

**DE LA PRENSA MÉDICA EXTRANJERA
ARTÍCULO DE REVISIÓN**

**AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL
Y SU APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Antonia Simón, almudena Castro y Juan Carlos Kaski

El endotelio participa de forma importante en la conservación de la homeostasis vascular mediante la secreción y liberación de diversas sustancias vasoactivas, moléculas de adhesión y una serie de sustancias biológicamente activas.

Por este motivo, cuando existe una alteración en su estructura o función, el lecho vascular es incapaz de responder de forma fisiológica frente a los diferentes estímulos y condiciones que se producen en el organismo.

La disfunción endotelial (DE) representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular. Además constituye un episodio temprano de la aterosclerosis que precede a la formación de la placa de ateroma. Estudios recientes indican que la DE en el árbol coronario es un marcador pronóstico.

Por estas razones es importante disponer de técnicas que permitan identificar y cuantificar la presencia y severidad de la DE.

Actualmente, en numerosos estudios clínicos se está utilizando una técnica no invasiva para la medición de la DE. Esta técnica emplea ultrasonidos para medir los cambios que se producen en el diámetro y flujo de la arteria braquial después de someterla a diferentes estímulos.

En esta revisión resumimos los conocimientos sobre la DE, los tratamientos utilizados para lograr su mejoría y analizamos la utilidad clínica que puede tener el estudio de la respuesta vasomotora de la arteria braquial mediante ultrasonidos.

Palabras clave: Disfunción endotelial. Aterosclerosis. Ultrasonidos.

Assessment of Endothelial Dysfunction and its Clinical Usefulness

The endothelium plays a crucial role in the maintenance of vascular homeostasis; endothelial cells produce a series of molecules that determine vascular tone and

modulate the interactions between the arterial wall components and the circulating blood.

Endothelial dysfunction (ED) thus results in significantly impaired physiological responses that often lead to atheroma formation.

Recent studies suggest that endothelial dysfunction as assessed invasively during coronary angiography is a prognostic marker.

Recently, a non-invasive ultrasound technique has been developed which may allow screening of ED in both patients and healthy subjects.

This article reviews current knowledge regarding non invasive assessment of endothelial dysfunction and proposes potential uses of a promising ultrasound technique.

Key words: Endothelial dysfunction. Atherosclerosis. Ultrasounds

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y SU APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En numerosos trabajos científicos se ha puesto de manifiesto el importante papel que desempeña el endotelio en la conservación del equilibrio de la función del lecho vascular.¹⁻³ También se ha demostrado que las modificaciones que en él se producen por la acción de diferentes factores conducen a una alteración en sus diversas funciones, y pueden resultar en la formación de placas ateromatosas.^{4,5}

La disfunción endotelial (DE) desempeña un papel importante no sólo en la génesis de la placa de ateroma, sino también en la progresión rápida del proceso aterosclerótico. La DE precede a la aparición de la placa ateromatosa y se halla presente en individuos con factores de riesgo

cardiovascular como la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia, etc. Estas observaciones han estimulado el interés por desarrollar técnicas que permitan identificar y cuantificar la DE, así como también establecer su relación con la enfermedad cardiovascular y, fundamentalmente, establecer el valor pronóstico de la DE tanto en individuos en apariencia sanos como en aquellos con factores de riesgo y/o enfermedad coronaria establecida.

En este artículo se resume gran parte de la información científica publicada hasta la fecha sobre el uso de la medición de la DE por medio del estudio de la arteria braquial por ultrasonidos, y se analizan los posibles usos de esta técnica en la práctica clínica.

