

ESTUDIO TEÓRICO PARA REMOVER EL TAPONAMIENTO DE VASOS Y ARTERIAS, A CAUSA DE LA ATEROESCLEROSIS, POR MEDIOS ULTRASÓNICOS

B. N. Flores Salazar^a y J. M. Rodríguez Lelis^b

Departamento de Ingeniería Mecánica, Centro Nacional de Investigación y Desarrollo tecnológico, Cuernavaca, Mex. nohemiflores16m@cenidet.edu.mx^a y jmlelis@cenidet.edu.mx^b

RESUMEN

Se presenta el análisis teórico de la resistencia que ofrecen los principales componentes de las placas de ateroma, respecto a sus propiedades mecánicas y las fuerzas con las que estos se unen entre sí, al ser comparada con la fuerza de desgaste calculada del modelo de cavitación propuesto al emplear los parámetros de un transductor ultrasónico comercial. El rango de fuerzas de adhesión de las células analizadas fue de 0,3mN a 50pN y el Módulo de Young fue de 50Pa a 9GPa. Se empleó una presión de entrada de 8MPa. Las fuerzas liberadas por la explosión de una burbuja fueron de 0,063mN a 14pN y el esfuerzo aplicado 1,2Pa a 11,49GPa.

Palabras claves: ateroma, cavitación, ultrasonido

ABSTRAC

We present the theoretical analysis of the resistance offered by the main components of the atheromatous plates, respect to their mechanical properties and joining forces, when compared to the calculated wear force of the proposed cavitation model using the parameters of a commercial ultrasonic transducer. The range of adhesion forces of the cells analyzed was 0.3mN to 50pN and the Young Module values were 750Pa to 9GPa. An inlet pressure of 8MPa was used. The forces released by the explosion of a bubble were 0.063mN at 14pN and the effort applied 1.2Pa to 11.49GPa.

Key words: atheroma, cavitation, ultrasound

1. INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis consiste en la malformación de las arterias a causa de la acumulación excesiva de material lipídico. Causa la mayoría de las afecciones cardio y cerebro-vasculares [1], las cuales representan sus principales síntomas clínicos y causas de muerte de las últimas décadas [2]. La aterosclerosis suele detectarse en las últimas etapas donde la amputación del tejido estenótico es inminente, la mayoría de los tratamientos son remediales e invasivos, p. ej.: angioplastia, atrectomía y colocación de prótesis [3]–[9].

En México el costo de una intervención por angioplastia oscila entre cien y trescientos mil pesos y puede incrementar hasta más de un millón al presentarse cualquier otro tipo de complicación [10]. Una estrategia para disminuir los altos costos de los tratamientos para remover la aterosclerosis es globalizar las técnicas empleadas para su remoción, las cuales surgen de la diversidad de características fisiológicas que presenta las placas de ateroma y su localización [11]. Las tendencias actuales para el desarrollo de nuevos tratamientos son remplazar los procedimientos quirúrgicos por técnicas menos agresivas [12]. Las cuales empleen efectos magnéticos [13], sónicos [14] y luminosos [15].

El empleo de ondas ultrasónicas llama en especial la atención debido a que no ionizan a los electrones a su paso a través de los tejidos, además, de que permite el diagnóstico. Se emplea en distintas aplicaciones médicas, tales como: la eliminación de diferentes malformaciones en el cuerpo [16]; administración de medicamentos [17]; sonoforesis [18]; disolución de trombos [19]; extracción de sustancias de los tejidos [20].

La terapia con ultrasonido (US) se da principalmente con ondas focalizadas o pulsadas, lo cual implica diversas consecuencias en los tejidos [21]. Como los efectos de la propagación de US son amplios, por tal motivo, el objetivo de este estudio teórico es visualizar la relación de desgaste ocasionada por la cavitación de la sangre respecto a la resistencia mecánica de los principales componentes de las placas de ateroma al emplear los parámetros de entrada de un transductor US comercial.

