

## **¿LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, UNA ENFERMEDAD AUTO INMUNE?**

*Por Yamil Ponce*

*Médico Cirujano Cardiovascular y Flebólogo*

*Profesor Universitario en Cirugía Cardiovascular.*

*Staff de Cirugía Cardiovascular del hospital Cosme Argerich.*

*Fundador y Director del curso presencial de Eco doppler Vascular Periférico de la Sociedad Argentina de Ecografía y Ultrasonografía (SAEU)*

*Miembro del comité de Investigación y Desarrollo de la empresa tecnológica Qateri ADGS*

*Desarrollo e investigación de Nanotecnologías aplicada a la medicina. Nanotec S.A*

Durante siglos, la enfermedad obstructiva arterial ha sido considerada sinónimo de muerte, estando siempre relacionada con la imposibilidad de irrigación del órgano afectado. Recientemente, el objetivo colectivo de los cirujanos cardiovasculares ha sido el de irrigar al tejido que lo requiere, "destapando" o "puenteando" las obstrucciones detectadas.

La enfermedad cardiovascular isquémica produce más de 14 millones de muertes por año en el mundo. Y más del 80% de las amputaciones de miembros inferiores en pacientes son causadas por problemas vasculares. En EE.UU. 1 de cada 200 personas presentan alguna amputación.

### ***Este trabajo tiene por objetivos:***

- (a) Facilitar la comprensión de los mecanismos de equilibrio, defensa y desequilibrio hemodinámico en enfermedad cardiovascular periférica, con la finalidad de brindar el tratamiento más adecuado.**
- (b) Interpretar las reacciones biológicas moleculares desencadenadas por reacciones netamente físicas con sus cambios morfológicos e interacción de sus componentes, "estigmergia vascular"**
- (c) Enunciar que la enfermedad cardiovascular es cuantificable y por lo tanto predecible. Decodificando situaciones del entorno físico -en este caso del endotelio vascular- llevándolas a un plano algorítmico, entenderemos en primera instancia su funcionamiento real para poder extrapolarlo a sistemas informáticos, brindando así un mejor tratamiento por manipulación externa mediante la aplicación de Inteligencia artificial.**

## **Introducción a la hemodinamia:**

COMO CIRCULA LA SANGRE EN EL ORGANISMO.

La circulación de la sangre a través de los vasos sanguíneos dependerá de:

- Función cardiaca
- Tono del muslo liso vascular
- Dimensiones de los vasos.
- Interconexiones.

Todo esto factores dependerán de un sistema de energía y de presión. Este sistema de energía presión dependerá a su vez de: 1) la diferencia de energía entre dos puntos que va a dar la diferencia de presión (arterias y venas), 2) del gasto cardiaco; cantidad de sangre que entra a una arteria y la cantidad que sale, 4) de la presión arterial y 5) de la resistencia periférica total. Todo este mecanismo está regulado por la vasoconstricción arteriolar. Es decir, la sangre no circula todo el tiempo en todo momento y en todo lugar en nuestro organismo, sino que según las necesidades de cada órgano y en cada situación dada, la sangre llega para poder cumplir con la demanda. Por ejemplo en el cerebro la sangre llega de forma constante, en todo momento y en toda situación para que pueda mantener sus funciones normales ya que el cerebro no puede dejar de estar irrigado en forma continua. En cambio, en el intestino delgado, en situación de ayuno, no existe un flujo de sangre continuo y constante. Esto cambia después de comer, donde se observa un aumento de flujo sanguíneo y constante para poder realizar una adecuada digestión.

También situaciones tan simples como una picadura de insecto donde estas mismas interconexiones hacen llegar a través de un aumento del flujo sanguíneo los elementos necesarios para actuar como defensa ante la injuria o adversidad.

### **Energía potencial y cinética:**

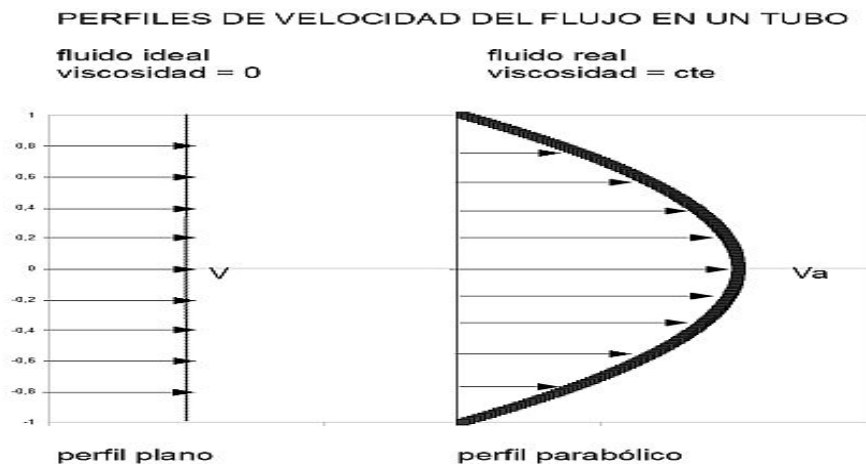
Básicamente existen 2 tipos de energía que rigen estas situaciones de gradientes.

La energía potencial dependiendo de la presión (que es mayor) y la energía cinética (que es menor) dependiendo del flujo. (Densidad y cuadrado de velocidad)

En este punto la energía va a depender de la: la **fricción y la resistencia**.

**Fricción:** es el roce que produce un líquido al pasar dentro de un tubo. Básicamente es la fricción que ejerce la sangre al pasar dentro de un vaso. Esto puede ser un flujo tipo laminar (de menor fricción) o un flujo tipo turbulento (de mayor fricción).

Se denomina flujo laminar o corriente laminar al movimiento de un fluido cuando éste es ordenado o estratificado. En un flujo laminar el fluido se mueve en láminas paralelas sin entremezclarse y cada partícula de fluido sigue una trayectoria ordenada llamada línea de corriente.

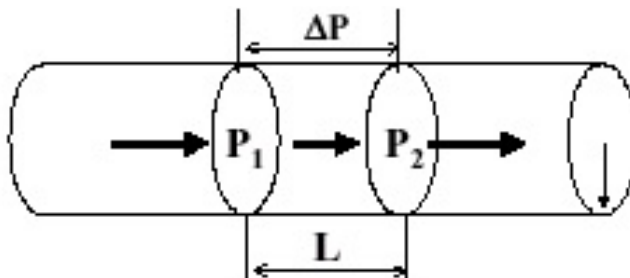


Modelos simples para el flujo sanguíneo en un vaso del sistema circulatorio

- Fricción Y LEYES;
  - La Velocidad media es igual a la mitad de la velocidad máxima
  - Dimensiones del vaso: a mayor dimensión menor fricción.
  - Resistencia es inversamente proporcional al diámetro del tubo.
  - Si el flujo laminar está perturbado aumenta la fricción y pierde energía CINÉTICA!!!

**Resistencia:** puede ser del tipo individual correspondiente al tubo por donde circula la sangre, como dijimos anteriormente (a mayor diámetro menor resistencia), como así también la resistencia del tejido hacia donde la sangre llega. Los capilares de un tejido pueden actuar abriéndose en conjunto para que se absorba toda la cantidad posible de sangre que llegase, a lo que se denomina un tejido de baja resistencia o también pueden actuar cerrando los capilares haciendo que no se absorba tanta cantidad de sangre haciendo un tejido de alta resistencia. En condiciones normales observamos tejidos de baja resistencia por ejemplo en el cerebro o riñón los cuales son órganos nobles donde no puede faltar en ningún momento el flujo continuo de sangre. Tejidos de alta resistencia como extremidades donde los capilares están en su mayoría cerrados porque no es un órgano noble donde se necesite continuamente sangre. También encontramos órganos que funcionan en forma variable según la necesidad, por ejemplo como ya dijimos el intestino delgado (ya vimos el ejemplo más arriba) o el pene según su necesidad.

En 1839 Hagen y Poiseuille después de varios experimentos formulan una ley en referencia a poder establecer el caudal o gasto de un fluido laminar incompresible y de viscosidad uniforme (llamado también fluido Newtoniano) a través de un tubo cilíndrico en base al análisis de una sección axial del tubo.



$$Q = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta L}$$

**Q** - flow  
**r** - radius of the vessel  
**ΔP** - pressure gradient  
**η** - viscosity  
**L** - vessel length

ΔP es la caída de presión  
 L es la longitud del tubo  
 μ es la viscosidad dinámica  
 Q es la tasa volumétrica de flujo  
 r es el radio  
 π es pi

- LEY DE POISEUILLE: Velocidad media lineal

- La Velocidad media Lineal es igual a la diferencia de energía de los extremos y al cuadrado del radio.
- La Velocidad media Lineal es inversamente proporcional a la longitud del tubo y viscosidad.

***En la circulación es más importante el volumen que la velocidad***

Básicamente esto quiere decir que, en un tubo recto (tubo virtual) con fluidez laminar, el caudal de volumen está dado por la diferencia de presión dividida por la resistencia viscosa del fluido. Esta resistencia depende linealmente de la viscosidad y la longitud pero la dependencia a la cuarta potencia del radio (véase la figura) es exageradamente diferente.

Si pasamos estas fórmulas virtuales o una forma más real dentro del sistema cardiovascular encontramos que:

- Los extremos y la viscosidad en el organismo no cambia constantemente.
- Todo dependerá entonces de
  - Radio (del vaso)
  - Presión

$$R = \frac{8nl}{\pi r^4}$$

← "8" una constante y "nl" longitud

← Cuarta potencia!!!!

Prestando atención a esta fórmula vemos que: la resistencia (R) y el volumen, no va a depender de la longitud y viscosidad sino de los grandes cambios que pueden existir entre una pequeña diferencia en el radio de un vaso (debido a que todo pequeño número que varíe al estar elevado a la 4ta potencia alteraría grandemente su resistencia y su volumen)

Observemos este ejemplo práctico.

Tenemos 2 baldes vacíos a los cuales le hacemos llegar 2 mangueras para poder llenarlos al mismo tiempo, pero en el extremo de una de las mangueras la cierro en un 10%. ¿Qué sucedería? Según la ley que hemos visto, una pequeña disminución en el radio de un tubo produce grandes cambios en el volumen final ya que se eleva este pequeño número del radio del tubo a la 4ta potencia. Esta leve disminución del calibre de la luz en solo 10% hará que el volumen de la llegada de agua al balde disminuya un 35% o una disminución del 50% del radio a una disminución del 95% del volumen.

Si esta ley se cumpliera tal cual esta enunciada, en nuestro organismo, una estenosis leve de 10% produciría un 35% menos de volumen de sangre o una estenosis del 50%

un 95% menos del volumen de sangre a un tejido irrigado. Afortunadamente esto no sucede así en el sistema cardiovascular.

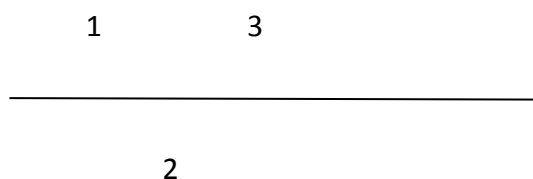
- **¿Cómo se encarga el cuerpo de contrarrestar estas diferencias en el radio de un vaso?**

***Por la resistencia de los vasos en serie (capilares distales) y su resistencia variante***

Por este motivo, en la mayoría de los casos, se necesita una obstrucción mayor al 50% de la luz para alterar termodinámicamente el volumen de sangre que llega al órgano en cuestión. En AO se necesita más de 90% para la crisis hemodinámica. En arterias femorales o renales y carótida 70-90%. (Aclaremos sin contar con el factor tiempo)

Si quisiéramos medir -con un transductor piezoeléctrico mediante el efecto doppler- cómo se mueve la sangre a través de los vasos en un ciclo cardíaco y lo analizáramos mediante una gráfico, encontraríamos diferente tipo de patrones de flujo según a que tejido va dirigido el vaso. Para poder entender como son estos patrones podemos decir que se componen de fases. La cantidad de fases representa la cantidad de veces que una onda atraviesa la línea isodifásica (línea horizontal) en el gráfico de la onda espectral. En este grafico espectral, las ordenadas (hacia arriba o hacia abajo) determinan la velocidad del flujo medido en cm o metros (cuando la onda es positiva hacia arriba se acerca al observador y cuando es negativa se aleja). Y en abscisas determina el tiempo. Por eso se medie cm/seg. Todo esto se puede medir mediante efecto doppler.

Fig 1 y fig 2

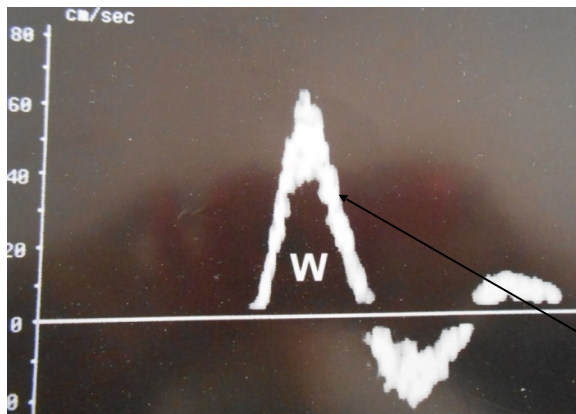


**¿De qué depende la sístole y la diástole de una onda espectral en arterias periféricas?**

**SISTOLE:** básicamente aquí tiene que ver la energía potencial del corazón.

Pensemos como la sangre sale del corazón hacia todas las arterias y en el lugar arterial puntual, donde vamos a medir el flujo, encontraremos en el grafico espectral la primer

onda que va hacia arriba de la línea isodifásica. Será la primera fase de una onda espectral arterial. foto 2.



*Sístole normal lleva un ascenso rápido desde la base del gráfico "0" hasta su cima (no hay demora en tiempo).*

*Significa que desde donde la sangre salió del corazón hasta el lugar donde estamos analizando, no hubo ningún inconveniente en que el flujo de sangre llegue rápidamente y sin demora.*

*Esto a su vez dependerá de:*

- De la función contráctil del corazón.
- De la rigidez endotelial y el músculo liso arteriolar.
- Que el flujo sea sin perturbaciones. (de lo contrario bajaría la velocidad al perder energía cinética y por ende el volumen. Esto lo haría tardar un poco más en llegar a su pico máximo, veamos más adelante)
- Arterias paralelas a una lesión arterial. (venir desde una provincia hasta el obelisco de Bs. As por rutas colectoras, llevaría más tiempo pero se llega igual al destino, veamos más adelante)

Todo lo expuesto se puede graficar de la siguiente manera:

**Flujo normal** arterial evaluándose la arteria femoral común:

Fig 2

#### **Flujo Tardus y Parvus:**

Es patrón de flujo donde, se puede inferir que la sangre al salir del corazón hacia el punto en donde estamos evaluando llega con tardanza (**tardus**) y con poca cantidad de sangre (**parvus**). Es decir pierde energía cinética.

Dibujo:,,,,,,,,,,,,,

Fig 3

*El flujo Tardus Parvus puede ser mejor observado en arterias que poseen poca colateralidad u obstrucciones muy significativa. Veamos por qué suced este fenómeno.*

Supongamos que nuestro objetivo es llegar al obelisco de buenos aires y estamos a 1 cuadra de llegar, pero se nos interpone entre nosotros y el obelisco un corte casi completo de la calle. Probablemente tardemos muchas horas en llegar al destino aunque estemos tan cerca, ya que no tenemos ninguna otra ruta alternativa, tendremos que esperar a que se solucione el conflicto que se interpone para llegar al objetivo.

¿Cómo representaríamos esta situación en un gráfico? .

