

INGENIERÍA CARDIOVASCULAR DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA

RICARDO L. ARMENTANO

*Departamento de Ingeniería Biológica, CENUR LITOTAL NORTE, URUGUAY
Facultad de Ingeniería, UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA, URUGUAY.*

Introducción

La Ingeniería Cardiovascular integra elementos de la biología, la ingeniería eléctrica, la ingeniería mecánica, la matemática y la física con el fin de describir y comprender al sistema cardiovascular. Su objetivo es desarrollar, comprobar y validar una interpretación predictiva y cuantitativa del sistema cardiovascular en un adecuado nivel de detalle, y aplicar conceptos resultantes hacia la solución de diversas patologías. La dinámica del sistema cardiovascular caracteriza al corazón y al sistema vascular como un todo, y comprende la física del sistema circulatorio incluyendo el continente (las paredes arteriales) y el contenido (sangre), así como la interrelación entre ambos. La pared arterial y la sangre contienen la información esencial sobre el estado fisiológico del sistema circulatorio completo, en tanto que la interdependencia de estos componentes está relacionada con procesos complejos que podrían explicar la formación de lesiones en la pared vascular, tales como las placas de ateroma, o el aumento en la rigidez de la pared como está descrito en la hipertensión arterial. Los incipientes cambios morfológicos de la pared arterial inducidos por procesos patológicos pueden ser considerados marcadores precoces de futuras alteraciones circulatorias. La modelización matemática de la pared arterial, a partir de la estimación de los coeficientes de la ecuación del modelo, obtenida a través de estudios en animales conscientes, constituye una herramienta de gran valor e indispensable para una mejor comprensión de la génesis de las enfermedades cardiovasculares. Modelos de conocimiento deben ser aplicados, para lograr un mejor abordaje clínico que permita evaluar los efectos del envejecimiento y eventos patológicos como la hipertensión, la hipercolesterolemia y la aterosclerosis.

La hemodinámica arterial abarca diversos dominios, sin embargo, su campo de investigación podría resumirse en la descripción y comprensión de los fenómenos fisiológicos y fisiopatológicos que se relacionan a la onda de presión y al flujo de sangre en las arterias.

Breve Historia

El conocimiento de la física (propiedades hidrodinámicas y mecánicas) del sistema cardiovascular, y su relación con datos fisiológicos y patológicos ha sido el objetivo de varios científicos desde tiempos muy remotos. Aristóteles (384-322 a.C.) fue un elocuente defensor de la relación entre la Física (que él entendía

como la descripción general del Universo) y el estudio de las cosas vivientes. En 1615, William Harvey (1578-1658) describió la circulación en un descubrimiento que puede ser catalogado como un desarrollo teórico debido a que llegó a tamizar sus convicciones a través de razonamientos lógicos, sin la necesidad de una comprobación experimental, postulando la obligada y lógica existencia de los vasos capilares, demostrados efectivamente en un microscopio por Marcello Malpighi (1628-1694) 45 años después. Un contemporáneo de Harvey fue Galileo Galilei (1564-1642), quien fue estudiante de medicina antes de trascender como un físico famoso. Él descubrió la constancia del período del péndulo y la utilizó para medir la frecuencia cardíaca; fue asimismo inventor del termoscopio y diseñador de un microscopio (en el sentido actual), pero su mayor contribución al campo de la medicina fue tal vez su prédica sobre estos tópicos en Padua, donde Harvey era estudiante. Otro colega de Galileo fue Santorio Santorio (1561-1636), profesor de medicina en Padua y pionero en el uso de las mediciones físicas en medicina; diseñó y experimentó con una gran balanza para estudiar cambios metabólicos, por lo cual podría ser considerado el fundador del estudio moderno del metabolismo.

Los descubrimientos de Galileo y las demostraciones de Harvey y Santorio impulsaron la explicación de los procesos vitales mediante métodos físicos. Los fundamentos matemáticos de la fisiología inspiraron a René Descartes (1596-1650) a proponer una teoría fisiológica sobre bases mecánicas en el que se considera el primer libro moderno sobre este enfoque de la fisiología (publicado después de su muerte en 1662). Sobre bases teóricas desarrolló un complicado modelo animal incluyendo las funciones nerviosas. Estudios posteriores no pudieron comprobar la veracidad de este modelo lo cual provocó una gran pérdida de confianza en el enfoque de Descartes. A Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679) celebre matemático, astrónomo y amigo de Galileo, se le atribuyó la escuela “iatrofísica” o “iatromatemática”. En su obra maestra, el libro *De motu animalium* (1680-1681), presenta una fisiología mecanística basada enteramente sobre la naturaleza corpuscular de la materia, en un intento de extender a la biología el riguroso estilo del análisis geométrico usado por Galileo en mecánica. Robert Boyle (1627-1691) estudió los pulmones y Robert Hooke (1635-1703) postuló la famosa ley de la elasticidad y fue además quién acuñó la palabra célula para designar a la unidad anatómica y fisiológica de los seres vivos. De la propagación de ondas en las arterias se ocupó Leonhard Euler (1707-1783) en 1775. Thomas Young (1773-1829), el creador del módulo que lleva su nombre, fue un célebre médico londinense; sus trabajos sobre la teoría de la luz estaban dirigidos al astigmatismo en lentes y al color de la visión. Mientras era estudiante de medicina, Jean Poiseuille (1799-1869) inventó el manómetro de mercurio para medir la presión en la aorta de un perro y desarrolló su ley de flujos viscosos luego de la graduación. Pero quién ha recibido el título de Padre de la Bioingeniería ha sido Herrmann von Helmholtz (1821-1894), quién fue profesor

de fisiología y patología en Königsberg, profesor de anatomía y fisiología en Bonn, profesor de fisiología en Heidelberg y finalmente profesor de física en Berlín (1871). Sus contribuciones abarcaron la óptica, la acústica, la termodinámica, la electrodinámica, la fisiología y la medicina. Se deben mencionar otros nombres por demás conocidos en los ámbitos de la ingeniería y la fisiología. Adolf Fick (1829-1901) fue el autor de la ley que rige la transferencia de masa, mientras que Diederik Johannes Korteweg (1848-1941) y Horace Lamb (1849-1941) escribieron excelentes trabajos sobre la propagación de ondas en arterias. Otto Frank (1865-1944) trabajó sobre hidrodinámica cardíaca, y Balthazar Van der Pol (1889-1959) modelizó en 1929 el corazón con osciladores no lineales para producir electrocardiogramas con semejanza a la realidad. Para completar esta amalgama entre la física y la biología sería interesante recordar que Thomas Young, cuando intentaba conocer la formación de la voz humana justificaba su licenciatura en física, diciendo que sin ella jamás hubiera podido escribir su disertación médica ni entender los temas referidos a ella.

Biomecánica vascular

La Biomecánica, término acuñado por Jean-Baptiste de Monet de Lamarck (1744-1829), es la mecánica aplicada a la Biología. En otras palabras, es el estudio de las propiedades mecánicas de los tejidos, órganos y sistemas fisiológicos de los seres vivos. La complejidad de los sistemas biológicos necesita numerosas hipótesis simplificadoras para su representación física y matemática, y sólo a partir de entonces puede lograrse su desarrollo permitiendo un conocimiento cada vez más realista de un determinado sistema. Este último está en estrecha relación con la evolución de los métodos de medición utilizados para obtener la información sobre la fisiopatología del sistema. La riqueza de la información contenida en los nuevos métodos de medición de las variables hemodinámicas no puede ser extraída ni extrapolada si no lo es a partir de modelos físico-matemáticos cuyo grado de elaboración deseable es función del objetivo esperado. De aquí resulta que la capacidad de resolver la mayoría de los problemas encontrados en los centros de exploración funcional cardiovascular estaría en relación directa con el desarrollo de los diferentes modelos teóricos y físicos llevados a cabo en los centros de hidrodinámica cardiovascular.