2. SUSTENTO TEÓRICO

La cavitación es un fenómeno producido por la formación y colapso de burbujas de vapor en la superficie de un contenedor debido a cambios significativos en la presión hidrostática [22]. Es el resultado de la nucleación de la fase líquida e inicia por la formación pequeños *clusters* de una fase de vapor en la fase líquida. Existen dos formas en que ocurre: homogénea y heterogénea. La primera ocurre al azar, pequeños grupos de una nueva fase surgen espontáneamente dentro de la fase metaestable original y la segunda ocurre a partir de sitios preferenciales debido a impurezas en los materiales [23] o inestabilidades en la corriente de un fluido donde la densidad y presión no son uniformes [24].

Debido a la dinámica de los fluidos en este trabajo se considera el análisis de la cavitación de forma homogénea. Se emplea el análisis de la teoría clásica de nucleación (TCN) [25] para describir el fenómeno de cavitación. Con el fin de describir la nucleación, se calcula el cambio en la energía libre de Gibbs para la condensación de n moles de vapor a una presión de vapor P en una gota, el cual, resulta de la diferencia entre la energía libre de la fase de vapor menos la energía de la fase líquida $G_V - G_L$. Donde G_V está dada por:

$$G_V = nG^0 + n \cdot R \cdot T \cdot \ln P \quad (1)$$

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

$$G_L = G_V^{\text{hipotético}} = nG^0 + n \cdot R \cdot T \cdot \ln P_0^K \quad (2)$$

Cuando las gotas tienen una superficie curva de radio r , la presión de vapor P_0^K es mayor que la de la superficie del líquido plano. La diferencia en las energías de Gibbs considerando que la gota tiene una tensión superficial es:

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

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

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

Este es el cambio en la energía libre de Gibbs en la condensación de una gota a partir de una fase de vapor con presión parcial P . En la Figura 1 se muestran las variaciones en la energía ΔG cuando se incrementa el tamaño del radio r . De acuerdo con la teoría clásica de nucleación, la energía necesaria para formar un núcleo de radio r es la suma de la contribución de la superficie y la contribución de la masa desplazada.

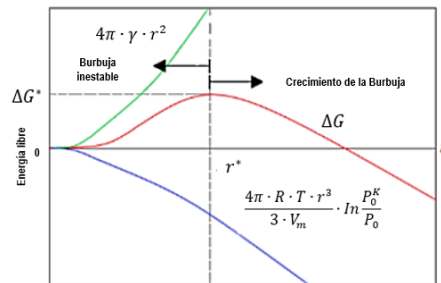


Figura 1: Energía de nucleación como función del radio. Solo burbujas de radios mayores al crítico son estables y crecen [26]

Por otra parte, si se analiza la ecuación (4) con mayor detalle, para $P_0 < P_0^K$, el primer término es positivo y por lo tanto ΔG es positivo. Cualquier gota formada por agrupamiento al azar se evapora. Este proceso puede ocurrir aún sin condensación. Para $P_0 > P_0^K$, ΔG aumenta al aumentar el radio y tiene un máximo en el radio r^* crítico. En el máximo se tiene que $d\Delta G/dr = 0$, lo que conduce a un radio crítico de:

$$r^* = \frac{2 \cdot \gamma \cdot V_m}{R \cdot T \cdot \ln \frac{P_0^K}{P_0}} \quad (5)$$

La energía crítica del sistema se alcanza para el crecimiento de la burbuja se alcanza cuando $r = r^*$, la cual se expresa a continuación [27].

$$\Delta G^* = \frac{16\pi \cdot \gamma^3 \cdot V_m^2}{\left(R \cdot T \cdot \ln \frac{P^K}{P_0}\right)^2} \quad (6)$$

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

$$J = J_0 \cdot \exp(-\Delta G^*) \quad (7)$$

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

$$J_0 = \rho \sqrt{\frac{2\gamma}{\pi m}} \quad (8)$$

donde “ ρ ” es la densidad numérica del líquido (moléculas/m³) y “ m ” es la masa de una molécula, [28]. Un valor típico de J_0 para el caso de nucleación homogénea extraído de la literatura para temperaturas cercanas a los 300°K es de $J_0=4^{25} \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$ [29]. Gracias a la velocidad y teniendo en cuenta la resistencia mecánica de los materiales se puede calcular el nivel de desgaste a causa del fenómeno de cavitación.

