

## Hemorreología y microcirculación

### Introducción

La reología es una disciplina científica que se dedica al estudio de la deformación y flujo de la materia o, más precisamente, de los fluidos. La palabra reología proviene del griego, que significa fluir.

Como fluido se entiende toda porción de materia capaz de deformarse continuamente cuando es sujeta a una fuerza o deformación, a diferencia de los sólidos, que no se deforman o sólo se deforman hasta cierto punto. Son fluidos todos los líquidos, los gases y otros materiales de composición más compleja tales como las emulsiones y suspensiones, las pastas y los polímeros fundidos.

La viscosidad es una propiedad de transporte que cuantifica la conductividad de cantidad de movimiento a través de un fluido. Puede también interpretarse como la resistencia que ofrecen los fluidos a ser deformados cuando son sometidos a una fuerza<sup>1</sup>.

En su célebre libro "Principia" publicado en el año 1687, Isaac Newton denominó a la constante de proporcionalidad como viscosidad, expresada por el símbolo  $\eta$  (**eta**). Cuando el comportamiento es puramente viscoso se verifica que la tasa de corte y el esfuerzo son proporcionales. La ley de Newton es la relación constitutiva (o modelo matemático) más sencilla de un fluido viscoso, puesto que una sola función material, la viscosidad, es suficiente para caracterizar su comportamiento; el fluido que no presenta estas propiedades se denomina **no newtoniano**. La Ley de Newton describe bien el comportamiento de los líquidos homogéneos de bajo peso molecular, como el agua, los aceites orgánicos e inorgánicos y todo tipo de soluciones (electrolíticas, de ácidos y de bases), y el de las soluciones poliméricas, emulsiones y suspensiones muy diluidas.

Los principales determinantes de la viscosidad sanguínea son la velocidad de deslizamiento, la viscosidad plasmática, el hematocrito y la deformación y agregación de los hematíes. Refiriéndonos a la viscoelasticidad arterial, a la viscosidad sanguínea se suma la energía elástica desarrollada por la bomba para mantener el flujo<sup>1,2</sup>.

El plasma tiene un comportamiento viscoso de tipo newtoniano. Su viscosidad ( $\eta$ ) es 80% mayor que la del agua (= 1 cP) debido a las proteínas, en particular el fibrinógeno<sup>2</sup>.

La sangre entera posee una  $\eta$  de 3 a 4 cP, pero su comportamiento **no** es newtoniano; el valor de  $\eta$  depende notablemente de la tasa de corte. Las características reológicas de la sangre están determinadas por los eritrocitos en condiciones fisiológicas; patológicamente pueden elevarla los leucocitos y las proteínas (macroglobulinemia, hiperfibrinogenemia).

El volumen total de sangre o **volemia** comprende 8% de la masa corporal (intervalos 7 a 9%, 70 a 80 ml/kg de peso). La densidad de la sangre es, en término medio, 1,055 g/cm<sup>3</sup> (intervalo 1,045 a 1,065 g/cm<sup>3</sup>), y su viscosidad normal de 4 cP (intervalo 3,5 a 5,5 cP), con una tasa de corte de 100. s<sup>-1</sup> o mayor. La unidad de viscosidad el Pa.s (pascal por segundo) aunque es más común el uso del mPa.s (mili Pa.s) o cP (centipoise), los cuales equivalen a la milésima o centésima parte de un Pa.s. De este modo, 1000 cP = 1000 mPa.s = 1 Pa = 10 P. Esta última unidad, el poise (P), es igual a un g/cm.s.

La red vascular arterial consiste en una serie de segmentos aproximadamente cilíndricos. Cuando estos pasan de la aorta a los lechos capilares de los órganos individuales disminuyen su diámetro y longitud y aumenta el número de canales paralelos.

Las funciones múltiples de la sangre se reflejan en su compleja composición. Consta de

una fase fluida, el plasma, y de células o elementos formes. El plasma contiene unos 7 g/dl (intervalo 6 a 8 g/dl) de proteínas y aproximadamente 2 g/dl de diversos solutos de bajo peso molecular, entre ellos cationes y aniones inorgánicos, glucosa, urea, y otras moléculas.

Los elementos formes comprenden **trombocitos, leucocitos y eritrocitos**; las plaquetas y los leucocitos constituyen una fracción muy pequeña de cada volumen de sangre<sup>4</sup>.

La distribución aproximada de la circulación sistémica, el 84% de la volemia, es del 13% en las arterias, un 64% en las venas, un 7% en las arteriolas y capilares, otro 7% en el corazón y un 9% en los vasos pulmonares. El área total de los capilares ramificados es mayor que el área del vaso que los origina.

La velocidad del centro del vaso es mucho más alta que la de las paredes externas, perfil parabólico para la velocidad del flujo laminar.

El flujo tisular está controlado por la modificación de las resistencias vasculares en las pequeñas arterias y arteriolas que modifican su diámetro. El flujo distal a las arteriolas se distribuye de manera pasiva por la red capilar. Dos factores controlan el flujo capilar: las resistencias (resultado de la interacción entre el diámetro y la longitud de los capilares) y la reología (que depende, sobre todo, de la viscosidad de la sangre y de la deformación de los eritrocitos).

Las células más abundantes son los eritrocitos o glóbulos rojos (4 a 6 millones por mm<sup>3</sup> o  $\mu$ l). La sangre puede considerarse como una suspensión de partículas deformables (la mayoría eritrocitos) en un medio viscoso (el plasma). Su principal función es el transporte del oxígeno y del dióxido de carbono, para lo cual contiene una elevada concentración de **hemoglobina**. La fracción porcentual de cada volumen de sangre ocupado por los eritrocitos se

denomina **hematocrito**. En un hematocrito de 40% hay 40 ml de elementos formes por cada 100 ml de sangre. La reología de la sangre o hemorreología (del griego  $\alpha\mu\alpha$ , haima = sangre y  $\rho\epsilon\omega$  rheo = deslizarse, manar, fluir) es la disciplina que estudia las características de la sangre como fluido. Dichas propiedades son complejas, principalmente debido a las características reológicas de los glóbulos rojos. En diversas circunstancias la sangre muestra un comportamiento viscoso no newtoniano<sup>4</sup>.

### Líquidos no newtonianos

El coeficiente de viscosidad dinámica  $\eta$  de un líquido newtoniano es independiente de la tasa de corte (gradiente de velocidad). Muchos líquidos presentan un comportamiento viscoso que se aparta del descrito para los fluidos newtonianos; se los llama “no newtonianos” y su valor de  $\eta$  varía de manera más o menos compleja con la tasa de corte  $\gamma$  o con el tiempo.

Se denomina **plástico** al líquido que requiere un cierto esfuerzo mínimo para comenzar a fluir, es decir que  $\gamma$  es cero por debajo de ese valor umbral. Una vez que comienza a fluir, lo hace con una tasa de corte baja al principio, la cual aumenta para esfuerzos mayores (su coeficiente de viscosidad  $\eta$  disminuye).

Un líquido **pseudoplástico**, al igual que un líquido newtoniano, carece de un valor umbral de  $\sigma$ , pero su coeficiente de viscosidad **aumenta** con la tasa de corte. Los líquidos que contienen partículas sólidas o coloidales, como la leche y la arcilla, muestran este comportamiento. Un líquido **dilatante** también carece de valor umbral de  $\sigma$ , pero a la inversa del caso anterior,  $\eta$  **crece** a medida que aumenta  $\gamma$ ; las arenas movedizas son un ejemplo.

Se denomina **reopéctico** a un fluido cuya viscosidad **aumenta** con el tiempo cuando es sometido a una tasa de corte constante. Se llama **tixotrópico** al líquido cuya viscosidad aparente **disminuye** con el tiempo cuando es sometido a una tasa de corte constante<sup>2</sup>.

### Tasa de corte (gradiente de velocidad)

Puede observarse la enorme variabilidad de la viscosidad sanguínea con la tasa de corte (escala logarítmica). En la sangre normal, la visco-

alidad es muy elevada con tasas de corte próximas a cero, ya que en estas condiciones los eritrocitos están agregados formando *rouleaux*. Si se partiera de tasa **cero**, el comportamiento de la sangre se asemejaría al de tipo plástico (requeriría un esfuerzo umbral para comenzar a fluir), y los eritrocitos comenzarían a desagregarse. Una vez desagregados, la viscosidad disminuye adicionalmente porque los glóbulos rojos que se acumulan en la membrana muestran un movimiento deslizante al modo de la cremallera de un tanque militar, todo lo cual reduce la fricción viscosa. Con tasas de corte de  $10 \text{ s}^{-1}$  y superiores, los eritrocitos sufren una deformación reversible que reduce aún más la viscosidad. Si bien la sangre es una **suspensión** de partículas formes en un medio líquido, a altas tasas de corte los eritrocitos se comportan como gotas de aceite en un medio acuoso, de modo que su reología se parece más a la de una **emulsión**. Por tanto, para tasas de corte entre  $0,01$  y  $100 \text{ s}^{-1}$ , la sangre se comporta como un líquido **dilatante**, y puesto que existe también dependencia temporal en la reducción de la viscosidad, la sangre es **tixotrópica**. A tasas de corte mayores que  $100 \text{ s}^{-1}$ , la viscosidad de la sangre alcanza un valor de 3 a 4 cP, y como en un fluido newtoniano, esa viscosidad ya no varía con incrementos posteriores de tasa. Puede observarse que los eritrocitos hechos experimentalmente rígidos (mediante tratamiento con formaldehído) poseen menor viscosidad que los normales con tasas de corte bajas. Esto se debe a que los eritrocitos rígidos no sufren agregación, aunque su viscosidad es mayor que la de los normales con tasas de corte elevadas, puesto que son incapaces de deformarse. Por otra parte, los eritrocitos normales suspendidos en solución salina tampoco se agregan pero sí pueden deformarse. Por ello la viscosidad de esta suspensión es menor que la de la sangre con bajas tasas de corte y se iguala con la de la sangre normal con tasas de corte elevadas<sup>2</sup>.

La sangre con hematocritos altos adquiere una enorme viscosidad cuando las tasas de corte son bajas. En el intervalo normal de hematocrito, con tasas de  $100 \text{ s}^{-1}$  y superiores, la sangre alcanza una viscosidad de 3 a 4 cP.

Con bajas tasas de corte, la sangre muestra un comportamiento **no newtoniano**, plástico con tasas de corte próximas a cero y dilatante-tixotrópico con tasas mayores. A más de  $100 \text{ s}^{-1}$  no se producen virtualmente cambios en la viscosidad y el comportamiento parece **newtoniano**.

### Escurrecimiento plasmático

Como se notó antes, en condiciones de flujo laminar los eritrocitos tienden a concentrarse en la zona próxima al eje del vaso, con lo que la zona adyacente al endotelio queda virtualmente libre de células. Este efecto es parcialmente responsable de la reducción de la viscosidad con tasas de corte crecientes.

