

Influencia de los factores reológicos y biomecánicos en la aterosclerosis y la reestenosis. Parte I

J. D. BANDIERI*

Sección Hemodinamia, Servicio de Cardiología, Hospital José M. Ramos Mejía, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Adherente de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 11/95 Aceptado: 8/96

Dirección para separatas: Dr. Jorge Daniel Bandieri, Servicio de Cardiología, Hospital Ramos Mejía, Urquiza 609, (1213) Buenos Aires, Argentina

La geometría del árbol vascular y las condiciones reológicas del flujo sanguíneo provocan alteraciones de la dinámica de los fluidos que demandan adaptaciones constantes de la pared vascular. La observación de que las lesiones ateroscleróticas se desarrollan con mayor frecuencia en regiones de bifurcación de los vasos y las alteraciones del flujo que allí se producen, permitieron relacionar a las fuerzas biomecánicas, especialmente la tensión de corte (*shear stress*) con el origen y la progresión de la aterosclerosis. Hace varios años se planteó la controversia sobre si la aterosclerosis predomina en regiones de tensión de corte elevada o disminuida. Para entender cómo operan las fuerzas biomecánicas en su desarrollo y su progresión se incluyen principios básicos sobre la dinámica de los fluidos, especialmente en relación con la circulación arterial coronaria y se revisan los efectos de la tensión de corte sobre los distintos componentes de la pared vascular y las células sanguíneas, desde los estadios iniciales a los avanzados de la enfermedad. REV ARGENT CARDIOL 1997; 65 (3): 287-295.

Palabras clave Presión de corte - Aterosclerosis - Dinámica de los fluidos

Desde hace cerca de un siglo y medio se proponen mecanismos alternativos para la iniciación y la progresión de la aterosclerosis, en base a formas diferentes de injuria intimal.

La relación de las alteraciones en el flujo y la tensión de corte o *shear stress* (ShS) con dicha injuria se han planteado ya hace varios años. Desde entonces, la influencia del ShS en la aterosclerosis es motivo de estudio y controversia. Los engrosamientos localizados de la íntima normal y la predilección para el desarrollo de la aterosclerosis en estas regiones otorgan importancia fisiopatológica en el desarrollo de la enfermedad al vínculo entre la pared arterial y el flujo sanguíneo.

TENSION DE CORTE

En 1967 Fry colocó un dispositivo dentro de la aorta torácica de perros generando un canal angosto con la pared anterior del vaso, para producir una convergencia rápida del flujo sanguíneo y un aumento consiguiente de la velocidad. (1)

Las mediciones del ShS en la entrada y el cuerpo de la estenosis y la reacción de las células endoteliales hacen concluir que en la zona del canal, de alto

ShS, ocurre una deformación de las células y de su arquitectura con posterior descamación, toda vez que el ShS supera 379 ± 85 dinas/cm² durante una hora.

Este aumento en el ShS fue tomado como uno de los factores para avalar la hipótesis de respuesta a la injuria, asegurando que la lesión endotelial y la consiguiente proliferación y migración de células musculares lisas desde la media hacia la íntima eran los eventos iniciales de la arteriosclerosis. (2)

Pocos años después, Caro y colaboradores sugieren que la exposición del endotelio vascular a un ShS bajo puede predisponer al desarrollo de arteriosclerosis, afectando la transferencia de lípidos a través de la pared arterial. (3)

Gertz y colaboradores provocaron reducciones de un 50% en el diámetro de la arteria descendente anterior de perros y de la carótida primitiva de conejos durante una hora, sin alteraciones sustanciales del flujo distal, y observaron fragmentación y descamación de células endoteliales con depósitos plaquetarios y microtrombos en la zona de la constricción e inmediatamente proximal a ella que atribuyeron a ShS elevado. (4)

Zarins y colaboradores estudiaron los efectos de la estenosis y de la velocidad de flujo sobre la aterogénesis, provocando coartaciones de aorta concéntricas y excéntricas en monos alimentados con dieta aterogénica y mostraron que no hay disrupción endotelial en el canal de coartación. (5) Las lesiones ateroscleróticas se formaron en la zona proximal y distal al canal y, cuando éste fue excéntrico, en la misma pared de la plicatura, por lo que concluyeron que el incremento en la velocidad de flujo y en el ShS tiene efecto protector contra el desarrollo de la aterosclerosis y que ésta se produce fundamentalmente en zonas de estancamiento, inestabilidad y separación de flujo.

El mismo grupo estudió la distribución de las placas ateroscleróticas no estenóticas en autopsias de bifurcaciones carotídeas en humanos y compararon los patrones de flujo, perfiles de velocidad y ShS en modelos de vidrio en escala y observaron que el engrosamiento intimal y la formación de placas fueron más marcados en la zona proximal (origen) de la carótida interna. (6) La pared externa (opuesta al ápex divisor) mostró engrosamiento intimal 4,5 veces mayor donde el flujo fue de baja velocidad, con áreas de recirculación y separación y bajo ShS, comparado con el ápex divisor y la pared interna, donde el flujo fue laminar, rápido y el ShS elevado.

Estos son algunos ejemplos de la controversia: ¿La aterosclerosis se origina por lesión endotelial secundaria a elevado ShS en regiones de alta velocidad de flujo como el ápex divisor (carina) y la pared interna de las bifurcaciones y las zonas de constricción? (7-10)

¿Se desarrolla preferentemente en regiones de baja velocidad de flujo, separación y bajo ShS como la pared opuesta al ápex de las bifurcaciones (externa) y zonas posconstricción, por aumento del tiempo de permanencia y de la permeabilidad al colesterol y otras moléculas? (11-14) (Figura 1).