3. METODOLOGÍA

Las placas de ateroma son materiales compuestos laminados, que se subdividen en otro tipo de materiales compuestos, transpuestos los unos con los otros. Presentan un elemento matriz (p. ej. matriz extracelular) y elementos de refuerzo en forma de fibras (p. ej. fibras de colágeno, elastina, la unión de varias células, como en el caso del endotelio y el tejido muscular) y/o particulado (p. ej. células o partículas aisladas) [30]. El modelo de análisis propuesto para conocer la resistencia mecánica de los tejidos ante perturbaciones externas es calculando la resistencia mecánica de sus elementos corpusculares y la forma en que interactúan entre sí. En este trabajo se investigarán las propiedades mecánicas de un grupo seleccionado de elementos considerados como los principales integrantes de las placas de ateroma y las fuerzas en que estos se unen entre sí. La representación y la abreviatura de los elementos se muestra en la Figura 2.

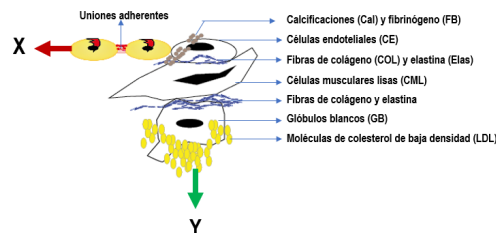


Figura 2: Caso de agrupamiento de los principales componentes de las placas de ateroma

Por otra parte, el modelo de la aplicación de US consiste en calcular la fuerza de desgaste que se libera tras la explosión de diferentes tamaños de burbuja por los cambios de presión. El esquema de análisis propuesto se ilustra en la Figura 3 en donde una fuente de US genera un cambio de presión que a una determinada distancia, la cual no se calculó, provoca la formación de una burbuja, representada por P_v , que al impactar en el tejido pueda romper el citoplasma de las células que contiene y las fuerzas de enlace con las que se unen. En la figura h representar el diámetro de las células F la fuerza, ΔP el cambio de presión y A el área de impacto de la burbuja.

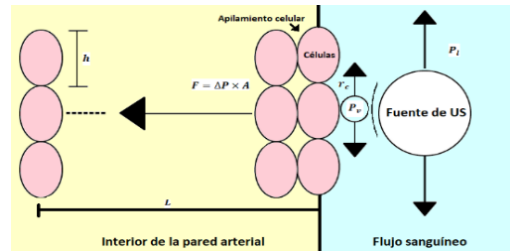


Figura 3: Esquema representativo del modelo de cavitación

Al despejar P_0^K de la ecuación de tamaño crítico (5) se encuentra la presión de la burbuja:

$$P_v = P_L e^{\frac{2\gamma V_m}{RT r^*}} \quad (9)$$

Donde, por conveniencia $P_0^K = P_v$ y $P_0 = P_L$. A partir de la presión que alcanza la burbuja al formarse se puede calcular la fuerza liberada a causa del intercambio de presión alcanzada considerando un área de impacto máxima. Los parámetros que se emplearán para los cálculos requeridos del modelo de cavitación se enlistan a continuación en la Tabla 1. Por sencillez del modelo se desprecian los efectos de la dinámica de los fluidos, la liberación de calor y la mecánica de contacto, lo cual podría estudiarse en trabajos futuros. Los valores que se obtendrán del modelo presentado son:

- **Tamaño de burbuja (r^*).** Se consideraron diez radios de burbuja. El rango propuesto es menor a los elementos seleccionados de las placas de aterosclerosis y al tamaño de las arterias. Se consideró que, a menor área de impacto, menor será el material removido.
- **Presión de vapor de saturación (P_v):** Valor calculado de la ecuación (9).
- **Área de impacto (A).** El área de impacto que se consideró es el área calculada respecto al radio crítico. Mejorar el análisis del área de impacto puede servir para mejorar el modelo en trabajos futuros.
- **Fuerza de impacto.** Es la resultante de la diferencia de presiones entre la fase líquida y de vapor respecto al área de impacto.
- **Energía:** Energía para formar burbujas justo antes de que se rompan, ecuación (6).
- **Tasa de nucleación.** Representa la velocidad a la que se forman núcleos por segundo sobre un volumen de control. La TN se calculará a partir de la ecuación (7), con un valor de J_0 extraído de la literatura de $J_0 = 4^{25} \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$ [29].
- **Esfuerzo a la deformación (σ).** Representa el esfuerzo que una burbuja puede alcanzar en un solo impacto para romper algún enlace, obtenido de:

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad (10)$$

donde F representa a la fuerza obtenida para cada valor de r^* y A el área de impacto.