Otro resultado de la disposición axial de los eritrocitos es que las ramas colaterales de una arteria reciben sangre principalmente del borde, relativamente pobre en eritrocitos. Como consecuencia de este efecto, llamado **escurrecimiento plasmático**, el hematocrito de las colaterales es menor que el del vaso principal<sup>5</sup>.

Por otra parte, en algunos lechos vasculares las colaterales tienen almohadillas anatómicas que hacen que la sangre que circula por ellas provenga principalmente del centro (eje) del vaso, lo que probablemente resulta en un hematocrito mayor en la rama colateral.

### Efecto Fåhræus

Robin Fåhræus (1888-1968), patólogo sueco y profesor de la Universidad de Uppsala, realizó estudios pioneros sobre el comportamiento reológico de la sangre y describió dos efectos que llevan su nombre.

Si con un flujo laminar se hace circular por un tubo la sangre proveniente de un reservorio, la concentración de hematíes es menor en el tubo que en el reservorio<sup>5</sup>.

En otras palabras, **el hematocrito del reservorio es mayor que el del tubo**, y el de la sangre que drena del tubo a un recipiente de recolección es similar al del reservorio.

Los eritrocitos se desplazan más rápido que el plasma y su concentración en el vaso (hematocrito del vaso) es inferior al hematocrito sistémico. En las arteriolas y vénulas, el hematocrito relativo (hematocrito en el vaso pequeño dividido el hematocrito de los grandes vasos) es menor que 1, con un valor mínimo en los capilares sistémicos. Efecto Fåhræus-Lindqvist, en vasos pequeños es menor el hematocrito, la capa de plasma ocupa más volumen, aumenta el flujo sanguíneo y hay reducción aparente de la viscosidad en las arteriolas, lo cual reduce la energía necesaria para impulsar los eritrocitos en la microcirculación.

### Efecto sigma

Con una tasa de corte constante, régimen laminar y un hematocrito determinado, la viscosidad de la sangre calculada según la ley de Poiseuille permanece estable para diámetros de tubo **superiores a 1 mm**. En otras palabras, el valor de  $\eta$  es igual en un tubo de 1 mm que en otro de 10 mm. Suele llamarse **viscosidad aparente** al valor de  $\eta$  calculado según la ley de Poiseuille<sup>5</sup>.

Pero la viscosidad aparente **disminuye** de manera no lineal cuando se reduce el diámetro del tubo a valores menores que 300  $\mu\text{m}$ . Este fenómeno es conocido como **efecto Fåhræus-Lindqvist** en honor de quienes lo describieron en 1931 en capilares de vidrio. También se lo conoce como **efecto sigma**.

Existen tres hipótesis principales para explicar el efecto Fåhræus-Lindqvist, que no se excluyen entre sí.

1) **Efecto hidrodinámico de la pared**. Una suspensión de esferas rígidas de radio de-

terminado que circulan por un tubo se comporta como si hubiese una capa libre de partículas en la inmediata vecindad de la pared; el espesor de dicha capa es 30% mayor que ese radio. Puede predecirse que la viscosidad relativa disminuirá en presencia de dicha capa libre de partículas.

2) **Acumulación axial de las partículas** (glóbulos). Como se indicó antes, la presencia de capas que se mueven a diferentes velocidades tiende a desplazar los eritrocitos hacia el eje del vaso, lo cual reduce la viscosidad aparente.

3) **Desviación de la ley de Poiseuille**. Entre los presupuestos para integrar la ecuación de Poiseuille está la existencia de un número de capas concéntricas muy grande (tendiendo a infinito). No obstante, cuando el líquido contiene partículas en suspensión, el espesor de cada capa no puede ser inferior al espesor de las partículas. En este caso, en tubos de diámetro muy pequeño, la viscosidad no resulta de la integral de un número enorme de capas, sino de la **sumatoria** de un número limitado de capas; como el signo de sumatoria es una sigma mayúscula ( $\Sigma$ ), se llamó **efecto sigma** al fenómeno descrito por Fåhræus y Lindqvist<sup>6</sup>.

Es probable que en la explicación del fenómeno intervengan elementos de las tres hipótesis. En todo caso, el efecto sigma es de gran importancia en la microcirculación, ya que permite que una suspensión con alta concentración de partículas (células), como es la sangre, pueda fluir aun con hematocritos elevados.

Por debajo de cierto diámetro crítico, la viscosidad aparente **aumenta** con la reducción del diámetro. Dicho valor crítico es próximo al diámetro del eritrocito. Cuando el diámetro del vaso es similar al del glóbulo rojo o menor (hay capilares de 3  $\mu\text{m}$  de diámetro), el eritrocito debe deformarse para poder atravesarlo, y esto se refleja en un aumento de la viscosidad aparente. Se ha observado experimentalmente que para capilares biológicos de diámetros poco menores que el del eritrocito (6  $\mu\text{m}$ ), la propiedad crítica para que exista flujo es la **deformación** de

este último. Para capilares más pequeños, adquiere importancia la **viscosidad del citosol** de los eritrocitos.

El glóbulo rojo se **deforma y gira en función de la corriente**, lo que lleva a una reducción de la viscosidad a mayores velocidades<sup>7</sup>.

Dado que el espesor de los eritrocitos es definido y próximo a 2,4  $\mu\text{m}$ , en los vasos más finos no existen infinitas capas y la  $\eta$  resulta de la sumatoria de pocas capas. La  $\eta$  aumenta cuando los diámetros son menores que 10  $\mu\text{m}$ , porque los eritrocitos deben deformarse para fluir.

Existen otros tres efectos que no se pueden despreciar y que afectan el modelar del torrente sanguíneo:

La viscosidad plasmática varía en forma importante con la **temperatura** (2% por grado), por lo que es muy distinto analizar el torrente en zonas como el cerebro (caliente) que en los pies (frío).

Los vasos no son cilindros rectos sino “tubos” con **deformaciones** relevantes. Según sus propiedades mecánicas, las paredes de los vasos son en parte elásticas y no rígidas, pudiendo ser **influenciados en forma activa** por movimientos<sup>8</sup>.

El número de Reynolds relaciona la densidad, viscosidad, velocidad y dimensión típica de un fluido. Es pequeño en un flujo laminar y grande en uno turbulento. El número de Reynolds de un problema o situación concreta se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Re} = \frac{\text{velocidad del fluido} \times \text{calibre de los vasos}}{\text{viscosidad del fluido}}$$

### Número de Reynolds

Re > 50000 flujo turbulento

Re  $\approx$  2300-50000 transición

Re < 2300 flujo laminar

La concentración de hemoglobina de los eritrocitos es elevada, pero la  $\eta$  aparente de su citoplasma es 30% menor que la de una disolución de hemoglobina de igual concentración. Además, por las características de su citoesqueleto, los eritrocitos se deforman en forma irreversible según diversos factores<sup>6,7</sup>.

El flujo es turbulento cuando su velocidad es muy alta, cuando el vaso está obstruido, cuando se hace un giro brusco o la sangre pasa por una superficie rugosa. En este caso, la sangre fluye tanto en forma transversal como a lo largo del vaso, formando espirales llamados corrientes de remolino; la resistencia aumenta porque la fricción global del flujo del vaso es mayor. La tendencia a la turbulencia la da el número de Reynolds, y la relación presión-flujo la Ley de Poiseuille.

Diversos factores contribuyen al comportamiento no newtoniano de la sangre. En una sangre en reposo, los eritrocitos se encuentran agregados formando «pilas de monedas» o rouleaux. Para hacerla fluir se requiere un esfuerzo inicial para desagregar los eritrocitos, y la sangre se comporta como un sólido deformable (alta  $\eta$  aparente). A medida que los eritrocitos se desagregan y comienzan a fluir,  $\eta$  disminuye. Cuando se establece un patrón de flujo laminar, los eritrocitos se disponen en las líneas de corriente y tienden a acumularse lo más próximos posible del eje del vaso, lo cual resulta en una disminución adicional de la  $\eta$ .

Otros dos factores reducen adicionalmente  $\eta$ : los eritrocitos se deforman y adquieren una forma más hidrodinámica, y su membrana se desliza a modo de cremallera, lo cual disminuye la fricción.

Para una tasa de corte elevada y constante,  $\eta$  aumenta con el hematocrito de manera no lineal: el aumento es mucho mayor para aquellos superiores al intervalo normal. Por tanto, la policitemia supone un incremento desproporcionado en la viscosidad sanguínea. Con hematocritos superiores a 60%, los eritrocitos se hallan tan agrupados que deben deformarse aun en los vasos grandes.

El aumento de  $\eta$  con el hematocrito puede demostrarse tanto *in vitro* como *in vivo*, pero cuando se compara dicho efecto *in vitro* (en un viscosímetro) con el efecto en un lecho vascular *in vivo*, se observa que  $\eta$  crece más lentamente y alcanza un valor menor en este último caso. Existen tres fenómenos responsables por este hecho.

Los parámetros citados juegan un papel determinante en el comportamiento fisiopatológico de la circulación sanguínea. Hay interés en conocer la relación existente entre el débito sanguíneo en el sistema vascular y los factores hemorreológicos, así como la participación de estos factores en el mecanismo de la formación de la placa de ateroma, en la hemostasia, la trombosis y la vasomotricidad vascular.

La agregación de los glóbulos rojos varía con la velocidad de deslizamiento (cizallamiento), cambiando a baja velocidad de una emulsión de baja viscosidad a una suspensión de alta viscosidad, como en las vénulas poscapilares. La repulsión electrostática del GR es sobrepasada por macromoléculas que permiten la agregación como en los estados inflamatorios con la presencia de proteínas de fase aguda. Esto se evalúa mediante análisis de dispersión de luz obteniendo los índices de agregación de GR<sup>9</sup>.

La "deformabilidad" caracteriza la habilidad del GR de sufrir deformaciones reversibles durante el flujo que dependen de la geometría y la viscosidad del citoplasma celular. Con algunas pruebas se determina el índice de deformación, que es una medida directa de la elipticidad celular y ocurre con un cambio de forma, sin que se modifique el área superficial.

El aumento de la viscosidad sanguínea es una potencialidad trombótica; su posible papel en la etiopatogenia de la enfermedad tromboembólica venosa ha sido exhaustivamente

investigado desde los clásicos trabajos de Dormandy. Sin embargo, la relación existente entre el incremento de la viscosidad sanguínea total, plasmática y relativa con la trombogénesis venosa aún no es del todo conocida<sup>10</sup>. Las teorías aceptadas actualmente son las que conceden a las características del flujo sanguíneo y a su interacción con el endotelio y la pared vascular un papel relevante en la génesis trombótica.

El comportamiento no "newtoniano" de la sangre y, por lo tanto, su variación en función de las tensiones a las que se ve sometida, hacen que la viscosidad sanguínea se incremente conforme disminuye la tensión de cizallamiento. En condiciones de enlentecimiento, la tensión de cizallamiento en el árbol venoso es menor, incrementando la viscosidad sanguínea y la agregación eritrocitaria, lo que a su vez retarda aún más el flujo, creándose así un círculo vicioso. También el disturbio hemorreológico ha sido relacionado con lesiones microcirculatorias ligadas al estasis. La microangiopatía venular, con dilatación y aumento de la permeabilidad capilar, y los fenómenos inflamatorios endotelio-parietales condicionarían la liberación del fibrinógeno y de citoquinas inflamatorias que favorecen el estasis e incluso podrían promover anomalías de la fibrinólisis, aunque la fleboinflamación en la enfermedad tromboembólica venosa es un hallazgo controvertido.

