

## CARACTERÍSTICAS E IMPACTO DEL FLUJO AÉREO EN LAS BRONQUIECTASIAS. UNA APROXIMACIÓN INFORMÁTICA EN RATAS

ALBERTO ENRIQUE D'OTTAVIO, M.D., PH.D.<sup>1</sup>, MARIO MATTARA, INGENIERO<sup>2</sup>,  
RAÚL R. PONSO INGENIERO<sup>3</sup>, MABEL A. MEDINA, INGENIERA, PH.D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Profesor Titular de Histología y Embriología, Investigador Principal, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario,  
<sup>2</sup>Profesor Titular, Escuela de Ingeniería Mecánica. Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura, Universidad Nacional de Rosario,  
<sup>3</sup>Profesor Adjunto, Departamento de Matemáticas, Escuela de Ingeniería Mecánica, Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura,  
Universidad Nacional de Rosario, <sup>4</sup>Profesora Adjunta del Departamento de Matemáticas e Investigadora Principal, Escuela de Formación  
Básica. Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura, Universidad Nacional de Rosario

### Resumen

Las bronquiectasias, resultado final de distintas enfermedades, no constituyen una enfermedad en sí. Ampliando un estudio previo sobre bronquiectasias congénitas en ratas de laboratorio y dada su predominante localización en las post-bifurcaciones del árbol bronquial, aplicamos programas numéricos simuladores del comportamiento de flujos aéreos sobre bronquiectasias murinas, pues dicha localización podría influir sobre sus comportamientos cinemático y dinámico y sobre las características de la pared bronquial, e impactar, asimismo, en la producción y en el desarrollo de bronquiectasias. Se obtuvieron moldes de acrílico del árbol bronquial después de la inyección de una sustancia plástica en quince ratas macho Wistar de seis meses de edad. Bajo lupa estereoscópica (6 a 40 x), mediante compases de doble punta y calibres, se midió la longitud y el diámetro de las dilataciones respectivamente. Para los elementos más pequeños, se usaron grillas oculares. Los datos de las muestras, luego de obtenidos los respectivos modelos tridimensionales y discretización, se incorporaron al programa *Comsol*®, basado en el Método de Elementos Finitos. La interacción entre los remolinos detectados y las consiguientes presiones zonales y zonas muertas con aire estancado referidas, conformarían un círculo vicioso, que facilitaría la formación y el desarrollo de bronquiectasias, pudiendo agravar las eventuales sobre-infecciones que se dieran.

*Palabras clave:* bronquiectasias, flujo aéreo

### CHARACTERISTICS AND IMPACT OF AIR FLOW IN BRONCHIECTASIS, AN INFORMATICS APPROACH IN RATS

### CARACTERÍSTICAS E IMPACTO DO FLUXO AÉREO NAS BRONQUIECTASIAS. UMA APROXIMAÇÃO INFORMÁTICA EM RATAS

#### Abstract

#### Resumo

Bronchiectasia, the final result of different illnesses is not an illness in itself. Expanding on a previous study on congenital bronchiectasia in laboratory rats and considering that they locate mostly in the post-bifurcations of the bronchial tree, numerical programs, simulators of airflow behaviour, were applied for evaluating it cinematically and dynamically. Likewise its impact on the characteristics of the bronchial wall and consequently on the generation and development of bronchiectasia were analyzed. Acrylic casts of bronchial trees were obtained after injection in 15 male Wistar rats at 6 months of age. Under a stereoscopic microscope (6x to 40x), the lengths and diameters of bronchiectasia were measured with double point compasses

