

Hipertensión pulmonar aguda: función protectora de la activación del músculo liso vascular

Juan C. Grignola^a, Daniel Bia^a, Fernando Ginés^a y Ricardo L. Armentano^b

^aDepartamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

^bUniversidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Objetivo. Caracterizar *in vivo* la función de amortiguamiento de la arteria pulmonar y determinar la función de la activación del músculo liso vascular (MLV) sobre la elasticidad parietal de la misma.

Material y método. Se midieron la presión y el diámetro de la arteria pulmonar en 9 ovejas anestesiadas. La hipertensión pulmonar se indujo mediante la oclusión mecánica de la arteria pulmonar (AP) y la infusión de fenilefrina (5 µg/kg/min) (FEN). A partir del bucle presión-diámetro se minimizó el área de histéresis y aumentaron los valores del módulo viscoso. Se calcularon la elasticidad como la primera derivada de la presión arterial diastólica media de la relación elástica pura, así como la velocidad de la onda del pulso (VOP) y la constante de tiempo (τ).

Resultados. Las presiones arteriales sistólica, diastólica, media y de pulso fueron similares durante la oclusión mecánica de la AP y la infusión de FEN, pero significativamente mayores que las basales. En la AP, la elasticidad y el diámetro arterial aumentaron significativamente. Sin embargo, durante la activación del músculo liso vascular, la elasticidad se mantuvo y el diámetro diastólico disminuyó. La VOP aumentó tanto con la oclusión de la AP como con la infusión de FEN ($p < 0,05$); sin embargo, el aumento con la infusión de FEN fue menor (15%) que con la oclusión de la AP (33%). La τ se redujo significativamente en la oclusión de la AP, mientras que no se modificó durante la activación del músculo liso vascular.

Conclusiones. La activación del músculo liso vascular neutralizó el efecto deletéreo de la hipertensión pulmonar sobre la rigidez de la pared arterial, reduciendo la elasticidad y la VOP. El músculo liso vascular podría modular la función Windkessel de la arteria pulmonar, preservando los índices de elasticidad durante la hipertensión pulmonar.

Palabras clave: *Biología vascular. Hipertensión pulmonar. Investigación básica. Músculo liso vascular.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1041-2

Correspondencia: Dr. J.C. Grignola.
Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina.
Gral. Flores 2125. 11800 Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: jgrig@fmed.edu.uy

Recibido el 25 de febrero de 2003.

Aceptado para su publicación el 18 de junio de 2003.

Acute Pulmonary Hypertension: Protective Role of Vascular Smooth Muscle Activation

Aim. To characterize the buffering function of the pulmonary artery *in vivo* and to determine the role of vascular smooth muscle (VSM) activation in vessel wall elasticity.

Material and method. Pulmonary artery pressure and diameter were measured in 9 anesthetized sheep. Pulmonary artery hypertension was induced by mechanical occlusion of the pulmonary artery and by phenylephrine infusion (5 µg/kg/min) (PHE). Once the pressure-diameter loop was obtained, hysteresis was reduced to a minimum by increasing the modulus of viscosity. Elasticity was calculated as the first derivative of mean diastolic pressure assuming a purely elastic relation. Pulse wave velocity (PWV) and time constant (τ) were also obtained.

Results. Systolic, diastolic, mean and pulse pressures were similar during pulmonary artery hypertension and PHE infusion, but significantly higher in comparison to baseline conditions. Elasticity and diameter of the pulmonary artery increased significantly. In contrast, during VSM activation elasticity remained unchanged and diastolic diameter was reduced. PWV increased during both pulmonary artery hypertension and PHE infusion ($p < 0.05$); however, the increase during PHE infusion was smaller (15%) than during induced hypertension (33%). τ was significantly reduced during hypertension, but did not change during VSM activation.

Conclusions. VSM activation may offset the deleterious effect of pulmonary artery hypertension on arterial wall stiffness by reducing elasticity and PWV. The VSM may modulate the Windkessel function in the pulmonary artery, preserving elasticity indexes during pulmonary artery hypertension.

Key words: *Vascular biology. Pulmonary hypertension. Basic research. Vascular smooth muscle.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista clínico, la circulación pulmonar ha despertado un gran interés entre los médicos pediatras debido a la frecuencia y significación de los

ABREVIATURAS

HTP: hipertensión arterial pulmonar

MLV: músculo liso vascular.

τ : tau (constante de tiempo).

VOP: velocidad de onda de pulso.

cambios vasculares pulmonares en las cardiopatías congénitas, y entre los cardiólogos de adultos enfrentados a la hipertensión arterial pulmonar (HTP) aguda y crónica¹. La HTP se define por una presión arterial media mayor de 20 mmHg en reposo o 30 mmHg durante el ejercicio a nivel del mar².