EL ENDOTELIO Y SU PAPEL EN LA FISIOLÓGÍA CARDIOVASCULAR

Desde hace varios años ha quedado establecido que el endotelio no es únicamente una barrera física que separa la sangre circulante de la pared vascular, sino también que actúa como la más extensa glándula endocrina y paracrina del cuerpo. Las células endoteliales, además de cumplir sus funciones de soporte de los vasos sanguíneos y de regulación del transporte de macromoléculas y otras sustancias entre el plasma y el intersticio, también producen una serie de moléculas biológicamente activas. Éstas son liberadas como respuesta a una variedad de estímulos fisiológicos.

El estudio seminal de *Furchgott y Zawadzki*, en el año 1980, demostró la importancia fundamental del endotelio como modulador de la respuesta vasodilatadora arterial.¹ Estos investigadores observaron que la función normal del endotelio dependía de la presencia de una sustancia que ellos denominaron “factor de relajación

derivado del endotelio (EDRF)".¹ En 1986, Moncada et al establecieron, mediante una serie de experimentos muy elegantes, la identidad del EDRF. Estos autores demostraron que el EDRF es el óxido nítrico (ON) y sentaron las bases para el desarrollo del conocimiento de las múltiples funciones biológicas de esta simple, pero vital, molécula.²

Las células endoteliales, además de ON, producen otras sustancias vasodilatadoras, como la prostaciclina (PGI₂) y la bradiginina. Estas células también son causantes de la formación de sustancias con actividad vasoconstrictora, como la endotelina-1.³ El endotelio modula asimismo la actividad vasomotora arterial mediante la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya que la enzima de conversión de la angiotensina I (ECA), que regula el paso hacia la angiotensina II, se expresa en la célula endotelial.

Otras funciones importantes del endotelio son: intervenir en el proceso de angiogénesis mediante la formación de factores de crecimiento que estimulan la proliferación del músculo liso, regular la permeabilidad capilar, segregar sustancias causantes de la agregación y adhesión de las plaquetas y de la atracción de monocitos a la pared vascular, actuar como mediador de factores de coagulación y de factores fibrinolíticos y, finalmente, intervenir en el mecanismo de respuesta del sistema inmunológico.

El ON, la molécula del año 1996 y aquella que valiera el Premio Nobel de Medicina en 1998 a *Furchgott, Ignaro y Murad*, es el principal modulador de la función vascular. Esta sustancia tiene una potente acción vasodilatadora y, además, inhibe tanto la agregación plaquetaria como la activación de moléculas de adhesión y frena el crecimiento de las células musculares lisas vasculares. De esta forma, en el

sistema cardiovascular, con una vida media en plasma de apenas 3 a 5 s, el ON actúa como un mecanismo adaptativo por el cual el endotelio responde rápidamente a los cambios de su entorno.

En suma, el endotelio desempeña un papel clave en el control del tono vascular, en la hemostasis local y en los procesos de proliferación celular en la pared de los vasos.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL: MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

En las últimas dos décadas se ha demostrado cómo los factores de riesgo coronario⁴ clásicos (dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, etc.), así como otros factores de riesgo más recientemente implicados en la aterogénesis (homocisteína, radicales libres de O₂, infecciones crónicas, mecanismos inflamatorios y déficit estrogénico), son capaces de activar y/o lesionar las células endoteliales y alterar sus múltiples funciones.

La DE resulta en la adhesión de plaquetas y monocitos a la pared vascular, liberación de factores de crecimiento con tendencia a la proliferación de células musculares lisas y perturbación del equilibrio trombótico-trombolítico; también da lugar a una regulación anormal del tono vascular.⁵ La DE representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el tono vascular y para inhibir los procesos de agregación plaquetaria, adherencia de neutrófilos y de proliferación celular.

Diversos estudios clínicos han probado que la DE, producida por los llamados factores de riesgo coronario, no sólo ocurre en los grandes vasos, como pueden ser las arterias coronarias epicárdicas, sino también en la microcirculación⁶ y en la

circulación periférica. La presencia de factores de riesgo resulta en un déficit en la disponibilidad del ON aun en presencia de coronarias angiográficamente normales.⁷ Este déficit es debido a la producción anormal de ON, o a su inactivación, secundaria a la producción de radicales de superóxido en las células endoteliales lesionadas⁸ o en otras células circulantes.

