

Contribuciones al estudio de las posibles consecuencias fisiológicas y fisiopatológicas de la acumulación axial de los elementos formes de la sangre. Segunda Parte: discusión biomecánica ampliada

Contributions to the study of potential physiologic and physiopathologic consequences of axial accumulation of bloodcells elements. Part Two: biomechanical enlarged analysis

Mariana Suárez-Bagnasco¹ y Roberto Suárez-Ántola²

¹ Universidad Católica del Uruguay
mariansb@gmail.com

² Ministerio de Industria, Energía y Minería
Hervidero 2861- CP11800, Montevideo, Uruguay
robertosua@gmail.com

Recibido: 14.09.2015

Aceptado: 04.11.2015

Resumen: Tanto las observaciones in-vivo e in-vitro como los experimentos muestran que la distribución radial de los elementos formes de la sangre que fluye en las arterias es, bajo ciertas circunstancias, no uniforme. Esta distribución no uniforme de las células de la sangre conlleva una variación espacial en la viscosidad y una modificación en las velocidades de cizalla de la sangre.

A su vez, tanto las variaciones en la velocidad de cizalla como los cambios en la concentración de elementos formes en las adyacencias de la pared arterial, modifican los procesos de transporte de masa entre el fluido y el endotelio. El propósito de esta segunda parte del artículo es: (a) Discutir condiciones para la manifestación in vivo de la acumulación axial de los eritrocitos, considerada como uno de los mecanismos de auto-fluidificación de la sangre en movimiento en los conductos arteriales. (b) Analizar posibles consecuencias e interrelaciones fisiológicas y patológicas de este fenómeno. Se consideran algunos aspectos biomecánicos de los procesos de crecimiento, remodelado, y daño de la pared arterial durante el ciclo de vida.

Palabras clave: Reología de la sangre. Sinérgica. Ley de Bejan. Acumulación axial de elementos formes. Procesos de transporte de masa. Arteriosclerosis. Aterosclerosis.

Abstract: Both in-vitro and in-vivo observations and experiments show that the radial distribution of formed elements in blood flowing in arteries is, under certain circumstances, not uniform. This non-uniform distribution of blood cells is related with a spatial variation in blood viscosity and modifications in blood shear rates. The variations both in shear rates and in blood cell concentrations near the endothelium, modifies fluid-to-wall mass transport processes in arteries. The purpose of this second part of the article is: (a) Discuss conditions for in vivo appearance of the axial accumulation of red cells, considered as one of the self-fluidization mechanisms of moving blood in the arterial conduits. (b) Analyze possible consequences and physiological and pathological interrela-

tionships of this phenomenon. Some biomechanical aspects of growth, remodeling and damage in arterial walls during the life cycle are considered.

Keywords: Blood rheology. Synergetics. Constructal law. Axial accumulation of formed elements. Mass transport processes. Arteriosclerosis. Atherosclerosis.

(1) Introducción

La sangre es una suspensión de células, denominadas elementos formes (eritrocitos, ampliamente mayoritarios, leucocitos y plaquetas) en plasma, una solución acuosa de electrólitos y no electrólitos (iones inorgánicos y orgánicos, moléculas neutras orgánicas y macromoléculas).

Desde el punto de vista reológico se puede considerar al plasma como un fluido newtoniano (cuya viscosidad es independiente de la velocidad de cizalla pero depende de las concentraciones de sustancias disueltas), mientras que la sangre se comporta en general como un fluido no newtoniano cuya viscosidad depende tanto de la velocidad de cizalla como del hematocrito (es decir, la concentración de elementos formes, determinada por los eritrocitos) [10] [12] [30].

Como muestra la Figura 1, la viscosidad de la sangre medida en viscosímetros disminuye cuando la velocidad de cizalla aumenta (adelgazamiento por cizalla).

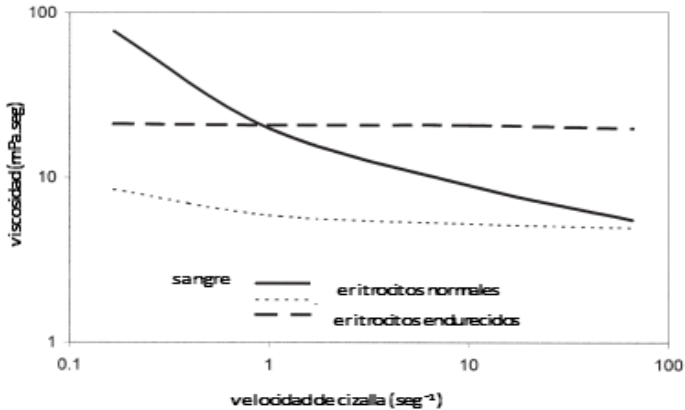


Figura 1. La curva continua muestra el adelgazamiento por cizalla de sangre en condiciones normales. Las otras dos curvas corresponden al comportamiento de suspensiones de eritrocitos en plasma, con eritrocitos endurecidos por completo en una solución con 11% de albúmina (curva a trazos) y eritrocitos normales suspendidos en una solución con 11% de albúmina (curva punteada).

A velocidades de cizalla muy bajas, los eritrocitos en condiciones normales tienden a apilarse en agregados (rouleaux).

En reposo los rouleaux se unen en una red tridimensional cuya ruptura por lo general parece exigir la superación de un esfuerzo de cizalla umbral (esfuerzo de cesión) dependiente del contenido proteico (sobre todo de la concentración de fibrinógeno) del plasma. La Figura 2 muestra una estructura formada por agregados de eritrocitos



Figura 2. Tomada de Exempla Hämorheologica, Albert Roussel Pharma GmbH, Wiesbaden, Alemania, 1980.

La Figura 3 sugiere cómo se comportan los eritrocitos a medida que aumenta la velocidad de cizalla.



Figura 3. Esquema de los procesos de desagregación de los rouleaux, orientación y deformación de los eritrocitos durante el flujo de sangre en los vasos.

Por otra parte, las medidas de viscosidad muestran que ésta se incrementa cuando la concentración de elementos formes (el hematocrito) aumenta (Figura 4).

