon_1 + D^1 \epsilon_2$$

5.1. GENERALIZACIÓN FRACCIONAL

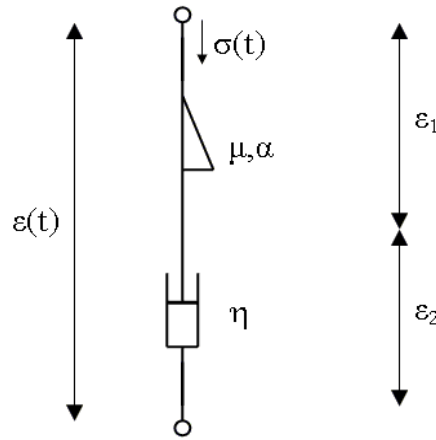
y considerando $1 > \alpha > 0$ se escribe

$$D^1 \epsilon_1 = D^{1-\alpha} [D^\alpha \epsilon_1] = D^{1-\alpha} \begin{bmatrix} \sigma \\ \mu \end{bmatrix}$$

que finalmente resulta en

$$\eta D^1 \epsilon = \frac{\eta}{\mu} D^{1-\alpha} \sigma + \sigma \quad (5.7)$$

Note que en el caso $\alpha = 0$ y $\mu = E$, la ecuación 5.7 se reduce a la ecuación 5.1 del modelo



MAXWELL MODIFICADO

Figura 5.6: Modelo generalizado de Maxwell.

original de Maxwell donde el *spring-pot* es ahora un resorte ideal.

Aplicando la transformada de Laplace y asumiendo condiciones iniciales nulas se escribe

$$\frac{\sigma(s)}{\epsilon(s)} = \frac{\eta s}{\frac{\mu}{s} s^{1-\alpha} + 1} \quad (5.8)$$

Para hallar la respuesta al escalón, se coloca $\epsilon(s) = 1/s$ y se antitransforma para hallar el módulo de relajación

$$g(t) = \mu t^{-\alpha} E_{1-\alpha, 1-\alpha} \left(-\frac{\mu}{\eta} t^{1-\alpha} \right), \quad t > 0 \quad (5.9)$$

donde se puede ver que la función Mittag-Leffler de dos parámetros se reduce a $E_{1,1}(-ax) = e^{-ax}$ para el caso $\alpha = 1$. Entonces, por primera vez se observa que la combinación de un componente fraccional con un amortiguador puede utilizarse para predecir funciones de relajación del tipo potencial como el observado en la figura 3.9. Además, utilizando el parámetro α , el modelo permitiría ajustar la velocidad de descenso.

Generalización de Maxwell con dos elementos fraccionales

En el caso del modelo de Maxwell modificado, se observa que al reemplazar el resorte por un *spring-pot* se incorporó un nuevo parámetro de ajuste a través del parámetro α . Variando este parámetro se modifica la curva de relajación, permitiendo ajustes que pueden ser más realistas que una simple función exponencial con respecto a ensayos en materiales biológicos. Además, intuitivamente se podría inferir cual sería la respuesta en frecuencia asociada a esa respuesta temporal.

El módulo elástico complejo puede descomponerse en parte real e imaginaria (ver sección 4.6). La primera denominada módulo de almacenamiento y la segunda módulo de disipación. Acaso si se observan combinaciones de curvas potenciales $t^{-\alpha}$, se podrían asumir respuestas potenciales ω^α en el dominio de la frecuencia. Al haber un único parámetro α de ajuste, ambas módulos seguirán comportamientos similares. Se hará ese ejercicio en un apartado inmediatamente posterior. Sin embargo, aquí surge la posibilidad de incorporar un segundo *spring-pot* en serie. Esta versatilidad de tener un segundo parámetro β podría ser aprovechada para de alguna manera independizar los comportamientos de la parte real y la imaginaria del módulo elástico complejo. Suponiendo que el orden del primer *spring-pot* α es más cercano a cero y el del segundo β más cercano a la unidad. Así, el primero tendrá una preponderancia elástica que influirá sobre el módulo de almacenamiento y el segundo actuará dominando el módulo de disipación. Este mismo razonamiento fue seguido por Schiessel en la modelización de polímeros [154]. Se ampliará este razonamiento en detalle en la sección 7.3, donde se propondrá un modelo de dos elementos en ensayos de viscoelasticidad en arterias in-vivo.

Se plantea entonces un modelo de Maxwell modificado con dos elementos fraccionales como muestra la figura 5.7.

Las tensiones en ambos elementos coinciden y están determinadas por

$$\sigma(t) = \sigma_1(t) = \mu_1 D^\alpha \epsilon_1 = \sigma_2 = \mu_2 D^\beta \epsilon_2$$

entonces las deformaciones resultan

$$\epsilon_1 = \frac{1}{\mu_1} D^{-\alpha} \sigma \quad \epsilon_2 = \frac{1}{\mu_2} D^{-\beta} \sigma$$

y sabiendo que $\epsilon = \epsilon_1 + \epsilon_2$ se escribe

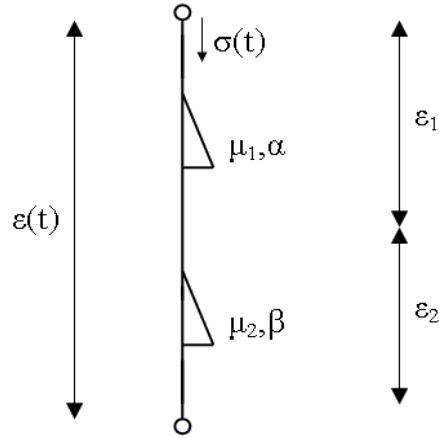
$$\epsilon = \frac{1}{\mu_1} D^{-\alpha} \sigma + \frac{1}{\mu_2} D^{-\beta} \sigma$$

Si se asume $\alpha > \beta$ y se deriva con orden α ambos miembros, se obtiene

$$\sigma + \frac{\mu_1}{\mu_2} D^{\alpha-\beta} \sigma = \mu_1 D^\alpha \epsilon$$

Suponiendo condiciones iniciales nulas y aplicando la transformada de Laplace, el módulo elástico complejo resulta

$$\frac{\sigma(s)}{\epsilon(s)} = \frac{\mu_2 s^\alpha}{s^{\alpha-\beta} + \frac{\mu_2}{\mu_1}}$$



MAXWELL MODIFICADO

Figura 5.7: Modelo modificado de Maxwell con dos componentes fraccionales.

Finalmente, y para hallar el módulo de relajación temporal, se aplica un escalón de deformación $\epsilon(s) = 1/s$ para escribir la tensión resultante

$$g(s) = \frac{\mu_2 s^{\alpha-1}}{s^{\alpha-\beta} + \frac{\mu_2}{\mu_1}}$$

que antitransformando resulta en la función Mittag-Leffler de dos parámetros:

$$g(t) = \mu_2 t^{-\beta} E_{\alpha-\beta, 1-\beta} \left(-\frac{\mu_2}{\mu_1} t^{\alpha-\beta} \right)$$

Para mostrar la influencia en los valores de α y β sobre las respuestas temporales y frecuenciales, se presenta la figura 5.8. Allí puede observarse la simulación para dos casos. El primero en puntos llenos donde los dos *spring-pots* tienen un orden similar con $\alpha=0.6$ y $\beta=0.4$. El segundo en puntos vacíos con valores realmente diferentes donde $\alpha=0.9$ y $\beta=0.1$. Note que a pesar de que en las respuestas temporales no se evidencian diferencias significativas, no sucede lo mismo en los módulos de almacenamiento y disipación. En la esquina superior derecha se observa claramente cómo en el caso donde los *spring-pots* tienen orden fraccionario próximo, los comportamientos de la parte real e imaginaria del módulo complejo siguen leyes similares, mientras que cuando los órdenes son extremos diferentes, las curvas se separan. Esta es la primera evidencia que muestra que la utilización de dos componentes fraccionarios permite independizar la real e imaginaria del módulo elástico complejo.

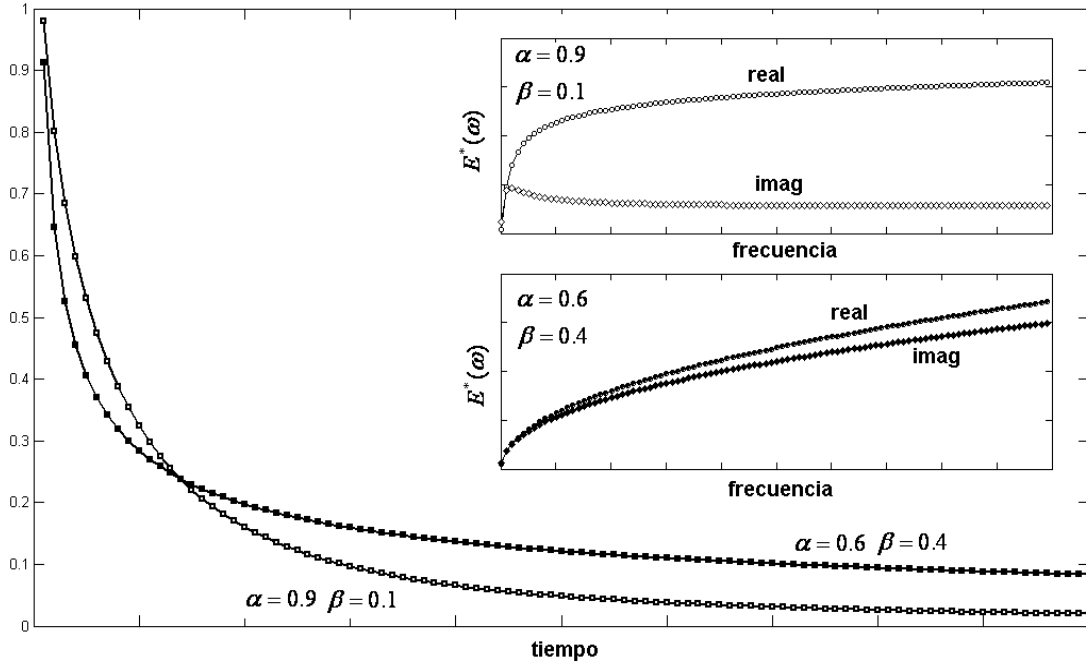


Figura 5.8: Respuesta temporal y frecuencial del modelo de Maxwell con dos elementos fraccionales de orden similar o diferente.

5.1.2. Modelos de Voigt y Maxwell de orden fraccional

Utilizando razonamientos similares a los empleados en las secciones anteriores, se presentan en las figuras 5.9 y 5.10 las posibles combinaciones para los modelos de Voigt y Maxwell con un componente fraccional.

5.1.3. Modelo SLS modificado

A continuación se formula la generalización del modelo SLS de la página 151, reemplazando al amortiguador por un *spring-pot*. Este modelo de 3 elementos se ha utilizado ampliamente como unidad estructural para describir diversos materiales, incluso biológicos. Recientemente, este tipo de generalización ha sido integrada a la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal de Fung para describir excitósamente la mecánica de válvulas aórticas [76]. Un esquema circuital del mismo puede observarse en la figura 5.11.

Siguiendo un razonamiento equivalente al del modelo SLS, la ecuación diferencial 5.3 ahora se convierte en una ecuación diferencial de orden fraccional

$$D^\alpha \epsilon = \frac{E_2}{\mu(E_1 + E_2)} \left(\frac{\mu}{E_2} D^\alpha \sigma + \sigma - E_1 \epsilon \right)$$

5.1. GENERALIZACIÓN FRACCIONAL

Modelos	Ecuaciones constitutivas	Módulo de relajación $g(t)$
	$\sigma + \frac{\eta}{\mu_1} D^{1-\alpha} \sigma = \eta D \varepsilon$	$\mu_1 t^{-\alpha} E_{1-\alpha, 1-\alpha} \left(-\frac{\mu}{\eta} t^{1-\alpha} \right)$
	$\sigma + \frac{\mu_1}{E} D^\alpha \sigma = \mu_1 D^\alpha \varepsilon$	$E E_\alpha \left(-\frac{E}{\mu_1} t^\alpha \right)$
	$\sigma + \frac{\mu_1}{\mu_2} D^{\alpha-\beta} \sigma = \mu_1 D^\alpha \varepsilon$	$\mu_2 t^{-\beta} E_{\alpha-\beta, 1-\beta} \left(-\frac{\mu_2}{\mu_1} t^{\alpha-\beta} \right)$

Figura 5.9: Modelos de Maxwell modificados.

Modelos	Ecuaciones constitutivas	Módulo de relajación $g(t)$
	$\sigma = \mu_1 D^\alpha \varepsilon + \eta D \varepsilon$	$\frac{\mu_1}{\Gamma(1-\alpha)} t^{-\alpha} + \eta \delta(t)$
	$\sigma = \mu_1 D^\alpha \varepsilon + E \varepsilon$	$\frac{\mu_1}{\Gamma(1-\alpha)} t^{-\alpha} + E$
	$\sigma = \mu_1 D^\alpha \varepsilon + \mu_2 D^\beta \varepsilon$	$\frac{\mu_1}{\Gamma(1-\alpha)} t^{-\alpha} + \frac{\mu_2}{\Gamma(1-\beta)} t^{-\beta}$

Figura 5.10: Modelos de Voigt modificados.

Para hallar el módulo elástico complejo, se aplica la transformada de Laplace suponiendo condiciones nulas:

$$E^*(s) = \frac{\sigma(s)}{\varepsilon(s)} = (E_1 + E_2) \frac{s^\alpha + \frac{E_1 E_2}{\eta(E_1 + E_2)}}{s^\alpha + \frac{E_2}{\eta}} \quad (5.10)$$

Colocando un escalón como deformación $\varepsilon(t) = u(t) \xrightarrow{L} 1/s$ y antitransformando, el módulo de amortiguamiento resulta

$$g(t) = E_1 + E_2 E_\alpha \left(-\left(\frac{t}{\tau}\right)^\alpha \right), \quad \tau = \frac{\mu}{E_2}, \quad t > 0 \quad (5.11)$$

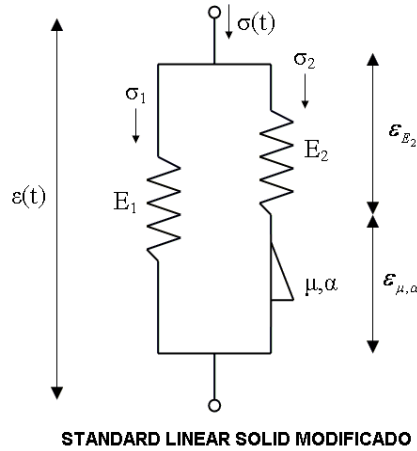


Figura 5.11: Modelos SLS modificado.

donde E_α es la función Mittag-Leffler de un parámetro.

A pesar de que este modelo puede parecer muy simple, el mismo posee algunas propiedades temporales y frecuenciales interesantes de analizar. En primera instancia y al igual que el modelo SLS original, presenta curvas de relajación y *creep* acotadas. Por ejemplo, del módulo de relajación de la ecuación 5.11 pueden inferirse estos puntos extremos. Los valores de las constantes elásticas de los dos resortes ideales E_1 y E_2 determinan el pico de relajación luego del escalón en deformación y la asíntota del equilibrio. La incorporación del parámetro α del *spring-pot* le brinda gran versatilidad a la curva de relajación para que la misma descienda muy lentamente. Esta ventaja será muy favorable en materiales biológicos que presenten relajaciones largas. En el caso extremo donde $\alpha = 1$, el *spring-pot* se transforma en un amortiguador viscoso y la función Mittag-Leffler se transforma en la función exponencial simple de la ecuación 5.5.

Siguiendo con el análisis de la respuesta en frecuencia, el $E^*(s)$ de la ecuación 5.10 puede analizarse en módulo en función del parámetro α . Construyendo un diagrama de Bode con un eje doble logarítmico, se podría observar la influencia de los polos y los ceros de $E^*(s)$. En el caso del modelo SLS original, el cero simple de la ecuación 5.4 impondría un crecimiento de 20dB/dec a partir de la frecuencia $\omega = \eta(E_1 + E_2)/E_1 \cdot E_2$ que se atenuaría a partir de la frecuencia impuesta por el polo $\omega = \eta/E_2$ [59]. Podría demostrarse siguiendo razonamientos simples que la pendiente de crecimiento en este gráfico logarítmico se modifica en función del valor de α . El caso extremo donde la pendiente resulta 20dB/dec es cuando $\alpha = 1$ y el *spring-pot* se transforma en un amortiguador viscoso. Así como los tejidos biológicos presentan módulos de relajación más asimilables a funciones potenciales que a una función exponencial, esta coherencia se refleja también en sus módulos elásticos complejos que tienen típicamente respuestas con un *plateau* donde la elasticidad del material resulta relativamente independiente de la frecuencia.

Tanto las respuestas temporales como frecuenciales descriptas se simulan para varios

5.1. GENERALIZACIÓN FRACCIONAL

valores de α en la figura 5.12 donde se verifican estas afirmaciones.

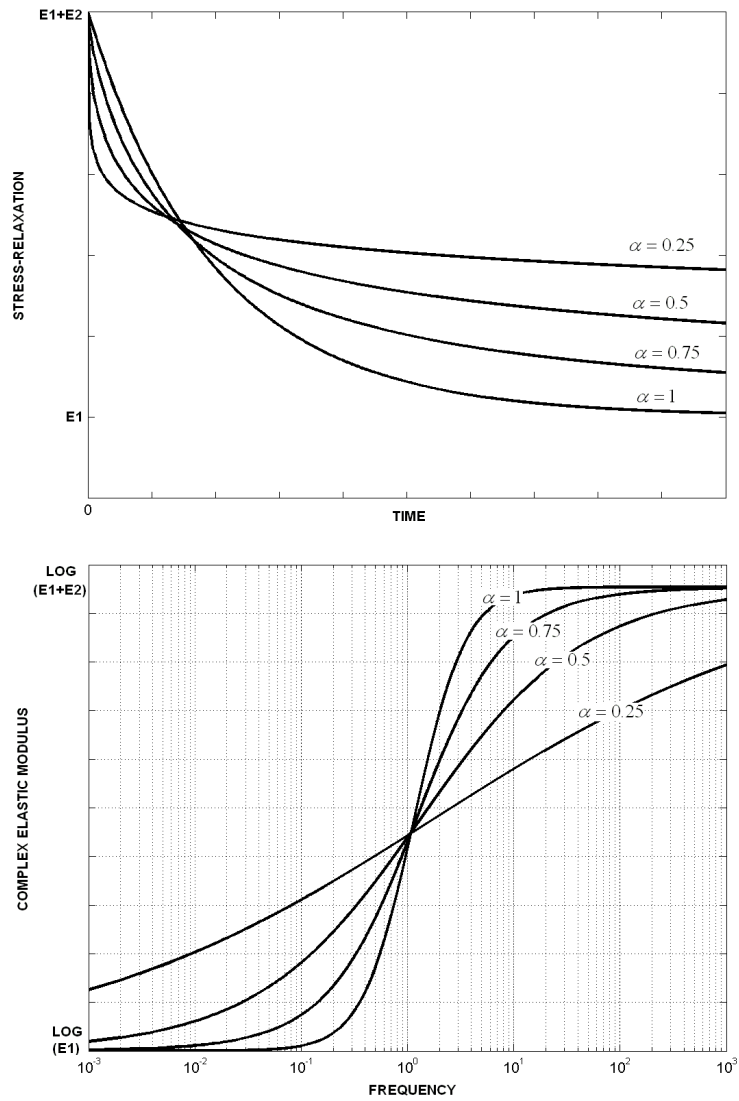


Figura 5.12: Módulo de relajación y elástico complejo para el modelo SLS modificado con $E_1 = E_2 = \mu = 1$.

Capítulo 6

Análisis temporal in-vitro

6.1. Resumen del capítulo

La pared arterial, en términos de viscoelasticidad, revela en ensayos uniaxiales de relajación descensos muy importantes en los primeros segundos y muy lentos hasta alcanzar el equilibrio. En el dominio de la frecuencia, el módulo complejo es coherente con estos hallazgos temporales y presenta una morfología que puede ser asumida como una función de crecimiento asintótico potencial. La teoría de viscosidad cuasi-lineal fue utilizada con éxito en este tipo de tejidos. La misma propone escribir a la tensión en cada instante como la convolución entre una función de relajación normalizada y una función elástica dependiente del estiramiento. Fung propuso una función de relajación, basada en un espectro continuo, que permite describir ensayos uniaxiales con las características mencionadas en arterias. Sin embargo, esta función de relajación que cuenta con 3 parámetros, fue desarrollada en forma arbitraria y no puede ser implementada con un número finito de elementos discretos en un modelo concentrado.

La teoría de cálculo fraccional permite extender derivadas e integrales a un orden fraccionario. En este capítulo, se propone modificar un modelo de Voigt utilizando un resorte ideal (E) y un *spring-pot* de constante μ y orden fraccionario α . Este último elemento, basado en la teoría de derivadas fraccionales, permite interpolar mediante el orden α como parámetro, entre un elemento elástico puro $\alpha = 0$ y uno viscoso puro $\alpha = 1$. El estudio consiste en desarrollar un modelo matemático original basado en esta teoría fraccional para describir las propiedades biomecánicas de la pared arterial.

Cuatro probetas arteriales fueron escindidas de segmentos de aorta en humanos. Siguiendo un protocolo de ciclado específico con 3 niveles de tensión máxima, se registraron relajaciones de una hora para cada una. Se propuso una función de relajación basada en un modelo fraccional con 3 parámetros: el orden fraccional α , la asíntota de equilibrio E y la constante de proporcionalidad del *spring-pot* μ . Utilizando la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal de Fung e integrando esta función de relajación, se ajustaron los parámetros viscoelásticos del modelo siguiendo un criterio de cuadrados mínimos. Los resultados muestran que las curvas de relajación fueron naturalmente seguidas por las respuestas potenciales propias del modelo

de Voigt modificado propuesto. Los errores cuadráticos medios no superaron en ningún caso el 2%. Valores de $\alpha \sim 0,2 - 0,3$ confirman la predominancia en la función elástica de estas arterias y la pertinencia del modelo fraccional propuesto. Mayores niveles de tensión disminuyeron la asíntota E e incrementaron la constante de proporcionalidad μ , en concordancia con las curvas observadas. En conclusión, el modelo fraccional se mostró adecuado para adaptar las curvas de relajación en aorta, permitiendo además adoptar un modelo de parámetros concentrados con elementos que pueden permitir un abordaje fisiológico y estructural del tejido. No sólo las curvas de relajación estimadas naturalmente por el modelo incluyen funciones potenciales, sino que un análisis en frecuencia permitiría predecir un módulo elástico complejo de características coherentes a las observadas en otros reportes.

6.2. Posicionamiento del problema

Comprender los cambios viscoelásticos arteriales y sus relaciones con las propiedades del material biológico que las componen puede proveer información valiosa sobre el comportamiento funcional del tejido [11]. Para describir la respuesta mecánica de la pared arterial in-vitro, se pueden utilizar ensayos uniaxiales muy comunes en el laboratorio [84]. Ensayos típicos de tensión y deformación escalonados permiten evaluar las propiedades estáticas del material, mientras que ensayos de fluencia (*creep*) y relajación (*stress-relaxation*) incorporan las propiedades dinámicas dependientes del tiempo (págs, 126, 130, 143, 150, 152). Comúnmente, un ensayo de relajación consiste en someter al material a un estiramiento en forma de rampa de carga a una velocidad finita constante seguida de un período de relajación largo donde el estiramiento se mantiene constante y la fuerza que ejerce el material hasta el equilibrio es registrada. Cartílagos, tendones y otros tejidos blandos son relativamente insensibles a la velocidad de la rampa en la fase de carga [74, 120, 147] y presentan curvas con un pico al final de la rampa que luego descienden rápidamente hacia una asíntota de equilibrio pero requieren un tiempo considerable en relajar [107].

Varios modelos constitutivos en una dimensión fueron propuestos para ajustar estas curvas de relajación en tejidos blandos, incluyendo aquellos basados en la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal de Fung [84] (sección 4.8.3). Este enfoque, aplicado con éxito a este tipo de materiales biológicos [120, 1, 87, 151, 166], fue inspirado en su relativa independencia frecuencial, producto de una insensibilidad viscoelástica marcada para diferentes velocidades de rampa de carga, equivalente a una estabilidad del módulo de disipación dentro de un rango amplio de frecuencias en el espectro. Esta teoría sugiere que la tensión dinámica en un material puede ser explicada como la convolución de una función de relajación normalizada $G(t)$ y una función elástica no lineal σ^e dependiente del estiramiento λ (ecuación 4.18, pág.137). Fung propuso una función de relajación con 3 parámetros asumiendo un espectro continuo con una respuesta en frecuencia casi plana dentro de un rango amplio (figura 4.14, pág.142). Sin embargo, esta función de relajación arbitraria no puede ser representada con un número finito de elementos en un modelo de parámetros concentrados y carece de una asociación atractiva entre los parámetros y las estructura del tejido.

En conocidos experimentos dinámicos, Hardung [101] y Bergel [30, 29] han demostrado

6.2. POSICIONAMIENTO DEL PROBLEMA

la respuesta asintótica plana del módulo elástico complejo en arterias para frecuencias por encima de $\sim 2\text{Hz}$. Estos resultados fueron validados por nuestro grupo de trabajo en ovejas instrumentadas crónicamente [89]. Esta respuesta en frecuencia, donde la componente viscosa no es dependiente de la velocidad de oscilación en un rango amplio de frecuencias, es coherente con relajaciones temporales muy largas [107]. Como fue remarcado por Fung y eventualmente por Westerhof y Noordergraaf [174], los modelos de Kelvin-Voigt resultaron incapaces de ajustar estas curvas en tiempo y frecuencia en arterias. De hecho, el primero propone incorporar infinitos elementos al modelo y estos últimos utilizan una generalización donde aseguran que es necesario una gran cantidad de combinaciones de componentes, sin una lógica estructural concisa, para que los ajustes sean adecuados. Sin embargo, todos reconocen que contar con un modelo de parámetros concentrados, donde el número de elementos sea el menor posible, es un objetivo primordial para permitir asociar a los parámetros del modelo con las características del tejido bajo estudio. El desafío consiste en respetar la no linealidad de la respuesta de tensión deformación, utilizar ecuaciones diferenciales sencillas de ajustar y del menor orden posible y permitir un análisis del módulo complejo en el dominio frecuencial.

En este capítulo se desarrolla un modelo matemático basado en los principios del cálculo fraccional para describir las propiedades mecánicas en segmentos de pared arterial. Toda la base matemática fue desarrollada en el capítulo 2 y 3. Los modelos de orden fraccional fueron tradicionalmente restringidos a estudiar propiedades viscoelásticas en polímeros [109, 20, 77, 81], pero recientemente han sido aplicados con éxito en tejidos biológicos [71, 163, 75]. Las propiedades mecánicas de polímeros y biomateriales son habitualmente representadas por ecuaciones diferenciales lineales, desarrolladas a partir de modelos físicos que incluyen tradicionalmente resortes y amortiguadores [174, 167, 122, 78, 51]. Un nuevo tipo de elemento denominado *spring-pot* (resorte-amortiguador) puede ser incorporado a estas ecuaciones con conceptos de cálculo fraccional utilizando derivadas que no estén más restringidas a un orden entero. El comportamiento de este nuevo elemento fraccional es intermedio entre el de un resorte puro que sigue la Ley de Hooke y un amortiguador viscoso ideal. Si en un elemento elástico puro, la tensión σ y la deformación ϵ están relacionadas a través de una constante E : $\sigma(t) = E.\epsilon(t) = E.D^0\epsilon(t)$; y en un amortiguador viscoso puro por la primera derivada de la deformación a través de la constante viscosa μ : $\sigma(t) = \mu.\dot{\epsilon}(t) = \mu.D^1\epsilon(t)$; un *spring-pot* introduce la posibilidad de interpolar gradualmente estos comportamientos extremos variando el orden α entre ambos: $\sigma(t) = \mu.D^\alpha\epsilon(t)$ con $1 > \alpha > 0$. Si el orden $\alpha = 0$ el comportamiento es elástico puro y si $\alpha = 1$ es viscoso puro.

El proceso de relajación temporal en modelos que utilizan este nuevo elemento siguen leyes del estilo $t^{-\alpha}$ y permiten cierta independencia en frecuencia con espectros que se ajustan a funciones potenciales del estilo ω^α . Ambos comportamientos son justamente los hallados en arterias. Los modelos fraccionales han mostrado una gran eficiencia en ajustes del módulo elástico complejo para varias décadas y en diferentes materiales [109, 20, 71]. Este ajuste frecuencial resulta coherente con largas relajaciones de hasta horas, que pueden conseguirse fácilmente con este tipo de modelos. Además, la teoría de orden fraccional incluye intrínsecamente el concepto de una memoria que se desvanece con el grado adoptado y que

resulta completamente consistente con las características viscoelásticas de tejidos blandos (ver pág.85). Finalmente es importante destacar que los modelos fraccionales pueden ser representados en circuitos mecánicos para que cada componente pueda ser físicamente interpretado o en última instancia hasta asociarlos a complejas estructuras reológicas presentes en materiales biológicos (ver pág. 156).