As bronquiectasias, resultado final de diferentes doenças, não constituem uma doença em si. Ampliando um estudo prévio sobre bronquiectasias congênitas em ratas de laboratório e dadas sua predominante localização nas pós-bifurcações da árvore brônquica, aplicamos programas numéricos simuladores do comportamento de fluxos aéreos sobre bronquiectasias murinas, pois dita localização poderia influir sobre seus comportamentos cinemáticos e dinâmicos e sobre as características da parede brônquica, e impactar, assim mesmo, na produção e no desenvolvimento de bronquiectasias. Obtiveram-se moldes de acrílico da árvore brônquica depois da injeção de uma substância plástica em quinze ratas macho Wistar de seis meses de idade. Sob lupa estereoscópica (6 a 40 x), mediante compassos de dupla ponta

Recibido: Marzo 10 de 2009      Aceptado: Junio 15 de 2009

\* Correspondencia: [aedottavio@hotmail.com](mailto:aedottavio@hotmail.com), Dirección postal: Matheu 371, 2000 Rosario (Santa Fe), Argentina, Tel.54-0341-4556101

and callipers, respectively, and ocular grids for the smaller structures. The sample data once tridimensionally modelled and discretized was subsequently incorporated into a Comsol® program, based on the Finite Element Method. The interaction among detected vortex, and the referred zone pressures and dead zones with still air could render a vicious cycle, making possible not only the generation and development of bronchiectasia but also the aggravation of eventual pre-existing super infections.

**Key words:** bronchiectasia, respiratory airflow

## Introducción

Las bronquiectasias, dilataciones anormales, crónicas, e irreversibles de los bronquios, constituyen el resultado final de distintas enfermedades y no una enfermedad en sí. Desde una perspectiva etiopatogénica pueden ser congénitas, como las asociadas con fibrosis quística, o adquiridas, las más frecuentes y vinculadas a numerosas patologías (1).

Continuando y ampliando un estudio previo sobre bronquiectasias congénitas en diferentes ratas de laboratorio y centrado en distintos factores vinculados con su posible etiopatogenia, aún insuficientemente conocida, (2) se conjeturó, en virtud de su predominante localización en las post-bifurcaciones del árbol bronquial, que dicha disposición morfológica no sólo influiría sobre el comportamiento del flujo aéreo, y éste, a su vez, sobre las características de la pared bronquial, sino que, a la postre, terminaría repercutiendo en la producción y desarrollo de las citadas dilataciones. En ese marco, no habiéndose hallado en la bibliografía consultada trabajos que presentaran este enfoque metodológico conjunto y considerando su valor indicativo etiopatogénico y clínico-terapéutico, se aplicaron programas numéricos simuladores del comportamiento de flujos sobre bronquiectasias murinas, con el fin de evaluar variables cinemáticas y dinámicas del fluido aéreo.

## Metodología

Dado que en todas las líneas de ratas analizadas (2) sin diferencias etarias se observaron bronquiectasias múltiples, principalmente fusiformes, para los fines del presente trabajo se estudiaron quince ratas macho de seis meses de edad, pertenecientes a la línea Wistar. Los animales, criados en el bioterio de la Facultad de Ciencias Bioquímicas (UNR),

e calibres, mediu-se a longitude e o diâmetro das dilatações respectivamente. Para os elementos menores, usaram-se grillas oculares. Os dados das mostrás, depois de obtidos os respectivos modelos tridimensionais, incorporaram-se ao programa Comsol®, baseado no Método de Elementos Finitos. A interação entre os redemoinhos detectados e as consequentes pressões zonais e zonas mortas com ar estancado referidas, conformariam um círculo vicioso, que facilitaria a formação e o desenvolvimento de bronquiectasias, podendo agravar as eventuais sobre-infeções que se derem.

