

La adventicia reduce la poscarga dinámica ventricular izquierda mediante mecanismos dependientes de la activación muscular lisa

Daniel Bia^a, Yanina Zócalo^a, Ricardo L. Armentano^{a,b}, Juan Camús^b, Eduardo de Forteza^b y Edmundo Cabrera-Fischer^b

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

^bFacultad de Ingeniería. Ciencias Exactas y Naturales. Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Introducción y objetivos. Las propiedades viscoelásticas y geométricas arteriales determinan la poscarga dinámica ventricular. Factores vasoactivos producidos en la adventicia modulan el tono arterial. Resta por establecer si la adventicia participa en la determinación del valor de poscarga dinámica. El objetivo de este estudio fue caracterizar el papel de la adventicia en la determinación de la poscarga dinámica mediante mecanismos dependientes del músculo liso.

Métodos. La presión, el diámetro y el flujo se midieron en troncos braquiocefálicos ovinos antes y después de extraerles la adventicia, en estudios in vivo con reactividad muscular intacta (n = 8) e in vitro con reactividad muscular abolida (n = 8). Las arterias se estudiaron en condiciones hemodinámicas similares. La poscarga dinámica se caracterizó mediante la respuesta elástica y viscosa arterial, el trabajo elástico y viscoso, la impedancia característica arterial y la velocidad de propagación del pulso. Comparar los estudios in vivo e in vitro permitió caracterizar los cambios en la activación dependientes del músculo.

Resultados. Sólo in vivo la extracción de la adventicia determinó una reducción del diámetro (desde $17,32 \pm 2,02$ hasta $15,46 \pm 1,28$ mm) e incrementos en las respuestas elástica (desde $7,21 \pm 1,39$ hasta $15,59 \pm 3,00 \times 10^6$ dinas \cdot cm⁻²) y viscosa (desde $5,16 \pm 2,04$ hasta $9,87 \pm 2,00 \times 10^5$ dinas \cdot cm⁻²), en los trabajos elástico (desde $6,15 \pm 1,08$ hasta $9,20 \pm 0,76 \times 10^{-2}$ J/m²) y viscoso (desde $11,61 \pm 2,25$ hasta $15,20 \pm 2,37 \times 10^{-3}$ J/m²), en la impedancia arterial (desde $223,97 \pm 136,11$ hasta $396,33 \pm 182,27$ dinas \cdot s \cdot cm⁻³) y velocidad de propagación (desde $397,70 \pm 31,21$ hasta $598,78 \pm 28,04$ cm \cdot s⁻¹) (p < 0,05). El menor diámetro y los aumentos en las respuestas elástica y viscosa evidenciaron la activación muscular.

Conclusiones. La adventicia participaría en el control de la poscarga dinámica ventricular mediante mecanismos dependientes del tono muscular.

Palabras clave: Adventicia. Biología vascular. Fisiología. Hemodinámica. Impedancia arterial. Investigación básica. Músculo liso. Poscarga dinámica.

The Adventitia Reduces Left Ventricular Dynamic Afterload Via Smooth Muscle Activation-Dependent Mechanisms

Introduction and objectives. Ventricular dynamic afterload depends on arterial viscoelastic and geometric properties. Vasoactive factors produced in the adventitia modulate arterial tone. However, it is still not known whether the adventitia is involved in determining the magnitude of the dynamic afterload. The aim of this study was to investigate the role played by the adventitia, via smooth muscle-dependent mechanisms, in determining dynamic afterload.

Methods. The diameter, pressure and flow in brachiocephalic trunks from sheep were measured before and after removal of the adventitia, both in vivo with muscular reactivity preserved (n=8) and in vitro with muscular reactivity abolished (n=8). All studies were performed under similar hemodynamic conditions. Dynamic afterload was determined from elastic and viscous arterial responses, elastic and viscous work, arterial characteristic impedance, and pulse wave velocity. Comparison of in vivo and in vitro findings enabled smooth muscle-dependent changes to be evaluated.

Results. Only in vivo, did removal of the adventitia lead to a reduction in vessel diameter ($17.32 [2.02]$ vs $15.46 [1.28]$ mm) and to increases in elastic ($7.21 [1.39]$ vs $15.59 [3.00] \times 10^6$ dyn.cm⁻²) and viscous ($5.16 [2.04]$ vs $9.87 [2.00] \times 10^5$ dyn.s.cm⁻²) arterial responses, elastic ($6.15 [1.08]$ vs $9.20 [0.76] \times 10^{-2}$ J/m²) and viscous work ($11.61 [2.25]$ vs $15.20 [2.37] \times 10^{-3}$ J/m²), impedance ($223.97 [136.11]$ vs $396.33 [182.27]$ dyn \cdot s \cdot cm⁻³), and pulse wave velocity ($397.70 [31.21]$ vs $598.78 [28.04]$ cm.s⁻¹) (P<.05). The reduction in diameter and the increases in elastic and viscous responses are evidence of muscular activation.

Conclusions. The adventitia may contribute to the control of ventricular dynamic afterload by means of mechanisms dependent on muscular tone.

Key words: Adventitia. Vascular biology. Physiology. Hemodynamics. Arterial impedance. Basic research. Smooth muscle. Dynamic afterload.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

El trabajo fue financiado por el Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA-Uruguay), el Programa: Recursos Humanos de la CSIC-UdelaR (Uruguay) y la Universidad Favaloro (Argentina).

Correspondencia: Dr. D. Bia.
Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina.
Universidad de la República.
Gral. Flores, 2125. 11800 Montevideo. Uruguay.
Correo electrónico: dbia@fmed.edu.uy

Recibido el 19 de septiembre de 2006.