Se ha sugerido la existencia de viscorreceptores vasculares cuya disfunción incrementaría la viscosidad y la resistencia periférica, pero esa existencia aún no ha sido demostrada cabalmente. Por lo tanto, las anormalidades hemorreológicas tienen un origen multifactorial en el que participan fenómenos sanguíneos, plasmáticos, endotelio-parietales y hemodinámicos.

El comportamiento de una corriente líquida a través de una tubería rígida se expresa en la ecuación de Hagen-Poiseuille:

$$Q = (\Delta P \cdot C) / \eta$$

Donde Q indica el volumen de flujo,  $\Delta P$  el gradiente de presión, C la conductancia de la estructura continente y  $\eta$  el coeficiente de vis-



cosidad del líquido. El concepto de conductancia es mejor entendido como la inversa de la resistencia geométrica que ofrece la tubería al paso de la columna de líquido, de modo que:

$$C = \pi r^4 / 8L$$

Siendo  $r$  y  $L$  el radio y la longitud de la tubería continente.

De todo ello se desprende que la facilidad con que la sangre circula por un vaso, o la microcirculación en general, es directamente proporcional a la presión arterial a que se ve sometida y a la anchura del vaso que la contiene, e inversamente proporcional a la longitud y a un factor  $\eta$  determinado por las propiedades del fluido. La agregación de glóbulos rojos también afecta la distribución de los glóbulos blancos y plaquetas (Goldsmith et al. 1999).

Desde el punto de vista reológico, el flujo sanguíneo en el circuito circulatorio puede ser dividido diagramáticamente en tres grandes áreas, de acuerdo con la relación entre el diámetro del vaso sanguíneo y el del eritrocito.

**a. Circulación sistémica:** arterias y venas (calibre del vaso 50 veces mayor que la del eritrocito). Aquí la velocidad de flujo es alta y no hay sustancial diferencia en el comportamiento viscoso de la sangre respecto del plasma libre de células. En este sector se puede visualizar el flujo como láminas líquidas en disposición telescópica que se deslizan unas sobre otras y ejercen una fuerza sobre las células suspendidas, las cuales son progresivamente alargadas y obligadas a rotar sobre sí mismas. Esto provoca una circulación de la membrana alrededor del contenido en forma de oruga de tanque que da origen a un flujo rotatorio del citoplasma.

Otra importante consecuencia de las fuerzas que producen deformación y rotación es la migración de las partículas desde la pared hacia el eje del tubo. Este fenómeno origina una zona de exclusión (plasma libre) en contacto con la pared de aproximadamente  $4 \mu\text{m}$  y un hematocrito máximo en el centro del tubo.

**b. Microcirculación:** arteriolas y vénulas (calibre del vaso entre 1 y 50 veces el del eritrocito). En esta área la adaptación de las partículas al flujo es similar a la descrita para la circulación sistémica, pero los diámetros vasculares son bastante pequeños como para que el espesor de la capa de plasma marginal y la acumulación axial de las células provoquen los máximos efectos.

En la microcirculación, la capa de plasma marginal tiene un espesor relevante en relación con el radio de los vasos, y funciona como una capa lubricadora en la proximidad de las paredes que favorece el deslizamiento y provoca una disminución de la viscosidad sanguínea, fenómeno que se hace más marcado a medida que disminuye el radio vascular.

Pero otro efecto típico de esta área también disminuye la viscosidad cuando decrece ese radio vascular: el plasma, enlentecido en la proximidad de la pared, permanece más tiempo en los vasos que los eritrocitos, acelerados en el flujo axial.

**c. Circulación capilar** (calibre del vaso menor que el del eritrocito). El diámetro promedio del eritrocito es de  $7,3 \mu\text{m}$ , y el de los capilares angostos puede ser inferior a  $3 \mu\text{m}$ . Por lo tanto, para atravesarlo las células deben deformarse extremadamente, lo que logran tomando la forma de babucha o paraguas semicerrado.

Durante el transcurso del capilar, en el eritrocito plegado, la membrana sigue movilizándose alrededor del contenido celular y dando lugar a un efecto de amasado del mismo, de modo que las hemoglobina oxigenada y desoxigenada son permanentemente mezcladas favoreciendo el intercambio de  $\text{O}_2$  con el medio.

Las propiedades del flujo de sangre dependen de la geometría de la red microvascular. Ésta puede constar de algunos o varios miles de vasos, y ser suministrada por una o más arteriolas o arterias, y el drenaje producirse por vénulas y venas. Las redes microvasculares son normalmente tridimensionales. La angioarquitectura y la hemodinámica de dichas redes han sido caracterizadas en muchos órganos y tejidos, entre ellos el músculo esquelético, corazón, cerebro, riñón, hígado, mesenterio, hueso, ojo y algunos tumores donde son altamente especializadas.

El ancho de las capas de un vaso, con excepción de la membrana basal y el endotelio, disminuye con el diámetro del vaso. La luz de una arteriola que se dilata es aproximadamente circular, pero ella puede cambiar cuando se contrae y tomar la forma de una estrella con sección transversal irregular, principalmente debido al abultamiento de las células endoteliales, fibras nerviosas simpáticas particularmente abundantes en las arteriolas, junto a las células de músculo liso. Por lo tanto, las redes microcirculatorias pueden ser descritas como estructuras fractales, con exhibición de autosimilitud. Las propiedades fractales de las redes vasculares en diferentes órganos y tejidos han sido ampliamente exploradas.

Las redes capilares en el músculo esquelético consisten en numerosos canales paralelos, tres a seis capilares derivados de cada arteriola precapilar. Esta ramificación se produce en toda la longitud de la red, y el diámetro es algo mayor en la porción distal de ésta. Aproximadamente el 80% de la caída de presión total entre la aorta y la vena cava se produce en estos vasos. En condiciones normales, la caída de presión a través de la red capilar oscila entre 5-20 mmHg en diferentes lechos vasculares, y depende del número,

longitud y diámetro de las arteriolas. La presión capilar transmural media en la mayoría de los órganos es de aproximadamente 20 mmHg, con variaciones de hasta 45 mmHg en el glomérulo renal y de 4 mmHg en el hígado.

Como en los capilares hay poco músculo liso, su contracción y dilatación son insuficientes. Hay evidencia de que la superficie disponible de intercambio en algunos capilares puede ser regulada por esfínteres precapilares o arteriolas terminales con independencia de flujo.

El lado luminal del endotelio está dotado de un glicocálix superficial —que contiene proteoglicanos, glucoproteínas y glucosaminoglicanos y de casi 1  $\mu\text{m}$  de espesor— que juega un papel importante en la modulación de la resistencia hemodinámica y del hematocrito en el capilar. Dependiendo del caudal, el flujo de sangre en contacto con la pared se enlentece.

Los capilares proporcionan una gran superficie de intercambio, de 70  $\text{m}^2$  en el adulto, y una mínima distancia de difusión; además, el tejido tiene la mejor oportunidad de intercambiar ciertas moléculas y al mismo tiempo oponer una barrera a otras.

La perfusión en la microcirculación se maneja fundamentalmente por los mediadores químicos locales y las propiedades hemorreológicas.

El control de la microcirculación depende de los niveles de Ca en las células del músculo liso, y de los canales de Ca y su relación con los receptores de integrinas<sup>10,11</sup>.

La densidad capilar funcional (DCF) es un parámetro definido mediante microscopia in vivo. Con esta técnica se calcula la perfusión capilar midiendo la longitud total de los capilares por los que transitan los eritrocitos durante 30 segundos (en general 2-5 capilares por unidad de superficie) observada al microscopio, por lo cual la unidad de medida es  $\text{cm}^{-1}$ . La DCF depende de la presión hidrostática capilar, y es independiente de la presión tisular de oxígeno y del transporte de oxígeno, y puede mantenerse dentro de valores fisiológicos, incluso en presencia de una hipotensión arterial sistémica, siempre que no exista una vasoconstricción local. La DCF se mantiene mediante la producción de NO por las células endoteliales. El elemento



fundamental de la producción de NO en las células endoteliales es la tensión de cizallamiento, la que a su vez depende de la viscosidad plasmática en el interior de los capilares. Tanto la fisiología como la fisiopatología de la microcirculación pueden explicar la disociación entre PaO<sub>2</sub> y DaO<sub>2</sub> (parámetros de oxigenación macrocirculatoria) y oxigenación tisular (parámetros de oxigenación microcirculatoria) en los estados de shock<sup>13</sup>.

La transferencia líquida se produce a través de la pared capilar por flujo masivo en canales especializados (acuaporinas) y por las lagunas adyacentes entre las células endoteliales (hendiduras interendoteliales). En los capilares y vénulas, la transferencia de macromoléculas ocurre principalmente por la endocitosis y transcitosis. En el cerebro y el riñón, estructuras especializadas, uniones estrechas previenen o modulan el movimiento de solutos y las moléculas del disolvente.

Las vénulas poscapilares (6-8 µm de calibre) recogen la sangre de los capilares; son simples tubos endoteliales rodeados de una membrana basal que junto con las células del parénquima circundante proporcionan soporte mecánico. En el tejido muscular esquelético, la capa de músculo liso está ausente en las vénulas con un calibre de hasta 50 µm. La red venosa tiene similar ramificación y arquitectura que la red arteriolar, con la diferencia de que los vasos venosos son más numerosos y proporcionalmente más cortos y anchos en distintos segmentos.

La acumulación de los eritrocitos en el centro de la corriente sanguínea hace que la viscosidad sea mayor que en las paredes; la diferencia en la velocidad en el torrente sanguíneo significa que la viscosidad altera el perfil de velocidad de la sangre.

### Parámetros hemorreológicos

Los parámetros más conocidos que caracterizan las propiedades del flujo sanguíneo son la viscosidad sanguínea y la viscosidad plasmática. Ellos dependen de las condiciones del flujo (débito, cizallamiento o gradiente de velocidades) y de factores plasmáticos y celulares, sobre todo eritrocitarios. La viscosidad plasmática varía con la concentración de

proteínas plasmáticas, particularmente de macromoléculas como el fibrinógeno. Éste juega un papel más importante que las inmunoglobulinas y las lipoproteínas en el aumento de la viscosidad plasmática, y es el principal determinante de la viscosidad plasmática y de la agregación eritrocitaria. Estos factores tienen un impacto sobre la viscosidad plasmática superior a la albúmina<sup>2, 13, 14</sup>.