Otra observación de importancia clínica es que se ha comprobado que la modificación de los factores de riesgo coronario resulta en la mejoría de la DE,^{9,10} la cual puede llegar a normalizarse aun en fases avanzadas de aterosclerosis.¹¹ Estas intervenciones sobre los factores de riesgo logran, de esta forma, aumentar la biodisponibilidad del ON, ya sea por aumento de su producción, por disminución de la formación de superóxido O₂ o por una combinación de ambos.

ACTUACIONES TERAPÉUTICAS SOBRE EL ENDOTELIO

Además de la modificación, o supresión, de los factores de riesgo anteriormente mencionados, existen en la actualidad medicamentos que han demostrado mejorar la función vasodilatadora del endotelio en diversos ensayos clínicos. Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), los hipolipemiantes como las estatinas, diversas sustancias antioxidantes, los estrógenos sintéticos¹² y el ácido fólico.

Con respecto al efecto de los IECA sobre la función endotelial, el estudio TREND (*Trial on Reversing Endothelial Dysfunction*) demostró que, después de 6 meses de tratamiento con quinapril, mejoró la DE coronaria en pacientes con mínima aterosclerosis y leve hiperlipemia.¹³ Además de su influencia beneficiosa sobre

la motilidad de las arterias epicárdicas, los IECA parecen tener también un efecto positivo en la regulación de la motilidad de los vasos de resistencia.¹⁴ Varios mecanismos pueden ser la causa de estos efectos: la disminución del efecto vasoconstrictor de la angiotensina II sobre las paredes de los vasos, la inhibición de la producción de endotelina, que es estimulada por la angiotensina II y, además, la liberación de bradicinina, la cual promueve, a su vez, la producción de ON.¹⁵

El tratamiento de la hipercolesterolemia también tiene un efecto beneficioso sobre la DE. La reducción del colesterol sérico se ha visto asociada a una reducción de episodios coronarios, mejoría de la supervivencia y disminución de la isquemia miocárdica. Sin embargo, es interesante recordar que el tratamiento con estatinas puede mejorar la función endotelial independientemente de la reducción de las cifras de colesterol en pacientes con enfermedad coronaria.¹⁶ En los estudios con hipolipemiantes se observó una disminución de episodios coronarios en pacientes hipercolesterolémicos, e incluso en aquellos que tenían un valor medio de colesterol, a pesar de que en la angiografía se evidenciase sólo una mínima regresión de las placas de ateroma. Estos resultados orientan hacia la posibilidad de que el efecto beneficioso de estos fármacos se asocie no sólo a su capacidad para disminuir las cifras de colesterol, sino a una reducción de la actividad inflamatoria de las placas de ateroma. Las estatinas pueden también, de este modo, mejorar la función del endotelio.¹⁷ Otros estudios experimentales demostraron asimismo que las estatinas ejercen un efecto modulador directamente sobre la enzima que regula la producción del ON.¹⁸

El aumento del estrés oxidativo se ha relacionado también con una alteración de la función endotelial en la aterosclerosis.

De acuerdo con esto se ha señalado que el efecto antioxidante de las vitaminas C y E puede mejorar la función endotelial en pacientes con una alta concentración de LDL.^{19,20}

Más recientemente se ha demostrado que, en sujetos con hiperhomocisteinemia, el suplemento de ácido fólico mejora la DE asociada a esta alteración metabólica, con potenciales beneficios en el proceso aterosclerótico.²¹⁻²³

EL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL CORONARIA EN EL CAMPO CLÍNICO

La función endotelial coronaria ha sido ampliamente estudiada en los últimos años mediante la observación indirecta del comportamiento del endotelio ante diversos estímulos fisiológicos y farmacológicos.

