



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## El impacto de la detección de disfunción endotelial en la aterosclerosis: estudio mediante tomografía por emisión de positrones

Erick Alexánder-Rosas,<sup>1,2</sup> Rodrigo Calleja-Torres,<sup>2</sup> Alfonso Martínez-García,<sup>2</sup> Pedro Alberto Lamothe-Molina,<sup>2</sup> Juan Manuel Ochoa-López,<sup>2</sup> Gabriela Meléndez,<sup>3</sup> Eric Kimura-Hayama,<sup>4</sup> Aloha Meave-González.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F.

<sup>2</sup>Unidad PET/CT Ciclotrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.

<sup>3</sup>Departamento de Resonancia Magnética, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México, D.F.

<sup>4</sup>Departamento de Tomografía Cardíaca, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México D.F.

Recibido el 12 de mayo de 2008; aceptado el 7 de noviembre de 2008.

### PALABRAS CLAVE

Disfunción endotelial;  
PET; Enfermedad  
arterial coronaria.

### Resumen

El endotelio juega un papel importante en la regulación del líquido intracelular, la permeabilidad vascular, en la modulación del tono vascular focal y la angiogénesis. La disfunción endotelial se manifiesta por la pérdida de la capacidad del endotelio de modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular y actualmente se considera un marcador pronóstico de la enfermedad arterial coronaria. La relevancia de estudiar la disfunción endotelial radica en que ésta se ha observado en diversas patologías como diabetes mellitas (DM), dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo o en enfermedades inmunológicas como síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es un método no invasivo que permite cuantificar en términos absolutos el flujo miocárdico en reposo, esfuerzo y durante la estimulación adrenérgica, siendo considerado en la actualidad el estándar de oro para valorar la función endotelial. Por lo tanto el PET es una herramienta diagnóstica muy útil en identificar a los pacientes con disfunción endotelial y en evaluar la respuesta a la terapia administrada en enfermedades que se acompañen de ésta. Permitiendo un control óptimo y prevención de eventos adversos de estas enfermedades.

### KEY WORDS

Endothelial dysfunction;  
PET; Coronary artery  
disease.

### Impact of the detection of endothelial dysfunction in atherosclerosis: Assessment by positron emission tomography

### Abstract

The endothelium plays an important role in the regulation of the intracellular fluid, vascular permeability, and modulation of vascular focal tone and angiogenesis. Endothelial dysfunction is manifested by the loss of the endothelium ability to modulate physiology changes in its vascular bed, and actually it is considered a prognostic marker of coronary artery disease. The relevance of assessing endothelial dysfunction relies in that it has been observed in different pathologies like DM, dyslipidemia, hypertension, tabaquism

and in immunologic diseases like antiphospholipid syndrome and systemic lupus. PET is a non invasive method that allows the absolute quantification of myocardial blood flow during rest, stress and adrenergic stimulation, which allows to asses endothelial function. Therefore PET is a useful diagnostic technique to identify patients with endothelial dysfunction, and in the assessment of its response to administered therapy, allowing an optimal control and prevention of secondary adverse events of these diseases.

## Introducción

El endotelio que reviste la superficie interna de los vasos es un órgano que juega un papel importante en la regulación del líquido intracelular y de la permeabilidad vascular, así como de la modulación del tono vascular focal y de la angiogénesis.<sup>1</sup> Entre sus principales funciones se encuentra la del control de la perfusión tisular y del tono vascular, que lo logra gracias a la liberación de diversas sustancias, principalmente óxido nítrico (ON).<sup>2</sup> El ON, sintetizado a partir de L-arginina, media una vasodilatación del músculo liso vascular a través del aumento de la concentración de guanosín 3',5'-monofosfato en dichas células. Cabe señalar que el guanosín 3',5'-monofosfato está también involucrado en la regulación de la proliferación y migración de las células de músculo liso, de la adhesión plaquetaria y de la inflamación vascular.<sup>3-5</sup>

La disfunción endotelial representa la pérdida de la capacidad del endotelio de modular el comportamiento fisiológico del lecho vascular y actualmente se ha considerado un marcador de aterosclerosis más temprano que las estrías grasas.<sup>6,7</sup> Se ha identificado que en el inicio y progresión de la aterosclerosis existen cambios en la reactividad vascular secundaria a una secreción inadecuada de ON por un endotelio disfuncional; esta situación provoca cambios en el estrés de la pared y en la expresión de proteínas en la superficie endotelial que median la adhesión y activación de células inflamatorias, generando daño vascular.<sup>8</sup>