DIBUJO TARDUS PARDUS fig 4



Un ejemplo de este caso sería una obstrucción en el origen de una arteria renal. Ya que desde el origen de la arteria renal hasta el parénquima renal solo hay una vía para conducir la sangre, por este motivo el flujo que observamos en el parénquima renal es tardus y parvus. Tarda en llegar al parénquima, porque no tiene otra chance de llegar.

DIBUJO RENAL

Fig 5

En cambio pensemos otro ejemplo diferente.

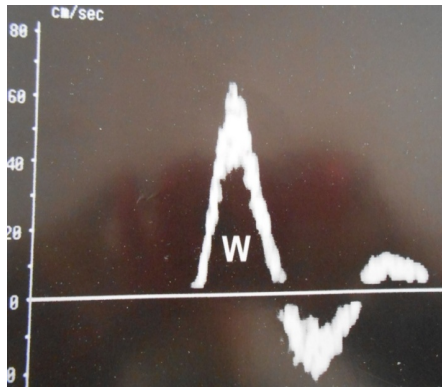
El objetivo es el mismo que al anterior: llegar al obelisco. A 1 cuadra del obelisco hay un corte casi total de la calle que hace difícil llegar. Solo que ahora, la diferencia radica en que yo me entero de este corte cuando estoy viniendo desde otra provincia lejana al destino. De este modo, teniendo la información, voy a elegir otra vía de llegada, porque tengo chance de optar por otra ruta. Aquí pueden suceder 2 cosas. Que llegue un poco tarde pero no tan tarde como en el primer ejemplo.

Puede ser que la cantidad de volumen de autos pueda ser un poco menos pero no tanto como el ejemplo anterior. Entonces en este segundo caso el flujo no sería tan “tardus ni tan parvus” Un ejemplo de este caso podría ser cuando hay una obstrucción significativa en la arteria iliaca externa y evaluamos como está el flujo en la arteria pedia. Hay tantas rutas de acceso para llegar hasta el pie que puede ser que no sea tan tardus ni tan parvus. Esto no significa que llegue de la misma forma que un flujo normal.

DIBUJO AUTOS. Fig 6 y 7

**DIASTOLE:** En la medición de un flujo periférico la diástole del flujo NO TIENE PRACTICAMENTE NADA QUE VER CON LA FUNCION CONTRACTIL DEL CORAZON SINO CON EL TEJIDO A DONDE SERA IRRIGADO CUANDO EL CORAZON ESTA EN EL CICLO DE RELAJACION.

FIG 8



*“El sol sale para todos, de la misma forma con la misma intensidad y potencia, en algunos lados hay nubes que no dejan sentirlo con tanta fuerza, en otros lados la gente se protege a la sobra, otros se exponen al sol y otros lo esquivan pero siempre sale de la misma manera” YP*

## **Ondas de pulso y sonido**

**¿En qué radica la importancia del sonido?:**

**¡En sus silencios, es decir, cuando deja de sonar!**

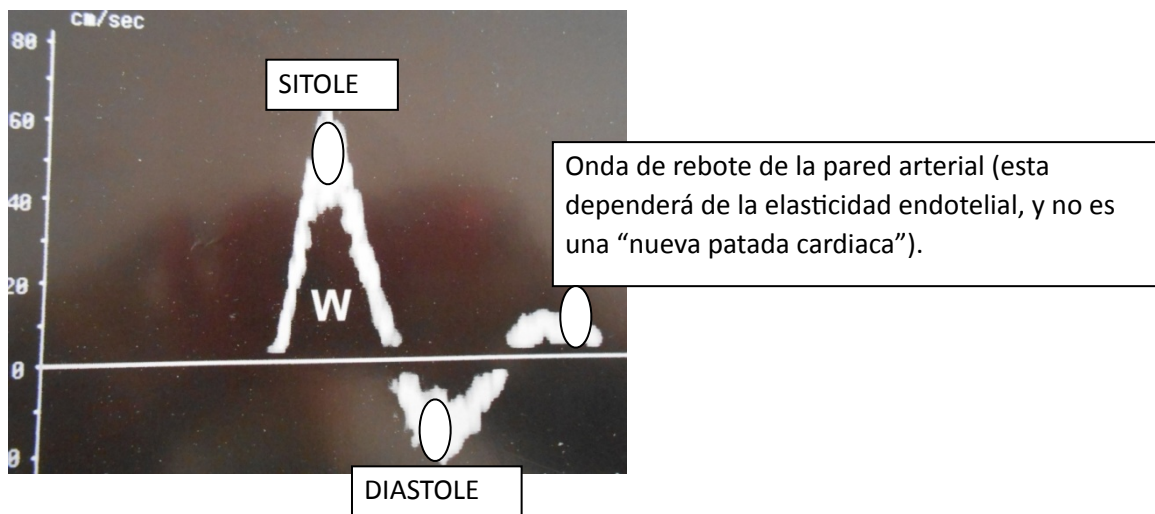
¿Qué es el pulso? Definición más sencilla: *“un golpecito táctil”* (es decir un golpe seguido de una pausa donde no se siente nada en lo táctil)

¿Entonces, de qué depende la sístole y la diástole de una onda espectral?

DE ESTA MANERA PODRIAMOS REFORMULAR A LA ONDA ESPECTRAL DICIENDO:

- SISTOLE: “ONDA ENERGETICA PROPULSORA DE ENERGIA POTENCIAL A ENERGIA CINETICA”.
- DIASTOLE: “ONDA DE ABSORCION TISULAR”

En un flujo trifásico normal de miembros inferiores o superiores se expresan 3 fases.



Imaginemos este ejemplo:

Estoy parado frente a una pared de cemento que tiene 2 metros cuadrados a 1 metro de distancia de ella y tengo en mis manos un balde con 10 litros de agua. Impulso mis brazos con fuerza (energía potencial) y arrojó el agua sobre la pared que esta frente a mí. Sucederá lo siguiente:

- Si bien la pared se moja y un poco se absorberá por los poros del cemento, no se va a absorber el agua ni en el 50% de su superficie.
- probablemente me moje yo mismo, porque un porcentaje del agua arrojada va a rebotar y me salpicara (obviamente no me va a salpicar 10 litros)
- mientras más fuerza impulso el balde más me salpicara y menos se absorberá.
- si estoy en movimiento hacia adelante (distensibilidad parietal del vaso), cuando el agua rebote en la pared y me salpique un porcentaje menor volverá hacia la pared nuevamente, aunque probablemente sea muy poca cantidad (la tercera fase de la onda espectral en miembros inferiores)

DIBUJO

Fig. 9

Imaginemos este otro ejemplo:

Estoy parado frente a una pared de esponja seca que tiene 2 metros cuadrados a 1 metro de distancia de ella y tengo en mis manos un balde con 10 litros de agua. Impulso mis brazos con fuerza (energía potencial) y arrojo el agua sobre la pared de esponja que esta frente a mí. Sucederá lo siguiente:

- Si bien la pared se mojará más en la zona donde está más directa a mí, mucha cantidad de agua se va a absorber en toda la superficie de la esponja.
- probablemente no me moje yo mismo, todo dependerá de cuan porosa sea la esponja y cuanto seca se encuentre.
- mientras más fuerza impulso el balde menos se absorberá.
- puedo estar en movimiento hacia adelante (distensibilidad parital del vaso), pero como no hay rebote en la pared no abra la tercera fase de la onda, porque tampoco habría segunda fase (onda negativa)

Dibujo

Fig 10

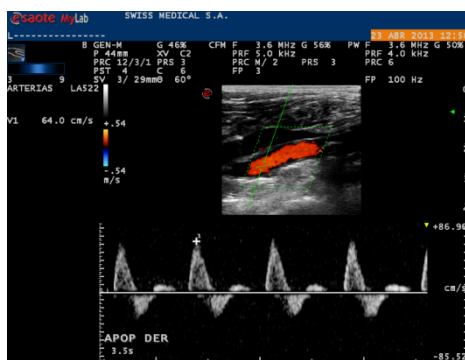
El primer ejemplo seria para un miembro hemodinamicamente normal donde no se necesita en forma constante un flujo continuo.

O un órgano donde sus redes capilares se han cerrado (ejemplo: necrosis, gangrena, compresión externa)

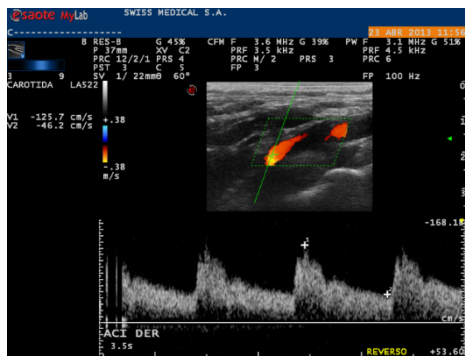
En el segundo ejemplo sería para un miembro hemodinámicamente alterado donde se abren capilares distales haciendo de este cual esponja seca esperando el flujo para su absorción.

O un órgano noble donde sus capilares están continuamente abiertos para poder abastecer continuamente la llegada de sangre sin ninguna pausa en el ciclo cardiaco.

Sinónimo de pulso 3/3



Sinónimo de NO pulso, (flujo continuo por necesidad constante de sangre)  
Sinónimo de isquemia en MMII o MMSS



## INDICE DE RESISTENCIA

En palabras simples podemos definir a la resistencia vascular a la capacidad que tiene un tejido de resistir o ceder el flujo de sangre que le llega al mismo.

Como dijimos antes, esto lo realiza a través de vasos colaterales, capilares.

Fórmula para calcular el índice de resistencia.

$$\text{VPS} - \text{VPD}$$

## VPS

Clasificación de la resistencia:

- Baja R menor 0.4 (“menos silencios entre onda y onda”)
- Moderada R 0.4-0.8
- Alta R mayor 0.8 a 1 (“más silencios entre onda y onda”)

Dibujo Figura 11  
ejemplo

Todo este mecanismo de flujos y gradientes sucede en un órgano que pocas veces se lo estudia como tal: **ENDOTELIO VASCULAR.**

Como ya sabemos es el tejido que recubre la zona interna de todos los vasos sanguíneos incluidos el propio corazón. Pero no es una simple barrera donde se encuentra el plasma y la sangre sino que aquí vamos a considerarlo mucho más que eso ya que cumple funciones propias como la secreción de hormonas, neurohormonas, posee receptores, secreta factores, libera ON entre muchas otras funciones más que siguen descubriéndose cada día, y las disfunciones de este órgano provocan más enfermedades que las que imaginamos.

Es un órgano que se encuentra prácticamente en todos lados donde hay sangre y puede inferir en cambios moleculares a distancia.

Como hemos visto anteriormente el endotelio vascular es capaz de censar mínimos cambios de gradiente, flujo, presión, fricción y llevar a cabo una serie de cambios en diferentes órganos.

Por un instante vamos a clasificar a los órganos del cuerpo en dos grandes sistemas según la arquitectura de su función. Para esto tomamos en cuenta enseñanzas de la inteligencia artificial, de los sistemas informáticos y su arquitectura en la ingeniería computacional. **Sistemas distribuidos y sistemas centrales**

### Sistemas distribuidos:

“Un **sistema distribuido** se define como: una colección de computadoras separadas físicamente y conectadas entre sí por una red de comunicaciones distribuida; cada máquina posee sus componentes de hardware y software que el usuario percibe como un solo sistema (no necesita saber qué cosas están ni en qué máquinas). El usuario accede a los recursos remotos (RPC) de la misma manera en que accede a recursos locales, o un grupo de computadores que usan un software para conseguir un objetivo en común. Si hacemos un paralelismo en el organismo serian por ejemplo; la grasa, el **endotelio**, sistema nervioso.

Los sistemas distribuidos deben ser muy confiables, ya que si un componente del sistema se descompone, otro componente debe ser capaz de reemplazarlo, esto se denomina *Tolerancia a Fallos.*” (Wikipedia).

### Sistemas centrales

“La **computación centralizada** es cuando el proceso de cómputo es realizado en una localización central, usando terminales conectados a una computadora central. La computadora en sí misma puede controlar todos los periféricos directamente (si están físicamente conectados con la computadora central), o conectados a través de un servidor de terminal. Todo el procesamiento es controlado en una localización central.

Ejemplos: corazón, cerebro, riñón.

Cada sistema tiene sus ventajas y desventajas:

#### Del sistema centralizado:

##### Ventajas:

- Un punto de control. Mayor control de seguridad y protección de la información en un solo punto.
- Soporte en un solo punto.
- Tomas de decisiones. Esta arquitectura es primordial en las tomas de decisiones centralizadas.

##### Desventajas:

- Velocidad de repuestas es más lenta, dependiendo la conexión de la red a la central.
- Debe haber mecanismo de respaldo, muere el sistema central, muere el sistema a nivel general.

#### Del sistema distribuido:

### Ventajas:

- Aumenta la confiabilidad al sistema. Esta arquitectura tiene redundancia, al fallar uno de los sistemas, las demás siguen funcionando.
- Se realiza tantas copias del sistema en diferentes nuevos lugares geográficos.
- Tomas de decisiones locales y en cada lugar es independiente uno del otro pero funcionan como una toma de decisión.
- Distribución de datos. No está centralizada.
- Velocidad de respuesta rápida.

### Desventajas:

- Cada lugar geográfico debe tener su soporte en esta arquitectura.
- Una mala distribución de los datos, es peor que un sistema centralizado, por ejemplo artritis reumatoidea u otras enfermedades autoinmunes, uso en exceso de la red amplia. (Procesos autoinmunes locales o sistémicos)
- Costo, consume mucha energía y son sistemas muchas más complejas y de difícil interpretaciones.
- Es más difícil de controlar.

Los dos sistemas se necesitan mutuamente. No es que uno es más importante que el otro, sino que se complementan. El sistema centralizado en este caso en el organismo incluso pertenece una parte del mismo al sistema distribuido ya que por ejemplo estos órganos en sí, también tienen nutrientes que llegan desde el sistema distribuido.

## **COMO Y PORQUE SE MUEVE LA SANGRE**

Ya hemos visto ciertos factores que hacen que la circulación se distribuya en el organismo según demanda. Pero, quien gobierna la elección en cada situación o que determina a donde irá la circulación incluso en situaciones patológicas? Que hace que un glóbulo rojo (o cualquier otro componente del plasma) siga a otro glóbulo rojo hacia el mejor lugar esperado para realizar su función esperada?

***Paralelismo entre sociedades complejas de hormigas con las sociedades humanas en el microorganismo. Inteligencia de enjambres de partículas.***

***De esta forma lo que vamos a hacer, es entender métodos de solución de problemas biológicos convertirlos en algoritmos y así utilizarlos desde la informática para resolver cualquier tipo de problema. De esta forma deja de ser un modelo biológico para poder hacer una herramienta de solución de problemas.***

### **Introducción a Algoritmo de colonia de hormigas:**

Algoritmo de colonia de hormigas, algoritmo hormiga u optimización por colonia de hormigas (Ant Colony Optimization, ACO) es una técnica probabilística para solucionar



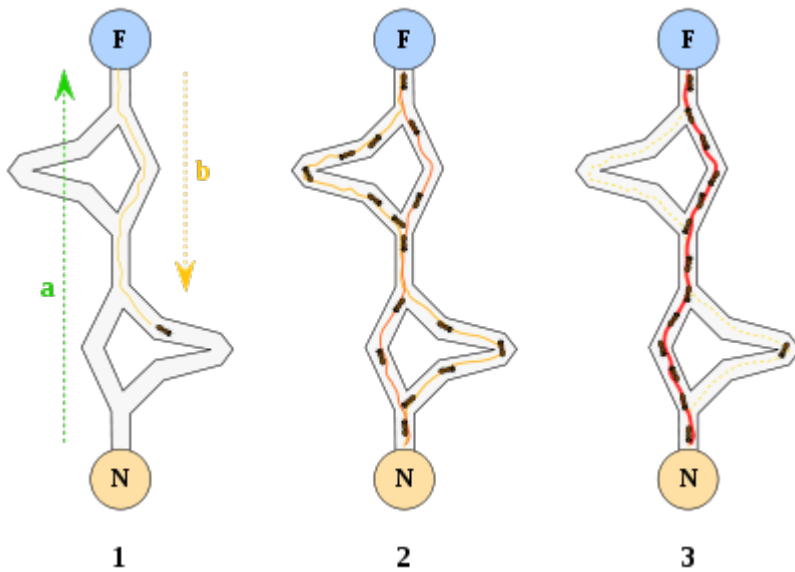
problemas computacionales que pueden reducirse a buscar los mejores caminos o rutas en grafos.