DINAMICA DE LOS FLUIDOS

La mayor parte de los trabajos sobre los efectos del ShS se realizaron con flujo estable (*steady flow*), a diferencia del flujo sanguíneo pulsátil. Estas condiciones no expresan en forma ajustada lo que ocurre en el sistema circulatorio, pese a lo cual la mayoría de los autores las consideran aptas para este tipo de investigación. La excepción la constituyen, quizás, las estenosis severas en las que los cambios de velocidad y la turbulencia pueden exagerarse con el flujo pulsátil.

-Flujo laminar: Ocurre cuando el flujo es continuo, su velocidad relativamente baja y denota un movimiento superpuesto entre las distintas láminas sin que se mezclen unas con otras. (15) El flujo es caracterizado como laminar si el número de Reynolds (Re) es menor de 1.200. (16)

El Re es un número no dimensionado que sirve para caracterizar un fluido en movimiento. Se usa como parámetro para relacionar diferentes tipos de flujo, por ejemplo, fluidos de diferente viscosidad, vasos de diferente tamaño diferente velocidad, y establece una relación entre las fuerzas inerciales y las viscosas. (16)

$$Re = \frac{\text{Fuerzas inerciales}}{\text{Fuerzas viscosas}} = \frac{\rho \cdot v \cdot d}{\mu}$$

Donde ρ = densidad del fluido; v = velocidad media del fluido; d = diámetro del vaso y μ = viscosidad. Un Re alto indica que los efectos inerciales son los dominantes, mientras que un Re bajo indica que dominan los efectos viscosos.

La sangre, como la mayoría de los fluidos, no es ideal; esto significa que tiene viscosidad, la que es una medida de la fricción interna de un líquido que fluye. (17)

Consideremos ahora un fluido que, desde un re-

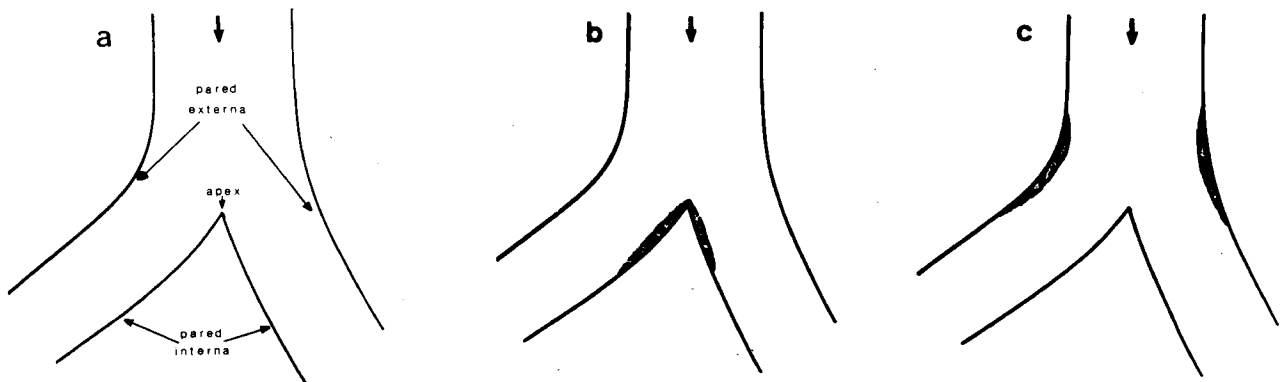


Fig. 1. a: Esquema de bifurcación. b: Hipótesis alto ShS. c: Hipótesis bajo ShS.

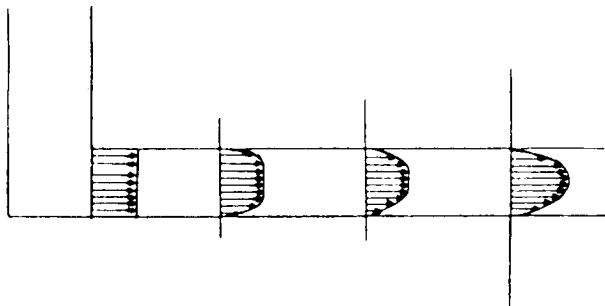


Fig. 2. Esquema de flujo laminar. Desarrollo del perfil de velocidad (ver texto).

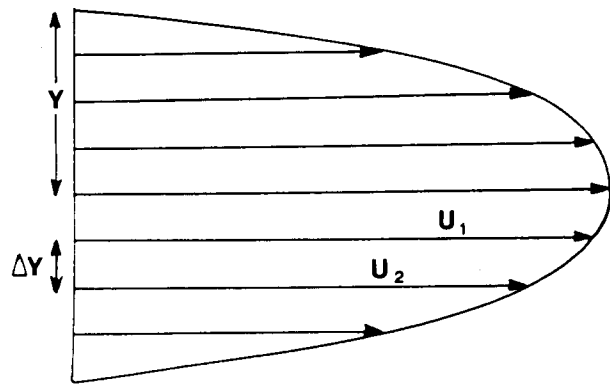


Fig. 3. Ver texto para su interpretación.

servorio de tamaño mediano, entra en un tubo de sección cilíndrica (Figura 2). A la entrada del tubo el perfil de velocidad es plano. A medida que fluye hacia la parte distal del tubo el perfil de velocidad adopta una forma parabólica en la que la velocidad es máxima en el centro y mínima o cero (el fluido no desliza) en la periferia.