La disfunción endotelial se considera un marcador pronóstico de la enfermedad arterial coronaria (EAC),<sup>9</sup> por lo que su estudio es de gran importancia no sólo para la identificación de ésta, sino para monitorizar la respuesta terapéutica. Un método no invasivo para la valoración endotelial es la tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography* - PET, por sus siglas en inglés), que permite una evaluación cuantitativa de diversos procesos cardiacos, como el flujo coronario y los cambios que éste experimenta durante el estrés, así como durante la estimulación adrenérgica endotelial.<sup>10</sup> Los resultados obtenidos por el PET <sup>13</sup>N-amonio se correlacionan de manera significativa con aquellos obtenidos usando una infusión intracoronaria de acetilcolina, que se considera el estímulo clásico para la evaluación de la vasorreactividad endotelio dependiente.<sup>11</sup>

El PET detecta la energía electromagnética liberada en una reacción de aniquilación resultante del choque de un electrón con un positrón. Los positrones son partículas de materia similares al electrón, pero que poseen una carga opuesta y los trazadores que los liberan son producidos en un ciclotrón. El uso de trazadores de vida media corta (como <sup>13</sup>N-amonio, <sup>82</sup>Rb- rubidio o <sup>15</sup>O-oxígeno) permite

cuantificar la perfusión miocárdica y la cuantificación absoluta del flujo miocárdico (FM) en mL/min/g. En un solo día el PET permite el estudio y detección de anomalías de perfusión y la cuantificación de flujo coronario en reposo y estrés farmacológico. Comparando los resultados del flujo coronario en reposo y en estrés es posible calcular la reserva de flujo coronario (RFC= FM en estrés/FM en reposo). Se ha observado que las alteraciones en la RFC se correlacionan con la gravedad de la estenosis coronaria y con la alteración de la función vasodilatadora en pacientes con dislipidemia, aterosclerosis y DM, por nombrar algunas patologías.<sup>12,13</sup> El empeoramiento progresivo del FM estimado por el PET aporta información valiosa sobre el pronóstico del funcionamiento cardíaco; por lo tanto, con este método es posible evaluar también la mejoría del FM y monitorizar el tratamiento administrado.<sup>14</sup>

Para la evaluación de la vasodilatación dependiente de endotelio se utiliza la estimulación con frío (*Cold Pressor Test* - CPT, por sus siglas en inglés). La mano del paciente se introduce en agua fría (temperatura entre 0 °C y 4 °C) por dos minutos y se inyecta <sup>13</sup>N-amonio después del primer minuto; esto genera una estimulación simpática con liberación de norepinefrina (NE). La NE produce vasoconstricción de las células de músculo liso gracias a la activación de receptores α1 y α2. La estimulación de los receptores α1 produce la liberación de ON endotelial, provocando vasodilatación que se opone a la vasoconstricción del músculo liso.<sup>5</sup> Asimismo, también hay estimulación del endotelio a través de receptores β-adrenérgicos, que generan de igual manera vasodilatación. Por lo tanto, los cambios del FM durante el CPT reflejan el efecto neto de la vasodilatación endotelio dependiente y la respuesta vasoconstrictora de las células de músculo liso. Si existe alteración de la función endotelial, la vasoconstricción del músculo liso predominará sobre la vasodilatación endotelial. Una disminución en el porcentaje de ΔFM como respuesta a el CPT respecto al reposo (%ΔFM) y disminución del índice de vasodilatación endotelio dependiente (IVED= FM en CPT/FM en reposo) traduce disfunción endotelial.<sup>15-17</sup> Cabe mencionar que la relajación farmacológica provocada con adenosina o dipiridamol ocasiona un aumento hiperémico del FM independiente de endotelio, aunque se ha demostrado que el endotelio puede contribuir hasta en 21% a 25% de la respuesta hiperémica.<sup>18</sup>

Se considera que las alteraciones en el FM durante el CPT proveen información más selectiva de la función vasomotora coronaria dependiente del endotelio.<sup>15,19</sup> Existe una gran correlación entre el parámetro angiográfico que estima los cambios en el flujo coronario mediados por acetilcolina y, por lo tanto, en la función vasomotora coronaria dependiente del endotelio y las respuestas estimadas por PET del FM en relación con el CPT, lo que

sustenta la validez y valor de la respuesta del FC a el CPT como método para monitorizar la función vasomotora de las coronarias dependiente de endotelio.