Este algoritmo es un miembro de la familia de los algoritmos de colonia de hormigas, dentro de los métodos de [inteligencia de enjambres](#). Inicialmente propuesto por Marco Dorigo en 1992 en su tesis de doctorado el primer algoritmo surgió como método para buscar el camino óptimo en un grafo, basado en el comportamiento de las hormigas cuando estas están buscando un camino entre la colonia y una fuente de alimentos. La idea original se ha diversificado para resolver una amplia clase de problemas numéricos, y como resultado, han surgido gran cantidad de problemas nuevos, basándose en diversos aspectos del comportamiento de las hormigas.

En nuestro mundo natural, las hormigas (inicialmente) vagan de manera aleatoria, al azar, y una vez encontrada comida regresan a su colonia dejando un rastro de feromonas. Si otras hormigas encuentran dicho rastro, es probable que estas no sigan caminando aleatoriamente, puede que estas sigan el rastro de feromonas, regresando y reforzándolo si estas encuentran comida finalmente.

Sin embargo, al paso del tiempo el rastro de feromonas comienza a evaporarse, reduciéndose así su fuerza de atracción. Cuanto más tiempo le tome a una hormiga viajar por el camino y regresar de vuelta otra vez, más tiempo tienen las feromonas para evaporarse. Un camino corto, en comparación, es marchado más frecuentemente, y por lo tanto la densidad de feromonas se hace más grande en caminos cortos que en los largos. **La evaporación de feromonas también tiene la ventaja de evitar convergencias a óptimos locales.** Si no hubiese evaporación en absoluto, los caminos elegidos por la primera hormiga tenderían a ser excesivamente atractivos para las siguientes hormigas. En este caso, el espacio de búsqueda de soluciones sería limitado.

Por tanto, cuando una hormiga encuentra un buen camino entre la colonia y la fuente de comida, hay más posibilidades de que otras hormigas sigan este camino y con una retroalimentación positiva se conduce finalmente a todas las hormigas a un solo camino. La idea del algoritmo colonia de hormigas es imitar este comportamiento con "hormigas simulada" caminando a través de un grafo que representa el problema en cuestión.



La idea original proviene de la observación de la explotación de los recursos alimentarios entre hormigas, en el que las habilidades cognitivas de las hormigas son individualmente limitadas y en conjunto son capaces de buscar el menor camino existente entre la fuente de comida y su nido o colonia.

1. La primera hormiga encuentra la fuente de alimentos (F) a través de cualquier camino (a), entonces retorna a la colonia (N), dejando tras sí un rastro de feromonas;
2. Las hormigas indiscriminadamente siguen cuatro caminos posibles, pero el fortalecimiento de la pista hace más atractivo la ruta más corta;
3. Las hormigas toman la ruta más corta y largas porciones de otras rutas empiezan a perder su rastro de feromonas.

En una serie de experimentos en una colonia de hormigas donde existe la elección de dos rutas de distancias diferentes que llevan hasta la fuente de comida, los biólogos observaron que las hormigas tienden a usar la ruta más corta.<sup>3 4</sup> El siguiente modelo explica este comportamiento:

1. Una hormiga (llamada "blitz") vaga de manera aleatoria alrededor de la colonia.
2. Si esta encuentra una fuente de comida, retorna a la colonia de manera más o menos directa, dejando tras sí un rastro de feromonas.
3. Estas feromonas son atractivas, las hormigas más cercanas se verán atraídas por ellas y seguirán su pista de manera más o menos directa.
4. Regresando a la colonia estas hormigas habrán fortalecido dicha ruta.
5. Si existen dos rutas para que lleguen a la misma fuente de alimentos entonces, en una misma cantidad de tiempo dado, la ruta más corta será recorrida por más hormigas que la ruta más larga.
6. La ruta más corta habrá aumentado en cantidad de feromonas y por tanto empezará a ser más atractiva.

7. La ruta más larga irá desapareciendo debido a que las feromonas son volátiles.
8. Finalmente, todas las hormigas habrán determinado y escogido el camino más corto.

Las hormigas utilizan el entorno como medio de comunicación. Intercambian información de manera indirecta depositando feromonas en su trayectoria, detallando el estado de su trabajo. La información intercambiada tiene un ambiente local, solamente una hormiga ubicada cerca de donde las feromonas fueron depositadas va a tener una noción de estas. Este sistema es llamado "[Estigmergia](#) (Stigmergy)" y ocurre en muchas sociedades de animales (este sistema ha sido estudiado en el caso de la construcción de los pilares en los nidos de termitas). El mecanismo para resolver un problema demasiado complejo para ser abordado por hormigas solamente es un buen ejemplo de un sistema auto-organizado. Este sistema es basado en la retroalimentación positiva (el depósito de feromonas atrae otras hormigas y estas fortalecerán dicha retroalimentación) y la retroalimentación negativa (disipación de la ruta por evaporación). Teóricamente, si la cantidad de feromonas fue la misma en todas las rutas durante todo el tiempo, ninguna ruta fue elegida. Sin embargo, debido a la retroalimentación, una ligera variación en una arista amplificará y entonces se permitirá elegir una ruta. El algoritmo se moverá de un estado inestable en el que ninguna arista es más fuerte que otra, a un estado estable donde una ruta está compuesta por las aristas más fuertes.

La filosofía básica del algoritmo implica el movimiento de una colonia de hormigas a través de los diferentes estados del problema influenciado por dos políticas de decisión a nivel local, rutas y atracción. De esta manera, cada hormiga incrementalmente construye una solución del problema. Cuando una hormiga completa una solución, o durante la fase de construcción, las hormigas evalúan la solución y modifican el valor de la ruta sobre las componentes utilizadas en la solución. Esta información de feromonas dirigirá la búsqueda de futuras hormigas.

De esta manera vamos a ver cómo puede circular la sangre a través de los vasos sanguíneos de una forma ordenada y matemática según los algoritmos que propongo para este caso.

A nivel de la sangre lo primero que sucede, es un comportamiento aleatorio, luego cuando la sangre encuentra la fuente donde existirá el intercambio de diversos factores con un tejido determinado, se empieza a organizar y de esa forma vuelve por el torrente venoso con la información comenzando de apoco a reforzar dicho camino llegando a ese mismo lugar. En este momento empieza el reclutamiento: neurohormonas, hormonas, neurotransmisores. Esto ayuda probabilísticamente que la sangre elija un camino más que el otro. Comunicación indirecta del entorno físico. Lo que habíamos dicho más arriba Estigmergia. (Uso del entorno físico como medio de comunicación)

Vamos a ver en este grafico cual es el camino más corto para la sangre en los miembros inferiores

Fig 12

A simple vista se observa que la sangre proveniente de la arteria femoral común al llegar a la bifurcación iría a lo que pareciera que el camino más corto (la arteria femoral profunda). Pero esto no es así. La arteria femoral profunda tiene múltiples colaterales que si las unimos una con la otra, y con la otra y otra más tendría muchísima mayor longitud que la arteria femoral superficial. Por eso la mejor opción sería la arteria femoral superficial.

Figura 13

Algoritmo 1

Este grafo puede ser por ejemplo la arteria femoral común, superficial, profunda y poplitea, donde  $V$  (pueden ser los vértices o puntos o curvas) y  $E$  la matriz conexión que si es una conexión directa de un punto al otro podríamos medirla en  $E_0, E_1$ , etc o puede tener alguna medida de la dificultad para pasar de un punto al otro, que podría ser la distancia o algún costo (estenosis, estrechez, dilatación etc) para alcanzar un punto al otro "o" la cantidad de feromonas que se encuentra depositada entre el vértice  $i$  y el vértice  $j$ . Es decir qué cantidad de factores "atravesantes" por el endotelio hay, en ese camino para llegar de  $i$  a  $j$

$K$ : el elemento del plasma estudiado que pasa por dentro del vaso.

$N_i$ : todos los nodos disponibles que se puede llegar a partir de ese nodo que queremos estudiar. Las posibilidades.

$P_k(t)$ : lista de todas las arterias donde fue pasando la circulación donde hay muchos puntos asociados al elemento estudiado.

Cuando el recorrido de la sangre hacia un punto dado finalice y vuelve a querer repetir el mismo ciclo se incrementa en el algoritmo un tiempo a favor. ( $t + 1$ )

$N_{ki}$ : es para que no se hagan ciclos hacia atrás. Ejemplo que no vaya de la femoral a la poplitea y después vuelva otra vez para atrás.

Figura algoritmo 14

La probabilidad que  $p$  (una elemento de la sangre) vaya de un lugar puntual al otro en un  $t$  tiempo dado.

¿Cómo se calcula la longitud del camino de cada factor? Si la longitud es menor será el preferencial

fig 15

Teoría de evaporación de feromonas en hormigas: fig 16

Cuando por un sector dado de la circulación deja de pasar sangre se pierden sustancias de atracción por el endotelio vascular (factor de atracción endotelial, FAE) incluso cerrando el vaso dado. Es por ello que cuando se produce una enfermedad crónica estenosante y se desarrollan colaterales, va a existir cada vez mayor preferencia por las colaterales que por el vaso estenosado, provocando así la obstrucción definitiva del mismo. Esta situación hace que no sea una elección de primera instancia destapar una arteria crónicamente enferma, a través de por ejemplo tromboembolotomía (atravesar la obstrucción con un catéter para remover el trombo establecido sobre una pared severamente enferma) ya que aun destapando, matemáticamente no es el camino de elección.

En resumen;

Fig 17

En este algoritmo lo que se demuestra es como un componente de la sangre puede ir de un punto al punto siguiente eligiendo la mejor opción lo cual va a depender de haber encontrado el mejor camino, dejar la huella la cual puede ser por factores neurohormonales, un camino más corto, si tuvo éxito se incrementaría en "1" el tiempo para que llegue el siguiente elemento teniendo poca probabilidad de evaporación de la sustancia que lo haya atraído.

**EL FACTOR DE ELECCION ENDOTELIAL, o FACTOR DE ATRACCION ENDOTELIAL (FEE o FAC) HACE QUE EL ELEMENTO DEL PLASMA ELIJA EL CAMINO MAS CORTO Y MAYOR TRANSITADO.**

ALGORITMO 2

Es un algoritmo 2, un poco más elaborado, donde la diferencia con el anterior se presenta en la conveniencia hacia a donde va ir dirigido el elemento de la sangre. Como el "deseo" de ir hacia un lugar o al otro según la información que tenga (los tejidos). Pero sigue siendo una probabilidad que se puede expresar de la siguiente manera:

Fig 18

Factores quimiotacticos que pueden influir para incrementar la cantidad de elementos que irán de un vértice a otro.

Fig 19

Vamos a clasificar las distintas alternativas estratégicas:

- **Global:** desempeño global del componente. Qué tan corto o largo fue un camino, luego de haber sido recorrido en forma completa
- **Uniforme:** cuántos elementos pasaron por dicho lugar ya que de esta forma se incrementaría la cantidad de hormona o neurohormona.
- **Local:** tiene en cuenta solamente cuánto le costó al elemento ir de un nodo a otro (ej, fricción, estenosis, bifurcación, curva, etc)

Ya hemos visto la importancia y lo complejo de un sistema distribuido como es el órgano ENDOTELIO.

También hemos visto que constantemente tiene la función de censar gradientes y situaciones físicas del movimiento de la sangre en su interior y en cada cambio de gradiente por más mínimo que sea gatilla una serie de eventos locales (algoritmo 1) y distales (algoritmo 2). Si hablamos de gradientes estamos hablando de procesos que pueden ser cuantificados matemáticamente y si estos procesos realizan cambios específicos significa, que en cada uno de los casos, podría aplicarse un algoritmo si pudiéramos conocer todas las variables.

Aquí vamos a desarrollar uno de los más importantes cambios que el endotelio vascular realiza a nivel local y distal cuando hay un cambio matemático en el gradiente.

*Este cambio matemático del mismo, va a liberar Oxido Nitrico, para poder adecuarse al cambio surgido por X causa. Pero lo interesante y al mismo tiempo espeluznante es que no todo será tolerable. Vamos a ver qué es lo que sucede cuando excede la tolerancia de este proceso complejo de equilibrio/adaptación, y como cambia toda su función para **desechar** regiones donde no ha soportado los mecanismo de tolerancia.*

## EL OXIDO NITRICO

Los efectos del óxido nítrico son estudiados actualmente en diversas especialidades médicas, como también en medicina experimental, donde se lo ha vinculado a diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos, así como a procesos de autoinmunidad orgánica.

El óxido nítrico (NO) es un radical libre que está relacionado, prácticamente, con todos los procesos fisiológicos del organismo. Sin embargo, en grandes concentraciones puede actuar de forma perjudicial en los tejidos.

*"Cada elemento existente en el cuerpo humano cumple una función y si esa función deja de realizarse, ese elemento se pondrá al servicio de su destrucción" YP*

En relación al sistema cardiovascular, Furchgott y Zawadzki (1) demostraron -en 1980- la presencia necesaria del endotelio vascular para producir relajación de un anillo de aorta torácica de conejo inducida por la acetilcolina, y concluyeron que ésta era producida por una sustancia difusible liberada por el endotelio, que se denominó Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF). Ya en el año 1979 se había demostrado que la relación existente entre los niveles de guanosina 3' - 5' monofosfato cíclico (GMPc) en el músculo liso vascular y su relajación, estaba asociada a modificaciones del contenido intracelular de este mediador (2, 3). En 1987 Palmer, et al (4) identificaron al EDRF como óxido nítrico (NO), el cual mediaba indirectamente la acción vasorrelajante de la acetilcolina. A partir de estos trabajos, en los últimos años se han señalado nuevas funciones del NO en procesos fisiológicos y fisiopatológicos del organismo, así como sus consecuencias para la salud. (5, 9)

En este trabajo resaltaré que la presencia del óxido nítrico desencadenado por cambios hemodinámicos en los patrones de flujos vasculares, estaría -en primera instancia- asociado a un intento por mantener la homeostasis vascular, pero que al perpetuarse ciertos factores- podría alterar la inmunidad del sistema cardiovascular y mediante procesos inflamatorios y mecanismos auto-anticuerpos provocar además una cascada de desencadenantes, donde el cuerpo no reconoce al órgano irrigado.

***"... porque la sangre es vida." deut 12:13 Biblia***

## BIOSÍNTESIS DEL ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico es un gas simple que se libera por la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina (10-12). Para la síntesis de NO, además de la L-arginina como sustrato, se requiere de la presencia de calmodulina (CaM) y de 4 cofactores: flavin mononucleótido (FMN), flavin adenina dinucleótido (FAD), tetrahidrobiopterina (TBH) y nicotinamida adenina dinucleotidofosfato (NADPH).

