

## Función endotelial

Juan Verdejo París\*

### Resumen

El endotelio representa el primer punto de referencia cuando hablamos de enfermedades cardiovasculares. Su función es la primera que se altera en respuesta a los factores de riesgo y esta alteración favorece la aparición de elementos que llevan al deterioro vascular y las primeras lesiones de la aterosclerosis. La función endotelial se puede medir en la actualidad de manera no invasiva lo que permite identificar precozmente a los pacientes que tienen un riesgo incrementado de tener complicaciones cardiovasculares y asimismo evaluar el resultado de las medidas terapéuticas. La posibilidad de realizar mediciones de función endotelial en forma rápida, segura y reproducible permiten la aplicación de este método en forma amplia y puede ser considerado como un elemento para muestreo de riesgo cardiovascular en población abierta.

### Summary

#### ENDOTHELIAL FUNCTION

The endothelium is the first line of tissue whose function is affected by the cardiovascular risk factors. The normal function of this vascular covering maintains the homeostasis of the vascular bed and its alterations favors the appearance of the initial lesions of various diseases including the atherosclerotic process. The endothelial function can be measured by means of non invasive methods and these measures can identify the people at higher risk to develop atherosclerosis and its complications and also the methodology has proven to be useful in the evaluation of the outcomes related to the therapeutic measures. The possibility of performing this methods in a safe, non invasive and reproducible way permits that the endothelial function could be used as screening tool for cardiovascular risk in open population.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 164-169)

**Palabras clave:** Endotelio. Función endotelial. Factores de riesgo.

**Key words:** Endothelium. Endothelial function. Risk factors.

### Introducción

**E**l endotelio vascular, una capa única de células que recubre el interior de los vasos sanguíneos, juega un papel clave en la prevención de la aterosclerosis. Los factores de riesgo tradicionales de la enfermedad coronaria, que incluyen a los lípidos aumentados, el consumo de tabaco (Tbco), la hipertensión (HAS), la diabetes (DM), la edad, y el sexo masculino, contribuyen a la presencia de disfunción endotelial. Los factores dietéticos también modulan la función endotelial, y sus efectos pueden ser el mecanismo por el cual los nutrientes modifican el riesgo de eventos coronarios. Mientras que,

las medidas de la función endotelial pueden servir como un punto final útil en estudios que evalúen la eficacia de las intervenciones, tanto farmacológicas, como en la dieta en la disminución del riesgo cardiovascular.

### Fisiología del endotelio

Considerado como una barrera inerte de difusión entre la sangre y el músculo liso vascular, el endotelio es ahora reconocido como un órgano vital endocrino y paracrino que juega un papel clave en la prevención de la aterosclerosis. Entre las funciones importantes del endotelio están el mantenimiento del tono vascular, la regu-

\* Subdirector de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. Juan Verdejo París. Subdirector de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INICICH, Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F.). Correo electrónico jverdejo@hotmail.com

lación del crecimiento celular vascular, regulación de la adhesión leucocitaria y plaquetaria, regulación de la trombosis y fibrinólisis y mediación de la inflamación.<sup>1-4</sup>

El endotelio normal detecta cambios en distintos factores hemodinámicos (p.ej. presión y fuerzas de rozamiento) y hormonales (p.ej. sustancias vasoactivas, así como mediadores que se producen en las células sanguíneas y plaquetas), y entonces sintetiza y libera sustancias biológicamente activas que mantienen la homeostasis vascular. El tono vascular está regulado por la producción y liberación de varios factores dilatadores y constrictores. El factor vasodilatador endógeno más importante es el óxido nítrico (NO). El NO se genera por la conversión del aminoácido L-arginina en NO por la isoforma de la enzima endotelial NO sintetasa (eNOS, por sus siglas en inglés). El NO activa la guanil ciclasa en el músculo liso vascular, produciendo un incremento de concentraciones de GMPc. El GMPc, en cambio, activa la proteinquinasa dependiente de la cGMP, que disminuye las concentraciones de calcio citosólico, causando la relajación del músculo liso y disminuyendo el tono vascular. Además de su importancia como vasodilatador, el NO influye en muchos de los efectos vasoprotectores del endotelio normal. La mayoría de los índices *in vivo* de la función endotelial evalúan la capacidad vasodilatadora de los vasos sanguíneos, pero reducen la reactividad vascular y probablemente, la disfunción endotelial, también refleja una defensa alterada contra el daño vascular, la inflamación y la trombosis.