**La viscosidad sanguínea está determinada por la viscosidad plasmática, por la concentración celular de la sangre (hematocrito) y por la deformación y agregación de glóbulos rojos<sup>2</sup>.** La extrema capacidad de deformación de los glóbulos rojos es muy importante en la microcirculación. Sus complejas características viscosas se deben a que es una suspensión de células en una solución electrolito-proteica y, además, a las particularidades tan especiales de las células que la componen.

Se puede medir la viscosidad plasmática, la viscosidad sanguínea y la viscosidad sérica separando el fibrinógeno.

Como en toda suspensión de partículas sólidas en un líquido, la viscosidad sanguínea depende principalmente de la concentración de partículas, es decir, del hematocrito. Pero en comparación con otras suspensiones de igual concentración, la viscosidad sanguínea es extremadamente baja, lo que se explica por las propiedades mecánicas muy particulares de esas células que sólo alteran mínimamente el flujo plasmático y se adaptan pasivamente a la corriente.

En la sangre, la naturaleza consiguió disminuir al mínimo ese rozamiento entre células quitando el núcleo del eritrocito; esto le confiere la habilidad de escurrirse entre los otros glóbulos rojos y adaptarse a las líneas de flujo en lugar de alterarlas, como ocurre con las partículas sólidas.

A una alta velocidad de flujo, la sangre es más fluida que cualquier otra suspensión de partículas sólidas, incluso que las suspensiones de gotas líquidas (aceite en agua) de igual concentración. Esto demuestra que **la fluidez de la sangre se debe directamente a la fácil deformación de los eritrocitos, favorecida por la holgada membrana que los rodea**. Cuando se añaden glóbulos rojos al plasma, la viscosidad sanguínea aumenta logarítmicamente con un incremento lineal en el hematocrito en el intervalo de 20-60%<sup>15</sup>.

Los principales determinantes de la viscosidad sanguínea son la velocidad de deslizamiento, la viscosidad plasmática, el hematocrito, la deformación y la agregación del glóbulo rojo. Debido a la magnitud y complejidad de la microcirculación, en estudios *in vitro* es útil emplear viscosímetros rotacionales y pequeños tubos de vidrio para inferir las propiedades reológicas de la sangre en microvasos. Los viscosímetros, reómetros o medidores de viscoelasticidad **BioProfiler** y **Vilastic-3** (Vilastic Scientific) solamente utilizados con fines de investigación, miden la viscoelasticidad para el flujo oscilatorio en un intervalo de velocidades de corte. Desde la perspectiva de las determinaciones reológicas, la precisión de la medición de este complejo líquido que es la sangre puede ser afectada por la eritrosedimentación y el tamaño y la geometría del sistema de confinamiento de medición.

### Hematocrito

El hematocrito oscila normalmente entre 37 y 48% en las mujeres y 42 a 52% en los varones. Puede observarse que para una tasa de corte determinada, la viscosidad de la sangre aumenta con el hematocrito. Este aumento no es lineal, sino exponencial; la pendiente de la curva de crecimiento es inicialmente poco pronun-

ciada, pero se torna progresivamente más empinada para hematocritos superiores al intervalo normal. La policitemia es una respuesta fisiológica a la disminución en el aporte tisular de oxígeno, pero cuando es excesiva produce un aumento de la viscosidad tal que aumenta el trabajo cardíaco y reduce la perfusión tisular. La dependencia de la viscosidad en el hematocrito se demuestra *in vitro* e *in vivo*. De todos modos, por razones no enteramente comprendidas, el aumento de aquella con el hematocrito es mucho menos acentuado en un lecho vascular que en un viscosímetro.

### Reología del plasma

El plasma sanguíneo presenta un comportamiento viscoso de tipo **newtoniano**. Su viscosidad  $\eta$  es 80% mayor que la del agua. A 37 °C la viscosidad del agua es de aprox. 0,7 cP y la del plasma, en término medio, de 1,22 cP (intervalo normal: 1,10 a 1,35 cP). Esa mayor viscosidad se debe a las **proteínas plasmáticas**<sup>16</sup>.

La siguiente ecuación, propuesta inicialmente por Bayliss en 1952, estima la viscosidad plasmática  $\eta_p$  en función de la viscosidad del agua  $\eta_a$  y la concentración de proteínas:

$$\eta_p = \eta_a / (1 - bC) \quad \text{Ecuación de Bayliss}$$

En esta ecuación,  $b$  es una constante cuyo valor es aproximadamente 0,0064 l/g cuando la concentración de proteínas  $C$  se expresa en g/l.

La ecuación de Bayliss es una aproximación bastante imprecisa, porque la viscosidad del plasma no depende sólo de la concentración de proteínas, sino también de la **calidad** de dichas proteínas. Las proteínas plasmáticas incluyen a la albúmina, las globulinas y el fibrinógeno, cuya contribución relativa a la viscosidad es diferente.

La **albúmina** es la más abundante, entre un 50 y un 60% del total de proteínas. Debido a su forma esferoidal y su tamaño relativamente pequeño (masa 58 kDa), es la que tiene menor influencia relativa sobre la viscosidad. No obstante, por su abundancia, tal contribución dista de ser despreciable.

Las **globulinas** constituyen normalmente cerca del 40% de las proteínas plasmáticas.

Por su mayor tamaño y sus formas más variables, tienen mayor influencia proporcional en la viscosidad plasmática que la albúmina. En el **mieloma múltiple**, la alta concentración de una proteína anormal puede duplicar o triplicar la viscosidad del plasma.

Finalmente, cerca del 5% de la proteína plasmática es **fibrinógeno**. A pesar de su baja concentración, esta proteína de 400 kDa y forma alargada influye grandemente en la viscosidad plasmática. El suero, que carece de fibrinógeno, tiene una viscosidad **20% menor** que el plasma del cual proviene<sup>17</sup>.

La agregación de los glóbulos rojos depende fuertemente de la concentración y naturaleza de las macromoléculas presentes. Con solución salina isotónica en lugar de plasma no se produce agregación. Por tanto, para que este fenómeno ocurra, es necesaria la presencia de **proteínas plasmáticas**, aunque sólo las de moléculas alargadas; la más importante de ellas en condiciones normales es el **fibrinógeno**.

Diversas macromoléculas **sintéticas**, como la polivinilpirrolidona (PVP), el ácido poli-L-glutámico, los dextranos y concentraciones elevadas de **heparina**, favorecen la agregación de los eritrocitos. El dextrán 70 y la PVP 360, a una concentración de sólo 2,6 g/l, tienen un efecto equivalente al de 6 g/l de fibrinógeno. Estos agregantes eritrocitarios difieren entre sí tanto en su peso molecular como en su carga. La PVP 360 y el dextrán 70 son moléculas neutras, mientras que la heparina y el ácido poli-L-glutámico son aniones.

Existen dos hipótesis que intentan explicar la acción de las macromoléculas en el fenómeno de agregación. La más simple sostiene que las macromoléculas filamentosas promueven la agregación cuando se interponen entre los eritrocitos formando **puentes** entre sus membranas que reducen la repulsión electrostática antes mencionada.

Una segunda hipótesis es el llamado **modelo de depleción**, según el cual la **exclusión** de las macromoléculas suspendidas entre dos eritrocitos adyacentes crea un gradiente osmótico que reduce el grado de hidratación de la superficie de los glóbulos y facilita la aposición de las membranas adyacentes. Nó-

tese que el primer modelo (del puente) predice que la agregación será facilitada por una mayor concentración de macromoléculas próximas a la superficie de los eritrocitos, mientras que el modelo de depleción predice exactamente **lo contrario**<sup>18</sup>.

### Reología de los glóbulos rojos (GR)

Los **glóbulos rojos**, partículas de gran tamaño para los vasos capilares, constituyen casi el 50% del volumen de la sangre; **sus propiedades de deformación y capacidad de agregación** los hacen netamente diferentes de las partículas que integran las suspensiones no biológicas. La forma y la **rigidez de los eritrocitos** es regulada por diversos factores: su **geometría** (relación superficie/volumen); su **viscosidad interna** (función de la hemoglobina) y las **propiedades elásticas de la membrana celular** (ATP, calcio, composición lipídica y proteica). bicóncava del eritrocito en reposo le confiere una configuración especial<sup>2, 19</sup>.

Las proteínas específicas, como la hemoglobina, presentes en forma libre en la linfa hemática optimizan el transporte de O<sub>2</sub>. Las células rojas aumentan la capacidad de transporte, aunque puede haber obstrucción de flujo, especialmente en los territorios terminales.

Los glóbulos rojos primitivos (aves y anfibios) son nucleados, y por ende más grandes y menos deformables, exigiendo que los capilares sean más anchos y necesariamente más espaciados. A igual longitud, un capilar de rana es 16 veces mayor que un capilar de mamífero; en consecuencia, el mismo volumen de sangre que ocupa un capilar en los animales más primitivos se reparte en 16 capilares en el mamífero. Así, en este caso hay un aumento de la superficie de intercambio y una disminución de la distancia entre la sangre y las células tisulares.

Los procesos metabólicos que requieren energía (ATP) en el hematíe son:

- Mantenimiento de los gradientes ( $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ).
- Mantenimiento de los fosfolípidos de membrana.
- Mantenimiento de la hemoglobina ferrosa funcional  $Fe^{++}$ .
- Protección de las proteínas de la oxidación.
- Síntesis del glutatión.

Mediante estas bombas se previene la adversa acumulación de sodio y calcio intracelular con gasto de ATP. Si disminuye el ATP el eritrocito se hidrata por entrada libre de agua, cloro y bicarbonato. La glucosa plasmática es transportada por difusión facilitada mediada por el "transportador de glucosa" (banda 4.5). La glucosa es metabolizada anaerómicamente en la Vía EMH, y el producto final es el ácido láctico.

A diferencia de un fluido, que es deformado permanentemente por fuerzas externas, los glóbulos rojos tienen un comportamiento elástico. Dicho comportamiento no se debe a la matriz lipídica, que por ser fluida es incapaz de recuperar su forma, sino a la existencia de una red o malla de proteínas asociada a la matriz por su cara interna que se denomina **esqueleto de membrana o citoesqueleto** y tiene una simetría hexagonal<sup>20</sup>.

Tanto por sus propiedades mecánicas como por su abundancia, los glóbulos rojos son determinantes **principales** del comportamiento reológico de la sangre. Es notable que ésta conserve su fluidez incluso con hematocritos superiores a 90%, mientras que suspensiones de partículas rígidas se tornan sólidas. Cuando no son sometidos a ninguna fuerza, tienen forma de discos bicóncavos. En el ser humano su diámetro mayor es próximo a 8  $\mu m$

y su espesor varía entre 2  $\mu m$  en el centro y 2,5 o 3  $\mu m$  cerca del borde. Su volumen medio es de 90  $\mu m^3$  (90 fL) y su superficie de 130  $\mu m^2$ .<sup>21</sup>

La evolución ha dotado a los mamíferos de eritrocitos que pierden el núcleo durante su maduración quedando semivacíos. Estas células tienen un menor tamaño, una mayor concentración corpuscular de hemoglobina y una membrana holgada que aumenta notoriamente su deformabilidad. En ausencia de fuerzas externas, toman espontáneamente la forma bicóncava, pero su conformación varía constantemente cuando fluyen y son capaces de plegarse para atravesar con facilidad vasos menores que la mitad de su diámetro.