Esta reacción es catalizada por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) y puede ser inhibida por derivados estructurales de dicho aminoácido: la N-mono-metil-L-arginina (LNMMMA), la N-nitro-L-arginina metiléster (LNAME) y otros. Cuando la CaM no se encuentra unida a la enzima, los electrones donados por el NADPH no fluyen desde el dominio reductasa hacia el dominio oxigenasa y son aceptados por el citocromo C y otros aceptores de electrones.

En presencia de la calmodulina los electrones donados por el NADPH son transportados por el FAD y por FMN hacia el grupo hemo. La L-arginina se convierte en N-hidroxi-L-arginina y luego en NO y L-citrulina. En estas condiciones, la NOS produce una mezcla de aniones superóxido ( $O_2^-$ ) y óxido nítrico que reacciona con peroxinitritos ( $ONCO^-$ ) y como resultado final tiene lugar la citotoxicidad. En ausencia de TBH la NOS genera peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), superóxido y óxido nítrico. Los productos finales del NO "in vivo" son: nitrito ( $NO_2^-$ ) y nitrato ( $NO_3^-$ ). El mejor índice de óxido nítrico total es la suma de ambos productos, debido a que la proporción relativa de cada uno de ellos dentro de una misma muestra resulta variable. La relación de nitrito/nitrato puede ser medida a través de sistemas colorimétricos: tiene un valor normal de 1.0  $\mu$ m. (13, 14).

Una vez formado el óxido nítrico, puede difundir hacia las células subyacentes, (3, 6) donde activa a la enzima guanidilciclase (Gc) y ésta provoca el aumento intracelular de GMPc, mediador de los efectos fisiológicos. La síntesis de óxido nítrico puede ser regulada por glucocorticoides y agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que reducen la producción de este gas, así como por los propios niveles de NO a través de mecanismos de retroalimentación negativa.

Se han identificado más de una isoforma de NOS, (15 – 17) constituidos por subunidades homodiméricas con pesos moleculares entre 125 y 155 KDa: 1. Dos isoformas constitutivas calcio-dependientes (cNOS): la endotelial (eNOS) o tipo III y la neural (nNOS) o tipo I, presentes en diferentes tejidos (células endoteliales, neuronas, neuroglías y otros) que producen concentraciones fisiológicas de NO al actuar como señalizador molecular. 2. Una forma calcio-independiente (iNOS) o tipo II, inducible en un número de tipos celulares como macrófagos, hepatocitos, neutrófilos, músculo liso, endotelio en respuesta a diferentes estímulos inmunológicos tales como: interferón gamma (IFN-g), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a ) y lipopolisacárido bacteriano (LPS), los cuales generan gran cantidad de NO que puede ser tóxico en células tumorales o infectadas por virus.

El conocimiento de esta amplia distribución de las NOS ayuda a explicar algunos de los efectos en el organismo asociados con la liberación de óxido nítrico.

**Isoformas de óxido nítrico sintetasa:**



- **NOS tipo I o, nNOS** o bNOS 155 Kda Ca ++/calmodulina se encuentran en neuronas del SNC y SNP, neuroglías, islotes del páncreas
- **NOS tipo II, o iNOS** 125 Kda Expresión inducida Macrófagos, hepatocitos, por citocinas y endotoxinas en células musculares lisas, neutrófilos y otros.
- **NOS tipo III, o eNOS** 135 Kda Ca ++/calmodulina Endotelio vascular, riñón, plaquetas. El óxido nítrico puede interactuar con diversas biomoléculas y marcadores celulares

La inducción de iNOS está disparada también por un mecanismo de feedback durante los períodos de deficiencia de NO (en condiciones experimentales el análogo de la arginina N6-nitro-L-arginina metil éster [L-NAME] inhibió la síntesis de NO por inhibición competitiva de NOS. La inhibición crónica de NOS con L-NAME disparó la inducción compensatoria de la expresión de los genes iNOS y los promotores de activación de IFN-8 y lipopolisacáridos).

La actividad NOS también es inhibida por el NO en exceso, probablemente por un efecto de feedback del NO en la NOS regulado genómicamente.

Estudios recientes demuestran que la hipoxia es un inductor de iNOS en macrófagos, en presencia de INF- $\gamma$ , indicando que la disminución de los caracteres de O<sub>2</sub>, estimula la expresión transcripción. Además, las células gliales expuestas a la hipoxia expresan iNOS-mRNA y proteína iNOS.

Una mención especial se refiere a la reacción del NO con oxihemoglobina, que representa la ruta principal de eliminación del NO al nivel del espacio intravascular, y que asegura que el NO actúe como una señal local al nivel de los tejidos que la producen. Esta reacción es muy rápida ( $k = 2 \times 10^7 \text{M}^{-1} \text{S}^{-1}$ ) y resulta en la oxidación del NO a nitrato y la conversión de oxihemoglobina a metahemoglobina.



Otra reacción de interés es la reacción de la desoxihemoglobina con el NO.



Esta reacción, que es controlada por difusión, resulta en la formación de nitrosil-hemoglobina, complejo estable y cuya presencia indica la formación de NO, el nivel de nitrosil-hemoglobina circulante aumenta y puede ser utilizado para monitorear la formación de NO en distintas condiciones fisiopatológicas.

Funciones fisiológicas:

- Vasodilatación.
- Inhibición de la agregación plaquetaria.
- Neurotransmisión.
- Modulación de la actividad cardíaca.
- Modulación de la respuesta inmune.

### **Teoría propia sobre la relación al flujo laminar vs turbulento**

Investigaciones realizadas por Palmer et al (4) demuestran la acción del NO como posible regulador de la presión arterial, por su efecto vasorrelajante directo sobre los vasos sanguíneos. Rubany et al (5) comprueban además que el principal factor responsable de la liberación del óxido nítrico por las células endoteliales es el roce producido por la sangre sobre esta capa de células, y señalan por primera vez que "el aumento de la velocidad o pulso del flujo sanguíneo" produce vasorrelajación dependiente de la liberación de NO por las células endoteliales al ser difundido rápidamente a las células del músculo liso vascular.

### **¿Por qué se produce esta situación descrita por Rubany?**

Podemos decir que "el aumento de la velocidad o pulso del flujo sanguíneo" produce indirectamente una vasorrelajación dependiente de la liberación de NO por las células endoteliales pudiendo compensar la pérdida de energía por la fricción que se traduce en pérdida de energía cinética y elevando la presión, actuaría indirectamente aumentando la energía potencial dependiente del gasto cardiaco. YP.

En otros estudios Buse et al (19), sugieren que al nivel de los vasos sanguíneos existe un factor físico que activa a los mecanorreceptores de la pared vascular, induciendo la síntesis de NO por las células endoteliales a partir de la eNOS. Demostraron además que el óxido nítrico liberado podría actuar de forma local en el músculo liso subyacente, con una vida media de pocos segundos en soluciones biológicas.

Lo expresado anteriormente indica que, al aumentar la presión arterial, el roce de la corriente sanguínea sobre el endotelio vascular se incrementa y, por lo tanto, la liberación de NO.

En la hipertensión arterial, la disfunción endotelial puede influir en el incremento de la resistencia vascular (del vaso sanguíneo) y producir complicaciones vasculares. (12, 21) En muchos modelos de hipertensión arterial, la relajación dependiente del endotelio está reducida.

Si inhibiéramos la eNOS la presión arterial aumentaría en un 35-40% más debido a que no se produciría ON suficiente y se desequilibrarían los factores vasoconstrictores y vasorrelajadores por aumento de la resistencia vascular. Aunque también se ha descrito que la eNOS puede ser modulada por el sistema nervioso parasimpático y actuar a través de dendritas a la adventicia del vaso sanguíneo.

Numerosos autores han observado que, de forma semejante a lo que ocurre en las células endoteliales, las plaquetas poseen la capacidad de generar óxido nítrico (potente regulador de la función plaquetaria) en las que se ha demostrado la presencia de una eNOS. (14, 33, 34) Se ha comprobado que la liberación basal de NO por las plaquetas, "in vitro" y posiblemente "in vivo", puede ser normalmente de más o menos

20 nmol/L de sangre. (35) La activación de la eNOS se inicia durante la adhesión de las plaquetas a la colágena de la pared del vaso sanguíneo y la agregación plaquetaria inducida por esta colágena, ADP y ácido araquidónico. (35 – 37) El mecanismo de esta activación no se conoce con exactitud, pero se afirma que el óxido nítrico generado durante dicha reacción, se libera en relación con la magnitud de la activación plaquetaria.

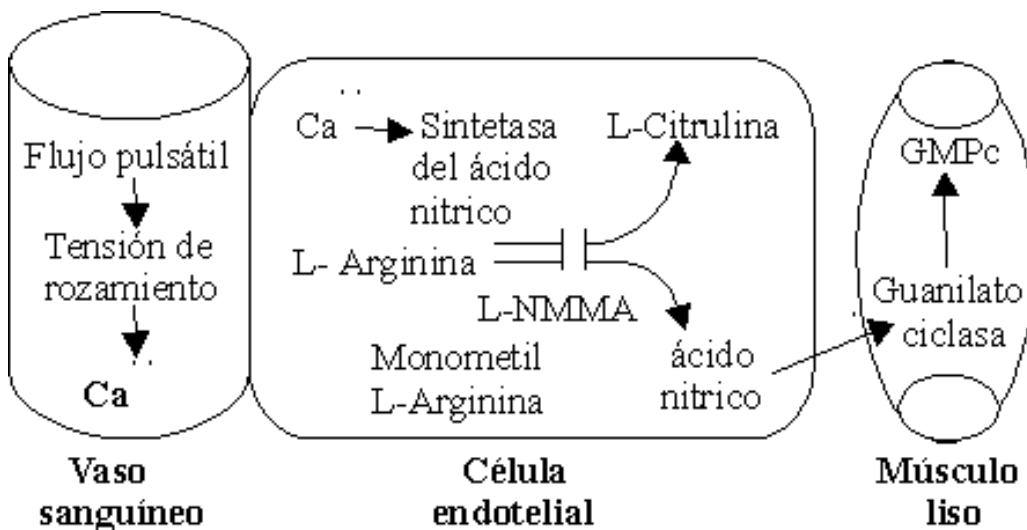
Además, el óxido nítrico generado en los vasos coronarios y pulmonares inhibe la agregación plaquetaria bajo condiciones de un flujo sanguíneo constante. Es decir que cuando el flujo esta perturbado o deja de ser laminar cambia su conformación del patrón normal los vasos coronarios y pulmonares dejando de tener esa función anti agregación plaquetaria. Es interesante que los vasos arteriales donde hay flujos de baja resistencia, flujos constantes, tienen esta particularidad de liberar por si solos factores anti agregantes. Pero está perdida de su función natural y mecanismo de adaptación cambia drásticamente cuando censa el endotelio que el patrón de flujo ya no es laminar y constante.

## **EFFECTOS DEL ÓXIDO NÍTRICO SOBRE LOS LEUCOCITOS Y PROCESOS INFLAMATORIOS**

Según Kubes y Suzuki, (41) el NO afecta las interacciones entre los leucocitos polimorfonucleares y las células endoteliales. Esto se produce por adhesión de neutrófilos a las paredes de las vénulas poscapilares. De esta manera se evidenció que el óxido nítrico está relacionado con la regulación de la adhesión de los glóbulos blancos a las células endoteliales, fenómeno que es modulado por los mastocitos. Por tanto, el NO rige la adhesión de polimorfonucleares y contribuye a mantener la integridad de la barrera microvascular, a la vez que disminuye la permeabilidad vascular, la inflamación y la formación de edema. (43) Algunos receptores de linfocitos T para antígenos virales pueden originar reacciones cruzadas con componentes de la membrana celular y producir activación de citocinas u otros mediadores inflamatorios como el NO el cual Kato y Zorunski (43) consideran el mayor mediador de las funciones inmunes y desórdenes autoinmunes. Macrófagos y linfocitos activados ocasionan altos niveles de NO, durante largos períodos, por acción de la INOS. Lo anterior se reafirma en trabajos de Bo et al (16), Boulleme et al (44) y Kolb et al (45), que observaron niveles elevados de óxido nítrico en diferentes enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea. Respecto de la posible actividad adversa o de citotoxicidad del NO, autores como Boulleme et al (44) y Van Der Berg y Van Lent (46) la explican a través de procesos químicos como la reacción con intermediarios reactivos del oxígeno (ROI) y la formación de peroxinitritos (ONOO-). En las enfermedades inflamatorias los macrófagos activados secretan ROI y NO, lo cual puede resultar en la producción de peroxinitritos y/o radicales de OH. En esta reacción de NO con el grupo hemo en sitios catalíticos de las mitocondrias,

enzimas citoplasmáticas y nucleares, pueden formarse uniones covalentes irreversibles. En la artritis reumatoide la producción aumentada de óxido nítrico se evidencia por el incremento de los niveles de nitritos en el líquido sinovial de dichos pacientes. (18, 46)

Como se observa, el óxido nítrico desempeña una importante función en la modulación de la respuesta inmune, posiblemente a través de la regulación diferencial de la síntesis de citocinas. Macrófagos y otros tipos celulares que pueden inducir la formación de interferón gamma (IFNg) -factor de necrosis tumoral (TNF-a) y lipopolisacárido bacteriano (LPS)- producen óxido nítrico. El NO regula moléculas propias del organismo que previenen efectos de deterioro potencial como son la sepsis y el shock. La inhibición de su producción puede ser beneficiosa para el tratamiento del shock séptico. (8)



En las células endoteliales y en las neuronas, la sintetasa de óxido nítrico (SON) está presente de forma constitutiva y puede ser activada rápidamente por el incremento en la concentración citoplasmática de calcio en presencia de modulina.

El calcio (Ca<sup>++</sup>) activa al SON que transforma la L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico. Este último se difunde al músculo liso vascular y activa a la guanilato ciclasa soluble y aumenta los niveles de GMP, provocando la relajación del tejido muscular. (3)

El importante aumento de la presión arterial que se obtiene después de inhibir a la SON con monometil L-arginina (L-MMA), confirma la tesis de que esta sustancia es el nitrovasodilatador endógeno y sugiere que, la reducción en la SON puede contribuir al mecanismo fisiopatológico de la hipertensión arterial, de modo que la liberación basal de óxido nítrico desempeña un papel fundamental en la regulación de la presión arterial.

### MECANISMO DEL ÓXIDO NÍTRICO EN LA INFLAMACIÓN

La SON en los macrófagos no es constitutiva, sino inducida en las situaciones en que estas células son activadas por citosinas. Por ejemplo, IFN -g u otros agentes. En este caso, no se requiere el incremento en la concentración intracelular del Ca<sup>++</sup>.

El óxido nítrico producido por los macrófagos, actúa como un radical libre y es citotóxico para ciertos microorganismos y células tumorales. Puede oxidar los grupos sulfhidrilos de las proteínas, con el consiguiente agotamiento del glutatión citosólico y puede reaccionar con el anión superóxido para formar dióxido de nitrógeno -el cual resulta ser fuertemente oxidante- y un radical hidroxilo, muy reactivo NO + O<sub>2</sub>! NO<sub>2</sub> + OH.

La producción incontrolada de óxido nítrico por parte del macrófago, en caso de shock séptico, puede producir vasodilatación periférica extrema con la consiguiente hipotensión que conlleva al shock, y a su vez el óxido nítrico, también ha sido involucrado en diversas enfermedades inflamatorias. Pensemos en el caso de shock séptico como este órgano, ENDOTELIO, y sus disfunciones cuando son generalizadas pueden producir vasoplejia, una situación sumamente difícil de controlar.

