

Propuesta de un método de exploración física para evaluar, desde el punto de vista clínico, la función endotelial en humanos

Jaime Carranza Madrigal,* Luis Fernando Sánchez Contreras**

RESUMEN

Antecedentes: la evaluación de la función vasomotora endotelial en humanos se realiza con métodos costosos e invasores, que miden la respuesta del endotelio a la estimulación farmacológica o mecánica.

Objetivo: establecer un método clínico que permita estimar la función endotelial al alcance de todo médico.

Pacientes y métodos: se incluyeron 51 voluntarios sanos en un ensayo clínico, comparativo y abierto: 30 mujeres y 21 hombres, con edad de 20.9 ± 1.4 años, peso de 64.5 ± 12.8 kg y talla de 1.66 ± 0.09 m. En el ensayo se midió la tensión arterial diastólica (TAD) en la arterial radial, con un equipo semiautomático Omron Hem-601 de control, a los dos, cinco y siete minutos posterior a isquemia e hiperflujo experimental en la arteria humeral. Como prueba de referencia, se midió el calibre de la arteria un minuto antes y después del hiperflujo, mediante un equipo de ultrasonido Doppler Toshiba Sonolayer.

Resultados: la tensión arterial diastólica basal fue de 68.9, 61.2, 62.9 y 63.1 mmHg, respectivamente, dos, cinco y siete minutos después del estímulo ($p < 0.00001$). El diámetro aumentó 0.66 ± 0.37 mm y el área se incrementó a 3.6 ± 2.2 mm 2 . El descenso de la TAD a los dos, cinco y siete minutos fue de -7.6, -5.9 y -5.7 mmHg ($p < 0.001$ vs controles) y la suma de las diferencias de los descensos fue de -19.4 mmHg posterior al hiperflujo ($p < 0.000001$ vs controles). La prueba tuvo sensibilidad del 89% y valor predictivo positivo del 91%.

Conclusiones: esta sencilla maniobra de exploración física puede ser un indicador clínico muy útil de disfunción endotelial para identificar sujetos de alto riesgo cardiovascular.

Palabras clave: función endotelial, método, humanos.

ABSTRACT

Background: Assessment of endothelial function in humans is carried out by means of expensive and invasive methods. These procedures measure the endothelial response to pharmacological or mechanical stimulation.

Objective: To establish a clinical method to estimate the endothelial function available in any clinical revision.

Patients and methods: Fifty one healthy volunteers, 30 women and 21 men, with a mean age of 20.9 ± 1.4 years, weight of 64.5 ± 12.8 kg and height of 1.66 ± 0.09 m were included in a clinical, comparative and open trial. The wrist diastolic blood pressure (WDBP) was measured with an Omron Hem-601 semiautomatic monitor device before and 2, 5 and 7 minutes after occlusion of brachial artery. As reference test, the brachial artery lumen was measured by means of a Doppler Ultrasound Toshiba Sonolayer device before and after 1 minute of the arterial occlusion.

Results: The wrist diastolic blood pressure was of 68.9 mmHg before the stimulus and 61.2, 62.9 and of 63.1 mmHg at 2, 5 and 7 minutes after arterial occlusion ($p < 0.00001$). Arterial diameter increased 0.66 ± 0.37 mm and so did the brachial lumen area with 3.6 ± 2.2 mm 2 after the stimulus. The wrist diastolic blood pressure differences at 2, 5 and 7 minutes were of -7.6, -5.9 and -5.7 mmHg ($p < 0.001$) and the addition of these differences was of -19.4 mmHg ($p < 0.000001$). This method had sensitivity of 89% and a positive predictive value of 91%.

Conclusion: This method is an easy physical exploration maneuver and may be a useful clinical indicator of endothelial dysfunction that identifies cardiovascular high risk subjects.

Key words: endothelial function, method, humans.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Facultad de Medicina, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Dr. Rafael Carrillo y Dr. Salvador González Herrejón s/n, Bosque Cuauhtémoc, Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México. Recibido: octubre, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

* Facultad de Medicina Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y Unidad de Investigación Dr. Mario Alvizouri, Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán.