Esta variación del perfil de velocidad es una consecuencia directa de las fuerzas viscosas; si éstas no existieran el perfil de velocidad permanecería plano a causa de sus fuerzas inerciales originales y ninguna de las láminas del fluido se retardaría. (16, 18)

Esa diferencia de velocidad entre láminas sucesivas de un fluido o entre éste y la pared, por unidad de distancia determina una tasa de deformación por cizallamiento, corte o *shear rate* (SR) que puede expresarse así:

$$SR = \frac{du}{dy} = \frac{u_1 - u_2}{\Delta y} \quad \text{seg-1 (Figura 3)}$$

Si al SR lo multiplicamos por la viscosidad obtendremos el ShS o tensión de cizallamiento o de corte, que se expresa:

$$ShS = \tau = \mu \left(\frac{du}{dy} \right) \quad \text{dinas/cm}^2$$

El ShS es una tensión longitudinal, la fuerza por unidad de área que ejerce el flujo sobre la lámina interna de la pared vascular (endotelio), y resulta del frote viscoso de la lámina externa de la sangre circulante sobre el endotelio vascular. Otra forma de calcular ShS es a partir de la fórmula de Poiseuille. (17)

$$\tau = \frac{4Q\mu}{\pi r^3} \quad \text{dinas/cm}^2$$

donde Q = flujo; μ = viscosidad; r = radio del vaso.

Aumentos en el flujo elevarán el ShS mientras que un mayor radio del vaso lo disminuirá.

En las arterias coronarias, a medida que nos alejamos de su origen habrá un aumento gradual en el ShS. Algunos autores consideran que esto puede ser una explicación para la menor extensión y severidad de las lesiones ateroscleróticas en los segmentos distales respecto de los proximales. (12)

Alteraciones de la laminaridad

Si bien un Re de 1.200 caracteriza al flujo laminar, esto ocurre en sistemas de tubos rectos. Las arterias presentan curvaturas, bifurcaciones y estenosis.

Si el Re es muy bajo, las condiciones de laminaridad persistirán; a medida que éste vaya aumentando se producirán zonas de separación de las láminas en contacto con la pared, que expresan que aunque el flujo principal sigue siendo laminar ocurren perturbaciones localizadas de sus láminas periféricas. Las zonas de separación implican flujo de menor velocidad, flujo retrógrado, recirculación y bajo ShS.

En las arterias sin obstrucciones las zonas de bifurcación y las curvaturas son aptas para el desarrollo de separación, la que se localiza en la pared externa de las bifurcaciones y en la pared interna de los segmentos curvados (6, 12, 18) (Figura 4).

La presencia de estenosis moderadas y severas produce perturbaciones en las condiciones de flujo, relacionadas siempre con el Re. Young y colaboradores estudiaron esto mediante modelos de estenosis concéntricas y excéntricas de severidad diferente. (19)

Cuando el flujo encuentra una estenosis se produce un aumento rápido en su velocidad y en el ShS, alcanzando ambos su pico justo antes de la máxima constricción. La resistencia debida a la estenosis provoca una caída de la presión en la estenosis e inmediatamente distal a ella que, en caso de bajo Re, se debe a pérdidas viscosas.

A la salida de la estenosis el flujo se encuentra con una zona de expansión, con disminución de la

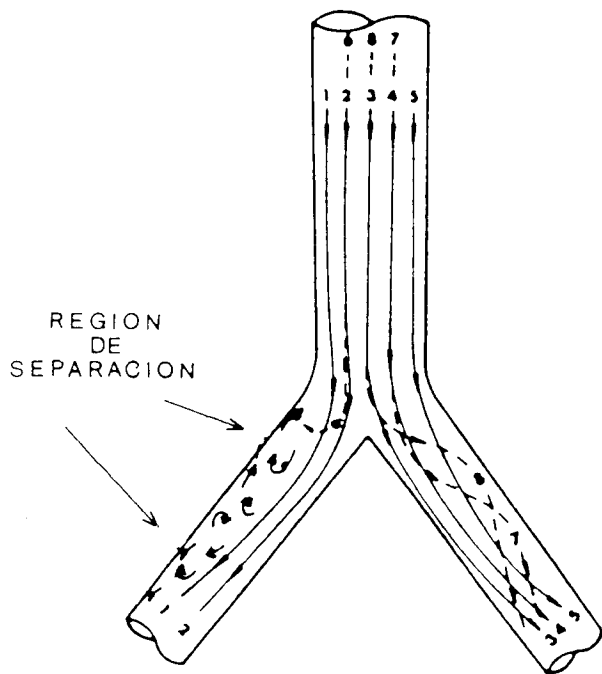


Fig. 4. Esquema de bifurcación. Se observa el desarrollo de una región de separación de flujo en la pared externa (flechas).

velocidad y recuperación parcial de la presión, generándose separación, flujo retrógrado y bajo ShS (Figura 5).

La extensión y características de la separación del flujo dependen del Re y de la geometría de la estenosis y es más extensa y gruesa a medida que el Re y la severidad de la estenosis aumentan y cuando ésta es excéntrica.

