

Ingeniería Cardiovascular: Modelización de la Pared Arterial y su Aplicación al Diagnóstico no Invasivo de Arteropatías

R. L. Armentano, S. Graf, F. M. Pessana, D. Craiem, D. Barral, M. Risk

Universidad Tecnológica Nacional,
Facultad Regional Buenos Aires,
Medrano 951 (C1179AAQ)
Buenos Aires, República Argentina.

Universidad Favaloro, Facultad de Ingeniería Ciencias Exactas y Naturales, Belgrano 1723.
Buenos Aires, República Argentina.
E-mail: armen@favaloro.edu.ar

Resumen

La Ingeniería Cardiovascular integra elementos de biología, ingeniería, matemática y física para describir y comprender el sistema cardiovascular. La utilización de la modelización matemática, y su validación en estudios con animales conscientes, constituye una herramienta indispensable para una mejor comprensión de la génesis de las enfermedades cardiovasculares. En este trabajo se presentan las bases para la modelización de la pared arterial a partir de datos obtenidos en animales conscientes, así como su abordaje a la clínica mediante la utilización de métodos no invasivos.

Abstract

Cardiovascular Engineering brings together elements of biology, engineering, mathematics and physics to describe and understand the cardiovascular system. The use of mathematical modeling, and their validation in conscious animals studies, constitutes an essential tool for a better understanding of the genesis of cardiovascular diseases. In this work the basis for the arterial wall modeling is presented, sustained on measurements extracted from conscious animals. Furthermore, a clinical approach is described introducing original non invasive methods.

Introducción

Se puede clasificar a los modelos en dos grandes categorías: los modelos de representación y los modelos de conocimiento. En los primeros, el sistema estudiado es abordado como una caja negra donde solamente el comportamiento entrada-salida se considera interesante. Por el contrario, los modelos de conocimiento son elaborados a partir de consideraciones físicas donde se hacen intervenir las leyes de la física y donde los parámetros del modelo tienen ahora un significado físico preciso. Los modelos matemáticos así elaborados pueden ser utilizados por el clínico como apoyo al diagnóstico y para prever las reacciones del paciente a ciertos estímulos.

El presente trabajo tiene como objetivo presentar los últimos pasos en la modelización de la pared de las arterias a partir de datos obtenidos en animales conscientes. Se utilizará un modelo de conocimiento donde se simulará el comportamiento reológico de sus parámetros en el dominio temporal. Seguidamente se presentarán las bases para trasladar esta modelización al abordaje clínico utilizando métodos enteramente no invasivos.

Investigación Básica Experimental

La carga hidráulica presentada por el sistema circulatorio al ventrículo izquierdo está compuesta por tres componentes principales: la resistencia vascular sistémica, la elasticidad y la onda reflejada (Nichols y colaboradores, 1987). Aunque la carga arterial ejerce el mayor efecto sobre la eyección ventricular, un incremento de la elasticidad arterial podría resultar en una pérdida en el acoplamiento óptimo del corazón a las arterias concomitante con una utilización menos eficiente de la energía entregada por el ventrículo izquierdo (Fitchett, 1991). En particular una disminución en la capacitancia del sistema arterial podría incrementar la presión sistólica y crear una carga extra al corazón (Simon and Levenson, 1987).

Tanto la resistencia periférica, como la elasticidad y la onda reflejada presentes en la circulación están gobernadas por complejos procesos reológicos en los cuales la física de la pared de las arterias, de la sangre y de los fenómenos hemodinámicos que tienen lugar en la interfase entre continente y contenido juegan un rol primordial.

La aorta y las grandes arterias constituyen un filtro hidráulico pasabajos cuya función principal es amortiguar las oscilaciones del flujo sanguíneo con el fin de nutrir con un régimen estacionario a los tejidos. Las propiedades mecánicas de la pared arterial son preponderantemente viscoelásticas, siendo su inercia un factor generalmente despreciable en el análisis de la dinámica circulatoria. La elasticidad arterial total es ejercida por componentes pasivos (fibras de elastina y colágeno) y componentes activos (células de músculo liso vascular). La función de las fibras de elastina y colágeno es mantener una tensión estable contra la presión transmural presente en el vaso (Burton, 1972). La contribución individual de las fibras de elastina y colágeno a la elasticidad total ha sido completamente caracterizada en animales conscientes normales y en diversas arteriopatías en trabajos anteriores (Armentano y colaboradores, 1991a, Cabrera Fischer y colaboradores, 1991). En estos estudios el módulo elástico de la pared arterial fue descompuesto en el correspondiente a las fibras de elastina (E_E), el módulo elástico de las fibras de colágeno (E_C) y el reclutamiento de fibras de colágeno (f_C) que soportan la tensión parietal a un dado nivel de presión transmural basado en el modelo de dos resortes en para-

lelo (Armentano y colaboradores, 1991a). La contribución elástica del músculo liso vascular a la elasticidad de las arterias de animales conscientes fue modelizada usando un modelo de Maxwell modificado de tres elementos, quien además toma en cuenta a la elastina y al colágeno (Figura 1). Consiste en un elemento contráctil (CE) que se comporta como un simple elemento viscoso que en reposo no ofrece resistencia al estiramiento, un resorte puramente elástico (SEC) acoplado en serie con el CE y un resorte en paralelo (PEC) el cual representa la conducta elástica de la pared arterial cuando el músculo liso está relajado o bajo tono vasomotor normal donde su conducta elástica es despreciable (Barrera y colaboradores, 1993). Este enfoque ha permitido una completa evaluación del aporte elástico de los principales componentes estructurales de la pared aórtica.