La disfunción del endotelio vascular resulta de la reducción de la biodisponibilidad del NO debido a la disminución de su formación o al incremento de su degradación. Muchas patologías vasculares están caracterizadas por el exceso en la generación de especies de oxígeno reactivo, incluyendo el anión superóxido y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), que inactivan el NO.

El daño endotelial con resultado de disfunción endotelial juega un papel crítico en todos los estadios de la aterosclerosis. Los marcadores tradicionales del riesgo cardiovascular como la edad, hiperlipidemia, HAS, DM, y el consumo de tabaco, así como unos nuevos factores de riesgo como la inflamación y el aumento de homocisteína en sangre, están asociados con el endotelio dañado en individuos asintomáticos. Las modificaciones de estos factores de riesgo,

en cambio, inducen una mejoría de la función endotelial. La disfunción endotelial puede ser vista como el camino común entre los factores de riesgo clínico y el desarrollo de aterosclerosis. Además, la disfunción endotelial juega un papel clave en las manifestaciones clínicas de la patología coronaria mediante el desarrollo de vasoconstricción y trombosis.

### Medidas de la función endotelial

*In vivo*, la evaluación de la función endotelial ha utilizado medidas de respuestas vasculares a vasodilatadores, como la acetilcolina, o estímulos físicos como un incremento de fuerzas de rozamiento, que son mediados por el endotelio.

### Medidas de la función endotelial coronaria

La función endotelial coronaria puede ser estudiada mediante la canalización de una arteria coronaria y medir los efectos de una infusión de vasodilatadores dependientes del endotelio, como por ejemplo la acetilcolina (AcCo), tanto en los vasos epicárdicos que son más largos, como en la microvasculatura arterial. La dilatación de las arterias coronarias epicárdicas se cuantifica por la medición del cambio en el diámetro de la luz por angiografía cuantitativa. La respuesta de la resistencia de las arteriolas, que dirigen la cantidad de flujo coronario, puede ser medida con el catéter de flujo insertado en el vaso mediante Doppler. La vasodilatación independiente del endotelio se mide tras la infusión de nitroglicerina o nitroprusiato sódico.

En un estudio clásico publicado hace casi dos décadas, Ludmer y cols.<sup>5</sup> demostraron la vasodilatación de las arterias coronarias durante la infusión de AcCo pero paradójicamente el mismo mecanismo produjo vasoconstricción de los vasos alterados por aterosclerosis. Los estudios subsecuentes de la función endotelial coronaria han confirmado la naturaleza dinámica de las estenosis coronarias, dilucidando la relación entre la aterosclerosis coronaria y los factores de riesgo, y demostraron la eficacia de la reducción del riesgo en la mejoría de la función endotelial. Sin embargo, la utilidad de la investigación de este método está limitada por la necesidad de cateterización cardíaca. La canulación coronaria no es práctica en estudios requiriendo medidas secuenciales, en estudios de individuos sin evidencia clínica de patología de arteria coronaria, o en estudios observacionales con cohortes amplias.

### Medidas de la función endotelial mediante pletismografía del antebrazo

Aunque el estudio de los factores de riesgo de aterogénesis y la evaluación de intervenciones terapéuticas están a menudo dirigidas hacia la enfermedad coronaria desconocida, la aterosclerosis es un proceso sistémico y disfunción del endotelio en los vasos periféricos refleja una pobre salud vascular en general. Las propiedades de la microvasculatura del antebrazo pueden ser evaluadas de una forma análoga a aquella descrita en la circulación coronaria. Con esta técnica, los vasodilatadores dependientes del endotelio (Ac Co) o independientes de él (nitroglicerina) se infunden mediante un catéter intra-arterial en la arteria braquial. Los cambios en el flujo sanguíneo se cuantifican mediante la oclusión venosa por pletismografía.

La técnica de la pletismografía del antebrazo ha aportado revelaciones importantes en la fisiología de la reactividad microvascular en adultos sanos. Las ventajas de este método incluyen la capacidad de examinar las relaciones dosis-respuesta y estudiar los efectos de agonistas y antagonistas específicos. Aunque menos invasivo que las medidas de la función del endotelio de las arterias coronarias, esta aproximación sin embargo consume más tiempo y requiere la canulación de la arteria braquial. Además los mecanismos por los que la AcCo induce la dilatación de la microvasculatura del antebrazo no han sido bien esta-

blecidos, y factores, que no es la estimulación de la producción de NO, pueden ser importantes y una relación próxima entre la reactividad de la microvasculatura del antebrazo y la reactividad coronaria no han sido demostradas.

