

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

## DIAGNÓSTICO PRECLÍNICO DE LA ATROSCLOEROSIS: FUNCIÓN ENDOTELIAL

*Dr. Cs. David García Barreto,<sup>1</sup> Dr. Raymid García Fernández,<sup>2</sup> Dr. Javier García Pérez-Velazco,<sup>3</sup> Dra. Ariadna Concepción Milián<sup>3</sup> y Dra C. Amalia Peix González,<sup>4</sup>*

### RESUMEN

Se hace una revisión de la técnica para medir, de manera incruenta, la función del endotelio vascular en la arteria braquial humana. Se revisan los principales estudios donde se ha empleado esta técnica haciendo énfasis en su relación con la aterosclerosis de las arterias coronarias. Por último, se hace un recuento de sus limitaciones y posibilidades.

*DeCS:* ARTERIOSCLEROSIS CORONARIA/diagnóstico; ARTERIA BRAQUIAL; ENDOTELIO VASCULAR/fisiología; FACTORES DE RIESGO.

La aterosclerosis es la causa principal de mortalidad en el mundo, pero si es detectada a tiempo, puede retardarse, detenerse o hasta regresarse.

El procedimiento diagnóstico empleado hasta el momento como prueba de contraste dorada en las arterias coronarias es la coronariografía, pero es invasivo, y además, no permite la visualización de las paredes arteriales, lo que impide detectar los estados tempranos o subclínicos de la enfermedad. Por otra parte, el carácter cruento hace que el seguimiento para valorar procedimientos de prevención primaria sea muy limitado. El ultrasonido y la resonancia magnética nuclear intravascular permiten visualizar las lesiones en la pared, pero también son cruentos y solo pueden hacerse en vasos de más de 2 mm de diámetro.<sup>1,2</sup> La valoración incruenta, cuyo proceder más frecuente es la prueba de esfuerzo, solo es capaz de detectar estadios avanzados de la en-

fermedad, cuando ya hay estenosis significativa de la luz vascular.

Varias pruebas incruentas permiten valorar la función del endotelio y la anatomía de la pared vascular de arterias periféricas. Como la aterosclerosis es un proceso generalizado, se ha demostrado que hay correlación entre la enfermedad periférica y co-ronaria,<sup>3</sup> lo que ha despertado el interés de los cardiólogos en estas pruebas.

Las pruebas incruentas más usuales son las de función endotelial, generalmente en la arteria braquial, y las de estructura vascular, particularmente de las arterias carótidas.

El propósito de este trabajo es revisar la metodología, las indicaciones y limitaciones diagnósticas y las principales investigaciones que se han hecho con estas dos pruebas, de modo que el cardiólogo, poco experimentado en técnicas que son más afines al es-

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Cardiología, Investigador Titular. Profesor Titular.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Cardiología. Investigador Agregado.

<sup>3</sup> Residente de III Año de Cardiología.

<sup>4</sup> Especialista de II Grado en Cardiología. Investigadora Auxiliar.

pecialista vascular periférico, conozca y se valga de ellas.

## FUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio es el órgano más grande de la economía, pesa 1,8 kg y mide alrededor de 700 m<sup>2</sup>, no solamente actúa como una barrera mecánica entre la sangre y el vaso arterial, sino también como una glándula autocrina, paracrina y endocrina.<sup>4,5</sup> Este órgano de células planas es capaz de regular el tono arterial, la proliferación del músculo liso, la agregación plaquetaria, la adhesión de los monocitos, la hemostasis, la trombolisis, la inflamación, algunas respuestas inmunes y la producción de radicales libres.<sup>6</sup>

Las sustancias vasodilatadoras secretadas por el endotelio son: el óxido nítrico (ON), la prostaciclina, la bradicinina y el factor hiperpolarizante, mientras que las sustancias vasoconstrictoras de origen endotelial son: la endotelina 1, el tromboxano y la activación de la angiotensina II por la enzima convertidora que se expresa en la célula endotelial. La hormona predominantemente vasodilatadora es el ON que actúa liberando guanosin monofosfato cíclico en la célula muscular lisa. De modo que la función del endotelio vascular juega un papel primordial no solo en la génesis de la aterosclerosis sino también en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>7</sup>

## PROCEDIMIENTOS

La determinación de la función endotelial se basa en la capacidad que tiene el endotelio de liberar ON y en menor grado prostaciclina (aproximadamente 75 y 25 %, respectivamente) después de una reperusión brusca o posterior a un período de isquemia.<sup>8,9</sup>

Hay dos formas de medir: indirectamente, el flujo por pletismografía o, directamente, la vasodilatación por hiperemia compensadora por ultrasonido.