Al igual que el árbol vascular sistémico, el circuito pulmonar recibe el mismo flujo sanguíneo desde el corazón y con una periodicidad similar. Sin embargo, existen varias diferencias estructurales y fisiológicas entre ambos circuitos vasculares³⁻⁵. Las grandes arterias cumplen 2 funciones diferentes pero interrelacionadas: *a*) constituyen conductos de distribución sanguínea de baja resistencia para entregar un adecuado suministro de sangre a los órganos periféricos, llamada función de conducción y relacionada con el componente estático de la presión arterial (presión arterial media), y *b*) amortiguan las oscilaciones presóricas causadas por la naturaleza intermitente de la eyección ventricular, llamada función de amortiguamiento relacionada con el componente pulsátil (presión de pulso)^{3,6,7}. Debido a la función de amortiguamiento, las grandes arterias almacenan una parte del volumen sistólico durante la eyección sistólica (aproximadamente, el 60% en condiciones normales) y lo devuelve durante la diástole, perdiendo un 15% de la energía almacenada en calor (energía disipada)⁷. Esto es lo que se conoce como efecto Windkessel, ya que transforma el flujo pulsátil de las arterias centrales en un flujo continuo requerido por los tejidos periféricos. La eficiencia de la función de amortiguamiento está determinada por las propiedades mecánicas de la pared arterial (incluyendo las características geométricas), que ejercen una acción protectora, tanto sobre el corazón como sobre el sistema arterial: *a*) disminuye el trabajo cardíaco y el desarrollo de tensión miocárdica durante la sístole, y *b*) disminuye el estrés pulsátil parietal arterial, ya que se reducen los cambios sistólicos y diastólicos del flujo y la presión. Los cambios en las propiedades viscoelásticas de las paredes arteriales son debidos a: *a*) el efecto mecánico de las variaciones de la presión arterial; *b*) modificaciones funcionales del tono vascular, y *c*) cambios estructurales de la pared arterial^{3,6-8}.

Cuando el sistema arterial se hace más rígido o menos distensible en las enfermedades cardiovasculares

que cursan con HTP, la función Windkessel se reduce. Esto aumenta la fatiga de la pared arterial y la poscarga cardíaca, produciendo hipertrofia ventricular y desacople ventriculoarterial⁹.

Entre las propiedades mecánicas de la pared arterial, la elasticidad, que está en relación inversa con la complacencia de las grandes arterias, cuantifica la rigidez vascular¹⁰. Ésta puede también cuantificarse mediante la velocidad de la onda del pulso (VOP)¹¹. Cuanto más rígido es el vaso, más rápido transcurre la onda de presión a lo largo de éste. Finalmente, se puede caracterizar la función de amortiguamiento global mediante la constante de tiempo (τ) extraída del modelo de Windkessel de 2 elementos. En las arterias sistémicas, la activación del músculo liso vascular (MLV) tiene una función protectora, puesto que mantiene la rigidez parietal durante el aumento de la presión intravascular^{12,13}.

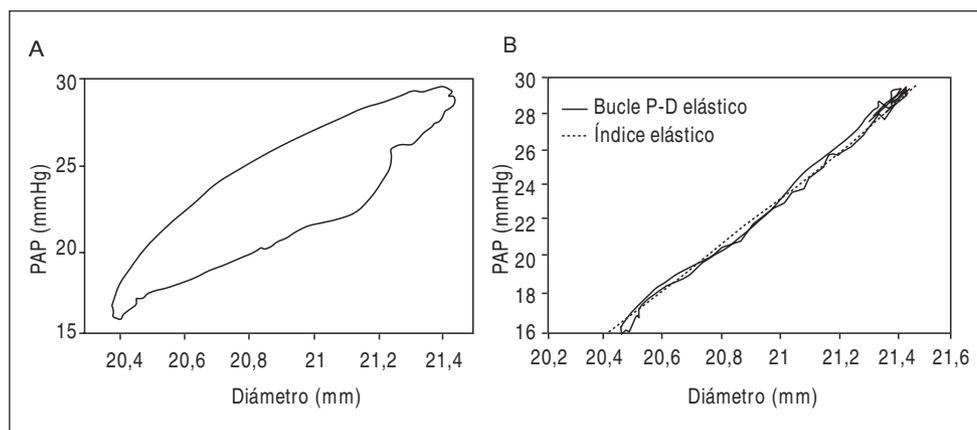
Según nuestro conocimiento, no se ha comunicado ningún estudio acerca de la estimación *in vivo* de la función de amortiguamiento de la arteria pulmonar. El objetivo del presente trabajo fue caracterizar las propiedades mecánicas *in vivo* de la arteria pulmonar mediante los índices de rigidez parietal locales (tanto dependientes [VOP] como independientes [elasticidad] de la geometría vascular) y globales (τ) durante el estado control y durante la HTP aguda y moderada activa y pasiva.