### Vasodilatación de la arteria braquial mediada por flujo

La necesidad de un índice no invasivo de la función endotelial que pudiera permitir medidas repetidas en individuos sanos y que pudiera ser aplicable a estudios de observación amplios han guiado el desarrollo de una técnica usando ultrasonido de alta frecuencia para medir la dilatación mediada por el flujo (VMF) de la arteria braquial.<sup>6</sup> Este método está basado en el hallazgo que altas fuerzas de rozamiento debidas al incremento del flujo estimulan la producción de NO por las células endoteliales. Cuando el flujo a través de la arteria braquial se incrementa debido a la hipermia reactiva, el diámetro de la arteria braquial se incrementa más de un 20%. Esta dilatación mediada por el flujo es debida a la producción de NO,<sup>7</sup> y refleja la respuesta vasodilatadora en las arterias coronarias.<sup>8</sup> Los cambios en el diámetro vascular en respuesta a la nitroglicerina sublingual pueden también ser medidos, y representan un índice de la vasodilatación independiente del endotelio.

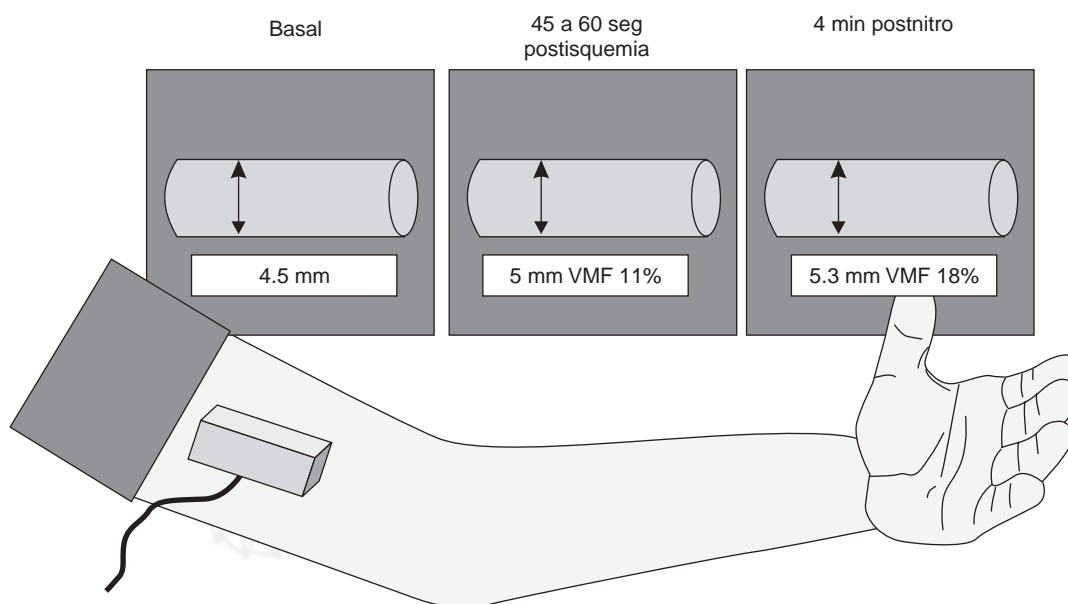
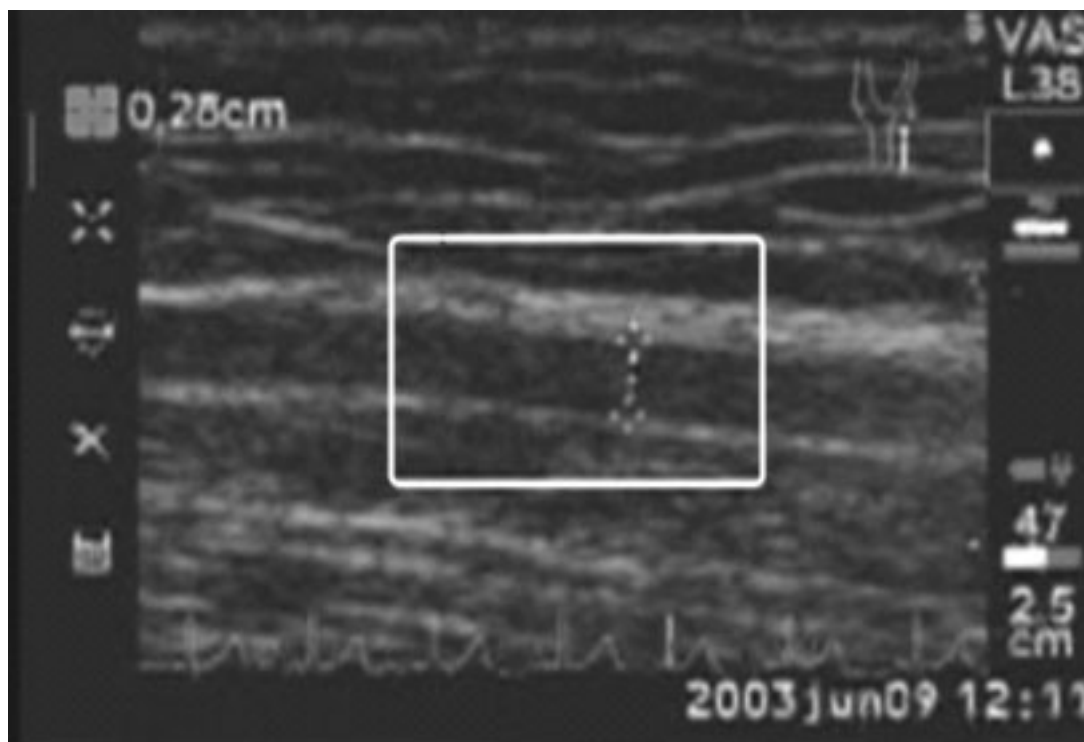