En este capítulo se propone una alternativa a la función de relajación de Fung, basada en un modelo de orden fraccional y que será integrada a la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal. El modelo propuesto con 3 parámetros está basado en la estructura de un modelo de Voigt modificado (pág. 5.10). La ecuación constitutiva se aplica para describir relajaciones de una hora, a tres niveles de tensión diferentes, en ensayos uniaxiales realizados in-vitro sobre arterias humanas. Se investiga además la sensibilidad de los parámetros luego del ajuste y la interpretación física de los mismos. La hipótesis de trabajo plantea que estos modelos fraccionales podrán, integrados dentro de la teoría viscoelástica cuasi-lineal, describir más eficazmente las curvas de relajación en arterias. Los mismos utilizarán un número reducido de parámetros, físicamente interpretables y de fácil ajuste. Se aprovecha además el carácter potencial de las curvas de relajación temporales y las precedidas en el dominio de la frecuencia, ligadas a la relativa independencia viscoelástica con respecto a las tasas de deformación, propia de estos modelos y coherente con el comportamiento de la pared arterial.

6.3. Abordaje experimental

A partir de 4 donantes (3 hombres y una mujer de edades entre 42 y 51 años) fallecidos por causas no ligadas directamente a enfermedades vasculares, se escindieron segmentos de aorta ascendente. Todas las muestras fueron obtenidas luego de obtener el consentimiento necesario requerido por la legislación vigente y de acuerdo al protocolo establecido y aprobado por el comité de ética del Hospital Puerta de Hierro en Madrid, España. Los segmentos fueron cortados e inmediatamente congelados a -80°C . Los ensayos fueron realizados entre los 2 y 10 días posteriores, descongelándolos en un baño a temperatura ambiente. Se ha demostrado que el congelamiento y descongelamiento con procedimientos controlados no modifican significativamente el comportamiento mecánico de los tejidos [141, 38, 35].

De cada segmento de aorta fue escindido un espécimen representativo. Cada espécimen, de ahora en adelante denominado probeta, consiste en un corte en dirección circunferencial en forma de hueso de ancho nominal de 2mm y alto de 10mm (ver figura 6.2). El espesor es el original del segmento. La forma de hueso permite un agarre más sólido y eficiente de las tenazas que lo sujetan durante el ensayo. La forma del molde es estándar y se basa en un soporte cortante en acero filoso especialmente diseñado. Los diámetros de las arterias in-vivo eran de 24 a 35mm y los espesores medidos con calibre de 2.00 a 2.25mm. Los detalles de la instrumentación en materiales biológicos pueden hallarse en trabajos recientes del laboratorio de ensayo de materiales [15]. Dos tenazas de acero inoxidable sujetan a la probeta desde sus extremos en forma de hueso para ser adosadas al instrumento de ensayo electromecánico Instron 4411, equipado con una celda de carga de 10N. Las probetas

6.3. ABORDAJE EXPERIMENTAL



Figura 6.1: Esquema del protocolo de ensayo de relajación en 3 niveles de tensión, junto con los ciclos de acondicionamientos. Las señales de deromación en forma de diente de sierra se realizaron con rampas a una tasa de deformación ascendente y descendente de 0.03 mm/s.

fueron sumergidas en una solución fisiológica dentro de una cámara plástica transparente y mantenidas a una temperatura de 37°C controlada ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) por un sistema de termocupla ubicado a $<4\text{mm}$ de la muestra (Unitronic 6320200). La longitud del segmento fue medida por un transductor integrado al equipo con una precisión de 0.001mm.

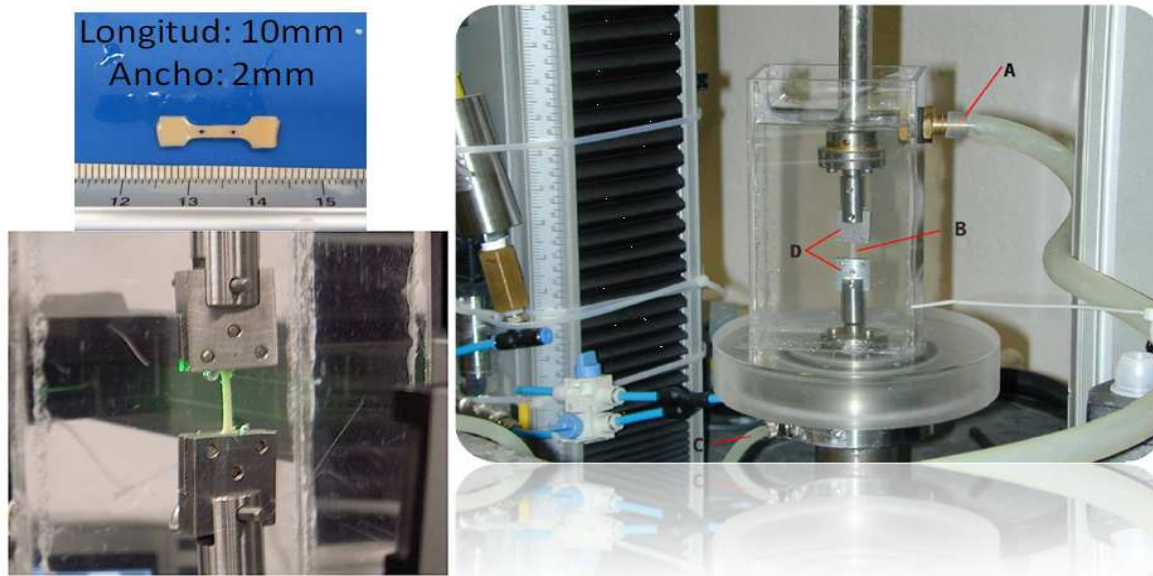


Figura 6.2: Fotografías de las probetas y los equipos para realizar el ensayo de tracción. A: Manguero por donde se mantiene el líquido a temperatura controlada. B: probetas. C: Grampas de agarre.

Los ensayos uniaxiales siguieron un protocolo de 3 niveles de carga esquematizados en la figura 6.1. En todos los casos se respetaron 3 niveles de carga establecidos como BAJO (0.025 MPa), Medio (0.05 MPa) y ALTO (0.1 MPa). Los mismos fueron seleccionados para cubrir rangos fisiológicos observados frecuentemente in-vivo y cubrir completamente las regiones no lineales de la curva tensión-deformación.

Las rampas de carga y descarga impuestas en los estiramientos del precondicionamiento fueron siempre a una tasa de 0.03 mm/s. En los registros de relajación se incluyó la última rampa de cada experimento para cada nivel de tensión (luego de los 3 ciclos de precondicionamiento) junto con una hora completa de relajación [44]. La frecuencia de muestreo de la adquisición digital se estableció en $f_s = 10\text{Hz}$ y fue reducida a $f_s = 0.05\text{Hz}$ durante el posprocesamiento utilizando una función de submuestreo basada en un filtro del Chebichef de tipo I de orden 8, incluido en la función *decimate* de Matlab®.

La extensión inicial de la probeta L_0 (*unstressed*) fue definida como el largo para el cual el espécimen comienza a ofrecer una resistencia perceptible. Si las tenazas se acercan por debajo de los 10mm de longitud iniciales, la probeta comienza a acurrucarse y el equipo ofrece valores de tensión erróneos. Al comenzar el estiramiento, se registra un momento específico donde claramente la curva tensión-estiramiento muestra un codo y la celda de carga comienza a registrar tensiones positivas. Este punto es el elegido como referencia L_0 . El estiramiento λ fue definido como la longitud actual L sobre la inicial: $\lambda(t) = L(t)/L_0$. La deformación ϵ se define como el estiramiento incremental con respecto a la longitud inicial (ver pag 136):

$$\epsilon = \frac{\Delta L(t)}{L_0} = \frac{L(t) - L_0}{L_0} = \lambda(t) - 1$$

Asumiendo un volumen constante de la probeta, la tensión verdadera en MPa se calcula como

$$\sigma(t) = \frac{F}{S_0} \lambda(t)$$

donde F es la carga medida y S_0 es el área seccional inicial calculada como $2\text{mm} \times h$ (h =espesor).

6.3.1. Modelos constitutivos y adaptación de parámetros

De acuerdo a la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal y asumiendo condiciones de tensión inicial nulas, la tensión de un tejido en cualquier instante puede calcularse como la convolución de la función de relajación normalizada $G(t)$ (con $G(0^+) = 1$) y la función elástica no lineal que depende de la deformación $\sigma^e(\epsilon)$:

$$\sigma(t) = G(t) * \sigma^e(\epsilon) = \int_{-\infty}^t G(t - \tau) \frac{\partial \sigma^e(\epsilon)}{\partial \epsilon} \frac{\partial \epsilon(\tau)}{\partial \tau} d\tau, \quad t > 0 \quad (6.1)$$

donde $\epsilon(t)$ es la deformación instantánea y el asterisco indica la operación de convolución.

6.3. ABORDAJE EXPERIMENTAL

En este caso, se propone una función de relajación $G(t)$ de la forma

$$G(t) = C + D.t^{-\alpha} \quad (6.2)$$

donde la constante C define el equilibrio asintótico para $t \rightarrow \infty$, D es una constante de proporcionalidad y α es el orden que modula la relajación de la función potencial. Como se observa en la ecuación 6.2, la misma no está definida para $t = 0$. La normalización exigida por la teoría de Fung se realizará sobre la asíntota C y se detallará más adelante.

La función de relajación 6.2 que se incluirá en la ecuación 6.1 no es arbitraria. La misma puede ser derivada de un modelo de orden fraccional. Esta generalización permite incorporar una función de relajación simple a la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal y mantener un alto grado de flexibilidad con respecto al enfoque teórico [76]. Anteriormente, dentro de nuestro grupo de trabajo, se han adoptado modelos no lineales con elementos en paralelo que descomponen a la tensión total de la pared arterial en diferentes componentes estructurales [13, 9, 24, 12]. Siguiendo esta iniciativa, se estudia a continuación un modelo de Voigt modificado, compuesto por un resorte ideal de constante elástica E y un elemento fraccional *spring-pot* de constante μ y orden fraccional α :

$$\sigma(t) = E.\epsilon(t) + \mu.D^\alpha\epsilon(t) \quad (6.3)$$

donde el operador D^α describe una derivada de orden fraccional con $1 > \alpha > 0$, definida por Riemann y Liouville (ver sección 2.4.2 en la pág.40) como

$$D^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^\alpha} d\tau$$

donde Γ es la función Gamma de Euler. Utilizando esta definición y el modelo de la ecuación 6.3, la respuesta $g(t)$ a un escalón ideal de deformación $\epsilon(t) = u(t) = 1, t > 0$ resulta (ver figura 5.10, pág.161):

$$g(t) = E + \frac{\mu}{\Gamma(1-\alpha)} t^{-\alpha} \quad (6.4)$$

Observe la similitud entre la función de relajación propuesta para ser incorporada al modelo (6.2) y la resultante de un análisis del circuito de Voigt modificado en la ecuación 6.4.

Para completar la integral de la ecuación 6.1 es necesario proponer una función elástica σ^e . Como función elástica en arterias, se propone una curva exponencial que represente la no linealidad observada en las curvas típicas $\sigma - \epsilon$ [121], de la forma

$$\sigma^e(t) = A.(e^{B.\epsilon} - 1) \quad (6.5)$$

donde los parámetros A y B deben ser ajustados a partir de los datos medidos. La derivada parcial de la ecuación 6.5 con respecto a ϵ resulta

$$\frac{\partial \sigma^e(\epsilon)}{\partial \epsilon} = A.B.e^{B.\epsilon} \quad (6.6)$$

Los datos de fuerza medidos por el instrumento en el ensayo de relajación se dividen en dos fases. La fase de la rampa de carga, a una tasa de deformación constante $[\gamma] = \text{seg}^{-1}$, donde

$$\frac{\partial \epsilon}{\partial t} = \gamma, \quad t_p > t > 0 \quad (6.7)$$

que culmina con un pico de tensión (para $t = t_p$) en el momento en que comienza la fase propia de la relajación, donde como la deformación se mantiene constante resulta

$$\frac{\partial \epsilon}{\partial t} = 0, \quad t > t_p \quad (6.8)$$

Las ecuaciones 6.8 y 6.7 se integran junto con 6.6 y la función $G(t)$ de la ecuación 6.2 en la ecuación de convolución 6.1. Para la estimación de los parámetros A, B, C, D, α , se minimiza el error entre la tensión del modelo y la calculada a partir de las mediciones incluyendo ambas fases: la rampa de carga y la relajación. El problema de minimización se resuelve con el algoritmo de Levenberg-Marquardt implementado en Matlab® con la función *lsqcurvefit* y la ecuación 6.4 se integra numéricamente con la función *quad*. La función de ajuste requiere de valores iniciales para los parámetros y permite ingresar restricciones en los valores máximos y mínimos de los mínimos durante la adaptación. Como la función de relajación propuesta en el modelo posee una discontinuidad en $t = 0$, se comienza con el valor más pequeño de tiempo en la primera muestra.

Antes de comenzar la adaptación, los valores de los parámetros A y B se calculan ajustando la función exponencial de la ecuación 6.5 en la fase de carga. Durante la adaptación, estos valores se establecen como condiciones iniciales y se les permite variar solamente dentro de un rango del 10%, suponiendo que durante la fase de relajación de una hora permanecen estables. Teóricamente estos valores deberían permanecer constantes en los 3 niveles de tensión propuestos.

Los valores iniciales de los otros tres parámetros C, D, α que conforman la función de relajación $G(t)$ deben ser establecidos con detenimiento antes de comenzar el proceso de ajuste. La función $G(t)$ debe estar normalizada a su valor inicial (máximo, ya que es una función monótonamente decreciente) de modo que $G(0^+) = 1$. En la función propuesta esto presenta una dificultad ya que la misma tiene una discontinuidad para $t = 0$. Asimismo, en términos prácticos operacionales, el valor pico de tensión que se registra en el momento donde culmina la rampa de carga y comienza la relajación $t = t_p$ es normalmente impreciso y ruidoso. Esto se debe a que mecánicamente es un punto muy vulnerable donde el mecanismo de arrastre se detiene y la situación es propensa de presentar oscilaciones. Como el objetivo es preservar la similitud entre la $G(t)$ propuesta y la analizada a partir del modelo de Voigt modificado, en vez de normalizar la curva al valor pico, se la normaliza a la asíntota para $t \rightarrow \infty$. Se calcula el valor de tensión para $t = 1h$ y se lo normaliza al pico. Ese es el valor inicial de la constante C , que como puede observarse en la ecuación 6.2, determina la asíntota de relajación. Al valor de C resulta siempre menor a la unidad y se lo restringe en rangos del 10% durante el algoritmo de adaptación.

En todos los casos, el valor para D comienza en 0.5 y se le impone mantenerse positivo durante la adaptación. El valor inicial para el orden fraccionario es de $\alpha = 0.5$ y se imponen sus cotas entre $1 > \alpha > 0$.

6.4. RESULTADOS

Para evaluar la calidad del ajuste, se calcula el error cuadrático medio en porcentaje (LSE) como

$$LSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [\sigma_{\text{medido}}(i) - \sigma_{\text{modelo}}(i)]^2}{\sum_{i=1}^n \sigma_{\text{medido}}^2(i)}} \quad (6.9)$$

y en valor absoluto (RMSE) definido por

$$RMSE = \frac{1}{\sigma_{\text{MÁX}}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [\sigma_{\text{medido}}(i) - \sigma_{\text{modelo}}(i)]^2}{n}} \quad (6.10)$$

Finalmente, se realiza un análisis de la sensibilidad de los parámetros resultantes luego de la adaptación. En este sentido se calcula el RMSE en función de cada parámetro de la función de relajación en torno a su valor óptimo, dejando los otros dos constantes. Las curvas de sensibilidad permiten verificar la existencia de un mínimo en función del error.

6.3.2. Análisis estadísticos

Los resultados de los parámetros viscoelástico se calculan agrupados en $\text{media} \pm \text{desvío}$ para cada uno de los 3 niveles de tensión BAJO-MEDIO-ALTO. La comparación entre grupos se realiza con un test ANOVA seguido por el test *post-hoc* de Tukey-Kramer (JMP software for the Apple Macintosh; SAS Institute, Cary, NC).

6.4. Resultados

La tensión verdadera en función de la deformación para cada probeta y a cada nivel de tensión se observan en la figura 6.3. En todos los casos se observa la típica morfología no lineal en forma de J, confirmando que los valores de tensión y deformación seleccionados incluyen ampliamente los rangos fisiológicos. Asimismo, se perciben leves diferencias de corrimiento en algunos casos, donde las curvas de una misma probeta a diferentes valores de tensión no se superponen completamente.

Un ejemplo representativo del ajuste temporal durante las fases de carga (rampa) y relajación se dibuja en la figura 6.4. Por debajo se grafica el error (a escala) como la diferencia entre la tensión verdadera registrada y la predicción del modelo luego de la adaptación. Los errores más importantes se registran durante la rampa de carga. Se evidencia un ajuste muy adecuado durante la fase de una hora de relajación, destacado en el centro de la figura. La función de descenso en todos los casos se adecúa a la forma potencial predicha por el modelo.

Los valores de todos los parámetros y sus promedios se observan en la figura 6.6 y numéricamente en la tabla de la figura 6.5. Para cada probeta y a cada nivel de tensión, los errores porcentuales LSE no superaron nunca 2%. La magnitud del error no dependió del

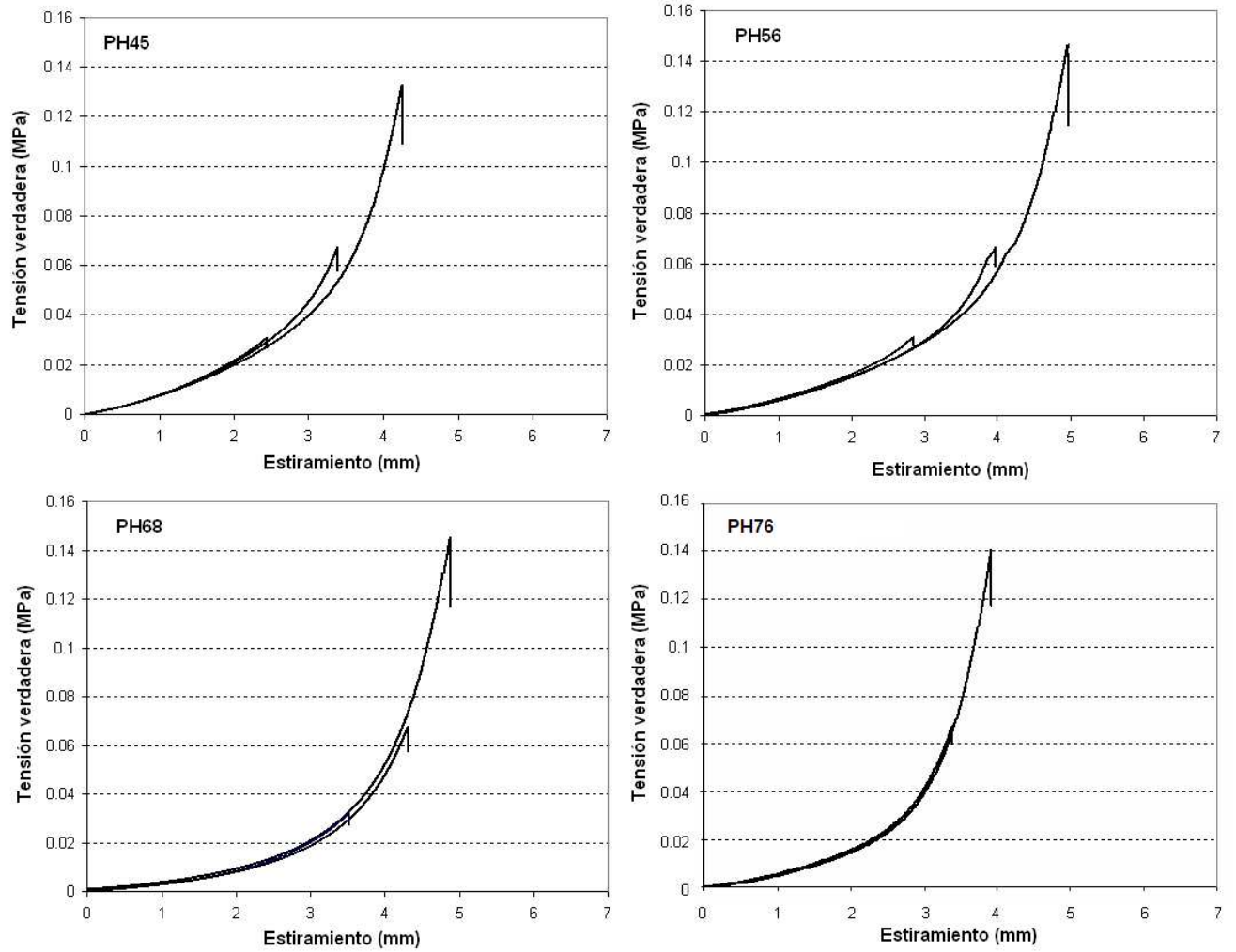


Figura 6.3: Curvas tensión-estiramiento para las cuatro probetas estudiadas en 3 niveles de tensión cada una. La puesta a cero de la longitud inicial L_0 fue realizada respetando los codos donde el material comenzaba a presentar fuerzas perceptibles.

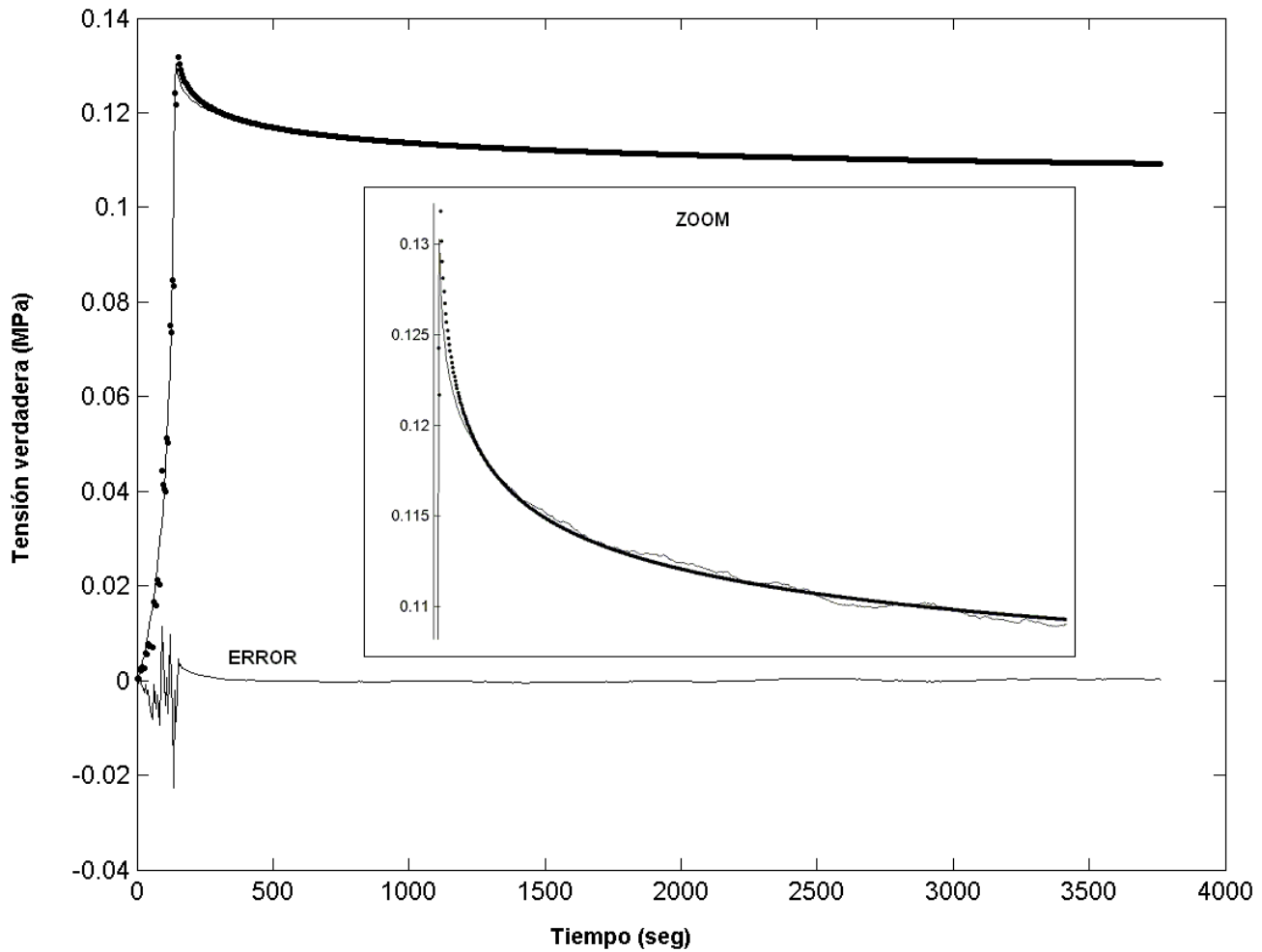


Figura 6.4: Ejemplo de una adaptación de la curva de relajación para una probeta representativa. En línea continua se observa la medición durante la rampa de carga y 1-hora de relajación. En puntos gruesos se observan los resultados del modelo. En el centro de la figura se amplía la zona crítica de la curva para mostrar el adecuado grado de alcance del ajuste. Por debajo se grafica el error, como la diferencia entre la tensión medida y la que predice el modelo con los parámetros ajustados.

Specimen	Stress level	A (MPa)	B	C	D (seg ^α)	α	LSE	RMSE
PH45	BAJO	8.6E-03	5.54	0.876	0.434	0.150	9.5E-03	2.7E-04
	MEDIO	5.6E-03	6.66	0.867	0.507	0.101	7.7E-03	4.5E-04
	ALTO	3.1E-03	8.18	0.829	0.608	0.205	1.2E-02	1.4E-03
PH56	BAJO	8.7E-03	5.17	0.892	0.333	0.192	8.1E-03	2.2E-04
	MEDIO	4.2E-03	6.89	0.898	0.438	0.124	1.1E-02	6.4E-04
	ALTO	2.0E-03	8.40	0.780	0.741	0.124	1.4E-02	1.6E-03
PH68	BAJO	2.4E-03	7.91	0.892	0.288	0.218	8.6E-03	2.4E-04
	MEDIO	9.9E-04	9.79	0.830	0.486	0.097	1.2E-02	6.9E-04
	ALTO	8.0E-04	11.31	0.736	0.517	0.156	1.4E-02	1.6E-03
PH76	BAJO	5.5E-03	6.29	0.926	0.179	0.261	8.2E-03	2.4E-04
	MEDIO	2.1E-03	9.59	0.878	0.313	0.172	8.5E-03	5.0E-04
	ALTO	1.1E-03	11.58	0.825	0.545	0.259	1.4E-02	1.7E-03

Figura 6.5: Parámetros viscoelásticos.

nivel de tensión. Sin embargo, los parámetros siguieron comportamientos diferentes con los 3 niveles de tensión impuestos en el protocolo de medición. El valor de la constante C se mantuvo estable entre los niveles BAJO y MEDIO y disminuyó para el ALTO ($p < 0.05$). La constante D tendió a incrementarse con la tensión ($p < 0.05$ nivel ALTO con respecto al bajo) mientras que el orden fraccional resultó estable entre 0.1 y 0.3 sin diferencias significativas. En cuanto a los coeficientes de la función elástica, la constante de proporcionalidad A decrementó y la exponencial B se incrementó con niveles de tensión mayores, llegando a ser significativas entre el nivel ALTO y el BAJO ($p < 0.05$).

En el análisis de sensibilidad de los coeficientes de la función de relajación, se observan mínimos por simple inspección para cada uno, manteniendo el resto constantes (ver el ejemplo para la probeta PH76 en el nivel ALTO de tensión en la figura 6.7). Note que la escala del error absoluto RMSE es la misma para cada gráfico. Así se confirma que los mínimos en torno al valor óptimo hallado por el algoritmo son de una relevancia similar.