Tabla 1: Parámetros requeridos para aplicar el modelo de cavitación con PL1

Datos	Magnitud
PL1=Presión del sensor ultrasónico, [31]	8MPa
Temperatura °K	310,15°K
R=Constante de Boltzmann	8,314472 J/°K*mol
G=Gravedad	9,81 m/s ²
J ₀ =Coeficiente de nucleación	J ₀ =4 ³¹ m ⁻³ s ⁻¹
TS=Tensión superficial de la sangre	52 x10 ⁻³ N/m
n=Partículas de agua	1,80 x10 ⁻² kg/mol
ρ _s =Densidad de la sangre	1005 kg/m ³
r1*= Propuesta de radio de burbuja	5x10 ⁻³
r2*= Propuesta de radio de burbuja	1x10 ⁻³
r3*= Propuesta de radio de burbuja	5x10 ⁻⁴
r4*= Propuesta de radio de burbuja	5x10 ⁻⁵
r5*= Propuesta de radio de burbuja	5x10 ⁻⁶
r6*= Propuesta de radio de burbuja	5x10 ⁻⁷
r7*= Propuesta de radio de burbuja	5x10 ⁻⁸
r8*= Propuesta de radio de burbuja	5x10 ⁻⁹
r9*= Propuesta de radio de burbuja	5x10 ⁻¹⁰
r10*= Propuesta de radio de burbuja	1x10 ⁻¹⁰
A=área de impacto	A = πr ²

4. RESULTADOS

4.1 Características de los elementos propuestos

Las fuerzas de adhesión de los elementos considerados dependen de los ligandos con los que se unen [32]. Los valores encontrados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Propiedades adhesivas de los componentes propuestos

Elemento	Ligando	Fuerza de adhesión (N)	Referencia
GR-FB	Fibrinógeno (valor para mayores concentraciones de fibrinógeno)	1,83x10 ⁻¹⁰	[33]
GB-CE	P- Selectina (100mn)	1,65 x10 ⁻¹⁰	[34]
Col-CML	Diversas integrinas	3,22 x10 ⁻⁴	[35]
LDL-Col	-	7 x10 ⁻⁴	[36]
Col-Elas	-	2,35 x10 ⁻⁸	[37]
GB-CE	a4b1 / VCAM-1	5, x10 ⁻¹¹	[38]
CE-Células cancerígenas	ICAM-1	20-70 x10 ⁻¹²	[39]

Observaciones de los datos recolectados:

- Las fuerzas de adhesión oscilan en el orden micro y pico Newton, dependen del tipo de estudio de donde fueron extraídas.
- Se requiere de la estandarización de los procesos empleados para extraer sus características para tener mayor aproximación de su comportamiento.
- Los valores de la Tabla 2 son el promedio de los datos de los estudios consultados.

Las propiedades físicas de los elementos seleccionados se muestran en la Tabla 3. Las fibras de COL tienen mayor rigidez y las CE son las menos rígidas.

Tabla 3: Características de elementos seleccionados

Elemento	Tamaño	Peso	Módulo de Young	Tipo de estudio
CE	D=1 μm [40]	10-20pg [40]	750Pa [41]	AFM
CM	100*40*30 μm [42]	12 μg [42]	30KPa [42]	Teórico
GB	10-30 μm [43]	6 μg , [44]	~40KPa-70MPa [44]	AFM
LDL	20-10nm [49]	300-800kDa [48]	0.1–2MPa [45]	AFM
FB	D=120-610nm [49]	340KDa [49]	0.01–0.4MPa [49]	<i>Electrospinning</i>
COL	Tropocolageno: ~L=300nm	1,3KDa o 2,1587e-21g [50]	Fibra:~3 y 9GPa [51]	X-Ray, Teórico
ELAS	Monómero:D≈1,5nm [52], L≈11-15nm [53]	~60-68KDa o ~1 x10 ⁻¹⁹ g [52], [54], [55]	~3kPa [55]	AFM
CAL	D=1,5 μm [56]	3,14 g/cm ³ [57]	0,5MPa [58]	Teórico

Los valores obtenidos no son exactos, pero dan un rango de análisis para estimar el comportamiento de las propiedades individuales de los elementos. Al final se puede observar que el rango de fuerzas de adhesión de las células analizadas es de 0,3mN a 50pN y los valores de Módulo de Young de estas oscilan entre 750Pa y 9GPa.