Fig. 1. Esquema que muestra la técnica para la colocación de brazalete oclusor y transductor para la medición de la vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial. VMF = Vasodilatación mediada por flujo



**Fig. 2.** Medida del diámetro de arteria braquial en condiciones normales.

Las imágenes de ultrasonidos de la arteria braquial son adquiridas con un sistema configurado con un software de imágenes en 2 dimensiones, Doppler en color y espectral, monitorización mediante electrocardiograma (ECG), y transductor vascular de alta frecuencia (7.5 a 10 MHz). La hiperemia reactiva del brazo se produce por la oclusión arterial, utilizando un manguito de tensión arterial situado tanto en la parte superior del brazo. Tras obtener una imagen basal en descanso de la arteria braquial, se infla el manguito con una presión superior a la sistólica, normalmente durante 5 minutos. Esto produce una isquemia de la musculatura de la parte inferior del brazo y dilatación de la resistencia vascular; así que el flujo a través de la arteria braquial se aumenta transitoriamente una vez que se libera la oclusión de la arteria. El incremento en el diámetro arterial causado por el incremento resultante en las fuerzas de rozamiento está determinado por una segunda medida del diámetro arterial, adquirido aproximadamente 60 segundos tras el desinflado del manguito. Tras 10 a 15 minutos de descanso, el diámetro arterial puede ser medido antes y tras 4 minutos de la administración de 0.4 mg de

nitroglicerina sublingual para determinar la respuesta a un vasodilatador independiente del endotelio (*Fig. 1*).

La dilatación mediada por el flujo se expresa normalmente como el porcentaje de cambio en el diámetro desde la línea basal. Las pequeñas arterias tienden a dilatarse relativamente más que las arterias más grandes, sin embargo, ninguna respuesta podría ser ajustada desde el diámetro basal en estudios comparando individuos o grupos con diferentes tamaños de los vasos. En nuestro laboratorio, el uso de software especializado con capacidades de detección de bordes (M'Ath; Metris, París, Francia) ha sido de utilidad ya que es posible disminuir la variabilidad inter e intraobservadores en la identificación de la dilatación vascular máxima y mejorando la reproducibilidad de las medidas (*Fig. 2*).

La naturaleza no invasiva de las medidas mediante ultrasonidos del VMF de la arteria braquial hace que esta técnica sea muy apropiada para la evaluación de intervenciones en la salud endotelial. A pesar de su simplicidad conceptual, sin embargo, la evaluación de la VMF es un procedimiento técnicamente difícil que requiere

re una considerable investigación en el laboratorio y en el equipo de ultrasonido. La clave para generar datos reproducibles y ciertos, es la adquisición de imágenes de alta calidad, que dependen tanto de la calidad del equipo y la habilidad y experiencia del operador. Incluso en laboratorios experimentados, la variabilidad biológica y de la técnica es significativa, y se requieren 20 a 30 pacientes en un estudio transversal o 40 a 60 pacientes en un grupo de estudio paralelo para demostrar una mejoría del 1.5% a un 2.0% en la VMF.