Flujo turbulento

Por encima de un Re de 2.300 el flujo se vuelve turbulento y se caracteriza por fluctuaciones erráticas en la velocidad y la presión; las partículas se mueven en "paquetes de fluido" denominados remolinos, donde las líneas de flujo se entremezclan unas con otras. (15)

La disipación de la energía mecánica es mayor y las fluctuaciones turbulentas resultan en fuerzas físicas adicionales conocidas como "turbulentos" o Reynolds shear stress.

Si se compara el perfil de velocidad del flujo laminar y el turbulento, se ve que en este último el perfil central es más plano y el periférico más empinado (gradiente de velocidad) y por lo tanto existe mayor ShS cerca de la pared (Figura 6). El estudio del flujo turbulento es mucho más complicado que el laminar y no se le puede aplicar la fórmula de Poiseuille.

La velocidad en un punto está dada por la velocidad media (\bar{V}) más la velocidad fluctuante en un

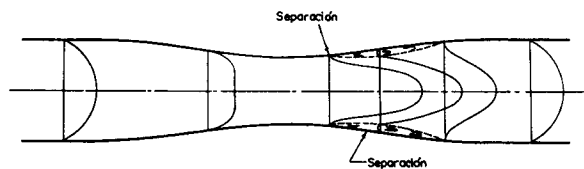


Fig. 5. Esquema de una estenosis concéntrica vista desde la luz del vaso. Se observa el perfil de velocidad y el desarrollo de la región de separación a la salida de la estenosis.

instante (V'). La magnitud de la raíz cuadrada media (root mean square) de la velocidad fluctuante (V_{rms}) es proporcional al nivel de turbulencia en un punto dado: $V_{rms} = \sqrt{V'^2}$.

La intensidad de la turbulencia (I) se calcula:

$$I = \frac{V_{rms}}{\bar{V}} \times 100\% \quad (16)$$

A Re habituales en la circulación coronaria es raro que se desarrolle flujo turbulento, pero en presencia de obstrucciones severas o excéntricas este fenómeno se presenta a un Re mucho menor. Como en el fenómeno de separación, el desarrollo de turbulencia depende del Re y de la severidad y la geometría de la estenosis. En estos casos la caída de la presión se debe principalmente a la expansión súbita posestenótica con fluctuaciones y pérdidas de energía turbulentas y no tanto a la viscosidad. En estenosis concéntricas moderadas, severas y excéntricas severas, se encontró desarrollo de turbulencia con valores de Re de 500, 300 y 200, aproximadamente.

Flujo pulsátil

La mayoría de los trabajos experimentales se rea-

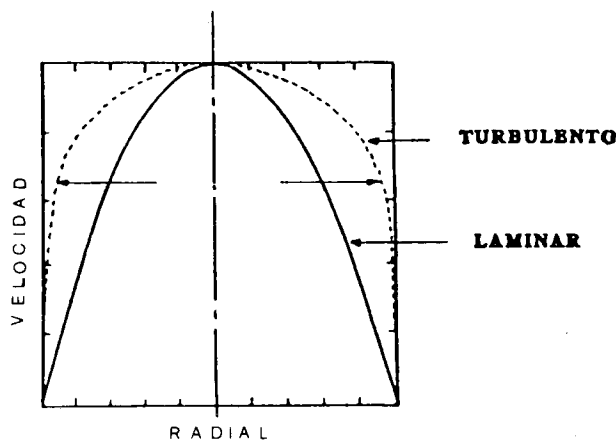


Fig. 6. Comparación del perfil de velocidad de un flujo laminar y uno turbulento. En este último se observa un perfil central más plano y un perfil periférico más empinado.

lizan con flujo estable, por ser más sencillo. Se considera que el carácter pulsátil no hace variar los hallazgos cualitativos aunque sí los intensifica. Por ejemplo, en fluidos con alto Re el efecto de aceleración y desaceleración puede provocar turbulencia; cuando la velocidad aumenta el perfil de flujo se hace más liso pero al desacelerarse pueden observarse fluctuaciones turbulentas, sobre todo a la salida de la estenosis.

La frecuencia del ciclo pulsátil juega también un papel importante: a mayor frecuencia de pulso, mayor será el Re necesario para producir turbulencia. Esto es así porque la turbulencia necesita un tiempo para desarrollarse; en casos de frecuencia de pulso alta, cuando comienza durante la desaceleración, sobreviene la próxima aceleración y el flujo se estabiliza. (16)

EFFECTOS DEL ShS EN LA PARED LATERAL

Estadíos iniciales e intermedios de la aterosclerosis

La forma y orientación de las células endoteliales guarda relación con el flujo. En regiones de elevado ShS laminar las células endoteliales tienen forma elongada, con su eje mayor orientado en la dirección del flujo; mientras que en las regiones de ShS reducido o de flujo turbulento, presentan forma poliédrica y sin orientación definida de su eje mayor. (20, 21)

Los trabajos de Stary en niños y adultos jóvenes y del comité de lesiones vasculares del *Council on Atherosclerosis* ilustran la influencia del ShS en la estructura de la íntima y en la formación de las lesiones ateroscleróticas. (22-24) Se ha observado que la íntima normal presenta engrosamientos fisiológicos secundarios a variaciones en el flujo, en la tensión parietal o en ambos, los que pueden ser de tipo **excéntrico**, localizados en la pared externa de las bifurcaciones, o **difusos**, cuando involucran toda la circunferencia del vaso y no guardan relación con una configuración geométrica específica del lecho vascular. (23)

A su vez, o en consecuencia, las lesiones iniciales, las estrías grasas y las lesiones intermedias de la aterosclerosis se concentran en esas regiones de engrosamiento intimal. (24) Esto no implica la ausencia de lesiones en otros sitios, sino que marca simplemente una localización donde, bajo la influencia de estímulos aterogénicos, las lesiones se desarrollan más temprana y rápidamente y tenderían a ser más sintomáticas.