**Palavras-chave:** bronquiectasias, fluxo aéreo

estuvieron expuestos desde su destete a los 21 días de edad a temperatura, ciclos de luz-oscuridad y a recambio de aire regulados. Se alojaron en jaulas colectivas suspendidas sin lecho, recibiendo agua y alimento balanceado *ad libitum* (Cargill rata-ratón O, Cargill Co., Buenos Aires, Argentina). Permanecieron en dicho sitio hasta su traslado al laboratorio, en donde de inmediato sobrellevaron eutanasia con halotano, apertura del peto condroesternal, liberación traqueal sub-laríngea, e inyección, mediante cánula traqueal, de acrílico sintético (Vaicel®, Vaidril S.A., Buenos Aires, Argentina), para la obtención de los moldes bronquiales. La presión a la jeringa se aplicó lenta y manualmente (circa 10 cm de H<sub>2</sub>O) hasta la visualización de los primeros alvéolos superficiales. Esta maniobra se realizó con pulmones *in situ* a fin de conservar la estructura espacial de la arborización bronquial. Tras el lapso de polimerización, los pulmones se retiraron de la caja torácica y se sumergieron a temperatura ambiente en solución acuosa de HCl comercial al 50% en agua destilada. Los moldes se obtuvieron entre los días tercero y cuarto y después de rociarlos con agua, se estudiaron de modo directo con una lupa estereoscópica (Wild M3) de 6 a 40 aumentos, con la que se midió la longitud de las dilataciones. Sus diámetros se midieron con compases de doble punta, reservándose grillas oculares para las estructuras más pequeñas<sup>2</sup>. Todo el procedimiento se ajustó a principios éticos internacionales<sup>3</sup> con previa aprobación de la Comisión de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina).

A partir de las muestras obtenidas fue posible concretar su modelización tridimensional y posterior discretización, incorporándose los datos obtenidos al programa Comsol®, basado en el Método de Elementos Finitos (4).

A partir del modelo tridimensional se efectuó el cálculo numérico mediante el programa Comsol®. Cabe señalar que la malla empleada constó de 3205 elementos y que el

número de grados de libertad del sistema fue de 28735. Los elementos adoptados fueron tetraedros isoparamétricos cuadráticos en velocidad, y lineales en presiones. Con el fin de efectuar el cálculo numérico se siguió un modelo de fluido que permitiera el desarrollo de los posibles remolinos. Para la simulación del flujo aéreo en los conductos se usó un modelo tridimensional, planteándose las ecuaciones de Navier-Stokes resueltas con la técnica estándar de Reynolds (Reynold's Averaged Navier-Stokes (RANS) equations) para flujo móvil y con un modelo de turbulencia  $k - \epsilon$ <sup>5</sup>. En tal caso, el algoritmo fue estacionario y se resolvió con el software de elementos finitos Comsol®, siendo las ecuaciones las que se detallan:

Ecuación de continuidad:

$$\frac{\partial U_i}{\partial x_i} = 0 \quad (1)$$

Ecuación promediada de Reynolds - Navier Stokes:

$$\rho U_j \frac{\partial U_i}{\partial x_j} = -\frac{\partial P}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_j} [2\mu S_{ij} - \tau_{ij}] \quad (2)$$

en donde:

- $U_i$  - Velocidad media en la dirección de  $x_i$
- $\rho$  - Densidad
- $P$  - Presión media
- $\mu$  - Viscosidad dinámica

Al no especificarse las características del aire, se utilizaron para el cálculo estos valores de masa específica y viscosidad dinámica:

Densidad:  $\rho = 1,17 \frac{kg}{m^3}$   
 Viscosidad dinámica:  $\mu = 1,983 \cdot 10^{-5} \frac{Kg}{m s}$  (3)

Tensor de tensiones medio

$$S_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial U_i}{\partial x_j} + \frac{\partial U_j}{\partial x_i} \right) \quad (4)$$

Tensión de tensiones de Reynolds

$$\tau_{ij} = 2\mu_r S_{ij} - \frac{2}{3} \rho k \delta_{ij} \quad (5)$$

Viscosidad turbulenta

$$\mu_r = \rho c_\mu \frac{k^2}{\epsilon} \quad (6)$$

Ecuación para la energía cinética turbulenta  $k$

$$\rho U_j \frac{\partial k}{\partial x_j} = \tau_{ij} \frac{\partial U_i}{\partial x_j} - \rho \epsilon + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[ \mu + \frac{\mu_r}{\sigma_k} \frac{\partial k}{\partial x_j} \right] \quad (7)$$

