



## Evaluación clínica de la función endotelial en pacientes con anemia

Jaime Carranza Madrigal,\* Alejandro Ceja García\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** el endotelio, esencial en la homeostasia vascular, responde a estímulos mecánicos, como la fuerza de frotamiento, con una liberación de agentes vasoactivos; esta respuesta endotelial al frote de la sangre está influenciada por sus características físicas, como la viscosidad. El principal determinante de la viscosidad sanguínea es el hematócrito, por lo que en casos de anemia, la viscosidad se reduce. Se desconoce cómo influye esto en la función endotelial.

**Objetivo:** evaluar clínicamente la función endotelial en respuesta al flujo sanguíneo en pacientes con anemia.

**Pacientes y método:** se capturaron 127 pacientes con anemia de distintos orígenes y se registraron las concentraciones de hemoglobina y las enfermedades subyacentes de cada uno de ellos; además, se evaluó clínicamente la función endotelial midiendo los cambios en la presión arterial diastólica en la muñeca en respuesta al estímulo de isquemia e hiperflujo, como se ha reportado previamente.

**Resultados:** se detectó disfunción endotelial en 68 de los 127 pacientes anémicos (53.5%). Los sujetos se clasificaron en tres grupos de acuerdo con el origen de la anemia: enfermedades hematológicas primarias (12, cuatro de ellos [33.3%] con disfunción endotelial); insuficiencia renal crónica (20, de ellos 10 [50%] con disfunción endotelial clínica) y sangrado agudo (68, de ellos 38 [55.8%] tenían disfunción endotelial).

**Conclusiones:** estos datos sugieren una pérdida de la capacidad del endotelio para responder con vasodilatación a la estimulación mecánica en los pacientes con anemia, probablemente en un intento homeostático de mantener una perfusión tisular adecuada.

**Palabras clave:** anemia, endotelio, evaluación clínica de la función endotelial, función endotelial.

### ABSTRACT

**Background:** Vascular endothelium responds by releasing vasoactive agents to mechanical stimuli such as shear stress. Endothelial response to shear stress is influenced by blood viscosity. Hematocrit is the major determinant of blood viscosity, because of that in anemia blood viscosity reduces and the effect of this reduction on endothelial function remains unknown.

**Objective:** To estimate the endothelial response to shear stress in anemic patients.

**Patients and method:** One hundred and twenty seven anemic patients were included in an open trial in which hemoglobin concentrations and subjacent diseases were recorded. Endothelial function was estimated measuring changes on wrist diastolic blood pressure after 2, 5 and 7 seven minute of endothelial stimulation by mechanical occlusion of the brachial artery, as previously reported.

**Results:** Endothelial dysfunction was detected in 68 patients (53.5%). Patients were classified in three groups according to the cause of the anemia. Twelve patients had primary hematological diseases, four of them (33.3%) with endothelial dysfunction; twenty subjects had anemia due to chronic renal failure, 10 of them (50%) with endothelial dysfunction, and sixty-eight had anemia secondary to acute bleeding, 38 of them (55.8%) with endothelial dysfunction.

**Conclusions:** These data suggest that there is a lost of the endothelial relaxing response to shear stress in anemic patients; this may be a homeostatic adjustment to maintain tissue perfusion in this kind of subjects.

**Key words:** anemia, clinical evaluation of endothelial function, endothelial function, endothelium.

\* Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

\*\* Médico interno de pregrado. Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán, México.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México. Tel.: (01-443) 3120510-144, 3120014-144. Fax: (01-443) 3263925. E-mail: jcmavocat@yahoo.com.mx

Recibido: abril, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**E**l endotelio, esencial en la homeostasia vascular, responde a estímulos mecánicos, como la fuerza de frotamiento, con una liberación de agentes vasoactivos, principalmente óxido nítrico, el cual regula de manera óptima la relación entre el flujo sanguíneo y el tono vascular.<sup>1-5</sup> Esta respuesta endotelial al frote de la sangre está influenciada por las características físicas, como la viscosidad, no sólo del líquido contenido en los vasos, sino también de la propia pared vascular.<sup>6,7</sup> Los cambios en la vis-

