

Invarianza de las propiedades mecánicas de la pared arterial: análisis *In Vitro* e *In Vivo*

Franco Pessana^{1,2}, Daniel Bia³, Yanina Zócalo³, Leandro Cymberknop¹, Ricardo Armentano^{1,2,3}

¹ Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Buenos Aires, Departamento de Electrónica, Medrano 951, (C1179AAQ) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Universidad Favaloro, Facultad de Ingeniería y Ciencias Exactas y Naturales, Tte. Juan Domingo Perón 3149 (C1198AAG) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Universidad de la República, Facultad de Ciencias Médicas, Av. Gral Flores 2125, Montevideo, Uruguay

franco.pessana@gmail.com

Recibido el 23 de octubre de 2013, aprobado 15 de diciembre de 2013

Resumen

La mecánica arterial, describe el comportamiento estructural y funcional de las arterias y puede caracterizar a varias enfermedades cardiovasculares. El objetivo de este trabajo fue la determinación de la invarianza temporal de las propiedades mecánicas de la pared arterial en el corto plazo, mediante la utilización de un sistema digital adaptativo. Se midieron señales de presión (Konigsberg) y diámetro (Sonomicrometría) en 10 segmentos arteriales frescos y 7 criopreservados (estudio *In Vitro*); en 20 sujetos normotensos y 12 hipertensos sin tratamiento previo (estudio *In Vivo*). Una función de transferencia diámetro/presión fue diseñada para evaluar las propiedades mecánicas usando un modelo lineal autoregresivo. Los resultados mostraron la invarianza temporal al determinar las propiedades mecánicas a partir de un análisis latido a latido (20 a 40 latidos) y mediante el esquema de latido único interpolado. Esta invarianza puede permitir la determinación de las propiedades mecánicas a corto plazo del sistema arterial (en situaciones estables), utilizando el método de latido único interpolado, reduciendo de esta manera tiempos de cálculo y análisis de datos.

PALABRAS CLAVE: PARED ARTERIAL HUMANA – CRIOPRESERVACIÓN – INVARIANZA TEMPORAL – SISTEMA ADAPTATIVO

Abstract

Arterial wall mechanics describes arteries' structural and functional behaviour and it can characterize several cardiovascular diseases. The main objective of this work was the determination of the time invariance arterial – wall properties in the short time using a digital adaptive system. Pressure (Konigsberg) and diameter (sonomicrometry) signals were assessed in 10 fresh artery segments and 7 cryopreserved (*in – vitro* study); in 20 normotensive and healthy humans and in 12 essential hypertensive human without previous treatment (*in – vivo* study). A diameter – pressure transfer function was designed for evaluating the wall dynamics using a linear autoregressive model. Results showed time invariance of wall mechanical properties using a beat to beat analysis (20 to 40 beats) and by means of interpolated beat assessment. This time invariance could improve the assessment of arterial – wall mechanical properties in the shot time (stable situations), by using the one – beat interpolated method and then, reducing time and data analysis.

KEYWORDS: HUMAN ARTERIAL WALL – CRYOPRESERVATION – TIME INVARIANCE – ADAPTIVE SYSTEM

Introducción

La mecánica de la pared arterial, caracteriza el comportamiento estructural y funcional de las arterias y puede explicar muchas enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo, la enfermedad coronaria (coronary heart disease) y la hipertensión [1-5]. Además, las propiedades mecánicas de las arterias pueden describirse en diferentes territorios, incluso aún en venas y en procedimientos de criopreservación [6,7].

Para determinar con exactitud los componentes de la pared arterial (índices de elasticidad, viscosidad y masa, frecuencia de corte de la pared, función de filtrado local, tiempos de arrastre y de relajación entre otros), cuya misión es la de describir su funcionamiento mecánico, son esenciales las determinaciones instantáneas de señales de presión y diámetro arterial [3],[8].

Las grandes arterias, principalmente la aorta y la pulmonar, tienen como función primordial amortiguar las oscilaciones del flujo sanguíneo (producidas por las altas frecuencias de la señal de presión del ventrículo izquierdo y derecho), con la misión de nutrir a los tejidos con un régimen de presiones y flujos constantes. Un régimen pulsátil de presión, de no ser efectivamente amortiguado por las grandes y medianas arterias, podría determinar la erosión prematura de los componentes mecánicos y funcionales de la pared arterial [9,10].

Las propiedades mecánicas de las arterias, así también como su rango dinámico, están gobernados principalmente por la viscosidad parietal (η) asociada íntimamente al músculo liso, la elasticidad parietal (E) relacionada con las fibras elásticas de elastina y colágeno y en menor medida, por la inercia de la pared (M) [11].

La caracterización viscoelástica de la pared arterial es de suma importancia en el análisis de la dinámica del sistema cardiovascular. Sin embargo, existe muy poca información respecto a la variación de las propiedades mecánicas de la pared arterial cuando se evalúa a las mismas a partir de latidos de presión y diámetros promedios (interpolados) o mediante el cálculo instantáneo latido a latido de los mismos.