MATERIAL Y MÉTODO

Instrumentación y cirugía

Se anestesiaron 9 ovejas de raza merino ($26 \pm 4,5$ kg) mediante una inyección intravenosa de pentobarbital (35 mg/kg). Se cateterizó la vena safena derecha mediante un catéter de polietileno para la administración de la solución anestésica, la reposición de fluidos y los agentes farmacológicos. Los animales fueron traqueotomizados y ventilados mediante un respirador a presión positiva (Dräger SIMV Polyred 201). Se monitorizaron las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono. Se ajustaron el volumen corriente y la frecuencia respiratoria para mantener una $p\text{CO}_2$ entre 35 y 45 mmHg y un pH entre 7,35 y 7,4. La $p\text{O}_2$ arterial siempre excedió los 80 mmHg. Se expuso el corazón mediante un toracotomía en el cuarto espacio intercostal. Una vez abierto el pericardio, se insertó un microtransductor de presión (Konigsberg Instruments, Inc., Pasadena, CA) a través de una pequeña incisión en la pared de la arteria pulmonar común. Se suturaron un par de cristales piezoeléctricos (5 MHz, 3 mm de diámetro) en la adventicia de la pared arterial pulmonar distal al microtransductor. El tiempo de la señal ultrasónica (1.580 m/s) fue convertido a distancia mediante un sonomicrómetro (Triton Technology Inc. San Diego, CA), con confirmación de óptima calidad de señal mediante un osciloscopio (Tektronix, 465B). Esta metodología, ya utilizada en es-

Fig. 1. A: gráfica del bucle presión-diámetro de la arteria pulmonar obtenido de un animal. B: gráfica de la relación presión-diámetro elástica pura obtenida tras la eliminación del componente viscoso (línea continua), y la curva presión-diámetro elástica basada en el modelo logarítmico (línea punteada). PAP: presión arterial pulmonar.



tudios previos^{10,13,14}, nos permitió obtener medidas confiables y reproducibles debido a la alta frecuencia y linealidad de respuesta, tanto de los sensores ultrasónicos como del microtransductor. Se colocó un oclisor neumático alrededor de la arteria pulmonar izquierda.

Protocolo experimental

Después de la instrumentación quirúrgica, se registraron el diámetro externo y la presión de la arteria pulmonar en condiciones basales (estado estable control), durante la oclusión de la rama izquierda de la arteria pulmonar y durante la infusión intravenosa de fenilefrina (5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Sigma, St. Louis, MO). Entre cada maniobra de HTP se tuvo la precaución de confirmar el regreso de los valores de presión y diámetro al estado estable control.

Debido a que las variaciones de la presión y el diámetro fueron extremadamente rápidas, la respuesta de la pared arterial pulmonar a la maniobra de oclusión de la arteria pulmonar sólo refleja las propiedades elásticas pasivas intrínsecas de la pared vascular (HTP pasiva). Durante la infusión de fenilefrina se monitorizaron las variables de presión y diámetro instantáneos hasta su estabilización después de 15 a 20 min de iniciada la infusión. Se eligió la fenilefrina para activar el MLV, ya que es un fármaco simpaticomimético con una acción α_1 -agonista que mimetiza las acciones del sistema nervioso simpático¹⁵ (HTP activa).

Todos los procedimientos experimentales fueron realizados siguiendo las normas éticas y las recomendaciones internacionales sobre investigación en animales de laboratorio, ratificadas en Helsinki y actualizadas en 1981 por la Sociedad Americana de Fisiología¹⁶.

Adquisición de datos y determinación de los índices de elasticidad

Se monitorizaron la presión y el diámetro pulmonares en tiempo real mediante la utilización de hardware y software específicos desarrollados en nuestro labora-

torio (SAMAY MD16)¹⁷. Durante la adquisición, el animal fue desconectado del respirador. La frecuencia de muestreo utilizada (200 Hz) en la digitalización de los datos fue al menos dos veces mayor que el componente de mayor frecuencia del espectro de las señales de presión y el diámetro, permitiendo su reconstrucción sin distorsión. Se analizaron 20 latidos consecutivos durante las tres condiciones experimentales en un PC-IBM.

A partir del bucle presión-diámetro se minimizó el área de histéresis y aumentaron los valores del módulo viscoso (fig. 1). Para ello se utilizó un modelo viscoelástico de Kelvin-Voigt. Una vez obtenida la relación presión-diámetro elástica pura, se calculó la elasticidad como la primera derivada de la presión diastólica media (anexo). La VOP fue calculada mediante la ecuación de Moens-Korteweg. La constante de tiempo τ fue estimada a partir del modelo de Windkessel de 2 elementos mediante el ajuste de una función exponencial a la porción diastólica final de la curva de presión pulmonar (anexo).

Análisis estadístico

Todos los datos medidos y calculados fueron expresados como la media \pm DE (desviación estándar). La presencia de diferencias significativas fue estimada mediante el test de ANOVA, seguido de un test de la t de Student para muestras apareadas. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Datos hemodinámicos

La tabla 1 muestra los parámetros hemodinámicos (media \pm DE), durante las 3 condiciones experimentales.