cosidad sanguínea, como se ha estudiado en pacientes con hemocromatosis,<sup>8</sup> modifican la función endotelial. El principal determinante de la viscosidad sanguínea es el hematócrito, por lo que en casos en los que hay menoscabo de éste, como la anemia, la viscosidad se reduce. Hasta el momento se desconoce cuál es la influencia de la disminución de la viscosidad sanguínea inducida por la anemia sobre la función endotelial. Este estudio se realizó con el objetivo de evaluar clínicamente la función endotelial en respuesta al flujo sanguíneo en los pacientes con anemia.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se captaron 127 pacientes con anemia que ingresaron en el lapso de un año al Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia, Michoacán. De ellos, 71 eran mujeres y 56 hombres, con edad promedio de  $34.5 \pm 19.8$  (desviación estándar) años, rango de 14 a 87 años. Se registraron la concentración de hemoglobina y las enfermedades subyacentes de cada paciente y se valoró clínicamente su función endotelial midiendo los cambios en la presión arterial diastólica en la muñeca en respuesta al estímulo de isquemia e hiperflujo, como se reportó previamente.

### Evaluación clínica

En la muñeca del miembro superior evaluado de cada paciente, previo reposo mínimo de cinco minutos en decúbito supino, se midió la presión arterial diastólica basal dos veces consecutivas, con una variación entre ellas de 4 mmHg o menor, y a los dos, cinco y siete minutos de liberar la oclusión de la arteria humeral durante cinco minutos unos 60 mmHg por arriba de la presión arterial sistólica basal. Se consideraron las diferencias entre la presión arterial diastólica medida en los tres tiempos respecto a la basal y se hizo una suma algebraica para determinar la respuesta de la presión arterial diastólica al estímulo endotelial, tal como se ha descrito.<sup>9</sup>

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para cada una de las variables evaluadas. Se hizo la prueba de T de Student para comparar los valores previos al estímulo

endotelial con los posteriores a él. La prueba fue de dos colas y pareada o no pareada, en función de los datos analizados. Para comparar los cambios en la presión arterial diastólica respecto a la basal se hizo un análisis de covariancia. Se consideró disfunción endotelial clínica una reducción de la presión arterial diastólica en la suma final de 4 mmHg o menor respecto a la basal.

## RESULTADOS

Se detectó disfunción endotelial clínica en 68 de los 127 pacientes anémicos (53.5%). Los individuos se clasificaron en tres grupos, de acuerdo con el origen de la anemia: en 12 era causada por enfermedades hematológicas primarias, de éstos, cuatro tenían disfunción endotelial (33.3%); 20 pacientes eran anémicos debido a insuficiencia renal crónica por nefropatía diabética y otros padecimientos sistémicos, 10 de ellos tenían disfunción endotelial clínica (50%) y finalmente, 68 sufrían de anemia por un sangrado agudo, 38 de ellos con disfunción endotelial (55.8%).

En el cuadro 1 se muestran los valores de la presión arterial diastólica basal y en respuesta al estímulo endotelial, de todos los pacientes y por cada grupo. En él se aprecia que las cifras basales de presión arterial diastólica son mayores en los individuos con insuficiencia renal crónica y que, salvo en el de sangrado agudo, en todos los grupos hay descensos significativos de la presión arterial diastólica en réplica al estímulo endotelial a los dos y cinco minutos de liberar la oclusión de la arteria humeral.

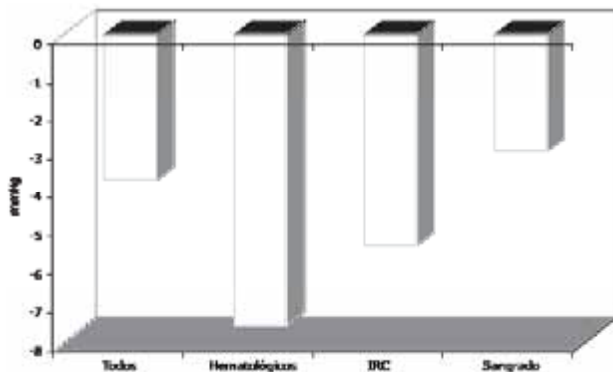
**Cuadro 1.** Respuesta de la presión arterial diastólica ante el estímulo endotelial