Aceptado para su publicación el 15 de febrero de 2007.

ABREVIATURAS

PDV: poscarga dinámica ventricular.
 TBC: tronco braquiocefálico común.
 VOP: velocidad de la onda del pulso.
 W_E : trabajo elástico.
 W_V : trabajo viscoso.

INTRODUCCIÓN

La poscarga ventricular representa la suma de los factores que se oponen a la eyección ventricular¹. La resistencia vascular periférica, principal determinante de la poscarga, representa el «componente estático o estable» de ésta, mientras que el «componente dinámico o pulsátil» se concentra fundamentalmente en las propiedades geométricas y biomecánicas de las grandes arterias¹⁻³. Las arterias con diámetros reducidos determinan una elevada impedancia a la eyección y, en consecuencia, una mayor poscarga dinámica ventricular (PDV)¹⁻³. Las paredes arteriales con mayores valores de respuesta elástica y viscosa determinan mayor impedancia al flujo, mayor gasto o disipación como calor de energía ventricular al enfrentarse a la viscosidad arterial (trabajo viscoso, W_V), y requieren un mayor gasto energético ventricular para la distensión elástica arterial (trabajo elástico, W_E)¹⁻³. Adicionalmente, un sistema arterial con menores diámetros y elevada respuesta elástica condiciona una elevada velocidad de propagación de ondas del pulso (VOP), incidentes y reflejadas, lo que determina una sumatoria más temprana de estas ondas en las arterias centrales, con el consecuente incremento de la PDV¹. En trabajos previos se ha puesto de manifiesto que en las grandes arterias (p. ej., aorta, carótida), los valores de impedancia al flujo, VOP, respuesta viscosa y elástica, y en consecuencia el W_V y el W_E , pueden ser modulados por el grado de activación del músculo liso vascular²⁻⁴.

Los constituyentes de la pared arterial se disponen en 3 capas: íntima, media y adventicia¹. La media, constituida principalmente por fibras de elastina y colágeno (componentes pasivos) y células musculares (componente activo), es la principal determinante del comportamiento biomecánico arterial^{1,2}. La contribución de la íntima, constituida principalmente por células endoteliales, al comportamiento viscoelástico pasivo arterial se considera prácticamente despreciable¹. Por el contrario, es reconocido que el endotelio regula de forma activa la respuesta viscoelástica arterial mediante la liberación de sustancias relajadoras/constrictoras que modifican el tono muscular^{1,5}. Clásicamente, el papel asignado a la adventicia, constituida principalmente por tejido adiposo, fibras de elastina y colágeno, fibroblastos y macrófagos^{6,7}, ha sido el de una barrera física, que separa las arterias de los restantes tejidos, o una lámina que brinda

soporte mecánico pasivo, lo que limita la sobredistensión^{6,8}. Por el momento se desconoce si la adventicia contribuye mediante acciones dependientes de la reactividad muscular lisa (activamente) a la determinación de las funciones biomecánicas cardiovasculares. En estudios previos se ha demostrado que la adventicia arterial sintetiza y libera factores con efectos vasoactivos, y que dicha capa se encuentra afectada precozmente en arteriopatías que cursan con cambios en las propiedades biomecánicas arteriales⁶⁻¹⁵. Esto indica que la adventicia podría controlar de forma activa las propiedades biomecánicas cardiovasculares y, en consecuencia, la PDV.

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue caracterizar el papel de la adventicia en la determinación de los valores basales de la PDV izquierda, mediante mecanismos dependientes del músculo liso.

MÉTODOS

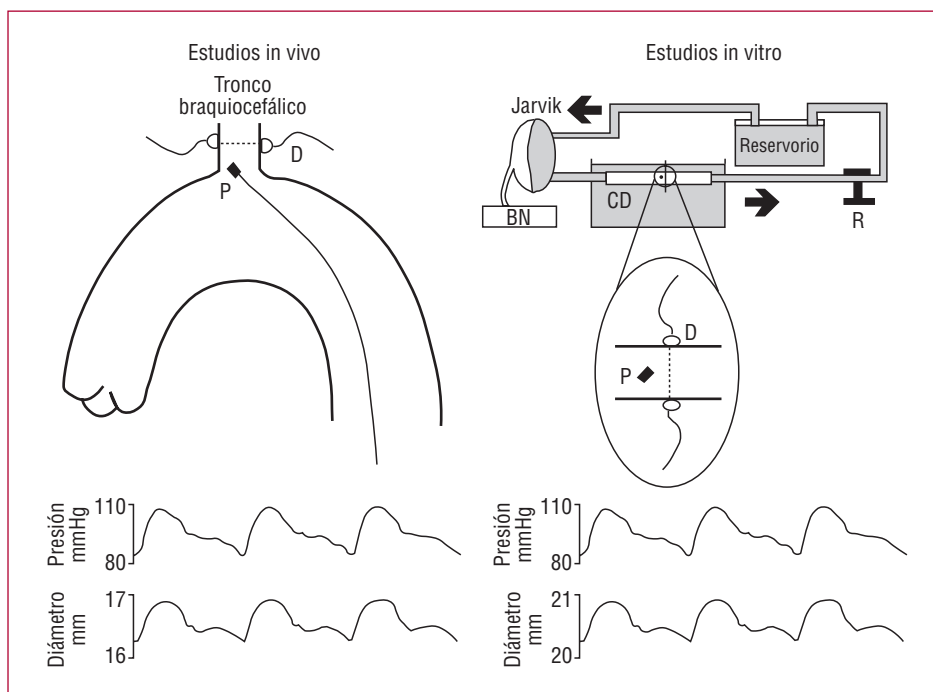
Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con las guías para el cuidado y uso de animales de laboratorio del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH publicación n.º 85-23, revisado en 1996).