Durante los 2 estados de HTP, las presiones sistólica, diastólica, media y de pulso fueron similares pero significativamente mayores que en condiciones basa-

TABLA 1. Parámetros hemodinámicos durante el estado de control, oclusión pulmonar y activación del músculo liso vascular

	Control	Oclusión	Activación
PAS (mmHg)	16,8 ± 5,92	27,99 ± 8,21 ^a	26,21 ± 6,18 ^a
PAD (mmHg)	9,16 ± 4,95	13,28 ± 6,02 ^a	11,45 ± 5,11 ^c
PAM (mmHg)	11,7 ± 5,22	18,18 ± 6,67 ^a	16,37 ± 5,26 ^b
PP (mmHg)	7,64 ± 1,86	14,71 ± 3,11 ^a	14,76 ± 3,3 ^a
DS (mm)	24,75 ± 3,71	25,76 ± 3,76 ^a	24,72 ± 3,71 ^d
DD (mm)	22,99 ± 3,36	24,1 ± 3,59 ^a	22,03 ± 3,33 ^{b,d}
DS-DD (mm)	1,75 ± 0,94	1,66 ± 1,1	2,69 ± 0,96 ^{b,d}
FC (lat/min)	114,6 ± 23,4	114 ± 21,6	96,6 ± 24 ^{b,d}

Valores medios (media ± DE); n = 9. DD y DS: diámetros diastólico y sistólico pulmonares, respectivamente; DS-DD: diferencia sistólica y diastólica del diámetro pulmonar; FC: frecuencia cardíaca; PAS, PAD y PAM: presiones sistólica, diastólica y media pulmonares, respectivamente; PP: presión de pulso pulmonar.

^ap < 0,001 respecto al control. ^bp < 0,01 respecto al control. ^cp < 0,05 respecto al control. ^dp < 0,01 respecto a la oclusión.

TABLA 2. Índices de elasticidad durante el estado de control, oclusión pulmonar y activación del músculo liso vascular

	Control	Oclusión	Activación
E (mmHg/mm)	3,3 ± 2,6	8,0 ± 4,0 ^a	5,3 ± 2,5 ^b
VOP (cm/s)	238 ± 56	339 ± 74 ^a	269 ± 74 ^{a,b}
τ (s)	0,73 ± 0,1	0,54 ± 0,07	0,79 ± 0,16 ^b
τ/T	1,4 ± 0,32	1,03 ± 0,35	1,3 ± 0,3 ^b

Valores medios (media ± DE); n = 9. E: elasticidad; τ: constante de tiempo; T: período cardíaco; VOP: velocidad de la onda de pulso.

^ap < 0,05 respecto al control. ^bp < 0,05 respecto a la oclusión.

les. Durante la oclusión mecánica de la arteria pulmonar, el diámetro sistólico aumentó un 4% (p < 0,001), mientras que no se modificó durante la activación del MLV. El diámetro diastólico aumentó significativamente durante la oclusión de la arteria pulmonar y disminuyó cuando se activó el MLV mediante la fenilefrina. Si bien el aumento de la presión de pulso fue similar durante ambos estados de HTP, el diámetro pulsátil aumentó exclusivamente (p < 0,05) durante la activación del MLV. Por último, la frecuencia cardíaca no se modificó durante la HTP pasiva y disminuyó significativamente durante la infusión de fenilefrina.

Comportamiento elástico de la pared arterial

La tabla 2 resume los índices elásticos durante cada condición experimental, observándose un aumento significativo de la elasticidad durante la HTP pasiva. En contraste, la elasticidad no se modificó durante la activación del MLV. El aumento de la VOP durante la oclusión de la arteria pulmonar y la activación del MLV fue de 33 ± 23% y 15 ± 21,6% (p < 0,05), respectivamente, en comparación con las condiciones ba-

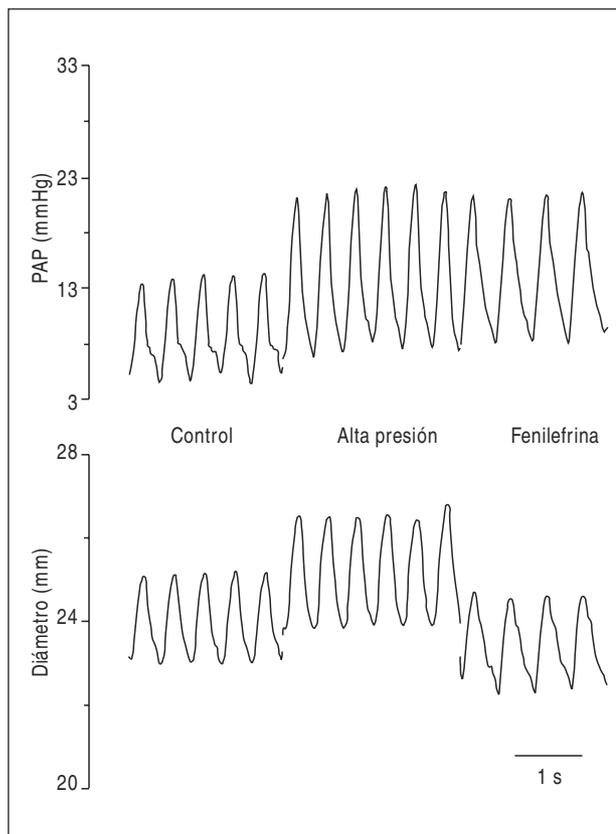


Fig. 2. Registros de los trazados de la presión y el diámetro externo pulmonares durante el estado de control, la oclusión pulmonar y la activación del músculo liso vascular.

sales. La τ disminuyó significativamente durante la HTP pasiva, mientras que no se modificó durante la activación del MLV.