4.2 Resultados del modelo de cavitación

Empleado el modelo de cavitación los datos obtenidos para los radios de burbuja seleccionados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados del modelo de cavitación

r	r*	PV	A	Fuerza	Energía	TN	σ Pa
		MPa	m ²			m ⁻³ s ⁻¹	
1	5mm	8,39	5,24x10 ⁻⁵	63,5μN	1,96KJ	6,79 x10 ⁸	1,212
2	1mm	8,39	2,09x10 ⁻⁶	12,7μN	391	1,12Ex10 ²⁷	6,06
3	0,5mm	8,39	5,24x10 ⁻⁷	6,35μN	196	2,11x10 ²⁹	12,12
4	50μm	8,39	5,24x10 ⁻⁹	0,635μN	19,6	2,37x10 ³¹	121,2
5	5μm	8,39	5,24x10 ⁻¹¹	63,5nN	1,96	3,80x10 ³¹	1212
6	0,5μm	8,40	5,24x10 ⁻¹³	6,35nN	0,196	3,98x10 ³¹	1,213 x10 ⁴
7	50nm	8,51	5,24x10 ⁻¹⁵	0,639nN	19,6mJ	4x10 ³¹	1,221 x10 ⁵
8	5nm	9,69	5,24x10 ⁻¹⁷	68,3pN	1,96mJ	4x10 ³¹	1,304 x10 ⁶
9	0,5nm	0,356	5,24x10 ⁻¹⁹	14,2pN	0,196mJ	4x10 ³¹	2,719 x10 ⁷
10	0,1nm	11500	2,09x10 ⁻²⁰	0,241pN	39,1μJ	4x10 ³¹	1,149 x10 ¹⁰

Los valores a partir de la presión se calcularon de una expresión logarítmica, por lo que los cambios se notan a partir de incrementos significativos en los parámetros seleccionados. Las fuerzas liberadas por la explosión de una burbuja alcanzaron una fuerza de desgaste de 0,063mN a 14pN y el esfuerzo que una sola burbuja puede imprimir oscila entre 1,2Pa a 11,49GPa. Fuerza suficiente para romper las paredes citoplasmáticas de las células considerando los módulos de Yong encontrados en la literatura mostrados en la Tabla 3.

5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados son factibles para aplicar el modelo de cavitación en un diseño experimental, tal como se representa en la Figura 4.

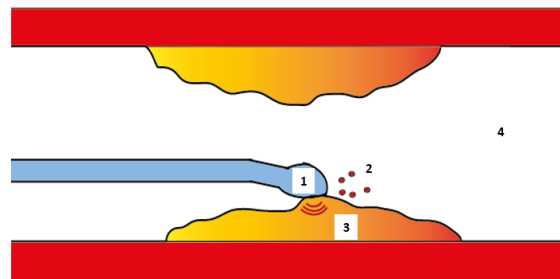


Figura 4: Representación de la aplicación de terapia física del ultrasonido por medio de un catéter para angioplastia

En 1 se observa un catéter con US, 2 es el material desprendido que es proporcional a r*, 3 placa de ateroma, 4 flujo sanguíneo. La técnica propuesta se recomienda para placas calcificadas considerando que estas emiten menores cantidades de fibrinógeno activo al torrente sanguíneo [60] y el material desprendido se puede recolectar por medio de algún otro dispositivo, p ej. [61]. Es necesario estudiar la relación entre la respuesta inmunológica y el desprendimiento de material. La aplicación de US al existir placas vulnerables [59] podría ser al aplicar ultrasonido focalizado para evitar dañar el endotelio sano y estimular la respuesta inmunológica.