Experiencias in vivo

Se incluyeron en el estudio 8 ovejas de raza Corriedale (peso corporal de $30,3 \pm 2,0$ kg). Los animales fueron anestesiados mediante administración intravenosa de tiopental sódico ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). La anestesia se mantuvo mediante halotano (1%), administrado en la cánula dispuesta para la asistencia ventilatoria (Neu-movent 910). La frecuencia ventilatoria y el volumen corriente se ajustaron para mantener la pCO_2 en 35-45 mmHg, el pH en 7,35-7,4, y la $\text{pO}_2 > 80$ mmHg.

El tronco braquiocefálico común (TBC) se abordó mediante una toracotomía y se marcó un segmento de 6 cm de longitud mediante puntos de sutura en sus extremos. Los segmentos se controlaron, en el sentido del flujo, con sensores de flujo, presión y diámetro^{2,16}. El flujo instantáneo se midió con un sensor perivascular (Modelo T206, Transonic Systems Inc, 16A/20A/24A Probes, Ithaca, NY), posicionado alrededor del segmento^{2,16}. Para el registro de presión se utilizó un transductor de estado sólido (Micro Tip, SPC 370 7F, Millar Instruments Inc., Houston, TX, Estados Unidos) introducido por la arteria femoral derecha (fig. 1)¹⁶. El diámetro arterial se registró mediante sonomicrometría (Triton Technology Inc, San Diego, CA, Estados Unidos), para lo cual se utilizó un par de cristales de ultrasonido (5 MHz) (fig. 1)^{2,16}. La visualización de las señales de radiofrecuencia en un osciloscopio (Modelo 465B; Tektronix TOS 220, Tektronix Inc. Beaverton, OR, Estados Unidos) permitió colocar adecuadamente los sensores ultrasónicos. El tiempo de tránsito de la señal ultrasónica ($1.584 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$) se convirtió a dis-

Fig. 1. Izquierda: medición de presión (P) y diámetro (D) en la arteria braquiocefálica ovina mediante estudios in vivo. Derecha: medición de P y D en arteria braquiocefálica ovina mediante estudios in vitro, realizados en un simulador cardiovascular (derecha). BN: bomba neumática; CO: caja del órgano; R: modulador de resistencias.



tancia mediante el sonomicrómetro^{2,16}. La presión, el flujo y el diámetro arterial se registraron durante 30 latidos consecutivos, en estados hemodinámicos estables, antes y después de eliminar la adventicia¹⁶.

En ovejas, la adherencia de la adventicia a los tejidos extravasculares y restantes tejidos vasculares es débil, por lo que su eliminación se realizó fácilmente con un equipo de microdissección¹⁶. Para extraer la adventicia, los sensores de diámetro debieron retirarse temporalmente. Tras extraer la adventicia, los sensores se colocaron de nuevo en el sitio exacto donde se encontraban colocados. Para asegurar esto, la distancia entre el origen del TBC y los sensores fue medida, antes de retirar los sensores y después de su colocación¹⁶.

Al finalizar los experimentos los animales se sacrificaron mediante sobredosis de pentobarbital sódico, seguida de la administración de cloruro de potasio. Para cuantificar la deformación arterial, el diámetro arterial se registró para una presión cercana a 5 mmHg. Finalmente, el segmento de TBC fue pesado (con y sin adventicia) en una balanza de precisión^{2,4,5,16}.

Experiencias in vitro

Ocho ovejas, con características similares a las estudiadas in vivo, fueron incluidas en estos estudios. Una vez anestesiado cada animal, el TBC se abordó mediante una toracotomía y se marcó un segmento de 6 cm de longitud mediante puntos de sutura en sus extremos. Los segmentos se controlaron con sensores de flujo, presión y diámetro^{2,16}. Para el registro de presión se utilizó un transductor de estado sólido (Konigsberg

Instruments, Inc., Pasadena, CA, Estados Unidos) introducido en la arteria mediante una incisión (fig. 1)^{2,4}. Los sensores de flujo y diámetro se colocaron de igual manera que en los experimentos in vivo. Finalizada la colocación de los sensores y una vez sacrificado el animal, el segmento fue retirado de su sitio y colocado en un simulador circulatorio (estudios in vitro) a la longitud existente en la condición in vivo (fig. 1)^{4,5,16}. El simulador circulatorio permitió someter a los segmentos a condiciones hemodinámicas en las que los valores y formas de onda de flujo, presión y frecuencia fueron iguales a las registradas in vivo^{4,5,16,17}. Los segmentos fueron perfundidos con una solución Tyrode oxigenada, con un pH de 7,4 y una temperatura controlada de 37 °C^{4,16}. Tras un período de estabilización (5-10 min) se realizaron registros con y sin adventicia^{4,16}. Al finalizar los experimentos, el diámetro arterial se registró a una presión cercana a 5 mmHg. Finalmente, el segmento fue pesado (con y sin adventicia)^{4,16}.

Análisis de datos

El trabajo elástico o de deformación elástica máxima (W_E), realizado por el ventrículo para distender la arteria, y almacenado en forma de energía potencial en la pared arterial, fue calculado como³:

$$W_E = - \frac{2 \cdot A \cdot E_{pd}}{\pi} \quad (1)$$

donde A es la variación pulsátil del área de sección transversal arterial y E_{pd} es el índice presión-diámetro elástico. El trabajo viscoso o de deformación viscosa

máxima (W_v), realizado por el ventrículo para vencer la resistencia viscosa arterial y disipado en la pared arterial como calor fue calculado como³:

$$W_v = \frac{\omega \cdot V_{pd} \cdot A}{\pi} \quad (2)$$

donde ω es la frecuencia angular ($2 \cdot \pi \cdot$ frecuencia cardiaca), y V_{pd} es el índice presión-diámetro viscoso.