También se ha observado una correlación positiva significativa del CPT con el Doble Producto (DP= frecuencia cardíaca x presión sistólica), el cual es utilizado en hemodinamia como un índice del trabajo cardíaco y como medición de la efectividad de la estimulación simpática durante el CPT. Al realizar el CPT la frecuencia cardíaca y las presiones sistólica y diastólica aumentan, lo que se traduce en un DP más elevado durante el CPT que en reposo. En pacientes con disfunción endotelial se observa una vasoconstricción coronaria por la estimulación simpática, lo que implica una elevación de la resistencia vascular coronaria (RVC= Presión arterial media/FM en CPT).<sup>11,15</sup>

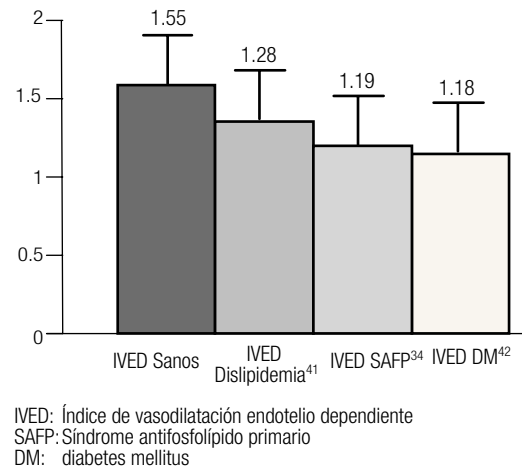
La relevancia de estudiar la disfunción endotelial radica en que ésta se ha observado en diversas patologías como DM,<sup>20-22,42</sup> dislipidemia,<sup>22,23</sup> hipertensión arterial sistémica (HTAS),<sup>22,24-29</sup> tabaquismo<sup>30-32</sup> o en modelos biológicos de endotelopatía, como el síndrome antifosfolípido primario (SAFP)<sup>33,34</sup> o el lupus eritematoso sistémico (LES).<sup>35</sup> En pacientes con HTAS se ha evidenciado la presencia de alteración en la función vasodilatadora arterial.<sup>26</sup> Los pacientes con DM presentan la formación de radicales libres derivados de oxígeno mediados por hiperglucemia, que inactivan al ON endotelial y activan la protein-quinasa C por hiperglucemia, aumentando la producción de prostanoïdes, cambios en los receptores muscarínicos, activación de factor nuclear  $\kappa$ -B y mayor formación de radicales libres derivados de oxígeno.<sup>36,37</sup>

Se ha observado que en pacientes con hipercolesterolemia las lipoproteínas de baja densidad oxidadas reducen el transporte de L-arginina en las células endoteliales y plaquetas, por lo que disminuye la cantidad de ON, se modifica la expresión de moléculas de adhesión endoteliales, se promueven la agregación y adhesión plaquetaria, se produce vasoconstricción y se estimulan la inflamación vascular y la ruptura de la placa aterosclerosa por aumento de las metaloproteinasas de la matriz, creándose una placa inestable.<sup>38</sup> Los anticuerpos antifosfolípido y anti B2-glucoproteína I presentes en el SAFP reaccionan con las células endoteliales, lo que activa al factor nuclear  $\kappa$ -B y favorece una respuesta proinflamatoria y procoagulante;<sup>39</sup> además, se han relacionado de manera importante con la formación de placas de ateroma.<sup>40</sup>

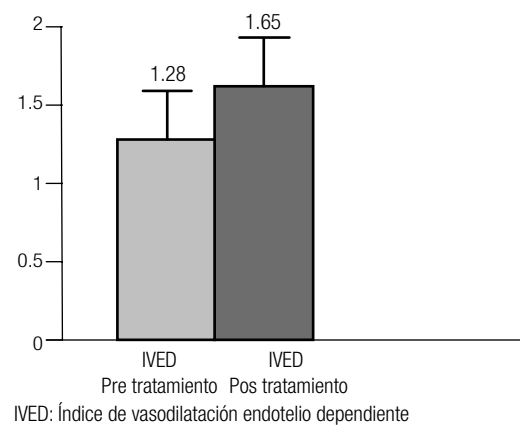
En las Figuras 1 a 3 mostramos los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en relación con la función endotelial y diversas patologías.