### Significado pronóstico de la función endotelial

El valor de los índices de la función endotelial se han utilizado como objetivos indirectos en estudios de intervención, basados en la hipótesis de que la disfunción endotelial juega un papel causal en los eventos cardiovasculares y que la modificación de la misma puede tener una influencia en la evolución de la enfermedad. Como revisaron recientemente Kevin y Karas,<sup>9</sup> los estudios observacionales han demostrado que la disfunción endotelial tanto en los lechos vasculares coronarios y periféricos son capaces de predecir complicaciones cardiovasculares, independientemente de los factores tradicionales de riesgo coronario.

En un estudio de 308 pacientes en los que se realizó una angiografía coronaria, Halcox et al.<sup>10</sup> midieron los cambios en la resistencia vascular coronaria y el diámetro epicárdico coronario en

respuesta a la infusión de AcCo y nitroglicerina o adenosina. En un lapso de seguimiento subsiguiente de al menos cuatro años, los eventos cardiovasculares agudos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y angina inestable) suceden en 35 pacientes. Ambos, tanto el cambio en la resistencia coronaria como el diámetro de la luz de los vasos eran de valor pronóstico significativos de estos eventos, incluso tras el análisis de influencia de factores de riesgo coronario tradicionales. Las respuestas a la nitroglicerina no tenían relación significativa en su evolución.

Otros estudios han demostrado que una respuesta alterada del flujo sanguíneo del antebrazo a la AcCo predice eventos cardiovasculares en pacientes con HAS y en pacientes con enfermedad arterial coronaria.<sup>11,12</sup> Más recientemente, Gokce et al.<sup>13</sup> examinaron prospectivamente la asociación del VMF de la arteria braquial con eventos cardíacos en pacientes que fueron sometidos a cirugía vascular periférica. De los 187 pacientes, 54 tuvieron alguna complicación cardiovascular postoperatoria. La VMF medida antes de la cirugía, era significativamente menor en aquellos que después sufrieron una complicación cardiovascular en comparación con el grupo de enfermos sin complicaciones; la respuesta vasodilatadora con la nitroglicerina era similar en ambos grupos. La pérdida de la función endotelial, representada por una menor VMF permanece como un factor pronóstico de eventos adversos incluso tras el ajuste de otras características clínicas.

## Referencias

1. CELERMAJER DS: *Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible?* J Am Coll Cardiol 1997; 30: 325-333.
2. VOGEL RA: *Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review.* Clin Cardiol 1997; 20: 426-432.
3. ANDERSON TJ: *Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans.* J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1097-1099.
4. BEHRENDT D, GANZ P: *Endothelial function: from vascular biology to clinical applications.* Am J Cardiol 2002; 90: 40-48.
5. LUDMER PL, SELWYN AP, SHOOK TL, ET AL: *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries.* N Engl J Med 1986; 315: 1045-1051.
6. CORRETTI MC, ANDERSON TJ, BENJAMIN EJ, ET AL: *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery.* J Am Coll Cardiol 2002; 39: 257-265.
- 7-. JOANNIDES R, HAEFELI WE, LINDNER L, ET AL: *Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries.* Circulation 1995; 91:1314-1319.
8. ANDERSON TJ, UEHATA A, GERHARD MD, ET AL: *Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations.* J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1235-1241.

9. KUVIN JT, KARAS RH: *Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time?* Circulation 2003; 107: 3243-3247.
10. HALCOX J, SCHENKE W, ZALOS G, ET AL: *Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction.* Circulation 2002; 106: 653-658.
11. KUVIN J, PATEL R, SLINNEY K, ET AL: *Peripheral vascular endothelial function testing as a non-invasive indicator of coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1843-1849.
12. NEUNTEUFL T, HEHER S, KATZENSCHLAGER R, ET AL: *Long-term prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain.* Am J Cardiol 2000; 86: 207-210.
13. GOKCE N, KEANEY J, HUNTER L, ET AL: *Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function.* Circulation 2002; 105: 1567-1572.