La figura 2 muestra los trazados representativos de presión y diámetro durante cada condición experimental. Se observa que la activación del MLV por la fenilefrina evitó la dilatación de la pared arterial a pesar de un aumento de presión similar a la condición de AP. La figura 3 muestra los valores sistólicos y diastólicos medios (media ± EEM) de la presión y diámetro arteriales durante cada condición experimental. Se puede observar que la activación del MLV desplazó la relación presión-diámetro hacia la izquierda, determinando una contracción isobárica de la pared arterial.

DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue estimar el comportamiento elástico local de la arteria pulmonar *in vivo* mediante índices dependientes (VOP) e independientes (elasticidad) de la geometría del vaso, junto con un índice global de la función de amortiguamiento (τ), durante la HTP aguda activa y pasiva.

Se utilizó fenilefrina para activar el MLV, que puede modificar la elasticidad de la arteria pulmonar median-

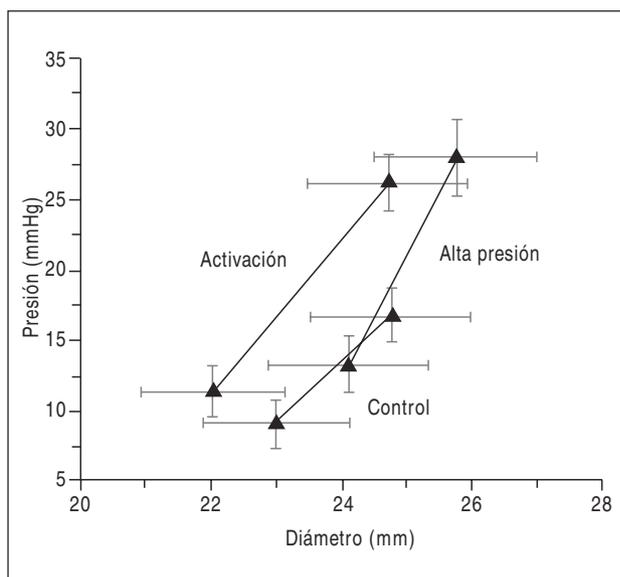


Fig. 3. Gráfica en la que se representan los valores sistólicos y diastólicos de la presión y el diámetro pulmonares de todos los animales (media \pm EEM).

te un efecto directo sobre la pared vascular y/o mediante la distensión de la pared secundaria al aumento de la presión intravascular generada por la vasoconstricción pulmonar. Para separar ambos efectos, se aumentó la presión arterial mediante la oclusión mecánica de la arteria pulmonar izquierda utilizando un ocluidor vascular. De esta forma pudimos comparar el comportamiento elástico de la pared de la arteria pulmonar con y sin activación del MLV.

Tras haber asegurado un aumento similar de la presión arterial intravascular durante ambos estados de HTP (análisis isobárico), solamente durante la HTP pasiva la elasticidad aumentó significativamente debido a la dilatación de la arteria pulmonar. Esto se evidenció en el aumento de los valores sistólico y diastólico del diámetro pulmonar, aunque sin modificaciones del diámetro pulsátil.

La reducción de la elasticidad observada durante la activación del MLV, junto con la contracción isobárica del diámetro, podría estar vinculada al balance entre el aumento de la resistencia periférica y la reducción de la rigidez de la arteria pulmonar secundaria a la vasoconstricción pulmonar generalizada provocada por la fenilefrina¹⁸.

De acuerdo con nuestros resultados, Cox¹⁹ demostró, en anillos de arteria pulmonar, que la activación del MLV desplaza la curva de tensión-estiramiento hacia arriba y a la izquierda. Al realizar un gráfico de la elasticidad en función de la presión transmural, dicho autor encontró que la activación produce una disminución significativa de elasticidad para un radio vascular constante (análisis isométrico), tanto en arterias intralobares como extralobares.

Se calculó la VOP mediante la ecuación de Moens-Korteweg para obtener una medida indirecta de la rigidez parietal de la arteria pulmonar. Nuestros resultados están de acuerdo con los valores de alrededor de 250 cm/s obtenidos en perros y en el ser humano para presiones pulmonares normales^{3,19-21}. Durante la oclusión arterial aguda, el aumento de la VOP podría ser un fenómeno puramente pasivo resultado de un mayor estiramiento del vaso, transfiriéndose tensión desde el componente elástico de la pared hacia el colágeno. Durante la activación del MLV, el menor aumento de la VOP (del 33 frente al 15%) retarda el regreso de la onda refleja, evitando así un aumento de la poscarga ventricular².