En los resultados arrojados por nuestras investigaciones, así como en aquellas de otros autores, a través de la estimación de la función endotelial es posible determinar la respuesta terapéutica, ya sea terapia simple o combinada en pacientes con dislipidemia,<sup>41,43-45</sup> HTAS,<sup>29</sup> DM,<sup>6,42,46,51</sup> obesidad o terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas. De la misma manera es posible estimar la respuesta al ejercicio en pacientes con EAC, en quienes se ha demostrado que existe una mejoría significativa de la función endotelial después de programas de actividad física,<sup>47</sup> así como reducciones en los factores de riesgo coronarios.<sup>48</sup> Con el PET se ha demostrado que la presencia de una adecuada función endotelial previa a cirugía vascular es un factor que permite establecer y calcular el pronóstico de riesgo cardíaco después de la cirugía.<sup>49, 50</sup>

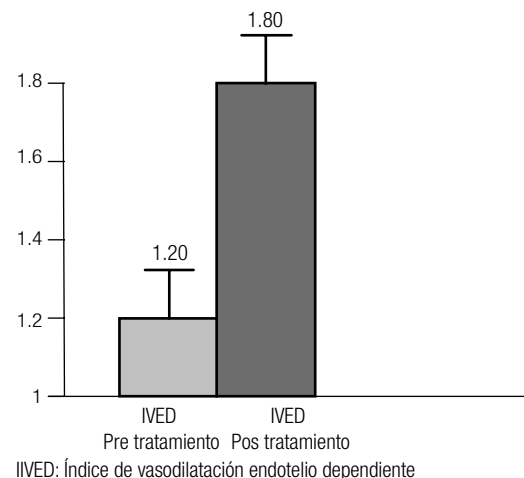
**Figura 1.** Índice de vasodilatación endotelio dependiente en pacientes sanos y en pacientes con dislipidemia, síndrome antifosfolípido primario y diabetes mellitas.



**Figura 2.** Índice de vasodilatación endotelio dependiente pre y pos tratamiento en pacientes con dislipidemia.<sup>41</sup>



**Figura 3.** Índice de vasodilatación endotelio dependiente pre y pos tratamiento en pacientes con diabetes mellitas.<sup>42,51</sup>



El PET es una herramienta diagnóstica que permite, tanto la evaluación de la función coronaria, normando la toma de decisiones terapéuticas, como la evaluación de la respuesta a la terapia administrada en enfermedades que se acompañan de disfunción endotelial. Estas presentan una gran mortalidad secundaria a síndromes coronarios agudos, lo que le permite al clínico un control óptimo de esas patologías y prevención de dichos eventos.