## PLETISMOGRAFÍA

Un pletismógrafo de resistencia variable (*strain gauge*) se coloca en el antebrazo y se sitúan dos man-

guitos de presión; uno en el brazo y otro en la muñeca. El de la muñeca se infla hasta 200 mmHg de presión para impedir la circulación hacia la mano. Después se infla el manguito del brazo a 40 mmHg para evitar el retorno venoso. La oclusión venosa causa ingurgitación del antebrazo que se registra en el pletismógrafo para así calcular el flujo de sangre en reposo. Por último, el manguito del brazo se infla por encima de la presión arterial sistólica y se deja así de 4 a 10 min, tras los que se desinfla y se registra la hiperemia compensadora causada por la liberación de ON en respuesta al hiperflujo. Algunos investigadores, en vez de causar hiperemia, prefieren inyectar soluciones de acetilcolina intravenosa en el pliegue del brazo en concentraciones de  $10^{-8}$  mol/L  $10^{-6}$  mol/L durante 5 min. Otros emplean metacolina (4 mcg/min en venoclisis) en vez de acetilcolina. La acetilcolina o la metacolina tienen la propiedad de actuar liberando ON del endotelio funcionando, pero cuando este carece de función no hay efecto o incluso vasoconstricción paradójica por interacción con receptores muscarínicos en el músculo liso vascular.<sup>8</sup> En un último paso se administra un nitrato de acción rápida, ya sea nitroglicerina (0,2 a 0,4 mg sublingual o nitroprusiato de sodio 10 mcg/min en venoclisis) por vía endovenosa para observar la respuesta no mediada por el endotelio, ya que los nitratos donan ON directamente a la célula muscular lisa.<sup>10</sup>

La pletismografía requiere de una experiencia amplia, de la que carecemos, y según *Fathi y Marwick*,<sup>11</sup> la medida de las ondas es bastante engorrosa y subjetiva, esto es causa de que los resultados sean poco reproducibles.

## ULTRASONIDO

En 1992, *Celermajer* y otros,<sup>12</sup> propusieron por primera vez un procedimiento incruento que, por medio del ultrasonido, evaluaba la función del endotelio en diversas arterias periféricas, principalmente en la arteria braquial. La técnica propuesta por *Celermajer* se basa en la visualización de la arteria con ultrasonido de alta resolución para medir el diámetro de la luz del vaso, antes y después, de hiperemia secundaria a un período de isquemia. En

un último paso, la medida se repite con nitroglicerina (0,2 a 0,4 mg sublingual). La respuesta a situaciones ambientales (fumar, tomar café, comidas grasosas, etc.) pueden reducir o suprimir transitoriamente la función.<sup>13,14</sup> Para evitar que los resultados sean influidos por estas condiciones, es necesario hacer el procedimiento siempre en condiciones iguales. En detalle se deben seguir los siguientes pasos:

1. Hacer el estudio temprano en la mañana, con el paciente en posición supina, en ayunas y sin tomar medicamentos que de alguna forma puedan modificar el resultado 12 h antes de la prueba.
2. Realizar todo el estudio en el brazo dominante.
3. Fijar el brazo de manera que no pueda moverse durante todo lo que dura el estudio (aproximadamente 30 min).
4. Colocar un manguito de presión en el antebrazo o en el brazo.
5. Esperar 10 min a que el paciente se encuentre relajado.
6. Buscar la mejor vista en la posición antecubital con el haz perpendicular a la arteria braquial y colocar el transductor de al menos 7,5 MHz.
7. Hacer un registro y medir como se señala en la figura 1. Hacer por lo menos 4 medidas de la luz en aproximadamente 1 cm de arteria.
8. Inflar el manguito a 300 mm Hg y esperar 4 min 30 s o mejor aún 5 min.
9. Desinflar el manguito, esperar 1 min (tiempo en que ocurre la máxima vasodilatación) y volver a registrar el diámetro de la luz arterial.
10. Esperar 15 min.
11. Administrar nitroglicerina sublingual (0,2 a 0,4 mg).
12. Esperar 3 min y registrar de nuevo.