E_{pd} y V_{pd} se calcularon considerando un modelo viscoelástico de Kelvin-Voigt^{2,4,17}. En el modelo la presión total ejercida sobre la pared se distribuye en un elemento representante de la elasticidad (resorte) y otro de la viscosidad (amortiguador) parietal, por lo que puede separarse en un componente elástico y otro viscoso^{2,4,17}:

$$P_{total} = P_{elástica} + P_{viscosa} \quad (3)$$

Reordenando la ecuación, se obtiene:

$$P_{elástica} = P_{total} - P_{viscosa} \quad (4)$$

La $P_{viscosa}$ es proporcional a la derivada primera del diámetro respecto del tiempo:

$$P_{elástica} = P_{total} - V_{pd} \frac{dD}{dt} \quad (5)$$

donde V_{pd} es el índice viscoso y dD/dt la derivada primera del diámetro respecto del tiempo^{2,4,17}.

Se construyó la relación presión-diámetro de cada latido analizado. El área de histéresis de la relación se redujo aumentando en forma iterativa el V_{pd} ^{2,4,17}. Una vez obtenida el área mínima, el incremento iterativo se detuvo y el valor de V_{pd} obtenido se consideró el valor del índice viscoso^{2,4,17}. Seguidamente, a la relación presión-diámetro obtenida una vez eliminada el área de histéresis, denominada elástica pura, se le ajustó la función exponencial^{2,4,17}:

$$P = \alpha \cdot e^{\beta \cdot D} \quad (6)$$

El E_{pd} se calculó como la pendiente de la función en el valor de presión media diastólica^{2,4,17}:

$$E_{pd} = \left. \frac{dP}{dD} \right|_{\text{presión media diastólica}} \quad (7)$$

Módulo elástico incremental y módulo viscoso

El estrés circunferencial (σ) y la deformación (ϵ) vascular se calcularon como^{2,4,16,17}:

$$\sigma = 2P \frac{(R_i \cdot R_e)^2}{R_e^2 - R_i^2} \cdot \frac{1}{R^2} \quad (8)$$

$$\epsilon = \frac{R}{R_0} \quad (9)$$

donde P es presión, R_i y R_e son el radio interno y externo, respectivamente, R es el radio medio [$R = (R_i + R_e)/2$], y R_0 es el radio arterial para una presión cercana a 5 mmHg. Se construyó la relación σ - ϵ de cada latido y mediante un procedimiento similar al descrito, se eliminó el área de histéresis obteniéndose así el módulo viscoso (h)^{2,4,16,17}. A partir de la relación σ - ϵ elástica pura, el módulo elástico incremental (E_{INC}) se calculó como^{2,4,16,17}:

$$E_{INC} = \frac{d\sigma}{d\epsilon} \quad (10)$$

donde $d\sigma$ y $d\epsilon$ son las primeras derivadas respecto del tiempo del estrés y la deformación, respectivamente^{2,4,16,17}. El E_{INC} se calculó para un σ/ϵ correspondiente al valor de estrés medio diastólico^{2,4,16,17}.

Velocidad de onda del pulso e impedancia característica arterial

La VOP fue calculada como^{4,17}:

$$VOP = \frac{E_{INC} \cdot h_m}{2 \cdot R_i \cdot \rho_s} \quad (11)$$

donde h_m es el espesor parietal medio, y ρ_s la densidad sanguínea ($\rho_s = 1,06 \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$).

La impedancia característica arterial (Z_c), fue calculada como¹⁷:

$$Z = \frac{VOP \cdot \rho_s}{AST} \quad (12)$$

donde AST es el área de sección transversal.

Estudios histológicos

Los TBC se sometieron a estudios histológicos para confirmar la integridad de las capas media e íntima^{5,16}. Con este propósito, láminas histológicas (5 μm de espesor), fueron examinadas mediante microscopía, después de ser teñidas con las técnicas hematoxilina-eosina, gomori y orceína.

Estrategia metodológica: estudios in vivo e in vitro en troncos braquiocefálicos

Las experiencias in vivo, realizadas en arterias con reactividad muscular conservada, permitieron analizar el papel de la adventicia en la determinación de la PDV. Para ello se analizaron los cambios existentes en los determinantes de la PDV al eliminar la adventicia.

TABLA 1. Parámetros hemodinámicos

	In vivo con adventicia	In vivo sin adventicia	In vitro con adventicia	In vitro sin adventicia
Presión arterial sistólica (mmHg)	110,21 ± 8,20	112,16 ± 8,15	113,11 ± 4,82	111,04 ± 4,99
Presión arterial diastólica (mmHg)	81,11 ± 5,99	82,11 ± 6,88	83,11 ± 5,01	83,32 ± 4,63
Presión arterial media (mmHg)	93,33 ± 6,71	94,11 ± 6,23	94,37 ± 5,10	93,42 ± 4,45
Frecuencia cardiaca (lat/min)	109,10 ± 7,78	108,69 ± 7,35	110,45 ± 5,01	109,02 ± 5,08
Flujo medio (ml · min ⁻¹)	456,15 ± 33,31	454,32 ± 31,42	456,13 ± 15,11	454,35 ± 12,98

Los datos expresan la media ± desviación estándar.

