



Evaluación ultrasonográfica y clínica de la vasodilatación mediada por flujo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular

Jacqueline Jaubert Millat,* Luis Fernando Sánchez Contreras,** Víctor Hugo Morales García,*** Jaime Carranza Madrigal***

RESUMEN

Antecedentes: a pesar de conocer la importante función del endotelio vascular en la homeostasis, en México no existen valores de su función en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Objetivos: obtener valores ultrasonográficos y clínicos de la función endotelial en pacientes con diabetes, hipertensión, dislipidemia o tabaquismo y establecer la exactitud del método clínico vs ultrasonográfico como prueba de referencia.

Pacientes y método: se incluyeron 51 pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Estudio abierto, transversal, comparativo de dos métodos de evaluación de la función endotelial (ultrasonográfico de referencia y clínico; propuesto hace poco). Se detectó disfunción endotelial por los dos métodos y se calculó: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de probabilidad de una prueba positiva y razón de probabilidad de una prueba negativa.

Resultados: después de estimular el endotelio se incrementó el diámetro arterial (4.06 ± 0.6 mm) y el área (13.5 ± 4.2 mm²) ($p < 0.01$). La tensión arterial basal fue de 80.1 ± 12.5 mmHg, las medidas a los 2, 5 y 7 minutos tras estimular el endotelio fueron de 78.8 ± 11.6 , 79.6 ± 11.1 y 79.5 ± 12.1 mmHg, respectivamente, sin significancia estadística. Se identificaron 28 pacientes con disfunción endotelial mediante ultrasonido y 23 con función endotelial normal. Para detectar disfunción endotelial, el método clínico tuvo sensibilidad del 72.4%, especificidad del 40.9%, valor predictivo positivo del 61.7%, valor predictivo negativo del 52.9%, precisión del 58.8%, razón de probabilidad de una prueba positiva del 69.2% y razón de probabilidad de una prueba negativa del 57.1%.

Conclusiones: la función vasodilatadora endotelial es reducida en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. El método clínico distingue entre disfunción y función endotelial normal en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: endotelio, factores de riesgo cardiovascular, función endotelial, vasodilatación dependiente de flujo.

ABSTRACT

Background: Although vascular endothelium plays an important role in vascular homeostasis, in Mexico there is no data about endothelial function in patients with cardiovascular risk factors.

Objectives: To obtain ultrasound and clinical values of endothelial function in patients with at least one of the following: diabetes mellitus, hypertension, smoking or dyslipidaemia. A second aim was to determine the accuracy of the clinical method respect to ultrasound evaluation.

Patients and method: Fifty one patients with cardiovascular risk factors were included in an open, transversal, comparative trial in which reference ultrasound method and clinical measurement of endothelial function were carried out simultaneously. To evaluate the accuracy of clinical method to detect endothelial dysfunction sensitivity (S), specificity (E), predictive positive value (VPP), predictive negative value (VPN), accuracy (P), positive test probability rate (RPPP) and negative test probability rate (RPPN) were calculated.

Results: Brachial artery diameter measured by ultrasound increases 4.06 ± 0.6 mm and area by 13.5 ± 4.2 mm² ($p < 0.01$) after endothelial stimulation. Basal diastolic blood pressure (PAD) was 80.1 ± 12.5 mmHg and measurements made at 2, 5 and 7 minutes after endothelial stimulation were 78.8 ± 11.6 , 79.6 ± 11.1 and 79.5 ± 12.1 mmHg, non statistically significant. Clinical method had S 72.4%, E 40.9%, VPP 61.7%, VPN 52.9%, P 58.8%, RPPP 69.2% and RPPN 57.1% to detect endothelial dysfunction.

Conclusions: Endothelial function is decreased in patients with cardiovascular risk factors. Clinical method is able to detect normal and abnormal endothelial function in this kind of subjects.

Key words: cardiovascular risk factors, endothelial dysfunction, endothelium, flow-dependent vasodilation.