En condiciones de normalidad, el diámetro de la arteria después de las intervenciones, debe ser 4,5 % o 10 % mayor que el obtenido en condiciones basales, cuando el manguito oclusivo se ha colocado en el antebrazo o en el brazo, respectivamente. Aunque la respuesta con el manguito en el brazo es mayor, nosotros preferimos el antebrazo, ya que es menos dolorosa y se registran menos artefactos.

Este procedimiento, aunque más preciso y reproducible que el obtenido por pletismografía, requiere de rigurosidad y práctica (fig. 2).

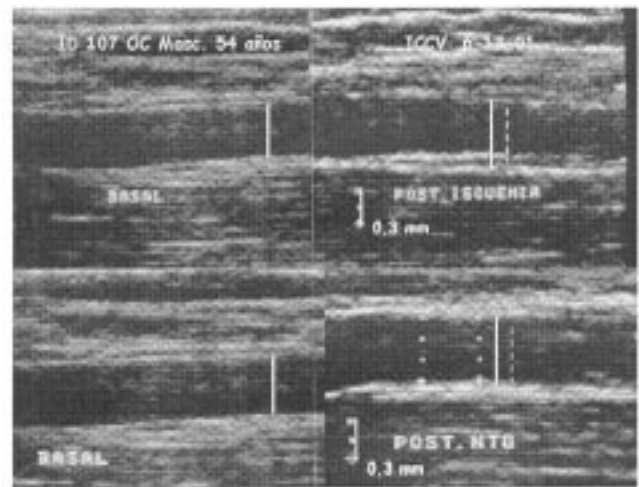


FIG.1 Variables analizadas con la estimulación biventricular.

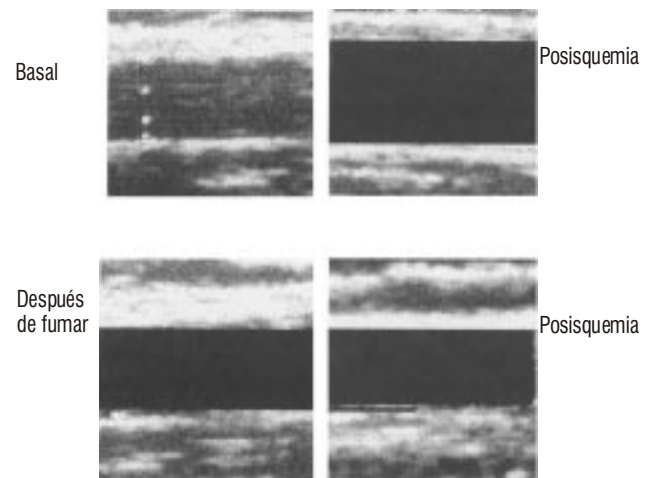


FIG. 2. Variables analizadas con la estimulación bifocal.

## ESTUDIOS DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

A partir del primer estudio invasivo en humanos en que se demostró que la acetilcolina intracoronaria era indicativa de la función endotelial,<sup>15</sup> comenzaron a aparecer los estudios no invasivos en arterias periféricas en donde se demostró que los pacientes asintomáticos con factores de riesgo coronario carecían o tenían atenuada la vasodilatación endotelio dependiente.<sup>16,17</sup>

Se ha encontrado disfunción endotelial en dislipidémicos,<sup>18</sup> diabéticos no dependientes de insulina,<sup>19</sup> hipertensos,<sup>20,21</sup> fumadores activos y pasivos,<sup>22</sup> edad avanzada,<sup>23</sup> en el sexo masculino más que en mujeres<sup>24</sup> y en menopáusicas más que en no menopáusicas de edad similar.<sup>25</sup> También se ha encontrado con otros factores de riesgo reconocidos más recientemente como la hiperhomocisteinemia.<sup>26,27</sup>

Hay una correlación entre el grado de disfunción endotelial y la presencia de lesiones coronarias de cualquier severidad detectadas por angiografía.<sup>28</sup>