Sin embargo, las contribuciones viscosas e inerciales a la mecánica de la pared aórtica, evidenciada por la histéresis presente en la relación tensión-deformación todavía no han sido estudiadas extensamente (Milnor, 1982; Bauer, 1984). Por otro lado una de las tareas más importantes en la biomecánica es el establecimiento de las relaciones matemáticas entre las tensiones (y esfuerzos de corte) y las variables dinámicas involucradas en los cambios de las dimensiones espaciales de una sustancia sometida a deformaciones, lo cual recibe el nombre de ecuación constitutiva (Bauer, 1984; Fung, 1981). En los últimos años se nota la necesidad de desarrollar la ecuación constitutiva del músculo liso, debido a la importancia que conlleva tal propuesta para analizar la función de diferentes órganos y a que poco se conoce al respecto en condiciones de fisiología integrativa, es decir algo más allá del preparado *in vitro* (Fung, 1981; Armentano y colaboradores, 1995).

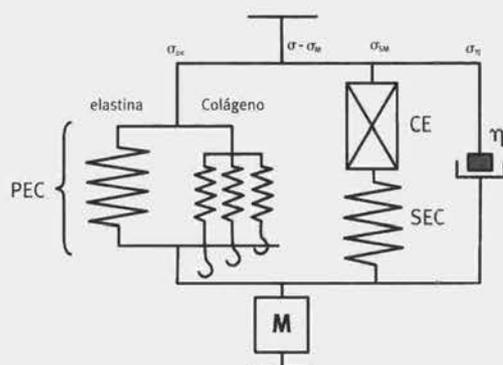


Figura 1. Representación esquemática de un modelo de Maxwell modificado. SEC: Componente elástico serie. PEC: Componente elástico paralelo. CE: Elemento contráctil. El reclutamiento de fibras de colágeno en función del estiramiento queda explicitado utilizando el modelo de resortes desconectados de Wiederhielm (Wiederhielm, 1965). Las fibras de colágeno están representadas por el número de resortes que se enganchan a diferentes grados de extensión, permitiendo así simular su conducta elástica. M representa el elemento inercial mientras que η la viscosidad parietal.

Para ir aproximándose al desarrollo de la ecuación constitutiva se debe completar el primer paso ya evidenciado anteriormente como lo es la determinación de la relación tensión(σ)-deformación(ϵ) elástica pura. La tensión total generada por la pared para oponerse al estiramiento se atribuye comúnmente a los efectos combinados de la elasticidad, la viscosidad y la inercia de la pared arterial. Bauer (Bauer, 1984) ha desarrollado un procedimiento que subdivide la tensión parietal en tres términos, dependiendo el primero de e , el segundo de la primera derivada de e (velocidad), y el tercero de la segunda derivada de e (aceleración):

$$\sigma = E \cdot \varepsilon + \eta \cdot \frac{d\varepsilon}{dt} + M \frac{d^2\varepsilon}{dt^2} = \sigma_{\text{elástico}} + \sigma_{\text{viscoso}} + \sigma_{\text{inercial}} \quad (1)$$

donde E, η y M son los módulos elástico, viscoso e inercial respectivamente.

El primer término es la tensión elástica, el segundo la viscosa y el tercero la inercial. Por definición la relación tensión-deformación elástica pura se desarrolla siguiendo el mismo lugar geométrico ya sea para aumentos en la deformación como para la disminución, por lo tanto en este diagrama el lazo de histéresis no aparece. Bajo tales bases hemos desarrollado un algoritmo para encontrar la relación elástica pura, sustrayendo las tensiones viscosas e inerciales hasta hallar un valor óptimo utilizando el criterio de la desaparición del lazo de histéresis y se desarrolla a partir de la ecuación 1. En un primer paso, M fue considerado nulo y se incrementaron los valores de η desde cero hasta un valor en el cual la superficie de la relación tensión-deformación encuentra un mínimo sin alterar el sentido horario de circulación. Se fija ese valor de viscosidad y se comienza a incrementar M hasta lograr la desaparición total del lazo de histéresis. El procedimiento anteriormente descrito se ha graficado en la figura 2.