Para discriminar si los efectos encontrados *in vivo* al eliminar la adventicia fueron provocados por fenómenos dependientes de la relajación o constricción muscular (cambios activos) y/o por la eliminación de una capa de la pared arterial (cambios pasivos o independientes del músculo arterial), se realizaron estudios *in vitro*. Estos estudios permitieron analizar los cambios que se producen en los determinantes de la PDV al eliminar la adventicia, cuando el músculo se ve con reducida capacidad de contraerse o relajarse. La comparación de los resultados de los estudios *in vivo* e *in vitro* permitió discriminar la participación del músculo liso y de fenómenos pasivos en los cambios observados en los determinantes de la PDV. Adicionalmente, teniendo en cuenta que el grado de reactividad muscular es lo único que diferencia los estados *in vivo* e *in vitro* con adventicia intacta, y a los estados *in vivo* e *in vitro* sin adventicia, sus comparaciones permiten caracterizar el papel del músculo liso en la determinación de la PDV, en situaciones con adventicia intacta (condiciones fisiológicas) y en situaciones en las que la adventicia se ha eliminado (p. ej., homoinjertos arteriales a los que se les eliminó o dañó la adventicia durante su disección), respectivamente. Por otra parte, la comparación del estado *in vivo* con adventicia (estado fisiológico normal) y el estado *in vitro* sin adventicia permitió analizar simultáneamente el efecto de la reactividad muscular y de la adventicia *per se* (contribución pasiva) sobre los determinantes del valor basal de PDV.

Para seleccionar la arteria estudiada se tuvo en cuenta que por su localización fuera un importante determinante de la PDV y que a la vez no determinara importantes modificaciones en la dinámica cardiovascular tras extraerle la adventicia. Se seleccionó el TBC, ya que en ovejas es la única arteria que nace del cayado aórtico y se dirige hacia el hemicuerpo anterior, con un diámetro y unos valores de respuestas elástica y viscosa que difieren sólo un 10-15% de los de la aorta ascendente⁴. De esta manera se logró analizar los cambios en la PDV, sin que éstos determinaran modificaciones cardiovasculares que hicieran incomparables los estados con y sin adventicia.

Estadística

Los parámetros se expresaron como media ± desviación estándar. Para cada tipo de estudio (*in vivo* e *in vitro*) se compararon los estados con y sin adventicia mediante test de la t de Student para datos pareados. La comparación de los diferentes grupos entre sí se realizó mediante ANOVA seguido de test de Bonferroni. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los estudios histológicos confirmaron la adecuada eliminación de la adventicia, al confirmar la integridad de la lámina elástica externa y de la media e íntima.

Parámetros hemodinámicos

Los estudios *in vivo* e *in vitro* fueron realizados con similares grados de presión, flujo y frecuencia, lo que permitió realizar comparaciones isobáricas, iso-flujo e isofrecuencia entre los estados experimentales (tabla 1).

Efectos de la eliminación de la adventicia sobre el tono muscular

Las figuras 2 y 3 presentan los parámetros que permitieron evaluar la participación del músculo liso en los cambios biomecánicos provocados por la eliminación de la adventicia. En los estudios *in vivo*, la eliminación de la adventicia determinó la reducción del diámetro (constricción) ($p < 0,05$), mientras que en los estudios *in vitro* la eliminación de la adventicia no modificó el diámetro del TBC. Los segmentos estudiados *in vitro* presentaron mayores diámetros que los estudiados *in vivo* ($p < 0,05$).

En los estudios *in vivo*, la eliminación de la adventicia provocó el incremento del módulo elástico incremental (fig. 2) ($p < 0,05$), mientras que en los estudios *in vitro* no se observaron cambios de respuesta elástica al eliminar la adventicia. Los segmentos con adventicia estudiados *in vitro* presentaron mayor respuesta

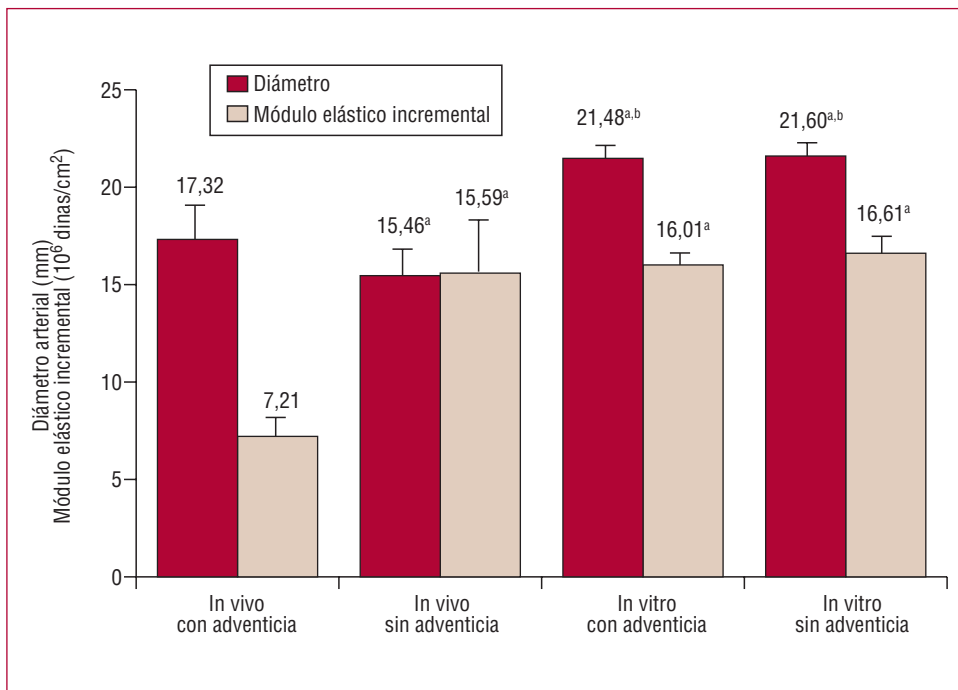


Fig. 2. Diámetro medio y módulo elástico incremental obtenido durante los estudios in vivo e in vitro, con y sin adventicia. Los valores medios se colocaron encima de cada columna. ^a y ^b: $p < 0,05$ respecto in vivo con y sin adventicia, respectivamente. Los datos expresan la media \pm desviación estándar.

elástica que los segmentos con adventicia estudiados in vivo ($p < 0,05$).