** Departamento de Radiología e Imagen, Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán.

La importancia de la función endotelial en la homeostasis vascular¹ es tal que conduce al desarrollo de métodos para su evaluación clínica.^{2,3} Sin embargo, se necesitan técnicas invasoras (cateterismos arteriales) y equipos sofisticados de alto costo e infusión intravascular de sustancias vasoactivas como la serotonina (5-HT) y la acetilcolina (Ach)⁴, procedimientos que además de riesgosos no están al alcance de las unidades de atención médica de primer contacto. Por tanto, se requiere un método clínico que le permita al médico (incluso en su consultorio) la estimación de la función endotelial en todos sus pacientes. Para ello, se propone un método de exploración física que permitirá, con un mínimo de equipo de bajo costo, la estimación de la respuesta vasomotora al incremento del flujo, como un indicador clínico del estado del endotelio, órgano de gran importancia en la regulación del tono vascular, el crecimiento celular, la modulación de procesos inflamatorios y trombóticos de los vasos que son determinantes de enfermedades graves como la aterosclerosis.⁵

PACIENTES Y MÉTODOS

Sujetos

Se incluyeron 51 voluntarios, 30 mujeres y 21 hombres, con edad promedio de 20.9 ± 1.41 años (desviación estándar), con peso de 64.5 ± 12.8 kg, talla de 1.66 ± 0.09 m e índice de masa corporal de 23.2 ± 3.04 kg/m². Ocho tuvieron antecedentes de tabaquismo y nueve eran fumadores actuales. No hubo antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus ni dislipidemias. Hubo 28 sujetos que ingerían alcohol de manera esporádica, 36 eran bebedores moderados de café, sólo una de las voluntarias utilizaba anticoncepción hormonal y siete tomaban analgésicos de manera ocasional.

Materiales

Se utilizó un esfigmomanómetro electrónico semiautomático marca Omron HEM-601 de muñeca, un equipo de ultrasonido Doppler Toshiba Sonolayer con transductores arteriales lineales de alta resolución de 10 megahertz y un esfigmomanómetro de mercurio convencional para las maniobras de oclusión arterial.

Procedimiento

Medición clínica. Después de cinco minutos de reposo en decúbito supino, se midió la tensión arterial en la muñeca derecha, en por lo menos dos ocasiones hasta estabilizar la tensión arterial diastólica (TAD) y evitar que existiera una diferencia mayor de 4 mmHg entre dos mediciones consecutivas. Posteriormente, se ocluyó la arteria humeral al ejercer presión con el brazalete del presímetro mercurial a un nivel de 60 mmHg, mayor a la tensión arterial sistólica (TAS). La oclusión se mantuvo durante cinco minutos, luego se prosiguió a desinflar el brazalete para restablecer el flujo arterial. Por segunda vez se midió la tensión arterial diastólica a los dos, cinco y siete minutos después de liberar la oclusión arterial. Como evaluaciones control, se efectuaron dos sesiones de toma de la tensión arterial diastólica (un día antes y un día después de la evaluación endotelial) en los mismos tiempos y en condiciones similares a los de la sesión experimental, pero sin ocluir la arteria humeral.

Medición ultrasonográfica. Como prueba de referencia, se realizó de manera simultánea la medición ultrasonográfica del diámetro de la arteria humeral. Posterior a los cinco minutos de reposo en decúbito supino, se localizó la arteria humeral por ultrasonido, se colocó el transductor a 60 grados en relación con el eje longitudinal del vaso y se midió la velocidad del flujo arterial. Se prosiguió a congelar la imagen en cuanto coincidiera con el QRS del electrocardiograma y se identificó la interfase luz-íntima. Se midió el diámetro y área de la arteria, y se marcó la piel del brazo para la colocación posterior del transductor en la misma posición. Se ocluyó la arteria durante cinco min y, tras liberarla, inmediatamente se midió la velocidad del flujo. Al minuto se volvió a congelar la imagen en sistole y se repitió la medición del diámetro y área arterial.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con la media aritmética como medida de tendencia central; las medidas de dispersión fueron: desviación, error estándar y rango. Se efectuó la prueba de la t de Student, de dos colas y pareada para comparar una variable en dos condiciones experimentales. Asimismo, se realizó el análisis de variancia con la t de Dunnett a fin de analizar el curso