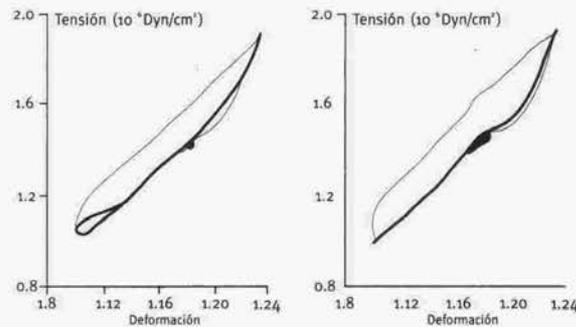


Figura 2. Determinación de la relación tensión-deformación elástica pura. La relación tensión-deformación aórtica (línea fina) involucra las propiedades elásticas, viscosas e inerciales conformando un lazo de histéresis. Izquierda: Mínimo valor de superficie encontrada mediante la sustracción viscosa (línea gruesa). Obsérvese el área remanente correspondiente al comienzo del rulo. Derecha: Incrementos ulteriores del módulo inercial producen la desaparición total del lazo de histéresis. La relación elástica pura (línea gruesa) es coincidente con la relación tensión-deformación diastólica.

Se ha formulado la ecuación constitutiva de la pared arterial en animales conscientes y crónicamente instrumentados para la caracterización total de la mecánica parietal utilizando el modelo descrito en la Figura 1 y los coeficientes de la dinámica parietal que surgen de aplicar el procedimiento para obtener la relación elástica pura. Esta ecuación tomará en cuenta la respuesta elástica de las fibras de elastina (σ_E), del colágeno (σ_C) y del músculo liso (σ_{SM}), y la conducta viscosa (σ_h) e inercial (σ_M) de la pared aórtica. La tensión total desarrollada por la pared para resistir el estiramiento está gobernada por la ecuación siguiente (Armentano y colaboradores, 1995):

$$\sigma = \sigma_E + \sigma_C + \sigma_{SM} + \sigma_h + \sigma_M$$

$$\sigma = E_E \cdot \varepsilon + E_C \cdot f_C \cdot \varepsilon + E_{SM} \cdot f_A \cdot \varepsilon + \eta \cdot \frac{d\varepsilon}{dt} + M \cdot \frac{d^2\varepsilon}{dt^2}$$

El primer término caracteriza la conducta elástica de las fibras de elastina, mientras que el segundo representa la conducta no lineal de las fibras de colágeno. Dichos términos toman en cuenta la conducta pasiva parietal

(PEC). El tercero existe sólo bajo activación del músculo liso y toma una forma similar al del colágeno, pero en este caso E_{SM} es el módulo del músculo liso en máxima activación y f_A es una función no lineal representada por la morfología típica de la curva de activación del músculo liso. Los términos restantes (η y M) conforman la conducta dinámica de la pared arterial y son responsables del lazo de histéresis.

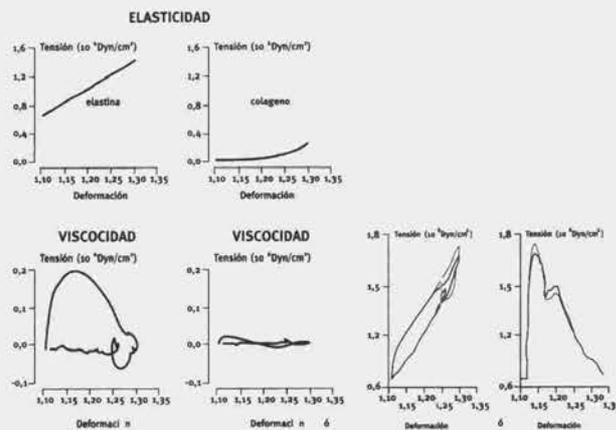


Figura 3. Contribución individual de las propiedades elásticas, viscosas e inerciales a la conducta mecánica de la pared arterial en un latido cardíaco, simulada a partir de la ecuación constitutiva de la pared y tomando como entrada la deformación medida en un animal en situación control (sin el músculo liso activado). Izquierda: Comparación entre la relación tensión-deformación medida (trazo fino) y simulada (trazo grueso) en un animal en situación control. Derecha: Curvas temporales de la tensión parietal medida (trazo fino) y simulada (trazo grueso)

Como se desprende de la Figura 3, la conducta mecánica de la pared arterial es esencialmente viscoelástica. Es interesante destacar que bajo activación del músculo liso por fenilefrina ($5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) además de aumentar la rigidez de la pared arterial, la viscosidad de la pared se incrementa notoriamente (figura 4) sugiriendo que la conducta viscosa refleja el estado de actividad de las células de músculo liso, material viscoso por excelencia (Armentano y colaboradores, 1995). Lo más destacado de esta conducta es que el aumento en viscosidad podría estar relacionado con el aumento en presión (propio de un estado generalizado de vasoconstricción mediado por la activación del músculo liso) como cualquier material de uso industrial. Pero se ha demostrado que la viscosidad es independiente de los cambios en presión y sólo aumenta por cambios en las fibras de músculo liso (Barra y colaboradores, 1997; Armentano y colaboradores, 1996). Si esto también tuviera lugar en los animales hipertensos podríamos estar frente a uno de los métodos de diagnóstico más poderosos y sutiles para la discriminación de las alteraciones musculares propias de la hipertensión, como lo son la hiperplasia y la hipertrofia. Esto ha sido publicado recientemente por nuestro grupo en un estudio sobre las alteraciones de la viscosidad parietal en animales con hipertensión renovascular y su reversión con distintas terapias antihipertensivas (Barra y colaboradores, 1997). También se demuestra que dichas alteraciones no presentan dependencia en presión y son propias del comportamiento intrínseco del músculo liso (Armentano y colaboradores, 1996). El siguiente paso fue el desarrollo de las herramientas de diagnóstico no-invasivo para que estos conceptos pudieran ser llevados al estudio de humanos, como se verá en los próximos párrafos.