6.4. RESULTADOS

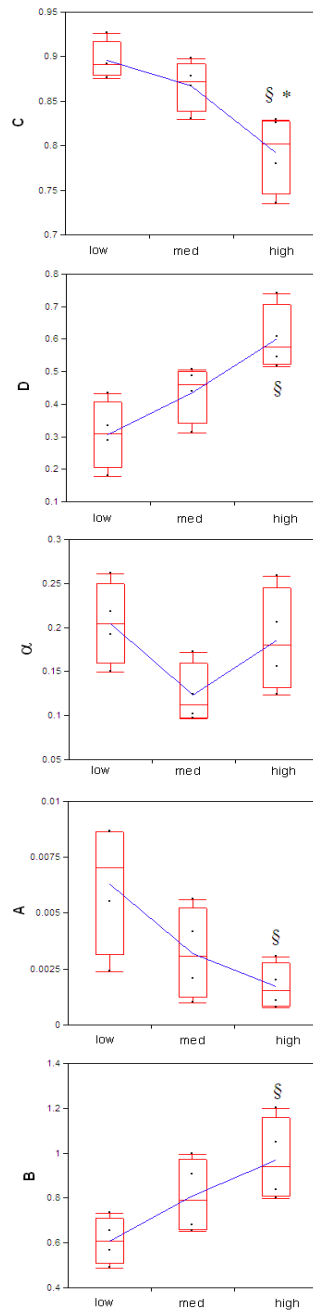


Figura 6.6: Resultado de los coeficientes de la función elástica $\sigma^e = A(e^{B\epsilon}-1)$ y de relajación $G(t) = C + D.t^{-\alpha}$ luego del ajuste de parámetros por método de cuadrados mínimos.

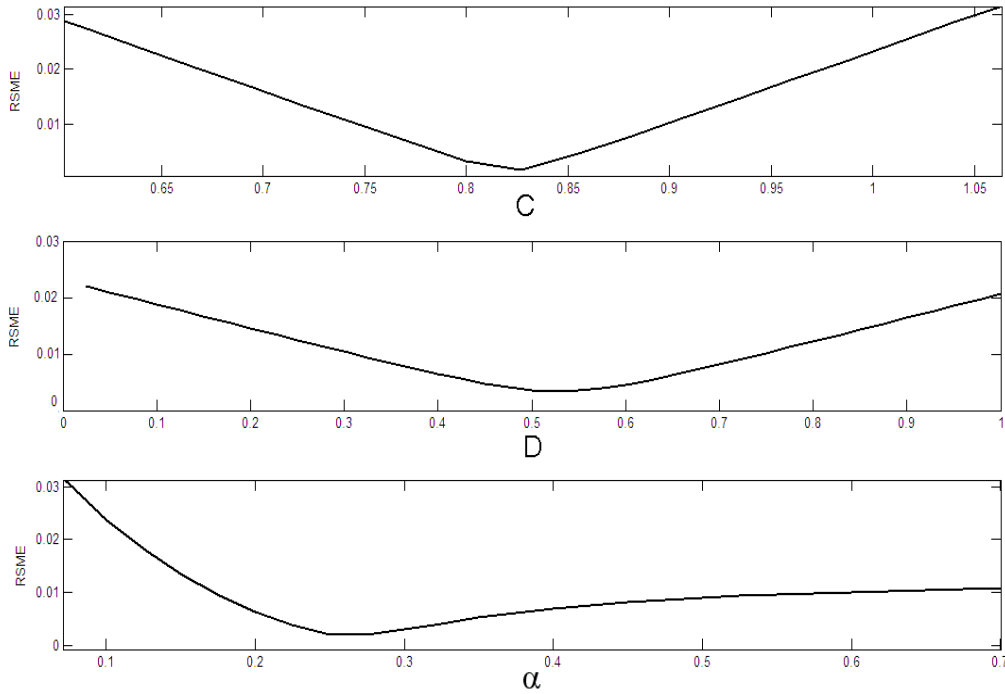


Figura 6.7: Sensibilidad de los parámetros de la función de relajación, manteniendo el resto constante. Probeta PH76, nivel de tensión ALTO. RMSE: error cuadrático medio absoluto. Se observa un mínimo en cada uno de los parámetros ajustados alrededor del valor hallado por el algoritmo de ajuste.

6.5. Discusión

En este estudio se aplicó la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal para describir ensayos de relajación en aortas humanas. Se formuló una implementación alternativa a la función de relajación $G(t)$ propuesta por Fung que puede ser asociada a un análisis de un modelo viscoelástico de orden fraccional. El modelo fraccional de Voigt modificado mostró predecir naturalmente curvas de relajación que siguen leyes potenciales del estilo $t^{-\alpha}$ tales como las observadas en las relajaciones registradas durante una hora para los 3 niveles de tensión fisiológicos. La función de relajación propuesta de 3 parámetros siguió esta morfología. Los errores cuadráticos medios menores al 2% confirmaron la calidad del ajuste. Todos los parámetros resultaron sensibles en el sentido del error cuadrático medio, validando el punto óptimo de trabajo hallado por el algoritmo. Interpretando los resultados de los coeficientes de la función de relajación en término del modelo fraccional de Voigt modificado se brinda la posibilidad de estudiar a cada uno de sus componentes en base a un circuito de parámetros concentrados y debería ser considerado como una alternativa viable para describir este tipo

de tejidos en el futuro.

A pesar de que la teoría de Fung fue aplicada con éxito en una gran cantidad de tejidos, los experimentos en arterias humanas son escasos y los reportes muchas veces incompletos. Más aún, obtener los parámetros de la función de relajación propuesta (ecuación 4.34, pág.141) resulta complicado. Conceptualmente, esta función es la consecuencia de una forma específica de espectro continuo arbitrariamente elegida para asegurar una respuesta frecuencial ancha y plana del módulo complejo. Generalmente, la adaptación de los parámetros muestra una sensibilidad muy baja [76]. Las constantes de tiempo τ_1 y τ_2 no pudieron ser asociadas a propiedades específicas de los tejidos estudiados. También, la constante de tiempo larga τ_2 fue hallada muy insensible durante el proceso de adaptación y dependiente del tiempo de relajación de los ensayos [76]. En base a otros reportes [120, 1, 101], la constante A de la función elástica y τ_1 resultaron correlacionadas y dependientes, más aún con el tiempo de rampa t_p . Pero evidentemente, la desventaja principal de esta función de relajación, es la imposibilidad de implementarla con un número finito de elementos discretos en un circuito análogo que permita su análisis. Como la misma está basada en un espectro continuo, implícitamente sugiere que el número de elementos necesarios en el arreglo de resortes y amortiguadores tiende a infinito.

Para sobrellevar estas limitaciones, se propuso una función de relajación basada en un modelo de derivadas de orden fraccionario. Esta nueva alternativa está basada conceptualmente en la modificación de un esquema de Voigt con elementos en paralelo, siguiendo la tendencia de estudiar la tensión total como suma de tensiones iniciada por nuestro grupo. Los resultados prueban que esta función muestra un ajuste adecuado y preciso de las curvas de relajación durante una hora para todos los niveles de tensión exigidos. Como se observa en la figura 6.4, las curvas describen con exactitud las porciones de carga y relajación asintótica. Reemplazando las tradicionales curvas exponenciales decrecientes, el modelo fraccional presenta naturalmente una relajación que sigue la forma potencial claramente observada en los ensayos. De esta forma, los 3 coeficientes de la función de Fung son ahora reemplazados por los 3 coeficientes de la función de relajación propuesta. Estos nuevos parámetros pueden ser interpretados en función de su relación con el modelo fraccional de Voigt modificado. En este sentido, varios comentarios y ventajas deben ser detalladas.

Primero, el modelo fraccional incluye la incorporación de un elemento denominado *spring-pot* que responde a una derivada fraccional. El mismo concentra una respuesta potencial del estilo $t^{-\alpha}$ y predeciría una respuesta frecuencial con una ley ω^α exactamente como la observada en arterias y que difícilmente se puede mimetizar con elementos clásicos combinados. Esta respuesta fue confirmada in-vivo en el capítulo anterior con mediciones y experiencias propias. De esta forma, la incorporación de este elemento fraccional le brinda respuestas temporales y frecuenciales al modelo muy similares a las observadas en ensayos reales sobre segmentos arteriales [174, 30, 29, 102, 84]. El *spring-pot* posee además un parámetro ajustable α que controla el orden de la derivada fraccional y modula su contribución viscoelástica. De esta forma, permitiría asociarse conceptualmente a características estructurales o funcionales propias del tejido como se discutirá más adelante.

Segundo, el enfoque planteado mantiene todos los beneficios de la teoría de Fung,

incluyendo la posibilidad de tener bajo consideración el carácter no lineal de la relación tensión-deformación muy marcado en arterias. De hecho, un trabajo reciente que planteó un modelo fraccional para describir el comportamiento mecánico de válvulas aórticas demostró que los mismos son más eficientes computacionalmente y teniendo en cuenta el error cuadrático medio, con respecto a los clásicos que utilizan la función de relajación de Fung. Más aún, las derivadas fraccionales implícitamente integradas a las ecuaciones diferenciales constitutivas del presente trabajo, son operadores no locales e incluyen el concepto de una memoria reciente que se desvanece en función del orden fraccionario, tal como se discutió en la pág.85. Un resorte ideal no posee la capacidad de memoria, mientras que un amortiguador viscoso posee memoria absoluta, implícita en la derivada de orden uno y la convolución con una función escalón graficada en la figura 3.11 de la pág.86. El *spring-pot* conceptualmente permite memorizar el pasado pero con un grado de fortaleza determinado por el orden fraccionario que plasma la función $t^{-\alpha}$, evidente en la convolución de la ecuación 3.39 (pág.86) discutida oportunamente. Esta función de forma potencial que controla la memoria reciente del material permite dar mayor preponderancia al evento inmediato pasado, pero considerando aún eventos más lejanos con un grado degenerativo importante. Observe por ejemplo, la comparación esquemática de este tipo de funciones de descenso lento en comparación con la exponencial decreciente en la figura 3.7 de la pág.81.

Tercero, en vez de utilizar constantes de tiempo cortas y largas como parámetros (τ_1, τ_2) , que no tienen conceptualmente ninguna relación física con el material, el modelo fraccional ofrece tres parámetros muy concretos para facilitar el análisis. La constante C de la función de relajación se puede asociar al comportamiento puramente elástico en la constante del resorte E en el circuito mecánico y la constante D a la contribución viscosa del *spring-pot* concentrada en el tandem μ, α . Así surgen nuevas asociaciones entre los coeficientes de un modelo concentrado y las características estructurales exhibidas por el material biológico bajo estudio, como se describe a continuación.

En el modelo de pared arterial completo publicado por nuestro grupo [13, 9], el elemento elástico paralelo estaba compuesto por un resorte que representaba la acción de la elastina y un conjunto de resortes más rígidos y de diferente longitud que se complementaba en paralelo como muestra la figura 4.11 de la pág.133. Este esquema didáctico permite representar el efecto de reclutamiento progresivo de fibras de colágeno para mayores grados de deformación. Para estiramientos pequeños, el efecto de la elastina domina la respuesta mecánica, mientras que al solicitarse mayores niveles de tensión, el reclutamiento de fibras produce la rigidez observada en la curva no lineal y bifásica de $\sigma - \epsilon$. El músculo liso vascular puede actuar como un elemento activo que estira las fibras desde sus extremos de sujeción y modula el comportamiento viscoelástico del conjunto. En el presente trabajo, el modelo planteado permite incorporar una alternativa al análisis previo descrito hasta aquí. El *spring-pot* resultó de orden $\alpha \sim 0,2$. Este hallazgo tiene dos consecuencias directas. En primera instancia, como el elemento fraccional permite el ajuste del orden entre el extremo elástico puro $\alpha = 0$ y el viscoso puro $\alpha = 1$, la tendencia del resultado muestra una contribución predominantemente elástica de este elemento al conjunto. Evidentemente, en este ensayo in-vitro al no haber activación del músculo liso, la contribución viscosa

observada sólo puede provenir de un carácter puramente pasivo. Sin embargo, que el orden haya resultado más cercano al cero, también habla de la pertinencia de utilizar un modelo fraccionario por sobre uno de Voigt con derivadas de orden entero, cuyas limitaciones fueron cuestionadas [174, 126, 84]. En segunda medida, la precisa representación de la relajación por parte del modelo sugiere que quizás estructuralmente el tejido cuente con combinaciones implícitas en elementos fraccionales como los discutidos en la pág.156. Se recuerda allí, en la figura 5.5, que un sólo elemento fraccional podía ser visto en término de arreglos de componentes clásicos (resortes-amortiguadores), como la combinación de muchos de estos en arreglos por ejemplo fractales. El grado α domina la cascada de componentes necesaria para representar al único *spring-pot*, profundizándose esta cadena para valores de $\alpha = 0.3$ como describe la literatura [93, 153, 76]. Tal como interpretó oportunamente Fung, la suma de respuestas de elementos Kelvin-Voigt (o modelos SLS en cascada descritos en la sección 5.1, pág.151) produce una respuesta en frecuencia plana en un rango ancho. Esta combinación de infinitos elementos podría quedar resumida así en un único *spring-pot* cuya ecuación constitutiva incluye una única derivada fraccional. Así, el sólo hecho de regular el orden fraccional, permite incorporar el enganche de nuevos elementos en profundidad que describen conceptualmente el fenómeno observado en la práctica en la curva de relajación. Esto quizás permita por primera vez asociar la organización estructural de las células de músculo liso, ligadas a fibras de colágeno y elástina en forma desordenada como se discutió en la sección 4.2.4, con un elemento concreto integrado a un modelo. Esta hipótesis se hace más atractiva al observar la facilidad con la que el modelo copia la relajación real registrada en los ensayos (figura 6.4). Este comportamiento tan particular, no se observa sólo en arterias, sino en otros tejidos con base de colágeno [77, 81]. A pesar de que algunas demostraciones matemáticas ya fueron informadas en reportes científicos utilizando cálculo fraccional en teorías moleculares en polímeros [20], comportamientos reológicos en células [71] y viscoelasticidad en tejidos biológicos [163], las asociaciones estructurales específicas entre la estructura del material y la matemática del modelo son motivo de discusión permanente. Esta discusión se profundizará en el capítulo 8.

Otros hallazgos del presente estudio se refieren a los resultados encontrados para los coeficientes y su relación con los niveles de tensión en tres niveles escalonados. Para niveles de estiramiento más importantes, el coeficiente D asociado al efecto viscoso aumentó, mientras el orden α pareció mantenerse más estable. Esto puede explicarse en parte analizando el protocolo experimental implementado, cuyo esquema se observa en la figura 6.1, y las curvas de $\sigma - \epsilon$ en la figura 6.3. El protocolo elegido plantea incrementar los niveles de tensión en forma escalonada, sin que el segmento arterial haya estado antes solicitado a los niveles de estiramiento máximos. Siempre se respetó el precondicionamiento pero limitado a los niveles de carga de la relajación inmediatamente posterior. Esto puede sugerir que al estirar la probeta desde por ejemplo el nivel BAJO hacia el MEDIO, la estructura molecular del material se modifique en forma irreversible y se acomode al nuevo grado de sollicitación exigido. Este efecto se apreciaría en una modificación de la longitud inicial L_0 que, como se discutió en la página 143, puede variar sensiblemente en ensayos uniaxiales. Esto también explicaría en parte el efecto observado en las curvas $\sigma - \epsilon$ donde no se

observa una superposición absoluta para los tres niveles, evidenciando un leve ajuste de L_0 . Debe tenerse en cuenta también, que luego de una hora de relajación, aun dentro de un baño en líquido fisiológico a temperatura controlada, el material puede sufrir cierto daño degenerativo propio de la sollicitación y el tiempo del ensayo. Esto podría colaborar a separar las 3 curvas. Sin embargo, los cambios no son siempre en el mismo sentido. En la probeta PH45 y PH56 se observa una rigidificación con el aumento del nivel de tensión, mientras que para la PH68 se observa el efecto contrario y en la PH76 las curvas parecen completamente superpuestas (ver figura 6.3). En todo caso, la constante D asociada a μ del *spring-pot* y ligada a una contribución viscosa, se incrementó progresivamente con el nivel de tensión aplicado, mientras el orden pareció estable. Este es un resultado esperable. Mayores sollicitaciones mecánicas se acompañan de efectos disipativos más importantes. Estas conclusiones deben considerarse como tendencias y podrán confirmarse con un mayor número de ensayos.

Por otro lado, la constante C asociada al resorte de módulo elástico E disminuyó con la tensión. Esta constante determina la asíntota de relajación para $t \rightarrow \infty$ en la función de relajación del modelo en la ecuación 6.4. Como la función está normalizada, un descenso del valor de C implica que la curva de relajación desciende más profundamente con respecto al pico máximo a mayores sollicitaciones. Este resultado es coherente con la literatura, donde siempre se muestra que a sollicitaciones mayores, la proporción de relajación es mayor. Queda aún por determinar si esta relajación es completamente independiente de la tasa de crecimiento de la rampa de carga (velocidad) y cuánto influye el método de normalización. Con respecto a este último punto, en un trabajo reciente se discute la tendencia a normalizar las curvas de relajación al valor pico de tensión alcanzado y como influye el tiempo del ensayo en los valores de equilibrio finales [151]. La mayoría de los trabajos desestiman la porción de carga y sólo utilizan la porción de relajación normalizada al pico para ajustar la $G(t)$. Sin embargo, se ha demostrado que la fase de la rampa contiene información relevante [1]. Esto se debe a una relación de compromiso que impone la elección de la velocidad de la rampa de carga. Si la misma es muy lenta, la relajación de la probeta comienza en la rampa y por ende esta porción debe ser integrada en el ajuste de parámetros viscoelásticos. Si por el contrario, la rampa se acelera para asemejarla a un escalón real y despreocuparse de ese tiempo, los problemas mecánicos comienzan a distorsionar las mediciones produciéndose sobrepicos indeseados. Siempre se asume que la respuesta viscoelástica es relativamente insensible a esta velocidad. En el presente trabajo se eligió una rampa lenta (0.03 mm/seg) y utilizar para la adaptación ambas porciones de la curva. Esto de alguna manera complica en cierta medida el cálculo de adaptación, como se observa en las ecuaciones 6.1 a 6.8, pero asegura una nitidez adicional en las señales registradas como se observa en la figura 6.4. Finalmente, y con respecto a la elección en el presente trabajo de normalizar $G(t)$ con respecto a la asíntota y no al pico, observamos que las curvas de relajación resultantes nunca superan la unidad para los valores temporales más pequeños que la frecuencia de muestreo impone. Observe que los valores promedio de E descansan entre 0.9 y 0.7 (dependiendo el nivel de tensión), lo que equivale al 90 % y 70 % del valor máximo respectivamente.

Con respecto a los resultados encontrados para los coeficientes de la función elástica,

los valores de A disminuyeron y los del exponente B se incrementaron con la tensión. Teóricamente la función elástica σ^e debería ser independiente de los niveles de tensión. Sin embargo, estas diferencias presentes en los niveles de tensión más altos pueden explicarse nuevamente debido al protocolo de acondicionamiento seguido. Probablemente, el incremento escalonado del acondicionamiento modifica la organización estructural de las probetas y por lo tanto provoca pequeñas derivas en las curvas tensión-deformación. A pesar de que las curvas no están exactamente superpuestas, los resultados pueden interpretarse coherentemente. Si la curva exponencial propuesta en la ecuación 6.5 se analiza en un eje logarítmico, la constante B establece la pendiente de una recta y A la ordenada. De esta forma, los resultados confirman que para niveles de tensión mayores, las pendientes aumentaron, revelando mayor rigidez, arrastrando un descenso predecible en las ordenadas al origen. Este efecto era esperado: mayor rigidez para mayores niveles de tensión.

En vista de todos estos resultados y el escaso número de probetas estudiadas, es indispensable que nuevas experiencias deban ser proyectadas. El análisis de segmentos arteriales en humanos está siempre sujeto a la disponibilidad de los especímenes que resulta normalmente muy dificultoso. Es deseable, no sólo contar con suficiente material para escindir varias probetas de un mismo segmento, sino realizar adicionalmente cortes en varios sentidos y comparar los resultados. Esto permitiría profundizar el análisis de la anisotropía de la pared discutida en la página 117. A pesar de esto, los resultados muestran que todas las curvas analizadas poseen relajaciones morfológicamente similares, y en todos los casos el modelo fue capaz de ajustar sus parámetros para mimetizarlas con un error despreciable y en un tiempo de cálculo muy razonable que no superó los 20 segundos.

El número de probetas no fue la única limitación de este estudio. Con respecto al algoritmo de ajuste, algunos reportes han presentado cierta preocupación por el tipo de funciones de minimización que involucran ciertas funciones de relajación derivadas de modelos fraccionales [74]. De hecho, para la complicada función de relajación de Fung, numerosos autores han desarrollado diferentes algoritmos de ajuste para minimizar los tiempos de cómputo y asegurar parámetros c, τ_1, τ_2 sensibles e independientes [134, 70, 129]. En el presente trabajo, la función de relajación resulta sencilla y se obtiene en forma natural a partir del modelo fraccional. Para superar la discontinuidad en el instante inicial, podría haberse agregado un nuevo elemento como en el modelo SLS. Esto no sólo hubiera agregado un nuevo parámetro cuyo sentido debería ser justificado, sino que la respuesta temporal hubiera resultado más complicada. Si al modelo se incorporan nuevos componentes en serie y paralelo, la simple función de relajación potencial $t^{-\alpha}$ se transforma en una serie de estos términos integrada en la función Mittag-Leffler (ver sección 3.1.1 y en la figura 3.2 de la pág.62). Esto implicaría un aumento en el tiempo de convergencia y en la asociación de los parámetros con fenómenos físicos. En cuanto al método de adaptación, el análisis de sensibilidad mostró mínimos marcados para cada uno de los parámetros cuando el resto se mantenía constante (ver figura 6.7). Esto implica que al menos un mínimo fue hallado efectivamente por el método de minimización y partiendo de las condiciones iniciales explicitadas en detalle en la metodología. En este sentido, diferentes pruebas realizadas cambiando los valores iniciales derivaron en resultados muy estables y sólidos. El efecto

contrario se observó durante pruebas realizadas con la función de relajación de Fung, donde las condiciones iniciales parecían realmente modificar sustancialmente los equilibrios en las 3 constantes c , τ_1 , τ_2 de la complicada ecuación de Fung. La unicidad en los valores ajustadas no puede ser asegurada, sin embargo tanto la simplicidad de la ecuación, su rol concreto en la función de relajación, así como la inspección de las curvas de mínimos indican que los mismos son en principio suficientemente válidos como para ser analizados e interpretados.

En resumen, se propuso una función de relajación basada en un modelo concentrado de 3 parámetros compuesto por un resorte ideal en paralelo con un *spring-pot* que fue integrada a la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal de Fung para describir ensayos de relajación de una hora en aortas humanas a tres niveles de tensión. El modelo de 3 parámetros predice relajaciones de forma exponencial y respuesta en frecuencia que mimetizan naturalmente las características observadas en arterias. Los ajustes de las curvas medidas con las predichas resultaron adecuadas con errores máximos por debajo del 2% y tiempos computacionales del orden de la decena de segundos. Los coeficientes de la función de relajación resultaron todos sensibles durante el ajuste y fueron asociados a los elementos discretos del modelo. Los componentes de este último pudieron ser asociados a características propias de las curvas de relajación, ligadas a la estructura y función del tejido biológicos. Más aún, al incorporar un elemento basado en una derivada de orden fraccional α , surge la posibilidad de modular mediante este parámetro su contribución viscosa. En este sentido, por primera vez un parámetro concreto aparece como candidato para modelizar la compleja acción del músculo liso. Por un lado, simula su actividad activa elástica y viscosa simultánea. Mientras tanto sugiere que, en términos estructurales, el orden fraccional implica en forma análoga la conexión y desconexión de posibles resortes y amortiguadores en un arreglo fractal que podría describir esquemáticamente la contracción del músculo. Eventualmente, el complejo mecanismo de contracción que realizan las células de musculo liso vascular distribuidas en forma relativamente desordenada y tirando de las fibras de elastina y colágeno, sugiere que este mecanismo difícilmente pueda ser perfectamente representado por un número finito de elementos. El presente es sólo un intento concreto en este sentido, que debe ser profundizado con mayor cantidad de experimentos.

Capítulo 7

Análisis frecuencial in-vivo

Que l'importance soit dans ton regard,
non dans la chose regardée.
André Gide.

7.1. Resumen del capítulo

La viscoelasticidad puede ser descrita en el dominio de la frecuencia utilizando el módulo complejo E^* . En arterias, E^* ha mostrado corresponder a funciones de carácter potencial, con un *plateau* en altas frecuencias. Modelos constitutivos basados en una combinación de resortes y amortiguadores ideales pueden ser representados a través de ecuaciones diferenciales de orden entero pero muestran diversas limitaciones. Recientemente, algunos modelos en derivadas fraccionales con un número reducido de parámetros probaron ser muy eficientes para describir la reología de tejidos blandos y con contenido de colágeno. En los mismos se incorporó un nuevo elemento denominado *spring-pot* basado en una derivada de orden fraccionario. El comportamiento de este elemento es intermedio entre resortes y amortiguadores a través del orden elegido para la derivada de la deformación, que ahora no está restringido a números enteros sino que puede adoptar valores reales. Partiendo de un modelo de Voigt clásico, se proponen y comparan dos modelos alternativos en derivadas fraccionales con uno y dos *spring-pots* respectivamente. Los tres modelos fueron ajustados para describir el comportamiento biomecánico de la aorta de ovejas en experiencias in-vivo. Los ensayos incluyen activación de músculo liso vascular a través de una topicación externa que asegura la preservación de las presiones sistémicas durante la maniobra para aislar el efecto de contracción muscular. Los parámetros de los modelos fueron hallados ajustando el E^* por cuadrados mínimos en armónicas de la frecuencia cardiaca. Las mediciones confirmaron la forma potencial de las curvas de E^* para un rango de frecuencias hasta 30Hz. La activación provocó una vasoconstricción sin cambios de presión. Entonces, el módulo complejo creció,

afectando la morfología simultánea de sus partes real e imaginaria aunque siguiendo leyes diferentes. La parte real, asociada al comportamiento potencial elástico creció en forma homogénea mientras que la parte imaginaria, ligada al fenómeno viscoso, pareció cobrar una dependencia lineal con la frecuencia más marcada. Este comportamiento diferenciado entre parte real e imaginaria, sólo pudo ser ajustado por el tercer modelo propuesto con dos componentes fraccionarios. De hecho, ciertas tendencias en los coeficientes sugieren que el rol viscoso pasivo y el activo podrían ser atribuidos a cada uno de ellos. Estos resultados fueron confirmados por los errores cuadráticos en la comparación entre modelos. En este contexto, se sugiere que los modelos basados en derivadas fraccionales deben ser considerados en el futuro para la modelización del comportamiento mecánico en arterias.

7.2. Posicionamiento del problema

Las arterias, así como otros tejidos blandos, son esencialmente viscoelásticas. Entre ellas, las arterias de conducción (p.ej. aorta) tienen un rol de filtros hidráulicos en el sistema circulatorio, atenuando la pulsatilidad de la onda de presión eyectada por el corazón. Este rol lo cumplen a partir de su capacidad elástica de almacenar energía potencial y devolverla durante la fase de descanso cardíaco en diástole. Es así como estas arterias muestran en su estructura una preponderancia elástica. Sin embargo, en gráficos simultáneos de presión y diámetro sobre un segmento arterial, la curva encierra un área de histéresis que revela un comportamiento viscoso. La fuente principal de disipación de energía dentro de sus componentes estructurales fue típicamente asignada a la acción del músculo liso vascular [29, 24]. Esta energía viscosa aumenta con la activación muscular y puede cumplir diferentes roles esenciales para la regulación local de la elasticidad y la protección de la pared arterial [11, 10]. Si se estudia a la pared arterial en términos de análisis de materiales, el hecho en sí de una contracción muscular, modifica la estructura interna y la organización de sus componentes estructurales. Las fibras de músculo al contraerse, tiran de las de elastina y colágeno, modificando no sólo el diámetro del vaso sino además su organización interna.

A pesar de que muchos trabajos han mostrado análisis biomecánicos de arterias en ensayos in-vitro, las experiencias in-vivo son más escasas [95, 171, 27, 136]. Esto se debe principalmente a las dificultades metodológicas para la medición y adquisición de las señales, sumado a la dispersión de valores hallados que afecta la reproducibilidad de los métodos. Las propiedades viscoelásticas de la pared arterial in-vivo pueden estudiarse a través del módulo elástico complejo E^* en función de la frecuencia ω . El $E^*(\omega)$ tiene parte real e imaginaria. La primera describe la respuesta elástica del material y se denomina módulo de almacenamiento E_S (*storage modulus*). La segunda se asocia a la respuesta viscosa y se la denomina módulo de disipación E_D (*dissipation modulus*). Los resultados de los módulos de almacenamiento y disipación en arterias muestran curvas dependientes de la frecuencia aunque con características diferentes a otros materiales [29, 100, 14]. A diferencia de un material puramente elástico, con independencia frecuencial, y a uno viscoso con dependencia lineal, en arterias el E^* crece rápidamente desde su valor estático hasta alcanzar un *plateau* para oscilaciones superiores a ~ 2 -4Hz. Este comportamiento contrasta especialmente

7.2. POSICIONAMIENTO DEL PROBLEMA

con polímeros, donde la disipación de energía viscosa es mayor para frecuencias mayores [167, 122, 51]. Tradicionalmente se utilizaron modelos reológicos lineales de parámetros concentrados para ajustar esta respuesta particular en arterias. Los mismos se basan en la combinación de resortes y amortiguadores ideales (modelos de Kelvin-Voigt). Sin embargo se han encontrado numerosas limitaciones a pesar de intentos por generalizarlos introduciendo un gran número de elementos [174].