La Dra. Débora Aline Silva Gomes y colaboradores, odontólogos de Cuba, resumieron en su trabajo acerca de la enfermedad periodontal inflamatoria que el óxido nítrico (NO) es un radical libre que participa de prácticamente todos los procesos fisiológicos del organismo. Sin embargo, en grandes concentraciones puede actuar de forma perjudicial en los tejidos. Su acción inmuno-reguladora está presente en la inflamación y en los mecanismos de autoinmunidad, siendo intensamente estudiada en el área médica. Recientemente, algunos estudios también han citado al NO como factor etiopatogénico de la enfermedad periodontal, el cual posee naturaleza inflamatoria y multifactorial.

La acción del NO depende de su concentración en el organismo, pudiendo ser benéfica o perjudicial y, con base en ello, diversas investigaciones han enfocado el efecto de algunos inhibidores de NO como supuestos agentes terapéuticos en los procesos inflamatorios. A partir de ese contexto, el trabajo tuvo como objetivo relatar el papel del NO y de la inhibición de la óxido nítrico sintasa (NOS) en el proceso de la modulación de la enfermedad periodontal. En conclusión, se puede sugerir que el NO parece ejercer un papel fundamental en la evolución de la enfermedad periodontal inflamatoria y, que la inhibición de la NOS, puede ser considerada una terapéutica promisoriosa en la modulación del proceso inflamatorio.

No por nada se está estudiando actualmente la relación que existe entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular.

Algunos agentes considerados análogos de la L-arginina actúan como inhibidores de la NOS y se vienen demostrando resultados alentadores acerca de su previsible contribución como agentes terapéuticos de varias enfermedades inflamatorias, incluso para las patologías periodontales.

Además, el NO parece ser un importante regulador del metabolismo óseo, debido a que, tanto los osteoblastos como los osteoclastos no sólo se producen, sino también responden a su presencia. (9, 10) Quizás por este motivo, muchos de los pacientes con isquemia crítica presentan alteraciones óseas, con o sin infección demostrable.

El NO es considerado el principal mediador citotóxico de células inmunes efectoras activadas, constituyéndose como una de las más importantes moléculas reguladoras del sistema inmune. (11, 12)

### **Síntesis de Óxido Nítrico (NO) y Actuación de las isoformas de NO-Sintasa (NOS)**

Otra forma de clasificar al NO es por la variedad de isoformas de NOS que han sido purificadas en diferentes tejidos de mamíferos y muchas ya tuvieron sus genes clonados. Estudios bioquímicos y de análisis secuencial de aminoácidos, revelan que estas isoformas representan una familia de proteínas y, aparentemente, son producto de genes distintos. Así, las isoformas de la NOS son agrupadas en dos categorías, **la NOS constitutiva (cNOS) y la NOS inducible (iNOS). La cNOS dependiente de iones calcio (Ca<sup>++</sup>) y de calmodulina -envueltos en la señalización celular- mientras que la iNOS es producida por macrófagos y otras células activadas por citosinas.**(21, 22)

La isoforma constitutiva comprende la NOS neuronal (nNOS, tipo I), presente normalmente en las neuronas (23, 24), y la NOS endotelial (eNOS, tipo III), presente normalmente en las células endoteliales vasculares (21) y en las plaquetas (25). El NO resultante de la eNOS, tiene un papel crucial en la protección del vaso sanguíneo y esta acción está asociada a: 1) mantenimiento del tono vascular (26, 27) 2) regulación de la presión sanguínea (27) 3) prevención de la agregación plaquetaria (28) 4) inhibición de la adhesión de monocitos y neutrófilos al endotelio vascular (2) 5) efecto antiproliferativo (29, 30) y 6) efecto antioxidativo (31)

Mientras la eNOS está expresada fisiológicamente en el organismo, la **iNOS no está expresada sobre condiciones normales, siendo inducida por citocinas y/o endotoxinas como IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  y LPS en una variedad de células, incluyendo macrófagos, linfocitos T, células endoteliales, miocitos, hepatocitos, condrocitos, neutrófilos y plaquetas** (4, 21). **Esta isoforma requiere algunas horas para ser expresada, por lo tanto, una vez sintetizada, libera cantidades mayores de NO que la cNOS. Así, la producción de iNOS continúa indefinidamente hasta que la L-arginina o los co-factores sintetizantes sean cesados, o hasta que ocurra la muerte celular** (32).

En cirugía cardiovascular, la muerte celular puede ser equivalente a necrosis de un tejido vital. Es decir que todo esto puede ser la consecuencia de una alteración del medio físico proximal (estigmergia) y sus alteraciones algorítmicas consecuentes, como ya lo hemos estudiado más arriba. (Algoritmo 2)

El NO resultante de la activación de la iNOS posee acción citotóxica y citostática, promoviendo la destrucción de microorganismos, parásitos y células tumorales (4, 5, 33). La citotoxicidad del NO resulta de su acción directa o de su reacción con otros compuestos liberados durante el proceso inflamatorio, pudiendo incluir una acción

citotóxica contra los tejidos adyacentes del huésped, como por ejemplo, al hueso alveolar (34) (también al desequilibrio entre osteoclastos y osteoblastos). En procesos infecciosos, las células activadas como macrófagos, neutrófilos y células endoteliales, secretan, simultáneamente, NO -como así también intermediarios reactivos del oxígeno- siendo que la acción citotóxica indirecta del NO consiste, principalmente, en su reacción con esos intermediarios del oxígeno. (Pie diabético) De manera que se perpetúa la infección y se retarda el tratamiento.

Ciertos estudios relatan que el NO es capaz de modular la actividad de osteoblastos y osteoclastos (6). Así, el NO parece ejercer un efecto bifásico sobre las células formadoras de hueso, dado que, en bajas concentraciones, promueve la formación ósea, mientras que, en altas concentraciones, ejerce un efecto inhibitorio sobre los osteoblastos. Investigaciones in vitro (6) han demostrado que el NO aumenta la síntesis de osteocalcina y la formación de matriz mineralizada por los osteoblastos, mientras que la inhibición de la NO sintasa lleva a un efecto antiproliferativo de los osteoblastos. Por otro lado, la liberación de grandes cantidades de NO por células estimuladas por citocinas inflamatorias puede llevar a un efecto antiproliferativo sobre los osteoblastos. De manera similar, estos efectos estimuladores e inhibitorios han sido descritos en osteoclastos (6).

Diversas evidencias han sugerido que el NO puede contribuir significativamente para algunas condiciones patológicas como asma (35), artritis reumatoide (36), lesiones ateroscleróticas (37), tuberculosis (38), esclerosis múltiple (39), Alzheimer (40), gastritis inducida por *Helicobacter pylori* (41), diabetes (8) y enfermedad periodontal (42). En la evolución de la enfermedad periodontal inflamatoria, el NO parece ser de fundamental importancia, debido a que su alta producción local ha sido encontrada en varios modelos experimentales y en muestras de tejidos gingivales de humanos (13, 14, 34, 43). De esta forma, algunos estudios relacionan directamente la presencia del NO con el aumento de la reabsorción ósea alveolar (7, 34).

*Pensemos, por un momento, que si estas enfermedades donde está involucrado el ON, son consecuencias de un cambio físico, matemático, algorítmico, en el órgano endotelial, podríamos de alguna manera poder predecir cuando y donde se producirá el mismo. YP*

### **¿Por qué el NO es tóxico cuando existe una sobreproducción?**

La sobreproducción del NO puede activar la respuesta fisiológica mediada por el NO, como puede ser la sobreestimulación de la actividad guanilato ciclasa.

Este fenómeno puede estar vinculado a la hipotensión refractaria observada en la sepsis, en donde una vasodilatación persistente -en parte mediada por un exceso de producción intravascular de NO- genera la caída sostenida de la presión arterial en la periferia. Por ello cuando todo el órgano endotelial está afectado y al ser un órgano distribuido, es muy complejo su tratamiento.

Un exceso de NO también conduce a la inhibición de la respuesta celular, ya que el NO compite por el sitio de fijación del oxígeno al nivel de la oxidasa terminal de la cadena respiratoria.<sup>19-20</sup> Esta inhibición conduce a una depleción del pool de ATP y alteraciones de la homeostasis de calcio. Por otra parte, un exceso de producción de NO resulta en la generación de otros óxidos de nitrógeno, de mayor actividad y poder oxidativo que él NO per se, conduciendo a la toxicidad por procesos de daño oxidativo.

### **Teoría del autor:**

En los títulos anteriores hemos considerado que el óxido nítrico, en condiciones normales, puede ser de "defensa o beneficio" para el sistema cardiovascular. Sin embargo, en condiciones de secreción aumentada o sostenida puede alterar al mismo, produciendo una cascada de factores inflamatorios, inmunológicos, alteración del equilibrio en la síntesis y degradación del hueso.

“Hay evidencia que la alteración de la capa endotelial con la producción del aumento del engrosamiento mío intimal puede observarse desde la niñez”. Por ende, esto sería el “principio del fin”.

En cada ser humano se presenta un grado potencial de desarrollar una enfermedad cardiovascular clínicamente demostrable, dependiendo de sus factores de riesgo (modificables y no modificables) los cuales alteran cambios morfológicos en el órgano Endotelio, produciendo no solo una enfermedad cardiovascular sino otras enfermedades las cuales tienen el mismo denominador en común.

También hemos observado que pacientes con la misma lesión arterial presentan diferentes sintomatologías. Algunos se encuentran completamente asintomáticos y otros con menores lesiones arteriales tienen alteraciones hemodinámicamente significativas.

### *¿De qué depende cada caso?*

*¿De qué depende que un paciente de 50 años tenga una lesión significativa por enfermedad crónica y otro de 80 años con los mismos factores de riesgo no lo tenga?*

La enfermedad crónica vascular periférica se ha clasificado a lo largo de los años en 4 estadios según Fontine y 6 según Rutherford:

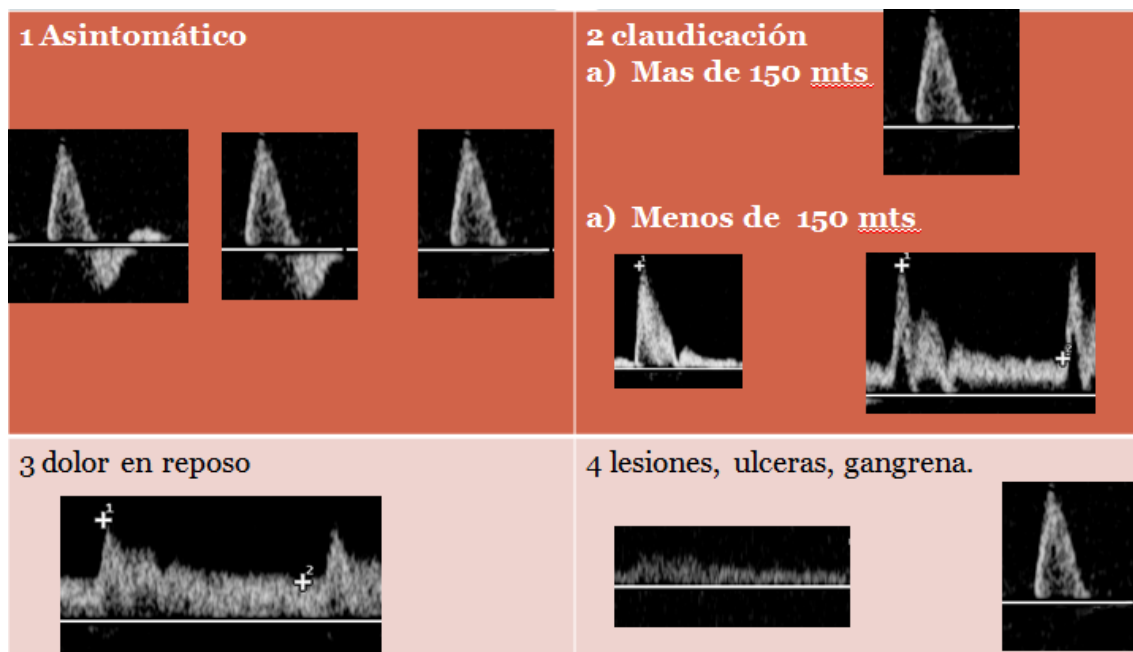


TABLA 1

**Estratificación clínica de la enfermedad arterial periférica según la clasificación de Fontaine o Rutherford**

Estadio	Clasificación de Fontaine		Clasificación de Rutherford		
	Síntomas	↔	Grado	Categoría	Síntomas
I	Asintomático		0	0	Asintomático
IIa	CI > 150 m	↔	I	1	Claudicación leve
	IIb	CI < 150 m		2	Claudicación moderada
III	Dolor isquémico en reposo	↔	II	3	Claudicación grave
				4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	↔	III	5	Menor pérdida de tejido
				6	Mayor pérdida de tejido

Mediante Ecodoppler podemos saber que los diferentes estadios son acompañados de diferentes ondas espectrales, que pueden clasificarse en un cuadro descrito por el autor en las observaciones de los pacientes.



Clasificación de Fontine y onda espectral distal en enfermedad vascular periférica, x YP

En este cuadro podemos observar que la enfermedad vascular periférica presenta en la primera fase muy poca alteración de flujo. Aquí básicamente el hallazgo sería a nivel anatomopatológico donde se observan obstrucciones no significativas hemodinamicamente. También puede llegar a observarse la pérdida de la tercera fase

de la onda espectral debida a la poca o nula distensibilidad arterial. Los patrones de flujo encontrados en eco doppler son todos de alta resistencia.

**Clasificación IIa:** el paciente con patología arterial asintomática puede caminar en una cinta sinfín durante 150 mts sin alterar el patrón de flujo de alta resistencia, disminuyendo la resistencia (aumentando la diástole) después de los 150 mts, momento en el cual siente por primera vez su sintomatología isquémica.

**Clasificación IIb:** el paciente con patología arterial asintomática se encuentra generalmente con un patrón de flujo de alta resistencia monofásico en reposo, pero al caminar en una cinta sinfín menos de 150 mts, altera el patrón de flujo de alta resistencia, disminuyendo la resistencia (aumentando la diástole).

**CLASIFICACION III:** isquemia *crítica*.

El paciente con patología arterial se encuentra sintomático en reposo y encontramos por eco doppler, un patrón de flujo monofásico de moderada o baja resistencia con caída de la velocidad sistólica y con diástole alta.

#### **CLASIFICACION IV**

El paciente con patología arterial se encuentra sintomático en reposo y con lesiones por isquemia y encontramos por eco doppler un patrón de flujo monofásico de baja resistencia, con caída de la velocidad sistólica y con diástole alta. Pero también encontramos en sectores necróticos un patrón de flujo de muy baja velocidad y alta resistencia por inexistencia de colaterales en dichos sectores. Aunque en las otras arterias, fuera del sector necrosado, predomina la baja resistencia y la baja velocidad pico sistólica.