temporal de los cambios de las variables evaluadas. Como respuesta positiva para el método clínico, se consideró la reducción de la tensión arterial diastólica en la sumatoria, obtenida de las diferencias en dicha medición a los dos, cinco y siete minutos postoclusión en relación con el control, mientras que la sumatoria de 0 o positiva se consideró una respuesta negativa. Para la prueba de referencia ultrasonográfica, el aumento del diámetro y área arteriales se consideraron respuestas positivas, mientras que el no cambio o reducción de dichas dimensiones se consideraron respuestas negativas. A fin de determinar su utilidad, este método se comparó con la prueba de referencia y se determinaron el número de verdaderos y falsos positivos y negativos. Para calcular la especificidad, la sensibilidad, el valor predictivo positivo y negativo del procedimiento clínico se utilizaron las siguientes fórmulas:⁶

- Sensibilidad = verdaderos positivos/(verdaderos positivos + falsos negativos)
- Especificidad = verdaderos negativos/(falsos positivos/verdaderos negativos)
- Valor predictivo positivo = verdaderos positivos/(verdaderos positivos + falsos positivos)
- Valor predictivo negativo = verdaderos negativos/(falsos negativos + verdaderos negativos)

Con el fin de establecer una relación entre los cambios en la tensión arterial diastólica y los cambios en el calibre de la arteria humeral, se utilizó el coeficiente de correlación producto-momento de Pearson.

El estudio se realizó con base en los lineamientos de la revisión más reciente de la Declaración de Helsinki y de acuerdo con el reglamento que, en materia de investigación, rige en el estado de Michoacán. El estudio lo aprobaron los comités de investigación y ética institucionales.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran los valores de tensión arterial diastólica obtenidos durante las sesiones de control, un día previo y posterior a la estimulación endotelial, en las que se imitaron las condiciones del día experimental sin realizar ningún procedimiento oclusivo arterial. Asimismo, se observan los valores obtenidos durante la sesión de isquemia e hiperflujo. Se aprecia que en el control previo hubo un descenso significativo a los dos minutos de simular dicho procedimiento; sin embargo, después del estímulo endotelial se observaron descensos significativos en la tensión arterial diastólica, en todos los tiempos evaluados.

Hubo diferencias de la tensión arterial diastólica en relación con la concentración basal, tanto en las sesiones control como después de estimular el endotelio. Los descensos de la tensión arterial diastólica posestímulo fueron significativamente mayores que en ambos controles.

En el cuadro 2 se muestran los valores del diámetro y el área de la arteria humeral, antes y al minuto de liberar su oclusión. En ella se observa un incremento significativo en el calibre arterial posterior al estímulo endotelial.

Cuadro 2. Dimensiones de la arteria humeral (promedio y desviación estándar) antes y después del estímulo endotelial de isquemia e hiperflujo

Tiempo	0	1'
Diámetro	3.14 ± 0.6 mm	3.8 ± 0.6 mm*
Área	8.3 ± 3.2 mm ²	11.9 ± 4.1 mm ² *

* p < 0.000001 vs 0.

Después de la estimulación endotelial la dilatación fue estadísticamente significativa en el diámetro y el área de la arteria humeral.

Cuadro 1. Promedio y desviación estándar de las mediciones de la tensión arterial diastólica de control sin estímulo endotelial y posterior a isquemia e hiperflujo humeral (valores en mmHg)

Tiempo	0	2'	5'	7'
Control previo	66.5 ± 9.4	64.9 ± 9.5*	65.3 ± 9.5	65.2 ± 10.1
Control posterior	63.3 ± 8.6	62.3 ± 7.8	62.7 ± 7.7	62.2 ± 7.9
Estímulo endotelial	68.9 ± 9.1	61.2 ± 8.5*	62.9 ± 8.3*	63.1 ± 7.6*

* p < 0.05 vs 0.

Al comparar los resultados del método propuesto con los del método de referencia, se encontraron 41 casos verdaderos positivos, es decir, éstos tuvieron un descenso en la tensión arterial diastólica y dilatación arterial medida por el ultrasonido; hubo cuatro falsos positivos con disminución de la TAD, pero sin dilatación arterial sonográfica; cinco falsos negativos, sin incrementos ni cambios en la TAD pero con dilatación ultrasonográfica. No hubo verdaderos negativos, es decir, casos en los que se incrementara la TAD y el calibre arterial disminuyera. Con estos datos se pudo calcular una sensibilidad del método del 89% y un valor predictivo positivo del 91%. Al hacer la prueba de correlación producto-momento de Pearson, entre la suma de los cambios en la TAD en los tres momentos evaluados y el incremento en el área de la arteria humeral, se encontró un valor de $r = -0.135$ no significativo.