El glóbulo rojo y la microcirculación son ejemplos de cómo resolver óptimamente una función cuando la estructura se simplifica. La membrana del eritrocito está compuesta por 52% de proteínas, 40% de lípidos y 8% de hidratos de carbono.

Las proteínas de la membrana eritrocitaria están divididas en 2 grupos, integrales y periféricas. Las integrales (glicoforina y proteínas de banda 3) están unidas a la membrana por interacciones hidrofóbicas con lípidos de la bicapa; una red filamentosa de proteínas (espectrina, actina y sinapsina o proteína 4.1) se ancla a la bicapa por las proteínas integrales.

Las glicoforinas A, B, C y D, que afloran en la superficie y se encuentran intensamente ramificadas, contribuyen a determinar los grupos sanguíneos. La glicoforina A es altamente glicosilada, principalmente en la forma de tetrasacáridos 15-O-glicosídicos. Los dos residuos de ácido siálico (ácido N-actil-neuramínico) son responsables de la fuerza negativa electrostática sobre la membrana del GR; su disminución puede ser importante para la destrucción de eritrocitos senescentes por el sistema retículo-endotelial.

La **hipotermia** perjudica la “deformabilidad” por una transición elastomérica de la hemoglobina y de las proteínas de membrana, como la espectrina. Artmann et al. notaron que al bajar la temperatura de 37°C a 36,4°C sufren un cambio importante para poder pasar por micropipetas<sup>22</sup>.

La banda 3, la más abundante de las proteínas de membrana, contribuye al intercambio de iones cloro y bicarbonato, y es receptor para el *P. falciparum*.

Las bandas 1 y 2 de la **espectrina**, la proteína más abundante del esqueleto, se entrelazan y adoptan una estructura helicoidal formada por dos cadenas:  $\alpha$ , de 280 kDa, y  $\beta$ , de 260 kDa, unidas extremo con extremo. Dos monómeros,  $\alpha$  y  $\beta$ , de esta proteína se asocian paralelamente para formar un filamento de 200 nm. Las unidades son tetrámeros (dímeros entrelazados en pares). Las cadenas de espectrina forman los segmentos rectos del reticulado. Sus filamentos convergen como los rayos de una rueda en el eje donde hay complejos de otras proteínas, los cuales están anclados a la membrana por filamentos de **actina** (banda 5), asociada a otras pro-

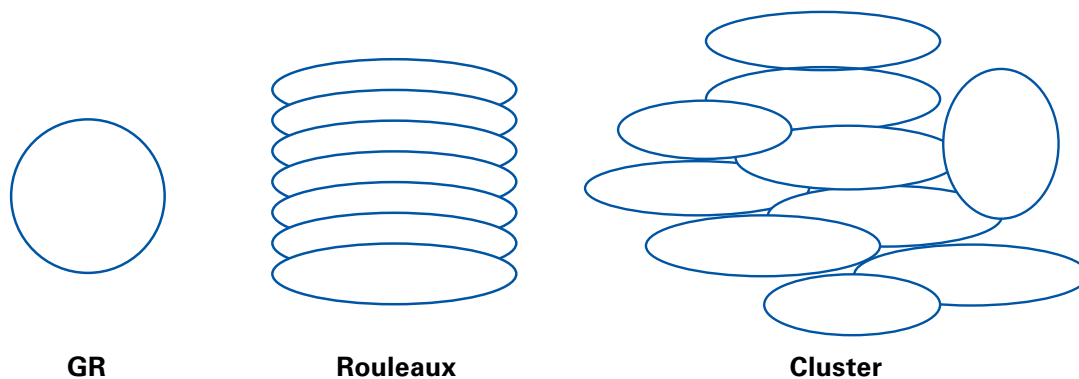
teínas, como **tropomiosina**, **tropomodulina**, **aducina** y **banda 4,1**. Este tipo de complejo está unido a la glicoforina, una proteína integral de la membrana.

En el otro tipo de complejo, la **espectrina** se une a la **ankirina**, que se ancla a la proteína integral de membrana llamada **capnoforina** o **banda 3**, un intercambiador aniónico ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ ) importante en el transporte de  $\text{CO}_2$ <sup>23</sup>. Se estima que en la membrana de cada eritrocito hay cerca de un millón de moléculas de glicoforina y otras tantas de banda 3: casi **dos millones** de sitios de anclaje para la espectrina, algo más de 15000 sitios por cada  $\mu\text{m}^2$  de membrana.

El citoesqueleto así constituido es flexible y a la vez elástico. Cuando el glóbulo rojo se deforma, su citoesqueleto almacena **energía elástica** que permite que la célula recupere la forma de disco bicóncavo cuando dejan de actuar las fuerzas externas.

La agregación eritrocitaria representa la asociación reversible de los glóbulos rojos que tienden tendencia a reunirse por sus caras formando pilas de monedas o *rouleaux*, o formaciones irregulares o *clusters*<sup>2,3,7</sup> (GRAFICO 1).

GRAFICO 1



Cuando el flujo sanguíneo se enlentece, la formación de agregados produce un aumento de la resistencia al flujo que desaparece cuando la corriente sanguínea aumenta. La agregación de los eritrocitos en el plasma es inducida por una interacción compleja entre varios constituyentes: proteínas de alto peso molecular, principalmente fibrinógeno, proteínas de bajo peso molecular y posiblemente otros tipos de moléculas. Este fenómeno se produce cuando las macromoléculas plasmáticas, como el fibrinógeno, forman un puente entre las membranas de los glóbulos rojos. En los vasos donde el flujo sanguíneo es lento (vénu-las) o donde las situaciones patológicas inducen una disminución del débito sanguíneo (luego de una estenosis arterial), los agregados de glóbulos rojos se forman regularmente. Esta agregación juega un gran papel en la viscosidad de la sangre y explica que se produzca la hiperviscosidad sanguínea cuando existe un débito bajo.

La biconcavidad del eritrocito con criterio reológico recuerda que el exceso de superficie le permite deformarse sin que su membrana sea distendida y responder a fuerzas asimétricas con un movimiento de rotación. En un flujo, el eritrocito va tomando formas continuamente cambiantes mientras rota sobre sí mismo, por lo que se desliza con una mínima pérdida de energía por rozamiento (un objeto que rueda se frena mucho menos que cuando se arrastra). Esto favorece su circulación, tanto en los vasos grandes, donde se escurre entre sus pares, como en los capilares, donde sufre la máxima deformación por ser el diámetro del vaso considerablemente menor que el de su forma en reposo<sup>24</sup>.

La agregación eritrocitaria ocupa un destacado papel en la reología sanguínea porque le confiere tixotropía a la sangre. Cuando el

flujo sanguíneo se enlentece, la formación de agregados produce un aumento de la viscosidad; y a la inversa, cuando la corriente sanguínea aumenta, la ruptura de los agregados por el cizallamiento disminuye notablemente la viscosidad.

La viscosidad de la sangre depende de la concentración celular y de las propiedades celulares, de la deformación y la agregación. Como estas últimas variables son dependientes de la velocidad de flujo, la viscosidad también lo es.

En condiciones fisiológicas, la velocidad de flujo es suficientemente elevada como para prever que los eritrocitos circulen desagregados, aunque este pronóstico es dificultoso dada la gran complejidad de la geometría del circuito circulatorio. En las vénulas y pequeñas venas, el esfuerzo de corte o cizallamiento es menor, y por lo tanto mayor la probabilidad de formación de *rouleaux*. A bajas velocidades la sangre cambia de una emulsión de baja viscosidad a una suspensión de alta viscosidad. En estados inflamatorios las proteínas de fase aguda (fibrinógeno, alfa 2-macroglobulina, etc.) aumentan la agregación eritrocitaria.

La forma más simple de medir la agregación de los eritrocitos es determinar la **velocidad de sedimentación globular** (eritrosedimentación), una prueba originalmente propuesta por Robin Fåhræus. **Es un índice de la agregación eritrocitaria; los eritrocitos agregados ofrecen una menor resistencia a la caída gravitacional. Otros métodos de evaluación son la observación microscópica directa de la agregación, como el análisis por dispersión de la luz en suspensiones de GR<sup>25</sup>.**

La influencia del fibrinógeno sobre la velocidad de sedimentación globular explica que ésta aumente en diversos procesos de **daño tisular**, como el infarto de miocardio, la inflamación por infecciones o enfermedades autoinmunes, ciertos tumores y los traumatismos. El fibrinógeno es el principal de los llamados **reactantes de fase aguda**; otras moléculas de esta clase son la proteína C reactiva, la ceruloplasmina, el amiloide sérico A y la haptoglobina.

La mayor o menor tendencia a agregarse depende del **balance** entre los factores que favorecen o dificultan la aparición del fenóme-



no. Entre los inhibidores de la agregación deben mencionarse: 1) la **repulsión electrostática** entre los glóbulos causada por la carga negativa de la superficie del eritrocito, que se debe principalmente a los residuos de ácido siálico de las glicoproteínas de superficie; 2) la **elasticidad de la membrana**, pues la agregación supone cierto grado de deformación de los eritrocitos, y 3) la existencia de flujo y la **tasa de corte** resultante, que tiende a separar los eritrocitos agregados.

Por su parte, los factores que promueven la agregación son una **tasa de corte baja o nula** (estasis) y la presencia de **macromoléculas** en el medio, en especial el fibrinógeno y los factores intrínsecos de los propios eritrocitos<sup>26</sup>.

En condiciones patológicas, por aumento de las proteínas plasmáticas o disminución de la velocidad de circulación puede favorecerse la formación de rouleaux y también su resistencia a desagregarse. La agregación patológica suele provocar obstrucciones por dos mecanismos: a) por formación de redes densas de agregados o grumos de glóbulos rojos resistentes a las fuerzas cizallantes locales, pero más comúnmente b) porque la aglomeración de los glóbulos rojos en el eje del tubo produce la exclusión de los glóbulos blancos y plaquetas que son desplazados de la zona central hacia las paredes del vaso aumentando la probabilidad de su interacción con el endotelio vascular. En los pequeños vasos la marginación es acompañada de adhesión y extravasación de los granulocitos. Esta situación es típica de los procesos inflamatorios y situaciones de bajo flujo (reacción de fase aguda).

En la sepsis se inducen cambios microcirculatorios con pérdida de la densidad capilar funcional, mala distribución y heterogeneidad del flujo, alteraciones en la reactividad microvascular y adherencias células-endotelio.

El comportamiento reológico de los glóbulos rojos es muy dependiente de su metabolismo energético y del ambiente fisicoquímico en que se encuentran.

El incremento como la disminución de las alteraciones de la **osmolaridad plasmática** reducen la deformación de los eritrocitos. En un

medio hipotónico, aumenta el volumen de los glóbulos rojos sin que se incremente su superficie de membrana, tornándolos menos deformables. Por otra parte, en un medio hipertónico la relación superficie/volumen es mayor, pero aumenta la viscosidad del citosol. La deformabilidad también se reduce cuando se eleva la concentración de H<sup>+</sup> (es decir, disminuye el pH).