#### Preguntas fundamentales a realizar:

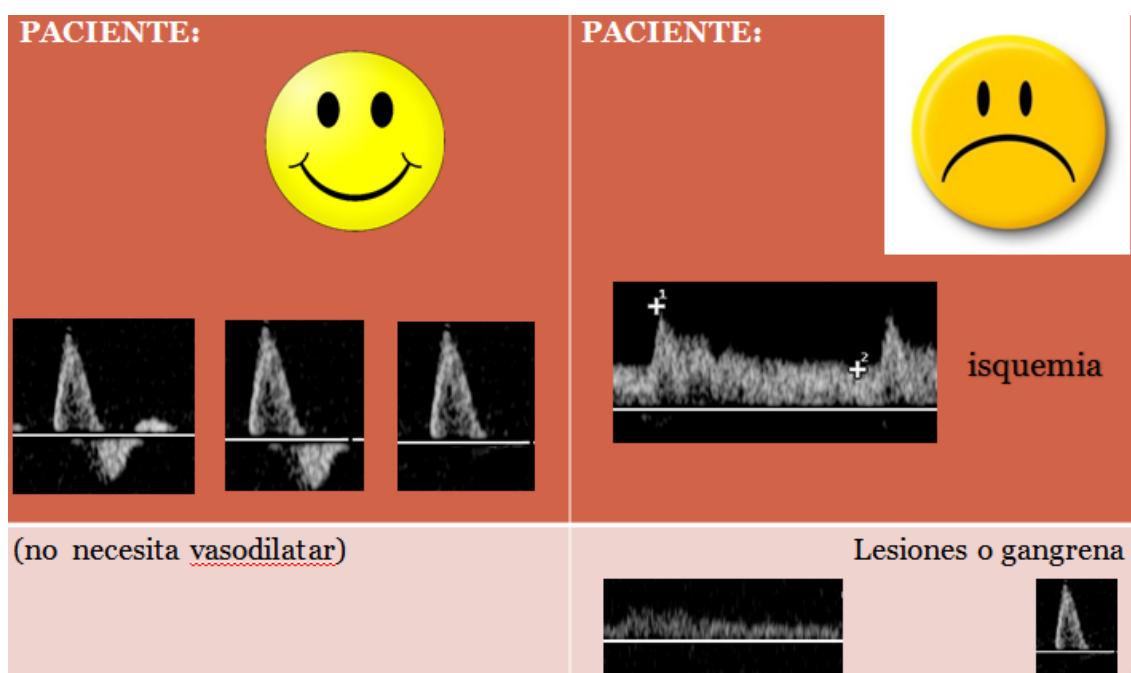
¿Por qué el paciente vasodilata? (monofásico de baja resistencia)

- 1\_ porque lo necesita. (Liberación de ON/SNA por isquemia)
- 2\_ pequeña vasodilatación cuando hay cierta infección (Pie caliente)

¿Por qué el paciente no vasodilata? (monofásico de alta resistencia)

- 1\_ ¡Porque no lo necesita! (lo más frecuente es que no lo necesite)
- 2\_ Problemas con el SNA
- 3\_ Porque no puede: malos lechos distales: pie diabético, enfermedades metabólicas, sme compartimental, ergotismo, vasoconstricción severa (TAO, Enf de Raynoau, diálisis otros)

Podemos resumir los hallazgos en el siguiente cuadro descrito por el autor:



En este cuadro se observa que la baja resistencia constante está relacionada con la isquemia y por ende el dolor.

¿Qué sucede en pacientes con pie diabético? (Infecciones sin causa de obstrucciones significativas y que incluso presentan pulso)

En muchos casos se ha observado un patrón de flujo de adecuadas velocidades pero monofásico, de moderada resistencia. Esto podría estar relacionado con la modificación de la resistencia intrínseca de la arteria al estar más vasodilatada.

En conclusión: ante una obstrucción arterial no significativa, el cuerpo activa dilatación de vasos en serie (capilares y colaterales distales) -para que no se produzca la ley de Poiseuille- bajando la resistencia periférica del miembro que necesita. Clasificación I y II de Fontine o 1,2,3 de Rutherford mediante mecanismos mediados por NO. Esto sucede hasta que los mecanismos de adaptación no resultan suficientes y ocurre un desequilibrio hemodinámico clasificación III, IV de Fontine o 4,5,6 de Rutherford donde no hay retorno a la libre evolución.

**De las observaciones en la inestabilidad hemodinámica de miembros inferiores con isquemia crítica podemos concluir que:**

- Se observa una pérdida del flujo pulsátil presentando un patrón de flujo de baja resistencia y velocidad (flujo continuo)

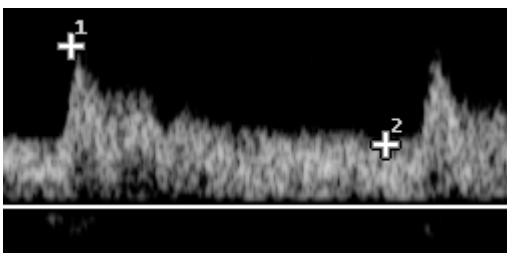
- Mientras más *baja es la resistencia* y las velocidades, mas isquémico está el paciente.
- Las velocidades pueden variar y no ser constantes, pero se observa de forma constante el patrón de flujo monofásico y continuo (flujo de *baja resistencia*).
- En pacientes diabéticos con infecciones avanzadas o difíciles de tratar se observa también un patrón de flujo monofásico de *baja resistencia* pero con velocidades aumentadas.
- El denominador en común del desequilibrio hemodinámico sigue siendo la BAJA RESISTENCIA, LA **DIASTOLE !!!!!!!!!!!**

En el corazón, estudios clínicos y anatomopatológicos sugieren que los procesos inflamatorios tienen un papel importante en la inestabilidad de la placa aterosclerótica, dado que en pacientes con síndromes coronarios agudos se observan infiltrados inflamatorios difusos en las arterias coronarias y aumento de la PCR.

**¿Qué o quién determina que una placa se torne inestable y que los mecanismos de equilibrio dejen de funcionar?**

**¿Por qué pacientes con los mismos factores de riesgo tienen distintos desenlaces?**

- Respuesta simple: “Cada organismo actúa diferente”
- Respuesta propuesta en este trabajo:
  - CADA ORGANISMO DESENCADENA UNA RESPUESTA **AUTOINMUNE** DONDE NO RECONOCE AL TEJIDO IRRIGADO COMO PROPIO Y ACTIVA UNA CASCADA DE EVENTOS MATEMATICOS, ALGORITMICOS Y LUEGO QUIMICOS BIOLÓGICOS, TALES **COMO INFLAMACION DE LA PLACA E INESTABILIDAD DE LA MISMA**, AUMENTANDO AUN MAS LOS VASOS EN SERIE DISTAL, PROCESOS RELACIONADOS CON EL AUMENTO DEL iNOS Y TODO LO QUE ESTO GENERA Y PRODUCIENDO LA **AUTOELIMINACION DEL MIEMBRO EN FORMA DE GANGRENA DISTAL.**
  - ESTO LO DESENCADENA MEDIANTE LA VARIABLE EN COMUN A TODAS LAS ISQUEMIAS CRITICAS: **EL FLUJO CONTINUO NO PULSATIL DE BAJA RESISTENCIA**



Es decir que:

- Vemos pacientes con oclusiones totales sin sintomatología.
- Vemos pacientes con solo 1 o 2 obstrucciones significativas con sintomatología profusa.



Aquí vemos tres pacientes diferentes con la misma oclusión (eje femoro popliteo) donde el primero no tiene síntoma, el segundo perdió la pierna y el tercero perdió la vida.

*Pero la condición que se encuentra en casi todos los pacientes hemodinámicamente inestables es el cambio de la resistencia periférica con **diástole alta (la baja resistencia).***

*El establecimiento y mantenimiento de la tolerancia hacia lo propio es una propiedad fundamental del sistema inmune, y la falla en esta tolerancia, conduce a la generación de autoinmunidad.*

El sistema inmune ha evolucionado para eliminar en forma eficiente lo no propio o lo peligroso según Matzinger

### **¿Causa o consecuencia?**

A esta altura cabe preguntarse: ¿Tener patrón flujo de baja resistencia es la consecuencia de presentar aumento del NO a través de la iNOS? o ¿Es el flujo mismo de baja resistencia censado por el órgano endotelio, que lleva a la producción perpetua de NO a través de la iNOS?

Aún no sabemos con toda certeza, pero tenemos cierta evidencia que sugiere que la segunda opción es la certera.

1- El mecanismo de liberación de NO en todas sus formas y sus correspondientes enzimas moduladoras de cada proceso están directamente relacionados con la fricción del flujo dentro del endotelio (estigmergia)

2- El tratamiento con cámara hiperbárica en pacientes con isquemia crítica mejora la oxigenación del miembro, pero sin evidenciar cambios en la resistencia periférica.

3- Por lo general pacientes con un patrón de flujo de alta resistencia no presentan las respuestas patológicas asociadas a la liberación anómala de NO por iNOS.

4- Cuando se realiza un by pass periférico cambia el patrón de flujo y no meramente la llegada de sangre, y al lograr esto, cambia la cascada de alteraciones matemáticas y por ende a las asociadas descritas por NO de iNOS. (estigmergia)

5- En la isquemia arterial aguda embólica (por impacto del trombo, no asociado a la enfermedad inmune propuesta por este artículo) el miembro isquémico también produce aumento del ON, pero no es el mismo NO de la iNOS que conllevarían a alteración de los osteoclastos, macrófagos, linfocitos, leucocitos, y todo lo antes descrito que no se observa en isquemias agudas embólicas.

6- Si ante una isquemia crítica inyectamos directamente una transfusión de sangre oxigenada al pie mismo del paciente, éste seguiría produciendo constantemente NO, es decir que, el miembro inferior no solo necesitaría sangre sino un cambio en el patrón del flujo para revertir la situación de autoeliminación.

7- En este punto tendremos que preguntarnos lo siguiente: ¿Es el accidente de placa que lleva a la liberación excesiva de ON a través del INOS y sus citotóxicos o es la producción sostenida de ON -a través del INOS- la que gatilla el accidente de placa?

Justamente, el accidente de placa no lleva, por lo general, un razonamiento lógico (que la placa más estenosante tenga la mayor probabilidad de lesionarse) sino su "aleatoriedad" que pueden estar asociados a la respuesta de ON como neurotransmisor. En este punto la teoría del autor es por ser el ON una neurohormona podría desencadenar un efecto cruzado a sitios censados por el endotelio vascular y en ese lugar, por roce, fricción, y longitud tener el accidente de placa.

Otro factor para creer que no es la placa en primer término la que origina el desequilibrio final hemodinámico, es que al realizar una cirugía de revascularización

periférica, la placa ulcerada o trombosada, sigue estando en el mismo lugar, no se va, queda allí, pero que, al cambiar el patrón de flujo, mejora la sintomatología del paciente.

### **¿Qué es lo que proporciona un by pass o un stent adecuado?**

No es meramente el proveer de sangre al lugar afectado, sino un patrón de flujo adecuado o lo más adecuado, al que presentaba el enfermo. Por este motivo si un by pass periférico se confeccionara en su anastomosis proximal, desde un sector donde el flujo sea monofásico de baja resistencia (por más adecuado que sean sus velocidades e incluso la cantidad de sangre) este no tendrá el efecto fisiológico esperado: el cambio de patrón de flujo es lo que necesita.

Y también observamos que, si un by pass o stent es confeccionado en un sector donde a nivel distal se observe alta resistencia (por la causa que fuere, es decir que no se esté liberando NO en dicho lugar) éste no va a resultar útil por más que exista una estenosis significativa o incluso una oclusión completa del lugar a tratar. Si se realiza igual el by pass o el stent, seguramente no va a tener buen resultado, un esperado índice tobillo brazo (ITB véase anexo) superior a 0,2 o que tenga una permeabilidad muy limitada. Otra opción es que se haya colocado en vano.

Vamos a ejemplificar esto pensando que se tratara de un nido de gorriones.

Fig 20

Pensemos que los pichones de gorriones son los capilares distales de un miembro inferior isquémico con un patrón de flujo de baja resistencia. Estos pichones tienen mucha hambre y espera la llegada de su mamá con la comida. Cuando su madre llega con la comida estos pichones abren sus bocas (apertura de colaterales y capilares distales) y empiezan a comer y de apoco paulatinamente mientras van saciándose van cerrando sus bocas.

Esto mismo es lo que sucede cuando le enviamos sangre adecuadamente a un miembro puenteando o destapando una obstrucción. Si no hay gorriones hambrientos de nada sirvió. Pero si los hubiese hambrientos, con sus bocas abiertas (capilares abiertos, baja resistencia, diástole alta) entonces luego de un by pass o un stent lo primero que se produce es "saciamiento" del miembro isquémico, por esta situación es que en el postoperatorio inmediato el patrón de flujo sigue siendo incluso de baja resistencia fig 20 b (colaterales abiertas) porque sus capilares aún permanecen abiertos para poder calmar su "sed de sangre". Y a medida que se va alejando del postoperarotorio de apoco comienzan a cerrar sus bocas porque ya van saciándose y el patrón de flujo comienza a perder la altura de su diástole y a tornarse más de alta

resistencia (capilares cerrados, alta resistencia diástole baja o incluso negativa) (fig 20 c).

Pensemos en cambio que sucedería si el patrón de flujo distal es de alta resistencia y le confeccionamos un by pass o stent a un miembro.

Aquí los pichones tienen el pico cerrado (capilares distales no dilatados porque no hubo necesidad de vasodilatación distal, resistencia alta, diástole baja o negativa). Esto puede ser porque quizás el paciente no demande mucha oxigenación al miembro (personas sedentarias, ancianos que van de la cama al living o cualquier situación donde no se necesite tanta demanda y por más que haya obstrucciones al existir arterias paralelas a la obstrucción funcionan de vías colectoras adecuadas y con eso le alcanza para poder manejarse.

Fig 21

Supongamos entonces que en este caso se colocara un by pass o un stent.

A)

b) En el postoperatorio inmediato; al existir ahora un by pass la sangre va tomar el camino más corto (explicado más adelante en mecanismos matemáticos de elección de caminos) pero por más que vaya por un hermoso camino o puente “rebotaria” a los capilares cerrados, ya que no necesitaba o no estaba “hambriento de sangre”.

c)

En el postoperatorio alejado podrían suceder dos cosas:

- 1) Que el puente o by pass se ocluya y el enfermo lo único que logro fue perder tiempo.
- 2) Que el puente o by pass se ocluya y el enfermo no solo haya perdido tiempo sino también todas sus arterias paralelas colectoras a esa obstrucción que tenía, y que de hecho la sigue teniendo, las cuales eran naturales y estaban realizando un proceso de equilibrio hemodinámico por lo cual no tenía antes síntomas. Ahora al ocluirse el by pass o stent comienza a tener un síntoma que antes nunca había tenido. Desequilibrio hemodinámico. No tiene arterias colectoras a la obstrucción porque se cerraron ni tampoco tiene el by pass o stent que se confecciono sin ningún sentido lógico y que se ocluyo.



Esto es en referencia a los tratamientos convencionales, algunos buenos y otros realmente malos, solo basado de un resultado anatómico y no fisiológico. Pero si pudiéramos transformar el patrón flujo patológico en un flujo adecuado, no necesitaríamos quizás de un by pass o stent.

### **Hipótesis del autor en referencia al equilibrio, adaptación y desequilibrio:**

En pacientes con enfermedad crónica arterial periférica, en condiciones clínicamente estables, se presenta una resistencia variable a la demanda de acuerdo con el grado de obstrucción arterial, liberando cNOS y actuando sobre vasodilatación, antiagregamiento plaquetario, y demás, tratando de hacer un mecanismo compensador para ayudar al miembro. Pero cuando el patrón de flujo distal es constantemente continuo, no pulsátil y de baja resistencia, se activa iNOS con la liberación de NO y sus radicales citotóxicos, alterando la producción de macrófagos, osteoclastos, fibroblastos, factores inflamatorios como TNF a, INT, y otras citosinas, desencadenando una respuesta inflamatoria y autoinmune, donde deja de ser un mecanismo de defensa y tornándose en un mecanismo de "auto ataque".