Por todo lo expuesto, la aplicación de la mecánica al estudio de las arterias permite un enfoque que complementa y amplía los ya existentes, suministrando un marco conceptual al análisis fisiopatológico. Por lo tanto, no se debe considerar al uso de principios físico-matemáticos para explicar fenómenos biológicos como una invasión de otro campo sino como la utilización de lo que siempre debió haberse aplicado.

La aplicación de la mecánica al estudio de los grandes troncos arteriales es consecuencia de razones técnicas y de necesidades fisiológicas. Con el advenimiento de métodos de medición más modernos se ha logrado conocer las

variaciones de flujo, presión y deformación de las arterias de mediano y grueso calibre, sobre todo aquellas que dada su ubicación permiten ser exploradas sin mayor dificultad, tales como las arterias humeral, femoral y carótida. Para asociar este progreso a la fisiología es importante recordar que la macrocirculación (es decir, el territorio arterial de grueso y mediano diámetro) está dominada por el efecto amortiguador de la función capacitiva de estas arterias; en tanto que la microcirculación lo está por el efecto disipativo debido a la predominancia resistiva del lecho arteriolar. Este concepto nos lleva a razonar que todo fenómeno dinámico, como la propagación de la pulsatilidad y los fenómenos de ella derivados, deberían ser analizados en las grandes arterias ya que es allí donde se concentra más del 70% de la capacitancia del árbol arterial. En concordancia con ello existe evidencia experimental que estos vasos de capacitancia (aorta y grandes arterias) podrían además tener un rol primordial en la protección del sistema circulatorio ante ciertas patologías. Esta descrito que las células de músculo liso en estos vasos desarrollan hipertrofia sólo en los casos en que la presión de distensión supere un cierto umbral, y nunca precede a la hipertensión, aun cuando anomalías neurohumorales responsables de la hipertensión arterial estén presentes con anterioridad (Lehoux 2003).

Para cerrar este anillo de fundamentos sobre el análisis de las propiedades mecánicas de la pared aórtica debe establecerse que las modernas teorías que tratan la transferencia óptima de energía entre la bomba cardíaca y la carga arterial toman en consideración principalmente las características viscoelásticas de la pared aórtica junto a las propiedades contráctiles del ventrículo izquierdo.

La Biomecánica permite un estudio del sistema circulatorio desde dos diferentes aspectos, la mecánica de medios continuos y la mecánica de los fluidos. Es decir que un análisis racional incluye, por un lado, el estudio de la pared arterial, y por otro, el de la sangre que está contenida en su interior. Con la ayuda de la mecánica de los medios continuos, la pared arterial, material heterogéneo y anisotrópico por excelencia, se estudia como un material compuesto por fluido y tejido. En la pared vascular se consideran tres características principales, elasticidad, viscosidad e inercia. La pared arterial puede sufrir alteraciones extrínsecas generadas en forma pasiva, tal como el aumento o la disminución de la presión arterial, lo que conlleva a su vez a una modificación pasiva en su geometría; y por otro lado, puede sufrir alteraciones intrínsecas, habitualmente mediadas por estímulos nerviosos y humorales, o provocadas farmacológicamente por un sinnúmero de sustancias químicas. Si bien este material (la pared vascular), como cualquier otro, está regido por las mismas leyes de la conservación de la masa, del momento de fuerzas, del balance energético y la entropía, respecto de cualquier otro material de uso común en la ingeniería tiene como distintivo su ecuación constitutiva. Es ésta una de las causas más comunes de fracaso entre los mecánicos analíticos: la falta de información para la construcción de las relaciones tensión–deformación de los tejidos vivientes. Por tal motivo el informe

de situación es complejo. Los materiales biológicos son sistemas multifase, no homogéneos, y anisotrópicos; los fluidos son no newtoneanos; los sólidos son no hookoneanos y están sujetos a una deformación finita en condiciones de vida normal. Las dificultades al abordar el trabajo con estos materiales son obvias.

Se pueden clasificar los modelos vasculares 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 que las gobiernan 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 capítulo tiene como objetivo presentar los últimos pasos en la modelización de la pared de las arterias a partir de datos obtenidos en animales conscientes. El modelo utilizado será un modelo de conocimiento donde el comportamiento reológico de los parámetros del modelo será simulado en el dominio temporal. Seguidamente se presentarán las bases para trasladar esta modelización al abordaje clínico utilizando métodos enteramente no invasivos.

Modelos cardiovasculares

La carga hidráulica presentada por el sistema circulatorio al ventrículo izquierdo está representada por tres componentes principales: la resistencia vascular sistémica, la elasticidad y la onda reflejada (Nichols 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 (Cohn 1973), (Simon 1987), (Randall 1982).

Tanto la resistencia periférica, la elasticidad y la onda reflejada presentes en la circulación están gobernadas por complejos procesos reológicos en el cual 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, juega un rol primordial.

Ecuación constitutiva de la pared vascular

La aorta y las grandes arterias constituyen un filtro hidráulico pasabajos cuya función principal es amortiguar las oscilaciones del flujo sanguíneo a fin de nutrir con un régimen estacionario a los tejidos. Las propiedades mecánicas de la pared arterial son preponderantemente viscoelásticas, siendo la inercia de la pared, 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 de colágeno a la elasticidad total ha sido completamente caracterizada en animales conscientes normales y en diversas arteriopatías (Armentano 1991), (Cabrera Fischer 1991), (Cabrera Fischer 1993). 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 paralelo (Cox 1978). 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, el cual además toma en cuenta a la elastina y al colágeno (Figura 1). Consiste de 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 (Barra 1993). Este enfoque ha permitido una completa evaluación del aporte elástico de los principales componentes estructurales de la pared aórtica.

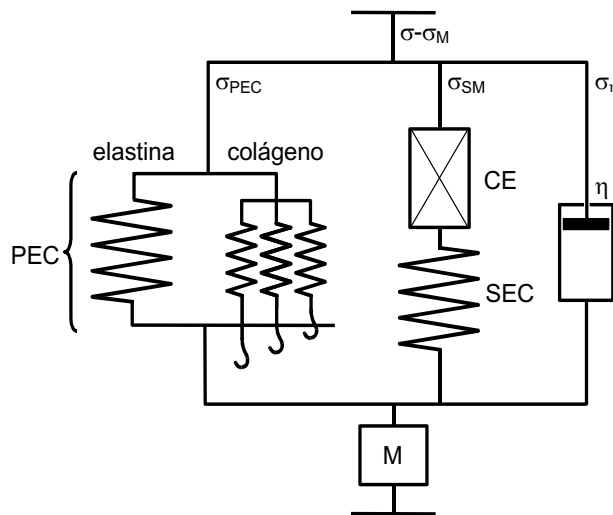


Figura 1. Representación esquemática de un modelo de Maxwell modificado.
 SEC: componente elástico serie. PEC: componente elástico paralelo. CE: elemento contráctil. El reclutamiento de fibras de colágeno en función del estiramiento queda explicitado utilizando el modelo de resortes desconectados de

Wiederhielm (Wiederhielm 1965). Las fibras de colágeno están representadas por el número de resortes que se enganchan a diferentes grados de extensión y así simular la conducta elástica de las fibras de colágeno representadas por el producto $E_C \times f_C$. M representa el elemento inercial mientras que η representa la viscosidad parietal.