Ecuación para la tasa de disipación de energía  $\epsilon$

$$\rho U_j \frac{\partial \epsilon}{\partial x_j} = C_{\epsilon 1} \frac{\epsilon}{k} \tau_{ij} \frac{\partial U_i}{\partial x_j} - C_{\epsilon 2} \rho \frac{\epsilon^2}{k} + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[ \mu + \frac{\mu_r}{\sigma_\epsilon} \frac{\partial \epsilon}{\partial x_j} \right] \quad (8)$$

Donde las constantes valieron:

$$C_{\epsilon 1} = 1.44, C_{\epsilon 2} = 1.92, C_\mu = 0.09, \sigma_k = 1.0, \sigma_\epsilon = 1.3 \quad (9)$$

Las condiciones del aire adoptadas para presión atmosférica fueron:

Densidad=1.14473 kg/m<sup>3</sup>, y Viscosidad dinámica=0.0000186324 kg/ms.

Referente a las condiciones de borde manejadas durante el análisis del comportamiento del flujo, se fijaron las velocidades en la sección "A", y se efectuaron simulaciones con distintos valores de velocidades. Por último y evaluadas las tensiones, presiones y velocidades en cada punto del modelo mediante el uso programa, se procedió a dibujar el campo de velocidades y el trazado de las líneas de corriente.

## Resultados

Los resultados de los modelos atañen a dos velocidades diferentes de ingreso: baja y media normal. A baja velocidad de ingreso, el número de Reynolds (Re) en la sección A de la figura 1, que revela la geometría tridimensional del interior de la bronquiectasia, fue de 47,7 mientras que a velocidad media de ingreso alcanzó a 477, precisamente el Re registrado durante una inspiración normal.

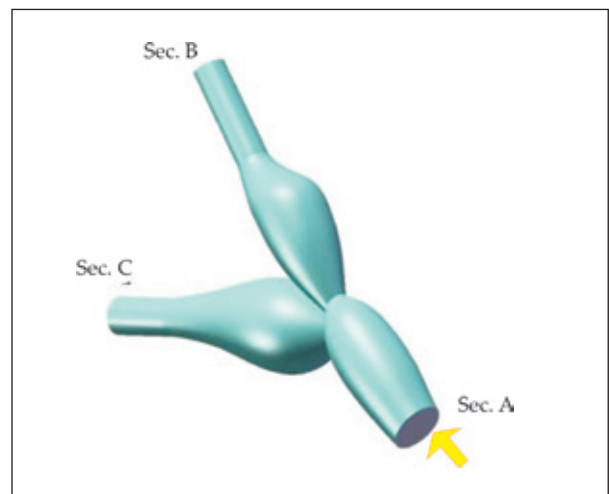


FIGURA 1. Geometría tridimensional del interior de la bronquiectasia. Se visualiza que el aire inspirado ingresa por la Sección A, circula por el modelo y emerge por las secciones B y C que conducen, a través de ramales más finos, hacia los alvéolos

La figura 2 complementa la anterior, evidenciando las dimensiones en milímetros del interior de la bronquiectasia.