Dicho mecanismo hace que el miembro afectado no sea reconocido por el cuerpo provocando gangrena y, como hemos visto en muchos pacientes, auto amputación de dedos. Si se produce en el corazón, este mecanismo conduce al IAM y sus consecuencias.

Durante 3 años realizamos extracciones de sangre a los pacientes con isquemia crítica, solicitando laboratorio de PCR (proteína c reactiva) para obtener la curva en el tratamiento de infecciones del tejido óseo.

Dichos exámenes fueron todos positivos en mayor o menor cantidad. Esto podría deberse a infecciones, pero también podría ser producido por la activación del sistema inmune inflamatorio.

Es un mecanismo que puede ser reversible si hay tratamiento:

Por lo visto, el mecanismo de auto eliminación es reversible. Cuando se restaura el patrón de flujo (aunque no sea totalmente trifásico o bifásico) pero mejorando la resistencia distal a valores de 0.8 o 1 (índice de Pourcelot) y por ende llevando el ITB a valores superiores a 0.6, (excluyendo a pacientes con fenómeno de Monckeber) se revierte el cuadro y las cascadas de factores dejan de activarse.

Los pacientes que manifiestan esta inestabilidad hemodinámica presentan, en su mayoría, un índice tobillo brazo inferior a 0.4 ITB.

He observado que lo que salva al órgano afectado, es volver al patrón de flujo más adecuado al fisiológico.

Ejemplos en otros órganos donde se han observado alteraciones del patrón de flujo sanguíneo con hallazgos de mecanismo autoinmunes:

#### **Trasplante hepático y renal:**

El flujo normalmente esperado debería ser un flujo continuo y de baja resistencia, pero se observa que, en pacientes con rechazo del órgano trasplantado, el patrón de flujo se encuentra con resistencia aumentada. En algunas situaciones, con adecuado tratamiento farmacológico, resulta reversible, volviendo a un patrón de flujo adecuado.

#### **Cerebro:**

Vemos la correlación directa que hay en los aumentos de las resistencias vasculares extracraneales de la carótida interna como intracraneales, en diferentes situaciones patológicas y su alteración en la pérdida de adecuada perfusión cerebral.

Este mecanismo no es mediado siquiera por el SNA ni el SNS o SNP, sino por mediadores químicos y es en respuesta a alteraciones distales, cierre de capilares.

#### **Tumores:**

En el tejido tumoral activo y en el crecimiento, se observan patrones de flujo de bajas resistencias pudiendo provocar alteraciones en la cascada de apoptosis y aumentando más el iNOS y los factores de la inmunodefensa. En algunos tumores, el tratamiento hemodinámico se logra al aumentar la resistencia del mismo y disminuir la masa tumoral no solo del tumor tratado, sino también de los contiguos.

#### **Tiroides:**

Las tiroiditis autoinmunes presentan un aumento de la vascularización tiroidea presentando patrones de flujo de altas velocidades y bajas resistencias en toda la

glándula en forma difusa. Cuando el tratamiento es adecuado, las velocidades disminuyen y las resistencias se adecuan.

Por todo lo aquí expresado, planteo como posibilidad, intentar cambiar el patrón de flujo vascular, llevándolo a lo más fisiológico que se pueda, hasta que el mecanismo de auto ataque revierta. Dicha investigación la estamos llevando a cabo en un equipo multidisciplinario en una investigación conjunta Argentina Qatar, en la creación de un dispositivo que pueda cambiar el patrón de flujo manipulado externamente. Dispositivo que ha superado la fase de prueba. Evaluando si ante dicha reversión y en su fase de inactividad humoral autoinmune, se medique con otros factores que actúen directa o indirectamente sobre la cascada anómala que se describió en todo este trabajo o que simplemente este nuevo cambio en la estigmergia, haga cesar toda la cascada algorítmica anómala incluso retrocediendo en el tiempo procesos que ya habían comenzado.

Lo importante de un dispositivo así, es que al controlar todos los patrones de flujo se puede manipular respuestas de los tejidos a la irrigación sanguínea.

Ejemplo: supongamos que tenemos un tumor maligno que crece constantemente. Dicho tumor obviamente presenta un patrón de flujo de baja resistencia, constante y continuo. Por lo siguiente si logramos cambiar el patrón de flujo a ser de alta resistencia, no constante y no continuo dicho tejido tumoral, al menos disminuiría de tamaño. Otro ejemplo, la tiroiditis. Aquí la glándula tiroides presenta un patrón de flujo de baja resistencia, altas velocidades, continuo y constante. Lo mismo que en el ejemplo anterior al cambiar a un patrón de flujo de alta resistencia cambiaría la cascada de eventos que una tiroiditis produce sintomatológicamente. En nuestra experiencia con el prototipo fue más fácil cambiar el patrón de flujo de baja resistencia a alta resistencia que al revés.

#### **Acciones a llevar a cabo en nuestro prototipo:**

- Objetivos en nuestro prototipo:
  - 1. Transformar flujo de sangre que irriga al tejido de un miembro inferior, de manera que en lugar de ser en forma continua de baja resistencia, no pulsátil, sea de alta resistencia, pulsátil, y de mayor volumen, aumentando la “cabeza de presión”, SIN INTERVENCION QUIRURGICA simulando un miembro normal.
  - 2. Determinar si los pacientes con isquemia crítica presentan alteraciones humorales de anticuerpos mononucleares.
  - 3. Poder identificar si pacientes que presentan obstrucciones no significativas tienen alteraciones humorales que puedan advertir un desencadenante negativo en la enfermedad arterial periférica. Ejemplo PCR cuantitativa en los controles y otros en estudio.

- 4. Realizar extracciones de sangre a todos los pacientes con isquemia crítica y poder determinar el código genético donde se pueda obtener información de quienes son la población vulnerable.
- 5. Investigar si de acuerdo a estos autoanticuerpos se puede prevenir medicamente el desencadenante de la inestabilidad hemodinámica.
- 6. Analizar todas las placas por ecografía determinando en cuál se produjo el accidente de placa que conllevó al mismo, y analizarla en anatomía patológica (pacientes a quienes se les realiza endarterectomía, tromboembolectomía, amputaciones y demás)
- 7. Determinar si se produce una mejoría en los pacientes con pie diabético (no isquémicos pero que presentan un patrón de flujo de baja resistencia por infección) alterando el patrón de flujo de baja resistencia a un flujo pulsátil de alta resistencia.
- 8. cargar en un sistema informático todas las variables posibles de gradientes, patrones de flujo, fricción, velocidades de la sangre y demás mediante ecodoppler, equipos de hemodinamia y otros para poder realizar cálculos más exactos y poder determinar con exactitud cuándo es el momento exacto donde el endotelio gatilla la fase de auto ataque al tejido blanco.

#### **Respuestas a cada objetivo:**

- 1 y 7. transformar el tejido continuo de baja resistencia, no pulsátil, en un tejido de alta resistencia, pulsátil y de mayor volumen aumentando la cabeza de presión, SIN INTERVENCION QUIRURGICA simulando un miembro normal y elevando el ITB a más de 0,2

Suponiendo que nos encontramos con una obstrucción significativa en la arteria femoral superficial distal, esto produciría una caída de presión absoluta de tobillo y cuando se inestabiliza, bajaría la resistencia.

Para esto se debería crear otro “corazón” que bombee sangre distal a esa obstrucción, pero hacerlo sin operar, sin by pass o stent y que pueda ser manipulado externamente mediante sistemas informáticos. (Actualmente trabajamos en ese proyecto)

Reflexiones:

**“¿Será que la enfermedad cardiovascular es una enfermedad autoinmune?” YP**

**“¿Será que cada organismo gatilla un sistema de autoeliminación cuando una arteria se torna con obstrucción significativa mediante un cambio físico cuantificable? YP**

**“¿Será que podemos prolongar la vida, si tratamos a la enfermedad antes que se establezca? YP**

- **“Podemos colocar baldes en cada gotera del techo, pero quizás es mejor cambiar el techo así no hay más goteras” YP.**
- **“No está mal puentear o destapar una obstrucción cardiovascular, pero sería más beneficioso si logramos que no suceda”. YP**

## MECANISMOS SIMILARES EN DISTINTOS SISTEMAS.

### Paralelismo de una cadena que se repite.

#### AUTOANTICUERPOS EN LA FISIOPATOGENIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Para poder encontrar cierto paralelismo en el estudio de mecanismos de respuesta autoinmune podemos compararlo con una enfermedad que se encuentra más estudiada: la Artritis Reumatoide (AR).

Una característica prominente de la AR es la presencia de varios tipos de auto-anticuerpos.

Además, esta enfermedad es una de las pocas en las que la presencia de estructuras similares a centros germinales ectópicos, pueden observarse en la membrana sinovial inflamada (11, 12). Esta característica sugiere la presencia, activación, diferenciación y producción local de anticuerpos por células B (13).

La contribución de estos anticuerpos a la patología, se inicia con la unión directa de dichos anticuerpos a sus antígenos, la formación de complejos inmunes, depósito y activación del complemento y receptores Fc, producción de factores quimiotácticos y reclutamiento de polimorfonucleares que participan en la reacción inflamatoria mediante la producción de proteasas que ocasionan daño tisular (14, 15).

El anticuerpo mejor conocido y utilizado es el Factor Reumatoide (FR), el cual es un auto-anticuerpo dirigido contra la porción Fc de las moléculas IgG. Aunque éste no es específico de la enfermedad, se utiliza rutinariamente para la clasificación de AR (16).

Recientemente surgió interés en una nueva clase de auto-anticuerpos específicos para la AR, los anticuerpos contra péptido **citrulinado cíclico (aPCC)**, los cuales alcanzan una especificidad del 98% y sensibilidad de 80% (17, 18). Estos anticuerpos aPCC, pertenecen a la familia de auto-anticuerpos contra el factor perinuclear (APF) (18, 19). El epítipo de este grupo de anticuerpos son los residuos en los que la **arginina es convertida por peptidil arginina desaminasa (PAD) a un producto citrulinado** mediante modificaciones postraduccionales (20, 21). De ahí que, a este grupo de auto-anticuerpos se les conozca como anticuerpos contra proteínas citrulinadas.

Un estudio en particular destaca la presencia de estos anticuerpos en individuos asintomáticos (donadores de sangre) que subsecuentemente desarrollarían AR; de esta manera, se les atribuye un alto valor predictivo positivo (22)

Esto indica que la citrulinización de proteínas y producción de anticuerpos, son procesos tempranos implicados en el desarrollo de AR

Por otro lado, la presencia de proteínas citrulinadas en sinovio no se asocia a la presencia de aPCC en pacientes sin AR, ya que se demostró que aun cuando existen proteínas citrulinadas en sinovio inflamado por diversas causas distintas de AR, no se detectó la presencia de anticuerpos aPCC (25). Por este motivo, se ha postulado que la presencia de dichas proteínas con péptidos citrulinados puede ser un fenómeno asociado a la inflamación (26), esto explicaría la presencia de citrulinación en artropatías inflamatorias diferentes a la AR.

### Existen dos posibles explicaciones para la participación de estos anticuerpos en la patogénesis de AR:

La primera es que, secundario a un aumento en la cantidad de antígenos citrulinados específicos en AR, se origina una respuesta inmune específica y por ende la producción de anticuerpos específicos. Sin embargo, la presencia de proteínas citrulinadas ha demostrado ser un fenómeno presente en cualquier tejido sinovial inflamado (25). La segunda posibilidad, es que los pacientes con AR pueden tener una respuesta humoral anormal hacia estas proteínas y producir en forma exagerada una gran cantidad de anticuerpos. Recientemente se demostró la presencia de anticuerpos dirigidos contra la enzima PAD IV en suero de pacientes con AR (28) tanto en población japonesa como caucásica.

Aunque poco frecuente, su presencia es altamente específica al compararse con Lupus Eritematoso Sistémico LES y sujetos sanos. Además, se logró establecer una asociación entre los títulos elevados de estos anticuerpos con una AR más severa y también se asoció fuertemente con la presencia de anticuerpos aPCC. La formación de complejos entre PAD IV y su sustrato (péptido citrulinado), podrían actuar como portador-hapteno y ser reconocidos por células B mediante su BCR ya sea específico para PAD IV o el sustrato citrulinado. De esta forma podrían producirse anticuerpos, ya sea contra la enzima PAD IV o contra el péptido citrulinado y presentar cualquier epítopo a una célula T CD4+ específica.

Existe una teoría que apoya la posibilidad de un aumento en la cantidad de antígenos citrulinados, ésta sugiere que la presencia de polimorfismos y más aún, la presencia de un haplotipo particular se asocia con la presencia de AR. Suzuki y cols (31). Está compuesto por cuatro polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) localizados en los exones 2, 3 y 4 del gen PADI4, localizado en el cromosoma 1, región 1p36, que codifica para la enzima peptidil arginina desaminasa IV (PAD IV). La presencia de este haplotipo de susceptibilidad en población japonesa, se asoció con una estabilidad mayor del transcrito (31, 32); hecho, que en teoría, podría conducir a un aumento en los niveles de PADI4 y por ende a la citrulinización de más epítopos. Estos epítopos citrulinados se convierten entonces en un blanco para los auto-anticuerpos específicos de la AR (anticuerpos aPCC) y al generarse un mayor número de estos complejos inmunes se estaría favoreciendo la generación de esta enfermedad autoinmune. Esta teoría en parte se comprueba posteriormente al hallazgo de Vossenar y cols (33), al reportar que los pacientes que eran homocigotos para el haplotipo de susceptibilidad, tuvieron títulos significativamente más altos de los anticuerpos aPCC (87% vs 67%,  $p < 0.05$ ), comparados con los pacientes heterocigotos y homocigotos al haplotipo de no susceptibilidad. Sin embargo, aún falta comprobar que los niveles de la enzima se encuentren elevados, y más aún, niveles elevados de antígenos citrulinados en sujetos portadores del haplotipo de susceptibilidad. Por otro lado, es importante destacar que no sólo la presencia de células que expresan estas enzimas en tejido sinovial es condición para el desarrollo de antígenos citrulinados, dado que para la activación de dichas enzimas normalmente localizadas intracelularmente, es necesario un aumento en la concentración de  $Ca^{2+}$  citosólico (34).

Durante la muerte celular, la integridad de la membrana plasmática se pierde, las enzimas entonces pueden salir de la célula y activarse dado que las concentraciones de

Ca<sup>2+</sup> extracelular superan el umbral de activación de dichas enzimas (10<sup>-5</sup> mM), de esta forma, se induce la citrulinización de proteínas extracelulares o pueden activarse en el interior de la célula al aumentar el influjo de Ca<sup>2+</sup> y de esta manera citrulinar proteínas intracelulares [35].