6. CONCLUSIONES

El rango de fuerza emitido por el transductor seleccionado es prometedor ya que como mínimo rompe todos los valores de fuerza calculados. No obstante, para menores tamaños de burbuja el potencial destructivo es mayor debido en primera instancia al incremento en la TN y al esfuerzo realizado para romper las células contenidas en los tejidos.

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

7. REFERENCIAS

- [1] C. Nilia Victoria Escobar Yéndez, “Lípidos y Aterosclerosis,” pp. 1–15, 2014.
- [2] Organización Mundial de la Salud, “Las 10 principales causas de defunción,” *24 de mayo de 2018*. [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. [Accessed: 06-Jan-2019].
- [3] J. D. Humphrey, *Cardiovascular solid Mechanics cells, tissues and organs*. 2002.
- [4] M. Forces, *Mechanical Forces and the endothelium*. .
- [5] D. Rosa and A. Hernández, “Tratamiento invasivo del infarto y la angina,” *Libr. del Corazón*, p. 8, 2015.
- [6] A. Fernández, R. Ricardo, V. Pablo, G. Julián, and M. Gustavo, “Angioplastia con stent vs . cirugía de revascularización coronaria en enfermedad multivaso (ACIRE),” vol. 16, no. 2, pp. 53–63, 2009.
- [7] J. E. Corrales, “La angioplastia primaria es la terapéutica de reperfusión de elección en el tratamiento del infarto agudo de miocardio . Argumentos a favor,” pp. 939–947, 2018.
- [8] R. C. Fominaya Pardo, C. A. Santos Rodríguez, and F. A. Cano Restrepo, “Endarterectomía carotídea: resultados perioperatorios y a mediano plazo, experiencia institucional,” *Rev. Colombiana Cirugía*, vol. 21, no. 1, pp. 29–38, 2011.
- [9] G. R. Dussailant *et al.*, “Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: A volumetric intravascular ultrasound analysis,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 26, no. 3, pp. 720–724, 1995.
- [10] “Cuánto cuesta tener un infarto.” [Online]. Available: <https://expansion.mx/mi-dinero/2009/06/18/los-altos-precios-te-van-a-infartar>. [Accessed: 14-Nov-2018].
- [11] M. A. Munger and D. W. Hawkins, “Atherothrombosis: Epidemiology, pathophysiology, and prevention,” *J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 44, no. 2 SUPPL.1, pp. S5–S13, 2004.
- [12] Michio Kaku, *La física del futuro*. 2011.

- [13] H. Rivas *et al.*, “Magnetic Surgery,” *Ann. Surg.*, vol. 267, no. 1, pp. 88–93, 2018.
- [14] F. A. Jolesz, “MRI-Guided Focused Ultrasound Surgery,” *Annu. Rev. Med.*, vol. 60, no. 1, pp. 417–430, 2009.
- [15] S. Szobota *et al.*, “Remote Control of Neuronal Activity with a Light-Gated Glutamate Receptor,” *Neuron*, vol. 54, no. 4, pp. 535–545, 2007.
- [16] K. Y. Saleh and N. B. Smith, “A 63 element 1.75 dimensional ultrasound phased array for the treatment of benign prostatic hyperplasia,” *Biomed. Eng. Online*, vol. 4, pp. 1–14, 2005.
- [17] J. J. Rychak and A. L. Klibanov, “Nucleic acid delivery with microbubbles and ultrasound,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 72, pp. 82–93, 2014.
- [18] A. E. Christakou, *Ultrasound - assisted Interactions of Natural Killer Cells with Cancer Cells and Solid Tumors*. 2014.
- [19] C. Lafon *et al.*, “Design and preliminary results of an ultrasound applicator for interstitial thermal coagulation,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 24, no. 1, pp. 113–122, 1998.
- [20] F. Ahmadi, I. V. McLoughlin, S. Chauhan, and G. ter-Haar, “Bio-effects and safety of low-intensity, low-frequency ultrasonic exposure,” *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 108, no. 3, pp. 119–138, 2012.
- [21] K. G. Baker, V. J. Robertson, and F. A. Duck, “A Review of Therapeutic Ultrasound ;,” *Phys. Ther.*, vol. 81, no. 7, pp. 1351–1358, 2001.
- [22] A. S. Romo Arango, “Evaluación de la resistencia a erosión por cavitación de superficies texturizadas,” p. 92, 2013.
- [23] A. L. Greer, *Nucleation in condensed matter. Applications in materials and biology*. 2010.
- [24] C. X. Wang and G. W. Yang, “Thermodynamics of metastable phase nucleation at the nanoscale,” vol. 49, pp. 157–202, 2005.
- [25] H. J. Maris, “Introduction to the physics of nucleation,” *Comptes Rendus Phys.*, vol. 7, no. 9–10, pp. 946–958, 2006.
- [26] J. R. Ramírez, “Generación de chorros de agua mediante por termocavitación en tubos capilares,” 2015.
- [27] A. Obeidat, J. S. Li, and G. Wilemski, “Nucleation rates of water and heavy water using equations of state,” *J. Chem. Phys.*, vol. 121, no. 19, pp. 9510–9516, 2004.
- [28] C. E. Brennen, *Cavitation and bubble dynamics*. 1995.
- [29] V. I. Kalikmanov, “Nucleation theory,” *Lect. Notes Phys.*, vol. 860, pp. 1–331, 2013.
- [30] G. A. Holzapfel, T. C. Gasser, and R. W. Ogden, “A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models,” *J. Elast.*, vol. 61, no. 1–3, pp. 1–48, 2000.
- [31] Jianguo Ma, Sijia Guo, Di Wu, Xuecang Geng, and Xiaoning Jiang, “Design, fabrication, and characterization of a single-aperture 1.5-MHz/3-MHz dual-