Este estudio propone un abordaje promedio

(interpolación) e instantáneo (latido a latido), para la determinación de los componentes biomecánicos parietales. Para ello, se utiliza una función de transferencia (diámetro/presión) en el dominio transformado de Laplace (continuo) y de Laurent (discreto). Se utiliza un filtro digital adaptativo con respuesta al impulso infinita de manera tal de mimificar la función de transferencia entre la entrada al sistema arterial (presión) y su salida (diámetro) [4].

El objetivo de este trabajo fue la determinación de la invarianza temporal de las propiedades mecánicas de la pared arterial en el corto plazo, mediante la utilización de una transferencia digital adaptativa. Para ello, se evaluaron 2 grupos. El primero de ellos, consistente en señales de presión y diámetro (*in vitro*) de arterias carótidas frescas (ACF) y criopreservadas (ACC) y el segundo un grupo, arterias carótidas de sujetos masculinos normotensos (ACNT) e hipertensos (ACHT).

Material y métodos

Estudio *In Vitro*

Las ACF y ACC utilizadas en este trabajo, fueron obtenidas con técnicas asépticas durante el protocolo de donación de órganos y tejidos para propósitos de investigación, bajo el programa de trasplantes del Banco Nacional de Órganos y Tejidos de Uruguay [12]. Las mismas, se gestaron a partir de 10 donantes con diagnóstico de muerte cerebral, con edades entre 26–46 años (media = 30,5 años). La isquemia caliente estuvo en el intervalo 4–6 horas. La isquemia fría en todos los casos fue de 4 días. Para cada donante y luego de la extracción, ambas carótidas (izquierda y derecha) fueron lavadas con solución salina y almacenadas a 4°C.

Diseño experimental, criopreservación y descongelamiento

Se establecieron los siguientes grupos:

- Grupo I: segmentos arteriales frescos (n=10).
- Grupo II: segmentos arteriales criopreservados (n=7).

Las ACC usadas en la criopreservación y el descongelamiento (Grupo II) fueron sumergidas en una solución criopreservante con RPMI

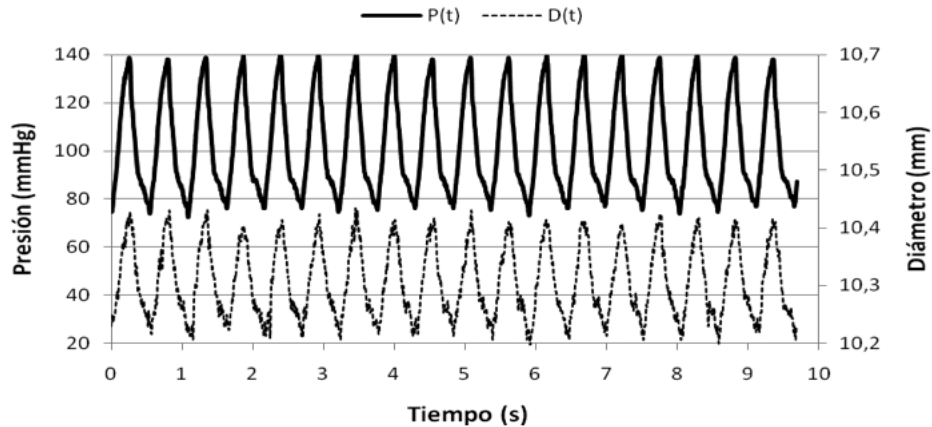


Fig. 1. Señales de presión, $P(t)$ y diámetro arterial, $D(t)$, para una arteria carótida fresca en el estudio *In Vitro*

1640; solución albúmina humana y óxido sulfúrico dimetalizado (OSD), en bolsas crioresistentes y selladas con una máquina térmica dentro de un gabinete de flujo laminar [12,13]. La criopreservación programada fue llevada a cabo mediante un sistema con velocidad de congelamiento programado, con una velocidad media de enfriado de $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ hasta -90°C . Las arterias congeladas fueron almacenadas durante 30 días a -142°C en vapor de nitrógeno líquido. En el último día del período de almacenamiento, los vasos fueron mantenidos a 20°C durante 30 min y luego descongelados en un baño térmico a 40°C durante otros 30 min. Una vez descongelados, el OSD fue removido por aclarado en 4 diluciones al 50%, cada una de 10 min de duración [13,14].

Sistema *In Vitro*

Para la caracterización mecánica, cada segmento arterial fue montado en un sistema de circulación *in-vitro* [15]. Un micro transductor de presión (P), (1200 Hz de respuesta en frecuencia, Konigsberg Instruments, Inc., Pasadena, CA) fue insertado en cada segmento arterial (ACF y ACC) mediante una incisión en la adventicia y en forma paralela a la dirección del flujo en el lumen arterial [15]. Para la medición del diámetro externo (D), fue suturado un par de cristales ultrasónicos (5MHz, 2 mm de diámetro) en la adventicia de los vasos. El tiempo de tránsito de las señales ultrasónicas (1580 m/s) fue convertido a distancia por medio de un sonomicrómetro (1000 Hz de respuesta en frecuencia, Triton Technology Inc. San Diego, CA). La posición óptima de los sensores ultrasónicos fue determinada mediante un oscilos-

copio (modelo 465B, Tektronix), [15]. El transductor de P fue previamente calibrado usando un manómetro digital de mercurio.