Las contribuciones viscosas e inerciales a la mecánica de la pared aórtica, evidenciada por la histéresis presente en la relación tensión–deformación no han sido todavía estudiadas extensamente (Milnor 1982), (Bauer 1979), (Bauer 1984), (Lundholm 1966). Por otro lado, una de las tareas más importantes en la bioreología, es el establecimiento de las relaciones matemáticas entre las tensiones (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 1979), (Bauer 1984), (Fung 1977, 1981). En los últimos años, se observa 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 1995).

Para ir aproximándose al desarrollo de la ecuación constitutiva, un primer paso es la determinación de la relación tensión (τ)–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 1979), (Bauer 1984) ha desarrollado un procedimiento que subdivide la tensión parietal en tres términos, el primero que depende de ε , el segundo dependiendo de la primera derivada de ε (velocidad), y el tercero de la segunda derivada de ε (aceleración):

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

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, a partir de (1), 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. En un primer paso, M es considerado nulo y se incrementa 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 giro. Se fija ese valor de viscosidad y se comienza a incrementar M hasta lograr la desaparición total del lazo de histéresis. En la Figura 2 puede apreciarse el efecto de este procedimiento cuando es aplicado a la relación tensión–deformación de la aorta torácica descendente obtenida en una experiencia realizada en un animal.

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_η) e inercial (σ_M) de la pared aórtica.

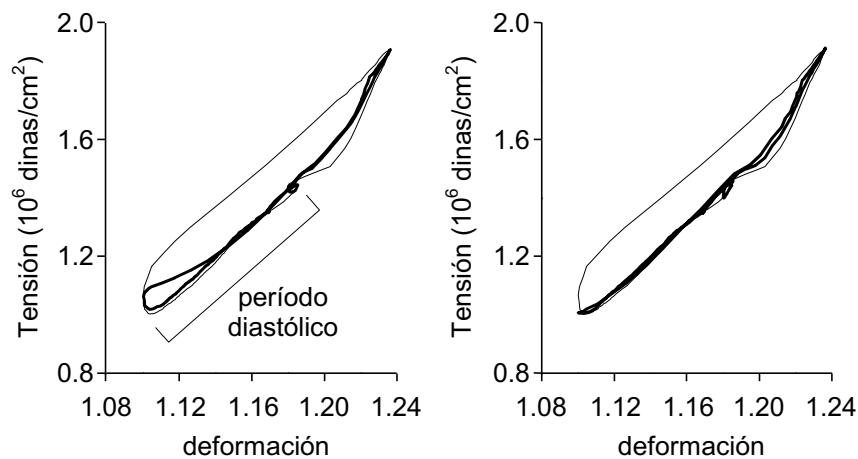


Figura 2. Determinación experimental de la relación tensión–deformación elástica pura en la aorta torácica descendente en un animal consciente crónicamente instrumentado. La relación tensión–deformación aórtica (línea fina), involucra las propiedades elásticas, viscosas e inerciales, conformando un lazo de histéresis. Izquierda: Mínimo valor de superficie encontrada mediante la sustracción viscosa (línea gruesa). Obsérvese el área remanente correspondiente en la parte inferior 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.

Dicho modelo asume que la tensión total desarrollada por la pared para resistir el estiramiento está gobernado por la ecuación siguiente (Armentano 1995):

$$\sigma = \sigma_E + \sigma_C + \sigma_{SM} + \sigma_\eta + \sigma_M \quad (2)$$

$$\sigma = E_E \cdot \varepsilon + E_C \cdot f_C \cdot \varepsilon + E_{SM} \cdot f_A \cdot \varepsilon + \eta \cdot \frac{d\varepsilon}{dt} + M \cdot \frac{d^2\varepsilon}{dt^2} \quad (3)$$

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. Ambos 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.

Como se desprende de la Figuras 3 y 4, 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, sugiriendo que la conducta viscosa refleja el estado de actividad de las células de músculo liso, material viscoso por excelencia (Armentano 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 podría esperarse en cualquier material de uso industrial. Sin embargo, 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 1997), (Armentano 1996). Si este hallazgo también tenía 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 de las células de músculo liso en la pared vascular.

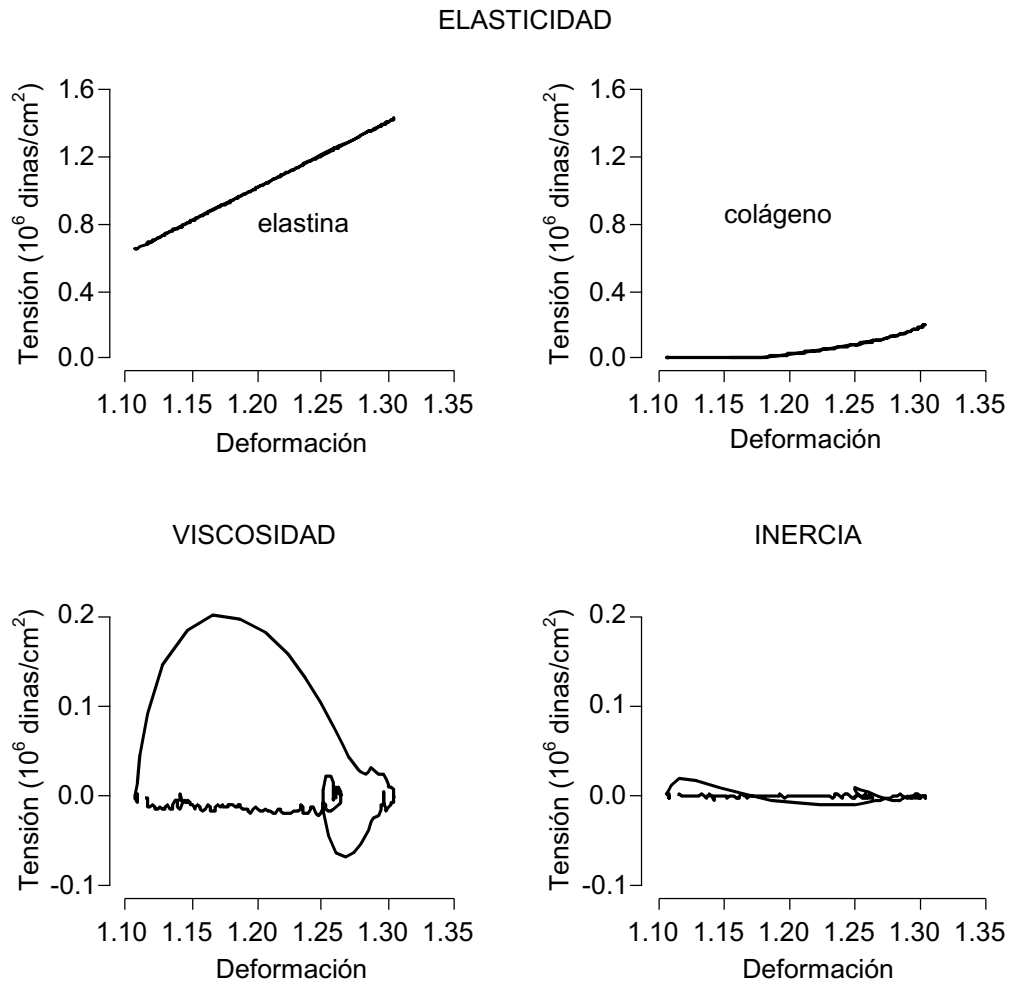


Figura 3. Contribución individual de las propiedades elásticas, viscosas e inerciales a la conducta mecánica de la pared arterial en un latido cardíaco, simulada a partir de la ecuación constitutiva de la pared y tomando como entrada la deformación medida en un animal en situación control (sin el músculo liso activado). Similar comportamiento con índices viscoelásticos superiores, puede ser observado con el músculo liso activado.