- frequency HIFU transducer,” *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 60, no. 7, pp. 1519–1529, 2013.
- [32] V. E. Zavala-Zendejas and E. P. Rendón-Huerta, “Alteración de la integridad de las uniones estrechas en el desarrollo del cáncer. El papel de las claudinas,” *Enero-Marzo*, vol. 33, no. 1, pp. 19–29, 2008.
- [33] A. F. Guedes *et al.*, “Sensing adhesion forces between erythrocytes and γ fibrinogen, modulating fibrin clot architecture and function,” *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, vol. 14, no. 3, pp. 909–918, 2018.
- [34] J. Fritz, A. G. Katopodis, F. Kolbinger, and D. Anselmetti, “Force-mediated kinetics of single P-selectin ligand complexes observed by atomic force microscopy,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 95, no. 21, pp. 12283–12288, 1998.
- [35] D. P. McDaniel *et al.*, “The stiffness of collagen fibrils influences vascular smooth muscle cell phenotype,” *Biophys. J.*, vol. 92, no. 5, pp. 1759–1769, 2007.
- [36] C. Hofsäß, E. Lindahl, and O. Edholm, “Molecular dynamics simulations of phospholipid bilayers with cholesterol,” *Biophys. J.*, vol. 84, no. 4, pp. 2192–2206, 2003.
- [37] P. F. C. S. and M. Peter Fratzl, *Collagen Structure and Mechanics*. 2008.
- [38] X. Zhang, S. E. Craig, H. Kirby, M. J. Humphries, and V. T. Moy, “Molecular for the dynamic strength of the integrin $\alpha4\beta1$ /VCAM-1 interaction,” *Biophys. J.*, vol. 87, no. 5, pp. 3470–3478, 2004.
- [39] V. M. Laurent, A. Duperray, V. Sundar Rajan, and C. Verdier, “Atomic force microscopy reveals a role for endothelial cell ICAM-1 expression in bladder cancer cell adherence,” *PLoS One*, vol. 9, no. 5, pp. 1–11, 2014.
- [40] C. C. Carvajal, “Revisión el endotelio: estructura, función y disfunción endotelial,” *Med. Leg. Costa Rica -Edición Virtual*, vol. 34, no. 2, 2017.
- [41] N. Caille, O. Thoumine, Y. Tardy, and J. Meister, “Contribution of the nucleus to the mechanical properties of endothelial cells,” no. January 2001, 2016.
- [42] J. Shaw, L. Izu, and Y. Chen-Izu, “Mechanical Analysis of Single Myocyte Contraction in a 3-D Elastic Matrix,” *Mech. Anal. single myocyte contraction un a 3-D elastic Matrix*, vol. 8, no. 10, 2013.
- [43] Mohamed A. Elhelu, “The role of macrophages in immunology,” vol. 15, no. 1, pp. 110–121, 2013.
- [44] C. N. Lumeng, S. M. DeYoung, J. L. Bodzin, and A. R. Saltiel, “Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity,” *Diabetes*, vol. 56, no. 1, pp. 16–23, 2007.
- [45] S. Takeda *et al.*, “Elastic modulus of low-density lipoprotein as potential indicator of its oxidation,” *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 52, no. 6, pp. 647–653, 2015.
- [46] L. E. Alba Zayas, G. Pereira Roca, and A. Aguilar Betancourt, “Lipoproteína (a): estructura, metabolismo, genética y mecanismos patogénicos,” vol. 22, no. 1, pp. 32–40, 2003.
- [47] J. B. German, J. T. Smilowitz, and A. M. Zivkovic, “Lipoproteins: When size really matters,” *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 11, no. 2–3, pp. 171–183, 2006.