Estas zonas caracterizadas como de ShS reducido han sido definidas como regiones propensas (*prone*) para el desarrollo de la aterosclerosis, en contraposición con aquellas en las que el ShS elevado ejercería

un efecto protector, al menos en los primeros estadios. Actualmente se considera que la clave para el inicio del proceso aterosclerótico está en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y en los monocitos derivados en macrófagos. (25, 26) En regiones propensas se ha descrito mayor permeabilidad endotelial, acumulación intimal de proteínas plasmáticas como albúmina y fibrinógeno y de LDL-APO B. El reclutamiento y adhesión intimal de monocitos es también mayor, ya sea por un tiempo de contacto más prolongado, por proteínas quimiotácticas o por inhibición en la producción de óxido nítrico, resultantes del ShS reducido. (27-29) Stary observó que en las regiones propensas el número de macrófagos (células espumosas) y mastocitos fue el doble o más que en la pared opuesta. (22)

Ludmer y colaboradores, con inyecciones selectivas de acetilcolina en pacientes con obstrucciones coronarias, observaron un efecto vasoconstrictor paradójico y lo atribuyeron a disfunción endotelial con pérdida del efecto del factor relajante endotelial (EDRF). (30) La acetilcolina, a través del EDRF, produce vasodilatación coronaria cuando el endotelio está intacto, pero cuando es disfuncionante predominan sus efectos vasoconstrictores directos sobre los receptores muscarínicos del músculo liso. Aún en arterias coronarias angiográficamente normales podría existir disfunción endotelial, dosis-dependiente, cuando el colesterol está elevado.

Si en regiones propensas la aterosclerosis se desarrolla en forma más temprana, es posible esperar que la disfunción endotelial sea más precoz. McLenachan y colaboradores, que inyectaron acetilcolina en arterias coronarias con irregularidades lumbales, encontraron disfunción endotelial más temprana en las zonas de bifurcación que en los segmentos rectos, con vasoconstricción y ligera vasodilatación respectivamente; pero la angiografía, lamentablemente, no permite aclarar qué pared de la arteria es la disfuncionante. (31)

Para estudiar la función endotelial y el EDRF se utilizaron inyecciones selectivas de drogas vasodilatadoras como papaverina y adenosina para aumentar el flujo coronario y evaluar la respuesta vasodilatadora flujo-dependiente en coronarias normales y con ligera enfermedad angiográfica. (32, 33) Se concluyó que el aumento de flujo producía vasodilatación ShS-dependiente en coronarias con endotelio normofuncionante pero no en aquellas con disfunción endotelial. Zeiher y colaboradores demostraron un empeoramiento progresivo en la modulación del tono vasomotor a partir de tres estímulos que provocan vasodilatación cuando el endotelio está intacto: la **inyección intracoronaria de acetilcolina**, la **estimulación simpática por cold pressor test** y el incremento del flujo coronario con papaverina para

inducir **dilatación ShS dependiente**. (34) La acetilcolina produjo vasoconstricción en pacientes con coronarias angiográficamente normales y cuyo único factor de riesgo era la hipercolesterolemia, mientras que las otras dos pruebas (*cold pressor* y papaverina) produjeron todavía vasodilatación.

La estimulación simpática causó vasoconstricción aún en segmentos angiográficamente normales cuando existió enfermedad evidente de otros segmentos.

Finalmente, la vasodilatación ShS-dependiente fue abolida (sin vasoconstricción) cuando el segmento estudiado mostró irregularidades parietales por compromiso aterosclerótico. En este último grupo la respuesta vasodilatadora endotelio-independiente de la nitroglicerina también se redujo.

De los estímulos vasodilatadores endotelio-dependientes probados, el ShS fue el más resistente a la aterosclerosis. El ShS provoca vasodilatación estimulando la liberación de óxido nítrico, el que activa al cGMF (guanosin monofosfato cíclico) en el endotelio, donde inhibe la producción de endotelina, y en las células musculares lisas, en las que tiene efecto relajante y regulador del crecimiento. (35-37) Este efecto del ShS sobre el endotelio se ejercería a través de la activación de canales de potasio sensibles al flujo. Nuevas evidencias sugieren que el ShS también activa la transcripción de genes para factores como la óxido nítrico sintetasa, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor transformante del crecimiento $\beta 1$ (TGF $\beta 1$). (35)

Progresión y estadios avanzados de la aterosclerosis

Es probable que cuando el aflujo y la oxidación posterior de LDL exceden la capacidad de los macrófagos para barrerla desde el intersticio, las partículas de LDL-OX se acumulen en la íntima. Por su efecto citotóxico producen injuria y muerte de las células endoteliales, células musculares lisas y de los propios macrófagos. La liberación del contenido lipídico desde los macrófagos-células espumosas muertos y su agrupamiento en el espacio extracelular darían origen al núcleo lipídico pultáceo o *atheros* de la placa, ubicado en la capa más profunda (musculoelástica) de la íntima. Por su parte, la capa más superficial (proteoglicanos) contiene un número importante de macrófagos-células espumosas, localizados preferentemente en la periferia (hombros) de la lesión. (25) Los propios macrófagos pueden secretar factores de crecimiento para las células musculares lisas, responsables de la actividad reparadora. Estas, con el cambio de su fenotipo contráctil a secretorio, proliferan y migran hacia la íntima formando la capa fibrosa del núcleo lipídico.