El endotelio vascular tiene función importante en la homeostasis vascular.¹⁻⁵ El valor predictivo de su disfunción, en relación con futuros eventos cardiovasculares,⁶ obliga a la evaluación de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. El método que se utiliza con mayor frecuencia es la evaluación de la función endotelial; ésta se realiza con la medición ultrasonográfica de cambios en el calibre de la arteria humeral, después de estimular el endotelio mediante hiperflujo experimental e isquemia.⁷ Hace poco se propuso el método de evaluación clínica de la función endotelial por exploración física, la cual mide los cambios en la tensión arterial diastólica de la muñeca tras el estímulo endotelial de la arteria humeral.⁸ En México no existen valores de la función endotelial (determinados por los métodos citados) en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. El propósito de esta investigación fue obtener valoraciones ultrasonográficas y clínicas de la función endotelial en pacientes con diabetes, hipertensión, dislipidemias o tabaquismo para establecer la exactitud del método clínico vs ultrasonográfico como prueba de referencia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio abierto, transversal y comparativo de dos métodos de evaluación de la función endotelial (ultrasonográfico y clínico). Se incluyeron 51 pacientes (13 hombres y 38 mujeres) con edad promedio de 58.8 ± 12.4 (DE) años. Los pacientes tuvieron, por lo menos, uno de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, diabetes, dislipidemia o tabaquismo. Aceptaron por escrito participar en el estudio (aprobado por

el Comité de Investigación y Ética institucional). En ellos se evaluó la función endotelial ultrasonográfica y clínicamente. Las valoraciones se realizaron entre las 16:00 y las 17:00 PM con cuatro horas de ayuno a temperatura ambiente (21 y 26°C).

Evaluación ultrasonográfica. Después de cinco minutos de reposo, se colocó al paciente en decúbito supino; en esta posición se realizó la medición del calibre de la arteria humeral, un minuto antes y uno después de ocluirla con el brazalete del esfigmomanómetro durante cinco minutos (presión de 60 mmHg por encima de la tensión arterial sistólica basal). Se colocó el transductor de 7.5 mH a 60° en relación con el eje longitudinal del vaso y se midió la velocidad del flujo arterial. Se congeló la imagen cuando coincidió 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). El equipo utilizado fue "ultrasonido Toshiba Sonolayer" de acuerdo con los lineamientos del American College of Cardiologists.⁹

Evaluación clínica. En conjunto con la evaluación ultrasonográfica se midió la tensión arterial diastólica basal (en la muñeca del brazo estimulado) con dos mediciones consecutivas y diferencia entre ellas de 4 mmHg o menor. Así mismo, se midió la tensión arterial diastólica a los 2, 5 y 7 minutos después de liberar la oclusión de la arteria humeral. Se consideraron las diferencias entre la tensión arterial diastólica (obtenida en los tres tiempos) respecto con la basal y se hizo la suma algebraica para determinar la respuesta de la tensión arterial al estímulo endotelial.⁸

Análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión para cada una de las variables. Se hizo prueba de la T de student para comparar los valores, antes y después de la estimulación endotelial. La prueba fue de dos colas y pareada o no en función de los datos analizados. El análisis de covariancia se utilizó para comparar los cambios en la tensión arterial diastólica vs la basal. Se consideró disfunción endotelial ultrasonográfica al incremento del diámetro de la arteria humeral menor del 10%, y disfunción endotelial clínica a la reducción de la tensión arterial diastólica en la suma final de 4 mmHg o menor respecto con la basal. La determinación de

* Residente de Radiología, Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán, México.

** Centro de Diagnóstico Unión, Morelia, Michoacán, México.

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

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Padre Lloreda 434-1, colonia Centro, CP 58000, Morelia, Michoacán, México. Tel.: (01-443) 310510-144, 3120014-144. Fax (01-443) 3263925. E-mail: jcmaovocat@yahoo.com.mx

Recibido: abril, 2006. Aceptado: agosto, 2006.