Entre estos estímulos, la administración de acetilcolina ha sido uno de los más utilizados, ya que los mecanismos por los que actúa dicha sustancia sobre el endotelio son, en la actualidad, mejor comprendidos.

La respuesta fisiológica del árbol coronario frente a la acetilcolina es la vasodilatación, y dicha respuesta está mediada por el endotelio. La acetilcolina endógena penetra en el endotelio por vía extraluminal a través de las terminaciones nerviosas de la adventicia produciendo la apertura de los canales de calcio en la membrana de las células endoteliales. El calcio entonces se une a la calmodulina y se produce la estimulación de la enzima óxido nítrico-sintetasa (NOS), que es la causante de la conversión de la L-arginina en ON; el ON actúa finalmente sobre la musculatura lisa produciendo una respuesta de vasodilatación. Cuando la acetilcolina se administra de forma exógena por vía intraluminal, su mecanismo de acción depende del efecto neto de esta sustancia

sobre la musculatura lisa. Cuando el endotelio está intacto, su acción final es la de producir vasodilatación por medio de la estimulación de la producción de ON; sin embargo, cuando el endotelio está lesionado, la acetilcolina actúa directamente sobre los receptores muscarínicos del músculo liso y produce vasoconstricción.

Este mecanismo explica por qué en individuos con factores de riesgo cardiovascular, o con síntomas de aterosclerosis coronaria establecida, existe una respuesta anómala de vasoconstricción frente a la acetilcolina, que se conoce con el nombre de “vasoconstricción paradójica”.^{24,25}

Los estímulos mecánicos, como el hiperflujo sanguíneo, también son capaces de estimular la producción de la enzima NOS y, por tanto, producir ON e inducir vasodilatación.

Disponer de inhibidores de la NOS ha permitido estudiar el papel funcional de esta enzima y del ON sobre el endotelio en condiciones basales y experimentales. Se ha observado que, tras la infusión de L-NG monometil-arginina (L-NMMA), un inhibidor de la enzima NOS, se suprime la respuesta de vasodilatación frente a la acetilcolina.²⁶

De acuerdo con estos hechos, se ha postulado que la actividad vasodilatadora de la acetilcolina depende de la integridad del sistema del ON endotelial. Así pues, la presencia de vasoconstricción arterial ante la acetilcolina puede considerarse un signo de disfunción endotelial, particularmente relacionado con la modulación del tono vascular.

Como era de esperar, estas observaciones utilizando técnicas invasivas estimularon la búsqueda de métodos no invasivos que pudieran sustituir a la angiografía en el estudio de la DE. Un método invasivo como la angiografía no resulta el más práctico para el estudio sistemático de procesos evolutivos como la aterosclerosis, y tampo-

co estaría justificado su uso en la investigación de alteraciones vasculares prematuras en sujetos libres de síntomas. Esta metodología invasiva también representa una limitación para el seguimiento de la progresión y/o reversibilidad de la enfermedad coronaria.

TÉCNICAS NO INVASIVAS

En 1992 *Celermajer* et al utilizaron por primera vez un método no invasivo para la evaluación de la DE en arterias periféricas, que estaba basado en el uso de ultrasonidos.²⁷ La técnica empleada por *Celermajer* et al se basa en la observación, por medio de ultrasonidos de alta resolución, de los cambios de diámetro que se producen en la arteria braquial como respuesta a un estímulo que, en condiciones fisiológicas, produce un aumento de la liberación de ON. Este estímulo puede ser mecánico como,

por ejemplo, un aumento de flujo sanguíneo dentro de las arterias. Esto puede producirse inflando un manguito de presión en el antebrazo, lo que provoca la oclusión temporal de la arteria humeral. Por medio del ultrasonido se mide el diámetro de la arteria en estudio en situación basal, y luego se valora primero la respuesta de la arteria ante el incremento de flujo secundario a la oclusión. Posteriormente se mide la respuesta al diámetro arterial ante la administración de nitroglicerina (tabla 1). En arterias sanas, el incremento de flujo tras la oclusión causa dilatación de los vasos, por liberación de ON^{28,29} “vasodilatación endotelio-dependiente” (VDED). Este mecanismo, sin embargo, falla en presencia de DE.³⁰ La respuesta vascular de vasodilatación a la nitroglicerina es “endotelio-independiente”, ya que ésta tiene una acción directa sobre el músculo liso y, por tanto, su acción no se ve afectada por la presencia de DE.