Estudios referenciales han sido publicados por nuestro grupo destacando las alteraciones de la viscosidad parietal en animales con hipertensión renovascular y su reversión con distintas terapias antihipertensivas (Barra 1997). También se demuestra que dichas alteraciones no presentan dependencia en presión y son propias del comportamiento intrínseco del músculo liso (Armentano 1996). El siguiente paso fue el desarrollo de las herramientas de diagnóstico no invasivo

para que estos conceptos puedan ser llevados al estudio de humanos como se describirá en los próximos párrafos.

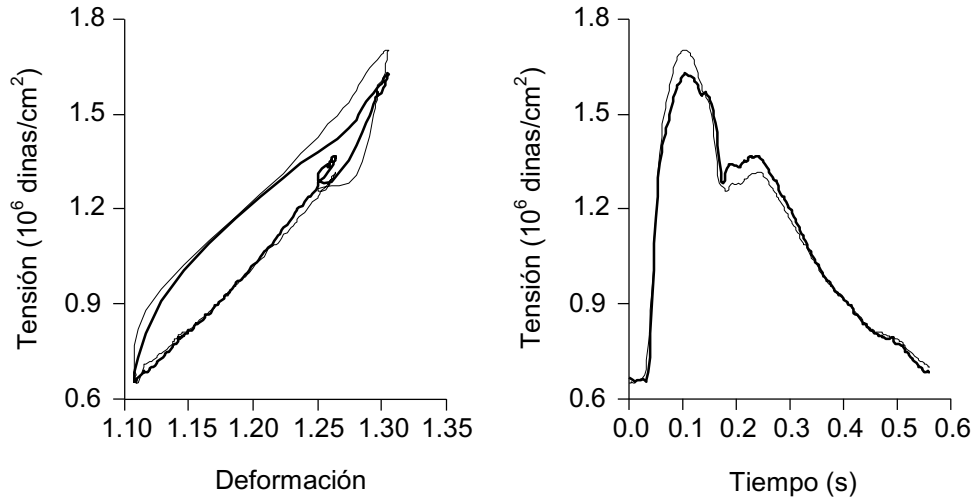


Figura 4. Izquierda: Comparación entre la relación tensión–deformación medida (trazo fino) y simulada (trazo grueso) en un animal en situación control. Derecha: Curvas temporales de la tensión parietal medida (trazo fino) y simulada (trazo grueso)

El modelo de la pared vascular en el dominio frecuencial

Un enfoque alternativo al de la ecuación constitutiva en el dominio temporal es el concepto de módulo complejo de Young. Utilizando señales de tensión deformación en el dominio de la frecuencia, el cociente se define como módulo de elasticidad complejo

$$E^*(\omega) = \frac{\sigma(\omega)}{\varepsilon(\omega)} \quad (4)$$

Suponiendo que el sistema arterial trabaja alrededor de una presión media, donde la respuesta es lineal, el cociente armónica a armónica permite estudiar la respuesta frecuencial de la elasticidad arterial. Separando en parte real e imaginaria, se definen el módulo de almacenamiento (E') y el de pérdida (E''). El primero se asocia con la capacidad de almacenar energía potencial elástica, mientras el segundo con la disipación de energía en forma de calor.

$$E^*(\omega) = E'(\omega) + iE''(\omega) \quad (5)$$

Los primeros estudios in vitro que mostraron estas dependencias frecuenciales (Bauer 1979) evidenciaron que E' resultaba relativamente constante en la banda de 1 a 20Hz. Por otro lado, el módulo de pérdida E'' crecía hasta los 4Hz para luego alcanzar una meseta en altas frecuencias. Numerosos intentos se realizaron para obtener ecuaciones integro diferenciales que modelen este comportamiento frecuencial, manteniendo cierta coherencia con estudios de relajación y estiramiento temporales. La generalización de un modelo con parámetros a determinar mediante métodos de cuadrados mínimos fue planteada por Westerhof y Noordergraaf (Westerhof 1970) en la siguiente ecuación:

$$E^*(\omega) = \frac{\sum_{n=0}^Q c_n (i\omega)^n}{\sum_{m=0}^P a_m (i\omega)^m} \quad (6)$$

El limitar el orden del modelo es de importancia significativa, dado que se debe tener en cuenta la cantidad de parámetros a utilizar, el costo computacional, y por sobre todo, la asociación teórica de los mismos con variables fisiológicas mensurables. El orden mínimo establecido fue de 2 coeficientes en el numerador y 2 en el denominador. De esta manera, se asegura una respuesta temporal razonable sin oscilaciones ni sobre picos, y un ajuste frecuencial comprometido.

Recientemente hemos aplicado métodos adaptativos para con el fin de hallar los coeficientes del modelo, y a la vez, intentar relacionarlos con los parámetros de la ecuación constitutiva (Gamero 2001). Se trabajó esencialmente con las señales digitalizadas, el modelo en el dominio frecuencial normalizado y su pasaje al dominio de Laplace mediante una transformación bilineal. El ajuste de coeficientes se realizó en el dominio temporal (Figura 5) mediante modelos adaptativos tipo caja negra con entrada exógena (ARX). El orden del modelo fue analizado y establecido mediante el criterio de Akaike (Akaike 1969). Los resultados permiten, a diferencia del análisis de Fourier, obtener una respuesta continua en el eje frecuencial. Más aun, esta metodología adaptativa podría ser implementada en tiempo real, pudiendo seguir latido a latido los cambios en las propiedades mecánicas parietales que se verán evidenciadas en la alteración de los coeficientes. A continuación detallamos algunos resultados específicos para clarificar la metodología.

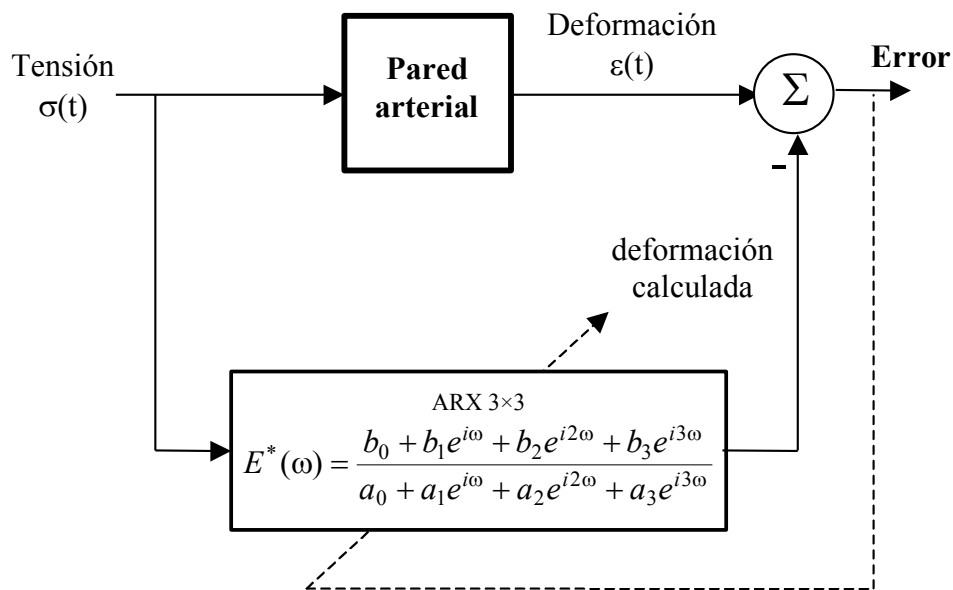


Figura 5. Esquema del modelado adaptativo de la pared arterial. En base a las señales de tensión–deformación se obtienen los parámetros del modelo. La respuesta en frecuencia del módulo de Young utiliza un modelo de 3×3, minimizando el error cuadrático medio.