Protocolo Experimental

El mismo protocolo experimental fue usado para la caracterización mecánica de las arterias frescas y las criopreservadas y descongeladas. Las señales de P y D de las ACF y ACC fueron adquiridas y grabadas en régimen permanente. En todos los casos, la frecuencia de estiramiento de la bomba fue fijada en 1 Hz (60 lat/min). La bomba, Windkessel y resistencias periféricas de los tubos se regularon para generar una presión de pulso intravascular entre 144 y 68 mmHg, con una presión media de 103 mmHg, de forma tal de reproducir condiciones fisiológicas *in vivo* en las señales de P y D, como puede observarse en la Fig. 1.

Digitalización de datos

Las señales de P and D fueron visualizadas en tiempo real, digitalizadas cada 5 ms (12 bits) y almacenadas para el análisis posterior. Aproximadamente entre 20 y 30 latidos consecutivos fueron adquiridos y analizados bajo una condición de régimen permanente.

Estudio no invasivo *In Vivo*

20 sujetos normotensos (50 ± 13 años; índice de masa corporal (imc) 25 ± 1 kg/m^2) y 12 pacientes con media a moderada hipertensión (51 ± 7 años; imc 27 ± 3 kg/m^2 ; presiones sístolo/diastólicas entre 140–179/90–109 mmHg) y luego de un período de lavado de

4 semanas, fueron incluidos en el presente estudio. Todos los individuos fueron informados y dieron su consentimiento para el mismo, de acuerdo a las directivas del Comité Institucional para Investigación Humana del Hospital Universitario de la Fundación Favaloro.

Los estudios ecocardiográficos se realizaron en tiempo real mediante un ecógrafo ultrasónico en modo B (ATL HDI 5000, Miami Lakes, Florida) [16]. La arteria carótida común izquierda fue examinada con una sonda de 7.5-MHz, a una distancia de 3 cm próxima a la bifurcación del vaso. El haz de ultrasonido fue ajustado perpendicular a la superficie de la pared exterior del vaso de tal manera de obtener 2 líneas ecogénicas paralelas correspondientes al lumen-íntima y media-adventicia. Una vez que estas líneas ecogénicas fueron claramente visibles en el ecógrafo a lo largo de al menos 1 cm del segmento arterial a medir, se adquirió una secuencia de imágenes para la determinación de las formas de onda del diámetro arterial adquirido [16,17].

Las formas de ondas de presión de las arterias carótidas comunes, fueron determinadas con un tonómetro de aplanación (Millar Instruments Inc.) en el mismo lugar donde fue determinado el diámetro, inmediatamente después de la adquisición ecográfica [2],[16]. Las señales de presión instantáneas fueron digitalizadas cada 1 ms (12 bits). La forma de onda de la presión carotídea fue calibrada asignándole a la misma los valores de presión braquial diastólica y media. Se supone en este estudio que la presión media no cambia entre los grandes conductos arteriales y que la presión diastólica (a diferencia de la sistólica), no difiere sustancialmente entre la arteria carótida y braquial [2]. Se adquirió un electrocardiograma de superficie junto con las señales de presión y diámetro, las cuales fueron identificadas de acuerdo al complejo QRS del mismo.

Determinación de las propiedades mecánicas de la pared

Se utilizó un procedimiento computarizado para la determinación del bucle P-D y el cálculo de los parámetros mecánicos de la pared arterial (estudios *In Vitro e In Vivo*), usando un sistema original desarrollado en nuestro laboratorio [5]. Se realizaron 2 tipos de análisis, a saber:

- Análisis I: Procesamiento instantáneo de las

señales de P y D, detectando latidos individuales mediante el uso de derivada primera y segunda junto a umbralamientos.

- Análisis II: Cada uno de los latidos individuales detectados en el Análisis I, fue interpolado a la misma cantidad de puntos (determinada por el latido de menor duración, mediante interpolación con transformada rápida de Fourier). Los latidos interpolados a la misma duración, posteriormente fueron promediados de forma tal de obtener un latido cardíaco promedio único.

Con las señales temporales de P y D obtenidas en los análisis de latidos individuales y promedio, se utilizó un modelo lineal autoregresivo con entrada exógena (MLAE) dado por:

$$D[k] = \sum_{i=0}^{n_x} b_i P[k-i] - \sum_{j=1}^{n_y} a_j D[k-j] \quad (1)$$

siendo D el diámetro estimado, P la presión arterial y a_j y b_i los coeficientes del modelo a ser calculados. Los valores de n_x y n_y definen el orden del modelo.

El MLAE fue aplicado a los datos de entrada-salida (presión-diámetro) para determinar la dinámica del sistema arterial. De esta manera, D se estimó a partir de la entrada a este modelo, utilizando los coeficientes identificados a_j y b_i . Los parámetros para cada uno de los segmentos arteriales fueron estimados utilizando el algoritmo de mínimos cuadrados [18].