TABLA 1. Protocolo de test de medición de la fracción de eyección en la arteria braquial

El paciente debe estar relajado, en posición de decúbito supino durante, al menos, 10 min antes de la prueba
Se elige el brazo dominante para el estudio
Se utiliza un transductor de ultrasonido (7,5 MHz) conectado a un aparato de ecocardiograma Doppler convencional
La imagen de la arteria braquial se obtiene justo por encima de la fosa antecubital y se recoge en un plano longitudinal
Una vez seleccionada la imagen, el transductor se fija mediante un soporte. Tanto el brazo del paciente como el transductor deben permanecer fijos durante todo el procedimiento.

Fase I

1. Obtención de la imagen en condiciones basales

Fase II (fase de oclusión)

1. Se infla el esfigmomanómetro (en el tercio proximal del antebrazo) hasta alcanzar una presión de 300 mmHg y se mantiene inflado durante 4 min
2. Después de este tiempo, se desinfla el manguito, lo cual resulta en una hiperemia reactiva. Se espera entre 30 y 60 s y se obtiene una nueva imagen

Fase III (fase de recuperación)

1. Tras esperar 15 min, se administrarán 400 mg de nitroglicerina sublingual
2. Se recogerá una tercera imagen 3-4 min más tarde

Fase IV (fase de análisis)

Las imágenes obtenidas se miden, analizan y procesan con un software que contiene un algoritmo que automáticamente realiza el cálculo de la media de los diámetros

Utilizando este método, aplicado a la arteria braquial, *Celermajer* et al demostraron que la DE está presente en sujetos jóvenes con alto riesgo de padecer aterosclerosis, aun antes de que exista otra evidencia clínica de ella. En este estudio, la VDED se hallaba notablemente reducida o ausente en sujetos con alto riesgo, en comparación con el grupo de control. En este último se observó que, en arterias de diámetro inferior o igual a 6 mm, se conseguía una dilatación media del 10 % (actualmente considerada como la respuesta fisiológica a este estímulo en particular).

El método propuesto por *Celermajer* et al ha sido posteriormente validado en diferentes estudios, los cuales han confirmado una adecuada exactitud y reproducibilidad. *Leeson* et al³¹ estudiaron, en un grupo de jóvenes sanos de ambos sexos, la relación entre la respuesta de VDED y la duración de la oclusión del antebrazo. Estos autores observaron y cuantificaron el tipo de respuesta obtenida al aplicar la oclusión durante 6 tiempos diferentes (30 s y 1,5, 2,5, 3,5, 4,5 y 8 min). Posteriormente, administraron nitroglicerina de forma seriada, en seis dosis (10, 20, 50, 100, 200 y 400 µg) y observaron que tanto la magnitud de la dilatación de la arteria braquial como la duración del cambio máximo de diámetro se incrementaban de forma proporcional a la duración del tiempo de la oclusión. Esto ocurría hasta alcanzar un tiempo de 4,5 min, que era el momento en el que se obtenía la máxima respuesta (dilatación media de 9,6 %). Ocluyendo la arteria más allá de este tiempo no se apreciaban incrementos mayores en el diámetro vascular. En este estudio también se observó que el máximo aumento de la respuesta vasodilatadora se producía con dosis de 200 µg de nitroglicerina.