En resumen, lo expuesto hasta este punto sería sólo uno de los grandes temas de la dinámica arterial, pero de gran trascendencia teórica, experimental y como vamos a ver, clínica. Pero además del comportamiento funcional de la pared, nos encontraremos con alteraciones morfológicas de gran ayuda al diagnóstico.

Sin embargo antes de pasar a dichos procedimientos no deben olvidarse dos grandes componentes de la

dinámica del sistema arterial: la sangre y su interrelación con la pared. La sangre porque al ser un líquido heterogéneo y no newtoniano es de difícil abordaje, pero como contrapartida conlleva información de inmensa utilidad. La viscosidad sanguínea depende de las condiciones de la velocidad del flujo sanguíneo la cual va a depender fundamentalmente de la ubicación del eritrocito dentro del eje transversal del vaso. El conjunto de las velocidades de desplazamiento da un lugar geométrico definido como perfil de velocidades.

Este perfil presenta tensiones y deformaciones por cizallamiento contra la pared.

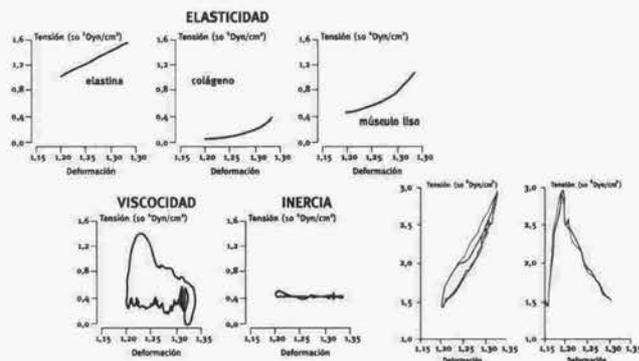


Figura 4. Contribución individual de las propiedades elásticas, viscosas e inerciales a la conducta mecánica de la pared arterial en un latido cardíaco, simulada a partir de la ecuación constitutiva de la pared y tomando como entrada la deformación medida en un animal bajo administración de fenilefrina (músculo liso activado). Izquierda: Comparación entre la relación tensión-deformación medida (trazo fino) y simulada (trazo grueso) en un animal bajo administración de fenilefrina. Derecha: Curvas temporales de la tensión parietal medida (trazo fino) y simulada (trazo grueso).

La deformación de tal perfil en las bifurcaciones arteriales suele asignarse como una de las causas principales de desarrollo de las placas de ateroma. De igual forma, la tensión de cizallamiento contra la pared arterial actuaría sobre el endotelio, el cual a través de mediadores químicos enviaría la información sobre el contenido al continente; esto cerraría un proceso de control interno en ambos componentes. La viscosidad sanguínea, altamente dependiente del hematocrito, juega un papel preponderante en la relación entre las tensiones y las deformaciones por cizallamiento en la interfase pared fluido y dentro del vaso. Para ver la influencia del endotelio sobre las propiedades mecánicas de la pared arterial, se ha realizado un estudio en 7 arterias subclavias con y sin endotelio, en condiciones idénticas de frecuencia (80 latidos por minuto), viscosidad sanguínea (3 mPa.s) y presión (80 mmHg). Bajo estas condiciones, se demuestra que la ausencia de endotelio genera un aumento significativo ($p < 0.05$) de la elasticidad arterial (3.2 ± 0.4 a $4.6 \pm 0.6 \cdot 10^5 \text{ Dyn cm}^{-2}$) y de la viscosidad parietal (72 ± 22 a $90 \pm 20 \cdot 10^5 \text{ Dyn.s cm}^{-2}$). Este comportamiento de rigidificación de la pared arterial se observa en la Figura 5.

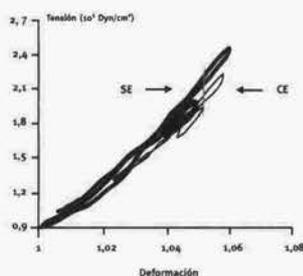


Figura 5. Diagrama Tensión-Deformación elástica pura de una arteria subclavia en presencia (CE) y ausencia (SE) de endotelio

Finalmente, puede establecerse que la presencia de endotelio produce una disminución de la viscosidad y elasticidad arterial, mediadas posiblemente por la liberación de sustancias vasoactivas presentes en el endotelio (Megnier, 1998).