Como un caso especial del modelo (1), se consideró un modelo general de tercer orden ($n_x=n_y=3$). Este modelo fue elegido como el de orden medio, de acuerdo al criterio estadístico de Akaike sobre una población completa [19]. Considerando los coeficientes estimados $\{a_j, j=1,\dots,3\}$ y $\{b_i, i=0,\dots,3\}$, la función de transferencia de diámetro/presión (una función de transferencia de complacencia), quedó expresada en el dominio de la transformada Z como:

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

La transformada bilinear inversa fue aplicada a (2) para obtener una función de transferencia continua (desde el plano z al plano s) obteniendo:

$$H_1(s) = \frac{m_3 s^3 + m_2 s^2 + m_1 s + m_0}{n_3 s^3 + n_2 s^2 + n_1 s + n_0} \quad (3)$$

Utilizando la transferencia $H_1(\omega)$, fue factible obtener una medición cuantitativa de la respuesta en frecuencia de la pared arterial se logra usando el ancho de banda de la potencia mitad (frecuencia de corte de 3 dB, f_{3dB}). El mencionado parámetro fue determinado a partir de la dependencia frecuencial entre la presión y el diámetro arterial, usando diagramas de Bode, ampliamente empleada en músculo estriado [20].

El modelo de tercer orden dado por (3), dentro del rango fisiológico, no presenta diferencias si el polo y el cero de más alta frecuencia son eliminados (coeficientes n_3 y m_3 respectivamente). El modelo reducido resulta entonces:

$$H_2(s) = \frac{m_2 s^2 + m_1 s + m_0}{n_2 s^2 + n_1 s + n_0} \quad (4)$$

A partir de este modelo de segundo orden, fue calculada la constante de tiempo de arrastre (τ_A). Ésta fue computada como la inversa del polo dominante ($\omega_p = 2\pi f_p$). De la misma forma, el tiempo de relajación a la deformación (τ_{RD}), fue calculado como la inversa del cero dominante ($\omega_0 = 2\pi f_0$) de $H_2(\omega)$.

Para dar un significado fisiológico a los coefi-

cientes de (4), los ceros fueron ignorados, sin mediar diferencias en el rango fisiológico respecto a (3) y (4). En consecuencia:

$$H_3(s) = \frac{D(s)}{P(s)} = \frac{1}{Ms^2 + \eta s + E} \quad (5)$$

En el dominio temporal continuo, el modelo resultante puede ser mejor entendido y darle un significado fisiológico a los coeficientes del mismo. Estos coeficientes están relacionados con una ecuación diferencial lineal, a coeficientes constantes. Asumiendo que una ecuación diferencial de segundo orden caracteriza la dinámica de la pared arterial, la respuesta en frecuencia está dada por [21]:

$$H_3(s) = \frac{m_0}{n_2 s^2 + n_1 s + n_0} \quad (6)$$

Finalmente, a partir de (5) y (6), pueden determinarse el índice elástico ($E = n_0/m_0$), el índice viscoso ($\eta = n_1/m_0$) y el índice inercial ($M = n_2/m_0$) de la pared arterial.

La Fig. 2. muestra la relación entre las transferencias (3), (4) y (5) que refuerzan la aproximación de la función de transferencia de la pared arterial de (6). En esta figura puede observarse la respuesta en frecuencia del modelo de tercer orden dado por (3), es decir $H_1(\omega)$, la respuesta en frecuencia del modelo de segundo orden con los 2 ceros $H_2(\omega)$ y la respuesta en

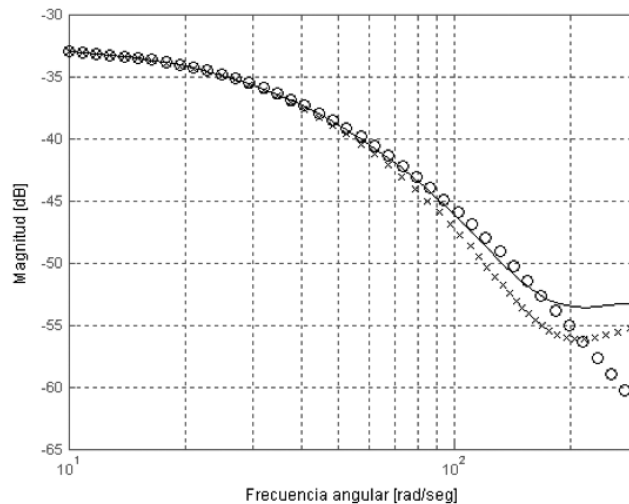


Fig. 2. Línea sólida: gráfico de Bode de amplitud de la aproximación de tercer orden, $H_1(\omega)$. Línea de cruces: gráfico de Bode de amplitud de la aproximación de segundo orden, $H_2(\omega)$. Línea de círculos: gráfico de Bode de amplitud de la respuesta frecuencial de la pared arterial, $H_3(\omega)$. En los tres casos, segmento de arteria carótida fresca. Igual comportamiento presentan las respuestas de fase.

frecuencia de la pared arterial $H_3(\omega)$. Idéntico resultado fue obtenido en todas las arterias del estudio *In Vitro e In Vivo*.

Estadística

Todos los datos fueron expresados con valores medios \pm desvíos estándares. Las diferencias significativas fueron evaluadas mediante un análisis de la varianza (ANOVA), seguidos por test de Bonferroni desapareado, con diferencias significativas con valores de probabilidad de hipótesis nula de $p < 0.05$ mediante el software JMP (SAS NC USA). El análisis de invarianza fue determinado por el coeficiente de variación, resultado de expresar en porcentaje el cociente entre el desvío de una población de datos y su media. La naturaleza del error del MLAE en el procedimiento de adaptación fue realizada con un análisis de correlación y residuos.