En cuanto a la variabilidad de esta técnica, *Sorensen* et al,³² en 1995, demostraron que la respuesta de VDED en adultos sanos se mantiene constante a lo largo del tiempo. Estos autores observaron a los cuatro meses sólo una pequeña variabilidad de dicha respuesta con respecto a la inicial.

En relación con la utilidad diagnóstica de esta técnica en el campo de la enfermedad coronaria, tiene mucha importancia el estudio realizado por *Anderson* et al,³³ en el que se confirma la relación entre la respuesta vasodilatadora de la circulación periférica (arterias braquial y femoral) y la respuesta de la circulación coronaria ante estímulos para la producción y liberación de ON. Este grupo de investigadores estudió a 50 pacientes con clínica de angina, dirigidos a estudio coronariográfico. En estos pacientes se cuantificó, simultáneamente, la función endotelial en las arterias coronarias y en las arterias braquial y femoral. En este estudio se obtuvieron los siguientes resultados: a) la vasodilatación de la arteria braquial, secundaria a la hiperemia, fue mayor en pacientes cuyas coronarias tenían una función endotelial normal (determinada por la respuesta normal de vasodilatación frente a la acetilcolina) que en aquellos que presentaban DE en el árbol coronario; b) en contraste, la respuesta a la nitroglicerina fue normal en ambos casos, tanto en arterias coronarias como en las periféricas, y c) los pacientes con coronarias normales tuvieron una respuesta VDED de la arteria braquial significativamente mayor que aquellos con evidencia de enfermedad coronaria; en este caso, la respuesta a la nitroglicerina también fue similar entre ambos grupos. La interacción entre enfermedad coronaria y función endotelial también fue explorada por estos autores;³³ los pacientes que presentaban tanto enfermedad coronaria como DE tuvieron la respuesta VDED más baja; los

pacientes con coronarias normales, pero con DE, tuvieron una respuesta VDED intermedia, y los pacientes con coronarias normales y sin DE tuvieron la mejor respuesta VDED.

*Schroeder et al*³⁴ publicaron un trabajo cuyo objetivo fue determinar el valor de esta técnica como monitorización en 122 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. El valor predictivo de la respuesta VDED fue comparado con el de la clínica, el de la prueba de esfuerzo y el de la prueba de imagen de perfusión miocárdica. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una coronariografía de forma programada. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: en comparación con la clínica de angina (sensibilidad, 95 %; especificidad, 47,6 %), la prueba de esfuerzo (sensibilidad, 82,4 %; especificidad 57,1 %) y la prueba de imagen (sensibilidad, 100 %), la respuesta VDED tuvo la mejor especificidad en el diagnóstico de enfermedad coronaria (81 %) y además presentó una sensibilidad del 71 %, un valor predictivo del 95 % y un valor predictivo negativo del 41 %. Los autores concluyen que la valoración de la DE mediante la realización del test de la respuesta VDED medida por ultrasonidos en la arteria braquial puede llegar a ser una buena prueba de monitorización para el diagnóstico de enfermedad coronaria.

Por último, también se ha estudiado la utilidad de esta técnica³⁵ en el seguimiento de 144 pacientes con lesiones coronarias “no significativas” para predecir su evolución hacia el desarrollo de episodios cardiovasculares. En este estudio, los pacientes con DE tuvieron una tasa de episodios significativamente mayor que los pacientes sin signos de DE, aun cuando los dos grupos presentaban el mismo tipo y la misma severidad de las lesiones coronarias. Aunque este estudio tiene limitaciones metodológicas, sus hallazgos son interesantes.

En pacientes con síndrome X (angina de esfuerzo, prueba de esfuerzo positiva y coronarias normales), *Lekakis et al*³⁶ comunicaron una respuesta de VDED significativamente menor en estos pacientes que en voluntarios sanos (grupo control). La respuesta de los pacientes con síndrome X fue similar a la observada en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria establecida. El resultado de estas observaciones indica que la angina microvascular forma parte de un proceso generalizado que envuelve tanto la circulación coronaria como la arterial periférica, y que altera la VDED de modo similar a como lo hace el proceso aterosclerótico.