Abordaje clínico

A) Análisis morfológico no invasivo de la la pared arterial: Determinación del espesor intima media (IMT) y del diámetro luminal

Recientes hallazgos de la progresión de la aterosclerosis en arterias humanas, sugieren que cambios en el espesor del complejo íntima-media de la pared arterial podrían preceder al desarrollo de lesiones ateroscleróticas (Salonen y Salonen, 1993).

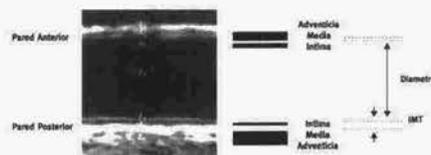


Figura 6. Imagen ecográfica de una arteria carótida. Obsérvese la doble línea en la pared posterior y su correlato anatómico.

Para la evaluación no-invasiva del espesor íntima-media, se utilizan las imágenes ecográficas en modo B de las arterias a estudiar. Para ello se examinan las arterias con un transductor de 7.5 MHz hasta visualizar dos líneas paralelas en la pared posterior, correspondientes a las interfases lumen-íntima y media-adventicia (Figura 6).

Una vez que dichas líneas paralelas son claramente visibles a lo largo de por lo menos 1 cm, se congela la imagen de fin de diástole (Onda R del electrocardiograma) y se la transfiere mediante una placa de adquisición de video a una computadora (IOTEC System), donde es almacenada y posteriormente analizada.

El análisis es realizado en forma automática por un software basado en el análisis de la densidad de los niveles de gris y en algoritmos específicos de reconocimiento tisular. A modo de ejemplo, la figura 7 muestra una línea vertical de la imagen digital de la figura 6, en la que puede observarse el perfil de los tonos de gris (en una escala de 0 a 255) y su derivada. Ubicando los máximos de la derivada es posible localizar las interfases íntima-lumen (I-L), lumen-íntima (L-I) y media-adventicia (M-A). De esta manera, el diámetro luminal queda definido como la distancia entre I-L y L-I, mientras que el IMT como la distancia que separa a L-I de M-A. Extendiendo el cálculo anterior a toda la imagen, se obtiene un valor promedio del espesor y del diámetro.

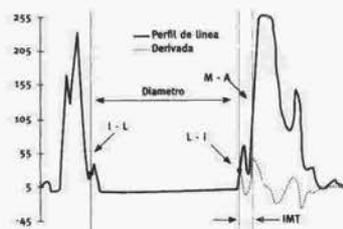


Figura 7. Perfil y derivada de una línea vertical de la imagen digital de la arteria carótida, utilizada para la identificación automática de las interfases íntima-lumen, lumen-íntima y media-adventicia.

Recientes estudios de IMT en arterias carótidas y femorales fueron realizados en presencia y ausencia de placas con el fin de detectar cambios estructurales precoces en hipertensos asintomáticos. Los estudios fueron realizados en 53 sujetos hipertensos nunca tratados (HTA) y en 133 normotensos (NTA) de similar edad, nivel de colesterol e historia de fumador (Gariepy y colaboradores, 1996). El valor del IMT en la arteria carótida fue de 0.60 ± 0.10 mm (HTA) vs 0.53 ± 0.08 mm (NTA, $p < 0.01$) y en la arteria femoral 0.64 ± 0.18 mm (HTA) vs 0.56 ± 0.13 mm (NTA, $p < 0.01$). El aumento del IMT en los pacientes hipertensos constituye un cambio estructural difuso, el cual afecta tanto a la parte superior como la parte inferior del cuerpo siendo este proceso más homogéneo que la presencia de placas. Edad y presión sistólica podrían ser los determinantes del aumento en IMT, mientras que múltiples factores de riesgo determinarían la placa. Un mayor IMT estaría asociado al crecimiento vascular durante el proceso hipertensivo (Gariepy y colaboradores, 1996).

B) Análisis funcional de la pared arterial: Relación presión diámetro

a) Determinación de la señal temporal de diámetro arterial de un latido promedio

Para determinar el diámetro instantáneo intraluminal de las arterias, mediante el ecógrafo se visualiza la arteria a estudiar, y simultáneamente se digitalizan las imágenes con una computadora. Una vez digitalizada una secuencia de imágenes, el software, utilizando un algoritmo de reconocimiento de bordes análogo al del IMT, calcula la curva de diámetro de un latido promedio, y lo almacena en un archivo de texto (Figura 8).