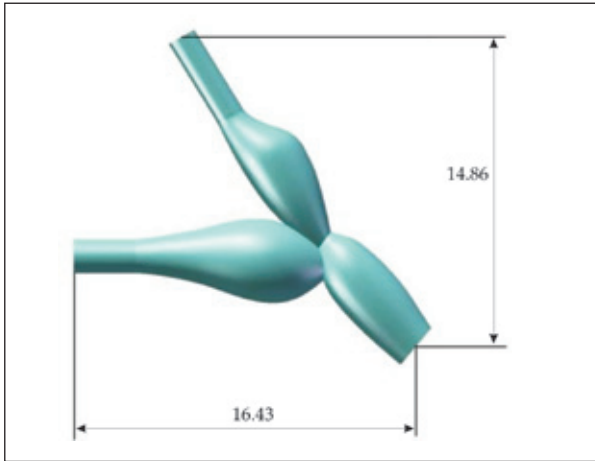


FIGURA 2. Dimensiones en milímetros del interior de la bronquiectasia. Vista frontal del modelo y dos cotas de referencia en milímetros. El conjunto no excede los 20 mm. de longitud

Para un  $Re$  de 47,7 se graficaron el campo de velocidades en cortes para distintos planos (figura 3 y 4) y el trazado de las líneas de corriente (figura 5). En esta última figura se detecta la formación de un remolino en la rama superior y otro de mayor en tamaño en la rama inferior.

A su vez y para un  $Re$  de 477 se graficaron los mismos ítems en las figuras 6, 7 y 8, percibiendo en esta última la presencia de tres vórtices: dos de mayor tamaño que el correspondiente al  $Re$  de 47,7 en rama inferior y uno en la superior.

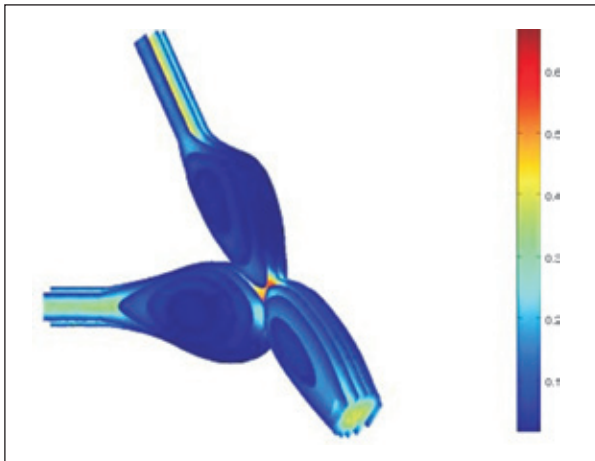


FIGURA 3. Campo de velocidades en cortes para distintos planos ( $Re = 47.7$ )

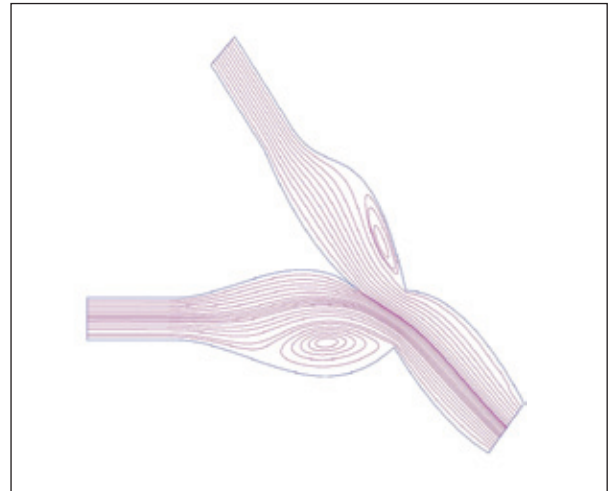


FIGURA 5. Trazado de las líneas de corriente ( $Re = 47.7$ )

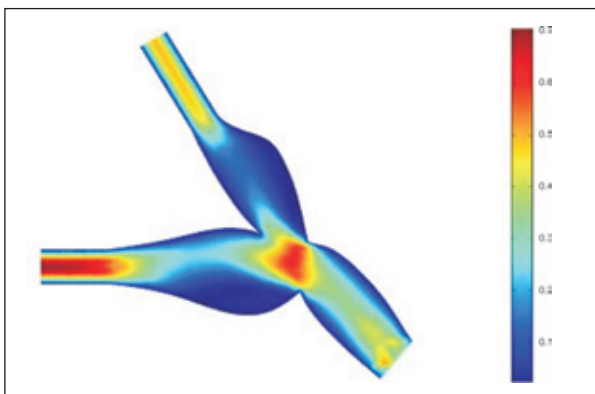


FIGURA 4. Campo de velocidades correspondiente al plano medio ( $Re = 47.7$ ) Plano medio con colores azules para zonas de bajas velocidades, celestes, verdes y amarillos para velocidades medias en orden creciente y rojos oscuros para velocidades mayores