Grupo	PAD basal	PAD 2 min	PAD 5 min	PAD 7 min
Todos	67.2 $\pm$ 15.1	65.2 $\pm$ 16*	66.1 $\pm$ 15.5*	66.5 $\pm$ 15.3
Hematológicos	63.8 $\pm$ 11.1+	58.5 $\pm$ 12*	61.2 $\pm$ 12.3*	62.6 $\pm$ 11.3
Insuficiencia renal crónica	75.3 $\pm$ 16.8 $\partial$	73.6 $\pm$ 17.7* $\partial$	73.7 $\pm$ 18* $\partial$	74.2 $\pm$ 18.4 $\partial$
Sangrado	65.1 $\pm$ 15.6	63.3 $\pm$ 16.4*	64.5 $\pm$ 15.6	64.6 $\pm$ 15.2

PAD: presión arterial diastólica; \*: p < 0.05 vs presión arterial diastólica basal; +: p < 0.05 vs insuficiencia renal crónica;  $\partial$ : p < 0.05 vs sangrado.

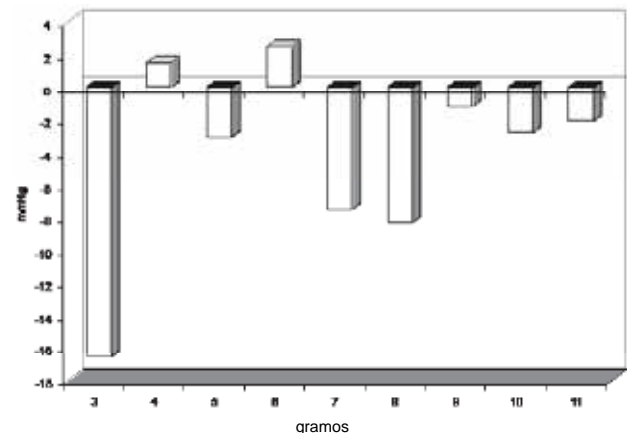
La figura 1 contiene la suma de las diferencias de la presión arterial diastólica respecto a la basal en res-

puesta al estímulo endotelial. En ella se observa que no hay diferencias en esta respuesta entre ninguno de los grupos.



**Figura 1.** Sumatoria de los cambios en la presión arterial diastólica tras el estímulo endotelial. IRC: insuficiencia renal crónica.

El cuadro 2 muestra los cambios que hay en la presión arterial diastólica basal tras el estímulo endotelial en los pacientes reunidos por cifra de hemoglobina. En él se aprecia cómo, excepto en los grupos de 3-3.9 y 8-8.9 g/dL de hemoglobina, hubo muy pocos descensos significativos de la presión arterial diastólica tras el estímulo endotelial y un incremento de ésta a los cinco minutos del estímulo en el grupo de 6-6.9 g/dL.



**Figura 2.** Sumatoria de los cambios de la presión arterial diastólica tras el estímulo endotelial de acuerdo con las concentraciones de hemoglobina.

## DISCUSIÓN

La evaluación clínica de la función endotelial ha reportado sensibilidad de 89% y valor predictivo positivo de 91% para detectar la normalidad endotelial en voluntarios sanos,<sup>9</sup> mientras que en sujetos con factores de riesgo cardiovascular la sensibilidad es de 72.4%,<sup>10</sup> por lo que razonablemente puede considerarse un buen elemento clínico para explorar el aspecto vasomotor de la función endotelial.

**Cuadro 2.** Presión arterial diastólica basal y en respuesta al estímulo endotelial por concentraciones de hemoglobina

Hemoglobina	n	PAD basal	PAD 2 min	PAD 5 min	PAD 7 min
3-3.9 g/dL	3	74.3 ± 4.1	68 ± 6.9*	70.3 ± 2.8*	68 ± 3.4*
4-4.9 g/dL	4	58.7 ± 5.1	58.7 ± 2.9	60.2 ± 2.8	58.7 ± 2.6
5-5.9 g/dL	8	63.06 ± 13.4	61.6 ± 14.9	61 ± 15.7	63.5 ± 14.6
6-6.9 g/dL	10	72.5 ± 10.4	71.8 ± 11.3	74.1 ± 11.3*	74.1 ± 12.1
7-7.9 g/dL	21	68.05 ± 15.3	65.05 ± 16.5*	65.1 ± 16.4*	66.4 ± 16.3
8-8.9 g/dL	20	66.8 ± 10.5	63.3 ± 11.7*	64.2 ± 9.7*	64.7 ± 9*
9-9.9 g/dL	29	69.8 ± 19	68.2 ± 18.8	70 ± 18.4	70.2 ± 18.1
10-10.9 g/dL	16	68.5 ± 17.8	68.3 ± 20.9	67 ± 18.1	67.5 ± 18.2
11-11.9 g/dL	12	59.8 ± 14.1	58.7 ± 15	59.6 ± 13.8	58.9 ± 13.2