Los módulos mecánicos de la pared se hallaron con el método de filtrado adaptativo en el cual la entrada a un filtro digital ARMA (Auto Regresive Moving Average), más comúnmente conocido como IIR (Infinite Impulse Response), es la señal de presión arterial instantánea, y la salida es el diámetro arterial instantáneo. A partir de estas magnitudes se obtienen las equivalentes a tensión–deformación detalladas en la Figura 5. El filtro intentará adaptar los coeficientes de sus polinomios del numerador y denominador (que determinarán la ubicación de los polos y ceros del sistema arterial). La ecuación a adaptar será la ecuación dada por:

$$P(t) = E \cdot D(t) + \eta \cdot \frac{dD(t)}{dt} + M \cdot \frac{d^2D(t)}{dt^2} \quad (7)$$

El filtro va adaptando sus coeficientes muestra a muestra, minimizando la función de error hasta llegar a un mínimo de variación. La transferencia del filtro digital $H(z)$ será:

$$H(z) = \frac{D(z)}{P(z)} = \frac{b_0 + b_1 \cdot z^{-1} + b_2 \cdot z^{-2} + b_3 \cdot z^{-3}}{a_0 + a_1 \cdot z^{-1} + a_2 \cdot z^{-2} + a_3 \cdot z^{-3}} \quad (8)$$

Una vez llegado a un mínimo, se hace uso de la transformada bilineal que relaciona la Transformada de Laplace con la Transformada Z mediante la siguiente expresión:

$$s = \frac{2}{T_s} \frac{1 - z^{-1}}{1 + z^{-1}} \quad (9)$$

siendo T_s el período de muestreo al cual se adquirieron las señales presión-diámetro. Se obtiene de esta forma un sistema en el dominio de Laplace como el que se indica a continuación:

$$H(s) = \frac{D(s)}{P(s)} = \frac{s^3 + n_2 \cdot s^2 + n_1 \cdot s + n_0}{s^3 + m_2 \cdot s^2 + m_1 \cdot s + m_0} \quad (10)$$

donde los coeficientes n_i y m_i de la transferencia $H(s)$ estarán relacionados con los coeficientes a_i y b_i del filtro digital adaptativo $H(z)$ de la expresión (8).

Finalmente, se pueden hallar relaciones entre los coeficientes n_i , m_i y la ecuación diferencial (7), de los cuales se obtienen los módulos parietales buscados: elasticidad E , viscosidad η e inercia M .

En la Figura 6 se muestra el resultado del algoritmo desarrollado por nuestro grupo, utilizado para el cálculo de componentes mecánicos de la pared arterial. La figura corresponde a la arteria aorta de una oveja. Puede apreciarse en los primeros dos gráficos la señal de entrada $P(t)$, seguida por la señal de diámetro, $D(t)$. En la tercera ventana de observación se realiza una superposición del diámetro obtenido a través del ajuste del filtro adaptativo y la salida real de diámetro. En la cuarta ventana se observa la transferencia del filtro digital (pared arterial), donde puede apreciarse claramente la característica de filtro pasabajos hidráulico de la pared arterial.

El algoritmo entrega los componentes de la pared arterial, calculados a partir de este filtro adaptativo, que caracterizan la dinámica de la pared bajo análisis. Del mismo modo, también entrega los coeficientes del filtro digital y una composición xy de las señales de entrada y salida del sistema (presión y diámetro respectivamente).

En el ejemplo mostrado en la Figura 6, correspondiente a la aorta de una oveja, la transferencia final del filtro adaptativo resultó:

$$H(z) = \frac{-0.00271 + 0.01758 \cdot z^{-1} - 0.002066 \cdot z^{-2} - 0.01234 b_3 \cdot z^{-3}}{1 - 2.012 \cdot z^{-1} + 1.63 \cdot z^{-2} - 0.6153 \cdot z^{-3}} \quad (11)$$

y la transferencia del filtro pasabajos de la pared arterial estuvo dada por:

$$H(s) = \frac{-0.001908 \cdot s^3 - 4.618 \cdot s^2 + 1476 \cdot s + 5543}{s^3 + 116.9 \cdot s^2 + 3.665 \cdot 10^4 \cdot s + 3.113 \cdot 10^4} \quad (12)$$

El tiempo de muestro utilizado en este ejemplo fue $T_s = 5$ ms.

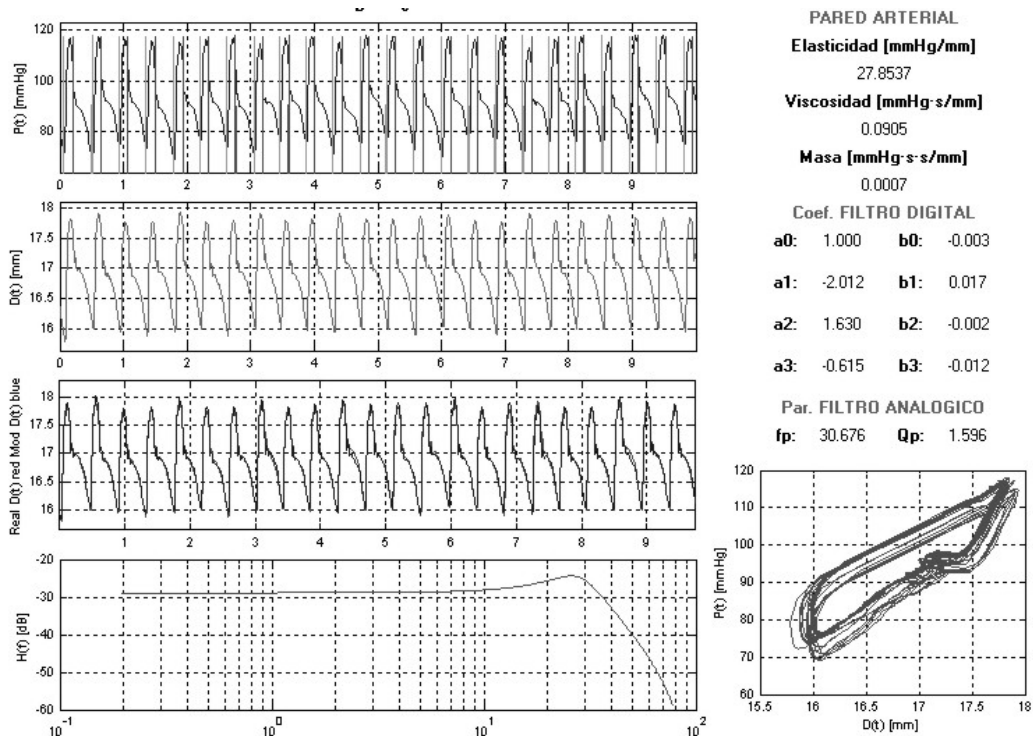


Figura 6. Salida del algoritmo de cálculo de filtrado adaptativo de la pared arterial. Puede observarse el resultado de las componentes de la pared arterial de la ecuación (7), así también como los coeficientes del filtro ARMA adaptativo. Los datos corresponden a la aorta de una oveja.