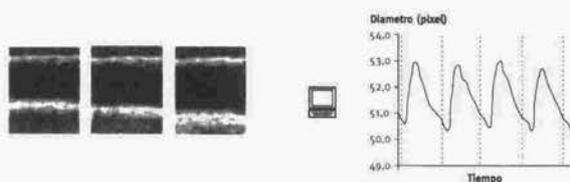


Figura 8. Determinación de la señal temporal de diámetro. A partir de una secuencia de imágenes ecográficas, el software determina el movimiento de la pared anterior y posterior, así como la curva de diámetro resultante, a lo largo de varios ciclos cardíacos.

b) Determinación de la señal temporal de presión

La señal temporal de presión se mide utilizando un sensor tonómetro de tipo lápiz (Millar Instruments Inc), el cual posee un transductor de presión en uno de sus extremos. Para registrar la señal de presión, se apoya el tonómetro sobre una arteria superficial y se presiona hasta lograr un aplanamiento de la arteria. En ese momento, la presión medida será aproximadamente la intraarterial. Dicha señal es luego amplificada y digitalizada mediante una PC. Para calibrarla, en el momento de la digitalización se registran también mediante un esfigmomanómetro semiautomático (Dinamap Critikon), la presión braquial media y diastólica del paciente. Estos valores se asignan al valor mínimo y medio de la señal respectivamente. A partir de la señal tonométrica digitalizada se interpola y se promedian los valores correspondientes a cada latido, de manera de obtener la curva de presión de un latido promedio.

c) Determinación de la viscosidad parietal y de la relación elástica pura

Como paso previo a la obtención de la relación presión-diámetro, la señal de diámetro promedio es ingresada a la PC. Luego es interpolada, de manera tal de contar con la misma cantidad de puntos en ambas señales. Finalmente ambas señales se grafican en un gráfico X-Y, y se construye el rulo presión-diámetro.

El cálculo de la relación diámetro-presión elástica pura se obtiene mediante el método de extracción de la parte viscosa, es decir eliminando la parte de la presión que es proporcional a la derivada primera del diámetro respecto del tiempo:

$$P_{\text{elast}} = P_{\text{total}} - \eta \frac{dD}{dt}$$

Para ello se va incrementando la variable η en la ecuación anterior, hasta obtener un sólo camino de ida y de vuelta en el rulo. El valor final de η será un índice de la viscosidad parietal. Una vez obtenida tal relación los datos son ajustados a una función logarítmica de la forma:

$$D = \alpha + \beta \cdot \ln P$$

La compliance arterial se puede calcular derivando el diámetro con respecto a la presión a través de la relación presión-diámetro anteriormente modelizada. La compliance resultante a un nivel correspondiente a la presión media es la denominada *compliance efectiva* (C_{efe}) que es efectivamente la que participa en la oposición al flujo ventricular.

Sin embargo, a menos que la presión sanguínea sea mantenida en un mismo nivel, es imposible conocer si los cambios desarrollados en la compliance son consecuencia directa de la elevación de la presión o de los efectos intrínsecos de la hipertensión sobre la pared arterial (Simon and Levenson, 1991). Es por ello que para poder discriminar si las alteraciones son específicamente parietales o presión dependiente, las comparaciones entre grupos hipertensos (HTA) y normotensos (NTA), deben llevarse a cabo evaluando la compliance isobáricamente. Definiendo una presión isobárica (P_i) como el promedio de los valores medios de presiones en los grupos hipertensos y normal, es decir:

$$P_i = \frac{P_{\text{mHTA}} + P_{\text{mNTA}}}{2}$$

la compliance isobárica (C_{iso}) será la compliance correspondiente a P_i (Figura 9). Las alteraciones encontradas en dicha compliance inducidas por la hipertensión actuarían a modo de un indicador de los cambios intrínsecos parietales.

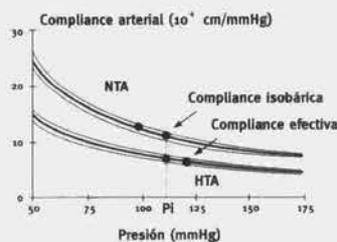


Figura 9. Curvas de compliance vs presión extrapoladas a niveles de presión entre 50 y 175 mmHg en HTA y NTA.

Recientemente fueron estudiadas arterias carótidas y femorales de 16 pacientes hipertensos y 14 normotensos con el fin de evaluar sus propiedades viscoelásticas (Armentano y colaboradores, 1995). Los resultados obtenidos son presentados en la tabla 1. El aumento en la viscosidad parietal observada en ambas arterias de sujetos hipertensos puede deberse a la hipertrofia o hiperplasia muscular inducida por la hipertensión, teniendo en cuenta que el músculo liso es el principal responsable del comportamiento viscoso de la pared. La compliance efectiva presentada por el sistema arterial a la presión prevalente está disminuida en la hipertensión en los dos tipos de arterias. Obviamente, al estar sometidas a mayores niveles de presión ambas arterias presentan una rigidez aumentada. Pero ahora la pregunta radica en dilucidar si tales cambios son debidos con exclusividad al efecto presivo o existen además alteraciones parietales asociadas. Éstos solamente

son encontrados en arterias femorales, indicando que dichas arterias son blanco de la hipertensión mientras que las alteraciones elásticas carotídeas serían fácilmente reversibles dado que al bajar la presión podrían revertirse tales alteraciones.

