

Aplicación práctica de la exploración endotelial

J. M. Galcerán Gui

Servicio de Nefrología. Fundación Althaia. Manresa. España.

La disfunción endotelial está implicada en la génesis de hipertensión y arteriosclerosis. Numerosos estudios indican que es un potente factor predictivo de eventos cardiovasculares, y alguno sugiere que su respuesta a un determinado tratamiento podría ayudar a evaluar el beneficio de dicha estrategia terapéutica. Sin embargo, no existe consenso sobre cómo medir la función endotelial y la mayoría de métodos son complejos y con protocolos muy diversos. Se exponen en esta minirrevisión de carácter práctico las distintas maneras de evaluar la función endotelial y la utilidad clínica que puede suponer su determinación.

Palabras clave: función endotelial, métodos de exploración, riesgo cardiovascular.

Evaluation of endothelial function.

A practical overview

Endothelial dysfunction is involved in the pathogenesis of both hypertension and atherosclerosis. A large number of studies clearly show that it is a strong predictor of cardiovascular events, and that it also could be a valuable tool for the early evaluation of the benefit of a certain type of treatment. However, there is no consensus on how endothelial function should be measured and the majority of systems are complex and use very different protocols. This mini-review tries to explain in a practical way which are the different procedures to evaluate endothelial function and also the usefulness that its measurement can offer.

Key words: endothelial function, methods of measurement, cardiovascular risk.

Introducción

¿Es importante la función endotelial? ¿Mide usted la función endotelial de sus pacientes? ¿Le gustaría hacerlo? ¿A todos o a pacientes seleccionados? ¿Cambiaría esto su práctica clínica? Sí – No – Sí – No sé – No sé. Así contestaríamos probablemente la mayoría de médicos que atendemos a pacientes hipertensos.

La importancia de la función endotelial en la fisiopatología de la hipertensión y la arteriosclerosis está bien establecida. El endotelio vascular normofuncionante promueve vasodilatación en respuesta a diferentes estímulos como el rozamiento, inhibe la agregación plaquetar, inhibe la adhesión de leucocitos y su posterior internalización e inhibe la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Todos estos procesos están mediados en gran parte por la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), es decir, por el equilibrio entre su liberación e inactivación, aunque también participan otros mecanismos (factor hiperpolarizador, moléculas de adhesión, péptidos vasoactivos, factores quimiotácticos). La revisión de estas funciones y de

la fisiopatología de la disfunción endotelial no es objeto de este artículo y el lector puede encontrar excelentes revisiones explicativas^{1, 2}.

La función endotelial se altera pronto en las fases del desarrollo de hipertensión y arteriosclerosis, guarda una relación directa con la presencia y severidad de factores de riesgo cardiovascular y en al menos 15 estudios involucrando a más de 3.000 pacientes se ha observado que constituye un buen índice pronóstico de futuros eventos cardiovasculares, tanto medida en arterias coronarias³⁻⁵ como en vasos periféricos⁶⁻⁸ (fig. 1). De ahí su utilidad potencial para la práctica clínica, ya que podría ser una buena herramienta para perfi-

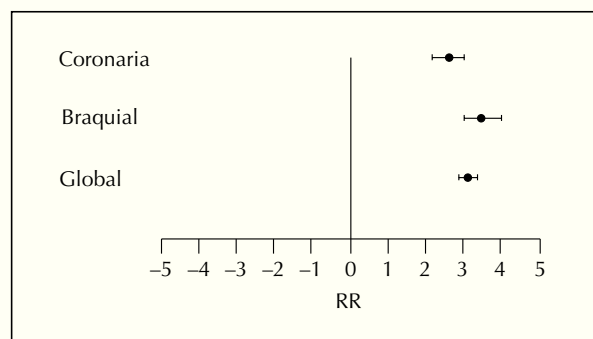


Fig. 1. Disfunción endotelial y riesgo cardiovascular. Razón de riesgo (RR) de padecer un evento cardiovascular en función del lugar de exploración.

Correspondencia:

Correo electrónico: jmgalceran@althaia.org

Recibido: 22 de diciembre de 2006.

Aceptado: 18 de abril de 2007.

lar mejor el riesgo de los pacientes en nuestras consultas.