Teniendo en cuenta la caracterización del comportamiento de la pared aórtica realizada por Armentano et al¹⁰, la contracción isobárica del diámetro producida por la activación del MLV podría reducir la participación del colágeno, evitando el reclutamiento de las fibras de colágeno que harían más rígida la pared del vaso. De esta forma, mientras que la elastina y el colágeno contribuyen pasivamente a la elasticidad o rigidez del vaso, el grado de activación del MLV parece modular activamente la complacencia vascular y la VOP, independientemente del efecto de la presión arterial. Esto limitaría las variaciones de la impedancia arterial pulmonar, permitiendo conservar el acoplamiento ventriculoarterial en situaciones de HTP activa.

De forma esquemática, y teniendo en cuenta la bomba cardíaca, la constante de tiempo τ representa su carga arterial hidráulica y resulta del producto de la complacencia arterial total (componente pulsátil de la carga arterial) y la resistencia periférica total (componente estacionario de la carga arterial). Teniendo en cuenta el árbol arterial, τ caracteriza la capacidad global del árbol arterial de amortiguar la pulsatilidad cardíaca y refleja el comportamiento mecánico parietal vascular, representando la devolución de la energía almacenada por la pared arterial durante la eyección ventricular.

Los valores de τ obtenidos fueron similares a los comunicados por otros autores^{21,22}. En nuestros experimentos, la τ disminuyó significativamente durante la oclusión mecánica (26%), probablemente debido a una importante reducción de la complacencia arterial dependiente de la presión. El incremento no significativo de la τ durante la activación del MLV (8%) estaría reflejando el balance entre el aumento de la resistencia vascular periférica (vasoconstricción pulmonar) y la disminución de la complacencia arterial total. La disminución de τ durante la HTP pasiva implicaría una menor capacidad de amortiguamiento de la pulsatilidad del árbol pulmonar, que se recuperó durante la HTP activa.

El descenso de la frecuencia cardíaca durante la infusión de fenilefrina (tabla 1) puede ser explicado por un aumento de la descarga vagal secundaria a la hiper-

tensión sistémica inducida por ésta. Para cuantificar los efectos del período cardíaco (T) sobre la τ se calculó el cociente τ/T en cada condición experimental (tabla 2). Dado que los cambios del cociente τ/T fueron similares a los de la τ , ésta sería independiente de la frecuencia cardíaca durante las condiciones experimentales referidas.

Desde el punto de vista fisiológico, la arteria pulmonar posee una cantidad significativa de MLV innervado por fibras simpáticas posganglionares que responden a su estimulación con cambios significativos de sus propiedades mecánicas^{4,5}. Por ende, la estimulación simpática o las sustancias vasoactivas, como la noradrenalina, el óxido nítrico y las endotelinas, podrían modular de forma aguda la complacencia de la arteria pulmonar a través de la acción sobre el tono del MLV^{21,23}. A este respecto, Fitch et al¹¹ demostraron que la inhibición aguda de la óxido nítrico sintetasa por la L-nitro-L-arginina metil-éster aumentó la rigidez aórtica (cuantificada por la VOP) en mayor grado que la fenilefrina para similares aumentos de la presión arterial, indicando que el óxido nítrico desempeña un papel en la modulación de la complacencia aórtica. De esta manera, se podría plantear el MLV de las grandes arterias como sitio de modulación fisiológica de la función de amortiguamiento a través de sus efectos sobre la elasticidad parietal.

En tanto que la presión arterial media (componente estacionario) se refiere a la resistencia periférica total mediante la ley de Poiseuille^{1,24} y, por ende, a la relación pared-luz de las arterias determinando la función de conducción del sistema arterial, la presión de pulso (componente pulsátil) se refiere a la rigidez arterial y, por ende, a la función de amortiguamiento del sistema arterial. En función de ello, durante la activación del MLV se hubiera esperado una disminución de la presión de pulso. La presión de pulso es un parámetro complejo y está determinada no sólo por el patrón de eyeción ventricular (frecuencia cardíaca y contractilidad), sino también por los parámetros arteriales de τ , resistencia periférica y complacencia arterial total^{25,26}. A pesar de que la función de amortiguamiento se mantuvo, el descenso significativo de la frecuencia cardíaca podría explicar el aumento de la presión de pulso durante la HTP activa respecto de las condiciones basales debido a un mayor tiempo diastólico que provoca un mayor descenso de la presión arterial diastólica²⁶. Además, el cambio del patrón de contracción del ventrículo derecho debido a un aumento de poscarga, dado por la sincronización de la contracción¹⁴, también podría explicar el aumento de la presión de pulso, no sólo durante la HTP activa, sino también durante la HTP pasiva. Finalmente, el aumento del diámetro pulsátil durante la activación del MLV pone en evidencia, aún con una presión de pulso similar a la HTP pasiva, la mayor función de amortiguamiento.