UTILIDAD CLÍNICA DE LA MEDICIÓN DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Despierta un gran interés disponer de una técnica no invasiva que nos permita conocer el estado del endotelio vascular periférico y relacionarlo con la presencia de enfermedad coronaria además de servir de instrumento para el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad, aportando datos sobre su progresión y reversibilidad tras las adecuadas intervenciones terapéuticas. La pregunta en la actualidad es si realmente esta técnica tiene algún tipo de utilidad práctica y, de ser así, en qué tipo de pacientes debería ser utilizada.

Con respecto a la utilidad de esta técnica, en el momento actual, no se sabe con certeza si la presencia de DE aporta información adicional a aquella que ahora podemos obtener con otros métodos, particularmente en relación con el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad coronaria. Tampoco existe suficiente evidencia científica sobre el efecto a largo plazo (mortalidad y episodios coronarios) de intervenciones terapéuticas que mejoran la DE. En efecto, no conocemos si una mejoría de la DE, *per se*, se traduce ne-

cesariamente en un beneficio en la evolución clínica del enfermo. Es probable que el uso de esta técnica nos permita obtener esta información.

El estudio de la VDED de la arteria braquial por ultrasonidos se ha utilizado como marcador de actividad inflamatoria en el seguimiento de los pacientes. En un reciente trabajo realizado por un grupo de investigadores finlandeses, *Sinisalo et al*,³⁶ se demostró que existe una relación entre los valores de proteína C reactiva y otros marcadores de inflamación con la presencia de DE y la existencia de aterosclerosis coronaria.

Otra aplicación interesante de esta técnica podría ser su uso en la identificación de pacientes que pudieran beneficiarse de determinada intervención terapéutica; por ejemplo, aquellos con bajo o moderado perfil de riesgo coronario de acuerdo con los factores de riesgo convencionales, pero sin evidencia clínica de enfermedad aterosclerótica, en los que se observen signos de DE. En éstos podría iniciarse la prevención primaria con fármacos, a pesar del riesgo relativamente bajo que los mismos tendrían desde la perspectiva de los factores de riesgo convencionales.

El estudio no invasivo de la VDED podría ser útil también en el seguimiento de los pacientes con enfermedad coronaria establecida, en los que la persistencia de DE, a pesar de la correcta intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular, puede orientarnos hacia un subgrupo con mayor probabilidad de desarrollar episodios adversos y que, por tanto, requerirán una mayor vigilancia e intensificación del tratamiento. Así mismo, pacientes con enfermedad aterosclerótica demostrada, en los que se observe una regresión de la DE en respuesta al tratamiento, podrían ser considerados quizá como un grupo de menor riesgo, ante el cual las armas terapéuticas aplicadas están resultando eficaces.

Todas éstas son aplicaciones potenciales de la técnica de ultrasonidos que re-

quieran ser objetivamente estudiadas para establecer su utilidad. En cuanto a su uso como indicador de progresión de aterosclerosis, *Suwaidi et al*³⁵ observaron que los pacientes con signos de DE severa tuvieron una peor evolución clínica, con mayor tasa de episodios coronarios, en comparación con aquellos pacientes con DE leve o sin signos de ella. Esta observación es interesante, ya que esta técnica quizá pueda, si los estudios así lo demuestran, ser utilizada como marcador de vulnerabilidad de la placa de ateroma. Su uso para predecir la probable aparición de episodios coronarios agudos representaría una contribución muy importante a la cardiología contemporánea.