## Referencias

- Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth* 2004;93:105-13.
- Luescher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997;2:3-10.
- Weibel B, Garbers D. The guanylyl cyclase family at Y2K. *Annu Rev Physiol* 2000;63:215-33.
- von der Leyen HE, Dzau VJ. Therapeutic potential of nitric oxide synthase gene manipulation. *Circulation* 2001;103:2760-5.
- Münzel T, Feil R, Mülsh A, Lohmann SM, et al. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by cyclic guanosine 3', 5' -cyclic monophosphate-dependent protein kinase. *Circulation* 2003;108:2172-83.
- Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004;90:1385-91.
- Sinisalo J, Paronen J, Mattila et al. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000;140:403-11.
- Paniagua O. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilatation of human microvasculature. *Circulation* 2001;103:1752-9.
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: Mechanisms, pathophysiological importance and therapeutic interventions. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:529-37.
- Alexanderson E, Kerik E, Unzek S, Fermon S. [Principles and applications of positron emission tomography in cardiology]. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:157-64.
- Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984-92.
- Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:1944-51.
- Bache RJ. Vasodilator reserve: A functional assessment of coronary health. *Circulation* 1998;98:1257-60.
- Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505-10.
- Schindler T, Nitzsche E, Olchewski M, Brink I, et al. PET-Measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J Nucl Med* 2004;45:419-28.
- Kichuk MR, Seyedi N, Zhang X, Marboe CC, et al. Regulation of nitric oxide production in human coronary microvessels and the contribution of local kinin formation. *Circulation* 1996;94:44-51.
- Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, et al. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988;77:43-52.
- Buus NH, Böttcher M, Hermansen F, Sander M, et al. Influence of nitric oxide synthase and adrenergic inhibition on adenosine-induced myocardial hyperemia. *Circulation* 2001;104:2305-10.
- Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: Technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med* 2005;46:75-88.
- Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, et al. Impairment of coronary microvascular dilation in response to cold pressor-induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes* 2001;50:1180-5.
- Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglucemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387-93.
- Di Carli MF, Dorbala S, Hassan A, Heinonen T, et al. Relation of coronary vasodilator reserve to features of the metabolic syndrome in patients with documented or at risk for coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:399-404.
- Rodríguez-Porcel M, Lerman LO, Herrman J, Sawamura T, et al. Hypercholesterolemia and hypertension have synergistic deleterious effects on coronary endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:885-91.
- Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, et al. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1654-60.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* 1990;323:22-7.
- Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation* 1993;87:86-93.
- Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, et al. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:43-51.
- Olakunle O, Akinboboye OO, Chou RL, Bergmann SR. Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin antagonists: a comparison of lisinopril and losartan. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:703-9.
- Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkänen OP, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:147-53.
- Czernin J, Sun K, Brunken R, Böttcher M, et al. Effect of acute and long-term smoking on myocardial flow reserve. *Circulation* 1995;91:2891-7.
- Kaufmann PA, Gnechchi-Ruscone T, di Terlizzi M, Schafers KP et al. Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000;102:1233-8.
- Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion and vasodilator capacity. *Circulation* 1998;98:119-25.
- Alexanderson E, Cruz P, Vargas A, Meave A, et al. Endothelial dysfunction in patients with antiphospholipid syndrome assessed with positron emission tomography. *J Nucl Cardiol* 2007;14:566-72.
- Štalc M, Poredoš P, Peternel P, Tomšič M et al. Endothelial function is impaired in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Res* 2006;118:455-61.
- Piper MK, Raza K, Nuttall SL, Stevens R, et al. Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:84-8.
- Sobrevia L, Mann GE. Dysfunction of the endothelial nitric oxide signalling pathway in diabetes and hyperglycaemia. *Exp Physiol* 1997;82:423-52.
- Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-90.
- Holvoet P, Mertens A, Breame P, Van de WF, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844-8.
- Riboldi P, Gerosa M, Raschi E, Testoni C, et al. Endothelium as a target for antiphospholipid antibodies. *Immunobiology* 2003;207:29-36.

40. Belizna CC, Richard V, Primard E, Kerleau JM, *et al.* Early atheroma in primary and secondary antiphospholipid syndrome: An intrinsic finding. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(6):373-80.
41. Alexánder E, Meave A, García-Rojas L, Rodríguez Valero M, *et al.* Estudio de la función endotelial mediante tomografía por emisión de positrones en pacientes con hipercolesterolemia. *Arch Cardiol Mex* 2008;78 (2):139-47.
42. Alexánder E, Rodríguez-Valero M, Martínez A, Calleja R, *et al.* Endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients evaluated by positron emission tomography. *Mol Imaging Biol.* 2009;11(1):1-5.
43. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Holzinger J, *et al.* Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:2871-5.
44. Janatuinen T, Laaksonen R, Vesalainen R, Raitakari O, *et al.* Effect of lipid lowering therapy with pravastatin on myocardial blood flow in young mildly hypercholesterolemic adults. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38:561-8.
45. Huggins GS, Pasternak RC, Alpert NM, Fischman AJ, *et al.* Effects of short-term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reserve. *Circulation* 1998;98:1291-6.
46. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, *et al.* Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographic coronary, normal coronary arteries, and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993;42:1017-25.
47. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, *et al.* Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60.
48. Gould KL, Ornish D, Scherwitz L, Brown S, *et al.* Changes in myocardial perfusion abnormalities by positron emission tomography after long-term, intense risk factor modification. *JAMA* 1995;274:894-901.
49. Campisi R, Czernin J, Karpman HL, Schelbert HR. Coronary vasodilatory capacity and flow reserve in normal myocardium supplied by bypass grafts late after surgery. *Am J Cardiol* 1997;80:27-31.
50. Gokee N, Keane J, Hunter L, Watkins MT, *et al.* Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002;105:1567-72.
51. Alexánder E, Martínez A, Ochoa JM, Calleja R, *et al.* Efecto del tratamiento combinado con metformina/glimepirida sobre la función endotelial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evaluados mediante PET. *Arch Cardiol Mex*: En prensa.