Tabla 1. Comparación de parámetros viscoelásticos entre normotensos (nta) e hipertensos (hta)

	NTA (N=16)	HTA (N=14)
Carótida		
C_{elc} , 10^{-4} cm/mmHg	10.49±2.28	8.24±3.47 ^a
C_{iso} , 10^{-4} cm/mmHg	9.16±1.94	9.23±3.79
η , 10^3 mmHg.s/mm	1.95±1.65	3.40±1.66 ^b
Femoral		
C_{elc} , 10^{-4} cm/mmHg	12.03±2.38 ^d	6.24±1.54 ^{b,c}
C_{iso} , 10^{-4} cm/mmHg	10.49±1.98 ^d	7.02±1.80 ^{b,c}
η , 10^3 mmHg.s/mm,	1.97±0.80	3.64±1.51 ^b

Valores en media ± DS; a $p < 0.05$, b $p < 0.001$, prueba t no apareada entre los grupos Normotenso e Hipertenso; c $p < 0.05$, d $p < 0.01$, prueba t apareada entre las mediciones de carótida y femoral.

Discusión

Los modelos matemáticos son útiles en la formalización de conceptos y en la evaluación de los datos y pueden ser muy útiles en la predicción de la respuesta de un sistema biológico a un agente externo o droga. Por otro lado, los modelos animales son absolutamente esenciales y no pueden ser despreciados puesto que ellos son la más completa analogía y lo más reproducible en lo que respecta al humano. Entre las ventajas que presenta los modelos animales puede destacarse que a) sirven para confirmar o rechazar hipótesis sobre sistemas complejos, b) revelan contradicciones o parcialidad en los datos obtenidos, c) permiten la predicción de la performance de un sistema no probado en la práctica, d) pueden predecir o suministrar valores inaccesibles en la experimentación y e) pueden sugerir la existencia de un nuevo fenómeno

Entre las desventajas pueden considerarse las siguientes: a) la selección del modelo puede no ser la adecuada, b) modelos incorrectos pueden ajustar a datos limitados, llevando a conclusiones erróneas, c) modelos simples son fáciles de manejar, pero tal vez se requiera un modelo más complejo y d) simulaciones realísticas necesitan un gran número de variables, las cuales pueden ser difíciles de determinar.

En resumen, los modelos son indispensables en la investigación biomédica. El progreso en la guerra contra las enfermedades depende no solo de un flujo estable de hallazgos provenientes de modelos, sino además de investigaciones basadas en una variedad y más frecuentemente en una combinación de modelos

Las bases teóricas que sustentan la dinámica del sistema arterial permiten desarrollar una serie de herramientas de apoyo al diagnóstico y al tratamiento, debidamente fundamentadas y de fácil acceso al médico especialista. Éstas han sido y están siendo extensamente utilizadas en nuestro país y en varios centros de Europa. El nexo más importante entre la teoría física y la aplicación clínica ha sido sin duda la experimentación animal como un banco de pruebas viviente de los procedimientos anteriormente desarrollados.

Se ha realizado la validación experimental de la ecuación constitutiva (Armentano y colaboradores, 1995) y su contraste en tubos de látex con módulo de elasticidad patrón en la cual se demostró que las ecuaciones

proveniente de la física podrían determinar con sorprendente aproximación los valores de elasticidad determinada en el proceso de fabricación (Armentano, 1999). Asimismo, se ha realizado la validación de distintos modelos matemáticos para la relación presión-diámetro, por ejemplo el logarítmico utilizado en humanos en arterias carótidas y femorales, previo paso por arterias similares de animales crónicamente instrumentados (Armentano y colaboradores, 1991b). Por último, se validaron los algoritmos de tratamiento de imágenes para la determinación del espesor íntima-media y del diámetro instantáneo utilizando el contraste con un "fantasma" de lucite y con arterias medidas por sonomicrometría en animales conscientes (Graf y colaboradores, 1999).

Quedan aún varias incógnitas a resolver en la cuales nos encontramos abocados en este momento. La viscosidad parietal podría llevar información mucho más compleja que la asignada hasta el presente. El músculo liso es el material viscoso por excelencia pero es probable que procesos tales como la proliferación de células musculares y su aumento en dimensión sean mejor explicados por el módulo de inercia de la pared. Se ha sugerido recientemente que existe una muy buena correlación entre el espesor del complejo íntima-media y la viscosidad parietal en la arteria carótida, relacionando por primera vez parámetros morfológicos con funcionales de gran impacto en estudios clínicos (Armentano y colaboradores, 1998). En esa dirección debe además, llevarse a la clínica para saber si las terapias antihipertensivas que producen la reversión de tales fenómenos también reducen el módulo de viscosidad o en su defecto el de inercia, como ya ha sido evidenciado en animales (Barra y colaboradores, 1997).

Por último, posteriores estudios serán necesarios para caracterizar el contenido y sus componentes tales como plasma, eritrocitos, fibrinógeno y los perfiles de velocidad asociados, con el objeto de ver si pueden desarrollarse métodos de identificación de procesos incipientes de aterosclerosis. La relación entre estos procesos y las propiedades mecánicas parietales traerá abundante información sobre la dinámica de las células endoteliales en un entorno integrativo como lo son los animales crónicamente instrumentados y posteriormente en pacientes hipertensos, hipercolesterolémicos, diabéticos y en todos aquellos que presenten factores de riesgo cardiovasculares.