Si bien desde el punto de vista clínico se realiza la caracterización hemodinámica del circuito pulmonar me-

dante la aplicación de la ley de Poiseuille (componente estacionario)^{1,2,24}, el presente trabajo jerarquiza la caracterización del comportamiento mecánico de la arteria pulmonar en pacientes con HTP mediante la presión de pulso (estrés pulsátil) y el diámetro pulsátil (vinculado a la complacencia y la distensibilidad parietal). Esto permitiría un abordaje más completo del diagnóstico, tratamiento y pronóstico de estos pacientes, incluyendo la respuesta al test agudo con vasodilatadores.

CONCLUSIONES

La hipertensión pulmonar moderada y aguda modifica la elasticidad de la arteria pulmonar. Cuando la HTP se produce pasivamente sin activación del MLV (HTP pasiva), la pared vascular se expande, reclutando al colágeno menos complaciente y generando un aumento de la elasticidad parietal, con la consiguiente pérdida de la capacidad de amortiguamiento global.

En cambio, cuando el aumento de presión arterial pulmonar involucra la activación del músculo liso vascular (HTP activa), aparece un efecto beneficioso en la mecánica arterial que evita el aumento de la rigidez parietal de la arteria pulmonar y mantiene la capacidad de amortiguamiento global del sistema arterial pulmonar.

Se infiere que, durante la HTP activa, el acoplamiento ventriculoarterial se mantendría en valores cercanos a los existentes en condiciones de poscarga normal.

Teniendo en cuenta la jerarquía del estudio de la mecánica de la pared de la arteria pulmonar, se plantea la necesidad de definir la participación del MLV en las diferentes categorías clínicas de HTP.

CÁLCULO DE LOS ÍNDICES DE ELASTICIDAD (ANEXO)

Se utilizó un modelo de dos componentes (modelo viscoelástico de Kelvin-Voigt). De acuerdo con éste, la presión total desarrollada por la pared para resistir el estiramiento puede ser separada en un componente elástico (energía almacenada) y un componente viscoso (energía disipativa):¹⁷

$$P_{\text{total}} = P_{\text{elástica}} + P_{\text{viscosa}} \quad (1)$$

$$P_{\text{elástica}} = P_{\text{total}} - P_{\text{viscosa}} \quad (2)$$

Debido a que la presión viscosa es proporcional a la primera derivada del diámetro arterial, la expresión de la ecuación 2 sería:

$$P_{\text{elástica}} = P_{\text{total}} - \eta_p \frac{dD}{dt} \quad (3)$$

donde η_p es el índice viscoso de la pared arterial y dD/dt es la primera derivada del diámetro arterial con respecto al tiempo. Para separar las propiedades puramente elásticas de la pared debemos sustraer la presión

viscosa de la presión pulmonar total, definiendo el valor óptimo mediante el criterio de eliminación del área de histéresis. El valor de η_p fue aumentado en forma iterativa para reducir el área de histéresis hasta alcanzar un valor mínimo, manteniendo el sentido horario del bucle presión-diámetro (fig. 1). Una vez obtenida la relación puramente elástica, se realizó el ajuste a un modelo logarítmico previamente aplicado a la descripción de las propiedades elásticas¹⁰. Realizando la transformación exponencial podemos expresar la presión en función del diámetro mediante dos constantes, α y β , determinadas por el procedimiento de ajuste:

$$P = \alpha \cdot e^{\beta \cdot D} \quad (4)$$

Asumiendo que la pared de la arteria pulmonar está constituida por un material elástico isotrópico, la elasticidad (E) fue calculada como la pendiente de la curva presión-diámetro en la presión diastólica media utilizando la ecuación de un cilindro elástico puro de pared no despreciable^{10,12}:

$$E = 1,5 \times \frac{dP}{dD} \times \frac{D^2}{h} \quad (5)$$

donde h es el espesor parietal. El espesor parietal pulmonar fue calculado como la diferencia entre el radio externo (Re) y el radio pulmonar interno (Ri). Para estimar Ri se utilizó la siguiente ecuación:

$$Ri = \sqrt{\frac{Re^2 - V}{\pi \times L}} \quad (6)$$

donde V es el volumen y L es la longitud del segmento de la pared arterial pulmonar. Durante la cirugía, este segmento de la arteria pulmonar que incluye los cristales piezoeléctricos fue marcado mediante dos suturas, y la distancia entre ellas fue medida con un calibre. Después de la necropsia, este segmento fue disecado cuidadosamente, cortado en las suturas y pesado en una balanza de precisión (Sartorius-Werke type 2442, Alemania). Asumiendo una densidad tisular de 1.066 g/ml, V fue calculado a partir del peso del segmento de pared arterial pulmonar^{10,12}.