Recientemente, estos modelos viscoelásticos clásicos que se asocian a ecuaciones diferenciales de orden entero, fueron generalizados utilizando elementos basados en el cálculo fraccional [109, 14, 148]. Más aún, se extendieron modelos reológicos en tejidos blandos y células utilizando esta teoría [163, 74, 71, 108, 60] y en algunos casos incluso se halló una correspondencia matemática consistente con teorías moleculares [20, 21]. Basado en una derivada de orden fraccional, se incorpora a los clásicos, un nuevo elemento discreto denominado *spring-pot*. Si en un elemento elástico, tensión y deformación se relacionan por una derivada de orden cero (constante elástica), y en uno puramente viscoso a través de una derivada de primer orden, entonces un *spring-pot* de orden intermedio real α permite gradualmente interpolar entre ambos comportamientos. En el dominio de la frecuencia se observa este efecto con claridad. Para un resorte, la respuesta en frecuencia del E^* es independiente (plana, constante) y para un amortiguador viscoso es lineal creciente, con una pendiente determinada por la constante de viscosidad. La respuesta en frecuencia del nuevo elemento fraccional responde a una curva potencial del estilo ω^α que es intermedia entre ambas (ver figura 5.12 en la pág.163). Esta respuesta potencial parece adecuada especialmente para describir el comportamiento del E^* en arterias descrito en la literatura. Además, los modelos fraccionales han probado ser eficientes para describir estructuras complejas con una menor cantidad de parámetros comparado con los modelos clásicos [163]. Una ventaja adicional es que el nuevo elemento (*spring-pot*), basado en una derivada de orden fraccional, puede ser fácilmente integrado a los modelos de Kelvin-Voigt clásicos (ver sección 5.1).

En el presente capítulo se propone un modelo fraccional para describir el comportamiento mecánico de arterias in-vivo. Esta metodología original no ha sido documentada hasta el momento para describir este tipo de tejidos en estas condiciones. Un modelo de Voigt (MODELO 1) fue evaluado y comparado con versiones modificadas con uno (MODELO 2) y dos (MODELO 3) elementos fraccionales. Presiones y diámetros fueron registrados in-vivo en un animal siguiendo una metodología previamente validada [13, 9, 24]. Como se mencionó oportunamente, el rol del músculo liso como elemento activo es esencial en la mecánica parietal. Una de las ventajas más importantes de contar con ensayos con animal entero, es justamente estudiar su acción y cómo repercute su activación en las propiedades biomecánicas. Todo modelo de pared arterial debe permitir predecir el rol del músculo liso. Es deseable, además, que parámetros propios del modelo puedan ser asociados a este componente estructural de la pared, como se discutió en la sección 4.8.1 de la pág.127. Para este fin, se utilizó una topicación externa de fenilefrina para activar el músculo liso vascular en la aorta y estudiar su contracción en un análisis isobárico. Las curvas del módulo complejo E^* en función de la frecuencia fueron reconstruidas, asumiendo linealidad y una simetría cilíndrica para el cálculo de la tensión y la deformación. Los tres modelos fueron

ajustados y comparados para analizar su desempeño en la caracterización de la mecánica vascular. Se analizaron finalmente las posibles asociaciones entre función y estructura de la pared arterial con los componentes propuestos y los coeficientes resultantes del ajuste de los modelos.

7.3. Modelización

Asumiendo linealidad en torno a un punto de trabajo, se puede calcular el módulo complejo E^* para describir propiedades viscoelásticas de un material y su espectro frecuencial. Basado en señales de tensión σ y deformación ϵ , se define como

$$E^*(\omega) = \frac{\sigma(\omega)}{\epsilon(\omega)} = E_S(\omega) + i.E_D(\omega) \quad (7.1)$$

donde i es la unidad imaginaria. La parte real del E^* (E_S) se denomina módulo de almacenamiento y la imaginaria (E_D) de disipación. Estos módulos son difíciles de ajustar simultáneamente con modelos clásicos debido a su dependencia particular con la frecuencia.

El de Voigt es el modelo viscoelástico más sencillo que puede almacenar y disipar energía. Consiste en una combinación en paralelo de un resorte y un amortiguador viscoso. Su ecuación diferencial es

$$\sigma(t) = E.\epsilon(t) + \eta \frac{d\epsilon(t)}{dt}$$

donde E es la constante elástica del resorte y η la constante viscosa del amortiguador. Utilizando la transformada de Fourier y aplicando la definición de la ecuación 7.1, la dependencia frecuencial para este modelo resulta

$$E^*(\omega) = E + i.\eta\omega \quad (7.2)$$

Las limitaciones de este modelo están descriptas en diferentes reportes [126, 128]. Brevemente, este modelo predice *creep* pero no relajación, un comportamiento claramente visible en tejidos blandos. Más aún, como se observa en la ecuación 7.2, el módulo de almacenamiento que predice resulta constante y el de pérdida linealmente dependiente de la frecuencia. Sin embargo, este modelo simple ha sido aplicado en numerosas oportunidades para describir la mecánica de arterias. Esto se debe principalmente, a que sus dos parámetros E y η son conceptualmente muy sólidos. Cada uno se asocia directamente a un fenómeno elástico y viscoso, respectivamente, sin duda presentes en la biomecánica de la pared. Un esquema de este modelo se observa a la izquierda de la figura 7.1 bajo el nombre MODELO 1.

Dos modelos alternativos serán presentados en este apartado. La definición más clásica utilizada para definir una derivada de orden fraccional ν de una función $f(t)$ es la de Riemann-Liouville:

$$D^\nu f(t) = \frac{d^\nu f(t)}{dt^\nu} = \frac{1}{\Gamma(1-\nu)} \int_0^t \frac{f(\tau)}{(t-\tau)^\nu} d\tau \quad (7.3)$$

7.3. MODELIZACIÓN

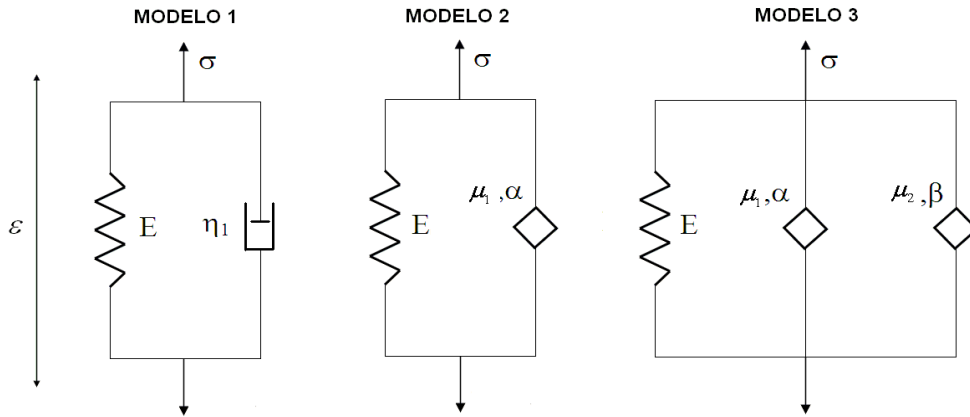


Figura 7.1: Estructura de los tres modelos propuestos en base a resortes, amortiguadores viscosos y al nuevo elemento fraccional denominado *spring-pot*. Modelo 1= Voigt. Modelo 2: Voigt modificado con un *spring-pot*. Modelo 3: Voigt modificado con 2 *spring-pots*.

donde Γ es la función Gamma de Euler. Las derivadas de orden entero son operadores locales. Como se analizó oportunamente y se puede confirmar observando la ecuación 7.3, la derivada fraccional implica una convolución de la función a derivar $f(t)$ con una función potencial del estilo $t^{-\nu}$. Esto anticipa un efecto de memoria gradual propio de la definición.

Utilizando una derivada fraccional, se puede ahora proponer un nuevo elemento denominado *spring-pot* para ser incorporado, siguiendo cierta analogía, a las definiciones de resortes y amortiguadores ideales:

$$\text{Resorte: } \sigma(t) = E \cdot D^0 \epsilon(t) \quad \text{Amortiguador: } \sigma(t) = \eta \cdot D^1 \epsilon(t) \quad \text{Spring-pot: } \sigma = \mu \cdot D^\nu \epsilon(t)$$

donde E, η, μ son constantes de proporcionalidad y D es el operador derivada. El valor del orden fraccional ν puede ahora ser ajustado entre $\nu = 0$ para representar un elemento puramente elástico y $\nu = 1$ para representar uno puramente viscoso.

Como primer alternativa se propone reemplazar el amortiguador del MODELO 1 por un *spring-pot*. Este MODELO 2, denominado de Voigt modificado, se observa esquemáticamente en el centro de la figura 7.1 y su ecuación diferencial resulta

$$\sigma(t) = E_0 \cdot \epsilon(t) + \mu_1 D^\alpha \epsilon(t) \tag{7.4}$$

y su módulo complejo aplicando la definición 7.1 se calcula aplicando la propiedad de derivación de la transformada de Fourier $\mathcal{F}[D^\nu f(t)] = (i\omega)^\nu \cdot F(\omega)$ válida también para un orden real:

$$E^*(\omega) = \underbrace{\left[E_0 + \mu_1 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \omega^\alpha \right]}_{\text{Módulo de almacenamiento}} + i \cdot \underbrace{\left[\mu_1 \cdot \text{sen}\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \omega^\alpha \right]}_{\text{Módulo de disipación}} \tag{7.5}$$

donde se separó parte real e imaginaria.

El tercer y último modelo propuesto incluye 2 *spring-pots* en paralelo y se lo denomina MODELO 3 como muestra a la derecha la figura 7.1. Su ecuación diferencial constitutiva resulta por analogía:

$$\sigma(t) = E_0 \cdot \epsilon(t) + \mu_1 D^\alpha \epsilon(t) + \mu_2 D^\beta \epsilon(t) \quad (7.6)$$

y su módulo complejo

$$E^*(\omega) = \underbrace{\left[E_0 + \mu_1 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \omega^\alpha + \mu_2 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \omega^\beta \right]}_{\text{Módulo de almacenamiento}} + i \cdot \underbrace{\left[\mu_1 \cdot \text{sen}\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \omega^\alpha + \mu_2 \cdot \text{sen}\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \omega^\beta \right]}_{\text{Módulo de disipación}} \quad (7.7)$$

Aprovechando la configuración paralelo que permite descomponer a la tensión en sumandos, cada uno de los términos de la ecuación 7.7 puede ser estratificado y el peso de cada uno cuantificado para analizar su colaboración al valor final de E^* .

7.3.1. Abordaje experimental

El experimento se realizó en un ovino adulto de 62 kg y 3 años de edad (macho castrado), de raza cruce Corriedale-Romey Marsh (Estancia San Julián, Gualaguay, Entre Ríos, Argentina) en total acuerdo con las normas establecidas en la Guía Institucional para el Cuidado y Bienestar de los Animales de Laboratorio (Universidad Favaloro, NIH-PHS Nro. A5556-1) y en la “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” publicada por el U.S. National Research Council (National Academy Press, Washington, D.C. 1996).

Instrumentación

Luego de 12 horas de ayuno, se realizó premedicación anestésica con maleato de acepromazina (0.2 mg/kg IM, Acedan®, Holliday-Scott Labs); pasados 45 minutos se introdujo un catéter 18-G percutáneamente en la vena cefálica antibraquial por el que se mantuvo un flujo endovenoso durante todo el experimento (cloruro de sodio 0.9% a ~5 mL/kg/hora). La anestesia general se indujo con tiopental sódico (20 mg/kg IV, en solución al 2.5%, Pentothal®, Hoechst). Luego de la intubación endotraqueal, la anestesia se mantuvo con halotano al 1.5-2% (Halothano®, Rhodia) en oxígeno puro (2.5 L/min) bajo respiración mecánica asistida (Neumovent 910, TECME SA, Cordoba, Argentina). La ventilación fue controlada durante todo el experimento usando presión positiva a una frecuencia de 12 ciclos respiratorios por minuto y un volumen corriente de ~15 mL/kg ajustados para mantener una CO₂ entre 25-30 mmHg (Siemens-Elema capnograph E336E, Sweden). Las señales de ECG y PCO₂ fueron continuamente monitoreadas (Siemens Sirecust 404-1 patient monitor). La frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno en sangre se midieron continuamente a través de un oxímetro de pulso (Novamatrix, model 5154, Medical System Inc, Wallingford, Connecticut).

Con el animal en decúbito lateral derecho, y con el miembro posterior izquierdo levemente en abducción se expuso la arteria femoral izquierda a través de una incisión practicada

7.3. MODELIZACIÓN

en la cara interior del muslo. La arteria fue canalizada con un introductor angiográfico que permitía la introducción de un catéter microtransductor de presión de 6 french (Gaeltec Ltd, UK) a través de una válvula ubicada en su extremo libre. Este sensor calibrado de presión permite desplazarse dentro de la arteria para ser ubicado exactamente en correspondencia con los sensores de diámetro. Simultáneamente se realizó una toracotomía en el cuarto espacio intercostal izquierdo. La vena azigos, en su cruce con la aorta, fue ligada y seccionada, lo mismo se hizo con los dos primeros vasos intercostales provenientes de la aorta. De ese modo se permitió exponer la aorta torácica descendente en un segmento de aproximadamente 12 cm de longitud. Alrededor de cada extremo de ese segmento se pasó una lazada de seda enhebrada en un tubo plástico de modo que permitiera la oclusión gradual o total de la luz del vaso. Las oclusiones permiten modificar en forma local la presión arterial y desplazar los bucles presión-diámetro por una acción mecánica directa. Aproximadamente en la mitad del segmento se suturó con nylon 5-0 un par de microcristales ultrasónicos para medir el diámetro aórtico externo. Los sensores para medir diámetro son construidos en nuestro laboratorio a partir de cerámica piezoeléctrica de 5 MHz, la cual es cortada en discos de 3 mm de diámetro; luego de que le es soldado un delgado cable de acero a cada lado, el disco es recubierto por resina poliuretánica para conformar una lentilla a la que se adhiere un pequeño parche de dacrón para suturar a la pared vascular. Exactamente a 2 cm por delante de los sensores de diámetro, se implantó un sensor de flujo sanguíneo de 20 mm de diámetro, probe 20 A conectado a un flujímetro (model T206, Transonic Animal Research Flowmeter, Transonic Systems Inc, Ithaca, New York, USA). El sensor de flujo se utilizó para mediciones ajenas a los objetivos del presente apartado. El microtransductor de presión, luego de verificar por palpación que su posicionamiento endovascular se correspondiera con los sensores de diámetro, fue marcado en el exterior, junto a la válvula de entrada. La instrumentación se completó con un par de electrodos de marcapaso suturados, previa pericardiotomía, a la pared de la aurícula izquierda.

El electrocardiograma de superficie fue medido con un amplificador (Gould, ECG-BioTach amplifier) conectado a tres electrodos subcutáneos. La presión aórtica fue medida usando un amplificador de presión (Gould 6600 Series Transducer). El microtransductor de presión había sido previamente calibrado *in vitro*. La señal ultrasónica (1580 m/s) del diámetro aórtico se convirtió en distancia por medio de un sonomicrómetro (Triton Technology Inc., model 120, San Diego, California, USA) y mostrada en la pantalla de un osciloscopio (Tektronix TDS 210) para facilitar el ajuste y confirmar una óptima calidad de señal. Todas las señales fueron muestreadas a 250Hz y almacenadas digitalmente en una computadora (PC Pentium II) equipada con un conversor multicanal analógico-digital de 12-bits (LabPC 1200, National Instruments, Austin, Texas, USA) usando un software específico desarrollado en el Departamento de Electrónica de la Universidad Favaloro.

Las señales de presión, flujo, diámetro y ECG fueron adquiridas simultáneamente. Solo las señales de presión y diámetro fueron utilizadas para este trabajo. Cada medición duró un minuto, en el cual los últimos 30 segundos se tomaron con el animal desconectado del respirador para evitar la modulación de la respiración sobre las señales de interés. Dada la estabilidad y repetibilidad, se usaron sólo los latidos registrados sin respirador para los

cálculos posteriores.

La activación del músculo liso vascular se realizó topicando sobre el segmento aórtico expuesto fenilefrina (0.5ml). Las mediciones se realizaron luego que las contracciones vasculares, perceptibles en el osciloscopio a través del sonomicrómetro, fueran estables. Se nombraron como control (CTL) las adquisiciones basales y como activación (ACT) las realizadas durante la acción de la fenilefrina.

Finalizada la experiencia, se marcó con dos puntos de sutura y se midió un segmento de aorta torácica que involucrara a los sensores de diámetro y flujo de aproximadamente 4 cm de longitud. Se lo pesó con una balanza electrónica y se procedió al cálculo del espesor utilizando la metodología explicada en el punto 4.5.1 de la pág. 118. Se administró 1gr de tiopental sódico y 30 mEq de cloruro de potasio para eutanizar al animal.

Cálculo tensión-deformación

Siguiendo procedimientos ya validados [24] se procedió a convertir las mediciones de presión (P) y diámetro externo (D) aórtico en tensión (σ) y deformación (ϵ). En resumen, asumiendo una geometría cilíndrica de paredes gruesas, se definieron las siguientes relaciones

$$\epsilon = \frac{R}{R_0} \quad ; \quad \sigma = 133.4 \frac{2P(R_e R_i)^2}{R_e^2 - R_i^2} \frac{1}{R_m} \quad (7.8)$$

donde el radio externo R_e es el medido por los cristales ultrasónicos adosados a la pared aórtica, R_m es el radio medio calculado como $R_m = (R_e + R_i)/2$, R_0 es el radio *unstressed* medido justo después del sacrificio durante la autopsia cuando las presiones sistémicas y pulmonares se estabilizan (aprox. a 25 mmHg) y 133.4 es una constante de conversión para expresar la tensión en Pa. Para hallar el radio interno R_i y tener en cuenta el espesor de la pared, se procedió a marcar con suturas el segmento de longitud $L = 10$ cm donde se encontraban instalados los cristales. Como se describió en la página 118 el segmento apenas escindido se contrae enormemente. Luego se lo pesa y utilizando una densidad aproximada de 1.066 g/ml se calcula el volumen V [73]. Suponiendo V constante, se estima el radio interno como

$$R_i = R_e - \frac{V}{\pi L}$$

Ajuste de los parámetros

Varios períodos estables de presión y diámetro en estado basal de control (CTL) y durante la activación muscular con fenilefrina (ACT) fueron separados automáticamente detectando los pies de onda y cuidando preservar los desfases. Aplicando la ecuación 7.8 se los convirtió en tensión deformación. Se seleccionaron 50 periodos representativos para CTL y 50 durante ACT. Se procedió a calcular sus espectros mediante la transformada de Fourier y aplicando la ecuación 7.1 se halló el módulo complejo E^* en función de la frecuencia. La frecuencia cardíaca se mantuvo en todo momento estable y en promedio fue de 2Hz. Se adoptó un rango de frecuencia máximo de 30Hz que permitía incluir 15

7.4. RESULTADOS

armónicas significativas. Para informar los resultados de parte real e imaginaria del E^* en forma normalizada, se dividió cada armónica por $E(\omega = 0)$.

Para hallar los 2 parámetros E, η del MODELO 1 en la ecuación 7.2 se procedió de la siguiente manera. Como este modelo supone que la parte real del E^* (E_S) es constante, se promediaron los valores de la parte real calculados y se asignó este promedio al parámetro E . En el caso de la parte imaginaria, el modelo predice una relación lineal. Por lo tanto, se realizó un ajuste de regresión donde η adoptó el valor de la pendiente del mismo.

En el caso de los modelos fraccionales 2 y 3 de las ecuaciones 7.6 y 7.7 se ajustaron simultáneamente las partes real e imaginaria de E^* utilizando el *trust region method* de la minimización de cuadrados no lineal disponible en la función *lsqcurvefit* disponible en Matlab® y basada en el método de reflexión interna de Newton.

Errores de cuadrados mínimos fueron calculados como

$$LSE[\%] = \sqrt{\frac{\sum_{i=0}^{15} [E_{medido}^*(\omega_i) - E_{modelo}^*(\omega_i)]^2}{\sum_{i=0}^{15} [E_{medido}^*(\omega_i)]^2}} \times 100 \quad (7.9)$$

teniendo en cuenta las primeras 15 armónicas significativas.

Además, para observar simultáneamente el ajuste de la parte real e imaginaria se construye un diagrama vectorial generalmente empleado en ingeniería mecánica para el estudio de respuesta de materiales. En el diagrama vectorial se componen en el eje horizontal la parte real E_S y en el vertical la imaginaria E_D del E^* , independizándose de la frecuencia ω . Como en arterias, la parte real normalizada comienza en 1 y la imaginaria en 0, y ambas crecen hacia una asíntota, el diagrama vectorial muestra una curva abierta. El análisis de estos diagramas para diferentes modelos fraccionales con uno o dos elementos puede hallarse en un reciente artículo de Rossikhin y Shitikova [148].

7.4. Resultados

En la figura 7.2 pueden observarse los rulos presión-diámetro y tensión-deformación registrados durante CTL y ACT. La topicación local con fenilefrina logra una importante activación evidenciada en la contracción del músculo y la disminución del diámetro. Como la aplicación es local, no se observaron cambios en presión (parte izquierda de la figura). Sin embargo, la importante reducción en diámetro produce el doble efecto de disminuir la deformación y la tensión en forma simultánea (parte derecha de la figura). Se observan además que en todos los casos los bucles poseen un área de histéresis que confirma la naturaleza viscosa de la pared arterial.

Los valores de los parámetros ajustados para los 3 modelos pueden observarse en la tabla de la figura 7.3.

Durante ACT el módulo estático E_0 y las constantes de proporcionalidad μ_1 y μ_2 se incrementaron. También durante ACT en el MODELO 2 y 3 el orden α disminuyó mientras que β en el MODELO 3 se mantuvo constante.

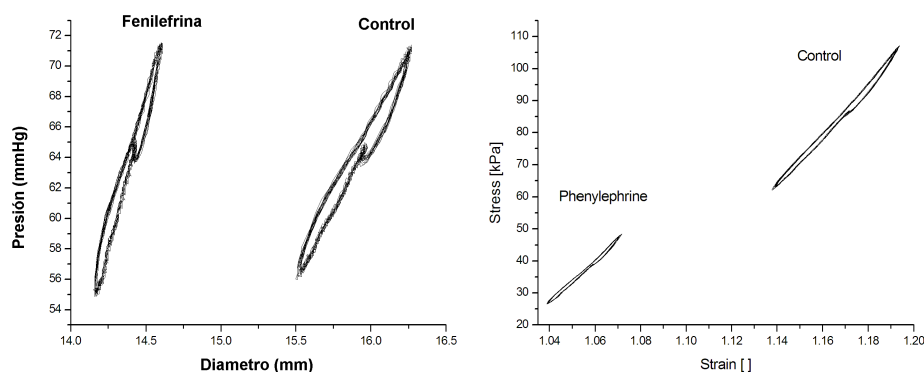


Figura 7.2: Curvas presión-diámetro (izquierda) y tensión-deformación (derecha) in-vivo para el animal en estado control (CTL) y durante la activación del músculo liso vascular a través de una topicación local de fenilefrina (ACT).

		E_0 (kPa)	α	μ_1 (kPa sec $^\alpha$)	β	μ_2 (kPa sec $^\beta$)	r^2, p
MODELO 1	CTL	481	1	0.7			0.47, p<0.05
	ACT	573	1	1.2			0.62, p<0.05
MODELO 2	CTL	393	0.51	12.1			0.82, p<0.01
	ACT	411	0.42	39.8			0.95, p<0.01
MODELO 3	CTL	393	0.20	32.6	0.84	1.07	0.77, p<0.01
	ACT	411	0.11	82.2	0.80	2.73	0.93, p<0.01

Figura 7.3: Resultado de los coeficientes ajustados para los modelos propuestos. MODELO 1= Voigt, MODELO 2= Voigt modificado, MODELO 3= Voigt modificado con 2 *spring-pots*. CTL= latidos control. ACT=activación del músculo liso con topicación local de fenilefrina.

7.4. RESULTADOS

Los valores de E^* para las armónicas de alta frecuencia promediaron en módulo 520 KPa en CTL y 640 KPa durante ACT mientras que las fases resultaron de 12° y 17° respectivamente. Los resultados normalizados de parte real e imaginaria calculados y los ajustes de los 3 modelos pueden observarse en conjunto en la figura 7.4. Tanto la parte real como la imaginaria en CTL siguen leyes potenciales del estilo ω^ν . Durante activación se produce un aumento proporcional de la parte real, mientras que la parte imaginaria muestra un comportamiento diferente, acentuándose la dependencia lineal con la frecuencia.

Claramente se observa que el MODELO 1 es quien presenta las mayores diferencias con respecto a los valores medidos, aunque su naturaleza es fiel a la tendencia observada tanto en la parte real e imaginaria. En el caso del MODELO 2 se observa una importante mejora, sobre todo en la situación basal de CTL. Sin embargo, durante ACT, la parte imaginaria no se ajusta estrictamente al comportamiento diferencial observado con respecto a la parte real. Visualmente, el MODELO 3 es quien presenta el mejor ajuste. Este resultado puede ser inicialmente atribuido al número de parámetros disponibles para el ajuste. Sin embargo, el principal interés es encontrar en los parámetros un sentido fisiológico que los sustente. En ese sentido se tomó el MODELO 3 y se estratificó el peso de cada elemento sobre el comportamiento global.

Para observar el peso de cada uno de los términos del MODELO 3 y estudiar la incidencia del resorte y cada *spring-pot*, se separaron como indica la ecuación 7.7 y se dibujaron por separado en la figura 7.5. La parte real está principalmente dominada por el término correspondiente al resorte ideal y al *spring-pot* más elástico asociado a μ_1, α mientras que en la parte imaginaria la contribución del *spring-pot* μ_2, β con un orden más cercano a 1 evidencia su contribución viscosa (parte superior de la figura). Durante la activación, el módulo de almacenamiento crece a expensas del primer *spring-pot* mientras que el módulo de disipación se hace eco del crecimiento del segundo, brindando la dependencia lineal con la frecuencia evidenciada en las mediciones.

Por último, utilizando las mediciones de la parte real e imaginaria de las 15 armónicas y las predichas por el MODELO 3 se construyó el diagrama vectorial. En el mismo se muestra simultáneamente su relación independientemente de la frecuencia. Sin embargo, en la figura 7.6 se eligió unir los puntos mediante rectas para mostrar el sentido de construcción. Las mediciones muestran una dispersión creciente al aumentar la frecuencia producto de realizar el cociente entre tensiones y deformaciones muy pequeñas. En líneas gruesas se observan los resultados del MODELO 3 que ajusta adecuadamente la condición basal en CTL y la de ACT. Se observa además una morfología cóncava en ambas curvas.

Por último se calcularon los errores cuadráticos medios según la ecuación 7.9. El LSE[%] para los módulos de almacenamiento y disipación en CTL y ACT se reproducen en la tabla 7.1. Se observa que los errores durante la activación son siempre mayores que durante el estadio basal. El MODELO 2 presenta una importante disminución del LSE con respecto al MODELO 1, sin embargo el error en activación alcanza el 20%. El MODELO 3 presenta errores menores al 10% en ambos estadios. Todos estos resultados son coherentes con las curvas observadas en la figura 7.4.