*Schroeder* y otros,<sup>29</sup> han propuesto que la disfunción endotelial sea empleada como prueba diagnóstica selectiva de enfermedad coronaria antes de someter al paciente a una coronariografía. Estos autores plantean que una vasodilatación provocada en la arteria braquial menor o igual al 4,5 % del control se considere como disfunción, y en estas condiciones reportan una sensibilidad del 71 % y una especificidad del 81 % que, comparada con la clínica y la prueba de esfuerzo en los mismos pacientes (47,6 y 57,1 % respectivamente), fue significativamente mayor. Estos autores encontraron un valor predictivo positivo del 95 % con un valor predictivo negativo del 41 %. El 100 % de sensibilidad en este grupo de estudio se le atribuyó a la imagen por coronariografía. *Egashira* y otros,<sup>30</sup> encontraron una respuesta endotelial insuficiente en pacientes con angina y coronariografía normal. En un grupo de pacientes con síndrome X (dolor de tipo anginoso, resistencia a la insulina, obesidad androide, hipertensión arterial dislipidemia y angiografía coronaria normal), se encontró una respuesta vasodilatadora significativamente menor que en personas aparentemente sanas y muy semejantes a la de un subgrupo con enfermedad coronaria establecida, lo que sugiere que en estos pacientes hay un trastorno del tono coronario dependiente del endotelio.<sup>31</sup>

Se ha ensayado un grupo de medicamentos para intentar impedir o regresar la disfunción endotelial:

La vitamina C, un antioxidante, restituye la función endotelial.<sup>32</sup> En pacientes dislipidémicos, las estatinas como la sinvastatina y pravastatina, mejoraron o restauraron la función endotelial coronaria ausente o afectada.<sup>33,34</sup>

El estudio TREND reportó una mejoría de la función endotelial con quinapril en pacientes con 1 ó 2 ar-

terias coronarias afectadas sometidos a revascularización por angioplastia.<sup>35</sup> Los estudios con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con bloqueadores de la angio-tensina II han dado resultados variables.<sup>36,37</sup> La reserva vasodilatadora se correlaciona significativamente con los niveles de 17 $\beta$  estradiol y las mujeres posmenopáusicas tienen disfunción vasodilatadora. La terapia estrogénica mejoró la vasodilatación endotelio-dependiente casi el 8 % en mujeres posmenopáusicas con un promedio de edad de 60 años; agregar progesterona a la terapia sustitutiva no aumentó el efecto.<sup>38,39</sup> El raloxifeno, un modulador de los receptores estrogénicos, aumentó el 4 % la función endotelial en 6 meses.<sup>40</sup>

La L-arginina, el precursor de la síntesis de ON mejora la función en pacientes hipercolesterolémicos y en fumadores, pero no lo hace en diabéticos insulino dependientes.<sup>41</sup>

*Tawako* y otros, y *Woo* y otros,<sup>42,43</sup> encontraron que el ácido fólico era capaz de restituir la función en pacientes con hiperhomocisteinemia, otro factor de riesgo de aterosclerosis. Recientemente se publicó que dosis bajas de aspirina mejoran la función endotelial.<sup>44</sup>

## LIMITANTES DE LA PRUEBA DE FUNCIÓN ENDOTELIAL

La medida del diámetro arterial es variable interobservador e intraobservador. Por otra parte, repetimos que la influencia de situaciones comunes como una comida grasosa, causa una disfunción o falta de dilatación endotelio dependiente transitoria.<sup>45</sup> Además, no está establecido aun a qué o a cuánto llamar una respuesta normal o por el contrario patológica. Cada grupo de investigación tiene la suya, basada, en el mejor de los casos, en una experiencia amplia con sujetos normales de diferente edad y sexo. No obstante, como el porcentaje de vasodilatación suele ser pequeño, la precisión de la medida se hace más crítica. En todo caso, la experiencia del operador es fundamental.

Se concluye que la medida de la función endotelial es un procedimiento sencillo y sensible que ayuda a hacer un diagnóstico del proceso ateroscleroso en su

inicio, así como un pronóstico de la enfermedad en su fase preclínica o clínica. La función en las arterias periféricas se correlaciona con lo que sucede en el endotelio de las arterias coronarias, lo que la hace

particularmente valiosa en el estudio preclínico de la aterosclerosis y en la microvasculatura de este lecho vascular, donde otras técnicas no invasivas carecen de utilidad.

## SUMMARY

A review of the technique is made to measure in an unbloody way, the function of the vascular endothelium in the human brachial artery. The main studies where this technique has been used are approached, making emphasis on its relationship with the arteriosclerosis of the coronary arteries. Finally, an account of its limitations and possibilities is made.