Se aprecia en la Figura 6 (panel superior), la determinación de las fases sistólicas y diastólicas del ciclo cardíaco que se utilizan para establecer el cálculo de los componentes de la pared arterial para cada ciclo y realizar comparaciones posteriores de variación de las observaciones. Este procedimiento permite determinar la conducta dinámica de la pared arterial latido a latido, y derivar

parámetros esencialmente significativos, tales como los tiempos de relajación, de fluencia, el rango dinámico de la pared y la disipación energética de la pared entre otros.

En síntesis, lo expuesto hasta este punto sería sólo uno de los grandes temas de la dinámica arterial, pero en nuestra opinión, de gran trascendencia teórica, experimental y clínica, ya que además del comportamiento funcional de la pared, este enfoque nos permite analizar alteraciones morfológicas de la pared vascular de gran ayuda al diagnóstico.

La sangre y su interrelación con la pared vascular

Hasta aquí hemos analizado y desarrollado un modelo que expresa el comportamiento dinámico de la pared vascular. Ahora analizaremos los otros dos grandes componentes de la dinámica del sistema arterial: la sangre y su interrelación con la pared. La sangre porque, si bien al ser un líquido heterogéneo y no newtoniano es de difícil abordaje, 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 vascular ([Pessana 2003](#)). 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. En la actualidad, estos mecanismos de mecanotransducción son estudiados con incipiente crecimiento en el campo de la biología molecular. Nuevas herramientas, cada vez más precisas, permiten el seguimiento de receptores y la síntesis de determinadas proteínas que evidencian procesos precoces de modelado arterial en respuesta a estímulos mecánicos.

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 evidenciar la influencia del endotelio sobre las propiedades mecánicas de la pared arterial mostramos 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 y de la viscosidad parietal. Este comportamiento de rigidificación de la pared arterial se hace más notorio cuando aumenta el cizallamiento en ausencia de endotelio, mientras que la misma situación pero con el endotelio intacto disminuye la rigidez ([Cabrera Fischer 2002](#)). 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.

Impedancia arterial

La determinación de la impedancia arterial en forma totalizadora, no sólo permite evaluar el estado hemodinámico del árbol arterial, sino también el estado de carga hidráulica que el sistema vascular presenta a la eyección del ventrículo izquierdo.

Metodológicamente, evaluar la impedancia arterial en su totalidad requiere la medición de un número complejo (módulo y fase). Para ello sería necesario medir las señales de presión y flujo a la salida del ventrículo izquierdo recurriendo a métodos invasivos. No obstante, se puede realizar una interpretación del fenómeno por medio de un modelo de Windkessel modificado de tres elementos como el indicado en la Figura 7. Este modelo provee información cuantitativa de la resistencia periférica, la resistencia característica y la compliance arterial, incluyendo además la evaluación de los parámetros asociados a la propagación de la onda reflejada, utilizando técnicas totalmente no invasivas (Casanave 1995). Esta metodología ha sido previamente validada en laboratorio (Casanave 1994) en la experimentación animal, permitiendo además detectar en los pacientes hipertensos las mismas alteraciones hemodinámicas que han sido encontradas mediante cateterismo cardíaco (Ting 1991).

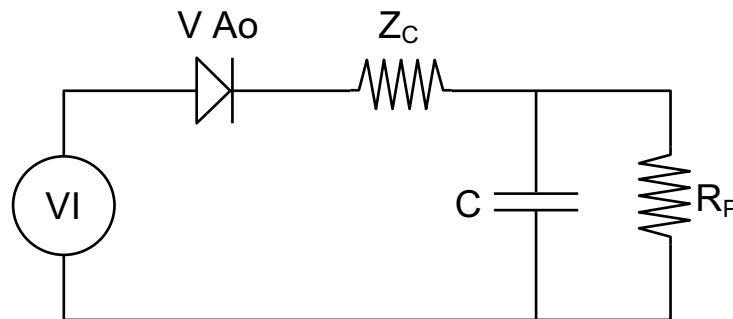


Figura 7. Esquema eléctrico del modelo de Windkessel modificado. C: compliance arterial, R_p : resistencia periférica, Z_c : resistencia característica, V Ao: válvula aórtica, VI: ventrículo izquierdo.

La impedancia hidráulica arterial puede separarse conceptualmente en tres componentes principales, resistencia periférica, compliance y onda reflejada.

Resistencia periférica

La disipación de la energía está generalmente asociada a fenómenos viscosos y por lo tanto a la disipación de calor por fricción. En el caso de sistema arterial, la resistencia periférica (R_p) está concentrada en el lecho arteriolocapilar y dos magnitudes físicas tienen una acción destacada sobre ella: la viscosidad de la sangre y la dimensión de los vasos.

$$R_p = \frac{\text{Presión media}}{\text{Flujo medio}} = \frac{8 \cdot \mu \cdot L}{\pi \cdot R^4} \quad (13)$$

siendo μ la viscosidad sanguínea, L la longitud del segmento arterial analizado y R el radio de la arteria.

En la práctica clínica, la resistencia periférica se calcula mediante el cociente entre la presión media, determinada en por medio de un esfigmomanómetro semiautomático (Dinamap Critikon), y el flujo medio, determinado por el producto de la sección del vaso y la velocidad media de la sangre mediante un ecógrafo vascular (Eco-Doppler Hewlett Packard Sono 1500).

Compliance Arterial

La compliance arterial se define como la variación de volumen del vaso por unidad de variación de presión arterial. Ésta caracteriza la performance de amortiguación de la pulsatilidad, para cumplir así con la principal función de los grandes vasos que consiste en actuar como un filtro hidráulico pasabajos, provocando una atenuación en la pulsatilidad impuesta por el corazón, a fin de que un flujo continuo alcance a los tejidos. Entre los métodos más exactos para la determinación no invasiva de la compliance arterial se encuentra el que utiliza la tonometría, para la obtención de la presión instantánea, y el análisis automático de imágenes ecográficas en modo B, para la forma de onda del diámetro arterial instantáneo. Su expresión analítica (para el caso no invasivo) está dado por:

$$C = \frac{D_M}{2 \cdot \rho \cdot VOP^2} \quad (14)$$

siendo D_M el diámetro arterial medio, ρ la densidad de la sangre y VOP la velocidad de propagación de la onda de presión.

Onda reflejada

La onda del pulso propagado a través del árbol arterial se descompone en dos ondas que tienen sentidos de propagación opuestos (onda incidente y onda reflejada, Figura 8).

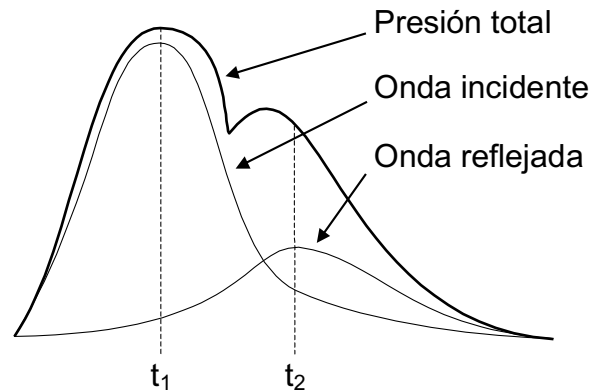


Figura 8. Descomposición de la onda de presión en una onda incidente y una reflejada.

El fenómeno queda caracterizado por un coeficiente de reflexión (Γ), que cuantifica la proporción de la onda incidente que es reflejada en los sitios donde ocurren las bifurcaciones de las arterias, así como donde hay cambios abruptos en la dimensión de los vasos (desadaptación de secciones) como sucede en las terminaciones arteriales y en los múltiples sitios donde los conductos arteriales de baja resistencia terminan en arteriolas de alta resistencia. El módulo de dicho coeficiente se calcula como el cociente de la amplitud de la onda reflejada sobre la amplitud de la onda incidente (Figura 9).