Resultados

A continuación, se presentan los resultados del procesamiento de los datos *In Vivo e In Vitro* mediante el modelo adaptativo ARX. Los mismos están ordenados en forma tabular, describiendo en primer lugar los parámetros hemodinámicos y luego los estructurales clasificados en casos particulares y posteriormente toda la población.

En la Tabla 1 pueden observarse los parámetros hemodinámicos de las arterias carótidas *in vitro* (frescas y criopreservadas) como así también la de los pacientes normotensos e hipertensos.

En las Tabla 2 y 3 se representaron los parámetros biomecánicos obtenidos a partir del modelo adaptativo de tercer orden de la pared arterial de las arterias *in vitro e in vivo* respectivamente. Se presenta un caso individual para cada uno de los 4 grupos bajo estudio con el objetivo de evaluar el coeficiente de variación en las mediciones de las propiedades mecánicas de la pared en los diferentes ciclos cardíacos, de las señales de presión y diámetro arterial.

Como puede observarse en la Tabla 2, la primera y cuarta columna muestran los datos biomecánicos obtenidos con el modelo ARX en un latido promedio, tal cual fuera descrito en la sección de material y métodos (sección 2.3). La segunda y quinta columna, muestran el valor medio de los parámetros biomecánicos, obtenidos luego de la detección individual de latidos. La tercera y sexta columna muestran los coeficientes de variación para el cálculo de los parámetros de la pared en las arterias frescas y criopreservadas respectivamente. Puede apreciarse que en ninguno de los casos, el coeficiente de variación supera el

	ACF	ACC	ACNT	ACHT
N (cantidad)	10	7	20	12
PS (mmHg)	144 \pm 6	144 \pm 4	104 \pm 4	146 \pm 5 ^a
PD (mmHg)	68 \pm 5	67 \pm 6	65 \pm 2	88 \pm 2 ^{a,b}
PM (mmHg)	103 \pm 4	102 \pm 4	83 \pm 2	113 \pm 3 ^{a,b}
DM (mm)	8,89 \pm 1,55	9,15 \pm 1,32	6,36 \pm 0,21	7,43 \pm 0,30 ^{a,b}
f_c (lat/min)	60 \pm 1,2	60 \pm 1,1	65 \pm 2	67 \pm 3 ^b
IMC (Kg/m²)			25 \pm 1	27 \pm 3

ACF, ACC, ACHT, ACNT: Arterias carótidas frescas, criopreservadas, de pacientes normotensos e hipertensos respectivamente. **PS, PD, PM:** Presiones sistólica, diastólica y media respectivamente. **DM:** Diámetro medio. **f_c:** Frecuencia cardíaca. **IMC:** Índice de masa corporal.

^a $p < 0.05$ respecto a ACNT

^b $p < 0.05$ respecto a ACF y ACC

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos. Arterias carótidas *In Vitro e In Vivo*

PROYECCIONES - Publicación de investigación y posgrado de la Facultad Regional Buenos Aires

	ACF_p	ACF_I	CV_F	ACC_p	ACC_I	CV_C
Latidos (#)	1	27		1	32	
E (mmHg/mm)	355	361	4,2	365	358	6,2
η (mmHg·s/mm)	6,2	6,5	3,8	7,22	7,02	5,8
M (10⁻² mmHg·s²/mm)	4,7	4,3	8,7	4,95	5,13	7,5
f_{3dB} (Hz)	8,25	8,36	4,6	8,33	8,73	2,3
τ_A (10⁻² s)	1,88	1,56	5,6	1,65	1,52	7,4
τ_{RP} (10⁻² s)	7,24	7,88	6,2	6,8	7,63	5,8

ACF_p, ACC_p: arterias carótidas frescas y criopreservadas con latido promedio interpolado. ACF_I ACC_I: arterias carótidas frescas y criopreservadas con latidos individuales (valores medios). CV_F, CV_C: Coeficiente de variación de arterias frescas y criopreservadas (%). **E**, η , **M**: Índices elástico, viscoso e inercial de la pared arterial. **f_{3dB}**: frecuencia de corte de 3dB del modelo adaptativo de tercer orden. τ_A : tiempo de arrastre. τ_{SR} : tiempo de relajación a la deformación.

Tabla 2. Parámetros biomecánicos. Arterias carótidas *In Vitro*.

	ACNT_p	ACNT_I	CV_NT	ACHT_p	ACHT_I	CV_HT
Latidos (#)	1	23		1	18	
E (mmHg/mm)	92	96	5,4	169	181 ^{a,b}	5,7
η (mmHg·s/mm)	7,03	7,54	4,8	11,45	10,66 ^{a,b}	4,8
M (mmHg·s²/mm)	0,44	0,29	9,3	0,54	0,55 ^a	8,5
f_{3dB} (Hz)	3,27	3,52	3,6	3,22	3,32	3,3
τ_A (10⁻² s)	5,9	4,9	6,6	5,7	5,3 ^{a,b}	6,4
τ_{RP} (10⁻² s)	2,5	2,7	4,3	2,4	3,2	7,3

^a p<0.05 respecto a ACNT_p

^b p<0.05 respecto a ANI_I

Tabla 3. Parámetros biomecánicos. Arterias carótidas *In Vivo*. Caso Individual

10%. Este mismo comportamiento y resultado se presenta en todas arterias bajo estudio (10 frescas y 7 criopreservadas) y se resumen en la Tabla 4 como análisis poblacional.