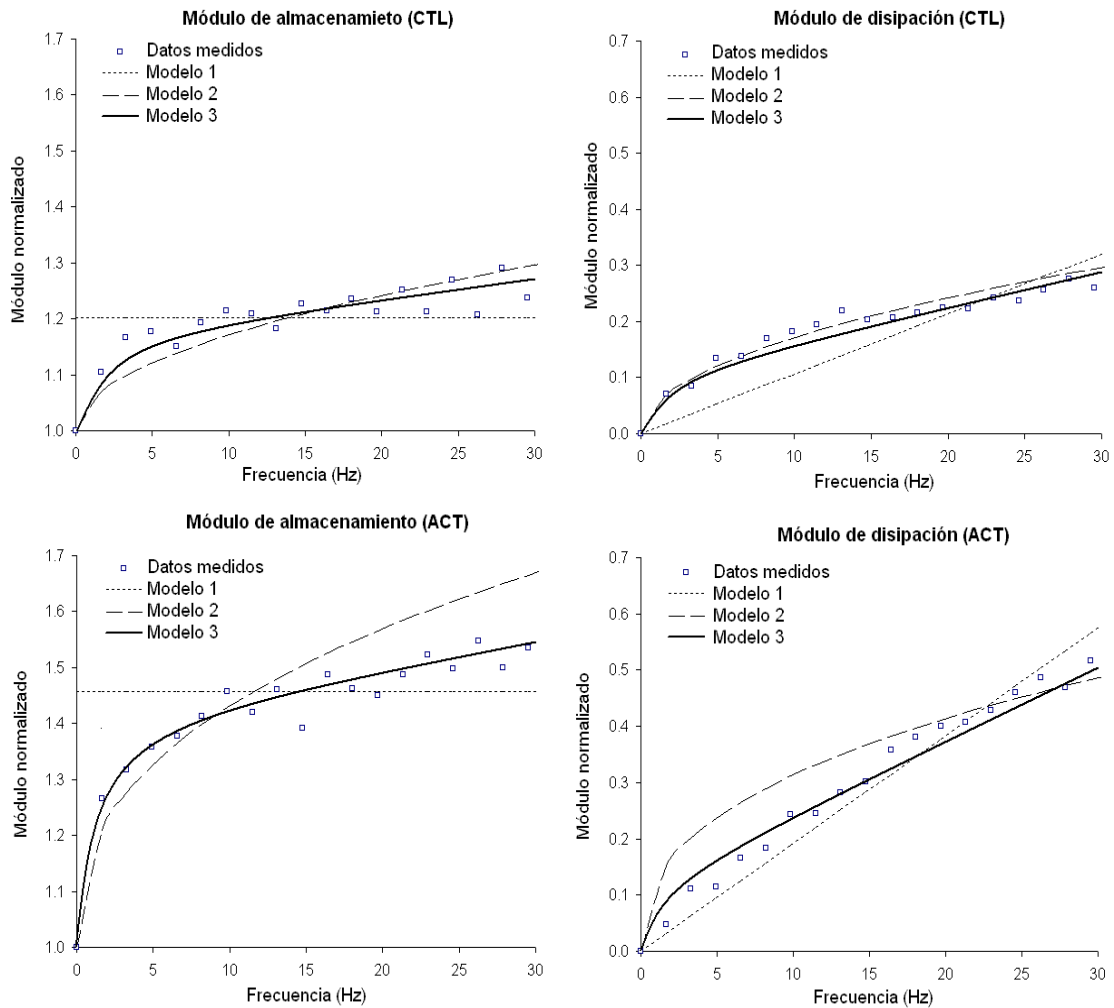


Figura 7.4: Parte real (módulo de almacenamiento) e imaginaria (módulo de disipación) del módulo elástico complejo E^* durante control (CTL) y activación local del músculo liso vascular (ACT). Los datos medidos en cuadrados huecos y los resultados de los ajustes de los modelos en líneas.

7.4. RESULTADOS

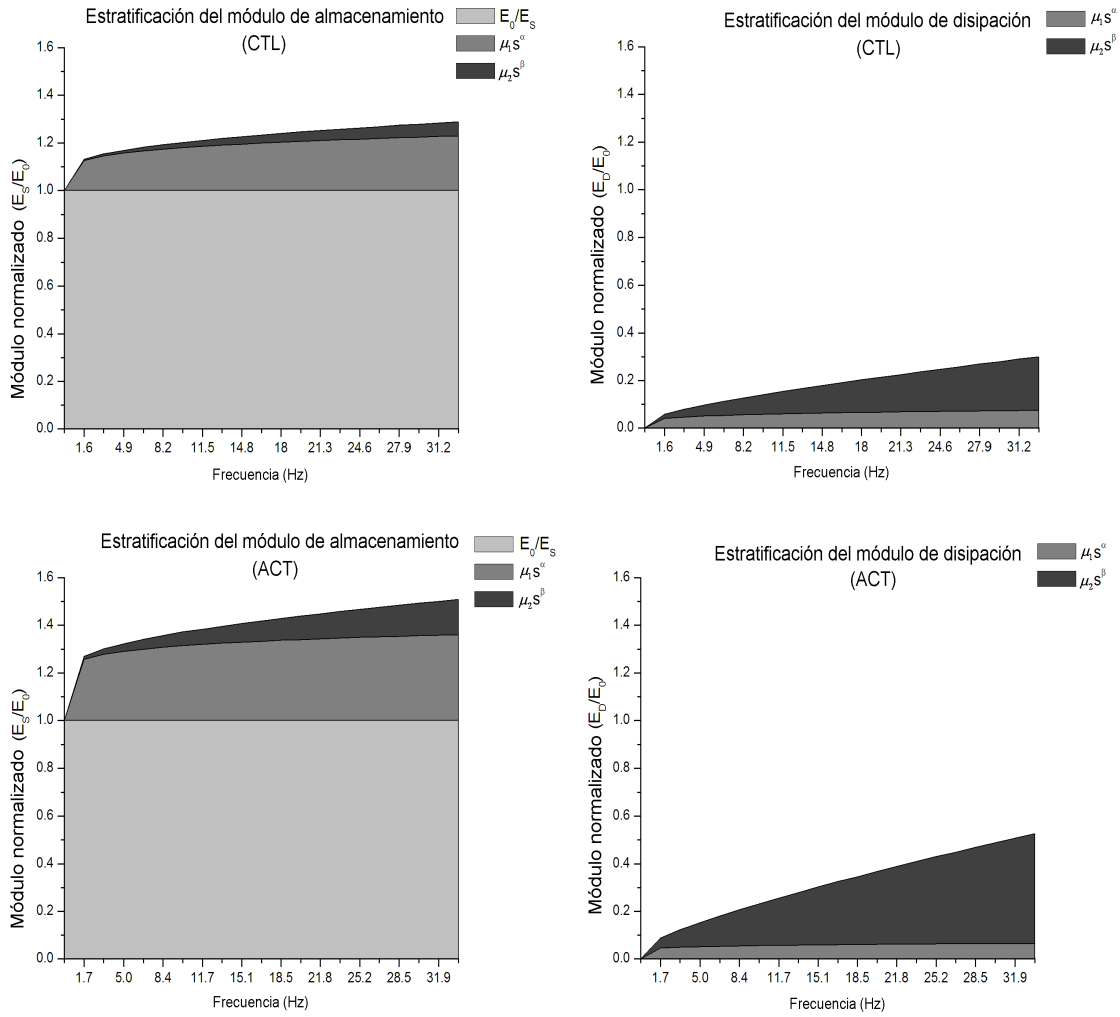


Figura 7.5: Estratificación de los términos de la ecuación del módulo complejo E^* para el MODELO 3 para control (CTL) y activación local del músculo liso vascular (ACT).

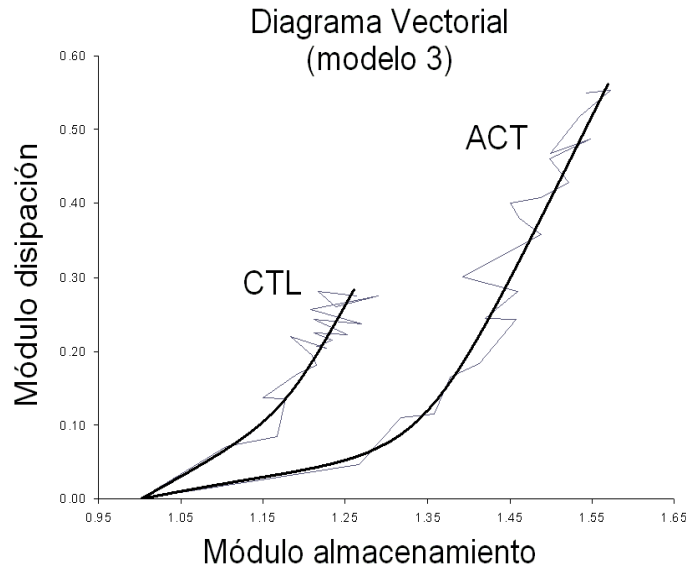


Figura 7.6: Diagrama vectorial compuesto por el módulo de almacenamiento en abscisas y el de disipación en ordenadas. Comparación de los resultados experimentales en líneas finas con la predicción del MODELO 3 en líneas gruesas luego del ajuste.

7.5. Discusión

Este estudio muestra que los modelos en derivadas fraccionales describen adecuadamente la respuesta mecánica de la pared arterial in-vivo durante latidos estables y durante la activación del músculo liso vascular. El mejor ajuste empírico entre el módulo complejo E^* calculado y el predicho fue hallado con el MODELO 3 modificando un modelo de Voigt con 2 *spring-pots*. Esto sugiere que los modelos fraccionales deben considerarse como alternativas concretas en la modelización de viscoelasticidad en arterias.

Para analizar la mecánica vascular se ha utilizado el cálculo del módulo complejo E^* . La teoría de viscoelasticidad lineal supone que la tensión en cada instante es el resultado de la historia de la deformación, representada en una integral de convolución. En el dominio frecuencial, esta hipótesis es equivalente a asumir la existencia de un módulo complejo tal que $\sigma(\omega) = \epsilon(\omega)E^*(\omega)$. Desde el punto de vista práctico, los problemas viscoelásticos pueden resolverse ajustando esta dependencia frecuencial para hallar el E^* en módulo y fase o en sus partes real e imaginaria simultáneamente. En muchos tejidos blandos, y específicamente en arterias, E^* crece rápidamente con la frecuencia desde sus valores estáticos hasta llegar a una meseta en donde se independiza de la frecuencia [29, 126, 136]. Esta morfología descrita en la bibliografía se observa en los resultados calculados de la figura 7.4. En valores absolutos, los módulos de almacenamiento en CTL ($5 \times 10^6 \text{ dyn.cm}^{-2}$) resultaron levemente superiores a otros reportados en animales adultos $3 \times 10^6 \text{ dyn.cm}^{-2}$ [95], $3,5 \times 10^6$

7.5. DISCUSIÓN

Tabla 7.1: Errores cuadráticos mínimos definidos en la ecuación 7.9 para los 3 modelos y en las situaciones de control (CTL) y activación (ACT)

	CTL		ACT	
	LSE % E_S	LSE % E_D	LSE % E_S	LSE % E_D
MODELO 1	27	15	48	77
MODELO 2	5	9	8	19
MODELO 3	3	8	2	9

$dyn.cm^{-2}$ [135], $3, 3 \times 10^6 dyn.cm^{-2}$ [171] pero compatibles con resultados anteriores hallados por nuestro grupo $4,4 \times 10^6 dyn.cm^{-2}$ [89]. Las diferencias pueden explicarse principalmente por los distintos tipos de animales empleados, sus tamaños y edades, así como las diferentes técnicas utilizadas para calcular tensión y deformación en función de las variables medidas. En nuestro caso también la anestesia puede jugar un rol importante.

Como fue remarcado por Bergel [29], muchos modelos que incluyeron una combinación de resortes y amortiguadores fueron empleados para intentar copiar la respuesta característica del E^* en arterias. El caso más simple de Voigt es el esquematizado en el MODELO 1. Teniendo en cuenta la ecuación 7.2, el módulo de almacenamiento se predice constante a través de E y el de disipación linealmente dependiente de la frecuencia con una pendiente η . Como se observa en la figura 7.4 y a pesar de copiar las tendencias, este modelo presenta una adaptación muy pobre con respecto a los datos medidos. En la tabla 7.1 se confirman los errores que van del orden del 15 al 77% en el peor caso durante activación. Algunos han intentado combinar una mayor cantidad de componentes para mejorar la adaptación [174]. El principal problema que surge es que el orden del modelo crece significativamente a medida que los coeficientes asociados a cada componente pierden sentido viscoelástico. Esta es una relación de compromiso que plantea la necesidad que un modelo se ajuste adecuadamente a los datos medidos pero que al mismo tiempo preserve en sus coeficientes una relación directa con las características estructurales y funcionales del tejido estudiado. En estudios anteriores dentro de nuestro grupo, donde se priorizó el ajuste, se adoptó una metodología que incluyó la utilización de modelos adaptativos y se halló un modelo lineal generalizado de 6 coeficientes [89]. Luego de ser adaptado, el mismo fue simplificado para permitir que sus componentes se asocien a fenómenos elásticos, viscosos e inerciales. La simplificación se sustentaba en el hecho de observar cuánto se modificaba el perfil de módulo del E^* a medida que se eliminaban progresivamente coeficientes redundantes. Las principales limitaciones

de esta metodología son la influencia que esta simplificación tiene sobre la fase del E^* (y en consecuencia sobre su parte real e imaginaria), así como el hecho que al terminar en un sistema de segundo orden lineal se pierde de alguna manera la complejidad del modelo introducida al inicio. Sin embargo, calcular los coeficientes por métodos adaptativos abre la posibilidad de estudiar las respuestas mecánicas latido a latido y hasta analizar su variabilidad para largos períodos. Este fue en parte el objetivo de ese estudio.

Una alternativa interesante es la planteada por Inaudi y Kelly desde un punto de vista más ligado a la ingeniería mecánica y al estudio de materiales por métodos matemáticos [106]. Ellos plantean la existencia del amortiguamiento histerético, donde la parte imaginaria del E^* ligada a la disipación de energía en algunos materiales permanece constante e independiente de la frecuencia. Para lograr este efecto plantean un modelo matemático utilizando la transformada de Hilbert. A pesar de que en arterias el módulo de disipación es relativamente independiente de la frecuencia, esto sucede sólo a partir de un instante generalmente por encima de 4Hz. Como se observa en la figura 7.4 y en varios reportes, el comportamiento del módulo de almacenamiento y de disipación está más bien ligado a una relación potencial con un *plateau* del estilo ω^α .

Aquí surge entonces por primera vez la opción de utilizar modelos que incluyan componentes basados en derivadas fraccionales para describir el comportamiento viscoelástico de arterias. Los modelos fraccionales fueron utilizados en diferentes problemas físicos y son motivo de permanentes publicaciones [121]. Han mostrado describir materiales reológicos con gran precisión y utilizando un número reducido de parámetros. La posibilidad de incorporar estas derivadas fraccionales en un componente físico como el *spring-pot* permite integrarlas fácilmente a los modelos concentrados preexistentes. Así, las ecuaciones diferenciales incorporan las derivadas fraccionales en forma natural. Los detalles sobre las condiciones iniciales y las transformadas de Fourier y Laplace fueron detalladas y analizadas en el capítulo 2 y 3. Además, se entiende fácilmente a la derivada de orden fraccional como una generalización entre una derivada de orden cero, que representa una relación elástica pura, y una derivada de primer orden asociada a un fenómeno puramente disipativo.

En el MODELO 2 se reemplazó el amortiguador del modelo de Voigt por un *spring-pot* de orden α y coeficiente de proporcionalidad μ_1 . El orden resultó $\alpha \sim 0.45$ para CTL y ACT. Si el resultado hubiera estado cercano a la unidad, la relevancia de utilizar un *spring-pot* se hubiera descartado. Sin embargo, este resultado es un indicio concreto de la necesidad de contar con un comportamiento intermedio que no sea puramente viscoso. En cuanto a los módulos de almacenamiento y disipación en el estadio basal de CTL, se perciben importantes mejoras en la adaptación (ver figura 7.4), seguidas por una reducción importante de los errores (ver tabla 7.1). La sola incorporación de un elemento fraccional permitió introducir un comportamiento temporal del estilo $t^{-\alpha}$ y frecuencial con una ley ω^α . Ambos muy coherentes con los registrados en estudios de relajación y de módulo complejo en arterias respectivamente. A pesar de la importante mejora observada con respecto al MODELO 1 en CTL, durante la activación del músculo liso el MODELO 2 no pudo copiar el comportamiento diferencial que presentaron el módulo de disipación y el de almacenamiento. Durante ACT, el E_S aumentó proporcionalmente para todo el rango de frecuencia, mientras

que E_D cobró una dependencia lineal más marcada. Observando la ecuación 7.6 que describe al MODELO 2, las partes real e imaginaria están obligadas a cumplir la misma ley potencial ω^α . Esto le impide al MODELO 2 seguir comportamientos diferentes entre parte real e imaginaria como los registrados durante ACT.

El MODELO 3 con dos *spring-pots* fue el que mejores resultados mostró en CTL y ACT y simultáneamente en E_S y E_D . Los errores LSE[%] no superaron el 9% en ningún caso. La primera impresión podría ser que naturalmente un modelo con mayor número de parámetros presente una mejor adaptación. Sin embargo, el MODELO 3 no fue construido arbitrariamente. Fue de alguna manera expresamente pensado para permitir una independencia entre las partes real e imaginaria el E^* . Esto se logra esencialmente cuando cada uno de los *spring-pots* adoptan órdenes en extremos opuestos. De esta forma, el juego de los senos y cosenos de la ecuación 7.7 permite independizar E_S de E_D . El modelo puede pensarse como una extensión del planteado por Fabry [79] para describir viscoelasticidad en un modelo reológico celular y luego generalizado para células cultivadas de músculo liso incorporando derivadas fraccionales [71]. En este último trabajo se plantea un modelo constituido por un resorte, un amortiguador viscoso y un *spring-pot*. La presencia del amortiguador viscoso fue justificada al tratar de describir un comportamiento de fluido newtoniano observado en células a frecuencia por encima de 10Hz. En el caso de la pared arterial, esta dependencia frecuencial no es tan importante en CTL pero se hace indispensable durante activación muscular.

En otros trabajos anteriores de nuestro grupo se desarrolló un modelo de pared arterial donde la tensión se separó en una suma de tensiones atribuidas a la elastina, al colágeno y al músculo liso. El esquema del modelo se observa en la figura 4.11 de la pág.133. En ese modelo se incorporaron a la ecuación diferencial términos no lineales que contemplaban la función activación del músculo liso y la de reclutamiento de colágeno. Estas funciones cumplían un rol matemático-fisiológico que permitía formalizar los fenómenos observados y llevarlos directamente al modelo. Sin embargo estas funciones son difíciles de medir en cada animal. Más aun, como el resultado es una ecuación no lineal, difícilmente se pueda aplicar la transformada de Fourier y estudiar al sistema en el dominio de la frecuencia para el análisis del módulo complejo E^* . A pesar de esto, la experiencia de trabajar con elementos en paralelo que permitan estudiar a la tensión en suma de tensiones fue aplicada en el MODELO 3. De esta forma se cuenta con 3 elementos: un resorte y 2 *spring-pots* cuyo posible rol fisiológico o estructural se analiza a continuación.

La primera pregunta es por qué se utilizan dos *spring-pots*. Como el comportamiento durante ACT mostró diferenciarse entre la parte real y la imaginaria, era necesario plantear un modelo en el cual la participación de dos elementos se complemente y que el peso de cada uno se distribuya entre los dos fenómenos: el de almacenamiento y el de disipación. Recuerde los resultados simulados para el modelo de Maxwell de dos elementos fraccionales que se graficaron en la figura 5.8 de la pág. 160. Allí se observa que cuando el orden de los dos *spring-pots* era diferente, la parte real e imaginaria podían independizar su comportamiento. Así surge entonces la idea que un primer *spring-pot* (μ_1, α) de orden cercano a cero concentre la característica elástica y un segundo (μ_2, β) con orden cercano a

la unidad represente el fenómeno viscoso. El resorte ideal cumple la función de representar la elasticidad estructural, propia de la pared arterial, y dominada por la acción pasiva de la elastina y el colágeno. El *spring-pot* (μ_1, α) luego del ajuste resultó predominantemente elástico ($\alpha \sim 0.2$) y podría asociarse a la contribución elástica del músculo liso. Observando la ecuación 7.7, el orden cercano a cero le permite participar sobre todo en la parte real (E_S) a través del coseno, mientras que su contribución en la parte imaginaria E_D se reduce gracias al término dominado por un seno. Si tenemos en cuenta otros trabajos, los resultados con respecto al orden de los componentes fraccionales hasta aquí no difieren significativamente. Por ejemplo en células cultivadas de músculo liso [71], pulmón [163] y tejido de hígado en perros [108] se encontraron órdenes de 0.1-0.2. En cuanto al segundo *spring-pot* en la literatura sólo se halló el caso que este tercer componente en paralelo sea un amortiguador viscoso puro ($\beta = 1$) [71]. Los casos de todas las combinaciones de modelos fraccionales con uno y dos *spring-pots* están analizados en una revisión reciente muy completa [148]. Este segundo *spring-pot* (μ_2, β) puede ser asociado al fenómeno viscoso de la pared, ya que el orden resultó más cercano a la unidad ($\beta \sim 0.8$). En este caso, su influencia se hace presente en la parte imaginaria del módulo complejo. Observando la ecuación 7.7, el seno y el coseno cumplen los roles exactamente opuestos al caso del *spring-pot* anterior. La viscosidad de la pared arterial es la responsable de la dependencia frecuencial de E^* . Particularmente en arterias, diferentes fuentes de viscosidad pueden ser identificadas incluyendo la participación intrínseca de la viscosidad celular, la inherente a la matriz de componentes estructurales sumada a la relacionada directamente con la contracción muscular. El efecto miogénico puede también participar en este sentido.

La fenilefrina fue topicada en forma local para lograr la activación del músculo liso vascular. Esta topicación es inédita dentro de las experiencias en nuestro grupo. Normalmente la activación se realiza por bolo dentro del torrente sanguíneo, provocando una contracción generalizada del músculo liso y un consecuente aumento de la presión arterial. Este fenómeno global normalmente enmascara el efecto local que se busca analizar. En el caso de la topicación externa, la activación aguda no modifica la presión como puede observarse en la parte izquierda de la figura 7.2. La contracción del músculo puede modular la viscoelasticidad de las arterias in-vivo [9]. Las células de músculo al contraerse tiran de las fibras de colágeno y elastina produciéndose un cambio estructural interno en la pared que resulta en una disminución del diámetro pero que a su vez modifica el balance de almacenamiento y disipación de energía latido a latido. A pesar de que la relevancia de esta disipación de energía pueda parecer a primera vista despreciable, la integración de este fenómeno a lo largo del árbol arterial puede ser significativa [174, 33, 32]. Más aún, recientemente se ha mostrado tanto en animales como en procedimientos clínicos realizados por nuestro grupo, que este fenómeno disipativo contribuye a contrarrestar la pulsatilidad de la onda de presión que puede ser dañina para la pared arterial [10]. A pesar de que la aorta no presenta en estado fisiológico niveles de contracción como los observados en la figura 7.2, el presente análisis es útil en el sentido de dejar en clara evidencia el fenómeno de activación sobre la pared arterial in-vivo y aislarlo de otros fenómenos.

Durante ACT se observó un aumento del módulo de almacenamiento y de disipación. En

este último a su vez aumentó marcadamente la dependencia frecuencial. Estos fenómenos se reflejaron sobre el primer *spring-pot* con una disminución del orden y un aumento de la constante de proporcionalidad μ_1 , indicando un aporte elástico suplementario y disminuyendo su participación en la disipación de energía. En el segundo *spring-pot*, donde el orden permaneció sin alteraciones cercano a $\beta \sim 0.8$, se observó un incremento de 3 veces en la constante de proporcionalidad μ_2 .

Para analizar con más detalle este comportamiento se construyó la figura 7.5 donde se separaron tanto para la parte real e imaginaria los términos correspondientes a la ecuación 7.7 del MODELO 3. Sobre la izquierda se observa que el módulo de almacenamiento está dominado por el resorte ideal E y el primer *spring-pot* (μ_1, α). Esto podría interpretarse como la participación elástica del músculo en su tono basal. El módulo de disipación está dominado por el segundo *spring-pot* (μ_2, β). Como durante la ACT este segundo *spring-pot* no cambió el orden, sino que sólo incrementó significativamente su constante de proporcionalidad, podría asumirse que su participación es estrictamente pasiva y representa la viscosidad estructural de la pared independiente de la activación. Así entonces puede pensarse que el músculo liso contribuye dinámicamente al fenómeno viscoelástico del conjunto. El nivel de activación modula el orden α y regula la contribución elástica, mientras que la viscosidad estructural está dominada por una función potencial fija que en última instancia se suma proporcionalmente con los diferentes niveles de contracción. La posibilidad que brindan los modelos fraccionales es permitir que esta suma siga representando una curva con una especie de asíntota que en el fondo representa adecuadamente los resultados de E^* hasta ahora disponibles en la literatura y que difícilmente puedan ser mimetizados por otros modelos tan simples.

La habilidad simultánea del MODELO 3 de ajustar partes real e imaginaria en CTL y ACT puede evaluarse también utilizando un diagrama vectorial. Este diagrama compone a E_S en el eje de las abscisas y a E_D en el de las ordenadas, independizándose de la frecuencia. La figura 7.6 muestra que el MODELO 3 se adapta naturalmente a los valores calculados tanto en CTL como en ACT. Las 15 armónicas fueron unidas en esta figura para mostrar la evolución de los valores con la frecuencia. Las dispersiones que se observan en altas frecuencias son debido a que las armónicas de tensión y deformación obtenidas a través del análisis de Fourier son cada vez más pequeñas. Al calcular el E^* como cociente entre armónicas de σ y ϵ se generan oscilaciones en alta frecuencia producto de la baja relación señal ruido. A pesar de esto, se observa cómo el modelo copia en forma adecuada las curvas cóncavas en ambas situaciones fisiológicas. El hecho que la curva sea abierta y no retorne sobre ninguno de los ejes condice coherentemente con el análisis realizado en este mismo modelo, denominado Kelvin-Voigt modificado, de la revisión completa realizada por Rossikhin y Shitikova [148].

A diferencia de ensayos in-vitro, el presente trabajo se basa en una experiencia in-vivo donde la información biomecánica de la pared se estudia in-situ. Esta metodología posee muchas ventajas, incluyendo la posibilidad de estudiar a la pared arterial inervada, con sangre y perfiles de velocidad reales circulando y presiones y frecuencias fisiológicas. A pesar de estas ventajas metodológicas, las limitaciones del método deben ser detalladas.

En primera instancia, el E^* fue determinada a una presión y diámetro medios. Esto quiere decir que se estimó la mecánica parietal en el entorno de un punto de trabajo fisiológico. Mientras la no linealidad inherente al comportamiento de la pared arterias está claramente reportado, deformaciones relativamente pequeñas en torno a un punto de trabajo pueden permitir utilizar un esquema donde la aproximación lineal sea factible. Se asumió entonces que tanto durante CTL como durante ACT los bucles $P - D$ estaban reposando sobre una relación elástica lineal. De esa forma el enfoque del módulo complejo puede ser razonable y la descomposición de Fourier aceptable. De hecho, los resultados aquí hallados para E^* no hacen mas que confirmar hallazgos de otros autores en el pasado [174, 142, 171, 126, 136].

Finalmente se menciona que a pesar de que las experiencias in-vivo no permiten realizar ensayos temporales de relajación, los modelos planteados pueden ser utilizados para predecir estas respuestas. en el caso del MODELO 2 y el 3, la respuesta a un escalón de deformación produciría curvas de relajación de la forma $t^{-\alpha}$. Este comportamiento potencial donde el descenso inicial es muy marcado y la relajación asintótica hasta el equilibrio es muy lenta, es exactamente el observado en arterias (ver capítulo 6). Esto una vez más ayuda a pensar que los modelos fraccionales pueden describir en forma más adecuada los fenómenos viscoelásticos de la pared arterial con un número reducido de parámetros tanto en el dominio temporal como en el frecuencial. Los estudios in-vitro como los realizados en el capítulo 6 se deben profundizar y complementar con el presente para avanzar en este sentido.

Capítulo 8

Discusión general

El principal objetivo alcanzado en el presente trabajo fue demostrar que se pueden aplicar modelos viscoelásticos basados en derivadas de orden fraccional para describir la dinámica de la pared arterial. Esta afirmación se basa en dos enfoques complementarios que analizaron la respuesta temporal y frecuencial del tejido vascular de la aorta (capítulos 6 y 7). En el primer caso se ensayaron in-vitro segmentos de aortas humanas para estudiar su relajación durante una hora a tres niveles de tensión diferentes. Las curvas de relajación en todos los casos describieron una morfología similar. La tensión presentó un pico abrupto en el momento final de la rampa de estiramiento, un rápido descenso y una lenta tendencia hasta el equilibrio asintótico. La forma de las curvas de relajación fueron capturadas sin inconvenientes por el modelo fraccional propuesto. Para construir este último se integró a la conocida teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal de Fung una función de relajación resultado de combinar un resorte ideal en paralelo con un *spring-pot*. La idea conceptual del elemento fraccional es intuitiva en el siguiente sentido: en un resorte ideal, tensión y deformación se relacionan a través de una derivada de orden cero, o una relación lineal que se basa en la ley de Hooke. En un amortiguador viscoso, tensión y deformación se asocian a través de una derivada de primer orden. Utilizando la teoría de cálculo fraccional, las derivadas no están limitadas a ser de orden entero. Por el contrario, pueden asumir valores intermedios. Así nace el concepto del *spring-pot* donde la tensión es el resultado de una constante de proporcionalidad multiplicada por la derivada fraccional de orden $1 > \alpha > 0$. Si el orden es cercano a cero, el elemento fraccional tiene un comportamiento mayormente elástico puro, como el del resorte. Si el orden se acerca a la unidad, la respuesta es mayormente disipativa, próxima a la de un amortiguador viscoso. Contando con este nuevo elemento para ser integrado a los circuitos tradicionales de Maxwell-Voigt, se pudieron generalizar las ecuaciones diferenciales a órdenes fraccionales (capítulo 5). Los modelos de Maxwell-Voigt predicen relajaciones como combinaciones de exponenciales decrecientes. En cambio, los modelos fraccionales combinan respuestas potenciales del estilo $t^{-\alpha}$ que en su forma más completa se integran en la función de Mittag-Leffler (págs. 60 y 157). Justamente, el comportamiento registrado en la relajación arterial sigue a estas curvas con absoluta facilidad. Los ajustes realizados por los métodos numéricos resultaron muy precisos como

muestra la figura 6.4 de la pág. 175.