Ross postuló que las células musculares lisas par-

ticipan desde los estadios iniciales de la aterosclerosis y que tanto éstas como los macrófagos son el origen de las células espumosas. (2)

Stary observó que en la tercera década de la vida algunas lesiones son principalmente fibromusculares, mientras que otras son fibrolipídicas, con una capa fibrosa como las descritas arriba. (22)

Las células musculares lisas son las encargadas de mantener el tono vascular y la actividad proliferativa. Cuando el endotelio no está dañado, la acción reguladora que ejerce sobre ellas responde, entre otros, a estímulos ShS dependientes: aumentos en el ShS estimulan la secreción de óxido nítrico, que provoca relajación e inhibe su proliferación. (36) Por el contrario, reducciones en el ShS estimulan la secreción de endotelina-1, que tiene actividad contractora y mitogénica. Sharefkin y colaboradores observaron que cuando las células endoteliales en cultivo eran expuestas a valores altos de ShS fisiológico disminuían la producción y la liberación de endotelina-1. (38)

Las células musculares lisas responden también a otro tipo de estrés, el **circunferencial**, dependiente de la presión radial que el flujo ejerce sobre la pared vascular y del espesor de ésta. Es probable que la distensión pulsátil ejercida sobre la pared arterial favorezca la síntesis de colágeno por parte de las células musculares lisas. (39)

Modelos animales de injuria vascular, diseñados para el estudio de la hipótesis de respuesta a la injuria, han sugerido que en casos de injuria endotelial la migración y la proliferación de células musculares lisas dependen de su contacto con las células sanguíneas. Cuando el endotelio está injuriado, la falta de sus efectos inhibidores del crecimiento, la liberación de factores de crecimiento por parte de las plaquetas, de los monocitos y de las células musculares lisas, sumado a la formación de trombos, proveen el estímulo mitogénico para la proliferación celular y la progresión de la placa aterosclerótica. Fuster y colaboradores consideran que cuando se produce denudación endotelial las plaquetas son excelentes candidatas para promover la migración y la proliferación de las células musculares lisas y que el factor de crecimiento plaquetario (PDGF) es el principal mitógeno, ya que la actividad mitótica declina considerablemente una vez que las plaquetas desaparecen. (40)

Reidy y colaboradores observan, en cambio, que si bien la migración de células musculares lisas hacia la íntima está condicionada a la adhesión plaquetaria y a la secreción de PDGF, su replicación obedece más al factor de crecimiento fibroblástico (bFGF) liberado por las células endoteliales y musculares injuriadas. (41)

Modelos animales de injuria endotelial por balón

mostraron una evolución diferente de la hiperplasia intimal, durante el primer mes, cuando la zona injuriada fue expuesta a ShS elevado o disminuido: los aumentos del flujo y del ShS disminuyeron significativamente la migración de células musculares lisas a la neointima, posiblemente por menor producción de factores de crecimiento a partir de la capa de células musculares en contacto con el flujo. (42) Igual respuesta sobre la proliferación de células musculares lisas y el engrosamiento intimal a ShS elevado y bajo se observó experimentalmente en prótesis vasculares. Estos efectos serían independientes de las plaquetas, ya que la proliferación no sufrió modificaciones cuando éstas habían desaparecido. (43)

Las plaquetas son participantes esenciales en el proceso trombótico, responsable en gran medida de la oclusión vascular aguda o del crecimiento rápido de la placa. En obstrucciones severas por rotura de placas ateromatosas, Falk encontró depósito de plaquetas y trombosis oclusiva. (44)

Forrester considera que el trombo formado ante una disrupción intimal puede seguir tres caminos según las condiciones de flujo: embolizar, ocluir totalmente el vaso o recanalizarse, haciéndose mural y provocando un crecimiento rápido de la placa. (45) Esto último fue observado, entre otros, por Davies y colaboradores, quienes, en pacientes muertos por enfermedad coronaria, encontraron en sus lesiones ateroescleróticas una morfología congruente con estadios repetidos de trombosis y reorganización, lo que sugirió que muchas fisuras se curaban e incorporaban al trombo en forma asintomática. (46)

La relación entre el ShS y el complejo agregación plaquetaria-trombosis no es simple y depende en gran medida de la indemnidad del endotelio vascular. Cuando aumenta el flujo o su velocidad, se produce un aumento en el ShS que induce un incremento en el radio del vaso, para normalizarlo. Si falla esta respuesta vasodilatadora, endotelio-dependiente, en presencia de una estenosis el aumento del ShS podría provocar mayores alteraciones de la laminaridad, injuria endotelial y depósito de plaquetas, los que determinarán un mayor crecimiento de la placa.