En conclusión, el estudio de la respuesta vasomotora de la arteria braquial por ultrasonidos constituye una técnica prometedora. Sin embargo, existen muchas interrogantes en cuanto a su utilidad en la práctica clínica, que seguramente serán resueltos en los próximos años. Es necesario realizar estudios, con un buen diseño experimental, que abarquen un amplio número de pacientes con diferentes características clínicas. Estos estudios no sólo deberán investigar la validez de los resultados de este test, sino también cuál es la información adicional que esta técnica aporta para el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica. Existe una gran expectativa por conocer si tratar correctamente la DE y lograr su regresión sirve para mejorar la evolución clínica de los pacientes. La técnica de la medición del diámetro de la arteria braquial por ultrasonidos parece, en el momento actual, una herramienta idónea que deberá ser adecuadamente investigada para determinar su utilidad en el campo clínico.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento a *Diego Kaski* por su ayuda en la preparación de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
2. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
3. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels. *J Hypertens (Supl)*:1988;6:188-191.
4. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;4:287-324.
5. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993;328:1659-1664.
6. Minor RLJ. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxide from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990;86:2109-2116.
7. Minor RL Jr, Myers PR, Guerra R Jr, Bates IN, Harrison DG. Diet-induced atherosclerosis increases the release of nitrogen oxides from rabbit aorta. *J Clin Invest* 1990;86:2109-2116.
8. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;9:2546-2551.
9. Egashira K, Hirooka Y, Kuga T, Mohri M, Takeshita A. Effects of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1996;94:130-134.
10. Vogel RA. Brachial artery ultrasound: a non-invasive tool in the assessment of triglyceride-rich lipoproteins. *Clin Cardiol* 1999;22 (Supl II):34-39.
11. Treaseru CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-487.
12. Collins P. Estrogen deficiency and syndrome X. En Kaski JC, editor. *Chest pain with normal coronary angiograms*. Boston: Kluwer Academic Publishers, Boston 1999;115-122.
13. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-265.
14. Schlaifer JD, Wargovich TJ, O'Neill B, Mancini GB, Harber HE, Pitt B et al. Effects of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. TREND Investigators. *Trial on Reversing Endothelial Dysfunction*. *Am J Cardiol* 1997;80:1594-1597.
15. Busse F, Fleming I, Hecker M. Endothelial-derived bradykinin: implications for angiotensin-converting enzyme-inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(Supl 5):3.
16. Jarvisalo MJ, Toikka JO, Vasankari T, Mikkola J, Viikari JS, Hartiala JJ et al. HMG CoA reductase inhibitors are related to improved systemic endothelial function in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1999;147:237-242.
17. Levin GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995;332:512-521.
18. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-1135.
19. Gokce N, Keaney JF Jr, Frei B, Holbrook M, Olesiak M, Zachariah BJ et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:3234-3240.
20. Kugiyama K, Motoyama T, Doi H, Kawano H, Hirai N, Soejima H et al. Improvement of endothelial vasomotor dysfunction by treatment with alpha-tocopherol in patients with high remnant lipoproteins levels. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1512-1518.
21. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. *Stroke* 1997; 28: 1840-1844.
22. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
23. Woo KS, Choock P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2002-2006.
24. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-1051.

25. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:349-356.
26. Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, Andrews NP, Hussian S, Panza JA et al. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:308-317.
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.
28. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990;258(Supl J):1004-1011.
29. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;250(Supl H):1145-1149.
30. Chauveau M, Levy B, Dessanges JF, Savin E, Bailliart O, Martineaud JP. Quantitative Doppler blood flow measurement method and in vivo calibration. *Cardiovasc Res* 1985;19:700-706.
31. Leeson P, Thorne S, Donaed A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997;78:22-27.
32. Sorensen KE, Celemajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247-253.
33. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-1241.
34. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999;138:731-739.
35. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes Dr Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-954.
36. Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN, Voutsas AA, Stamatelopoulos SF, Mouloupoulos SD. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:541-546.
37. Sinisalo J, Paronen J, Mattila KJ, Syrjala M, Alfthan G, Palosuo T et al. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000;149:403-411.