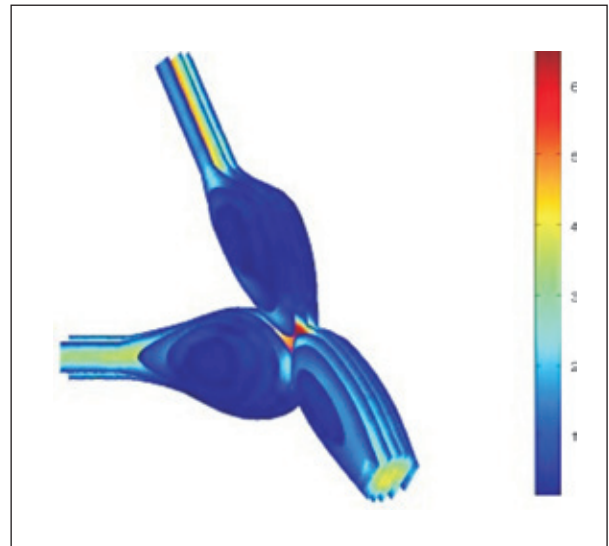


FIGURA 6. Campo de velocidades en cortes para distintos planos ( $Re = 477$ )

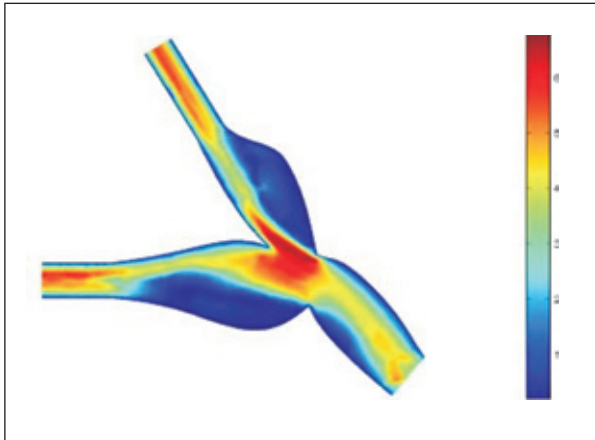


FIGURA 7. Campo de velocidades correspondiente al plano medio ( $Re= 477$ ). Plano medio con colores azules para zonas de bajas velocidades, celestes, verdes y amarillos para velocidades medias en orden creciente y rojos oscuros para velocidades mayores

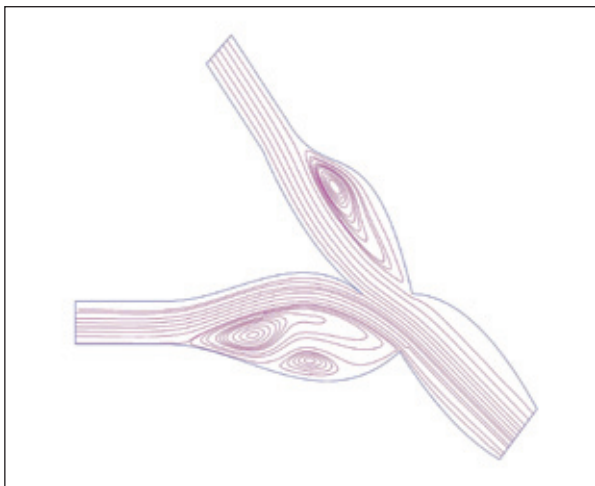


FIGURA 8. Trazado de líneas de corriente ( $Re= 477$ )