Existen notables diferencias individuales en la tendencia de los glóbulos rojos a la agregación. En primer lugar, hay diferencias **ontogénicas**: los eritrocitos en humanos de 24 a 28 semanas de gestación muestran escasa tendencia a agregarse, y los de recién nacidos de término poseen menor agregación que los de niños mayores o adultos. Al menos parte de estas diferencias se deben al grado de desarrollo del glicocálix<sup>27</sup>.

Los eritrocitos de diversos adultos sanos muestran diferencias de hasta **cinco veces** en la agregación cuando son suspendidos en el mismo plasma. Se desconocen las razones de esta gran variabilidad, no existiendo correlación entre agregación y volumen medio de los eritrocitos (dentro del intervalo normal) ni grupo sanguíneo ABO o Rh.

Otro factor es la **edad de los glóbulos rojos**. El promedio de vida de un glóbulo rojo es de 120 días, de manera que en cada persona coexisten eritrocitos nuevos y viejos. Con el envejecimiento se produce un aumento de la densidad de los glóbulos, de modo que es posible separarlos por sedimentación. La agregación de los eritrocitos **más viejos** es el **doblo** o mayor que la de los más jóvenes, tanto en el plasma como en disoluciones de fibrinógeno y agentes de agregación sintéticos (PVP, ácido poli-L-glutámico). Se desconoce la razón precisa de esta diferencia, que no es la menor deformación y mayor viscosidad del

citoplasma de los eritrocitos viejos, porque estos factores tienden a **reducir** la agregación, no a incrementarla<sup>27</sup>.

Las mujeres premenopáusicas poseen un mayor recambio de eritrocitos, y por tanto una proporción mayor de eritrocitos jóvenes, más deformables y menos agregables. La influencia de la edad de los eritrocitos explica en parte que las mujeres premenopáusicas posean una viscosidad sanguínea menor que la de los varones de igual edad.

El **colesterol** es una molécula relativamente rígida, presente normalmente en baja concentración en la matriz lipídica de la membrana, compuesta principalmente por fosfolípidos. Una mayor concentración de colesterol **en la membrana** del eritrocito en relación con la concentración de fosfolípidos tiende a disminuir la deformación de los glóbulos rojos. Este efecto no parece ser tan importante como las alteraciones en el esqueleto de la membrana o en la viscosidad del citoplasma. Por otra parte, la **hipertrigliceridemia** aumenta significativamente la viscosidad de la sangre.

En los eritrocitos la síntesis de ATP proviene fundamentalmente de la glucólisis anaerobia; los glóbulos rojos transportan oxígeno pero no lo consumen. Una adecuada provisión de ATP es imprescindible para el funcionamiento de la Na,K-ATPasa y la Ca-ATPasa de la membrana eritrocítica. En los glóbulos rojos existe una correlación positiva entre la concentración intracelular de ATP y la relación de concentración potasio/sodio.

La Ca-ATPasa mantiene activamente la concentración intracelular de calcio iónico (Ca) en el intervalo de 20 a 30 nanomol/l, es decir 50 000 veces menor que la concentración normal de Ca en el plasma (1,25 milimol/l).

Cuando la provisión de ATP es insuficiente, como ocurre en los eritrocitos almacena-

dos, se reduce la deformación de los glóbulos rojos. También ocurre depleción de ATP y disminución de la deformación en eritrocitos almacenados en bancos de sangre por períodos prolongados.

La reducción de la deformación eritrocitaria se asocia frecuentemente con **aumento de la concentración intracelular de Ca**, principalmente porque este ión aumenta la rigidez del citoesqueleto. El mecanismo involucra la unión del Ca a la calmodulina, y la interacción del complejo Ca-calmodulina con el complejo espectrina-actina-banda 4.1. La deformación se recupera cuando se normaliza la concentración intracelular de Ca, y la disminución de la deformación se puede prevenir usando bloqueantes de canales de Ca y con procedimientos destinados a mantener una concentración adecuada de ATP. La concentración intracelular tiende a aumentar con la edad de los eritrocitos, y este fenómeno, junto con alteraciones en el glicocálix (pérdida de residuos de ácido siálico) parece tener un papel importante en la remoción de los eritrocitos envejecidos de la circulación<sup>28</sup>.

Otra agresión que causa aumento de la rigidez, es la mediada por **radicales libres** del tipo de las **especies reactivas del oxígeno** (ERO), como el anión superóxido, el radical hidroxilo o el peróxido de hidrógeno. Aunque dentro de los eritrocitos se generan ERO, en condiciones normales su efecto es limitado por las defensas antioxidantes. En ciertas circunstancias, dichas defensas son superadas y ocurren una serie de efectos, como aumento de la permeabilidad a los cationes, alteraciones en las propiedades de la membrana, oxidación y degradación de proteínas, peroxidación de lípidos, formación de metahemoglobina y ligaduras anormales entre los componentes del citoesqueleto y de la hemoglobina con la espectrina. Esto ocurre, por ejemplo, en la reperfusión consecutiva a la isquemia y en la sepsis, donde se activan los leucocitos polimorfonucleares que generan ERO. Las ERO producen diferentes efectos según sean generadas dentro de los eritrocitos o fuera de ellos. Un exceso de ERO en el medio extracelular afecta principalmente la **agregación**, con una respuesta bifásica. La agregación

es facilitada por el anión superóxido en baja concentración, e inhibida por concentraciones altas. Estos efectos parecen deberse a alteraciones del glicocálix.

Por el contrario, un exceso intracelular de ERO afecta principalmente la “**deformabilidad**”, al menos en parte, por degradación de las proteínas del citoesqueleto, espectrina y capnóforina (banda 3).

El **óxido nítrico** (NO) es otro radical libre, aunque es capaz de **augmentar** la deformación de los eritrocitos. Se genera a partir del aminoácido L-arginina por las sintetasas de óxido nítrico constitutivas. En la circulación, el NO es producido principalmente por el endotelio y posee un poderoso efecto vasodilatador por relajación del músculo liso vascular. En el eritrocito reduce la viscoelasticidad de la membrana de los glóbulos rojos, tornándolos más deformables. La viscosidad de la sangre es uno de los factores fundamentales responsables de la tensión de cizallamiento a la que están sometidas las células endoteliales, las cuales la perciben y transforman en una señal bioquímica en la que uno de los segundos mediadores es el aumento de la concentración del calcio intracelular que induce la activación de varios sistemas enzimáticos como la NO sintetasa endotelial. Por su pequeña masa molecular y su capacidad de difusión, el NO es un integrador de la función capilar.

El **2,3-difosfoglicerato** (2,3-DPG) es un metabolito intermedio de la glicólisis que en el eritrocito reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y facilita la liberación de oxígeno en los tejidos. La hipoxia y la alcalosis estimulan la producción de 2,3-DPG. Cuando se elevan, también aumentan la viscosidad interna, la concentración de hemoglobina intracelular y el contenido de ATP, y baja el pH intracelular, lo que incrementa la viscoelasticidad en la membrana llevando, por ende, a una disminución en la deformación.

Reduce la deformación eritrocitaria, en parte por aumento de la viscosidad del citosol y en parte por aumento de la viscoelasticidad de la membrana<sup>29</sup>.

En algunas **enfermedades hereditarias** hay

alteraciones de la membrana eritrocitaria. Tal es el caso del trastorno autosómico dominante conocido como esferocitosis familiar, en el que se altera la función del citoesqueleto (modificando la espectrina y la ankirina) y existe una permeabilidad anormal al sodio. Los glóbulos rojos son pequeños y esféricos, y su resistencia a la hipoosmolaridad y deformación están reducidas y es mayor su fragilidad.

En otras condiciones hereditarias existen **hemoglobinas anormales**, como la S o la C, que muestran tendencia a agregarse cuando la presión de oxígeno es baja y aumentan excesivamente la viscosidad del citoplasma de los glóbulos rojos. En enfermedades como la anemia de células falciformes, es frecuente la obstrucción vascular causada por eritrocitos rígidos y deformados.

Los eritrocitos liberan adenosindifosfato (ADP) y nitrosotioles (tiónitritos) como respuesta a gradientes elevados de  $PO_2$  y a la deformación. Las anomalías de las comunicaciones intercelulares endoteliales y de la deformación de los eritrocitos podrían explicar la heterogeneidad de la circulación capilar en los estados de choque<sup>28</sup>.

### Hemoglobina

La hemoglobina es el principal determinante de la **viscosidad** del citosol de los glóbulos rojos, cuyo valor es de aproximadamente 7 cP a concentraciones normales. La relación entre la viscosidad y la concentración de hemoglobina no es lineal, **cuadruplicándose** cuando alcanza los 20 g/dl.

La densidad del citosol de los eritrocitos es **menor** que la esperada. En efecto, la viscosidad de una solución de hemoglobina en un líquido isotónico es 30% mayor que la viscosidad de la hemoglobina en igual concentración en los eritrocitos.

Un eritrocito esférico, como los que existen en la esferocitosis, es esencialmente indeformable. Esto se debe a que la esfera es la figura geométrica que posee la mínima superficie en relación con su volumen. El volumen de los eritrocitos esféricos, es habitualmente menor que el de un eritrocito normal pero, para comparar, supongamos un esférico que posea un volumen de  $90 \mu\text{m}^3$ , como un eritrocito normal. Su radio es de  $2,78 \mu\text{m}$ , y su membrana tiene una superficie de  $97 \mu\text{m}^2$ . En cambio, la superficie de membrana de un eritrocito normal (disco bicóncavo) del mismo volumen es de  $140 \mu\text{m}^2$ , aproximadamente 44% mayor que la del esférico. Esa mayor superficie permite que el glóbulo rojo normal pueda adoptar otras formas cuando es sometida a fuerzas externas y recuperar su forma cuando éstas dejan de actuar<sup>29</sup>.

#### **Factores que afectan la deformación o agregación de los eritrocitos y condiciones causantes.**

1. Aumento o disminución de la osmolaridad plasmática (deshidratación, hiperhidratación).
2. Disminución del pH intraeritrocitario (acidosis metabólica, sepsis, isquemia).
3. Depleción de ATP (hipoglucemia, isquemia).
4. Aumento de la concentración del calcio intraeritrocitario (isquemia).
5. Exceso de especies reactivas del oxígeno (ERO) (sepsis, reperfusión post-isquémica).
6. Hiperfibrinogenemia (enfermedades infecciosas, inflamatorias, isquemia).
7. Hipertrigliceridemia (dislipemias).
8. Aumento de la concentración de 2,3 DPG (hipoxia de altura, anemia).
9. Anormalidades del citosqueleto (esferocitosis).
10. Hemoglobinas anormales (anemia de células falciformes).