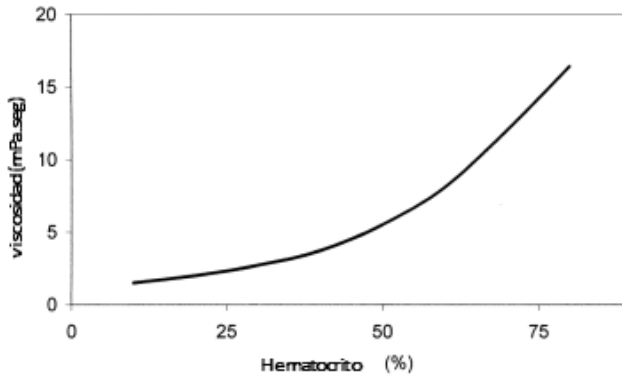


Figura 4. Incremento de la viscosidad de la sangre al aumentar el hematocrito.

Ambos efectos se combinan para, dada una viscosidad del plasma, determinar la viscosidad de la sangre que fluye en las arterias.

Como la sangre moja las paredes de las arterias, se anula la componente tangencial de la velocidad sobre la pared.

Ahora bien, cuando el gasto aumenta durante la sístole, debe aumentar la velocidad en la zona central del flujo. Entonces el gradiente radial de velocidad (y por ende la velocidad de cizalla) aumenta a su vez, sobre todo en las adyacencias de la pared.

Por el contrario, cuando el gasto disminuye durante la diástole, las velocidades de cizalla disminuyen. El incremento en el campo de velocidades de cizalla incrementa el grado de disociación de los agregados de eritrocitos, los orienta en el flujo y aumenta la deformación de esas células sanguíneas, con lo cual la viscosidad de la sangre disminuye. La disminución del gasto tiene el efecto opuesto, por lo cual se asocia con un aumento de la viscosidad.

Por tanto, debido al efecto fluidificante del incremento en los esfuerzos de cizalla, para un hematocrito constante y espacialmente uniforme, cabe esperar que se instale un campo de viscosidades locales que toma valores menores en las cercanías de la pared arterial y valores mayores cerca del eje del flujo.

El hematocrito puede variar, en un mismo instante, de un punto a otro de una misma sección transversal al flujo.

Observaciones in-vitro e in-vivo (desde el siglo 18 y durante el siglo 19), así como diversas investigaciones experimentales in-vitro e in-vivo realizadas en el siglo 20 y en lo que va del 21, han aportado evidencia acerca de que la distribución espacial de los eritrocitos, leucocitos y plaquetas presentes en la sangre que fluye dentro de las arterias puede no ser uniforme [4] [5] [30] [34].

Las simulaciones digitales de los flujos en geometrías realistas, posibles ya desde fines del siglo pasado, debido tanto a la aparición de ordenadores con la capacidad de cálculo adecuada como a la disponibilidad de códigos de cálculo capaces de representar con cierta fidelidad in-silico el comportamiento de sistemas dinámicos complejos a parámetros distribuidos, confirman los mencionados resultados experimentales sobre la migración de los elementos formes inducida por las deformaciones de cizalla [7].

Entonces, además de la fina capa de plasma libre de células sanguíneas que se siempre se encuentra adyacente al endotelio, suele haber una variación espacial en la distribución de las células de la sangre dentro del lumen del vaso en una misma sección transversal y en un mismo instante, siendo el hematocrito mayor en las cercanías del eje y menor en las cercanías de la pared.

Un hematocrito que disminuye hacia la pared se asocia con una viscosidad que también disminuye al aproximarnos al endotelio.

Un aumento de la velocidad de cizalla junto con una disminución del hematocrito al aproximarnos a la pared, actúan en forma sinérgica para disminuir la viscosidad local de la sangre y generar un campo de viscosidades variables.

En las proximidades de la pared arterial el campo de velocidades de cizalla influye sobre el transporte de masa entre el fluido y el endotelio a través de la capa límite de convección-difusión adyacente al endotelio [11].

Esta influencia debe tenerse en cuenta cuando el paso limitante al transporte de masa se encuentra en esta capa límite, como parece ocurrir con el transporte de oxígeno, ATP, bradiquinina, angiotensina y otros efectores (que son degradados o modificados desde el punto de vista químico en la superficie del endotelio) [37].

Si el paso limitante del transporte se encuentra en el endotelio, como ocurre con el colesterol, adquiere particular relevancia la respuesta de sus células a los esfuerzos mecánicos producidos como resultado de la interacción fluido-estructura, tanto los esfuerzos de cizalla, pulsátiles u oscilantes, que produce el flujo de sangre sobre la pared, como los esfuerzos pulsátiles en el interior de la pared arterial.

Esta respuesta se acompaña con una modificación en la permeabilidad del endotelio e influye sobre los cambios que se producen en la estructura de la pared arterial.

En suma, las variaciones espaciales de la viscosidad de la sangre afectan directamente a la hemodinámica, e indirectamente a los procesos de transporte entre la sangre y la pared.

En la primera parte de la presente investigación, de índole físico-matemática se construyó

y se analizó un modelo matemático simple, que tiene en cuenta las variaciones espaciales de la viscosidad transversales al eje del flujo [36].

El segmento de arteria se representó mediante un cilindro de sección circular, con pared rígida, en ausencia de campo gravitatorio, con flujo axisimétrico, para simplificar el análisis.

Se investigaron los efectos de diferentes modelos reológicos con hematocrito dependiente de la posición, con adelgazamiento por cizalla (modelo de Quemada) y sin adelgazamiento por cizalla (modelo newtoniano generalizado).

Para la aplicación de métodos analíticos se consideraron condiciones cuasi estacionarias. Cuando estas últimas no se cumplen, es necesario recurrir a métodos de simulación digital. Con el fin de verificar los límites de validez de la aproximación cuasi-estacionaria y para investigar lo que acontece cuando esta condición no resulta aplicable, se resumieron algunos resultados obtenidos mediante cálculo numérico empleando el método de elementos finitos para calcular los perfiles de velocidad y los esfuerzos de cizalla.

Los resultados obtenidos en la primera parte [36], en coincidencia con la evidencia aportada en otros trabajos recientes ([1] [2] [7] [22]) sugieren que tener en cuenta las propiedades reológicas no newtoniana de la sangre (y en particular las variaciones espaciales de la viscosidad asociadas con la acumulación axial de los elementos formes) en los modelos matemáticos, tanto analíticos como numéricos, puede modificar en forma significativa la descripción de la hemodinámica local obtenida, los resultados de la cuantificación de los procesos de transporte entre el fluido y la pared arterial, y la estimación de la potencia necesaria para mantener un flujo pulsátil en una arteria, en comparación con lo que se obtiene, para el mismo gasto, cuando se trabaja con un fluido newtoniano cuya viscosidad permanece constante.