Comparando los trazados de las figuras 5 y 8 resulta apreciable que a mayor velocidad aumenta la canalización del flujo y la formación de remolinos en las zonas de geometría patológica. Más aún y según se observa en las figuras 4 y 7, el flujo se lentifica notoriamente en la zona de remolinos (colores azulados), correspondiendo un leve aumento de la presión, mantenida relativamente constante en esta zona. Finalmente y en zonas con ensanchamientos relativos y remolinos, se producen pequeños aumentos de presión sobre las paredes, incremento que correría en paralelo con el aumento del tamaño de la dilatación.

## Discusión

No habiéndose hallado en la bibliografía especializada estudios que presentaran este enfoque y metodología conjunta, como se señaló en la introducción, se priorizan las conclusiones derivadas de los resultados reportados.

Si bien pueden originarse habitualmente remolinos a nivel de bifurcaciones de conductos en ambos sentidos de la corriente (sea ésta inspiratoria o espiratoria), los resultados obtenidos indicarían que en las zonas de remolinos, donde el flujo se halla muy lentificado, aumentaría la presión sobre las paredes favoreciendo el acrecentamiento de sus curvaturas. Este aumento produciría tensiones proporcionales a los radios de los conductos, las que, a su vez, favorecerían su dilatación, de manera similar al efecto producido al inflar un globo. Además, si dichas paredes presentaran deficiencias de estructura o de espesor, constitucionales o de cualquier otra etiología y susceptibles de acentuar las condiciones anómalas arriba mencionadas, éstas posibilitarían el crecimiento de dichos remolinos, aumentado a la par las tensiones de tracción en las paredes con su consiguiente dilatación. Vale decir, se constituiría un círculo vicioso que facilitarían la formación y el desarrollo de bronquiectasias. Si se agrega que en las zonas de flujo muerto, zonas de remolinos con velocidades muy bajas, el aire queda "atrapado" y no se renueva, las posibles infecciones sobre-agregadas se agravarían<sup>6</sup>. Con lo antedicho, se aportan datos que corroborarían la conjetura de partida del presente trabajo y en consecuencia, se podría sustentar una de las explicaciones para la formación de bronquiectasias primarias, en aquellos casos en que las peculiaridades de la pared permitieran progresar las curvaturas antes mencionadas. Al respecto, queda un interrogante abierto: ¿no acontecerá algo similar en otras conocidas ectasias primarias y secundarias de nuestro organismo?

## Dedicatoria

Los autores desean honrar con este trabajo al anatomista Profesor Doctor Juan Carlos Miguel fallecido en 2008, indiscutible *alma mater* de estos emprendimientos.

## Referencias

1. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, Cantón R, Coll R, Escribano A, Solé A. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. Archives of Bronconeumology. 2008;44: 629-640.
2. Miguel JC, Erazo A, Beduino F, Picena JC, Luciano MI, Pizzutti, Tarrés M C, Montenegro SM, Martínez SM. Dilataciones bronquiales crónicas en diferentes colonias de ratas de laboratorio. Biomédica. 2002;22: 110-

- 115.[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=17761616&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=17761616&dopt=Abstract)
3. Committee on Care and Use of Laboratory Animals Resources. Guide for the care and use of laboratory animals. NIH Publication n° 86-23. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health. 1985.
  4. Miguel J C, Mattara M, Ponso R R, Idelsohn S, D'Ottavio A E. Morphologic and informatic study of human femoral artery stenoses for its application as a diagnostic complement.- Revista de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Córdoba. 2004; 61:20-26.
  5. Wilcox D C. Turbulence Modelling for CFD. DCW Industries. 1993.
  6. Lapa e Silva J R, Guerreiro D, Noble B, Poulter L W, Cole P J. Immunopathology of experimental bronchiectasis. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 1989; 1:297-304.