### **ESCAPE A LOS MECANISMOS DE TOLERANCIA**

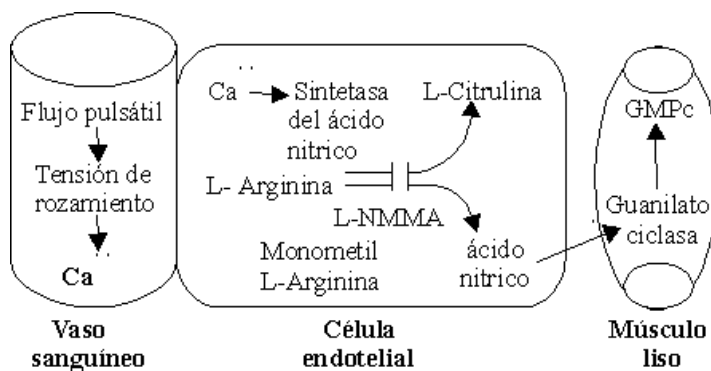
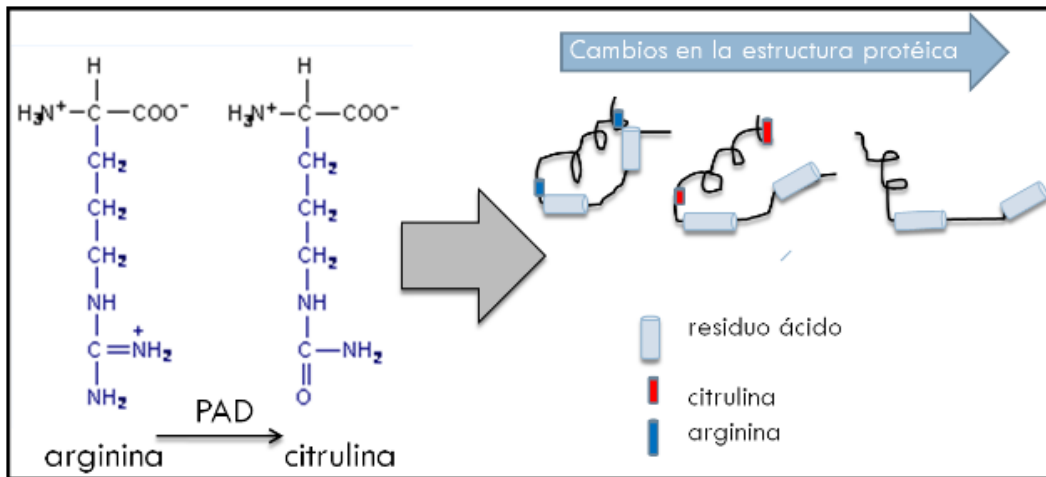
El sistema inmune ha evolucionado para eliminar en forma eficiente lo no propio o lo peligroso según Matzinger (38). El establecimiento y mantenimiento de la tolerancia hacia lo propio, es una propiedad fundamental del sistema inmune, y la falla en esta tolerancia, conduce a la generación de autoinmunidad.

La tolerancia central implica la eliminación de células T auto-reactivas durante su desarrollo en el timo, ya que la única clase de antígenos presentes en altas concentraciones en este órgano, son antígenos propios. De esta manera, aquellos linfocitos que reconozcan y reaccionen contra antígenos propios, son eliminados (selección negativa). Sin embargo, un número de linfocitos T auto-reactivos logran escapar a esta selección y salen a la periferia. Estos linfocitos, podrían activarse y causar autoinmunidad. La tolerancia periférica, asegura que las células T auto-reactivas que escaparon los puntos de control de la tolerancia central sean eliminadas, conducidas hacia la apoptosis o sean incapaces de montar una respuesta inmune permaneciendo en estado enérgico. Los antígenos foráneos, no propios o peligrosos, son capturados y transportados hacia los órganos linfoides periféricos.

Uno de los mecanismos empleados por la tolerancia periférica es llevado a cabo mediante las células reguladoras del sistema inmune, denominadas Tregs, éstas suprimen en forma directa a las células auto-reactivas. Varias citocinas pueden influenciar la actividad de las células Tregs en forma negativa o positiva. Las promotoras principales de la actividad de las Tregs son la IL-2 y TGF- $\beta$ , mientras que las citocinas que promueven la respuesta tipo Th17 (pro-inflamatoria), disminuyen la activación y funcionalidad de las Tregs (39).

La decisión del linfocito T para activarse o ser tolerante estará determinada por las características del antígeno y por la regulación en las respuestas de este linfocito T, mediada por la presencia de diferentes tipos de citocinas. El inicio y las consecuencias patológicas de las enfermedades autoinmunes, frecuentemente se ven asociadas a la presencia de alteraciones en el balance funcional entre las citocinas pro-inflamatorias (Th1 y Th17) y las inmunoreguladoras/moduladoras (Th2) [40].





Comparando la figura 1 con la figura 2 observamos: lo siguiente Consecuencias de la citrulinación de residuos de arginina. La desaminación de residuos de arginina para convertirlos a citrulina es una reacción catalítica llevada a cabo por la enzima peptidil arginina desaminasa (PAD). Esto es similar a lo que hace la L-NMMA o la NOS. La sustitución de residuos de arginina básicos por residuos neutros de citrulina ocasiona alteraciones en los enlaces covalentes, originando pérdida de la estructura terciaria de la proteína y exposición de sitios previamente escondidos dentro de la estructura fisiológicamente plegada. En vascular, la liberación de radicales libres del ON activan procesos similares.

## Conclusión:

En la historia de la medicina existieron 3 grandes etapas:

- 1) Etapa mística, donde todo lo relacionado con la enfermedad era atribuido a fuerzas externas gobernadas por los dioses, interpretándose como un castigo por pecados cometidos o una maldición. En esta etapa, los médicos eran llamados chamanes o hechiceros.
- 2) Etapa biológica-molecular: donde se comprueba que la enfermedad no era netamente sinónimo de una fuerza del mal, sino que dependía de factores biológicos y cambios estructurales moleculares. Aquí los médicos eran sacerdotes o estaban vinculados al clero. Aquí inicia la fase del médico como estudiante de medicina biológica que continua hasta el día de hoy.
- 3) Etapa científica, donde las investigaciones nos han permitido comprender que toda alteración en la salud, no responde solamente al orden biológico-químico sino que la causa desencadenante de grandes alteraciones biológicas, es un cambio matemático-algorítmico estructural.

### ***Somos más frágiles de lo que creíamos ser.***

Por este motivo, creo importante poder expandir nuestras mentes hacia una fase más asombrosa aun, un campo de estudio, donde no solo basta con el aporte de la medicina biológica y molecular, sino que es necesario ampliar y profundizar en el conocimiento de las funciones matemáticas que nuestro cuerpo lleva a cabo para mantener un perfecto equilibrio y hasta una **perfecta imperfección**.

No tenemos la capacidad mental para cuantificar todas las variables y hacer un cálculo exacto de la enfermedad que padece el paciente, pero podemos cargar cada variable en un sistema informático que facilitará la prevención y el diagnóstico con mayor exactitud y de esta manera, elaborar un tratamiento.

En este trabajo, hemos visto algunas de las funciones que tiene el órgano ENDOTELIO, y demostrado, tanto matemáticamente como biológica y molecularmente, como funciona este órgano que nos salva de situaciones adversas pero también nos elimina cuando así lo establece.

Entramos ya en una nueva etapa de la medicina:

### ***La era de la Inteligencia artificial.***

- 4) Esta tercera fase creo que es la fase actual de la medicina, donde las investigaciones nos han llevado a interpretar que no había solo una fase biológica tan simple y que todo cambio no era solo de índole biológico químico, como hemos estudiado por años en la carrera de medicina, sino que un cambio matemático, algorítmico era la causa del desencadenante de grandes

alteraciones biológicas. Solo hemos tratado las causas que provoca una disfunción pero poco hemos estudiado acerca del desencadenante de dicha disfunción. Hemos luchado contra las consecuencias que provoca una enfermedad pero nunca le dimos batalla en donde realmente estaba la guerra. Resultamos ser más frágiles de lo que creíamos. En la investigación del mundo microscópico, microcosmos, encontraremos posiblemente las alteraciones estructurales que provocan las enfermedades. Nuestro equipo de investigación ya ha probado el uso de nanotecnología (la manipulación de la materia a escala nanométrica, y las propiedades especiales de la materia que ocurren bajo cierto umbral de tamaño) con increíbles resultados, los cuales serán expuestos en lo sucesivo (próximo libro). Por este motivo creo importante poder abrir nuestras mentes hacia un campo más asombroso aun, un campo donde no solo basta con estudiar medicina biológica y molecular sino las funciones matemáticas que nuestro cuerpo lleva a cabo para mantener un perfecto equilibrio y hasta una perfecta imperfección. No podremos tener la capacidad mental para cuantificar todas las variables y hacer un cálculo exacto en la enfermedad que padece el paciente, pero podemos cargar cada variable en un sistema informático donde será más fácil poder prevenir, diagnosticar con mayor exactitud y así poder tratar mediante medidas más elaboradas a las enfermedades existentes. En este trabajo hemos visto solo algunas de las funciones que tiene el órgano ENDOTELIO, y demostrado tanto matemáticamente como biológica y molecularmente como funciona este órgano que nos salva de situaciones adversas pero también nos elimina cuando así lo establece.

Entremos en una nueva era de la medicina. La era de inteligencia artificial.

## REFERENCIAS

1. Furchgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:273-376.
2. Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:535.
3. McDonald LJ, Murad F. Nitric oxide and cyclic GMP signalin. *Proc Soc Biol Med* 1996;211(1): 1-6.
4. Palmer RM, Ferrige AG, Mocada S. Nitric oxide release accnts for the biological activity of endothelium - derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
5. Rubany GM. Flow-induced release of endothelium - derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;250:1145.
6. Garthwaite J. Nitric oxide signaling in the nervous system. *Sem Neurosci* 1993;5:171-80.
7. Cudeiro J. The role of nitric oxide in the transformation of visual information within the dorsal lateral geniculate nucleus of the eat. *Neuropharmacol* 1994;33:1413-8.
8. Marek WR. Nitric oxide. Biological mediator modulador and factor of injury: it is role
9. Mark AP. Nitric oxide synthase inhibition impairs delayed recall in mature monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:81-7.
10. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial celis synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature (Long)* 1988;333:664-6.
11. Cooke JP. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992;90:1168.
12. Remezal M. Etiopatogenia endotelial de la hipertensión. *Rev Sistole* 1994;152:24-5.
13. Rebeca J. Nitric oxide. *Molecular medicine today* 1995;1(8):358.
14. Muruganandam A, Mulus B. Isolation of nitric oxide synthase from human platelets. *Biochem Biophys Acta* 1994;1200:1.
15. Knowles RG. Nitric oxide synthase in mamma *Biochem J* 1994;298:249.
16. Bo L, Dawson TM, Mork S. Induction of nitric oxide synthase in demyelinating regions of multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 1994;36:778-786.
17. Chuman AJ, Krishma MT, Holgate ST. A etiology of asthma: how public health and molecular medicine work together. *Molecular Med Today* 1996;2(5):192-7.
18. Mc Daniel ML. Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. *Proc Soc Exper Biol Med* 1996;211(1):24-32.
19. Buse R, Fisthler B, Fleming I. Mechanisms of shear stress-dependent NO release. Abstract for the Scand Physiol Soc Meet Berg 1994;s3:21-3.
20. Navarro C. Óxido nítrico, función renal y presión arterial. *Am J Hiper* 1994;1(3):141-4.
21. Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995;118:s81-s90.
22. Vallance P. Direct measurement of nitric oxide in humans. *Lancet* 1995;346:153.
23. Radomski NW, Sales E. Nitric oxide. Biological mediator, modulador and factor of injury: its role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1995;118:69-80.
24. Tia YS, Waingx A, Ju G. Nitric oxide synthase expression in vagal complex following vagotomy in theral. *Neuro Report* 1994;5:793-6.
5. Morita Y, Hardebo JF, Bouskela E. The role of nitric oxide in the cerebrovascular flow response to stimulation of postganglionic parasympathetic nerves in the rat. *J Autom Nerv Sys* 1994;49:s77.
26. Vincent SR, Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neurosci* 1992;755-84.
27. Takemura M, Wakisaka S, Yohida A: NADPH-diaphorase in the spinal trigeminal nucleus oralis and rostral solitary tract nucleus of rats. *Neuroscience* 1994;61:587-95.
28. Sandor MT, Brassal A, Fuskas A, Lenthal B. Role of nitric oxide in modulating neurotransmitter release from rat striatum. *Brain Res Bull* 1995;36:483- 6.
29. Lewis S. Microinjection of S-nitrocysteine into the nucleus tractus solitari decrease arterial pressure and heart rate via activation of soluble guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 1991;202:135- 6.

30. Machado BH, Bonagamba LGH. Microinjection of S-nitrocysteine into the nucleus tractus solitari of conscious rats decrease arterial pressure but Lglutawmate does not. *Eur J Pharmacol* 1992;221:179-82.
31. Ma S, Abboud FM. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthase on neuronal activity in nucleus tractus solitari. *Am J Physiol* 1995;268:487:91.
32. Andrew JL, Beyin J. Neurochemical modulation or cardiovascular control in the nucleus tractus solitari 1996;48:21- 54.
33. Mentha JL. Identification of constitutive and inducible forms of nitric oxide synthase in platelets. *J Lab Clin Med* 1995:125-370.
34. Zou CH, Hellermanm GR, Solomanson LP. Nitric oxide release from resting platelets. *Tromb Res* 1995:77-87.
35. Maliski MW. Direct electrochemical measurement of nitric oxide release from human platelets. *Biochem. Biophys. Res Commun* 1993;194-960.
36. Bode-Buger SM, Boger RH. Creutzinng L-arginine infusion decreases peripherid arterial resistance and inhibits paltelets aggregation in subjects. *Clin Sci* 1994;87:303.
37. Belder A, Radomski M, Hanocok V. Megacariocytes from patients with coronary atherosclerosis express the inducible nitric oxide synthase. *Atheroscler Thromb Vase Biol* 1995;15:687.
38. Houston DS, Buchhaamn MR. Insuficiencia de endothelium derived relaxing factor on platelets funcion and hemostasis in vivo. *Trom Res* 1994;74:25.
39. Polamowska G. Role of ciclic nucleotides in rapid platelets adhesion to collagen. *Bloos* 1994;83:2508.
40. Adams MR, Foryth C, Rombinson J. Oral L-arginine in humans: effects on platelets aggregation hemodynamics and endothelium-dependent dilation. *Circulation* 1994;1:138.
41. Kubes P, Suzuki M. Nitric oxide. An endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Mati Acad Sci* 1991;88:4671.
42. Gaboury JP, Kubes P. Endogenous antiadhesive molecules. *Leukocyte adhesion* 1995:241-77.
43. Kato K, Zorunski CF. Nitric oxide inhibitors facilitate the induccion of hipocampal long-term potentiation by modulating MNDA receptors. *J Neurophysiology* 1993;70:1269-73.
44. Boullermie IB, Klaus GP, Maylene M, Mechel G. Indirect evidence for nitric oxide involvement in multiple sclerosis by caracterization antibodies directed against conjugated s-nitrocysteine. *J Neuroimmunol* 1995;60:117-24.
45. Kol H. Nitric oxide. A pathogenic factor in autoinmunity inmunol. *Today* 1992;13:157-9.
46. Van der Verg W, Van Lent P. The role of macrophages in chronic arthritis. *Inmunobiology* 1996;195(4-5):614-23.
47. Llew. Sleep as a model behavior for the study of central nervous systemimmune interactions (Part 2). *Advances in neuroinmunology* 1995;5(2):134-6.
48. Mc Cnn, Rettori. The role de nitric oxide in reproduction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211(1):7-14.
49. Lomg D, Smith JA, Lewis MJ. Induccion of calcium independ NO synthase by hipercholesterolaemia in the rabbit. *Br J Pharmacol* 1993;108:290.
50. Tsao PS, Thelimeier G, Singer AH, Leung LLK, Coke JP. L-arginine attenuantea platelets reactivity in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Trom* 1994;14:1529.
51. Dawson VL, Dawson TM. Nitric oxide in neural degeneration. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211(1):33-7.

[http://bvs.sld.cu/revistas/est/vol34\\_2\\_97/est07297.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/est/vol34_2_97/est07297.htm)

<http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/avances-sobre-la-fisiopatogenia-de-la-artritis-reumatoide-tiempo-para-una-nueva-teora.pdf>