Ahora es necesario discutir en qué medida las correlaciones deterministas, tanto analíticas como numéricas, presentadas en el trabajo previo, se corresponden con lo que puede acontecer en la circulación sistémica.

En todo caso, el modelo matemático mencionado podría considerarse como una representación muy idealizada de la acumulación axial producida en un flujo de sangre en tubos de vidrio verticales ¹.

En tubos horizontales, la diferencia de densidad entre los eritrocitos (más densos) y el plasma (menos denso) puede producir un grado significativo de sedimentación de agregados de eritrocitos hacia la parte inferior del tubo, con la consiguiente destrucción de la simetría asumida en el modelo.

Se requiere de tubos de longitudes lo bastante grandes para que se manifieste la acumulación axial cuando los eritrocitos de la sangre que ingresa están uniformemente

¹ La mayoría de las investigaciones de laboratorio sobre las propiedades reológicas de la sangre durante el siglo 20, se llevaron a cabo en estos tubos [28].

distribuidos.

Las arterias del aparato circulatorio se curvan, dividen, subdividen y confluyen en todas direcciones. Cabe esperar que sus longitudes no siempre sean suficientes para que pueda desarrollarse completamente una acumulación axial de eritrocitos.

A esto deben agregarse los efectos inerciales sobre los flujos, causados por los movimientos corporales ([25]), y las modificaciones en la geometría de las arterias debidas a cambios de posición sostenidos en el tiempo, como las que pueden producirse durante el sueño.

In vivo el flujo de sangre interactúa con la pared distensible y re-modelable de las arterias.

Esta pared posee una estructura compleja de tres tunicas (íntima, media y adventicia) a las que recientemente se ha propuesto añadir una cuarta (adiposa).

Los componentes celulares de esas tunicas (células endoteliales, musculares, fibroblastos, adipocitos, células inmunes y terminaciones nerviosas) interactúan entre sí y con las matrices extracelulares, en un continuo intercambio de señales moleculares.

La musculatura lisa de la pared se halla finamente innervada.

La túnica adiposa, la adventicia y la parte externa de la túnica media se encuentran irrigadas por los vasa vasorum [16].

A través del lumen (que interactúa con el endotelio vascular y a través del endotelio con el resto de la íntima y la región proximal al lumen de la túnica media) y de los vasa vasorum la pared intercambia señales endócrinas e inmunes con el resto del organismo y responde a las modificaciones que sufre su micro-ambiente.

Para un mismo gasto volumétrico, la distribución de velocidades de la sangre en el lumen arterial y el campo de velocidades de cizalla asociado, campo que induce la migración de los elementos formes, van a variar con las modificaciones en la geometría del cauce, anatómicas o funcionales (vasoconstricción o vasodilatación).

Así pues, no es de extrañar que las condiciones para la acumulación axial de los eritrocitos en las arterias de un organismo puedan diferir en forma significativa respecto de las condiciones para esa acumulación estudiadas en tubos.

Esta segunda parte, de índole biomédica, está destinada a situar y discutir los resultados de la primera parte y de otras investigaciones sobre las relaciones entre la hemo-reología y la hemodinámica, en un marco biofísico, fisiológico y fisiopatológico más amplio.

(2) Hemodinámica y Ley de Bejan

Comencemos con un principio termodinámico general de organización de los flujos, aplicable en hemodinámica arterial.

El flujo de la sangre a través de los conductos del árbol arterial constituye un sistema de flujos con configuraciones (geometrías) dotadas de cierto grado de flexibilidad, pero cumpliendo con determinadas restricciones.

La generación de la configuración del flujo en un sistema natural, como lo es el sistema circulatorio, a medida que transcurre el tiempo, es un fenómeno que cumple con una ley formulada por Adrian Bejan en 1996: para que un sistema de dimensiones finitas persista en el tiempo debe evolucionar de tal forma que el sistema suministre un acceso más fácil a las corrientes globales impuestas que fluyen a través de ese sistema [6].

Cuando la corriente global está fija, el objetivo que se desprende de la ley de evolución de las configuraciones de los flujos es una arquitectura del flujo que permita esa corriente global con una diferencia global de presión impulsora mínima, o en forma equivalente, con una resistencia global mínima o con una generación de entropía por fricción mínima.

Una vez que todas las restricciones internas a un sistema material aislado han sido removidas, la segunda ley de la termodinámica afirma que este evolucionará hacia un estado de equilibrio.

La ley de Bejan afirma que en un sistema material abierto, con corrientes globales impuestas, hay una arquitectura de flujos estacionaria, definida como la configuración para la cual todas las posibilidades de incrementar el acceso de los flujos y la libertad de reconfigurarse se han agotado.

Es una ley de la termodinámica de no equilibrio.

Por ser una ley termodinámica, no suministra información sobre los mecanismos que en cada caso se ponen en juego para hacer posible la evolución de la arquitectura en el sentido establecido por la ley.

Una consecuencia de la ley de Bejan es que la forma de conectar un punto (fuente o sumidero de un flujo) con una infinitud de puntos (sumideros o fuentes de flujo respectivamente) con mínima disipación de potencia es mediante un árbol de conductos [Be].

En el caso del árbol circulatorio, el tamaño de bloque constructivo mínimo viene dado por la unidad funcional de Krogh (el cilindro pericapilar de Krogh) [3].

En la región pericapilar se produce el modo de transporte más lento (transporte a través de la matriz extracelular y las células de los tejidos, pasivo y activo).

Con estos bloques mínimos se cubre la totalidad del sistema (la totalidad de los tejidos irrigados del organismo) incluyendo las paredes arteriales pero excluyendo el lumen de los conductos del árbol.

Los modos de transporte con resistencias cada vez menores se ubican en sucesivos bloques de mayor tamaño (capilares, arteriolas, arterias pequeñas y grandes arterias hasta llegar a la aorta).

Si la geometría de cada bloque constructivo se optimiza para minimizar la resistencia de acceso de un punto a una región, se puede deducir un árbol de conductos, el ángulo entre las ramas y las dimensiones y formas de las secciones transversales de cada conducto. Para el ángulo entre ramas y para la relación entre el diámetro del tronco de una arteria intermedia que se bifurca y los diámetros de sus ramas se obtienen los resultados ya conocidos como leyes de Murray. (Sobre las leyes de Murray y algunas de sus posteriores generalizaciones ver [20] [26] [41]).