Referencias Bibliográficas y Documentales

- ARMENTANO, R. L.; SIMON A.; LEVENSON J.; CHAU N. P.; MEGIEN J.L.; PICHEL R. H. (1991b). Hypertension. 1991, 18: 657-664.
- ARMENTANO R. L.; LEVENSON J.; BARRA J. G.; CABRERA FISCHER E. I.; BREITBART G. J.; PICHEL R. H.; SIMON A. (1991a). Am J Physiol 1991a, 260: H1870-H1877.
- ARMENTANO R. L.; MEGNIEN LJ; SIMON A.; BELLENFANT F; BARRA J. G.; LEVENSON J. (1995) Hypertension 1995, 26: 48-54.
- ARMENTANO R. L.; BARRA J. G.; LEVENSON J.; SIMON A.; PICHEL R. H. (1995). Circ Res 1995, 76: 468-478.
- ARMENTANO R. L.; BARRA J. G.; SIMON A.; PICHEL R. H.; LEVENSON J. (1996) 16th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Glasgow, UK. 1996.
- ARMENTANO R. L.; GRAF A.; BARRA J. G.; GERARDO VELIKOVSKY G; BAGLIVO H.; SANCHEZ R.; SIMON A.; PICHEL R. H.; LEVENSON J. (1998) Hypertension 31 (part 2): 534-539. 1998
- ARMENTANO R. L. (1999) Détermination in vivo des caractéristiques hémodynamiques artérielles, application à l'hypertension. Université de Paris VII, Denis Diderot. Doctorat de Biomécanique: Mécanique des Systèmes Biologiques. Director: Dr. Patrice Flaud. Laboratoire de Biorheologie et Hydrodynamique Physicochimique. CNRS. URA 343. Paris, Francia. 1999.

- BARRA J. G.; ARMENTANO R. L.; LEVENSON J.; CABRERA FISCHER E. I.; PICHEL R. H.; SIMON A. (1993) *Circ Res* 1993, 73: 1040-1050.
- BARRA J. G.; LEVENSON J.; ARMENTANO R. L.; CABRERA FISCHER E. I.; PICHEL R. H.; SIMON A. C (1997) *Am J Physiol* 1997, 272: H859-H868.
- BAUER R. D. (1984) *Biorheology* 1984, Suppl I: 159-167.
- BURTON A. C. (1972) *Physiology and Biophysics of the Circulation*. Chicago: Year Book, 1972, pp 63-75.
- CABRERA FISCHER E. I.; ARMENTANO R. L.; LEVENSON J.; BARRA J. G.; MORALES M. C.; BREITBART G. J.; PICHEL R. H.; SIMON A.C. (1991) *Circ Res* 1991, 68: 1549-1559.
- FITCHETT D. H. (1991) *Am J Physiol* 1991, 261: H1026-H1033.
- FUNG (1981) *Biomechanics*. New York: Springer-Verlag, 1981.
- GARIEPY J.; SIMON A.; MASSONNEAU M.; LINHART A.; SEGOND P.; LEVENSON J. (1996) *Am J Hypertens* 1996, 9:126-136
- GRAF A.; GARIEPY J; MASSONEAU M; ARMENTANO R. L.; MANSOUR S; BARRA J. G.; SIMON A.; LEVENSON J. (1999) *Ultrasound in Medicine and Biology*. 1999 Nov, 25(9):1353-63
- MEGNIEN J. L. (1998). Evaluation in vivo des contraintes de cisaillement et des ondes propagatives en hémodynamique artérielle. Université de Paris VII, Denis Diderot. Doctorat de Biomécanique: Mécanique des Systèmes Biologiques. Director: Dr. Patrice Flaud. Laboratoire de Biorhéologie et Hydrodynamique Physicochimique. CNRS. URA 343. Paris, Francia. 1998.
- MILNOR W. K. (1982). *Hemodynamics*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982: pp 56-96.
- NICHOLS W. W.; O'ROURKE M. F.; AVOLIO A. P.; YAGINUMA T.; MURGO J. P.; PEPINE C. J; CONTI C. R. (1987). Age-related Changes in Left Ventricular Arterial Coupling. In: Yin FCP (Ed), *Ventricular Vascular Coupling: Clinical, Physiological, and Engineering Aspects*. New York: Springer-Verlag, 1987: pp 79-114.
- SALONEN J.; SALONEN R. (1993) *Circulation* 1993, [supl II]: II-56-II-65
- SIMON A.; LEVENSON J. (1987) *Int J Cardiol* 1987, 16: 1-18.
- SIMON A.; LEVENSON J. (1991) *Am J Hypertens* 4: 97-105.
- WIEDERHIELM C. A. (1965). *Fed Proc* 1965, 24: 1075-1084.