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

utilidad clínica para detectar los enfermos con disfunción endotelial se calculó por "sensibilidad" mediante la fórmula: verdaderos positivos + falsos negativos. Para distinguir de forma correcta a los pacientes sin disfunción endotelial se calculó la "especificidad" con la fórmula: verdaderos negativos + falsos positivos. Para determinar la probabilidad de disfunción endotelial en los pacientes que dieron positivo con el método clínico, se calculó el "valor predictivo positivo" mediante la fórmula: verdaderos positivos / verdaderos positivos + falsos positivos. Para establecer la probabilidad de ausencia de disfunción endotelial en los pacientes negativos (por el método clínico), se calculó el "valor predictivo negativo" por la fórmula: verdaderos negativos / verdaderos negativos + falsos negativos. Para determinar la proporción global de todas las pruebas que dieron el resultado correcto (ya sea positivo o negativo) se calculó la "precisión" mediante la fórmula: verdaderos positivos + verdaderos negativos / verdaderos positivos + falsos positivos + falsos negativos + verdaderos negativos. Para establecer la probabilidad de detectar un resultado positivo con el método clínico (en pacientes con disfunción endotelial), se calculó la "razón de probabilidad de prueba positiva" mediante la fórmula: sensibilidad / 1 - especificidad. Para determinar la probabilidad de detectar normalidad con el método clínico (en pacientes sin disfunción endotelial), se calculó la "razón de probabilidad de prueba negativa" con la fórmula: 1 - sensibilidad / especificidad.^{10,11} Todos los resultados se expresaron en porcentajes y se consideró al método ultrasonográfico como la prueba de referencia.

RESULTADOS

De los 51 pacientes: 44 fueron hipertensos, 21 diabéticos, 33 dislipidémicos y 15 fumadores. El peso promedio fue de 69.3 ± 10.08 kg, talla de 1.56 ± 0.08 m, índice de masa corporal de 28.4 ± 3.3 , de los cuales 18 tuvieron sobrepeso (IMC >25) y 29 obesidad (IMC>27). El diámetro basal de la arteria humeral fue de 3.7 ± 0.66 mm, el área de 11.9 ± 4 mm² y la velocidad del flujo arterial basal de 0.87 ± 0.31 m/s. Después del estímulo endotelial se corroboró el hiperflujo al medirse flujo arterial de 1.46 ± 0.42 m/s ($p < 0.01$) en el primer minuto, tras liberar la oclusión. El diámetro arterial se incre-

mentó a 4.06 ± 0.6 mm y el área a 13.5 ± 4.2 mm²; ambos estadísticamente significativos ($p < 0.01$). La tensión arterial diastólica basal fue de 80.1 ± 12.5 mmHg, las mediciones a los 2, 5 y 7 minutos (después de liberar la oclusión arterial) fueron de 78.8 ± 11.6 , 79.6 ± 11.1 y 79.5 ± 12.1 mmHg, respectivamente, sin significancia estadística. El porcentaje de aumento en el diámetro de la arteria humeral fue de $8.2 \pm 10.2\%$ y la suma de los cambios en la tensión arterial de -2.4 ± 16.5 mmHg.

Se identificaron 28 pacientes con disfunción endotelial mediante ultrasonido (denominados vasoconstrictores) y 23 con función endotelial normal (denominados vasodilatadores). Para detectar la disfunción endotelial, el método clínico tuvo sensibilidad del 72.4%, especificidad del 40.9%, valor predictivo positivo del 61.7%, valor predictivo negativo del 52.9%, precisión del 58.8%, razón de probabilidad de prueba positiva del 69.2% y razón de probabilidad de prueba negativa del 57.1%.

El cuadro 1 muestra los cambios de diámetro, área y velocidad de flujo arterial después de estimular el endotelio de la arteria humeral; muestra que los incrementos (similares del flujo arterial y la respuesta de la arteria humeral) son significativamente distintos entre vasoconstrictores y vasodilatadores. El cuadro 2 ilustra los cambios en la tensión arterial diastólica, después de estimular la arteria humeral; en éste se observa la disminución de la tensión arterial diastólica en los vasodilatadores, significativamente distinta a la respuesta de los vasoconstrictores.