Según la ley de Bejan, si un conducto puede modificar la forma geométrica y las dimensiones de sus secciones transversales, entonces a medida que transcurre el tiempo esas formas evolucionarán de modo que las corrientes que fluyen a través de esos conductos fluyan con menos resistencia.

Esta evolución se observa en el caso del flujo de sangre en las arterias, durante la totalidad del ciclo vital, desde la etapa embrionaria hasta la etapa adulta y la vejez. Se produce a través de mecanismos de crecimiento y re-modelado de la pared arterial que se describen someramente a continuación.

(3) Biomecánica de la pared arterial

(3.1) La pared arterial considerada como una unidad mecánica local

El crecimiento no uniforme de la pared arterial conduce a la aparición de esfuerzos mecánicos residuales que no desaparecen cuando se eliminan la diferencia de presión a través de la pared debida a la presurización en el lumen y la fuerza de tracción debida a los tejidos, adyacentes a la túnica adventicia y a los cuales esta última se encuentra anclada.

En una pared arterial de una arteria separada de los tejidos que la circundan en el organismo y descargada, los esfuerzos residuales circunferenciales se ponen en evidencia separando un anillo de la pared descargada y realizando un corte radial: generalmente se abre espontáneamente o se enrolla un poco sobre sí mismo [38] [39].

La Figura 5 muestra un caso de apertura de un anillo de pared, que libera esfuerzos residuales.



Figura 5. Apertura de un anillo de arteria carótida común luego de practicar un corte radial. Se representa una de las formas de definir un ángulo de apertura α [39].

El sistema de esfuerzos residuales no solo se modifica durante el remodelado de una arteria en un organismo adulto, sino que ya surge en el interior de la pared de los vasos durante el desarrollo del organismo, acompañando la aparición en el embrión de una circulación en régimen oscilatorio en un sistema presurizado. Cuando se combinan con los esfuerzos circunferenciales producidos por la presurización del vaso tienen como consecuencia una distribución bastante uniforme de esos esfuerzos, al avanzar en sentido radial desde el lumen hacia la adventicia [15].

Se ha observado que en el embrión, una disminución en el flujo a valores lo suficientemente pequeños, conduce a un encogimiento y posterior regresión de los vasos [17]. Este efecto parece estar asociado a bajos esfuerzos de cizalla producidos por el flujo de sangre embrionaria sobre el endotelio de la pared vascular.

En el organismo desarrollado, los fenómenos de remodelación vascular (variaciones en el diámetro del vaso, el espesor y la estructura de la pared vascular) se asocian también a los mencionados esfuerzos de cizalla. Asimismo hay evidencia de que estos fenómenos de remodelación se ven influidos por las modificaciones en los esfuerzos en el interior de las paredes vasculares [23] [38].

Después que el corazón empieza a latir y las células sanguíneas entran en la circulación, el entramado proto-vascular primitivo se reorganiza en un árbol vascular típico en el cual las grandes arterias se ramifican en arterias menores y éstas en capilares que se reúnen para formar venas. En este desarrollo embrionario, los efectos de la presión del fluido contenido en los vasos y los esfuerzos de cizalla en la interface entre el fluido y la estructura parecen tener un rol determinante, a través de los efectos de mecano-transducción que se producen en la pared vascular. Empleando manipulaciones genéticas, quirúrgicas y biomecánicas en un modelo animal, se ha aportado evidencia que el esfuerzo de cizalla es crucial para esta reorganización del plexo vascular primitivo en un verdadero sistema vascular jerárquico [14] [21].

El hecho de que todas las células de la pared arterial se encuentren vinculadas a la matriz extracelular por su propia estructura fibrilar interna, hace que la pared se comporte como una unidad desde el punto de vista mecánico local.

Los esfuerzos mecánicos en el interior de la pared traen aparejadas deformaciones que actúan como señales mecánicas sobre las células musculares lisas. En particular, los esfuerzos de cizalla que el flujo de sangre ejerce sobre el endotelio producen deformaciones que se extienden hacia el interior de la pared y actúan como señales mecánicas para las células endoteliales [17] [18].

Existe evidencia de que todas estas señales mecánicas desencadenan en el endotelio y en células del musculo liso modificaciones metabólicas e influyen sobre la construcción y el ajuste (remodelación) de la estructura de la pared arterial [23] [41].

Los esfuerzos mecánicos en el interior de la pared se asocian con deformaciones correspondientes.

El esfuerzo de tracción circunferencial o tangencial se asocia con el aumento del radio interno de la arteria debido a un estiramiento en dirección circunferencial.

El esfuerzo de tracción longitudinal se asocia con un estiramiento de la pared arterial paralelamente al eje de la arteria.

Las deformaciones tangencial y longitudinal se acompañan de una variación del espesor de la pared a través de una deformación radial, que se combina con las deformaciones tangencial y longitudinal y mantiene aproximadamente constante el volumen ocupado por el material de la pared [15] [23] [41].

(3.2) Modificaciones a corto y largo plazo en las propiedades geométricas y mecánicas de la pared arterial

El comportamiento mecánico de la pared arterial se puede considerar en dos escalas de tiempo de órdenes de magnitud muy diferentes. Una escala de corta duración asociada al ciclo cardíaco, y una escala de larga duración, asociada al crecimiento y a la remodelación de los tejidos.

En la escala de tiempo asociada al ciclo cardíaco, la pared no crece ni se remodela pero responde a las variaciones de presión y flujo en el lumen, deformándose como se describió previamente.

En una escala de tiempo del orden de los minutos se producen respuestas a señales humorales y nerviosas que modifican el metabolismo celular y alteran el tono del tejido muscular de la pared pero no producen cambios detectables a nivel histológico.

En una escala de larga duración, todos los parámetros mecánicos mencionados actúan como estímulos para el crecimiento y remodelación de las arterias. Como todos estos parámetros actúan en forma interrelacionada es difícil discriminar qué parámetros inducen qué respuesta a nivel celular. Pero en líneas generales parece que las propiedades geométricas y mecánicas de los vasos se regulan para mantener los esfuerzos y las deformaciones dentro de los valores fisiológicos y minimizar la disipación de energía asociada a un nivel de flujo requerido por el metabolismo tisular.

Thoma resumió esta regulación en tres leyes formuladas a partir del estudio anatómico de los vasos en cadáveres [41]: 1) El tamaño del lumen (el radio de la arteria descargada) depende del flujo de sangre transportado, 2) La longitud del vaso depende de la fuerza longitudinal ejercida por los tejidos conectivos que lo rodean, 3) El espesor de la pared del vaso depende de la presión de la sangre.