Los datos correspondientes a la Tabla 3 para un sujeto normotenso y otro hipertenso del grupo bajo estudio, verifican las mismas conclusiones que los datos *in vitro* de la Tabla 2, es decir, los coeficientes de variación de los parámetros mecánicos de la pared arterial de ambos sujetos,

no superan el 10%, Se evidencia así repetitividad e invarianza de las determinaciones latido a latido y la ausencia de significancia estadística respecto a los parámetros mecánicos obtenidos con latido promedio. Similares resultados se obtienen para el resto de los sujetos normotensos y pacientes hipertensos, cuya estadística se resume en la Tabla 5.

En las Tablas 4 y 5, se aprecian los datos generales de toda la población de arterias *In Vitro*

	ACF_p	ACF_I	ACC_p	ACC_I
E (mmHg/mm)	363±145	371±124	373±145	364±123
η (mmHg·s/mm)	6,6±2,1	6,3±1,9	7,58±2,21	7,27±1,85
M (10⁻² mmHg·s²/mm)	4,3±1,5	4,7±1,2	5,14±1,48	5,02±1,75
f_{3dB} (Hz)	8,74±2,5	8,96±2,2	8,56±1,90	8,83±2,10
τ_A (10⁻² s)	1,57±1,08	1,64±0,88	1,87±1,03	1,72±1,27
τ_{RP} (10⁻² s)	7,99±6,11	8,3±42	6,2±4,8	7,43±4,44

ACF_p, ACC_p: arterias carótidas frescas y criopreservadas con latido promedio interpolado. ACF_I, ACC_I: arterias carótidas frescas y criopreservadas con latidos individuales. **E**, **η** , **M**: Índices elástico, viscoso e inercial de la pared arterial. **f_{3dB}**: frecuencia de corte de 3dB del modelo adaptativo de tercer orden. **τ_A** : tiempo de arrastre. **τ_{SR}** : tiempo de relajación a la deformación.

Tabla 4. Parámetros biomecánicos. Arterias carótidas *In Vitro*. Análisis poblacional

	ACNT_p	ACNT_I	ACHT_p	ACHT_I
E (mmHg/mm)	98±31	92±34	169±44	173±47 ^{a,b}
η (mmHg·s/mm)	7.21±3.21	7.44±1.92	11.45±3.92	10.88±2.95 ^{a,b}
M (mmHg·s²/mm)	0.34±0.32	0.38±0.24	0.54±0.32	0.65±0.42 ^a
f_{3dB} (Hz)	3.17±1.33	3.44±1.70	3.22±1.30	3.12±1.12 ^{a,b}
τ_A (10⁻² s)	5.9±0.2	4.9±0.6	5.7±2.1	6.1±1.9 ^{a,b}
τ_{RP} (10⁻² s)	2.5±2.9	2.3±1.85	2.4±1.9	2.2±1.7

ACNT_p, ACHT_p: arterias carótidas paciente normotenso e hipertenso con latido promedio interpolado. ACNT_I, ACHT_I: arterias carótidas pacientes normotensos e hipertensos con latidos individuales. **E**, **η** , **M**: Índices elástico, viscoso e inercial de la pared arterial. **f_{3dB}**: frecuencia de corte de 3dB del modelo adaptativo de tercer orden. **τ_A** : tiempo de arrastre. **τ_{SR}** : tiempo de relajación a la deformación.

Tabla 5. Parámetros biomecánicos. Arterias carótidas *In Vivo*. Análisis poblacional

(frescas y criopreservadas) e *In Vivo* (pacientes normotensos e hipertensos) respectivamente, producto del procesamiento latido a latido del bucle P-D. Los valores medios de los coeficientes de variación para cada uno de los parámetros biomecánicos de los 4 grupos estudiados, no superan el 10% y además evidencian un desvío pequeño indicando homogeneidad en los grupos analizados. Las diferencias significativas observadas en estas tablas están relacionadas con el grupo *In Vivo*, donde se evidencian aumentos significativos ($p < 0.05$) de la elasticidad, viscosidad, masa y función de filtrado local y de la viscosidad de pacientes hipertensos respecto a las arterias.

Discusión

El objetivo del presente trabajo fue la determinación de la invarianza temporal de las propiedades mecánicas de la pared arterial.

Habitualmente, los estudios de propiedades mecánicas arteriales, se realizan empleando 1 solo latido de presión y diámetro, ya sea que se haya adquirido o interpolado a partir de varios latidos, asumiendo la invarianza del análisis individual latido a latido. El estudio de variabilidad de la frecuencia cardíaca en el corto plazo (20 minutos) ha sido tratado previamente, caracterizando al periodo cardíaco

como un proceso estocástico de Poisson [22]. Sin embargo, en un intervalo de tiempo de 20 a 30 segundos, que supone no más de 40 latidos cardíacos, el análisis de la invarianza (o no) de las propiedades mecánicas de la pared, no ha sido reportado previamente.