Cuadro 1. Cambios en la arteria humeral después del estímulo endotelial

	Todos	Vasoconstrictores	Vasodilatadores
Diámetro	0.28 ± 0.33 mm	0.039 ± 0.17 mm	0.57 ± 0.22 mm*
Área	1.57 ± 1.9 mm ²	0.18 ± 1.3 mm ²	3.2 ± 1.1 mm ² *
Velocidad de flujo	0.59 ± 0.34 m/s	0.63 ± 0.34 m/s	0.53 ± 0.34 m/s

* $p < 0.01$ vs vasoconstrictores.

Cuadro 2. Cambios en la tensión arterial diastólica en la muñeca después del estímulo endotelial.

	Todos	Vasoconstrictores	Vasodilatadores
2 min	-1.31 ± 6.8 mmHg	0.96 ± 5.3 mmHg	-4.08 ± 7.5 mmHg*
5 min	-0.49 ± 5.5 mmHg	1.39 ± 4.3 mmHg	-2.7 ± 6 mmHg*
7 min	-0.62 ± 5.6 mmHg	0.96 ± 4.2 mmHg	-2.5 ± 6.5 mmHg

* $p < 0.05$ vs vasoconstrictores.

La figura 1 muestra el porcentaje (del grupo total, vasoconstrictores y vasodilatadores) de cambio en el diámetro de la arteria humeral tras el estímulo endotelial. Se aprecia que los vasoconstrictores tienen respuesta nula de vasodilatación después del estímulo endotelial. La figura 2 muestra la suma de

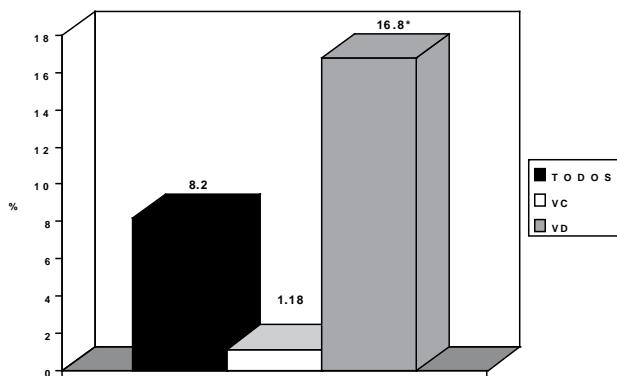


Figura 1. Cambio en el diámetro de la arteria humeral después del estímulo endotelial.

VC = vasoconstrictores, VD = vasodilatadores. * = $p < 0.01$ vs VC.

los cambios en la tensión arterial tras el estímulo (del grupo total, vasoconstrictores y vasodilatadores). Se observa que sólo los vasodilatadores tienen franca respuesta de descenso en la tensión arterial, después del estímulo.

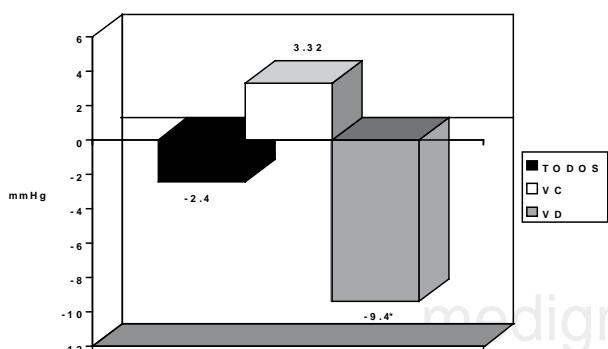


Figura 2. Cambio en la tensión arterial diastólica de la muñeca después del estímulo endotelial.

VC = vasoconstrictores, VD = vasodilatadores. * = $p < 0.05$ vs VC.

El método clínico detectó 35 pacientes con disfunción endotelial; 21 por ultrasonografía (13 falsos positivos y 1 falso negativo). Se calculó valor predictivo positivo del 61.7% y precisión del 60%. Los 16 pacientes restantes mostraron función endotelial

normal con el método clínico; en ellos hubo siete con disfunción endotelial ultrasonográfica (falsos negativos), se calculó valor predictivo negativo del 56.2% y precisión del 56.2%.