A continuación describimos estas tres relaciones de dependencia.

Para un flujo dado y un radio de vaso dado, el esfuerzo de cizalla que actúa sobre la pared es proporcional a la viscosidad de la sangre. Entonces, en igualdad de las demás condiciones, si la viscosidad aumenta (disminuye) el esfuerzo de cizalla aumenta (disminuye) y la disipación de energía aumenta (disminuye). Si el flujo se mantiene y la viscosidad no disminuye en la escala de tiempo asociada al crecimiento y la remodelación, el radio (de la arteria descargada) aumenta por remodelación de la pared, contrarrestando el efecto de una viscosidad aumentada. Por otra parte, si el flujo que atraviesa un vaso sufre un incremento considerable y sostenido en el tiempo, su radio va a aumentar para que el esfuerzo de cizalla sobre el endotelio se mantenga relativamente constante ([41]) y la disipación de energía no aumente.

La longitud de un vaso va a depender de la fuerza longitudinal que ejerce el tejido conjuntivo adyacente. Esa longitud va a variar de modo de mantener el esfuerzo longitudinal dentro de límites fisiológicos.

Por último un vaso que opera a presiones mayores, en igualdad de las demás condiciones, tendrá una pared más gruesa para mantener el esfuerzo circunferencial promedio dentro de valores fisiológicos.

En suma, las complejidades de la geometría del árbol arterial y las modificaciones en el flujo pulsátil de la sangre, junto con las modificaciones en las paredes arteriales ², conducen a que tanto las características del flujo como la distribución y curso temporal de los esfuerzos de cizalla sobre las paredes y los esfuerzos mecánicos internos a las paredes arteriales, varíen de una región a otra en un mismo instante, y durante el proceso de envejecimiento del organismo en una misma región vascular.

(3.3) Mecanismos de control vascular y geometría de la pared arterial

El control del flujo de sangre que irriga los tejidos se encuentra condicionado por un orden de prioridades establecido a nivel del sistema nervioso central, pero normalmente opera tendiendo a equilibrar el aporte y la remoción de metabolitos con la demanda tisular.

² Incluyendo el progresivo aumento en la rigidez de las paredes, comenzando en la aorta y continuando en las otras grandes arterias, característico del proceso de envejecimiento arterial.

Se manifiesta en una regulación fina del estado de contracción (tono) del músculo liso de la pared arterial, a través de dos mecanismos principales: el efecto de las terminaciones nerviosas que inervan las células del músculo parietal por un lado, y a través de mediadores como el óxido nítrico, que dilatan o contraen el vaso, por el otro.

El óxido nítrico, potente vasodilatador, es sintetizado localmente por las células endoteliales. Su producción aumenta cuando aumenta el esfuerzo de cizalla que el flujo de sangre ejerce sobre el endotelio.

Para una presión en el lumen y unas características elásticas de la pared dadas, el tono del músculo liso parietal determina el aumento o la disminución del radio del vaso, con el correspondiente aumento o disminución del flujo que suministra la arteria.

Una modificación en las propiedades reológicas de la sangre, como una redistribución del campo de hematocritos locales (asociada a la acumulación axial) o una modificación en la viscosidad del plasma, en general modifican el esfuerzo de cizalla sobre el endotelio. Entonces el radio de la arteria se modificará por la variación en la producción local de ácido nítrico, a menos que la regulación nerviosa local u otros mediadores contrarresten este efecto.

En suma, in vivo, el control del tono muscular de la pared, y por tanto el control del diámetro arterial, se interrelaciona indisolublemente con la hemodinámica y con la hemo-reología.

(4) Acumulación axial y auto-fluidificación de la sangre

La acumulación axial de los eritrocitos es una manifestación de la tendencia a la auto-lubricación que exhibe la sangre normal que fluye a través de las arterias [30].

Los mecanismos de migración que alejan los eritrocitos deformables de la pared del vaso, permiten que el plasma, el líquido menos viscoso, se disponga adyacente a las paredes arteriales donde la velocidad de cizalla es mayor, mientras se configura un líquido más viscoso hacia el centro del flujo, donde la velocidad de cizalla es menor.

Con esta distribución no uniforme de los elementos formes de la sangre, la disipación de energía en un segmento de arteria disminuye respecto de la que se tendría si estuvieran uniformemente distribuidos: un mismo flujo se puede mantener con una diferencia de presión menor.

En las adyacencias del eje del flujo, o más en general en regiones donde las velocidades de cizalla son muy pequeñas o nulas, los eritrocitos pueden viajar en un estado de agregación relativamente estable, dependiendo de la composición macromolecular del plasma y del tiempo que puedan permanecer sin abandonar los campos de velocidad de cizalla de baja intensidad [4] [7] [27].

Para hematocritos normales los agregados que viajan más alejados del eje del flujo sufren un mayor número de choques con otros agregados y con eritrocitos aislados.

Pierden y ganan eritrocitos con mayor frecuencia respecto de los agregados más estables, ubicados donde las velocidades de cizalla son muy pequeñas.

Más cerca de la pared del vaso los eritrocitos se desplazan por lo general separados unos de otros, chocando entre sí y con otros elementos formes con una frecuencia que es una función creciente de la velocidad de cizalla local.

Los mecanismos que se encuentran en la base de las otras manifestaciones de la tendencia a la auto-lubricación de la sangre en movimiento, producen la orientación de los eritrocitos (ya desagregados) a velocidades de cizalla intermedias y la deformación de los eritrocitos a velocidades de cizalla elevadas, incluyendo el desplazamiento de la membrana (solidaria con la corteza citoplasmática adyacente) respecto del citoplasma.

Al minimizar las perturbaciones que los eritrocitos producen sobre las líneas de flujo del plasma adyacente, estos procesos contribuyen a abatir la disipación isotérmica de energía. No obstante, cuando la capacidad de deformación de los eritrocitos disminuye lo suficiente, estos mecanismos se ven impedidos y la capacidad de auto-fluidificación de la sangre disminuye. En el límite, desaparece.

Dos mecanismos principales producen la migración de partículas suspendidas deformables, como los eritrocitos que fluyen suspendidos en plasma.

Uno de ellos domina a hematocritos locales bajos, como los que se pueden encontrar en las proximidades de la pared de las arterias cuando el hematocrito global es normal o bajo.

La fuerza sobre la partícula suspendida, producida por este mecanismo, aumenta con la velocidad de cizalla y disminuye con la rigidez de la partícula [31].