La resistencia característica (Z_C) representa el valor de resistencia que se necesitaría como carga en el sistema para que no se produzcan reflexiones, o de otro modo, la impedancia del sistema en altas frecuencias. Bajo estas circunstancias, la resistencia característica representa en el sistema arterial exclusivamente las propiedades intrínsecas, y no las de las ramificaciones propias de la geometría ni tampoco la resistencia periférica. Se calcula mediante la siguiente expresión:

$$Z_C = \frac{\rho \cdot VOP}{\frac{\pi}{4} D_M^2} \quad (15)$$

donde ρ es la densidad de la sangre (que se asume constante), VOP es la velocidad de la onda del pulso determinada a partir del registro simultáneo de dos señales de presión separadas una distancia conocida (Casanave 1994), (Armentano 1996) y D_M es el diámetro medio de la arteria medido a través de un ecógrafo vascular. A pesar de que el valor de Z_C no reviste significación clínica, en estos estudios ha permitido la determinación del coeficiente de reflexión.

Del análisis de la propagación de una onda electromagnética en una línea de transmisión, que es un sistema de constantes distribuidas, se puede obtener la expresión del coeficiente de reflexión:

$$\Gamma = \frac{R_P - Z_C}{R_P + Z_C} \quad (16)$$

El tiempo de llegada de la onda reflejada depende fundamentalmente de la longitud de las arterias y de la velocidad de la onda de pulso. En patologías tales como la hipertensión arterial, se observa un aumento de la velocidad de la onda del pulso provocando un arribo temprano de la onda reflejada, la cual incrementa la presión sistólica media y disminuye la presión diastólica media (O'Rourke 1982), (Armentano 1999).

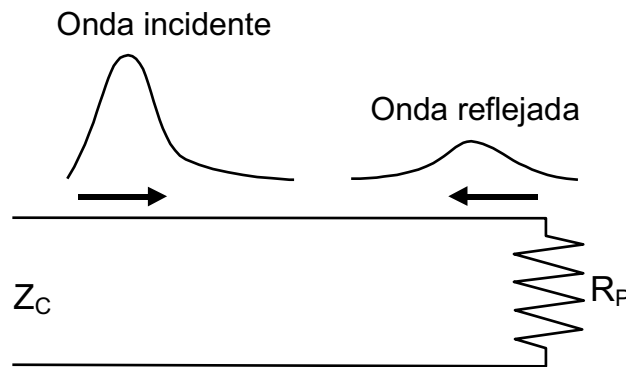


Figura 9. Cálculo del coeficiente de reflexión deducida a partir de la teoría de líneas de transmisión, donde R_P es la resistencia periférica o carga del sistema y Z_C es la resistencia característica.

El aumento de la presión sistólica media implica una mayor demanda de oxígeno del miocardio, produce un incremento de la poscarga ventricular izquierda, disminuye la eyección ventricular y puede generar hipertrofia ventricular izquierda como una consecuencia secundaria a largo plazo (O'Rourke 1982). Por otra parte, la disminución de la presión diastólica media, tiende a decrementar la cantidad de sangre perfundida al miocardio. En consecuencia, estos cambios en la presión que afectan la presión ventricular izquierda como también la presión aórtica, llevan a un desajuste en la interrelación entre el ventrículo izquierdo y la carga arterial (O'Rourke 1982), (Nichols 1987).

Para evaluar la desadaptación provocada por una mayor reflexión y por aumento en la VOP , se ha propuesto el índice de desajuste (ID) (Casanave 1995), que se calcula como el producto de la VOP por el coeficiente de reflexión Γ :

$$ID = VOP \cdot \Gamma \quad (17)$$

Consideraciones finales

Los modelos matemáticos son útiles en la formalización de conceptos y para evaluar los datos. Además, pueden ser muy útiles en la predicción de la respuesta de un sistema biológico a un agente externo o droga. Por otro lado, la comprobación experimental de un modelo matemático en animales (modelo animal) es absolutamente esencial y no puede ser dejado de lado, puesto que los modelos animales 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 a) que sirven para confirmar o rechazar hipótesis sobre sistemas complejos, b) que revelan contradicciones o parcialidad en los datos obtenidos, c) que permiten la predicción del rendimiento de un sistema no probado en la práctica, d) que pueden predecir o suministrar valores inaccesibles en la experimentación y e) que pueden sugerir la existencia de un nuevo fenómeno

Entre las precauciones que deben tenerse al trabajar con modelos 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 de 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. Estas 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 1995) y su contraste en tubos de látex con módulo de elasticidad patrón en la cual se demostró que las ecuaciones provenientes 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 arterias carótidas y femorales en seres humanos, previo paso por arterias similares de animales crónicamente instrumentados (Armentano 1991). 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 1999). Finalmente, se analizó la relación entre el endotelio y la vasomotricidad arterial (cambios de diámetro mediados por de tensión de cizallamiento) en humanos de ambos sexos (Levenson 2001).

Quedan aún varias incógnitas a resolver. La viscosidad parietal podría llevar información mucho más compleja que la asignada hasta el momento. El músculo liso es el material viscoso por excelencia, pero es probable que los procesos tales como la proliferación de células musculares y su aumento en dimensión, sean mejor explicados por el módulo de inercia de la pared que va a tomar en cuenta procesos de tal naturaleza. Se ha sugerido 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 1998). En esa dirección, este tipo de estudios deben llevarse a la clínica para evaluar si las terapias antihipertensivas, que producen la reversión de tales fenómenos proliferativos, también reducen el módulo de viscosidad o en su defecto el de inercia, como ya ha sido evidenciado en animales (Barra 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, para 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.

La modelización del sistema cardiovascular fue extensamente desarrollado y aplicado para el estudio y predicción de enfermedades cardiovasculares. Se describieron modelos enfocados en la pared arterial como elemento esencial del árbol arterial. El estudio de la respuesta tensión-deformación de esta celda constitutiva permite progresar en los conocimientos del conjunto de la circulación. Por otro lado, y teniendo en cuenta fenómenos propagatorios, se adicionaron modelos distribuidos destinados a comprender la realidad fisiológica del conjunto corazón-carga hidráulica. La relación entre los modelos locales y globales es motivo de investigaciones actuales que apuntan a integrar los conceptos más tradicionales de la fisiología circulatoria para brindar una teoría unificada. La comprensión de los orígenes precoces de las enfermedades cardiovasculares es, sin duda, el objetivo final de esta metodología.

Los parámetros de los modelos se adquirieron a partir de sistemas in vitro, de animales instrumentados en forma crónica, de experiencias in vivo y finalmente

de pacientes. En este último caso, las técnicas no invasivas permiten acceder a señales de presión y diámetro en arterias superficiales. Con técnicas de adquisición innovadoras, sumadas a nuevas capacidades de procesamiento digital de señales, los parámetros de los modelos pueden ser ajustados para obtener valores de normalidad. El seguimiento de estos parámetros permitirá de manera precoz, detectar pequeños desvíos que señalen el comienzo de anomalías vasculares. La integración multidisciplinaria de técnicas y tecnologías, sumado a la matemática aplicada, conforman la estructura medular de la Ingeniería Cardiovascular que promete proveer nuevas soluciones clínicas partiendo de un campo formal y teórico.