*Subject headings:* CORONARY ARTERIOSCLEROSIS/diagnosis; BRACHIAL ARTERY; ENDOTHELIUM, VASCULAR/physiology; RISK FACTORS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Niessen SE, Gurley JC, Grines CL. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:1087-99.
2. Fayad ZA, Fuster V. The lumen high-risk plaque and its detection by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 1991;88 (suppl):42E-5E
3. McGorisk GM, Treasure CB. Endothelial dysfunction in coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:341-50.
4. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
5. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow mediated vasodilatation. *Am J Cardiol* 2001;88 (suppl):31E-4E.
6. Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review. *Clin Cardiol* 1997;20:426-32.
7. Ruschitzka GN, Luscher TF. Clinical investigation of endothelial function: its reliability and pitfalls. *Medicographia* 1998;20:187-93.
8. Simón A, Castro A, Kaski JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:511-7.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
10. Linder L, Kioswsky W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:1762-7.
11. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: Why and how to perform them. *Heart J* 2001;141:694-703.
12. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
13. Sarabi M, Lind Short-term effects of smoking and chewing gum on endothelium-dependent vasodilation in young healthy habitual smokers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:451-6.
14. Ong PJ, Dean TS, Hayward CS, Della Monica PL, Sanders TA, Collins P. Effect of fat and carbohydrate consumption on endothelial function. *Lancet* 1999;354:2134-42.
15. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TI. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1946-51.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
17. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996;111:341-50.
18. Vogel RA, Corretti MC, Gellman J. Cholesterol, cholesterol lowering, and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:117-36.
19. Watts GF, O'Brien SF, Silvestre W, Millar JA. Impaired endothelium dependent and independent dilatation of forearm resistance arteries in men with diet-treated non-insulin-dependent diabetes: role of dyslipidemia. *Clin Sci* 1996;567-73.
20. Perticone F, Cerovolo R, Pujia A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 1991;104:191-6.
21. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-7.
22. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Smoking correlates with flow mediated brachial artery vasoreactivity but not cold pressor vasoactivity in men with coronary artery disease. *Int J Card Imaging* 1998;14:11-7.
23. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ. Aging progressively impairs endothelium dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* 1996;27:849-53.
24. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-decline in women *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-6.
25. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K. Estrogen replacement therapy in postmenopausal women augment reactive hyperemia in the forearm by reducing angiotensin converting enzyme activity. *Atherosclerosis* 2001;158:391-7.
26. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
27. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Folic acid improves endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2002-6.

28. Neunteufl T, Katzenschlager R, Asan A. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111-8.
29. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison imaging. *Am Heart J* 1999;138:731-9.
30. 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;328:1659-64.
31. 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;31:541-6.
32. Levine GN, Frei B, Kouslouris SN, Gerhard MD, Keaney JF Jr, Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1107-13.
33. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995;332:488-93.
34. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
35. Manzini GB, Henry GC, Macaya C. 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;94:258-65.
36. Anderson TJ, Elstein E, Haber H. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:60-6.
37. Cheetham C, Collis J O, Driscoll G. Losartan, an angiotensin type 1 receptor antagonist, improves endothelial function in young insulin-dependent diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1461-6.
38. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO III. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89:2545-51.
39. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women. *Circulation* 1998;98:1158-63.
40. Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma no concentration, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women. *Arterioscle Thromb Vasc Biol* 2001;21:1512-9.
41. Thome S, Mullen MJ, Clarkson P. Early endothelial dysfunction in adults at risk from atherosclerosis: different responses to L- arginine. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:110-6.
42. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:119-21.
43. Woo KS, Chook P, Lolin YI. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997;96:2542-44.
44. Monobe H, Yamanari H, Nakamura K, Ohe T. Effects of low dose aspirin on endothelial function in hypertensive patients. *Clin Cardiol* 2001;24:705-9.
45. Williams MJ, Stherland WH, McCormick MP, de Jong SA, Walker RJ, Wilkins GT. Impaired endothelial function following a meal rich in used cooking fat. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1050-5.

Recibido: 20 de diciembre de 2001. Aprobado: 9 de enero de 2002.

Dr.Cs. *David García Barreto*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Ciudad de La Habana, Cuba.