El otro mecanismo, conducente a la denominada difusión hidrodinámica [13], domina cuando el hematocrito local es intermedio o elevado y el hematocrito global es normal. La fuerza sobre la partícula suspendida se produce por la asimetría en el número de choques que sufre.

En igualdad de hematocritos locales, ese número es mayor en la parte de la superficie de la partícula que enfrenta velocidades de cizalla mayores [7] [13] [34].

Si las partículas son rígidas, otros mecanismos de migración y otras condiciones entran en juego [13] [34].

(5) Aspectos holísticos

Se ha visto, en este artículo y en el artículo precedente [36], que el hematocrito global condiciona las propiedades micro-reológicas de la sangre, incluyendo los procesos de

agregación y de migración axial de los eritrocitos, con sus consecuencias sobre los procesos de transporte de masa entre el lumen y la pared arterial.

Una reducción global del volumen intravascular, lo bastante rápida y lo suficientemente significativa, tiende a aumentar en forma aguda tanto el hematocrito global como la concentración global de proteínas del plasma.

Esta reducción puede ser provocada ya sea por pérdidas no hemorrágicas de fluido (transpiración muy intensa o salida por los tractos urinario y gastrointestinal), ya sea por la contracción de la musculatura de las paredes arteriales provocada por una descarga de catecolaminas (en una situación de estrés) con aumento significativo de la presión intraluminal, seguida de un desplazamiento de fluido hacia los tejidos.

Los aumentos en la concentración de elementos formes y de macromoléculas, debidos en última instancia a la disminución no hemorrágica del volumen de sangre, favorecen la agregación de los eritrocitos (hematocrito y concentración de fibrinógeno elevados), y en general incrementan la viscosidad de la sangre.

Después vienen las reacciones compensadoras, tendientes a restablecer los valores homeostáticos.

Junto con el hematocrito global, la viscosidad del plasma ³ es un parámetro fundamental en la determinación del comportamiento reológico de la sangre in vivo (incluyendo la acumulación axial de los eritrocitos), tanto en condiciones normales como patológicas [12] [32].

La viscosidad del plasma presenta una correlación estadística con las concentraciones globales de lípidos y proteínas plasmáticas (colesterol, triglicéridos, fibrinógeno, globulinas) [1] [22].

También se correlaciona estadísticamente con las concentraciones globales de moléculas señalizadoras de origen renal > (eritropoietina), hipofisario (hormonas de crecimiento), inmune (citocinas), adipocitario (interleucinas) y otros [9].

En el caso de la aterosclerosis coronaria hay cierta evidencia que sugiere que la secreción local de hormonas (como la aldosterona) por el tejido cardíaco y la actividad de la red nerviosa asociada al corazón (red que algunos fisiólogos denominan el “pequeño cerebro en el corazón”) influyen sobre el desarrollo de la enfermedad [35].

En particular, de lo dicho previamente en el presente trabajo, cabe conjeturar que esas secreciones locales podrían contribuir a modificar las propiedades reológicas locales de la sangre en el sub-sistema circulatorio cardíaco.

³ Tanto el hematocrito global como la viscosidad del plasma, determinados a partir de una muestra extraída de una vena grande.

La interacción entre el sistema inmune, el nervioso y el endócrino se pueden interconectar con las funciones mentales recurriendo al paradigma de la psico-inmuno-neuro-endocrinología (PINE), tanto en condiciones normales como patológicas ⁴ [19] [35].

Este paradigma permite abordar las conexiones entre la hemo-reología y la hemodinámica con los aspectos psico-sociales de la vida humana.

En sujetos sanos, el estrés mental agudo activa coagulación y la fibrinólisis dentro de rangos fisiológicos. En pacientes con aterosclerosis, la respuesta ante el estrés agudo promueve un estado de hipercoagulabilidad. El estrés crónico psicosocial está relacionado con hipercoagulabilidad reflejado en el incremento de moléculas procoagulantes y la reducción de la capacidad fibrinolítica [29].

Ante situaciones de estrés psicológico, en adultos con bajo nivel socioeconómico se ha descrito una más prolongada respuesta procoagulante que en adultos sin bajo nivel socioeconómico, lo cual podría contribuir al incremento del riesgo cardíaco [33].

El factor VIII y la viscosidad del plasma (y por ende la viscosidad de la sangre) permanecen elevados durante 45 minutos post-estrés [33].

La viscosidad global de la sangre y el hematocrito global (ambos determinados a partir de una muestra extraída de una vena grande, sometida a velocidades de cizalla bajas, medianas y altas para determinar la viscosidad) están significativamente aumentados en las personas con trastorno depresivo mayor [42].

Pese a que la presencia de los factores de riesgo cardiovasculares influyen sobre las propiedades reológicas de la sangre, el envejecimiento en sí mismo, a través de cambios inflamatorios y en el metabolismo de lípidos, se asocia con un deterioro del comportamiento macro y micro reológico de la sangre [40].

Desde el punto de vista de la biología evolutiva, la agregación como mecanismo que intensifica la acumulación axial de los eritrocitos y refuerza las propiedades auto fluidificantes de la sangre, se observa en las especies atléticas pero no en las sedentarias [8].

En las especies atléticas, como el *homo sapiens*, el incremento en la demanda de oxígeno puede requerir un incremento muy significativo en el flujo que irriga a ciertos tejidos.

Un perfil de velocidades incrementado produce la desagregación de los eritrocitos y abate la viscosidad de la sangre en las arteriolas y en las vénulas.

⁴ Para abordar al ser humano como unidad bio-psico-social, la PINE se enfoca a nivel de los sistemas fisiológicos, en el estudio de las interrelaciones anatómicas y funcionales. El nivel correspondiente a los sistemas fisiológicos constituye el núcleo integrador a partir del cual se consideran los niveles que se encuentran por debajo (órganos, tejidos, células, subcelular) y por arriba (psicológicos, socioculturales) del nivel correspondiente a los sistemas fisiológicos [35].

Esta disminución de la resistencia hemodinámica, en combinación con la regulación del diámetro vascular, permite un aumento del flujo en ese territorio sin la necesidad de un aumento comparable en la presión y en la disipación de energía.

En condiciones normales, el patrón de acumulación axial alcanza un valor de saturación a velocidades de flujo pequeñas respecto de las velocidades fisiológicas que se observan en la mayoría de los vasos. Así pues, los límites fisiológicos de gasto sanguíneo se encuentran generalmente por encima del mencionado valor de saturación [34].