En cultivos de células endoteliales se observó que aumentos en el ShS estimulan la producción de prostaciclina PGI₁, la que posee acción antiagregante y vasodilatadora intensa. (47)

In vivo, sobre arterias braquiales de pacientes hipertensos, también se observó una relación inversa entre el ShS elevado y la agregación plaquetaria, un efecto mediado posiblemente por el óxido nítrico. (48)

Exponiendo el subendotelio y las capas más profundas a diferentes valores de SR, Fuster y colaboradores observaron que a bajo SR el depósito de plaquetas fue de una capa simple, mientras que a valo-

res mayores aumentó significativamente, con formación transitoria de trombo. (7) El mismo grupo utilizó la túnica media, como expresión de lesión vascular profunda y la expuso a un SR muy elevado (52.000 s⁻¹) para remedar una estenosis excéntrica severa, observando que el depósito de plaquetas y también de fibrinógeno fueron máximos en el ápex de la estenosis (donde la velocidad es mayor). (49)

Con otros valores de SR (50 s⁻¹; 650 s⁻¹ y 2.600 s⁻¹) para remedar venas, arterias y estenosis, respectivamente, Inauen y colaboradores estudiaron, a través de una cámara de perfusión, la interacción del flujo sanguíneo y subendotelio de conejo y encontraron que el trombo formado a bajo SR estaba constituido casi exclusivamente por fibrina, mientras que a SR elevado, lo era de plaquetas y mixto a SR intermedio. (50) Este resultado es coincidente con la observación de que en estenosis severas las plaquetas se depositan en la zona más crítica y obstruyen aún más la luz, quedando una zona posestenótica de flujo disminuido y bajo ShS que promueve la formación de trombo.

CONCLUSIONES

Los engrosamientos excéntricos de la íntima normal encontrados desde los primeros años de vida en zonas proclives a la separación de flujo, como la pared externa de las bifurcaciones, y el hecho de que en esas mismas regiones se desarrollen con mayor frecuencia las lesiones ateroescleróticas, apoyan la hipótesis de que las alteraciones en las condiciones de laminaridad, la separación de flujo y el bajo ShS tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, ya sea a través de un tiempo de resistencia mayor del colesterol LDL, de los monocitos y las plaquetas, de una arquitectura desordenada de las células endoteliales o promoviendo su disfunción.

El desarrollo de lesiones que protruyen en la luz genera diferentes grados de obstrucción y perpetúa los trastornos en el flujo; ya no se trata de regiones determinadas sino que a éstas se agregan zonas de estenosis y posestenosis donde alternan bruscas elevaciones y descensos en la velocidad y el ShS y se desarrollan flujos turbulentos, alejándose cada vez más de las condiciones ideales.

SUMMARY

RHEOLOGICAL AND BIOMECHANICAL FACTORS INFLUENCING ATHEROSCLEROSIS AND RESTENOSIS. PART ONE

The architecture of the vascular system and the rheologic qualities of blood flow lead to changes in fluid dynamics that require constant adaptations

of the vascular wall. It is known that atherosclerosis lesions develop more frequently around artery bifurcations where blood flow dynamics changes. These observations allowed to establish a relationship between the biomechanical forces, specially shear stress, and the origin and progression of atherosclerosis. Since many years ago, it has been questioned if atherosclerosis predominates at sites of high or low shear stress. In order to understand how the biomechanical forces act in the development and progression of atherosclerosis, basic principles of fluid dynamics, are analyzed, specially those applied to the coronary circulation, and the effects of shear stress on each component of the vascular wall and blood cells are reviewed from the early to the late stages of the disease.

Key words Shear stress - Atherosclerosis - Fluid dynamics

Agradecimiento

Mi agradecimiento a las Dras. Alba A. Carballo y Stella M. Ansaldi por su desinteresada colaboración.