DISCUSIÓN

La vasodilatación dependiente de flujo (determinada por ultrasonido) es el método de evaluación clínica de la función endotelial utilizado con mayor frecuencia. El procedimiento es satisfactorio en cuanto a confiabilidad, reproducibilidad, analogía con la función endotelial coronaria^{12,13} y valor predictivo implicado con el riesgo de eventos cardiovasculares posteriores.⁶

Los datos obtenidos en este estudio son los primeros reportes que utilizan el procedimiento de ultrasonografía en pacientes mexicanos con factores de riesgo cardiovascular. Éstos coinciden con lo señalado en la literatura internacional¹⁴ y difieren de los valores descritos en pacientes sanos.⁸ Los pacientes con respuesta de vasodilatación demuestran incremento en el calibre de la arteria humeral, inferior a los valores de pacientes sanos. Quizás refleja la repercusión de los factores de riesgo sobre la función endotelial. La repercusión es mayor en pacientes con respuesta franca de vasoconstricción, porque se ha comprobado la utilidad de la disfunción endotelial como factor pronóstico de eventos coronarios.

La medición del funcionamiento endotelial incrementa los métodos diagnósticos (con valor pronóstico satisfactorio) en el tratamiento de pacientes con alto riesgo cardiovascular. La técnica permitirá evaluar la influencia de las intervenciones terapéuticas en la fisiopatología de la aterosclerosis (como disfunción endotelial).

Este método de exploración física permite al clínico (en especial al de primer contacto y que no cuenta con suficiente tecnología médica) tener idea de la función endotelial de sus pacientes, ya que lo hace más intensivo en el diagnóstico y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. Las posibilidades de éxito para la prevención de eventos cardiovasculares (secundarios a los principales factores de riesgo cardiovascular) serán mayores. En este sentido, el método clínico propuesto en voluntarios sanos, comparado

con el método más utilizado como referencia, tiene resultados satisfactorios en pacientes afectados. Los datos muestran valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo muy buenos para tratamientos propedéuticos. Al igual que en el método ultrasonográfico, los cambios obtenidos con el método clínico (en los enfermos) son menores que los encontrados en estudios previos con voluntarios sanos.

Los datos indican que el método clínico es más sensible para detectar disfunción endotelial, que para detectar normalidad. Estos resultados contrastan con los reportes de pacientes sanos, cuya prueba de sensibilidad fue mayor al detectar normalidad y no así disfunción. Las diferencias implican que la disfunción endotelial es menos frecuente en los voluntarios sanos en comparación con los pacientes afectados por factores de riesgo cardiovascular.

Se propone que médicos y técnicos, adscritos a los servicios de imagen de los hospitales de México, se capaciten en la evaluación ultrasonográfica de la función endotelial. Además de ampliar las posibilidades de asistencia médica de calidad, se tendrá un elemento de referencia para futuras investigaciones sobre los métodos de evaluación general del funcionamiento endotelial.

Se concluye que la vasodilatación dependiente de flujo (como medida de la función endotelial) es reducida en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, en comparación con los reportes de pacientes sanos. El método clínico también distingue entre disfunción y función endotelial normal en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular; por lo tanto, es buena técnica de exploración física para estimar la función del endotelio en pacientes sanos y enfermos.

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, Wayne RR, 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. Schachinger V, Britten M, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-15.
8. 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.
9. Correti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer DS, 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.
10. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad McMaster, Hamilton-Ontario, Canadá. Como leer revistas médicas. II. Para aprender sobre una prueba diagnóstica. *Rev Inv Clin* 1988;40:73-83.
11. Greenhalgh Trisha. Artículos que describen pruebas diagnósticas o de detección sistemática. En: Las bases de la Medicina Basada en Evidencias. Cómo leer un documento. BMJ Publishing Group 2001;pp:101-15.
12. Sorensen K, Celermajer DS, Spiegelhalter, Georgakopoulos D, et al. Non invasive measurement of endothelium dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247-53.
13. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
14. Vilariño JO, Cacharrón JL, Suárez DH, Kura M, 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.