#### **Reología de los glóbulos blancos (GB)**

Los **glóbulos blancos** constituyen solo el 0,7% del volumen sanguíneo, 1 / 600 del volumen total de células; **son voluminosos para los vasos de la microcirculación y adhesibles a sus paredes cuando se activan**. Su influencia sobre la circulación capilar es desproporcionada a ese número porque son grandes y esféricos y porque su contenido es mucho más rígido que el de los glóbulos rojos, y por lo tanto son menos deformables. Por ambas razones, necesitan una alta presión para circular por vasos angostos, y su tránsito por los capilares frecuentemente se asocia a enlentecimiento y cese momentáneo del flujo. Varían en tamaño y propiedades; un típico neutrófilo inactivado es aproximadamente de forma esférica, con un diámetro de  $8 \mu\text{m}$ . Este taponamiento transitorio ocurre frecuentemente bajo condiciones normales de presión y flujo, y no interfiere en el adecuado intercambio de nutrientes. Pero en circunstancias en que la presión de perfusión es reducida, pueden aparecer disturbios del flujo microvascular: la oclusión capilar suele ser prolongada e incluso permanente, y la luz de las arteriolas y las vénulas puede disminuir considerablemente por adhesión de los glóbulos blancos al endotelio.

Existen al menos tres mecanismos por los que los leucocitos pueden contribuir a la injuria microvascular. Uno de ellos es el **taponamiento mecánico** de los capilares. Los otros dos provienen del efecto de una variedad de estímulos que provocan: a) **aumento de su adhesividad**, fijación a las paredes vasculares con disminución de la luz y formación de agregados que se constituyen en émbolos y b) **liberación de sustancias tóxicas** normalmente destinadas a los invasores microbianos, pero que en el interior vascular producen injuria endotelial. Por estas razones, pueden producir un deterioro general de la microcirculación o ser los mediadores del infarto de órganos vitales; se los considera factores de riesgo en cualquier enfermedad oclusiva periférica, como el infarto de miocardio, la isquemia cerebral y la aterosclerosis. Después de verificarse que ningún tratamiento farmacológico ofrece un grado tan elevado de protección

contra el daño isquémico como la remoción de los granulocitos, se los ha catalogado como *perpetradores insidiosos del daño tisular isquémico y postisquémico*.

### Reología plaquetaria

Los trombocitos son, después de los eritrocitos, las células sanguíneas más numerosas. Pero debido a su pequeño tamaño -las plaquetas son partículas discoides con un diámetro de 2  $\mu\text{m}$ - ocupan 1 / 800 del volumen celular total sanguíneo. Son células muy especializadas en tres funciones: **adhesión a estructuras de la pared vascular** lesionada; **agregación**, adherencia a otras plaquetas para formar grandes tapones hemostáticos, y **secreción de mediadores** que actúan sobre otras plaquetas, el endotelio y el sistema de coagulación.

Cuando se hallan inactivas, las plaquetas normales se orientan en el flujo y pueden rotar alrededor de su eje. Pocas veces se rozan entre ellas y si lo hacen no se produce una interacción duradera. El gran número de eritrocitos impide a su vez que ellas se toquen frecuentemente.

Cuando se activa el aparato contráctil y secretor de las plaquetas debido a algunos de los múltiples estímulos sobre la membrana, las plaquetas sufren metamorfosis viscosa con la formación de pseudopodios. Una vez activadas, pueden adherirse a diferentes superficies, a otras plaquetas, células tumorales, bacterias y otros cuerpos extraños. Pero sin la existencia de la corriente sanguínea, las plaquetas no pueden formar agregados. Después de la activación de los trombocitos, ellos mismos estimulan y apoyan el proceso de coagulación.

Existen numerosos indicios de que la arteriosclerosis es un proceso de depósito en determinados sectores del sistema vascular que depende de la función plaquetaria. Últimamente se ha demostrado que la activación plaquetaria se encuentra aumentada en numerosas enfermedades vasculares, y que en las ramificaciones o *a posteriori* de una estenosis se alteran las características del flujo laminar. La activación plaquetaria es favorecida cuando cambia bruscamente la velocidad y la

dirección del flujo, y se produce una recirculación contra las paredes vasculares. En las estenosis, donde existen elevadas fuerzas de cizallamiento, los eritrocitos son altamente deformados y pueden llegar a romperse y liberar su contenido. El ADP liberado por los eritrocitos rotos es un factor que estimula la activación de las plaquetas.

### Interacciones entre eritrocitos y leucocitos

Si bien la concentración normal de leucocitos es de 5 a  $9.10^3 / \text{mm}^3$ , su presencia modifica el comportamiento reológico de la sangre debido a la interacción con los glóbulos rojos. Esto implica una sinergia en el efecto de ambos tipos de células sobre la resistencia vascular, debido a un aumento en la viscosidad.

La explicación propuesta para este fenómeno es que cuando los leucocitos, más voluminosos y menos deformables, circulan por los capilares, dificultan el avance de los eritrocitos. Además, este enlentecimiento afecta su disposición preponderante en el eje del vaso, lo que también contribuye a incrementar la viscosidad.

Asimismo, los eritrocitos son capaces de influenciar la marginación de los leucocitos y su adhesión al endotelio. La tendencia de los leucocitos de dirigirse hacia la pared de los vasos (marginación) aparece en presencia de glóbulos rojos y es facilitada por la agregación de estos últimos. La marginación no es influenciada de manera importante por aumentos del hematocrito (entre 30% y 50%). Por el contrario, un mayor hematocrito incrementa la adhesión de los leucocitos al endotelio, y este efecto se acentúa en condiciones como baja tasa de corte o alta concentración de fibrinógeno, que aumentan la agregación de los glóbulos rojos. Los eritrocitos tienden a desplazar a los leucocitos hacia los márgenes de

los vasos, y cuando se agregan reducen la velocidad del flujo y aumentan la tasa de corte cerca de la pared endotelial, lo cual promueve la adhesión. Estos fenómenos pueden ser de importancia clínica en situaciones como el choque (insuficiencia circulatoria aguda), la isquemia y la inflamación<sup>30</sup>.

### Factores de riesgo cardiovasculares y viscosidad

En un momento dado de la evolución de la aterosclerosis, la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales se asocia con un aumento de la viscosidad sanguínea o plasmática. La doble interacción de la hiperviscosidad sanguínea sobre la aterogénesis y la trombogénesis agrava y acelera los efectos nefastos de la mayoría de los marcadores de riesgo o factores de riesgo.

La viscosidad sanguínea varía con el sexo. Es menos elevada en la mujer que en el hombre, al menos hasta la menopausia. Un aumento reversible de la rigidez de los glóbulos rojos y de la agregación eritrocitaria ha sido encontrado en los individuos fumadores. En pacientes diabéticos, una disminución de la deformación de los glóbulos rojos fue descrita como un aumento de la viscosidad plasmática y sanguínea directamente ligada a un incremento del fibrinógeno.

La obesidad altera también las propiedades reológicas de la sangre. Se ha demostrado una relación positiva entre el índice de la masa corporal (peso/altura<sup>2</sup>), el hematocrito y la viscosidad plasmática, con reducción de la deformabilidad eritrocitaria y aumento en su agregación. En la obesidad androide (perímetro del abdomen superior al perímetro de la cadera), la viscosidad sanguínea es más elevada que la observada en la obesidad ginecoide (perímetro del abdomen inferior al perímetro de la ca-

dera). En pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IIa, IIb y IV se observó un aumento de la viscosidad plasmática. Con las apoproteínas se encontró una asociación positiva para las apoproteínas AII y B, pero no para apo AI. También se ha observado que la sobrecarga de colesterol en la membrana disminuye la fragilidad osmótica, la fluidez de membrana y la viabilidad y deformación eritrocitaria.

### Hipertensión arterial y viscosidad sanguínea

La hipertensión arterial se caracteriza por un aumento de la resistencia periférica total determinada a su vez por el calibre de los vasos de resistencia (arteriolas) y el componente viscoso de la sangre.

Incluye un aumento de la viscosidad sanguínea total, tanto a baja como a alta tasa de cizallamiento, atribuidos en general a un incremento del hematocrito y del fibrinógeno. Este aumento del fibrinógeno es uno de los responsables más importantes de la mayor agregación eritrocitaria observada en la hipertensión arterial. Una agregación anormal se observó en condiciones tales de circulación como las que ocurren en los estados tromboembólicos, de isquemia miocárdica y de oclusión de las venas retinianas. Otra anomalía descrita en la hipertensión arterial es la disminución de la deformación eritrocitaria, atribuida a alteraciones de la composición lipídica de sus membranas, o a modificaciones de la actividad ATPasa o del transporte Na/Ka<sup>31</sup>.

El aumento de la viscosidad de la sangre puede tener un impacto cardíaco mayor, como la relación estrecha existente entre el nivel de viscosidad sanguínea y la hipertrofia ventricular izquierda.

La participación del fibrinógeno en la patogenia de la aterosclerosis se refuerza por es-



tudios que demuestran que los productos de degradación del fibrinógeno estimulan la proliferación y migración de células musculares lisas y aumentan la secreción de factores de crecimiento derivados del endotelio.

### Fibrinógeno y detección de placas de ateroma

En estudios sobre el espesor de las paredes arteriales se verificó una relación positiva entre el fibrinógeno plasmático y la aterosclerosis precoz de las arterias carótidas. Se ha observado que la presencia de placa ateromatosa está ligada significativamente a la edad, al tabaco, a la presión arterial sistólica, al LDL-colesterol y al fibrinógeno, mientras que la extensión de la aterosclerosis a los diferentes sitios estudiados está ligada a la edad, a los triglicéridos y a la tasa de fibrinógeno.

El fibrinógeno también se asocia directamente a la coagulación sanguínea, y de su concentración depende la cantidad de fibrina en un trombo y la agregación plaquetaria. Su fijación en la superficie plaquetaria se efectúa por un receptor del fibrinógeno, un complejo glicoproteico II b / III a.

### El sistema de endotelinas (ET)

Las endotelinas, como otras hormonas y/o neuropéptidos, se generan a partir de un pre-pro-péptido de aproximadamente 200 aminoácidos. Estos son diferentes para cada una de las endotelinas y contienen el péptido maduro y una región semejante al péptido (ET-like region). El pre-pro-péptido se procesa por proteólisis en el pro-péptido, y debido a otra proteasa (enzyme converting endothelin - ECE-), se genera el péptido activo.

Los diferentes pre-pro-isopéptidos se sintetizan a partir de diferentes genes; el gen para la ET1 se encuentra en el cromosoma 3 y el gen para la ET3 en el cromosoma 20. La endotelina-1 se sintetiza en las células endoteliales, la endotelina-3 en el riñón, ojo y cerebro, y las dos en el pulmón. Igualmente se han encontrado diferencias entre tejidos adultos y fetales, sugiriendo que la regulación también se puede llevar a cabo durante del desarrollo. Un esquema de la organización

génica y los productos de expresión del gen para la ET-1 humana. En la región "5'-upstream" existen secuencias para AP-1/jum y NF-1, factores que pueden regular la expresión de las diferentes endotelinas.