- [48] M. L. Koschinsky and S. M. Marcovina, “Lipoprotein (a): structural implications for pathophysiology,” no. January, 1997.
- [49] M. C. McManus *et al.*, “Mechanical properties of electrospun fibrinogen structures,” *Acta Biomater.*, vol. 2, no. 1, pp. 19–28, 2006.
- [50] M. J. Buehler, “Nature designs tough collagen : Explaining the nanostructure of collagen fibrils,” 2006.
- [51] S. Ito *et al.*, “Biomechanics of the lung parenchyma : critical roles of collagen and mechanical forces Be,” pp. 1892–1899, 2005.
- [52] F. Manoli and E. Dalas, “Calcium carbonate overgrowth on elastin substrate,” *J. Cryst. Growth*, vol. 204, no. 3, pp. 369–375, 1999.
- [53] R. Ross and P. Bornstein, “The elastic fiber,” *J. Cell Biol.*, vol. 40, pp. 366–381, 1969.
- [54] X. Hu, S. H. Park, E. S. Gil, X. X. Xia, A. S. Weiss, and D. L. Kaplan, “The influence of elasticity and surface roughness on myogenic and osteogenic-differentiation of cells on silk-elastin biomaterials,” *Biomaterials*, vol. 32, no. 34, pp. 8979–8989, 2011.
- [55] S. M. Mithieux, S. G. Wise, and A. S. Weiss, “Tropoelastin - A multifaceted naturally smart material,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 65, no. 4, pp. 421–428, 2013.
- [56] F. Monchau, P. Hivart, B. Genestie, F. Chai, M. Descamps, and H. F. Hildebrand, “Calcite as a bone substitute. Comparison with hydroxyapatite and tricalcium phosphate with regard to the osteoblastic activity,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 33, no. 1, pp. 490–498, 2013.
- [57] Agustín Colmenares, “Fosfato de Calcio (Ca₃(PO₄)₂): Fórmulas, Usos y Riesgos - Liferder.” [Online]. Available: <https://www.liferder.com/fosfato-de-calcio/>. [Accessed: 31-Jan-2019].
- [58] K. K. L. Wong, P. Thavornpattanapong, S. C. P. Cheung, Z. Sun, and J. Tu, “Effect of calcification on the mechanical stability of plaque based on a three-dimensional carotid bifurcation model,” *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 12, 2012.
- [59] D. Craiem, G. Chironi, S. Graf, N. Denarié, R. L. Armentano, and A. Simon, “Placas de ateroma: Descripción cuantitativa de la ecogenicidad por capas,” *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 62, no. 9, pp. 984–991, 2009.
- [60] Á. G. Vargas-Ruiz, “El fibrinógeno: Su fisiología e interacciones en el sistema de la coagulación,” *Rev. Mex. Anestesiol.*, vol. 39, no. 4, pp. S321–S323, 2016.
- [61] M. H. Kim, H. J. Kim, N. N. Kim, H. S. Yoon, and S. H. Ahn, “A rotational ablation tool for calcified atherosclerotic plaque removal,” *Biomed. Microdevices*, vol. 13, no. 6, pp. 963–971, 2011.