Sólo en los estudios in vivo la eliminación de la adventicia determinó el incremento del módulo viscoso (fig. 3) ($p < 0,05$). Las arterias estudiadas in vivo presentaron mayores módulos viscosos que las estudiadas in vitro ($p < 0,05$), lo que pone de manifiesto la dependencia del módulo viscoso con la reactividad muscular (fig. 3).

En los estudios in vivo, el incremento de los módulos elástico y viscoso, y la contracción arterial evidenciaron el incremento del tono muscular (activación muscular) existente al eliminar la adventicia. En los estudios in vitro, la inexistencia de cambios viscoelásticos y/o geométricos provocados al eliminar la adventicia evidenciaron que per se (pasivamente) la adventicia no determina estas características (figs. 2 y 3).

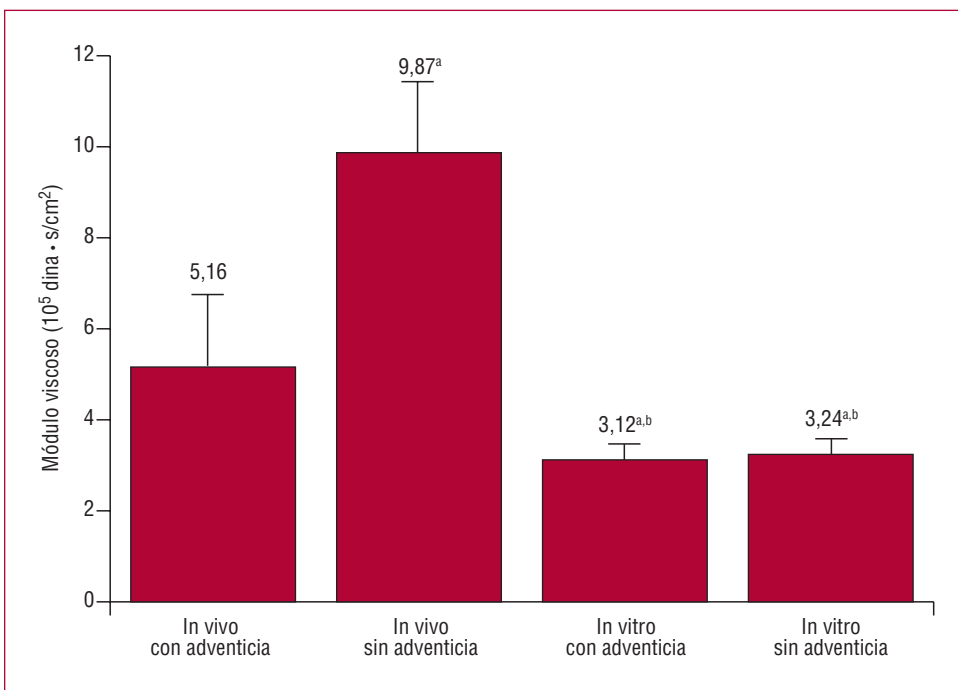


Fig. 3. Módulo viscoso obtenido durante los estudios in vivo e in vitro, con y sin adventicia. Los valores medios se colocaron encima de cada columna. ^a y ^b: $p < 0,05$ respecto in vivo con y sin adventicia, respectivamente. Los datos expresan la media \pm desviación estándar.

Efectos de la eliminación de la adventicia sobre los determinantes de la poscarga dinámica ventricular

La tabla 2 muestra los parámetros que permiten cuantificar la PDV. Sólo en los estudios in vivo, la eliminación de la adventicia determinó cambios en la impedancia arterial, VOP, W_E y W_V ($p < 0,05$) que evidenciaron el incremento en los valores de PDV ($p < 0,05$).

Los segmentos con adventicia estudiados in vivo presentaron menor impedancia arterial, VOP, y W_E que los restantes segmentos, lo que indica la importancia de tener intacta la capa adventicia para mantener reducidos estos determinantes de la PDV ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

El principal resultado obtenido fue que los valores de PDV estaban influidos por la eliminación de la adventicia sólo en los estudios en los que la reactividad muscular estuvo conservada. Esto se evidenció al comprobar que la impedancia arterial, la VOP y el W_E y W_V se incrementaron, después de eliminar la adventicia, únicamente en los experimentos in vivo. Estos resultados permiten postular que la adventicia, en la condición in vivo y durante valores de presión y deformación basales, participaría en la regulación activa de los valores de PDV, y que esto lo llevaría a cabo mediante el control de los valores de respuestas elástica y viscosa, y del diámetro arterial. En estas condiciones, la adventicia mantendría reducida la PDV.