En los ensayos in-vitro se prestó especial atención en preservar la temperatura y la humidificación de las probetas estudiadas. Sin embargo, por las características de los especímenes, el músculo liso permaneció en todo momento desactivado o en su estado desnervado. Los ensayos mostraron que el orden fraccional ajustado α resultó independiente de los crecientes niveles de tensión, mientras que el módulo de viscosidad subió y el de elasticidad bajó. El orden α se halló en valores de entre 0.1-0.3, confirmando la pertinencia de colocar un *spring-pot* en lugar de un clásico amortiguador viscoso. Además acentúa el concepto de arteria elástica asociado a la aorta. La constante C , que puede ser asociada a la del resorte ideal, determina los niveles de la asíntota de relajación en el modelo propuesto (ver ecuación 6.2 en la pág. 171). Como la función de relajación está normalizada, el hecho que C disminuya para tensiones mayores implica que la asíntota sea menor. Esta es justamente la respuesta observada, donde al realizar un estiramiento mayor se observan mayores relajaciones. Por último, el módulo viscoso asociado a la constante D estaría revelando que la disipación de energía aumenta para niveles de estiramiento mayores. Una conclusión razonable y pertinente.

A pesar de que los ensayos de tracción se realizaron con extremo cuidado y por profesionales expertos, es imprescindible realizar algunas consideraciones metodológicas. La primera es el limitado número de segmentos estudiados. Esto se debe principalmente a la dificultad práctica de contar con arterias humanas sanas. En segundo lugar, las probetas fueron escindidas en dirección circunferencial. El carácter anisotrópico de la pared arterial promueve un análisis con probetas en otras direcciones que debe ser realizado en el futuro. Esto permitiría proponer modelos en 2-D más completos. El ejercicio de preciclado también es importante y merece ser analizado. Cuando se desea estudiar un mismo segmento a 3 niveles de tensión, es necesario discutir si el preciclado se debe realizar a deformaciones ascendentes o por el contrario siempre debe realizarse a la deformación máxima relajando a los niveles inferiores en forma escalonada. En el primer caso (ver figura 6.1 en la pág.169), el material es sometido a nuevas sollicitaciones a medida que se aumentan las tensiones. Esto generaría un acomodamiento molecular interno que cambia los parámetros elásticos pasivos. De hecho, esto es lo observado en los resultados de la función elástica propuesta, de la forma $\sigma = A(e^{B \cdot \epsilon} - 1)$, con parámetros A, B (figura 6.6 de la pág. 177). Como el protocolo propuesto incrementa los preciclados y los niveles de tensión de relajación en forma creciente, las curvas elásticas pasivas varían levemente. Esto puede observarse también en las curvas tensión-deformación de la figura 6.3. En un protocolo alternativo, se podrían realizar preciclados siempre a la tensión máxima pero relajando a distintos niveles inferiores. El inconveniente es que el preciclado para una deformación importante virtualmente rompa la estructura interna del material bajo estudio y modifique irreversiblemente su respuesta. Los niveles de tensión utilizados fueron siempre calculados para corresponder a regimenes fisiológicos de la pared arterial. Sin embargo, la geometría exacta de la probeta escindida en su estado natural es difícilmente reproducible.

El principal hallazgo de los ensayos de tracción in-vitro sobre arterias humanas es que las curvas de relajación pueden ser ajustadas fácilmente a un modelo basado en derivadas

fraccionales. Es evidente que las relajaciones de las arterias se asemejan más a la forma potencial que predice el modelo fraccional y no al exponencial como resultaría de un modelo tradicional. La función de relajación propuesta tiene 3 parámetros al igual que la de Fung, pero con dos ventajas. La primera es que los 3 parámetros resultaron sensibles, con mínimos en los errores cuadráticos. La segunda es que cada parámetro se puede asociar de alguna forma a la estructura de la pared arterial. En el modelo de Voigt modificado se puede asociar al elemento elástico puro, que corresponde a un sólido elástico, directamente con la asíntota de equilibrio, y al elemento fraccional modulando la viscosidad. De esta manera, el *spring-pot* puede representar la contribución viscosa parcial de las células de músculo liso y de la estructura de las fibras de elastina y colágeno. Como se discutirá más adelante, la modificación del orden fraccional puede asociarse a un cambio de la estructura interna generada por una activación de las células musculares. Este tipo de hipótesis debe plantearse en un contexto donde el músculo liso pueda activarse.

Es interesante analizar los recientes resultados de otros autores que trabajaron con modelos fraccionales para describir viscoelasticidad en tejidos. El primero que se destaca es el de Doehring *et al.* [76] donde se utiliza un modelo SLS modificado para estudiar la relajación de tejido perteneciente a la válvula aórtica. En este estudio se aplica la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal de Fung, integrando una función de relajación derivada del cálculo fraccional. Los resultados muestran mejores ajustes con respecto a un modelo tradicional basado en la función $G(t)$ de Fung, tanto durante las relajaciones como durante los ciclados. Además, los parámetros del modelo propuesto resultan todos sensibles como en los resultados de los ensayos en la figura 6.7 de la pág. 178. La función de relajación de Fung fue utilizada tradicionalmente para describir tejidos biológicos, ya que presenta una independencia frecuencial en un rango amplio del espectro. Su principal deficiencia reside en su planteo arbitrario y la ausencia de un modelo basado en componentes que la describa. De hecho, la función de relajación se describe como una sumatoria continua de exponenciales decrecientes que se reduce en dos tiempos de relajación, uno corto y otro largo. A pesar de que estas constantes de tiempo fueron obtenidas para muchos tejidos, su relativa dependencia con otros parámetros y la ausencia de un correlato con la estructura de los mismos resultan limitaciones recurrentes. En el trabajo realizado sobre arterias humanas se mostró, con una metodología similar a la de Doehring *et al.*, que el modelo fraccional propuesto tiene una respuesta de relajación que se adapta naturalmente a las mediciones empíricas y cuenta además con la ventaja que la función de relajación puede ser asociada a elementos que forman un circuito análogo. Así, los coeficientes cobran interés fisiológico y se pueden asociar a fenómenos concretos que caracterizan a la mecánica parietal.

Otro trabajo reciente que se destaca es el de Kiss *et al.* [108] donde se aplica un modelo idéntico al utilizado en el capítulo 6, con un resorte y un *spring-pot* para estudiar la viscoelasticidad de tejido de hígado en perros. El modelo fraccional propuesto, denominado también de Voigt modificado, se compara con el de Voigt con un resorte y un amortiguador ideal. En este caso, el modelo fue aplicado para ajustar la respuesta en frecuencia de tejido sano y lesionado por aumento de temperatura con ablaciones de radiofrecuencia. El ajuste del espectro se realizó con el algoritmo de Levenberg-Marquardt y resultó especialmente

preciso para frecuencias por debajo de 100Hz. La parte real del módulo complejo resultó 5 veces más grande que la imaginaria. El modelo fraccional propuesto se ajustó mejor que el clásico, ya que permitió que las partes real e imaginaria crezcan rápidamente desde valores estáticos hasta alcanzar una asíntota para las altas frecuencias. El rango de frecuencias de ajuste, los resultados de las partes reales e imaginarias y las morfologías de sus curvas son muy similares a las halladas en arterias y son las que predice el modelo ajustado in-vitro en las aortas humanas.

Así surgen los resultados del segundo enfoque planteado en el presente trabajo y descritos en el capítulo 7. Para estudiar a la pared arterial en su estado fisiológico y con la actividad del músculo liso intacta, se realizaron estudios del módulo complejo E^* en animales in-vivo. A diferencia de los ensayos de relajación, donde los segmentos son escindidos y analizados en pequeñas probetas, los ensayos in-vivo permiten analizar la respuesta mecánica dinámica in-situ. Esta metodología tiene las ventajas de i) observar el rol mecánico en una atmósfera más cercana a la real, donde no sólo la temperatura es la original sino además el fluido circulante es sangre, ii) las presiones que generan las tensiones parietales son las fisiológicas y iii) se cuenta con la actividad del músculo liso vascular. Además, se estimuló al músculo con fenilefrina para provocar una contracción a nivel local sobre la pared aórtica. Esta metodología requiere aplicar un modelo geométrico para llevar las señales de presión y diámetro medidas a las de tensión y deformación. Además, los análisis de módulo elástico complejo se realizan en un punto de trabajo determinado por la presión media y con estímulos poliarmónicos determinados por las presiones sistémicas. Para descomponer estas señales y hallar su espectro, es necesario aplicar la teoría de Fourier y suponer linealidad. Siguiendo este procedimiento se hallaron curvas de E^* similares a las documentadas en la literatura. La parte real (módulo de almacenamiento) y la imaginaria (módulo de disipación) crecen con la frecuencia ω siguiendo una ley potencial de la forma ω^α como la observada en la figura 7.4 de la pág. 196. El módulo de almacenamiento resultó mayor al de disipación. Un hallazgo original fue la respuesta al activar el músculo liso en forma local, sin cambios en la presión arterial. El diámetro arterial se contrajo fuertemente como se observa en los bucles presión-diámetro de la figura 7.2 de la pág. 194. El módulo de almacenamiento creció, mostrando un aumento de la rigidez, pero conservando el perfil de la curva. Por el contrario, el módulo de disipación mostró una dependencia más acentuada y lineal con la frecuencia. Este comportamiento diferenciado entre parte real e imaginaria del E^* fue el motivo principal de proponer un modelo fraccional con dos *spring-pots* (además de un resorte ideal en paralelo). La simulación de la figura 5.8 (pág. 160) anticipó este tipo de comportamiento utilizando 2 componentes fraccionales de órdenes en extremos opuestos. Luego de los ajustes, un primer *spring-pot* resultó de orden cercano a $\alpha \sim 0.2$ y el segundo a $\beta \sim 0.8$, mostrando comportamientos principales elásticos y viscosos respectivamente. Con la activación del músculo liso vascular y el análisis del comportamiento de los coeficientes, fue el *spring-pot* más elástico el que cambió su orden mostrando depender de la contracción. El segundo se mostró más estable, donde sólo su constante de proporcionalidad aumentó, asociada a un cambio de viscosidad estructural. A pesar de que los ensayos se realizaron en un único animal, los ajustes muestran las virtudes de utilizar modelos que incluyen derivadas

fraccionales. Ensayos anteriores en nuestro grupo muestran espectros muy similares [89]. La conocida independencia frecuencial que se observa en los bucles presión-diámetro en arterias puede ser explicada naturalmente en la respuesta del tipo ω^α que resulta de dichos modelos.

En literatura ligada al ensayo de materiales aplicados a la ingeniería civil, aquellos que presentan el módulo de disipación independiente de la frecuencia se dice que poseen un *damping* histerético o estructural. Fueron Inaudi y Kelly [106] quienes propusieron un modelo basado en la transformada de Hilbert que permite predecir dicho comportamiento. Ellos comienzan su análisis reafirmando que algunos materiales no presentan una disipación de energía proporcional a la frecuencia, sino con una dependencia menos pronunciada. El modelo propuesto para que las partes real e imaginaria de E^* sean independientes de la frecuencia incluye la utilización de la transformada de Hilbert. A pesar de que dicho modelo predice correctamente la respuesta temporal de los materiales con *damping* estructural, el mismo sigue siendo no causal y por lo tanto su aplicabilidad resulta limitada. En arterias, la independencia con la frecuencia no es total y, como puede observarse en las curvas de respuesta en frecuencia, su débil dependencia puede ajustarse adecuadamente con conceptos ligados al cálculo fraccional. Sin embargo, la idea de utilizar la transformada de Hilbert no deja de ser ingeniosa y aporta una rigurosidad matemática adicional, muchas veces menospreciada en otras aproximaciones.

En conclusión, se ha demostrado que los modelos basados en derivadas fraccionales fueron aptos para describir la relajación temporal observada en segmentos arteriales y al mismo tiempo permiten predecir respuestas en frecuencias completamente compatibles con las registradas en el módulo complejo. La posibilidad de contar con un parámetro adicional que permita ajustar el orden de derivación resulta atractivo desde diferentes puntos de vista. En primera instancia, los ajustes resultan mejores con errores cuadráticos medios menores. En segundo lugar, modificar el orden del *spring-pot* permite modular la participación viscoelástica de este elemento, brindando versatilidad a las curvas temporales y frecuenciales predichas y permitiendo comportamientos intermedios como los observados en las mediciones. En tercer lugar se puede presentar a la derivada fraccional en términos de una integral de convolución con una función de memoria gradual. Este análisis realizado en la pág. 85 es muy atractivo conceptualmente ya que establece que el material viscoelástico posee una memoria que se desvanece en función de una función de peso. Así, la tensión observada en cada instante resulta de la integración de los valores de estiramiento actuales sumados a la respuesta pasada reciente [121]. Como ya fueron discutidos oportunamente, estas características pertenecen todas a resultados hallados en ensayos arteriales y que por primera vez son unificados en un único modelo conceptual y matemático.

Restan quizás presentar y analizar algunos intentos por relacionar los modelos viscoelásticos basados en elementos fraccionales con el comportamiento físico de algunos tejidos.

Los tejidos blandos son conocidos por ser altamente viscoelásticos. En especial, esta naturaleza ha sido reconocida en el tejido pulmonar desde 1939 por Bayliss y desde entonces muchos grupos han realizado ensayos de relajación y análisis de histéresis. La presión P a lo largo del tejido pulmonar en respuesta a un incremento en forma de escalón del volumen

V decrece casi linealmente con el logaritmo del tiempo por al menos 2 décadas [104]. La relajación en el pulmón quedó descripta como $P/V = A - B \cdot \ln(t)$, donde t es tiempo y A, B parámetros a determinar. También se encontró que la histéresis del bucle $P - V$ era casi independiente de la frecuencia. Ecuaciones de relajación próximas a $P/V = a \cdot t^{-\beta} + b$ donde a, β, b son parámetros también han sido encontradas. Recientemente, en el dominio de la frecuencia ω , la impedancia de entrada pulmonar Z fue descripta como $Z(\omega) = G/\omega^\alpha - jH/\omega^\alpha$, donde G y H representan viscosidad y elastancia respectivamente [99]. La morfología de las curvas, en parte real e imaginaria de la Z , son casi independientes de ω debido a la dependencia potencial hallada. La pregunta que surge es por qué esta respuesta potencial describe este tipo de relajaciones en tejido pulmonar y cuál es el sistema físico que admite este tipo de soluciones. Algunas respuestas pueden hallarse solucionando ecuaciones diferenciales no lineales o con coeficientes dependientes del tiempo. Sin embargo, la opción de viscoelasticidad fraccional ha sido analizada recientemente y ofrece ciertas ventajas [163]. La teoría fraccional ha sido aplicada en polímeros con mucho éxito debido a la posibilidad de ajustar varias décadas de relajación con modelos muy simples. La principal limitación fue hallar una justificación teórica para este enfoque. Las relaciones descriptas en este párrafo son macroscópicas y empíricas. Es necesario estudiar la estructura y las relaciones moleculares para comprender mejor el fenómeno viscoelástico. A continuación se resumirá una similitud entre los tejidos blandos y la estructura de ciertos polímeros que permite utilizar la teoría fraccional desde un enfoque más teórico.

En el trabajo de Bagley y Torvik [20] se presenta por primera vez una relación matemática teórica entre la respuesta mecánica de un polímero y la teoría del cálculo fraccional. Allí se destacan las ventajas más importantes que presentan los modelos con ecuaciones constitutivas basadas en derivadas fraccionales. Entre ellas, la posibilidad de utilizar un reducido número de parámetros mejora y simplifica el ajuste por métodos de cuadrados mínimos. El modelo fraccional estudiado para describir la viscoelasticidad en tres clases de polímeros (*polybutadiene*, *butyl B252*, *butyl 70821*) está basado en un modelo de Voigt modificado, como el utilizado en el capítulo 7. Los ajustes de la parte real e imaginaria del módulo complejo son satisfactorios por al menos 3 décadas ($10^2 - 10^5$ Hz) con errores menores al 6%. El orden fraccional hallado resulta cercano a ~ 0.5 . La pregunta que se realizan los autores es si este fenómeno mecánico macroscópico está basado en una teoría molecular que lo sustente. La teoría de Rouse predice las propiedades macroscópicas viscoelásticas de una solución diluida de moléculas espiraladas de un polímero en un fluido newtoniano [149]. Se asumen que la solución está bajo un movimiento sinusoidal en la superficie. Las moléculas disueltas poseen 2 componentes de velocidad, una debido al movimiento del fluido y otra en su intento por retornar a su equilibrio en la estructura. Los resultados de Rouse permitieron encontrar el módulo elástico de esas cadenas en sus partes real e imaginaria. El trabajo de Bagley y Torvik profundizó dicho análisis para demostrar por primera vez en forma teórica que en una cadena de N moléculas en el polímero, a una temperatura T , con n siendo el número de moléculas por unidad de volumen en la solución, k la constante de Boltzman y

μ_0, μ_s las viscosidades de la solución y el solvente respectivamente, resulta

$$G^*(\omega) = i\omega\mu_s + \left[\frac{3}{2}(\mu_0 - \mu_s)nkT \right]^{1/2} (i\omega)^{1/2}$$

cuya validez puede encontrarse en detalle en el artículo correspondiente [20]. Este módulo complejo implica directamente que las relaciones entre tensión $\sigma(t)$ y deformación $\epsilon(t)$ resulten

$$\sigma(t) = \mu_s \frac{d\epsilon(t)}{dt} + \left[\frac{3}{2}(\mu_0 - \mu_s)nkT \right]^{1/2} D^{1/2}\epsilon(t) \quad (8.1)$$

La tensión de un polímero diluido en una solución según se predice por la teoría de Rouse tiene entonces dos términos. En el primero contribuye el solvente. El segundo depende de la contribución de la cadena disuelta de moléculas y se observa proporcional a una derivada fraccional de orden 0.5 de la deformación. Este resultado no empírico prueba por primera vez el uso matemático de las derivadas fraccionales para describir viscoelasticidad en polímeros disueltos. Otros trabajos han avanzado en base a esta teoría para demostrar que puede ser aplicada en polímeros más concentrados y hasta sólidos pero sin entramados (*crosslinking*) [80]. Se sugiere además, que esta última posibilidad donde las cadenas moleculares en los polímeros se entrecruzan, pueden generar derivadas fraccionales cuyo orden sea justamente diferente a 0.5. De esta manera la intención es enfatizar que las propiedades esenciales halladas en modelos empíricos macroscópicos son coincidentes con resultados de una teoría molecular.

Este razonamiento podría ser extendido a los tejidos biológicos ya que muchos están compuestos por largas y complicadas cadenas de biopolímeros que, en distintas soluciones, muestran propiedades reológicas similares a los de los polímeros sintéticos [123].

Las primeras descripciones del movimiento aleatorio de cadenas largas y flexibles en un solvente y sus propiedades macroscópicas viscoelásticas fueron analizadas por la teoría de Rouse en 1953. La base de la teoría establece que el gradiente de velocidad inducido en la solución por fuerzas externas altera continuamente el equilibrio de la configuración de las moléculas del polímero. Las largas moléculas están compuestas por submoléculas que son ellas mismas suficientemente largas para que la separación de sus colas en el espacio siga una distribución de probabilidad gausseana de 3 dimensiones. Estas submoléculas pueden ser pensadas como resortes elásticos de una secuencia de polímeros monómeros (ver Figura 8.1). Las submoléculas permanecen en un movimiento térmico coordinado o browniano. En presencia de un gradiente de velocidad, el equilibrio es perturbado y las moléculas se compactan, tuercen o estiran. Sin embargo, el movimiento browniano continúa y las moléculas intentan retornar permanentemente a su equilibrio original. Esto representa un efecto que se opone a las fuerzas externas. Como ahora las moléculas no quedan estadísticamente distribuidas homogéneamente en todas las posibles configuraciones, la entropía disminuye y parte de la energía libre queda almacenada en el sistema. La influencia del fluido queda concentrada en las juntas entre submoléculas y la coordinación del movimiento del polímero completo depende ahora del átomo que se halla en esa junta. Como las juntas permiten un movimiento de estiramiento y acomodamiento de las submoléculas, consideradas resortes,

se puede anticipar un fenómeno de almacenamiento elástico y otro de disipación viscosa de energía. Rouse halló una solución para el módulo complejo de cizallamiento en término de L submoléculas independientes.

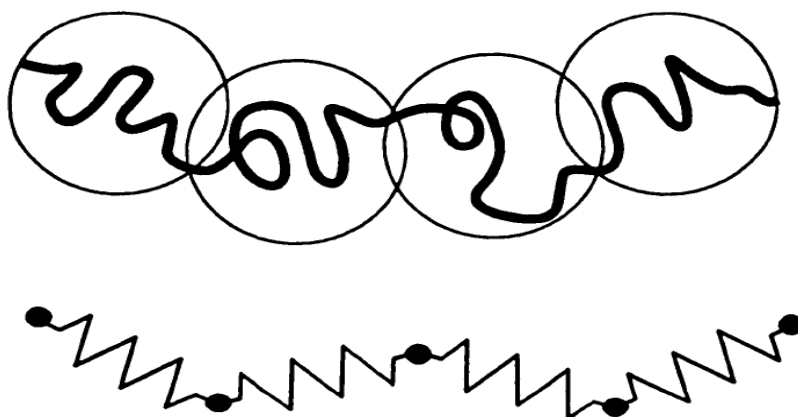


Figura 8.1: Representación de una macromolécula enrollada y su modelo secuencial de resortes representando las submoléculas

La tensión en un polímero diluido en una solución fue entonces planteada por Rouse y ampliada por Bagley y Torvik en la ecuación 8.1. Allí la tensión se descompone en la suma de dos efectos, uno es el que depende del efecto newtoneano del solvente y el otro es la derivada fraccional de orden 0.5 de la deformación de la larga cadena de moléculas. Suki *et al.*[163] encuentra que el orden fraccional más adecuado para describir viscoelasticidad en tejido pulmonar es 0.1. Para explicar la diferencia con la teoría de Rouse se citan diferentes limitaciones de esta teoría con respecto a los tejidos biológicos reales. Se mencionan interacciones entre extremos de las cadenas moleculares, submoléculas de diferente largo y que se cruzan. Además, si se inserta esta cadena dentro de un tramado sólido fijo se obtiene un término elástico que se agrega a la ecuación 8.1 [127]. Combinando algunas de estas limitaciones se estima que el orden fraccional de la teoría de Rouse podría descender hasta los valores hallados en forma empírica por Suki *et al.*[163].

El próximo paso significativo en la modelización de las propiedades dinámicas de polímeros largos lineales fue aportado por De Gennes en 1971 [69]. A diferencia de Rouse, Gennes propuso el concepto de reptación. Este proceso consiste en la desconexión gradual de una larga cadena flexible de su entorno realizando movimientos similares a los de un gusano sumergido dentro de un gel. Esta nueva visión propone ver a la cadena molecular como dentro de un cilindro que restringe su movimiento. Varias predicciones con esta teoría mostraron resultados aceptables para cadenas de un largo mayor a una longitud crítica. Para longitudes menores, la teoría de Rouse se mantiene como la favorita. La función de relajación macroscópica fue descrita por Roi y Edwards [77]. Cuando un sistema de polímeros recibe una deformación en forma de escalón, se produce una tensión de reacomodamiento hasta

retornar a la conformación estructural de equilibrio. Como resultado de la deformación, el tubo que envuelve la cadena recupera en un primer momento su equilibrio siguiendo la teoría de Rouse, pero para tiempos mayores el fenómeno de reptación es el predominante. A pesar de que la combinación de la teoría de Rouse y la de reptación permitieron describir con mayor precisión la viscoelasticidad en polímeros, varias características quedan sin explicación. Aun así, se piensa que en redes de elastina y colágeno la teoría de reptación puede contribuir a la viscoelasticidad macroscópica del tejido. Aunque en este caso los modelos para largas cadenas no son directamente aplicables. En redes de elastina y colágeno se utilizan otros modelos propuestos por De Gennes [68] que incluyen el estudio de cadenas circunscriptas en cilindros pero con múltiples ramas. Nuevamente los tiempos de relajación deducidos coinciden con funciones potenciales.

Todos estos argumentos colaboran en la conjetura que una respuesta dinámica de relajación proporcional a funciones del tipo t^α , que presenta cierta independencia con la frecuencia como es el caso de las arterias, puede representarse con un modelo que incluya derivadas de orden fraccional. Este modelo no sólo permite ajustar las curvas de relajación adecuadamente, mejor que con exponenciales discretas, sino que nace de un contexto donde la estructura molecular de la pared podría estar ligada a su base matemática. Evidentemente no se puede reducir y explicar la reología parietal con un sólo fenómeno. Pero sí se puede intuir que la respuesta viscoelástica macroscópica puede estar ligada a los fenómenos descritos por Rouse y De Gennes a nivel molecular, donde en ambos surgen derivadas de orden fraccional. Para contribuir en este sentido, recientemente se ha publicado un trabajo que relaciona directamente a los modelos fraccionales con la reología celular [71]. Los autores realizan un análisis frecuencial del módulo elástico de un cultivo de células de músculo liso. El estudio se centra en la viscoelasticidad propia de la célula. Los resultados muestran claramente que en un amplio rango de frecuencias ($10^{-2} - 10^3$ Hz) el módulo de almacenamiento (parte real de E^*) crece siguiendo una ley del estilo $\omega^{0.2}$. La parte imaginaria, o módulo de disipación, sigue un comportamiento similar pero en el rango $10^{-2} - 10^1$ Hz. Para frecuencias mayores, la relación es más lineal, o sea el exponente pasa de 0.2 a 1. Este comportamiento es atribuido a una respuesta de fluido newtoneano. El modelo propuesto para ajustarse a estas respuestas es un *spring-pot* en paralelo con un resorte y un amortiguador, ambos ideales. Este último representando el comportamiento viscoso newtoneano evidenciado empíricamente en la parte alta del espectro. La ecuación del modelo resulta $T = G_s\dot{\gamma} + \lambda D^\alpha\dot{\gamma} + \mu\dot{\gamma}$ donde T es la tensión de cizallamiento (*shear stress*), $\dot{\gamma}$ la tasa de deformación *shear strain*, G_s una constante elástica, λ la constante del *spring-pot* de orden α y μ un módulo viscoso. Las pruebas se realizaron sobre las células en estado basal, estimuladas, relajadas y sobre un grupo donde las cadenas de elastina estaban rotas. El parámetro más sensible a las diferentes maniobras resultó el orden α . El hecho de que el módulo viscoso se mantenga relativamente imperturbable le sugirió a los autores pensar que el mismo estaba más ligado a la viscosidad del citoplasma, independiente de la tensión contractil del citoesqueleto. El resultado más destacado de este trabajo es que el modelo basado en derivadas fraccionales pudo predecir el comportamiento frecuencial en cinco décadas y por lo tanto capturar las propiedades esenciales del comportamiento

reológico celular. Resta aún saber cómo se conecta la respuesta reológica celular con la de un tejido a nivel macroscópico. Sin embargo, los resultados empíricos de viscoelasticidad parietal no parecen diferir significativamente de los aquí recién presentados. Una revisión completa de modelos mecánicos de células, donde se incluyen a los modelos fraccionales, reafirma esta sugerencia [117].

Finalmente, y con respecto a la relación entre los modelos fraccionarios y la teoría reológica de la pared arterial, se puede recordar el modelo de Maxwell-Voigt equivalente a un *spring-pot* discutido en la página 156.