La acumulación axial intensificada se acompaña, en el curso de la evolución, de la aparición de ciertas estructuras anatómicas especiales en algunas arterias secundarias, que les permite transportar sangre con mayor concentración promedio de hemoglobina que las arterias primarias de las que provienen.

La Figura 7 muestra una de estas estructuras anatómicas, en este caso en la embocadura de una rama de la arteria uterina humana. Estas particularidades anatómicas no son generales en todo el sistema circulatorio humano: por ejemplo no las presentan las ramas de la arteria mesentérica.

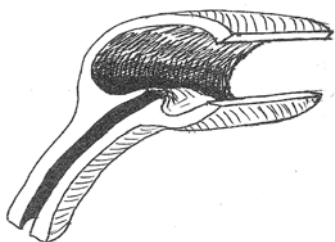


Figura 7. Estructura anatómica que presenta la embocadura de una arteria que abandona el tronco principal de la arteria uterina. Permite captar sangre de la región central de la arteria principal, allí donde el hematocrito local es mayor respecto de los valores que toma dicho hematocrito en la zona próxima a la pared de la arteria uterina. Tomada de [34].

Las arterias secundarias cuyas embocaduras no presentan estas estructuras anatómicas, transportan sangre con una concentración promedio de hemoglobina igual o inferior a la de la arteria principal. Con esto se logra un cierto grado de selección en las propiedades de la sangre que fluye hacia diferentes territorios capilares.

Finalmente, la biología evolutiva suministra una perspectiva interesante sobre una consecuencia inevitable de la estructura ramificada del árbol arterial: la presencia de perturbaciones pro-aterogénicas tanto en el flujo como en los esfuerzos mecánicos en el interior de la pared, en los lugares donde hay bifurcaciones, ramificaciones, curvaturas o estructuras anatómicas como el seno carotídeo.

Pese a algunas modificaciones anatómicas compensadoras (entre ellas, el moderado engrosamiento de la pared en las embocaduras de las ramas y en las bifurcaciones), hay evidencia de que en algunos de estos sitios se mantiene un nivel bajo de inflamación crónica, no solo en organismos adultos sino también en organismos en desarrollo [17]. Cuando en las personas se combina con factores de riesgo (como son la diabetes, obesidad, hiperlipidemia, sedentarismo, tabaquismo, estrés), se puede desarrollar una enfermedad aterosclerótica, culminando en la formación de placas y eventualmente en un evento isquémico [11] [17] [24] [38].

En el caso del hombre primitivo, el tiempo de desarrollo de una enfermedad aterosclerótica hasta conducir a un evento que implique riesgo de vida era mayor o a lo sumo del orden de la expectativa de vida. Por este hecho, la solución evolutiva que involucra ramificación del árbol arterial ⁵ no implicaría una limitante para el organismo.

A partir del estadio de desarrollo humano en el que la expectativa de vida aumentó significativamente, en un periodo mucho más corto que las escalas de tiempo evolutivas, las consecuencias que acarrear patologías asociadas a la solución mediante ramificación del árbol arterial, se transformaron en limitantes de la expectativa de vida.

Desde el punto de vista sincrónico, que sólo tiene en cuenta la situación actual, las características anatómicas y fisiológicas que se observan en las especies actuales, no son necesariamente soluciones óptimas.

Pero cuando esas características se consideran desde el punto de vista diacrónico, que tiene en cuenta la sucesión de situaciones históricas y las limitaciones que presentan las discontinuidades evolutivas posibles, se advierte que son el resultado de la modificación de lo que se tiene a disposición en cada etapa para remediar una necesidad concreta.

(6) Conclusiones

-Hay una evidencia creciente, obtenida experimentando con animales y a través de la observación clínica en seres humanos, acerca de la importancia del comportamiento reológico de la sangre, incluida la acumulación axial de los eritrocitos, en el grado de perfusión de los tejidos.

-Es necesario investigar más a fondo los procesos de agregación, orientación y deformación de los eritrocitos, teniendo en cuenta que pueden influir sobre la función endotelial y los mecanismos de hemostasis.

⁵ Por otra parte, la solución basada en un árbol parece difícil de eludir en vista de lo dicho, a propósito de la Ley de Bejan, en la sección 3 del presente artículo.

-Puesto que la agregación de los eritrocitos puede incrementarse durante procesos fisiopatológicos como los que se producen en enfermedades infecciosas, hematológicas, circulatorias y metabólicas, su comprensión es importante también desde el punto de vista médico-clínico.

-Las modificaciones en la reología de la sangre que se observan en las personas con trastorno depresivo mayor podrían contribuir a aumentar el riesgo para las enfermedades cardiovasculares.

-Cuando se amplía la descripción biomecánica a la identificación y análisis de los mecanismos de señalización autócrina, parácrina e inmuno-neuro-endócrina, con sus concomitantes metabólicas y de expresión fenotípica modificada, que acompañan y posibilitan el inicio y el desarrollo de las respuestas hemodinámicas y hemo-reológicas, se advierte que la reología de la sangre no solo puede variar por causa de numerosos procesos, tanto normales como patológicos, sino que los puede condicionar a su vez, y que un enfoque psicossomático resulta indispensable en un abordaje holístico de la hemo-reología y la hemodinámica.

-Cabe esperar entonces que la acumulación axial de los eritrocitos con sus modificaciones fisiológicas y fisiopatológicas constituya uno de los mecanismos relevantes para comprender los efectos locales de la modulación de la micro-reología de la sangre a través de las interacciones psico-inmuno-neuro-endócrinas.