Adicionalmente, nuestros resultados muestran que la acción de la adventicia sobre la PDV requiere que la reactividad muscular esté conservada. En consecuencia, el mecanismo mediante el cual la adventicia controla la PDV sería la activación dependiente del músculo. Esta afirmación se basa en dos hallazgos. Primero, la reducción del diámetro existente in vivo al eliminar la adventicia (fig. 2) sólo pudo estar mediada por la contracción muscular. Si el papel de la adventicia en las condiciones estudiadas fuera limitar la sobredistensión, su eliminación hubiera determinado una dilatación. Segundo, el incremento en las respuestas elástica y viscosa (figs. 2 y 3) evidenciado al eliminar la adventicia en experimentos in vivo demuestra que

hubo activación muscular, ya que las modificaciones agudas de ambas respuestas, durante estados isobáricos, de isoflujo y de isofrecuencia, se asocian con incrementos del tono muscular^{2,3}. La función fisiológica comprobada de la adventicia, mediante la cual mantendría reducido el tono muscular, coincide con la obtenida en trabajos realizados in vitro que han demostrado que los fibroblastos y los adipocitos de la adventicia liberan sustancias vasorrelajadoras⁶⁻¹⁵.

Finalmente, cabe destacar que los resultados de los estudios in vitro permitieron evidenciar que en estados hemodinámicos basales de normopresión y deformación, la adventicia no desempeñaría un papel pasivo significativo en la determinación de la PDV (figs. 2 y 3, tabla 2). En consecuencia, el papel pasivo de la adventicia de limitar la sobredistensión arterial no se ejercería en las condiciones hemodinámicas estudiadas. Estos resultados concuerdan con los de Schulze-Bauer et al¹³, quienes encontraron que durante valores de normopresión, la adventicia presenta una elevada distensibilidad y no limita mecánicamente la distensión arterial, mientras que en valores elevados de presión o distensión la distensibilidad se reduce, limitando en estas condiciones la distensión de la arteria.

Si bien no fue el objetivo central del trabajo analizar los cambios biomecánicos generados por la reducción de la reactividad muscular mediante comparaciones del comportamiento biomecánico de arterias con adventicia intacta o sin adventicia, estudiadas in vivo e in vitro, cabe mencionar que las diferencias encontradas fueron las mencionadas en trabajos previos³.

El papel activo de la adventicia en la determinación de la PDV se evidenció para todos los parámetros calculados (tabla 2). Al respecto, las respuestas elástica y viscosa aumentaron al eliminar la adventicia, lo que determinó el incremento del W_E y W_V que el ventrículo debió efectuar para distender de una manera dependiente de la velocidad el sistema arterial, y así poder eyectar. Un sistema arterial con menor capacidad de dilatarse rápidamente durante la eyección determina una mayor resistencia dinámica a la eyección^{1,2}. Adicionalmente, la mayor rigidez arterial y la vasoconstricción, provocada por la eliminación de la adventicia, determinaron una mayor impedancia al flujo. Por último, los cambios parietales y de la luz arterial determi-

TABLA 2. Parámetros indicadores de poscarga dinámica ventricular

	In vivo con adventicia	In vivo sin adventicia	In vitro con adventicia	In vitro sin adventicia
VOP ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$)	397,70 \pm 31,21	598,78 \pm 28,04 ^a	710,97 \pm 22,79 ^{a,b}	722,57 \pm 49,39 ^{a,b}
Zc ($\text{dinas} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-3}$)	223,97 \pm 136,11	396,33 \pm 182,27 ^a	251,52 \pm 19,87 ^b	254,66 \pm 29,09 ^b
W_E (10^{-2} J/m^2)	6,15 \pm 1,08	9,20 \pm 0,76 ^a	17,97 \pm 4,15 ^{a,b}	18,31 \pm 5,67 ^{a,b}
W_V (10^{-3} J/m^2)	11,61 \pm 2,25	15,20 \pm 2,37 ^a	9,61 \pm 2,51 ^{a,b}	9,55 \pm 2,32 ^{a,b}

VOP: velocidad de onda del pulso; W_E : trabajo elástico; W_V : trabajo viscoso; Zc: impedancia característica.

^a $p < 0,05$ respecto in vivo con adventicia.

^b $p < 0,05$ respecto in vivo sin adventicia.

Los datos expresan la media \pm desviación estándar.

nados por la eliminación de la adventicia determinaron incrementos en la VOP, lo que ocasionaría una llegada temprana de las ondas reflejadas a las arterias centrales (llegada sistólica), con el consecuente incremento en la PDV¹.

Implicaciones clínicas

Mientras el gasto energético ventricular utilizado en vencer el componente estable de la poscarga es considerado un coste necesario y un requisito ineludible para asegurar un flujo continuo en la microcirculación, el gasto energético utilizado en la generación de las características hemodinámicas pulsátiles existentes en las grandes arterias se considera un derroche energético, producto de la incapacidad ventricular para generar flujos continuos y estables¹. Desde esta óptica, las elevadas pulsaciones generadas en cada eyección incrementan de manera ineficiente el trabajo y el consumo de oxígeno ventricular por lo que, para un nivel adecuado de flujo sanguíneo periférico ajustado a la tasa metabólica tisular, la PDV debe ser estrictamente controlada y minimizada¹.

En el control de la PDV participan diferentes mecanismos de corto plazo (latido a latido), «globales» (p. ej., reflejos autonómicos) y «locales» (p. ej., control paracrino endotelio-dependiente) que, mediante la regulación de las propiedades biomecánicas y diámetro arterial, controlan los valores de PDV. Estos mecanismos actúan principalmente controlando el grado de rigidez arterial, cuyos incrementos determinan un aumento del consumo de oxígeno miocárdico y, en consecuencia, del coste energético necesario para mantener estable el volumen de eyección ventricular^{1,18}.

Nuestros resultados demuestran que la adventicia participaría activamente en el control a corto plazo de los valores basales de PDV y, en consecuencia, permiten postular qué alteraciones de la adventicia podrían modificar los valores de PDV. Al respecto, recientemente se ha incrementado el interés por la adventicia, teniendo en cuenta el resultado de estudios que han relacionado la participación activa de dicha capa en diversas enfermedades cardiovasculares (p. ej., aterosclerosis, reestenosis postangioplastia)^{8,10,12-15}.