En base a una combinación serie-paralelo (finita o infinita) de resortes y amortiguadores se puede representar un único elemento fraccional. Este enfoque puede ayudar a identificar qué tipos de estructuras básicas podrían modelizarse con un *spring-pot*. Parte de la respuesta a este interrogante figura en trabajos relacionados con polímeros y gel. El pasaje de materiales desde el estado sólido al líquido ha sido estudiado con gran atención, ya que esta transición involucra justamente los roles elásticos y viscosos en plena interacción. Es así como los elementos fraccionales hacen su aparición y quedan elegantemente presentados en un trabajo de Schiessel y Blumen [153]. Allí se plantea la relativa independencia frecuencial observada en el módulo complejo en puntos de gelificación y se la asocia a modelos fraccionales. En ese trabajo y en otros similares [49, 103] se verifica que un único *spring-pot* puede representarse con dos tipos de estructuras con un infinito número de resortes y amortiguadores. La primera consiste en una combinación del tipo escalera, mientras que la segunda se asocia a modelos fractales. Ambas pueden observarse en la figura 5.5 de la pág. 156. Como se describió oportunamente, todavía no hay asociaciones precisas entre las configuraciones moleculares de tejidos biológicos con este tipo de estructuras, aunque se comienzan a observar trabajos donde hay intentos concretos por lograrlos [163]. Con respecto a la estructura fractal para la representación de un único elemento fraccional, se ha demostrado que la cantidad de ramas y profundidad de la estructura está relacionada con el orden fraccional elegido [76]. Así, valores de $0.7 > \alpha > 0.3$ generan una gran cantidad de componentes en el árbol fractal y se dice que el material posee viscosidad fraccional. Este tipo de conjeturas parece ser adecuado para representar arterias, donde el orden fraccional podría estar ligado a la actividad de las células de músculo liso vascular. La contracción de las mismas, estirando de las fibras de colágeno y elastina, podría causar modificaciones internas ligadas a la estructura y que explicarían las diferentes respuestas de relajación. Futuros estudios que incluyan aspectos moleculares y de relajación macroscópica con activación muscular, son necesarios para avanzar en este sentido.

8.1. Perspectivas

En base a los resultados obtenidos en el presente trabajo se plantean las perspectivas para la organización y el diseño de futuros protocolos de medición. Con respecto a los ensayos de relajación, y debido a la dificultad de obtener arterias humanas frescas, se propone trabajar sobre arterias de animales. Actualmente se están realizando tratativas para intentar

8.1. PERSPECTIVAS

analizar segmentos completos de arterias bovinas. Estos ensayos deben tener como objetivo los siguientes puntos:

- Aumentar el número de segmentos estudiados hasta el momento.
- Estudiar segmentos de diferentes arterias y a diferentes distancias del corazón. Por lo menos segmentos de aorta ascendente, descendente, torácica, carótidas, femorales y subcláveas. Incorporar, en la medida de lo posible, segmentos venosos.
- Escindir probetas en direcciones longitudinales y radiales.
- Modificar el protocolo de medición propuesto e incorporar un acondicionamiento donde el preciclado se realice a los niveles máximos de estiramiento. Comparar los resultados con el propuesto en el presente trabajo.
- Diseñar una metodología que permita estudiar segmentos durante activación de músculo liso vascular.

En base a estos nuevos ensayos, se propone analizar estadísticamente los resultados de los coeficientes del modelo de Voigt modificado y confirmar las tendencias para estudiar nuevas interpretaciones. Es decir, intentar observar si se puede indentificar a los parámetros que describen la elasticidad, la viscosidad y la acción del músculo en forma independiente.

La segunda etapa es aumentar el número de experiencias sobre animales vivos. Esta técnica trabaja considerando la fisiología en forma integrativa, donde el segmento se halla en condiciones muy similares a las fisiológicas. Se proponen entonces los siguientes puntos:

- Aumentar el número de animales estudiados.
- Instrumentar otras arterias, como la aorta torácica, las carótidas, las femorales o la arteria subclávea.
- Realizar ensayos con el animal consciente. Para cumplir con este objetivo es necesario que los sensores residan en forma permanente dentro del animal por algunas semanas. Esta técnica, denominada instrumentación crónica, permitirá independizarse del efecto anestésico de los ensayos agudos.
- Trabajar con drogas vasodilatadoras y maniobras mecánicas de aumento y disminución de la presión.
- Mediante un marcapasos externo, modificar la frecuencia cardiaca del animal para estudiar el módulo complejo en armónicas diferentes a los múltiplos de la frecuencia natural.

Un objetivo integrador consiste en, luego de concluir el análisis del módulo elástico complejo in-vivo, escindir el segmento y estudiarlo in-vitro. Este tipo de cirugía seguida de ensayos de tracción requiere que los grupos de trabajo se complementen y coordinen en forma

absoluta. A pesar de dificultades operativas, esta metodología permitiría validar ambos métodos simultáneamente y contrastar los valores de los coeficientes de ambos modelos.

Por último, se propone diseñar un sistema de medición que permita ajustar los coeficientes de alguno de estos modelos, utilizando mediciones no invasivas en pacientes. La idea es poder contar con mediciones de presión, diámetro y espesor simultáneas sobre un mismo segmento arterial. Recientemente, el autor presentó una técnica que permite cuantificar la evolución del diámetro de la arteria radial a partir de imágenes ecográficas [64]. En base a estas imágenes se puede también estimar el espesor de las arterias [96]. Al mismo tiempo, se podría realizar una medición de la forma de onda de presión utilizando un tonómetro. Ambas mediciones podrían ser realizadas, por ejemplo, sobre la carótida de un paciente en forma totalmente no-invasiva. Las señales deben ser acondicionadas y sincronizadas, posiblemente mediante el ECG. Posteriormente, se podría calcular el módulo elástico complejo y ajustar los parámetros del modelo fraccional presentado en esta tesis. Utilizando esta metodología, la viscoelasticidad de las arterias quedaría completamente caracterizada por los coeficientes de los modelos, estableciéndose valores normales para cada uno. Evidentemente, hay distintos factores que influyen sobre la mecánica parietal y que deben ser considerados en este tipo de estudios [25]. Entre ellos, principalmente la edad del paciente y la presión arterial. Algunos podrían resumirse dentro del factor de riesgo cardiovascular de Framingham para estratificarlos. Proponer parámetros basados en mediciones no invasivas puede permitir la creación de un conjunto de índices subclínicos que permita un diagnóstico precoz y un tratamiento preventivo en pacientes de riesgo [161].

En definitiva, la presente tesis sienta las bases para utilizar los modelos basados en derivadas fraccionales como alternativas sencillas y prácticas en la caracterización viscoelástica de la mecánica parietal. Resta entonces avanzar sobre nuevas técnicas que permitan ajustar los coeficientes de estos modelos en base a las mediciones clínicas no invasivas. Así entonces, se contará con estos nuevos índices precoces para la detección temprana de la enfermedad vascular.

Glosario

L, L_0 , Longitud y longitud inicial
 σ , Tensión
 ϵ , Deformación
 λ , Estiramiento L/L_0
 $E_\alpha, E_{\alpha,\beta}$, Función Mittag-Leffler de uno y dos parámetros
 κ , Coeficiente de Poisson
 E , Módulo de Young, constante elástica
 η , Constante viscosa
 μ , Constante de proporcionalidad de un *spring-pot*
 S , Sección transversal
 V , Volumen
 ω , Frecuencia angular en rad/s.
 $E^*(\omega)$, Módulo elástico complejo en función de la frecuencia
 s , Variable de Laplace
 $u(t)$, Función escalón
 $g(t)$, Módulo de relajación
 SLS , Standard-linear solid
 C_{mn} , Constantes de proporcionalidad elástica
 G, λ Constantes de Lamé
 B , Módulo de compresibilidad
 P , Presión
 D , Diámetro
 T , Tensión parietal
 x, r, θ Unidades de coordenadas cilíndricas: longitudinal, radial y circunferencial.
 R , Radio
 R_i , Radio interno
 R_e , Radio externo
 R_m , Radio medio
 R_0 , Radio sin tensión (*unstressed*)
 h , Espesor
 E^* , Módulo elástico complejo
 E_S , Módulo de almacenamiento complejo
 E_D , Módulo de disipación complejo
 $E_{STAT} = E^*(\omega = 0)$ Módulo elástico complejo estático
 E_{inc} , Módulo incremental
 E_P , Módulo de Peterson
 $K(\lambda, t)$, Función de relajación (Fung)
 $G(t)$, Función normalizada de relajación (Fung)
 $J(t)$, Función normalizada de *creep* (Fung)
 $\sigma^e(\lambda)$, Respuesta elástica (Fung)

Bibliografía

- [1] Abramowitch SD, Woo SL. An improved method to analyze the stress relaxation of ligaments following a finite ramp time based on the quasi-linear viscoelastic theory. *J Biomech Eng* 2004; 126:92-97.
- [2] Agarwal RP. A propos d'une note de M.Pierre Humbert C.T. *Seances Acad Sci* 1953; 236:2031-32.
- [3] Anliker M. *Biomechanics: Its foundations and objectives*. Prentice Hall 1972, NJ, USA.
- [4] Armentano RL. *Biofísica de la Pared Arterial: Identificación, modelización y caracterización experimental de la conducta viscoelástica de grandes arterias*. Tesis de doctorado. Acta 10137. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. 1994.
- [5] Armentano RL. *Determination in vivo des caractéristiques hémodynamiques artérielles, application á l'Hypertension*. Tesis de doctorado. Laboratoire de Biorheologie et Hydrodynamique Physicochimique. CNRS. URA 343. Paris, Francia. 1999.
- [6] Armentano RL, Bia D, Craiem D, Gomero L, Levenson J, Grignola JC, Gines F. Respuesta en frecuencia de la pared arterial: ¿Culpable o inocente de las discrepancias entre filtrado sistémico y pulmonar? *Revista de Ingeniería Biomédica* 2003; 24:45-54.
- [7] Armentano RL, Bia D, Craiem D, Gomero L, Levenson J, Grignola JC, Gines F. Respuesta en frecuencia de la pared arterial: ¿Culpable o inocente de las discrepancias entre filtrado sistémico y pulmonar? *Revista Mexicana de Ing Biomédica* 2003; 24:45-54.
- [8] Armentano RL, Fischer EC, Bia D, Craiem D. Wall Viscosity of the Stented Arteries. *Stroke* 2004; 35:9.
- [9] Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A, Pichel RH, Arterial wall mechanics in conscious dogs. Assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior. *Circ Res* 1995; 76:468-678.
- [10] Armentano RL, Barra JG, Pessana FM, Craiem DO, Graf S, Santana DB, Sanchez RA. Smart smooth muscle spring-dampers. Smooth muscle smart filtering helps to more efficiently protect the arterial wall. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2007; 26:62-70.

-
- [11] Armentano RL, Barra JG, Santana DB, Pessana FM, Graf S, Craiem D, Brandani LM, Baglivo HP, Sanchez RA. Smart damping modulation of carotid wall energetics in human hypertension: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 2006; 47:384-390.
- [12] Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Cabrera Fischer EI, Breitbart GJ, Pichel RH, Simon AC. Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991; 260:1870-1877.
- [13] Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Fischer EI, Breitbart GJ, Pichel RH, Simon A, Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991; 260:1870-1877.
- [14] Atanackovic TM, Novakovic BN. On a fractional derivative type of a viscoelastic body. *Theor and Appl Mech* 2002; 28:27-37.
- [15] Atienza JM, Guinea GV, Rojo FJ, Burgos RJ, García-Montero C, Goicolea FJ, Aragoncillo P, Elices M. The influence of pressure and temperature on the behavior of the human aorta and carotid arteries. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:259-267.
- [16] Avolio AP. A multibranched model of the human arterial system. *Med Biol Eng Comp* 1980; 18:709-718.
- [17] Axelsson J. Mechanical properties of smooth muscle and the relationship between mechanical and electrical activity. *Smooth muscle* 1970. Ed. E Bulbring. pp. 289-315. Baltimore: Williams and Wilkins.
- [18] Azuma T, Hasegawa M. A rheological approach to the architecture of arterial walls. *Japan J Physiol* 1971; 21:37-47.
- [19] Azuma T, Hasegawa M. Distensibility of the vein: from the architectural point of view. *Biorheology* 1973; 10:469-479.
- [20] Bagley RL, PJ Torvik. A theoretical basis for the application of fractional calculus to viscoelasticity. *J. Rheol.* 1983;27:201-210.
- [21] Bagley RL, PJ Torvik. On the fractional calculus model of viscoelastic behavior, *J Rheol* 1986; 30:133-155.
- [22] Bank AJ, Wang H, Holte JE, Mullen K, Shammas R, Kubo SH. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation* 1996; 94(12):3263-70.
- [23] Barra JG. Contribución del músculo liso vascular a la dinámica de la circulación en el estado normotenso y en la hipertensión experimental y clínica. Tesis de doctorado. Area: Ciencias Fisiológicas. Universidad de Buenos Aires. 2002.

BIBLIOGRAFÍA

- [24] Barra JG, Armentano RL, Levenson J, Cabrera Fischer EI, Pichel RH, Simon A. Assessment of smooth muscle contribution to descending thoracic elastic mechanics in conscious dogs. *Circ Res* 1993; 73:1040-1050.
- [25] Barra JG, Armentano RL, Levenson J, Perazzo CA, Simon A, Pichel RH. Modeling of the purely elastic arterial pressure-diameter relationship in patients: assessment of the non-invasive compliance-pressure curves. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. Rio de Janeiro, Brasil. Phys Med Biol* 1994; 39(Part 1):206(abstract).
- [26] Barra JG, Armentano RL, Levenson J, Simon A, Pichel RH. Non-invasive compliance-pressure curves obtained from the purely elastic arterial pressure-diameter relationship in normal subjects and hypertension patients. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. Rio de Janeiro, Brasil. Phys Med Biol* 1994; 39(Part 1):207(abstract).
- [27] Bauer RD. Rheological approaches of arteries. *Biorheology* 1984; 1:159-167.
- [28] Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure. *J Physiol* 1902; 28:220.
- [29] Bergel DH. The dynamic elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1961; 156:458-469.
- [30] Bergel DH. The static elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1961; 156:445-457.
- [31] Bergel DH. The visco-elastic properties of the arterial wall. PhD Thesis, University of London 1960.
- [32] Bertram CD. Energy dissipation and pulse wave attenuation in the canine carotid artery. *J Biomech* 1980;13:1061-1073
- [33] Bia D, Armentano R, Craiem D, Grignola J, Gines F, Simon A, Levenson J. Smooth muscle role on pulmonary arterial function during acute pulmonary hypertension in sheep. *Acta Physiol Scand* 2004; 181:359-366.
- [34] Bia D, Armentano R, Grignola JC, Craiem D, Zocalo Y, Gines F, Simon A, Levenson J. El Músculo Liso Vascular De Las Grandes Arterias: ¿Sitio De Control Local De La Función De Amortiguamiento Arterial? *Revista Española de Cardiología* 2003; 56:1202-1029.
- [35] Bia D, Pessana F, Armentano R, Perez H, Graf S, Zocalo Y, Saldias M, Perez N, Alvarez O, Silva W, Machin D, Sueta P, Ferrin S, Acosta M, Alvarez I. Cryopreservation procedure does not modify human carotid homografts mechanical properties: an isobaric and dynamic analysis. *Cell Tissue Bank* 2006; 7:183-194.

-
- [36] Bia D, Zocalo Y, Armentano R, Perez H, Cabrera E, Saldias M, Galli C, Alvarez I. Vascular access for haemodialysis. Comparative analysis of the mechanical behaviour of native vessels and prosthesis. *Nefrologia* 2006; 26:587-593.
- [37] Bia D, Zocalo Y, Pessana F, Armentano R, Perez H, Cabrera E, Saldias M, Alvarez I. Viscoelastic and functional similarities between native femoral arteries and fresh or cryopreserved arterial and venous homografts. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:679-687.
- [38] Bia D, Zocalo Y, Pessana F, Armentano R, Perez H, Cabrera E, Saldias M, Alvarez I. Viscoelastic and functional similarities between native femoral arteries and fresh or cryopreserved arterial and venous homografts. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59:679-687.
- [39] Boutouyrie P, Boumaza S, Challande P, Lacolley P, Laurent S. Smooth Muscle Tone and Arterial Wall Viscosity An In Vivo/In Vitro Study. *Hypertension* 1998; 32:360-364.
- [40] Buchtal F, Kaiser E. The rheology of the cross striated muscle fiber with particular reference to isotonic conditions. *Dan Biol Med* 1951; 21(7):318.
- [41] Burattini R, Cambell KB. Modified assymetric T-tube model to infer arterial wave reflection at the aortic root. *IEEE Trans on Biomed Eng* 1989; 36:805-814.
- [42] Burattini R, Campbell KB. Effective distributed compliance of the canine descending aorta estimated by modified T-tube model. *Am J Physiol* 1993; 264:1977-1987.
- [43] Burton AC. Relation of structure to function of the tissues of the walls of blood vessels. *Physiol Rev* 1954; 34:619-642.
- [44] Carew EO, Barber JR, Vesely I. Role of preconditioning and recovery time in repeated testing of aortic valve tissues: validation throught quasilinear viscoelastic theory. *Ann Biomed Eng* 2000; 28:1093-1100.
- [45] Carew EO, Talman EA, Boughner DR, Vesely I. Quasi-Linear Viscoelastic theory applied to internal shearing of porcine aortic valve leaflets. *J Biomech Eng.* 1999; 121:386-392.
- [46] Carew TE, Vaishnav RN, Patel DJ. Compresibility of arterial wall. *Circ Res* 1968; 23:61-68.
- [47] Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:2379-2393.
- [48] Chen HC, Fung YC. 1973 Biomechanics Symposium. ASME AMD-2 1973, NY. pp.9-10.
- [49] Chen Y, Vinagre BM, Podlubny I. Continued Fraction Expansion Approaches to Discretizing Fractional Order Derivatives. *Nonlinear Dynamics* 2004; 38:155-170.

BIBLIOGRAFÍA

- [50] Chironi G, Garipey J, Denarie N, Balice M, Megnien JL, Levenson J, Simon A. Influence of hypertension on early carotid artery remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1460-1464.
- [51] Collyer AA, Utracki LA. *Polymer rheology and processing*. Elsevier applied science 1989. NY, USA.
- [52] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-265.
- [53] Cox RH. Determination of the true phase velocity of arterial pressure waves in vivo. *Circ Res* 1971; 29:407-418.
- [54] Cox RH. Mechanics of canine iliac artery smooth muscle in vitro. *Am J Physiol* 1976; 230:462-470.
- [55] Cox RH. Viscoelastic properties of canine pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1984; 246:90-96.
- [56] Cox, RH. Comparison of arterial wall mechanics using ring and cylindrical segments. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol 13)*1983; 244:298-303.
- [57] Craiem D, Grignola JC, Bia D, Molas C, Gines F, Armentano RL. Comparative study of ventricular-arterial interaction of the systemic and pulmonary circuits. *Investigación Cardiovascular* 2003; 6:109-115.
- [58] Craiem D, Armentano R, Grignola JC, Bia D, Molas MC, Gines F. Pressure transfer functions to study ventricular-arterial interaction in systemic and pulmonary circulation. *Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE*; 1:383-386
- [59] Craiem D, Armentano RL. *Análisis de sistemas lineales*. Ed. Nuevos tiempos. Buenos Aires, Argentina, 2003.
- [60] Craiem D, Armentano RL. Arterial viscoelasticity: a fractional derivative model. *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS 2006 NY, USA. 28th Annual International Conference of the IEEE*. pp.1098-1101.
- [61] Craiem D, Armentano RL. A fractional derivative model to describe arterial viscoelasticity. *Biorheology* Setiembre 2007. Aceptado en prensa.
- [62] Craiem D, Rojo FJ, Atienza JM, Guinea GV, Armentando RL. Fractional calculus applied to model arterial viscoelasticity. *LAAR* Setiembre 2007. Aceptado en prensa.

-
- [63] Craiem D, Armentano RL. The new apparent compliance concept as a simple lumped model ? Cardiovascular Engineering An International Journal 2003; 3:81-83.
- [64] Craiem D, Chironi G, Garipey J, Miranda-Lacet J, Levenson J, Simon A. New monitoring software for larger clinical application of brachial artery flow-mediated vasodilatation measurements. J Hypertens 2007 ;25:133-140.
- [65] Craiem D, Graf S, Pessana F, Grignola JC, Bia D, Gines F, Armentano RL. Cardiovascular engineering: modelization of ventricular-arterial interaction in systemic and pulmonary circulation. Latin American Applied Research 2005; 35:111-114.
- [66] Craiem D. Diseño de un sistema automatizado para el estudio de la función endotelial en pacientes. Tesis de Maestría en Ingeniería Biomédica. Universidad Favaloro. Diciembre 2005.
- [67] Crottogini A, Meckert PC, Vera Janavel G, Lascano E, Negroni J, Del Valle H, Dulbecco E, Werba P, Cuniberti L, Martínez V, De Lorenzi A, Telayna J, Mele A, Fernández JL, Marangunich L, Criscuolo M, Capogrossi MC, Laguens R. Arteriogenesis induced by intramyocardial vascular endothelial growth factor 165 gene transfer in chronically ischemic pigs. Hum Gene Ther 2003;14:1307-18.
- [68] De Gennes PG. Scaling Concepts in Polymer Physics. Ithaca, NY: Cornell Univ. Press, 1979, p. 223-233.
- [69] De Gennes, P. G. Reptation of a polymer chain in the presence of fixed obstacles. J Chem Phys 1971; 55:572-579.
- [70] Diethelm K, Ford NJ. Nuemrical solution of the Bagley-Torvik equation. BIT 2002; 42:490-507.
- [71] Djordjevic VD, Jaric J, Fabry B, Fredberg JJ, StamenovicD. Fractional derivatives embody essential features of cell rheological behavior. Ann Biomed Eng 2003; 31:692-699.
- [72] Dobrin PB, Doyle JM. Vascular smooth muscle and the anisotropy of dog carotid artery. Circ Res 1970; 27:105-119.
- [73] Dobrin PB, Rovick AA. Influence on vascular smooth muscle on contractile mechanics and elasticity of arteries. Am J Physiol 1969; 217:1644-1651.
- [74] Doehring TC, Carew EO, Vesely I. The effect of strain rate on the viscoelastic response of aortic valve tissue: a direct-fit approach. Ann Biomed Eng 2004; 32:223-32.
- [75] Doehring TC, Freed AD, Carew EO, Vesely I. Fractional order viscoelasticity of the aortic valve cusp: an alternative to quasilinear viscoelasticity. J Biomech Eng 2005; 127:700-708.

BIBLIOGRAFÍA

- [76] Doehring TC, Freed AD, Carew EO, Vesely I. Fractional order viscoelasticity of the aortic valve cusp: an alternative to quasilinear viscoelasticity. *J Biomech Eng* 2005; 127:700-708.
- [77] Doi M, Edwards SF. *The theory of polymer dynamics*. Oxford, UK: Clarendon, 1986.
- [78] Dutcher JR, Marangoni AG. *Soft material: structure and dynamics*. Marcel Dekker 2005. Ontario, Canada.
- [79] Fabry B, Maksym GN, Butler JP, Glogauer M, Navajas D, Fredberg JJ. Scaling the microrheology of living cells, *Physical Review Letters* 2001; 87:148102.
- [80] Ferry JD, Landel RF, Williams ML. Extensions of the Rouse Theory of Viscoelastic. *J Appl Physiol* 1955; 26:359-362.
- [81] Ferry JD. *Viscoelastic properties of polymers*. New York: Wiley, 1969, 195-291 pp.
- [82] Findley WN, Lai JS, Onaran K. *Creep and relaxation of nonlinear viscoelastic materials: with an introduction to linear viscoelasticity*. New York: Dover, 1989.
- [83] Flügge W. *Viscoelasticity*. Waltham, MA: Blaisdell, 1967.
- [84] Fung Y.C. *Biomechanics: biomechanical properties of living cells*. 1993.
- [85] Fung YC. *Biorheology of soft tissues*. *Biorheology* 1973; 10:139-155.
- [86] Funk JR, Hall GW, Crandall JR, Pilkey WD. Linear and quasi-linear viscoelastic characterization of ankle ligaments. *J Biomech Eng* 2000; 122:15-22.
- [87] Funk JR, Hall GW, Crandall JR, Pilkey WD. Linear and quasi-linear viscoelastic characterization of ankle ligaments. *J Biomech Eng* 2000; 122:15-22.
- [88] Gamero L. *Identificación y caracterización de la dinámica cardiovascular*. Tesis de doctorado. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ingeniería. 2002.
- [89] Gamero L, Armentano RL, Barra JG, Simon A, Levenson J. Identification of arterial wall dynamics in conscious dogs. *Exp Physiol* 2001; 86:19-28.
- [90] Gessner U, Bergel DH. Methods of determining the distensibility of blood vessels. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1966; 13:2-10.
- [91] Glöckle WG, Nonnenmacher TF. Fractional integral operators and Fox functions in the theory of viscoelasticity. *Macromolecules* 1991; 24:6426-34.
- [92] Gonzalez MC, Arribas SM, Molero F, Fernandez-Alfonso MS. Effect of removal of adventitia on vascular smooth muscle contraction and relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:2876-2881.

-
- [93] Gorenflo R, Mainardi F. Fractional calculus: integral and differential equations of fractional order. In: Carpinteri A, Mainardi F, editors. Fractal and fractional calculus in continuum mechanics. New York.: Springer-Verlag Wien; 1997.
- [94] Goto M, Kimoto Y. Hysteresis and stress-relaxation of the blood vessels studied by a universal tensile testing instrument. *Jpn J Physiol* 1966; 16:169-184.
- [95] Gow BS, Taylor MG. Measurements of viscoelastic properties of arteries in the living dog. *Circ Res* 1968; 23:111-122.
- [96] Graf S, Gariépy J, Massonneau M, Armentano RL, Mansour S, Barra JG, Simon A, Levenson J. Experimental and clinical validation of arterial diameter waveform and intimal media thickness obtained from B-mode ultrasound image processing. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25:1353-1363
- [97] Grundmann S, Piek JJ, Pasterkamp G, Hofer IE. Arteriogenesis: basic mechanisms and therapeutic stimulation. *Eur J Clin Invest* 2007; 37:755-766.
- [98] Grünwald AK. Über begrenzte derivationen und deren anwendung. *Z Angew Math Phys* 1867; 12:441.
- [99] Hantos Z, Daróczy B, Suki B, Nagy S. Low-frequency respiratory mechanical impedance in the rat. *J Appl Physiol* 1987; 63:36-43.
- [100] Hardung V. Comparative studies on the dynamic elasticity and viscosity of blood vessels, rubber and synthetic elastomers. II *Helv Physiol Pharmacol Acta* 1953; 11:194-211.
- [101] Hardung V. Method for measurement of dynamic elasticity and viscosity of caoutchouc-like bodies, especially of blood vessels and other elastic tissues. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 1952; 10:482-498.
- [102] Hardung V. Propagation of pulse waves in viscoelastic tubing. *Handbook of physiology*. Washington DC: American Physiological Society 1962.
- [103] Heymans N. Fractional Calculus Description of Non-Linear Viscoelastic Behaviour of Polymers. *Nonlinear Dynamics* 2004; 38:221-231.
- [104] Hildebrandt J. Dynamic properties of air-filled excised cat lung determined by liquid plethysmograph. *J Appl Physiol* 1969; 27:246-250.
- [105] Huxley HE, Kress M. Cross-bridge behaviour during muscle contraction. *J Musc Res Cell Motility* 1985; 6:153-161.
- [106] Inaudi JA, Kelly JM. Linear hysteretic damping and the Hilbert transform. *J Eng Mech* 1995; 121:626-632.