La familia de las endotelinas está constituida por isoformas de ET nominadas del 1 al 4. Son péptidos de 21 aminoácidos. La ET-1, isoforma predominante, potente vasoconstrictor y estimulante del crecimiento del músculo liso, es sintetizada por el endotelio vascular en respuesta a una serie de factores (entre otros, la angiotensina II, la insulina y las elevaciones severas de la presión). La ET-1 induce la vasoconstricción, es proinflamatoria, profibrosis y tiene una acción potencialmente mitógena. Es un importante factor en la regulación del tono vascular y participa en la remodelación vascular.

Factores que inducen la liberación de ET-1

1. Estrés mecánico
2. Tensión de roce baja ("shear stress")
3. Vasopresina
4. Angiotensina II
5. Catecolaminas
6. Citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2)
7. Hipoxia
8. LDL oxidada
9. Trombina
10. Bradiquinina
11. Leptina

La ET-1 participa en la aterogénesis a través de la formación de tejido fibroso e inhibición de la síntesis de NO, con subsecuente alteración de la relajación vascular. Estimula la agregación plaquetaria, la expresión de moléculas de adhesión y crecimiento, y la proliferación de fibroblastos. Participa en la inflamación estimulando citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6).

Hay dos receptores de ET1, el ET<sub>A</sub> y el ET<sub>B</sub>. El ET<sub>A</sub> se ubica en el músculo liso y es mediador de la vasoconstricción potente y prolongada. El ET<sub>B</sub> es un vasoconstrictor si está en el músculo liso vascular y vasodilatador si está en el endotelio. A través del ET<sub>A</sub> se activa la formación de inositol-trifosfato.

Los receptores  $ET_B$  en las células endoteliales estimulan la producción de óxido nítrico (NO) y de prostaciclina ( $PGI_2$ ), e inducen efectos vasodilatadores y antiproliferativos.

La acción de las endotelinas se inicia cuando se une a receptores específicos de membranas. Se plantea que el aumento de las endotelinas, presumiblemente debido al daño endotelial, sería un marcador de micro y macroangiopatía diabética.

El sistema endotelina está involucrado esencialmente con la hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, reestenosis coronaria, falla cardíaca, cardiomiopatías e insuficiencia renal.

El receptor  $ET_A$  se encuentra en el músculo liso y favorece un efecto vasoconstrictor, presor y mitogénico. Es un receptor ligado a las proteínas G que al recibir al agonista genera  $IP_3$ , DAG y, sobre todo, un aumento del calcio iónico intracelular, segundos mensajeros que causarán el efecto. El receptor  $ET_B$  que se encuentra en el endotelio produce una liberación de óxido nítrico y prostaciclina, es decir que la ET1 posee un efecto bifásico: vasoconstrictor y vasodilatador, aunque es probable que también tenga un papel protagónico en la regulación del flujo vascular local. Mediadores de vasoconstricción, broncoconstricción, contracción de músculo liso uterino y secreción de aldosterona. Activa la fosfolipasa C, induce un incremento de inositol trifosfato, diacilglicerol y del calcio intracelular con contracción del músculo liso. El incremento del diacilglicerol y del calcio estimulan también a la proteína quinasa C, acción mitógena de la ET1.

Los niveles de ARNm para endotelina aumentan en respuesta a estímulos como la fricción y a estímulos químicos como el efecto de la trombina, el  $Ca^{+}$  y el factor transformador de crecimiento beta1; el ARNm no sólo está limi-

tado al endotelio, se distribuye en gran proporción en diversos tejidos y células, consistente con el papel de la endotelina como hormona local; su síntesis y liberación son controlados localmente, y su localización en el hipotálamo y la neurohipófisis sugiere la participación de las endotelinas en estos centros para intervenir en actividades fisiológicas<sup>32</sup>.

Se ha demostrado también un aumento en la síntesis renal de ET1 en las enfermedades renales crónicas que cursan con proteinuria.

Endotelina 2 (ET2) producidas en el riñón y en el intestino, también por la placenta, útero y miocardio. Aún no tiene funciones fisiológicas identificadas.

Endotelina 3 (ET3) producida en el cerebro, vías digestivas, y en menor proporción en pulmones y riñón. Posee un menor efecto vasoconstrictor. Estimula la producción de prostaglandinas y contribuye a la inhibición de la agregación plaquetaria, vasoconstricción y broncoconstricción pulmonar.

Endotelina 4 (ET4) el Vasoactive Intestinal Constrictor (VIC).

En conclusión, el aumento de la viscosidad produce una disminución del aporte de oxígeno al tejido como así también un aumento en la resistencia periférica. La situación más perjudicial parece ser aquella en la que la viscosidad sanguínea (anemia) y la viscosidad plasmática son bajas al mismo tiempo. En este caso, los tejidos sufren una disminución simultánea del  $TaO_2$  y de la DCF que conduce a una reducción de los aportes de oxígeno que ya no compensan el consumo celular. La hemorragia, como la hemodilución normovolémica, son situaciones en la práctica clínica que pueden modificar de forma aguda el hematocrito y la viscosidad de la sangre. Una disminución del hematocrito de un 50% reduce el valor de la viscosidad sanguínea a 2 cP. En

condiciones fisiológicas, la disminución de la viscosidad se compensa con el aumento del gasto cardíaco. En los grandes vasos, la viscosidad es proporcional al cuadrado del valor del hematocrito, y en la microcirculación, ella depende poco del valor del hematocrito sistémico. En presencia de una hemodilución, la disminución del valor del hematocrito es menor en los capilares que a nivel sistémico. La tensión de cizallamiento, en la microcirculación, depende de la viscosidad plasmática. Cuando se realiza una hemodilución normovolémica

con una solución de sustitución isotónica, un número menor de eritrocitos circula más rápido y el transporte de oxígeno se mantiene constante en los tejidos.

### Viscosidad

- Hematocrito, a menor, menor
- Fibrinógeno, a mayor, mayor
- Radio del vaso menor a 1 mm, a menor, menor
- Velocidad, a mayor, menor
- Temperatura, a menor, mayor

### Referencias Bibliográficas

1. Rasia ML; Bazzoni GB; Hemorreología: comportamiento intrínseco del flujo sanguíneo, *Rev Méd Rosario* 2003; 69(3):56-61.
2. Popel AS, Johnson PC. Microcirculation and hemorrheology. *Rev. Fluid Mech.* 2005; 37:43–69.
3. Murata T. Theory of non-Newtonian viscosity of blood at low shear rate--effect of rouleaux. *Biorheology.* 1976; 13(5):287-296.
4. Sharan M, Popel AS. A two-phase model for flow of blood in narrow tubes with increased effective viscosity near the wall. *Biorheology* 2001; 38:415–428.
5. Chien S, King RG, Skalak R, Usami S, Copley AL. Viscoelastic properties of human blood and red cell suspensions. *Biorheology.* 1975; 12(6): 341-346.
6. Reggiori G, Occhipinti G, De Gasperi A, Vincent J.L, Piagnerelli M. Early alterations of red blood cell rheology in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009; 37(12):3041-3046.
7. Neff TA, et al. The Influence of Two Different Hydroxyethyl Starch Solutions (6% HES130/0.4 and 200/0.5) on Blood Viscosity. *Anesth Analg.* 2005; 100: 1773–1780.
8. Bateman R.M., Sharpe M.D., Ellis C.G. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit. Care* 2003; 7: 359-373.
9. Martini J., Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Mechanotransduction and the homeostatic significance of maintaining blood viscosity in hypotension, hypertension and haemorrhage. *J. Intern. Med.* 2006; 259: 364-372.
10. Eckmann DM, Bowers S, Stecker M, et al. Hematocrit, volume expander, temperature, and shear rate effects on blood viscosity. *Anesth Analg* 2000; 91: 539–545.
11. Schmid-Schönbein H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and distribution of flow in the microcirculation. *Int Rev Physiol* 1976; 9: 1–62.

12. Mokken FC, Kedaria M, Henry CH, et al. The clinical importance of erythrocyte deformability: a hemorheological parameter. *Rev Art Ann Hematol* 1992; 64: 113–122.
13. Longrois P, Mertes PM. Choc hémorragique. EMC (Elsevier Masson SAS, París) Anesthésie Réanimation, 36-840-B-10, 2010.
14. Mchedlishvili G. Disturbed blood flow structuring as critical factor of hemorheological disorders in microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998; 19: 315–325.
15. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin. Thromb Hemost.* 2003; 29:435–450.
16. Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 280: 222–236.
17. Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Erythrocyte margination and sedimentation in skeletal muscle venules. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001; 281:951–958.
18. Bishop JJ, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Rheological effects of red blood cell aggregation in the venous network: a review of recent studies. *Biorheology* 2001; 38:263–274.
19. Bishop JJ, Nance PR, Popel AS, Intaglietta M, Johnson PC. Relationship between erythrocyte aggregate size and flow rate in skeletal muscle venules. *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* 2004; 286:113–120.
20. Chien S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annu. Rev. Physiol.* 1987; 49:177–192.
21. Damiano ER. The effect of the endothelial-cell glycocalyx on the motion of red blood cells through capillaries. *Microvasc.Res.* 1998; 55:77–91.
22. Damiano ER, Stace TM. A mechano-electrochemical model of radial deformation of the capillary glycocalyx. *Biophys. J.* 2002; 82:1153–1175.
23. Desjardins C, Duling BR. Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. *Am. J. Physiol.* 1990; 258:647–654.
24. Abbitt, K.B.; Nash, G.B. Rheological properties of the blood influencing selectin-mediated adhesion of flowing leukocytes. *American Journal of Physiology* 285: 2003; 229-240.
25. Chien, S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Annual Review of Physiology*. 1987; 49: 177-192.
26. Fåhræus, R.; Lindqvist, T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. *American Journal of Physiology.* 1931; 96: 562-568.
27. Helmke, B.P.; Bremner, S.N.; Zweifach, B.W.; Skalak, R.; Schmid-Schönbein, G.W. Mechanisms of increased blood flow resistance due to leukocytes. *American Journal of Physiology.* 1997; 273: 2884-2890.
28. Piagnarelli, M.; Zouaoui Boudjeltia, K.; Vanhaeberbeek, M; Vincent, J.-L. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Medicine.* 2003; 29: 1052-1061.
29. Eckmann DM, Bowers S, Stecker M, et al. Hematocrito, el expansor de volumen, temperatura, y la tasa de efectos de corte en la viscosidad sanguínea. *Anesth Analg* 2000; 91 539 -545.
30. Sugihara-Seki M, Schmid-Schonbein GW. The fluid shear stress distribution on the membrane of leukocytes in the microcirculation. *J. Biomech. Eng.* 2003; 125:628–638.
31. Foresto P. et al. Evaluación de alteraciones hemorreológicas en pacientes hipertensos. *Medicina (B. Aires)* [online]. 2005; 65 (2):121-125. ISSN 1669-9106.
32. Stauffer BL, Westby CM, De Souza CA. Endothelin-1, aging and hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2008, 23:350–355.

E-mail: [luismoggi@gmail.com](mailto:luismoggi@gmail.com)