BIBLIOGRAFIA

- Fry D. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradient. *Circ Res* 1968; *XXIII*: 165-197.
- Ross R, Glomset J. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; *295*: 369-377, 420-425.
- Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Arterial wall shear: observation, correlation and proposal of atherogenesis. *Proc R Soc Lond* 1971; *B177*: 109-159.
- Gertz SD, Uretsky G, Wajnberg RS, Navot N, Gotsman MS. Endothelial cell damage and thrombus formation after partial constriction: relevance of the role of coronary artery spasm in the pathogenesis of myocardial infarction. *Circulation* 1981; *63* (3): 476-486.
- Zarins CK, Bomberger RA, Glagov S. Local effects of stenoses: increased flow velocity inhibits atherogenesis. *Circulation* 1981; *64* (Suppl II): 221-227.
- Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S. Carotid bifurcation atherosclerosis, quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circ Res* 1983; *53*: 505-514.
- Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; *77*: 1213-1220.
- Vita JA, Treasure CB, Ganz P, Cox DA, Fish RD, Selwyn AP. Control of shear stress in the epicardial coronary arteries of humans: impairment by atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; *14*: 1193-1199.
- Gertz SD, Roberts WC. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990; *66*: 1368-1372.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Engl J Med* 1986; *314* (8): 488-499.
- Sabbah HN, Khaja F, Hawkins ET, Brymer JF, McFarland TM, Stein P. Relation of atherosclerosis to arterial wall shear in the left anterior descending coronary artery of man. *Am Heart J* 1986; *112*: 453-458.
- Asakura T, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerosis lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 1990; *66*: 1045-1056.
- Taylor KE, Glagov S, Zarins C. Preservation and structural adaptation of endothelium over experimental foam cell lesions. *Arteriosclerosis* 1989; *9*: 881-894.
- Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K, Sacks FM, Pasternak RC, Stone PH y col. Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Arteriosclerosis* 1993; *13*: 310-315.
- Batchelor GK. *En: An introduction to fluid dynamics*. Cambridge University Press, 1967; 302-323.
- Yoganathan AP, Cape EG, Hsing-Wen Sung BS, Williams FP, Jimoh A. Review of hydrodynamic principles for the cardiologist: applications to the study of blood flow and jets by imaging techniques. *J Am Coll Cardiol* 1988; *12* (5): 1344-1353.
- Del Río M, Romero JC. *En: Función Cardiovascular*. Argentina Propulsora Literaria, 1987; 70-74.
- Kane JW, Sterheim MM. *En: Física. Flujo de fluido viscoso*. Reverte 1986; 267-274.
- Young DF. Fluid mechanics of arterial stenosis. *J Biomech Eng* 1979; *101*: 157-175.
- Leveque MJ, Liepsch D, Moravec S, Nerem RM. Correlation of endothelial cell shape and wall shear stress in a stenosed dog aorta. *Arteriosclerosis* 1986; *6*: 220-229.
- Reidy MA, Bowyer DE. Scanning electron microscopy of arteries: the morphology of aortic endothelium in hemodynamically stressed area associated with branches. *Atherosclerosis* 1977; *26*: 181-194.
- Stary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Europ Heart J* 1990; *11*: 3-19.
- Stary HC, Blakenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Wissler R y col. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis - Prone regions. *Circulation* 1992; *85*: 391-405.
- Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Wissler RW y col. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994; *89* (5): 2462-2478.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991; *14* (1): 1-16.
- Mitchinson MJ, Ball RY. Macrophages and atherogenesis. *Lancet* 1987; 146-148.
- Valente AJ, Rozek M, Sprague EA, Schwartz CJ. Mechanisms in intimal monocyte-macrophage recruitment. *Circulation* 1982; *86* (6): II20-II25.
- Sprague EA, Luo J. Prolonged low shear stress flow conditioning of cultured human aortic endothelial cells enhances monocyte adhesion. Monocyte chemotactic protein. 1 and vascular cell adhesion molecule. 1 expression. *Circulation* 1994; *90* (4): I-84 (Resumen).
- Tsao P, Lewis N, Wanf B, Kooke J. Flow-induced nitric oxide monocyte adhesion to endothelial cells. *Circulation* 1994; *90* (4): I-29 (Resumen).
- Ludmer P, Selwyn AP, Shook TL, Wayne R, Alexander RW, Gane P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; *315*: 104-1051.
- McLenachan J, Vita J, Fish D, Treasure C, Cox D, Ganz P. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation* 1990; *82*: 1169-1173.
- Drexler H, Zeiher A, Wollschalger H, Meinertz T, Bonzel T. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation* 1989; *80*: 466-474.
- Cox D, Vita J, Treasure E, Fish D, Alexander R, Ganz P y col. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989; *80*: 458-465.
- Zeiber AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. *Circulation* 1991; *83*: 391-401.
- Ohno M, Gibbons G, Dzau V, Cooke J. Shear stress elevates endothelial cGMP. *Circulation* 1993; *88*: 193-197.
- Scott-Buroen T, Vanhoutte P. The endothelium as a regula-

- tor of vascular smooth muscle proliferation. *Circulation* 1993; 87 (Suppl V): 51-55.
37. Luschler T, Boulanger C, Yang Z, Noll G, Dohi Y. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease. *Circulation* 1993; (Suppl V): 36-44.
 38. Sharefkin JB, Diamond SL, Eskin SG, McIntire LV, Dieffenbach CW. Fluid flow decreases pre proendothelium mRNA level and suppresses endothelin-1 peptide release in cultured human endothelial cells. *J Vasc Surg* 1991; 14: 1-9.
 39. Glagov S, Grande SP, XV CP, Giddens DP, Zarins CK. Limited effects of hyperlipidemia on the arterial smooth muscle response to mechanical stress. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Suppl 6): 90-97.
 40. Fuster V, Badimon JJ, Badimon L. Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression. *Circulation* 1992; 86 (Suppl III): 1-11.
 41. Reidy M, Fingerle J, Lindner V. Factors controlling the development of arterial lesions after injury. *Circulation* 1992; 86 (Suppl III): 43-46.
 42. Kohler T, Jawien A. Flow affects development of intimal hyperplasia after arterial injury in rats. *Arteriosclerosis* 1992; 12 (8): 963-971.
 43. Kraiss L, Kirkman T, Kohler T, Zierler B, Clowes A. Shear stress regulates smooth muscle proliferation and neointimal thickening in porous polytetrafluoroethylene grafts. *Arteriosclerosis* 1991; 11 (6): 1844-1852.
 44. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. *Br Heart J* 1983; 50: 127-134.
 45. Forrester J. Intimal disruption and coronary thrombosis: its role in the pathogenesis of human coronary disease. *Am J Cardiol* 1991; 68 (3): 69-77.
 46. Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326 (4): 242-250.
 47. Frangos J, Eskin SG, MacIntire LV, Ives CL. Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Science* 1985; 227: 1477.
 48. Mazeaud M, Levenson J, Le-Quang-Sang KH, Simon A, Devynck M. Platelet aggregation and in vivo shear forces. *Thromb-Haemost* 1994; 71 (1): 26-31.
 49. Mailhal A, Badimon J, Fallon J, Chesebro J, Fuster V, Badimon L y col. Effect of an eccentric severe stenosis on fibrin (ogen) deposition on severely damaged vessel wall in arterial thrombosis. *Circulation* 1994; 90: 988-996.
 50. Inauen W, Baumgartner H, Bombeli T, Haerberli A, Straub W. Dose-and shear rate-dependent effects of heparin on thrombogenesis induced by rabbit aorta subendothelium exposed to flowing human blood. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 607-615.