Bibliografía

- [1] Apostolidis A, Beris A, (2015) The effect of cholesterol and triglycerides on the steady state, shear rheology of blood, *Rheol Acta*,. DOI 10.1007/s00397-015-0889-0
- [2] Apostolidis A, Armstrong M, Beris A, (2015)-Modeling of the human blood rheology in transient shear flows, *J Rheol* **59**(1):275–298.
- [3] Barrett K et al,- (2010), *Ganong's Review of medical physiology*, 23rd Ed, McGraw-Hill,
- [4] Baskurt O, Meiselman H, (2007). Hemodynamic effects of red blood cell aggregation, *Indian Journal of Experimental Biology* **45**:25-31.
- [5] Baskurt, O, Meiselman H, (2013)- Erythrocyte aggregation: Basic aspects and clinical importance, *Clin Hemorheol Micro* **53**: 23-37.
- [6] Bejan A,- (2007). Constructal theory of pattern formation, *Hydrology and Earth Systems Sciences*, **11**:753-768,
- [7] Biasetti J et al, -(2014)-Synergy between shear-induced migration and secondary flows on red blood cells transport in arteries: considerations on oxygen transport, *J. R. Soc. Interface* **11**: 20140403,.
- [8] Bishop J et al,- (2001)- Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: a review of recent studies, *Biorheology*, **38**(2):263-274,

- [9] Brun J,- (2002) Hormones, metabolism and body composition as major determinants of blood rheology: Potential pathophysiological meaning, *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **26**:63-79,
- [10] Cokelet G, Meiselman H, -(2007)- Macro and micro rheological properties of blood, in Baskurt O et al. (Eds.), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press, Amsterdam,
- [11] Coppola G, Caro C, (2009) Arterial geometry, flow pattern, wall shear and mass transport: potential physiological significance, *J. R. Soc. Interface* **6**:519-528,
- [12] Cowan A, Cho D, Rosenson R, (2012) Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherosclerosis, *Cardiovascular Drugs Therapy*, **26**:339-348,
- [13] Davis R, (1996)- Hydrodynamic diffusion of suspended particles: a symposium, *J Fluid Mech* **310**: 325-335.
- [14] Gilbert S, (2013). *Developmental Biology*, 10ª Ed., Sinauer Associates, N. Y.,
- [15] Gleason R, Jin-Jia Hu J, Humphrey J, (2004). Building a functional artery: issues from the perspective of mechanics, *Frontiers in Bioscience*, **9**: 2045-2055,
- [16] Gössl M et al, (2003). Functional Anatomy and Hemodynamic Characteristics of Vasa Vasorum in the Walls of Porcine Coronary Arteries, *The Anatomical Record Part A*, **272A**:526-537,
- [17] Hahn C, Schwartz M, (2009). Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis, *Nat Rev Mol Cell Biol*, **10** (1):53-62. [18] Hsiai T, Blackman B, Jo H (Eds), (2010) *Hemodynamics and mechanobiology of endothelium*, World Scientific, Singapore,.
- [19] Jerry M, (1996) Psychoneuroimmunology, Capítulo 87 en Greger R y Windhorst H (Eds) *Comprehensive Human Physiology*, Springer-Verlag, Berlin,.
- [20] Lubashevsky I y Gafiyshuk V, (1999) Analysis of the optimality principles responsible for vascular network architectonics, *Am. J. Physiol.*, **1**:209–213,.
- [21] Lucitti J et al, (2007)Vascular remodeling of the mouse yolk sac requires hemodynamic force, *Development*, **134**: 3317-3326,.
- [22] Moreno L et al, (2015).Effect of cholesterol and triglycerides levels on the rheological behavior of human blood, *Korea-Australia Rheology Journal*, **27**(1):1-10,
- [23] Nadasy G, (2012)Elements of vascular mechanics, en Goswami T (Ed.) *Human Musculoskeletal biomechanics*, InTech Europe, Rijeka, CR,.
- [24] Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos Ch, (2011) McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, Hodder-Arnold, London, UK.
- [25] Noordergraaf A, (2011) *Blood in motion*, Springer, N Y, .
- [26] Painter P, Edén P, Bengtsson H, (2006),Pulsatile blood flow, shear force, energy dissipation and Murray's law, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, **3**:31-40, .
- [27] Popel S and Johnson P, (2005)-Microcirculation and hemorheology, *Annual Reviews of Fluid Mechanics*, **37**:43-69.
- [28] Rampling M. (2007), History of hemorheology, in Baskurt O.K. et al. (Eds.), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press, Amsterdam.
- [29] Ring C et al, (2008) Reliability of hematocrit during rest and stress in healthy adults, *Biol Psychol* **77**(1):63-68.
- [30] Schmid-Schönbein H, Hemorheology, Capítulo 88 en Greger R y Windhorst H (Eds) , (1996)*Comprehensive Human Physiology*, Springer-Verlag, Berlin.
- [31] Scott M, (2005)The modeling of Blood Rheology in small vessels, Tesis de Doctorado en Matemática Aplicada, Waterloo University, Ontario.

- [32] Sloop G, Garber D, (1997), The effects of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein on blood viscosity correlate with their association with risk of atherosclerosis in humans. *Clin Sci* 92:473–479.
- [33] Steptoe A et al, (2003), Prolonged elevations in haemostatic and rheological responses following psychological stress in low socioeconomic status men and women, *Thromb Haemost* 89(1):83-90.
- [34] Suárez-Antola R., (1980), *Temas de macro y micro reología de la sangre*, Departamento de Publicaciones y Ediciones, Universidad de la República, Montevideo.
- [35] Suárez-Bagnasco M, (2014) *Lesiones ateroscleróticas coronarias, niveles plasmáticos de aldosterona y depresión: un enfoque desde la psico-inmuno-neuro-endocrinología*, Tesis de Doctorado en Medicina, Universidad Favaloro, Buenos Aires.
- [36] Suárez Antola R y Suárez-Bagnasco D , (2015) “Contribuciones al estudio de las posibles consecuencias fisiológicas y fisiopatológicas de la acumulación axial de los elementos formes de la sangre. Primera parte: modelo matemático”, *Revista de la Sociedad Científica del Paraguay*, Tercera Época, 20 (2):145-172.
- [37] Tarbell J y Qiu Y, (2006), Arterial wall mass transport, in Bronzino J. (Ed), *The biomedical engineering handbook*, Vol2, 3rd Ed., CRC.
- [38] Thubrikar M, (2007), *Vascular mechanics and pathology*, Springer, N Y.
- [39] van Leeuwen M, (2003)-Effect of Decellularisation on Mechanical Properties of Porcine Left Carotid Arteries, *Report number: BMT 03-12 TUE*, Eindhoven, The Netherlands.
- [40] Vayá A et al, (2013)-Rheological blood behavior is not only influenced by cardiovascular risk factors but also by aging itself: Research into 927 healthy Spanish Mediterranean subjects. *Clin Hemorheol Microcirc* 54(3):287-296.
- [41] Wagenseil J y Mecham R, (2009)-Vascular extracellular matrix and arterial mechanics, *Physiol Rev.*, 89: 957-989.
- [42] Wong ML et al, (2008)- Elevated stress-hemoconcentration in major depression is normalized by antidepressant treatment: secondary analysis from a randomized, double-blind clinical trial and relevance to cardiovascular disease risk. *PLoS One* 3(7):e2350.