La VOP fue calculada teóricamente mediante el uso de la ecuación de Moens-Korteweg^{2,10} con el objetivo de obtener una medida de la rigidez parietal teniendo en cuenta la geometría de la arteria pulmonar:

$$VOP = \sqrt{\frac{E \times h_m}{2\delta \times R_{im}}} \quad (7)$$

donde h_m es el espesor parietal medio, δ es la densidad de la sangre (1.055 g/ml) y R_{im} es el radio interno medio.

La constante de tiempo τ fue estimada mediante el mejor ajuste de la función exponencial en el último tercio de la porción diastólica de la curva de presión pulmonar, donde el flujo pulmonar se presume cero¹⁸:

$$P(t) = P_0 \times e^{-t/\tau}$$

donde t es tiempo y P_0 es el valor de la presión arterial a tiempo 0 que corresponde con el momento de la aplicación del modelo. La calidad del ajuste exponencial fue cuantificada en cada condición mediante el coeficiente de correlación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez J, Gómez Pajuelo C, Sáenz de la Calzada C, Zarco Gutiérrez P. Hipertensión pulmonar: aspectos actuales. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49:554-66.
2. Rich S. Primary pulmonary hypertension. En: Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998; September 6-10, 1998; Evian, France. Disponible en: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
3. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, experimental and clinical principles. 4th ed. New York: Oxford University Press Inc., 1998; p. 333-46.
4. Barnes PJ, Liu ShF. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev* 1995;47:87-131.
5. Lumb AB. The pulmonary circulation. En: Lumb AB, editor. Nunn's applied respiratory physiology. 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2000; p. 138-62.
6. London GM. Large arteries haemodynamics: conduit versus cushioning function. *Blood Press Suppl* 1997;2:48-51.
7. O'Rourke MF. Second workshop on structure and function of large arteries. Part I. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995;26:2-9.
8. Dobrin PB. Mechanical properties of arteries. *Physiol Rev* 1978;58:397-460.
9. Kussmaul WG, Noordergraaf A, Laskey WK. Right ventricular-pulmonary arterial interaction. *Ann Biomed Eng* 1992;20:63-80.
10. Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A, Pichel RH. Arterial wall mechanics in conscious dogs: assessment of viscous, inertial, and elastic modulus to characterize the aortic wall behavior. *Circ Res* 1995;76:468-78.
11. Fitch RM, Vergona R, Sullivan ME, Wang YX. Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats. *Cardiovasc Res* 2001;51:351-8.
12. Dobrin PB, Rovick AA. Influence of vascular smooth muscle on contractile mechanics and elasticity of arteries. *Am J Physiol* 1969;217:1644-51.
13. Barra JG, Armentano RL, Levenson J, Fischer EI, Pichel RH, Simon A. Assessment of smooth muscle contribution to descending thoracic aortic elastic mechanics in conscious dogs. *Circ Res* 1993;73:1040-50.
14. Ginés F, Grignola JC. Sincronización de la contracción del ventrículo derecho frente a un aumento agudo de su poscarga. «Izquierdización» del comportamiento mecánico del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:973-80.
15. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Alfa-adrenergic agonists, sympathomimetic drugs and adrenergic receptors agonists. En: Hardman

- JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Interamericana, 1996; p. 211-64.
16. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. National Institutes of Health (NIH Publication N° 86-23, revised 1985) Cox RH. Viscoelastic properties of canine pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1984;246:H90-6.
 17. Bia D, Gamero L, Grignola JC. Pulmonary artery buffering function characterization. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:A13.
 18. Armentano RL, Barra JG. Biomecánica de la pared arterial. En: Armentano RL, Cabrera-Fischer EI, editores. *Biomecánica arterial. Fundamentos para su abordaje en la clínica médica*. Buenos Aires: Editorial Akadia, 1994; p. 55-86.
 19. Cox RH. Comparison of mechanical and chemical properties of extra- and intralobar canine pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1982;242:245-53.
 20. Fogliardi R, Burattini R, Shroff SG, Campbell KB. Fit to diastolic pressure by third order lumped model yields unreliable estimates of arterial compliance. *Med Eng Physiol* 1996;18:225-33.
 21. Ingram RHJr, Szidon JP, Fishman AP. Response to the main pulmonary artery of dogs to neuronally released versus blood-borne norepinephrine. *Cir Res* 1970;26:249-62.
 22. Segers P, Brimiouille S, Stergiopulos N. Pulmonary artery compliance in dogs and pigs: the three-element windkessel model revisited. *Am J Physiol* 1999;277:H275-731.
 23. Veysier-Belot C, Cacoub P. Role of endothelial and smooth muscle cells in the physiopathology and treatment management of pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 1999;44:274-82.
 24. De la Calzada CS, Sánchez Sánchez V, Martín MT, Tello de Meneses R, Sanchez MA, Jiménez JD, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:194-210.
 25. Stergiopulos N, Westerhof N. Determinants of pulse pressure. *Hypertension* 1998;32:556-9.
 26. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Declere AD, Smulyan H, et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension* 2001;38:949-52.