DISCUSIÓN

La medición indirecta de la tensión arterial diastólica tiene un importante factor de error, además de verse influida por diversos factores; por esto, se analizaron sus cambios en las sesiones de control, donde los sujetos estuvieron en reposo en decúbito supino con los esfigmomanómetros instalados, pero sin realizar la maniobra de isquemia e hiperflujo. Se determinó que el reposo ocasionó ligeros descensos en la tensión arterial diastólica, que sólo fueron significativos en la segunda medición del control previo. Esto contrastó con los decrementos sustanciales que se obtuvieron en la tensión arterial diastólica posterior al estímulo endotelial, lo cual sugiere que dichos cambios son causados por las maniobras realizadas.

A pesar de que aún no existe una prueba de referencia universalmente aceptada como estándar de oro para la evaluación clínica de la función vasomotora endotelial, la medición ecosonográfica de los cambios en el calibre de una arteria, posterior al estímulo mecánico del endotelio, se considera una prueba objetiva, reproducible y confiable de la función de este órgano;⁷⁻¹¹ además, se reporta correlación estrecha entre la función endotelial de la arteria humeral y la de las arterias coronarias.¹²⁻¹⁴ No se observó correlación significativa entre los cambios obtenidos en la tensión arterial diastólica y los observados por ultrasonido, tal vez

porque las modificaciones en dichas variables no son de la misma magnitud y porque influye la variabilidad de la tensión arterial diastólica. Sin embargo, en la mayoría de los casos los cambios evaluados por los dos métodos coinciden, por lo que se observó sensibilidad y valor predictivo positivo bastante considerables. Esto sugiere que el método es capaz de detectar la disfunción en caso de presentarse y un alto porcentaje de sujetos obtendrá un diagnóstico clínico correcto de dicha disfunción. No fue posible calcular la especificidad y el valor predictivo negativo de la prueba, debido a que en nuestra serie no se encontraron verdaderos negativos; por ende, se requiere validarla en sujetos con problemas que ocasionan disfunción endotelial. No obstante, la sensibilidad obtenida por nuestro método, que es un procedimiento de exploración física, supera a la del diagnóstico de cáncer de próstata por tacto rectal (del 30 al 70%),¹⁵ maniobra de exploración imprescindible en todo varón al que se le efectúa revisión clínica.

CONCLUSIÓN

El método que aquí se propone es económico y sencillo; además, es de gran utilidad en la evaluación inicial de poblaciones con riesgo cardiovascular, en la realización de pruebas más objetivas y en el estudio de los efectos de los procedimientos terapéuticos como: dieta, ejercicio, hipolipemiantes, antihipertensivos, antidiabéticos y terapia de reemplazo hormonal en la función endotelial en sujetos con alto riesgo.

REFERENCIAS

1. Furchtgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989;3:2007-18.
2. Lieberman E, Knab S, Creager M. Nitric oxide mediates the vasodilator responses to flow in humans. *Circulation* 1994;90(suppl 1):1-138.
3. Joannides R, Haefeli W, Linder L, Richard V, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.
4. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
5. Simionescu N, Simionescu M. Endothelial cell biology in health and disease. New York: Plenum Press, 1988.
6. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad McMaster, Hamilton-Ontario, Canadá. Cómo leer revistas médicas. II. Para aprender sobre una prueba diagnóstica. *Rev Invest Clin* 1988;40:73-83.

7. Celermajer DS, Sorensen K, Gooch V, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
8. Sorensen K, Celermajer DS, Spiegelhalter, et al. Non-invasive measurement of endothelium dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247-53.
9. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:318-22.
10. Esper RJ. Interrogando al endotelio. *Rev Argent Cardiol* 2000;68:429-39.
11. 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;39:257-65.
12. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
13. Schachinger V, Britten M, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899.
14. Neunteufl T, Heher S, Katzenbach R, Wolf G. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207-10.
15. Coley CM, Barry MJ, Mulley AG. Screening for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1997;126:480-4.