Para ello, se implementó un estudio consistente en 2 grupos, analizando arterias carótidas comunes. El primer grupo de arterias fue analizado en forma *In Vitro*, con un sistema previamente validado [16], con arterias frescas y arterias criopreservadas durante 3 meses y posteriormente descongeladas, provenientes de donantes cadavéricos. El segundo grupo fue realizado *In Vivo*, con sujetos normotensos y pacientes hipertensos con media a moderada hipertensión establecida. Las señales de presión, diámetro y ECG necesarias para cada uno de los análisis, utilizaron protocolos *In Vitro* e *In Vivo* validados previamente [3],[15].

El estudio de invarianza de las propiedades mecánicas arteriales tuvo en cuenta 2 tipos de análisis. En el primero de ellos, el procesamiento instantáneo de las señales de presión y diámetro, consistió en la detección de latidos individuales, trabajando con datos estadísticos y coeficientes de variación. En el segundo análisis, cada uno de los latidos individuales detectados, fue interpolado a la misma cantidad de puntos y se trabajó con un latido promedio de presión y diámetro.

La determinación de las propiedades mecánicas de las paredes arteriales bajo estudio, fue realizada mediante un filtro adaptativo con respuesta al impulso infinita, denominado modelo lineal autoregresivo con entrada exógena. Se consideró como entrada a este sistema la presión arterial y como salida del mismo al diámetro. El orden del modelo de 3 polos y 3 ceros, $H_1(\omega)$, se seleccionó de acuerdo al criterio de información estadística de Akaike [19]. Dentro del rango fisiológico, la eliminación del cero y polo de alta frecuencia de $H_1(\omega)$ no mostró diferencias con el modelo de 2 polos y 2 ceros $H_2(\omega)$, al igual que la eliminación de los ceros de $H_2(\omega)$, que permitió determinar la biomecánica de la pared, $H_3(\omega)$. La Fig. 2. mostró la ausencia de diferencias significativas entre las 3 funciones de transferencia dentro del rango fisiológico de frecuencias para una arteria particular *In Vitro*, siendo extensivo para las arterias del estudio *In Vivo*. A partir de $H_2(\omega)$

y $H_3(\omega)$, se obtuvieron índices que caracterizaron el comportamiento dinámico: índices de elasticidad (E), viscosidad (η) y masa (M); función de filtrado local (FFL); tiempos de arrastre (τ_A) y relajación a la deformación (τ_{RD}). De la transferencia $H_1(\omega)$ se obtuvo el rango dinámico de la pared, caracterizado por la frecuencia corte de la pared arterial (f_{3dB}).

Las Tablas 2 y 3 mostraron resultados individuales para el estudio *In Vitro* e *In Vivo* respectivamente. Se observaron en todos los parámetros mecánicos analizados, un coeficiente de variación menor al 10%, evidenciando la invarianza en las mediciones para cada uno de los latidos individuales. Asimismo, los valores medios calculados para los latidos analizados, no evidenciaron diferencias significativas respecto a los cálculos realizados con el procedimiento de latido único. Se encontraron diferencias significativas entre los parámetros de arterias de sujetos normotensos y pacientes hipertensos, diferencias mecánicas debidas a la etiología de la enfermedad pero no significativas al ser analizado un grupo con su cálculo de latidos individuales y latido único interpolado.

Las Tablas 4 y 5 mostraron el análisis poblacional de los estudios *In Vitro* e *In Vivo*. También pudo observarse la ausencia de significancia estadística, lo que implica la invarianza de los parámetros mecánicos arteriales cuando se compararon los estudios de latido interpolado con latidos individuales. Las diferencias significativas se observaron al comparar propiedades mecánicas de sujetos normotensos e hipertensos, dado que estos últimos fueron pacientes pre tratamiento y por ende, con todos sus indicadores mecánicos alterados.

Conclusiones

Este estudio sugiere que no existen diferencias significativas en el comportamiento mecánico del sistema arterial, cuando el mismo es analizado latido a latido (dentro del intervalo 20-40 latidos), o bien con un único latido interpolado. Esto permite el análisis de las propiedades mecánicas a corto plazo del sistema arterial, en situaciones estables, utilizando el método de latido único interpolado, necesario cuando el número de pacientes a tratar es elevado y la cantidad de datos a manejar y analizar resultan factibles de ser reducidos.