PAD: presión arterial diastólica; \*: p < 0.05 vs presión arterial diastólica basal.

En la figura 2 se encuentra la sumatoria de las diferencias de la presión arterial diastólica respecto a la basal tras estimular el endotelio de acuerdo con las cifras de hemoglobina. En ella se aprecia que, salvo en los grupos de 3-3.9, 6-6.9 y 7-7.9 g/dL de hemoglobina, los cambios respecto a la basal son muy pequeños.

En este estudio se demuestra cómo, en general, los sujetos con anemia tienen una respuesta clínica al estímulo endotelial mucho menor que los voluntarios sanos,<sup>9</sup> incluso mucho más parecida a la de los sujetos con factores de riesgo cardiovascular,<sup>11</sup> que se sabe originan disfunción endotelial. Aunque los

integrantes de uno de los grupos tenían anemia por insuficiencia renal crónica provocada por la diabetes, además de hipertensión, dislipidemias y otros factores causantes de disfunción endotelial, elementos todos que pudieran explicar su pobre respuesta vasodilatadora, en el resto de los grupos tampoco hubo vasodilatación significativa dependiente del flujo, ni en los pacientes jóvenes con anemias de causa hematológica primaria sin otros problemas crónicos, ni en las mujeres con anemias por sangrado posparto, en quienes además de la falta de factores de riesgo cardiovascular se añade un elemento de incremento de la vasodilatación dependiente de endotelio, que es el embarazo. Esto sugiere que la falta de respuesta endotelial a la fuerza de frotamiento en la anemia pudiera ser un fenómeno homeostático, tendiente a asegurar un estado de tono vascular que mantenga la perfusión tisular de oxígeno en condiciones en las cuales el transportador específico está disminuido, y en las que un estado de vasodilatación añadido sería, por lo menos teóricamente, más deletéreo para las funciones del aparato circulatorio.

Los datos de este estudio sugieren que los pacientes con anemia sufren menoscabo en la capacidad del endotelio para responder con vasodilatación ante la estimulación mecánica, probablemente en un intento homeostático para mantener una perfusión tisular adecuada. Es necesario, en estos pacientes, corroborar estos datos mediante el uso de métodos apropiados, como el ultrasonido arterial, y además evaluar otras funciones del endotelio, como la permeabilidad vascular, la expresión de moléculas

de adhesión, la coagulabilidad y el crecimiento celular.

## REFERENCIAS

1. Furchgott 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. Koller A, Sun D, Kaley G. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles *in vitro*. *Circ Res* 1993;72:1276-84.
7. Davies PF, Volin MV, Loren J, Barbee KA. Endothelial responses to hemodynamic shear stress: spatial and temporal considerations. In: Born Schwartz, editor. *Vascular Endothelium. Physiology, pathology and therapeutic opportunities*. Stuttgart: Schattauer, 1997;pp:167-76.
8. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Gentile E, et al. Effects of acute changes in blood viscosity on radial artery flow mediated dilatation in hemochromatosis patients. *J Hypertens* 2000;18(suppl. 2):S183.
9. Carranza J, Sánchez LF. Propuesta de un método de exploración física para evaluar, desde el punto de vista clínico, la función endotelial en humanos. *Med Int Mex* 2005;21:171-5.
10. Jaubert J, Sánchez LF, Morales VH, Carranza J. Evaluación ultrasonográfica y clínica de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. *Med Int Mex* (en prensa).
11. Vilariño JO, Cacharrón JL, Suárez DH, et al. Evaluación de la función endotelial por ecodoppler. Influencia de la edad, sexo y factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 1998;66:523-32.