Los resultados previos y nuestros resultados nos permiten afirmar que la función de la adventicia debería revalorizarse, quizá de forma similar a lo que ocurrió 3 décadas atrás con el endotelio. En este sentido, así como el endotelio por largo tiempo se consideró una barrera física pasiva entre la pared arterial y la sangre, y hoy se reconoce como un órgano endocrino/paracrino de relevancia en el control de corto plazo del tono muscular, la adventicia podría estar también desempeñando un importante papel en el control del sistema cardiovascular al actuar sobre el músculo arterial. Conceptualmente, nuestros resultados concuerdan

con trabajos recientes que han postulado que la adventicia de vasos sistémicos y pulmonares regula la función vascular, tanto en situaciones fisiológicas como patológicas¹⁰. De manera adicional, nuestros hallazgos y los obtenidos recientemente en trabajos in vitro permiten sustentar el nuevo concepto de que la adventicia actuaría como un centro de procesamiento biológico, el cual recibe e integra información procedente de fuentes externas e internas al segmento arterial y, en consecuencia, libera reguladores clave de la función cardiovascular sistémica y pulmonar¹⁰.

Finalmente, nuestros resultados evidencian que en los estudios vasculares (p. ej., realizados en anillos o tiras) en los que se elimina la adventicia, como forma de manipular más fácilmente el preparado experimental, se podrían estar determinando modificaciones en las propiedades biomecánicas vasculares, lo que podría condicionar conclusiones erróneas acerca de las características biomecánicas vasculares.

CONCLUSIONES

En condiciones fisiológicas, la adventicia regula activamente el diámetro arterial, y las respuestas elástica y viscosa parietales, mediante un mecanismo dependiente del tono muscular, lo que mantiene reducida la impedancia al flujo, el trabajo elástico y el viscoso, y la velocidad de propagación del pulso. De esta manera, la adventicia participaría activamente en la regulación fisiológica de los valores de PDV.

AGRADECIMIENTOS

A Elbio Agote por su contribución durante los experimentos. A Ana Clara Bia Zócalo por su desinteresada participación durante la discusión y escritura del trabajo. A Rosario García (BUQUEBUS) por facilitar los viajes de intercambio científico entre Uruguay y Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nichols W, O'Rourke M. Vascular impedance. En: Nichols W, O'Rourke M, editors. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 5th ed. London: Edward Arnold; 2005. p. 233-67.
2. Bia D, Barra JG, Grignola JC, Ginés FF, Armentano RL. Pulmonary artery smooth muscle activation attenuates arterial dysfunction during acute pulmonary hypertension. *J Appl Physiol*. 2005;98:605-13.
3. Armentano RL, Barra JG, Santana DB, Pessana FM, Graf S, Craiem D, et al. Smart damping modulation of carotid wall energetics in human hypertension: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 2006;47:384-90.
4. Bia D, Aguirre I, Zocalo Y, Devera L, Cabrera-Fischer E, Armentano R. Regional differences in viscosity, elasticity and wall buffering function in systemic arteries: pulse wave analysis of the arterial pressure-diameter relationship. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:167-74.
5. Cabrera-Fischer EI, Armentano RL, Pessana F, Graf S, Romero L, Christen AI, et al. Endothelium-dependent arterial wall tone

- elasticity modulated by blood viscosity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H389-94.
6. González MC, Arribas SM, Molero F, Fernández-Alfonso MS. Effect of removal of adventitia on vascular smooth muscle contraction and relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280:H2876-81.
 7. Gutterman DD. Adventitia-dependent influences on vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999;277:H1265-72.
 8. Rey FE, Pagano PJ. The reactive adventitia. Fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1962-71.
 9. Löhn M, Dubrovskaya G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB.* 2002;16:1057-63.
 10. Kurt R, Stenmark ND, Frid M, Gerasimovskaya E, Das M. Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology.* 2006;21:134-45.
 11. Verlohren S, Dubrovskaya G, Tsang SY, Essin K, Luft FC, Huang Y, et al. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension.* 2004;44:271-6.
 12. Hu Y, Zhang Z, Torsney E, Afzal AR, Davison F, Metzler B, et al. Abundant progenitor cells in the adventitia contribute to atherosclerosis of vein grafts in ApoE-deficient mice. *J Clin Invest.* 2004;113:1258-65.
 13. Schulze-Bauer CA, Regitnig P, Holzapfel GA. Mechanics of the human femoral adventitia including the high-pressure response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H2427-40.
 14. Sartore S, Chiavegato A, Faggini A, Franch R, Puato M, Ausoni S, et al. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling from innocent bystander to active participant. *Circ Res.* 2001;89:1111-21.
 15. Li G, Chen SJ, Oparil S, Chen YF, Thompson JA. Direct in vivo evidence demonstrating neointimal migration of adventitial fibroblasts after balloon injury of rat carotid arteries. *Circulation.* 2000;101:1362-5.
 16. Cabrera-Fischer EI, Bia D, Camus JM, Zócalo Y, De Forteza E, Armentano R. Adventitia-dependent mechanical properties of brachiocephalic ovine arteries in in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol.* 2006;188:103-11.
 17. Bia D, Zócalo Y, Pessana F, Armentano R, Pérez Campos H, Cabrera-Fischer EI, et al. Acoplamiento viscoelástico y funcional entre arterias nativas y homoinjertos arteriales y venosos, frescos y criopreservados. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:679-87.
 18. Kelly RP, Tunin R, Kass DA. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. *Circ Res.* 1992;71:490-502.