Referencias

- [1] ARMENTANO, R.L.; BARRA, J.G.; LEVENSON, J.; SIMON, A. y PICHEL, R.H. 1995, "Arterial wall mechanics in conscious dogs. Assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior". *Circ. Res.*, vol. 76, pp. 468-478.
- [2] ARMENTANO, R. L.; MEGNIEN, J.L.; SIMON, A.; BELLENFANT, F.; BARRA, J. y LEVENSON, J., 1995, "Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans". *Hyp.*, vol. 26, pp.48-54.
- [3] ARMENTANO, R. L.; BARRA, J. G.; PESSANA, F.; CRAIEM, D.; GRAF, S.; BIA SANTANA, D. y SÁNCHEZ, R., 2007, "Smart Smooth Muscle Spring Dampers". *IEEE – Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 26 no. 1, pp. 62-70.
- [4] GAMERO, L. G.; ARMENTANO, R. L.; BARRA, J. G.; SIMON, A. y LEVENSON, J., 2001, "Identification of arterial wall dynamics in conscious dogs". *Exp. Phys.*, vol. 86, no. 4, pp. 519-528.
- [5] PESSANA, F.; BIA SANTANA, D.; PÉREZ CAMPOS, H.; CRAIEM, D.; GRAF, S.; ZOCALO, Y.; RISK, M. y ARMENTANO, R. L., 2004, "Dynamics of cryopreserved human carotid arteries". *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 1, pp. 730-733.
- [6] BIA SANTANA, D.; PESSANA, F.; ARMENTANO, R. L.; PÉREZ, H.; GRAF, S.; ZÓCALO, Y.; SALDÍAS, M. y ALVAREZ, I., 2006, "Cryopreservation procedure does not modify human carotid homografts mechanical properties: an isobaric and dynamic analysis. *Cell & Tissue Bank.*; vol. 7 no. 3: pp. 183-194.
- [7] ZOCALO, Y.; PESSANA, F.; BIA SANTANA, D. y ARMENTANO, R. L., 2006, "Regional differences in vein wall dynamics under arterial hemodynamics conditions: comparison with arteries". *Artif. Organs*, vol. 30, no 4, pp. 265-275.
- [8] BIA SANTANA, D.; BARRA, J.G.; GRIGNOLA, J. C.; GINES, F.F. Y ARMENTANO, R. L., 2005, "Pulmonary artery smooth muscle activation attenuates arterial dysfunction during acute pulmonary hypertension". *J. Appl. Physiol.*, vol. 98, pp. 605-613.
- [9] MILNOR, W.K., 1982, "Hemodynamics". Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 56-96.
- [10] NICHOLS, W.W. y O'ROURKE, M.F., 1998, "Mc Donald´s Blood Flow in Arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Fourth Edition".
- [11] FUNG, Y. C., 1981, "Biomechanics". New York: Springer-Verlag.
- [12] I. ALVAREZ, I.; SALDÍAS, M.; WODOWOZ, O.; PÉREZ CAMPOS, H.; MACHIN, D.; SILVA, W.; SUETA, P.; PÉREZ, N. y ACOSTA, M., 2003, "Progress of national multi-tissue bank in uruguay in the international atomic energy agency (IAEA) tissue banking programme". *Cell and Tissue Banking*, vol. 4:pp. 173-178.
- [13] DOUGLAS, M. y MERYMAN, H., 1990, "Cryoprotectant Toxicity and Cryoprotcetant toxicity reduction: In Search of molecular mechanisms". *Cryobiology*, vol. 21: pp. 407-426.
- [14] FAHY, G. M.; JEVY, D. I. y ALI, S. E. , 1987, "Some emerging principles underlying the physical properties, biological actions, and utility of vitrification solutions". *Cryobiology*, vol. 24, pp. 196-213.
- [15] CABRERA FISCHER, E. I.; ARMENTANO, R. L.; PESSANA, F. M.; GRAF, S.; ROMERO, L.; CHRISTEN, A. I.; SIMON, A. y LEVENSON, J., 2002, "Endothelium-dependent arterial wall tone Elasticity modulated by blood viscosity". *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 282, pp. 389–394.
- [16] ARMENTANO, R.L.; BARRA, J. G.; BIA SANTANA, D.; PESSANA, F.; GRAF, S.; CRAIEM, D.; BRAN-DANI, L. M.; BAGLIVO, H. P. y SÁNCHEZ, R.A., 2006, "Smart Damping Modulation of Carotid Wall Energetics in Human Hypertension: Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition". *Hypertension*, vol. 47, vol. 3, pp. 384–390.
- [17] PESSANA, F.; VENIALGO, E.; RUBSTEIN, J. y FURFARO, A., 2010, Assessment of Human Instantaneous Arterial Diameter using B-Mode Ultrasound Imaging and Artificial Neural Networks: Determination of Wall Mechanical Properties. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1: pp 1409 - 1412. ISSN: 0739-5175.
- [18] LJUNG, L., 1999, "System Identification – Theory for the User". 2nd. Edn. Upper Saddle River, NJ, Prentice Hall.
- [19] AKAIKE, H., 1969, "Fitting autoregressive models for prediction". *Ann Inst Stat. Math.*, vol. 21, pp. 243-247.
- [20] DESPLANTEZ, A.; CORNU, C. y GOUBEL, F., 1999, "Viscous properties of human muscle during contraction," *J. Biomech.*, vol. 32, pp. 555-562.
- [21] PETERSON, L. H.; JENSEN, R. E. y PARNELL, J., 1960, "Mechanical properties of arteries in vivo". *Cir. Res.*, vol. 8, pp. 622.
- [22] KUUSELA, T.; SHEPHERD, T. and HIETARINTA, J., 2003, Stochastic model for heart-rate fluctuations. *Phys Rev E* 67, 061904, pp 1-7.