Referencias

- Akaike H (1969). "Fitting autoregressive models for prediction". *Ann Inst Stat Math* 21: 243-247.
- Armentano RL (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 Biorhéologie et Hydrodynamique Physicochimique. CNRS. URA 343. Paris, Francia.
- Armentano RL, Barra JG (1996). "Velocidad de propagación de la onda del pulso: valor pronóstico y diagnóstico en la fisiopatología arterial". *Rev Arg Bioing* 2: 11-15.
- Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A, Pichel RH (1995). "Arterial wall mechanics in conscious dogs. Assessment of viscous, inertial and elastic moduli to characterize aortic wall behavior". *Circ Res* 76: 468-469.
- Armentano RL, Barra JG, Simon A, Pichel RH, Levenson J (1996). "Pressure dependent-elasticity and pressure independent-wall viscosity induced by renovascular hypertension in the canine aorta". 16th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Glasgow, UK.
- Armentano RL, Graf S, Barra JG, Gerardo Velikovsky G, Baglivo H, Sanchez R, Simon A, Pichel RH, Levenson J (1998). "Carotid wall viscosity increase is related to intima-media thickening in hypertensive patients". *Hypertension* 31 (part 2): 534-539.
- Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Cabrera Fischer EI, Breitbart GJ, Pichel RH, Simon A (1991). "Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs". *Am J Physiol* 260: H1870-H1877.

- Armentano RL, Megnien LJ, Simon A, Bellenfant F, Barra JG, Levenson J (1995). "Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans". *Hypertension* 26: 48-54.
- Armentano RL, Simon A, Levenson J, Chau NP, Megnien JL, Pichel RH (1991). "Mechanical pressure versus intrinsic effects of hypertension on large arteries in human". *Hypertension* 18: 657-664.
- Barra JG, Armentano RL, Levenson J, Cabrera Fischer EI, Pichel RH, Simon A (1993). "Assessment of smooth muscle contribution to descending thoracic aortic elastic mechanics in conscious dogs". *Circ Res* 73: 1040-1050.
- Barra JG, Levenson J, Armentano RL, Cabrera Fischer EI, Pichel RH, Simon A (1997). "In vivo effects of angiotensin-II receptor blockade and converting enzyme inhibition on the aortic canine viscoelasticity". *Am J Physiol* 272: H859-H868.
- Bauer RD (1984). "Rheological approaches of arteries". *Biorheology Suppl I*: 159-167.
- Bauer RD, Busse R, Schabert A, Summa Y, Wetterer E (1979). "Separate determination of the pulsatile elastic and viscous forces developed in the arterial wall in vivo". *Pflügers Arch* 380: 221-226.
- Burton AC (1972). "Physiology and Biophysics of the Circulation". Chicago: Year Book, pp 63-75.
- Cabrera Fischer E, Armentano R, Pessana F, Graf S, Romero L, Christen A, Simon A, Levenson J (2002). "Endothelium-dependent arterial wall elasticity modulated by blood viscosity". *Am J Physiol* 282: H389-H394.
- Cabrera Fischer EI, Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Morales MC, Breitbart GJ, Pichel RH, Simon AC (1991). "Paradoxically decreased aortic wall stiffness in response to vitamin D₃-induced calcinosis: a biphasic analysis of segmental elastic properties in conscious dogs". *Circ Res* 68: 1549-1559.
- Cabrera Fischer EI, Levenson J, Barra JG, Armentano RL, Breitbart GJ, Pichel RH, Simon Ach (1993). "Preventive effect of chronic converting enzyme inhibition on aortic constriction and stiffening induced by renovascular hypertension in conscious dogs". *Cardiovasc Res* 27: 1039-1044.
- Casanave G, Armentano RL (1995). "Impedancia arterial: evaluación no-invasiva de sus parámetros constitutivos en la hipertensión". *Rev Arg Bioing* 1: 23-32.
- Casanave G, Armentano RL, Fischer EIC, Tonelli A, Sánchez R, Pichel RH (1994). "Noninvasive assessment of forearm impedance in normal subjects, and patients suffering sustained and borderline hypertension". *World Congress on Medical and Biomedical Engineering*. Rio de Janeiro.

- Cohn JN (1973). "Blood pressure and cardiac performance". *Am J Med* 55: 351-361.
- Cox RH (1978). "Passive mechanics and connective tissue composition of canine arteries". *Am J Physiol* 234: H533-H541.
- Fitchett DH (1991). "LV-arterial coupling: interactive model to predict effect of wave reflections on LV energetics". *Am J Physiol* 261: H1026-H1033.
- Fung YC (1977). "A First Course in Continuum Mechanics". New Jersey: Prentice-Hall Inc.
- Fung YC (1981). "Biomechanics". New York: Springer-Verlag.
- Gamero LG, Armentano RL, Barra JG, Simon A, Levenson J (2001). "Identification of arterial wall dynamics in conscious dogs". *Exp Physiol* 86: 519-528.
- Gariepy J, Simon A, Massonneau M, Linhart A, Segond P, Levenson J (1996). "Echographic assessment of carotid and femoral arterial structure in men with essential hypertension". *Am J Hypertens* 9: 126-136.
- Graf S, Gariepy J, Massonneau M, Armentano RL, Mansour S, Barra JG, Simon A, Levenson J (1999). "Experimental and clinical validation of arterial diameter waveform and intimal media thickness obtained from B-mode ultrasound images processing". *Ultrasound Med Biol* 25: 1353-1363.
- Lehoux S, Tedgui A (2003). "Cellular mechanics and gene expression in blood vessels". *J Biomech* 36: 631-643.
- Levenson J, Pessana F, Gariepy J, Armentano R, Simon A (2001). "Gender differences in wall shear-mediated brachial artery vasoconstriction and vasodilatation". *J Am Coll Cardiol* 38: 1668-1674.
- Ljung Lennart (1999). "System Identification, Theory for the User Second Edition". Prentice Hall Inc.
- Lundholm L, Mohme-Lundholm E (1966). "Length at inactivated contractile elements, length-tension diagram, active state and tone of vascular smooth muscle". *Acta Physiol Scand* 68: 347-359.
- Milnor WK (1982). "Hemodynamics". Baltimore: Williams & Wilkins, pp 56-96.
- Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Murgu JP, Pepine CJ, Conti CR (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, pp 79-114.
- O'Rourke MF (1982). "Arterial Function in Health and Disease". Edinburgh: Churchill 94-132, 185-243.

- Pessana FM (2003). "Influencia del Cizallamiento Sanguíneo sobre la vasomotricidad de las Arterias Periféricas en Humanos". Tesis de Maestría. Magister en Ingeniería Biomédica. Facultad de Ingeniería y Ciencias Exactas y Naturales. Universidad Favaloro.
- Randall OS (1982). "Effect of arterial compliance on systolic blood pressure and cardiac function". Clin Exper Hypertens [A] (Proc Symp on Systolic Hypertension) A4: 1045-1057.
- Salonen J, Salonen R (1993). "Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerosis progression". Circulation [suppl II]: II-56-II-65.
- Simon A, Levenson J (1987). "Overview on atherosclerotic systolic hypertension". Int J Cardiol 16: 1-18.
- Ting CT, Chou CY, Chang MS, Wang SP, Chiang BN, Yin F (1991). "Arterial hemodynamics in human hypertension. Effects of adrenergic blockade". Circulation 84: 1049-1057.
- Westerhof N, Noordergraaf A (1970). "Arterial viscoelasticity: a generalized model". J Biomech 3, 357-379.
- Wiederhielm CA (1965). "Distensibility characteristics of small blood vessels". Fed Proc 24: 1075-1084.