- [107] Jager IL. Viscoelastic behavior of organic materials: consequences of a logarithmic dependence of force on strain rate. *J. Biomech.* 38:1451-1458, 2005.
- [108] Kiss MZ, Varghese T, Hall TJ. Viscoelastic characterization of in vitro canine tissue. *Phys Med Biol* 2004; 49:4207-4218.
- [109] Koeller RC. Applications of fractional calculus to the theory of viscoelasticity. *J Appl Mech* 1984; 51:299-307
- [110] Krug A. Theorie der derivationen. *Akad Wiss Wien Denkschriften Math Naturwiss Kl* 1890;57:151.
- [111] Kwan MK, Lin TH, Woo SL. On the viscoelastic properties of the anteromedial bundle of the anterior cruciate ligament. *J Biomech* 1993; 26:447-452.
- [112] Lanczos, C. *Applied analysis*. Prentice Hall 1956. Englewood Cliffs, NJ. pp. 276.
- [113] Langewouters GJ, Wesseling KL, Goedhard WJ. The estatic elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech* 1984; 17:425:435.
- [114] Leibniz GW, Leibniz an de l'Hospital (Letter from Hanover, Germany, September 30, 1665). In *Oeuvres mathématiques de Leibniz. Correspondance de Leibniz avec Hugen, van Zulichem et le MARquis de L'Hospital*. p 1, vol 2. PARIS: Libr A Franck 1853. pp.297-302.
- [115] Levenson J, Simon A, Megnien JL, Chironi G, Garipey J, Pernollet MG, Craiem D, Iliou MC. Effects of enhanced external counterpulsation on carotid circulation in patients with coronary artery disease. *Cardiology* 2007; 108:104-110.
- [116] Lichtenstein O, Safar ME, Mathieu E, Poitevin P, Levy BI. Static and Dynamic Mechanical Properties of the Carotid Artery From Normotensive and Hypertensive Rats. *Hypertension*. 1998;32:346-350.
- [117] Lim CT, Zhou EH, Quek ST. Mechanical models for living cells—a review. *J Biomech* 2006; 39:195-216.
- [118] Liouville J. Mémoire sur l'intégration de l'équation $(mx^2 + nx + p)d^2/dx^2 + (qx + r)dy/dx + sy = 0$ à l'aide des différentielles à indices quelconques. *J Ecol Polytechn* 1832; 13:163.
- [119] Loverro A. *Fractional Calculus: History, definitions and applications for the engineer*. University of Notre Dame. 2004.
- [120] Lynch HA, Johannessen W, Wu JP, Jawa A, Elliott DM. Effect of fiber orientation and strain rate on the nonlinear uniaxial tensile material properties of tendon. *J Biomech Eng* 2003; 125:726-31.

-
- [121] Magin RL. Fractional Calculus in bioengineering. Crit Rev in Biomed Eng, 32 Issue 1, 2 and 3, 2004.
- [122] Mark JE. Physical properties of polymes handbook (2nd Ed). Springer 2007. NY, USA.
- [123] McCullagh CM, Soby LM, Jamieson AM, Blackwell J. Viscoelastic behavior of fractionated ovine submaxillary mucins. Biopolymers 1992; 32:1665-1674.
- [124] McDonald DA. Regional pulse-wave velocity in the arterial tree. J Appl Phys 1968; 63:1185-1194.
- [125] McDonald DA. Blood flow in arteries. 1974. Edward Arnold, London. pp. 418.
- [126] Milnor WR. Hemodynamics. Baltimore, MD: Williamsa and Wilkins, 1989.
- [127] Mooney, M. A diffusion theory of the viscoelasticity of rubbery polymers in finite elastic strain. J Polymer Sci 1959; 34:599-626.
- [128] Nichols WW, O'Rourke MF. Mc Donald's Blood flow in arteries (4th edition). Arnold 1998. NY, USA.
- [129] Nigul I, Nigul U. On algorithms of evaluation of Fung's relaxation function parameters. J Biomech 1987; 20:343-352.
- [130] Nonnenmacher TF, Metzler R. Applications of fractional calculus techniques to problems in biophysics. In: Hilfer R, editor. Applications of fractional calculus in physics. Singapore, worls scientific 2000.
- [131] Oldham KB, Spanier J. The fractional calculus. Vol III. Academic Press. New York, 1974.
- [132] Oppenheim AV, Willsky AS. Signals and Systems. Prentice Hall, 1983.
- [133] O'Rourke MF, Yaginuma T, Avolio AP. Physiological and patho-physiologic implications of ventricular/vascular coupling. Annals of Biomed Eng 1984; 12:119-134.
- [134] Padovan J. Computational algorithms for FE formulations involving fractional operators. Computational mechanics 2, 1987. pp 271-287.
- [135] Pagani M, Mirsky I, Baig H, Manders WT, Kerkhof P, Vatner SF. Effects of age on aortic pressure-diameter and elastic stiffness-stress relationships in unanesthetized sheep. Circ Res 1979; 44:420-429.
- [136] Patel DJ, De Freitas FM, Greenfield JR, Fry DL. Relation of radius to pressure along the aorta in living dogs. J Appl Physiol 1963; 18:1111-1117.
- [137] Patel DJ, Fry DL. Longitudinal tehtering of arteries in dogs. Circ Res 1966; 19:1011-1021.

BIBLIOGRAFÍA

- [138] Patel DJ, Fry DL. The elastic symmetry of arterial segments in dogs. *Circ Research* 1969; 24:1-8.
- [139] Patel DJ, Tucker WK, Janicku JS. Dynamic elastic properties of the aorta in radial direction. *J Appl Phys* 1970; 28:578-582.
- [140] Perkins TT, Smith DE, Larson RG, Chu S. Stretching of a single tethered polymer in a uniform flow. *Science* 1995; 268:83-87.
- [141] Pessana F, Bia D, Campos HP, Craiem D, Graf S, Zocalo Y, Risk M. Dynamics of cryopreserved human carotid arteries. *Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. IEMBS 2004. 26th Annual International Conference of the IEEE.* 1; 730-733.
- [142] Peterson LH, Jensen RE, Parnell J. Mechanical properties of arteries in vivo. *Circ Res* 1960; 8:622-639.
- [143] Pinto JG, Patitucci PJ. Visco-elasticity of passive cardiac muscle. *J Biomech Eng.* 1980; 102:57-61.
- [144] Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 2005; 568:357-369
- [145] Quick CM, Berger DS, Noordergraaf A. Apparent arterial compliance. *Am J Physiol* 1998 ;274:1393-1403.
- [146] Riemann B. Versuch einer allgemeinen auffassung der integration und differentiation. *The Collected Works of bernhard Riemann (H.Weber, ed)* 1953. 2nd ed. Dover, New York.
- [147] Robinson PS, Lin TW, Reynolds PR, Derwin KA, Iozzo RV, Soslowky LJ. Strain-rate sensitive mechanical properties of tendon fascicles from mice with genetically engineered alterations in collagen and decorin. *J Biomech Eng* 2004; 126:252-257.
- [148] Rossikhin YA, Shitikova MV. Analysis of the Viscoelastic Rod Dynamics via Models Involving Fractional Derivatives or Operators of Two different Orders. *The Shock and Vibration Digest* 2004; 36:3-26.
- [149] Rouse PE. A theory of the linear viscoelastic properties of dilute solutions of coiling polymers. *J Chem Phys* 1953; 21:1272-1280.
- [150] Samko SG, Kilbas AA, Marichev OI. *Fractional integratives and derivatives: Theory and applications.* Amsterdam: Gordon and Breach Science; 1993.
- [151] Sarver JJ, Robinson PS, Elliott DM. Methods for quasi-linear viscoelastic modeling of soft tissue: application to incremental stress-relaxation experiments. *J Biomech Eng* 2003; 125:754-758.

-
- [152] Schiessel H, Blumen A. Hierarchical analogues to fractional relaxation equations. *J Phys A: Math Ge* 1993; 26: 5057-69.
- [153] Schiessel H, Blumen A. Mesoscopic pictures of the sol-gel transition: ladder models and fractal networks. *Macromolecules* 1995; 28:4013-19.
- [154] Schiessel H, Friedrich CHR, Blumen A. Application to problems in polymer physics and rheology. In: Hilfel R, editor. *Applications of fractional calculus in physics*. Singapore, World Scientific, 2000.
- [155] Schmidth A, Gaul L. FE implementation of viscoelastic constitutive stress-strain relations involving fractional time derivatives. *Constitutive Models for Rubbers II*. A.A. Balkema Publishers, Tokyo, 2001. pp 79-89.
- [156] Scott Blair GW. *An introduction to biorheology*. New York: Elsevier Scientific, 1974
- [157] Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:1041-1046.
- [158] Seidel CL, Murphy RA. Stress relaxation in dog carotid artery as related to contractile activity. *Blood Vessels* 1976; 13:78-91.
- [159] Silver FH, Snowhill PB, Foran DJ. Mechanical Behavior of Vessel Wall: A Comparative Study of Aorta, Vena Cava, and Carotid Artery. *Annals Bioemnd Eng* 2003; 31:793-803.
- [160] Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. *Hypertension* 2006; 48:392-396.
- [161] Simon A, Levenson J. May subclinical arterial disease help to better detect and treat high-risk asymptomatic individuals? *J Hypertens* 2005; 23:1939-1945.
- [162] Stiassnie M. On the application of fractional calculus for the formulation of viscoelastic models. *Appl Math Model* 1979; 3:300-302.
- [163] Suki B, Barabasi, AL, Lutchen KR. Lung tissue viscoelasticity: a mathematical framework and its molecular basis. *J Appl Phys* 1994; 76(6):2749-2759.
- [164] Sunagawa K, Sugimachi M, Todaka K, Kobota T, Hayashida K, Itaya R, Chishaki A, Takeshita A. Optimal coupling of the left ventricle with the arterial system. *Basic Res Cardiol* 1993; 88:75-90.
- [165] Tanaka, Fung YC. Elastic and inelastic properties of the canine aorta and their variation along the aortic tree. *J Biomech* 1974; 7:357-370.
- [166] Toms SR, Dakin GJ, Lemons JE, Eberhardt AW. Quasi-linear viscoelastic behavior of the human periodontal ligament. *J Biomech* 2002; 35:1411-1415.

BIBLIOGRAFÍA

- [167] Van Krevelen DW. Properties fo polymers (3rd Ed). Elsevier 1990. Amsterdam, Netherlands.
- [168] VanBavel E, Siersma P, Spaan JAE. Elasticity of passive blood vessels: a new concept. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285:1986-2000.
- [169] Vanepps JS, Vorp DA. Mechano-pathobiology of atherogenesis: a review. J Surg Res 2007; 142:202-217.
- [170] Wells SM, Adamson SL, Langille BL, Lee JM. Thermomechanical analysis of collagen crosslinking in the developing ovine thoracic aorta. Biorheology 1998; 35:399-414.
- [171] Wells SM, Langille BL, Adamson SL. In vivo and in vitro mechanical properties of the sheep thoracic aorta in the perinatal period and adulthood. Am J Physiol 1998; 274(Heart Circ Physiol 43):1749-1760.
- [172] Wells SM, Langille BL, Lee JM, Adamson SL. Determinants of mechanical properties in the developing ovine thoracic aorta. Am J Physiol 1999; 277(Heart Circ. Physiol. 46):1385-1391.
- [173] Westerhof N, Elzinga G. The apparent source resistance of heart and muscle. Annals of biomed Eng 1978; 6:16-32.
- [174] Westerhof N, Noordergraaf A, Arterial viscoelasticity: a generalized model. Effect on input impedance and wave travel in the systematic tree. J Biomech 1970; 3:357-379.
- [175] Westerhof N, Sipkema P, van der Bos GC. Forward and Backward waves in the arterial system. Cardio Res 1973; 11:710-723.
- [176] Wuyts FL, Vanhuyse VJ, Langewouters GJ, Decraemer WF, Raman ER, Buyle S. Elastic properties of human aortas in relation to age and atherosclerosis: a structural model. Phys Med Biol 1995; 40:1577-97.
- [177] Wuyts LF, Vanhuyse VJ, Langewouters GJ, Decraemer WF, Raman ER, Buyle S. Elastic properties of human aortas in relation to age and atherosclerosis: a structural model. Phys Med and Biol 1995; 40:1577-1597.
- [178] Yahia LH, Audet J, Drouin G. Rheological properties of the human lumbar spine ligaments. J Biomed Eng. 1991; 13:399-406.
- [179] Zatzman M, Stacy RW, Randall J, Eberstein A. Time course of stress relaxation in isolated arterial segments. Am J Physiol 1954; 1977:299-302.

Índice general

1. Formulación del problema	7
1.1. Comentarios iniciales sobre el capítulo	7
1.2. Posicionamiento del campo de trabajo	7
1.3. Arterias. Función y estructura.	14
1.4. Derivadas e integrales de orden fraccional	17
1.5. Interrogantes y desafíos. Hipótesis de trabajo.	18
1.6. Objetivos	20
1.7. Organización y estructura del texto	21
2. Nociones de cálculo fraccional	23
2.1. Revisión histórica	23
2.2. Propiedades de la función Gamma	24
2.3. Diferenciación e integración de orden entero	28
2.3.1. Simbolismo	28
2.3.2. Definiciones	29
2.3.3. Derivadas compuestas para órdenes enteros mixtos	31
2.3.4. Regla del producto para múltiples integrales	34
2.3.5. La regla de la cadena para derivadas múltiples	36
2.3.6. Integrales iteradas	37
2.3.7. Diferenciación e integración de series	38
2.3.8. Diferenciación e integración de potencias	38
2.4. Derivadas e integrales fraccionales	39
2.4.1. Funciones integro-diferenciales	39
2.4.2. Definiciones fundamentales	40
2.5. Identidad de las definiciones	42
2.5.1. Otras fórmulas aplicables a funciones analíticas	44
2.5.2. Resumen de definiciones	44
2.6. Algunos ejemplos simples	45
2.6.1. La función unidad	45
2.6.2. La función cero	46
2.6.3. La función $x - a$	47
2.6.4. La función $[x - a]^p$	48

2.7.	Diferenciación e integración de orden fraccionario	49
2.7.1.	Linealidad	49
2.7.2.	Integroderivación término a término	49
2.7.3.	Homogeneidad	49
2.7.4.	Cambio de escala	50
2.7.5.	La regla de Leibniz	50
2.7.6.	Regla de la cadena	50
2.7.7.	Regla de composición	51
2.7.8.	Dependencia del límite inferior	52
2.7.9.	Traslación	53
3.	Otras técnicas aplicadas al cálculo fraccional	55
3.1.	Transformada de Laplace	55
3.1.1.	Funciones error, Dawson y Mittag-Leffler	58
	Función error	58
	Función Dawson	60
	Función Mittag-Leffler	60
3.1.2.	Herramientas matemáticas	64
	Integrales fraccionales	65
	Integral fraccional de Weyl	71
	Derivadas fraccionales	72
3.1.3.	Relaciones de la transformada de Laplace con derivadas e integrales fraccionales	77
3.1.4.	Ecuaciones diferenciales de orden fraccionario	79
3.1.5.	Integración fraccional y la operación de convolución	84
3.2.	Cálculo numérico de la integroderivada	87
3.2.1.	Definición de Grünwald	87
3.2.2.	Cálculo numérico	89
4.	Biomecánica arterial	93
4.1.	Introducción del capítulo	93
4.2.	Fisiología: el rol de las arterias	94
4.2.1.	El sistema circulatorio	94
4.2.2.	El árbol arterial	96
4.2.3.	La estructura de la pared arterial	98
4.2.4.	Rol del músculo liso sobre la respuesta mecánica arterial	102
4.3.	Elasticidad	105
4.3.1.	Tensión y deformación	106
4.3.2.	Constantes elásticas	108
4.3.3.	Tensión y deformación bajo una geometría cilíndrica	110
4.4.	Viscoelasticidad	113
4.5.	Medición de elasticidad en arterias	114
4.5.1.	Suposiciones en el análisis mecánico parietal	117

4.5.2. Experimentos previos realizados por otros investigadores	120
4.6. Módulo elástico complejo E^*	121
4.7. Viscoelasticidad en arterias	125
4.8. Introducción a los modelos matemáticos existentes	127
4.8.1. ¿Para qué utilizar un modelo?	127
4.8.2. Modelo completo existente para animal entero	130
Ecuación constitutiva	132
4.8.3. Modelo para ensayos uniaxiales	134
Viscoelasticidad cuasi-lineal	136
La respuesta elástica $\sigma^e(\lambda)$	137
La función de relajación $G(t)$	138
4.8.4. Abordaje experimental en la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal. .	143
5. Modelos viscoelásticos de orden fraccional	147
5.1. Generalización fraccional	149
5.1.1. Elementos constitutivos fraccionales	152
Representación en elementos discretos de un <i>spring-pot</i>	154
Generalización de Maxwell	156
Generalización de Maxwell con dos elementos fraccionales	158
5.1.2. Modelos de Voigt y Maxwell de orden fraccional	160
5.1.3. Modelo SLS modificado	160
6. Análisis temporal in-vitro	165
6.1. Resumen del capítulo	165
6.2. Posicionamiento del problema	166
6.3. Abordaje experimental	168
6.3.1. Modelos constitutivos y adaptación de parámetros	170
6.3.2. Análisis estadísticos	173
6.4. Resultados	173
6.5. Discusión	178
7. Análisis frecuencial in-vivo	185
7.1. Resumen del capítulo	185
7.2. Posicionamiento del problema	186
7.3. Modelización	188
7.3.1. Abordaje experimental	190
Instrumentación	190
Cálculo tensión-deformación	192
Ajuste de los parámetros	192
7.4. Resultados	193
7.5. Discusión	198

8. Discusión general	205
8.1. Perspectivas	214

Índice de figuras

2.1. El recíproco de la función Gamma: $1/\Gamma(x)$	25
2.2. Integro-derivadas de orden q de la función unidad $f = 1$	46
3.1. Función Mittag-Leffler.	61
3.2. Comparación de la respuesta asintótica de la función Mittag-Leffler para $x < 0$ en comparación con la función exponencial.	62
3.3. Gráfica de la integración fraccional, para diferentes valores de k , en la función $t^{k-1}/\Gamma(k)$	69
3.4. Gráfica de la integración fraccional, para diferentes valores de k , en la función escalón $u(t)$	71
3.5. Derivada fraccional de orden $\alpha = 2.3$ por izquierda. Primero se realiza una integración de orden $\alpha = 0.7$ (a) y luego una derivación de tercer orden (b). Esto coincide con la definición de derivación fraccional de Riemann-Liouville.	76
3.6. Derivada fraccional de orden $\alpha = 2.3$ por derecha. Primero se realiza una derivación de tercer orden (a) y luego una integración de orden $\alpha = 0.7$ (b). Esto coincide con la definición de derivación fraccional de Caputo.	77
3.7. Respuestas homogéneas de ecuaciones diferenciales de orden 1 y orden fraccionario $\alpha = 1/2$ utilizando la definición de R-L y con $A = c = a = 1$	81
3.8. Respuestas iniciales (al escalón) de ecuaciones diferenciales de primer orden y orden fraccionario $\alpha = 1/2$ utilizando la definición de R-L y con $a = 1$ y $c = 0$ (condiciones iniciales nulas).	83
3.9. Respuestas homogéneas de ecuaciones diferenciales de orden fraccionario $\alpha = 1/2$ utilizando la definición de R-L y la de Caputo con $a = c = A = 1$	84
3.10. Integración entera y fraccional ($\alpha = 1/2$) de la función exponencial con exponentes positivos y negativos	85
3.11. Integral entera pensada como la convolución de la función a integrar $f(t)$ con un escalón $u(t)$	86
3.12. Definición del intervalo utilizado en el método C para el algoritmo de aproximación numérica de la derivada fraccional.	91
4.1. Principales venas y arterias del sistema circulatorio.	95

4.2. Presiones pulsátiles a lo largo del recorrido que realiza la sangre desde el ventrículo izquierdo.	97
4.3. Estructura fundamental de una arteria.	99
4.4. Esquema de las fibras de elastina relajadas y estiradas.	101
4.5. Esquema de la curva tensión-deformación en arterias de perros in-vitro en estado de relajación y contracción del músculo liso vascular. Activación con norepinefrina y relajación con KNC.	104
4.6. Esquema de la curva presión-diámetro en arterias de perros in-vitro en estado control y activación del músculo liso vascular.	105
4.7. Tensiones normales (compresión-elongación) y tangenciales (cizallamiento).	106
4.8. Cálculo del módulo incremental E_{inc} en un ejemplo uniaxial no lineal a partir de la aplicación de un incremental de tensión $\Delta\sigma$ y el correspondiente cambio de longitud ΔL : $E_{inc} = \Delta\sigma/(\Delta L/L_c)$. L_c =longitud central de la cuerda.	111
4.9. Diagrama de coordenadas cilíndricas con componentes longitudinales x , radiales r (donde $r = 0$ es el eje central del cilindro) y circunferenciales θ	112
4.10. Izquierda: Relación presión diámetro en una arteria femoral de perro aislada in situ. Durante la inyección de sangre aumentan la presión y el diámetro definiendo una relación presión diámetro de ascenso (trazo gris). Cuando cesa la inyección de volumen, la sangre se escurre hacia los territorios distales. Claramente se ve que durante el camino de descenso la relación presenta mayores diámetros a iguales niveles de presión (trazo negro). Derecha: Relación presión diámetro de la aorta torácica descendente en un perro. Al igual que en el caso anterior, el período sistólico (trazo gris) y el período diastólico (trazo negro) no presentan el mismo recorrido.	126
4.11. Esquema del modelo de animal entero. PEC=Conducta elástica pasiva asociada a la elastina y el colágeno. Para modelar el músculo liso se observan 4 elementos: CE=Elemento contractil. SEC=Componente elástico serie. η_A =Elemento viscoso durante activación. η_P =Elemento viscoso pasivo. El efecto inercial se concentra en M=Masa.	133
4.12. Modelos de Maxwell, Voigt y SLS <i>standard linear solid</i> combinando en serie y paralelo resortes y amortiguadores viscosos.	135
4.13. Gráfico de la respuesta en frecuencia del E^* en módulo y su $\tan(\delta)$ que caracteriza su módulo de pérdida (<i>damping</i>), ambos en unidades arbitrarias.	140
4.14. Gráfico de la respuesta en frecuencia del E^* basado en la función de relajación de espectro continuo propuesta por Fung, descompuesta en parte real e imaginaria. Se observa especialmente la independencia que presenta esta última, asociada al módulo de pérdidas, en un amplio rango de frecuencias.	142
4.15. Gráfico de la respuesta tensión-estiramiento en una arteria aorta para 3 ciclos de deformación en forma de diente de sierra. Se observa el fenómeno histerético muy marcado en el primer ciclo y la tendencia a desaparecer en el tercero.	144

ÍNDICE DE FIGURAS

5.1. Esquema de conexiones de una resorte y un amortiguador en los modelos de Maxwell y Voigt.	150
5.2. Esquema de conexiones de un modelo standard linear solid (SLS).	152
5.3. Relajación y creep para el modelo standard linear solid (SLS).	153
5.4. Elementos constitutivos de modelos viscoelásticos.	155
5.5. Representación de un <i>spring-pot</i> con combinaciones de resortes y amortiguadores. A: Red de tipo escalera. B: Red de tipo fractal.	156
5.6. Modelo generalizado de Maxwell.	157
5.7. Modelo modificado de Maxwell con dos componentes fraccionales.	159
5.8. Respuesta temporal y frecuencial del modelo de Maxwell con dos elementos fraccionales de orden similar o diferente.	160
5.9. Modelos de Maxwell modificados.	161
5.10. Modelos de Voigt modificados.	161
5.11. Modelos SLS modificado.	162
5.12. Módulo de relajación y elástico complejo para el modelo SLS modificado con $E_1 = E_2 = \mu = 1$	163
6.1. Esquema del protocolo de ensayo de relajación en 3 niveles de tensión, junto con los ciclos de acondicionamientos. Las señales de deromación en forma de diente de sierra se realizaron con rampas a una tasa de deformación ascendente y descendente de 0.03 mm/s.	169
6.2. Fotografías de las probetas y los equipos para realizar el ensayo de tracción. A: Manguero por donde se mantiene el líquido a temperatura controlada. B: probetas. C: Grampas de agarre.	169
6.3. Curvas tensión-estiramiento para las cuatro probetas estudiadas en 3 niveles de tensión cada una. La puesta a cero de la longitud inicial L_0 fue realizada respetando los codos donde el material comenzaba a presentar fuerzas perceptibles.	174
6.4. Ejemplo de una adaptación de la curva de relajación para una probeta representativa. En línea continua se observa la medición durante la rampa de carga y 1-hora de relajación. En puntos gruesos se observan los resultados del modelo. En el centro de la figura se amplía la zona crítica de la curva para mostrar el adecuado grado de alcance del ajuste. Por debajo se grafica el error, como la diferencia entre la tensión medida y la que predice el modelo con los parámetros ajustados.	175
6.5. Parámetros viscoelásticos.	176
6.6. Resultado de los coeficientes de la función elástica $\sigma^e = A(e^{B\epsilon} - 1)$ y de relajación $G(t) = C + D.t^{-\alpha}$ luego del ajuste de parámetros por método de cuadrados mínimos.	177

6.7.	Sensibilidad de los parámetros de la función de relajación, manteniendo el resto constante. Probeta PH76, nivel de tensión ALTO. RMSE: error cuadrático medio absoluto. Se observa un mínimo en cada uno de los parámetros ajustados alrededor del valor hallado por el algoritmo de ajuste.	178
7.1.	Estructura de los tres modelos propuestos en base a resortes, amortiguadores viscosos y al nuevo elemento fraccional denominado <i>spring-pot</i> . Modelo 1= Voigt. Modelo 2: Voigt modificado con un <i>spring-pot</i> . Modelo 3: Voigt modificado con 2 <i>spring-pots</i>	189
7.2.	Curvas presión-diámetro (izquierda) y tensión-deformación (derecha) in-vivo para el animal en estado control (CTL) y durante la activación del músculo liso vascular a través de una topicación local de fenilefrina (ACT).	194
7.3.	Resultado de los coeficientes ajustados para los modelos propuestos. MODELO 1= Voigt, MODELO 2= Voigt modificado, MODELO 3= Voigt modificado con 2 <i>spring-pots</i> . CTL= latidos control. ACT=activación del músculo liso con topicación local de fenilefrina.	194
7.4.	Parte real (módulo de almacenamiento) e imaginaria (módulo de disipación) del módulo elástico complejo E^* durante control (CTL) y activación local del músculo liso vascular(ACT). Los datos medidos en cuadrados huecos y los resultados de los ajustes de los modelos en líneas.	196
7.5.	Estratificación de los términos de la ecuación del módulo complejo E^* para el MODELO 3 para control (CTL) y activación local del músculo liso vascular (ACT).	197
7.6.	Diagrama vectorial compuesto por el módulo de almacenamiento en abscisas y el de disipación en ordenadas. Comparación de los resultados experimentales en líneas finas con la predicción del MODELO 3 en líneas gruesas luego del ajuste.	198
8.1.	Representación de una macromolécula enrollada y su modelo secuencial de resortes representando las submoléculas	212

Índice de tablas

3.1. Propiedades de la Transformada de Laplace	56
3.2. Transformadas de Laplace	58
3.3. Transformada de Laplace de funciones especiales con orden fraccionario	64
4.1. Proporciones de elastina, colágeno y músculo liso para diferentes arterias. Estudios realizados en perros. Valores en %.	100
4.2. Módulo elástico complejo para diferentes arterias. Presión media 100 mmHg. Relación espesor diámetro de 0.1. Los ángulos en todos los casos se expresan en radianes y son negativos.	123
4.3. Parámetros ajustados del modelo de Fung basado en una función de relajación de espectro continuo y la teoría de viscoelasticidad cuasi-lineal	145
7.1. Errores cuadráticos mínimos definidos en la ecuación 7.9 para los 3 modelos y en las situaciones de control (CTL) y activación (ACT)	199

Índice alfabético

- Aproximación numérica, 85
- Arterias, 94

- Caputo, derivada fraccional, 72
- Ciclado, 125
- Convolución, 82

- Dawson, Función, 56
- Deformación, 104
- Derivada, definición, 27
- Derivadas compuestas, 29
- Derivadas fraccionales, 70

- Elasticidad, 103
- Endotelial, Función, 126
- Error, Función, 56
- Estudios no invasivos, 112

- Función de relajación $G(t)$, 136
- Fung, modelos, 134

- Gamma, Función, 22
- Grünwald, 85

- Heaviside, 21
- Histéresis, 123

- In-vitro, in-vivo, 112
- In-vitro, Modelos, 132
- In-vivo, Modelos, 128
- Incremental, módulo, 110
- Integral, definición, 28
- Integro-diferencial, 37
- Intima, media, adventicia, 96

- Lamé, constantes, 106

- Laplace, transformada, 53

- Módulo de almacenamiento, 111
- Módulo de compresibilidad, 107
- Módulo de disipación o pérdida, 111
- Módulo de Young, 106
- Módulo elástico complejo, 149
- Módulo elástico complejo E^* , 119
- Módulo viscoelástico complejo, 111
- Múltiples integrales, 32, 48
- Músculo liso, 100
- Maxwell, modelo, 147
- Mecanotransducción, 126
- Memoria de sistemas, 82
- Mittag-Leffler, Función, 56
- Modelos, 125

- Nomenclatura, 26

- Perterson, módulo, 110
- Poisson, coeficiente , 105
- Preacondicionamiento, 125

- QLV, quasi-linear viscoelasticity, 134

- Red escalera, 152
- Red fractal, 152
- Regla de la cadena, 34, 48
- Regla del producto, 32, 48
- Remodelamiento, 127
- Respuesta elástica, 135

- Series, diferenciación e integración, 36
- Simbolismo, 26
- Spring-pot, 152
- Standard linear solid, modelo, 149

ÍNDICE ALFABÉTICO

Tensión, 104

Unstressed, Diámetro, 117

Venas, 94

Viscoelasticidad, 111

Viscosidad parietal, 123

Voigt, modelo, 147

Weyl, integral, 69