Además, la función endotelial mejora con la reducción del riesgo cardiovascular⁹⁻¹¹ y su empeoramiento se correlaciona con un peor pronóstico¹¹. En 400 mujeres postmenopáusicas con hipertensión arterial (HTA), se midió la función endotelial mediante vasodilatación estimulada de arteria braquial antes y 6 meses después de normalizarse la presión arterial (PA)¹⁰. La vasodilatación mejoró en la mayoría de pacientes en más de un 10%. La frecuencia de eventos cardiovasculares en aquellas que mejoraron menos de un 10% fue 7 veces mayor que en las que la mejoría fue mayor del 10%. Así pues, la función endotelial podría ser un buen test de monitorización del riesgo cardiovascular y un buen indicador del beneficio conseguido con una determinada estrategia terapéutica... si pudiese determinarse de manera cómoda y económica, a la vez que fiable.

Las funciones endoteliales son múltiples. Así pues, las maneras de medirla o evaluarla también lo son. Básicamente pueden englobarse en tres grupos: a) medición de características morfológicas y mecánicas de la pared arterial; b) determinación de marcadores solubles, y c) medición de la vasodilatación endotelio-dependiente.

Medición de características morfológicas y mecánicas de la pared arterial

Estrictamente, la rigidez y la distensibilidad arterial son cambios que afectan no sólo al endotelio, sino a toda la pared vascular, y que no sólo acontecen en fases tempranas de la arteriosclerosis, sino también con la edad. En este punto hay que distinguir entre arterias de gran calibre y arterias de menor calibre y microcirculación. En grandes arterias como la aorta, el mecanismo de alteración de la distensibilidad es fundamentalmente un cambio estructural y no funcional, una alteración de la proporción de colágeno y elastina, y es posterior a los cambios funcionales en arterias de menor calibre. Puede medirse mediante:

1) Presión de pulso (PP): diferencia entre presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Aumenta con la mayor rigidez arterial. Fácil de medir. Se altera con la presencia de insuficiencia aórtica y fístulas arteriovenosas y tiene relación directa con la PA, de modo que la reducción de ésta reduce la PP independientemente del efecto sobre la pared arterial.

2) Velocidad de la onda de pulso: se acelera con el aumento de la rigidez arterial¹². Se mide mediante doppler colocado a dos niveles del árbol arterial, proximal y distal, dividiendo la diferencia de tiempo de transmisión por la distan-

cia entre ambos. Puede medirse la velocidad central, entre carótida y arteria femoral, o periférica, entre carótida y arteria braquial o radial, o bien entre arteria femoral y pedia o tibial posterior. Depende de la rigidez arterial y del calibre del vaso, con lo que varía según el lugar donde se mide. Al igual que con la PP, la reducción de la PA reduce la velocidad de la onda de pulso independientemente del efecto sobre la pared arterial.

3) Índice tobillo-brazo: cociente entre la PAS medida en el tobillo (arteria pedia y tibial posterior) y en el brazo (arteria braquial). Se utiliza un transductor doppler¹³. Valores patológicos < 0,9 y > 1,3. Denota grados de lesión de pared arterial más avanzados y se utiliza fundamentalmente para detectar estenosis subclínicas de arterias de miembros inferiores, aunque también tiene valor predictivo de eventos cardiovasculares.

En arterias de menor calibre (braquial, radial), y sobre todo en microcirculación, la rigidez y distensibilidad dependen fundamentalmente de la función endotelial, es decir, de la biodisponibilidad de NO. A este nivel las características mecánicas de la pared arterial pueden medirse mediante:

1) Contorno de la onda de pulso: depende de la onda generada por el ventrículo, de la estructura y tono del árbol arterial y del reflejo de la onda en la vasculatura distal. Puede medirse con un transductor colocado sobre la arteria radial¹⁴ (fig. 2).

2) Medida del cociente grosor íntima/media: detecta cambios morfológicos como hipertrofia íntima y muscular media. Se mide con ecografía modo B¹⁵. Puede medirse en arteria carótida, braquial, radial o femoral. La precisión de la medida es muy dependiente del transductor utilizado y de la habilidad del ecografista en seleccionar un corte verdaderamente transversal del vaso.



Fig. 2. Transductor y monitor para el análisis del contorno de la onda de pulso.

Determinación de marcadores solubles

Se han propuesto una gran variedad de marcadores plasmáticos, fundamentalmente moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), endotelina, proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, inhibidor del activador del plasminógeno tisular, dimetil arginina asimétrica (ADMA), factor de von Willebrand y, más recientemente, células progenitoras endoteliales.

Las moléculas de adhesión y la endotelina no pueden ser medidas por la mayoría de laboratorios de análisis clínicos y sus concentraciones plasmáticas pueden no representar fiablemente los niveles tisulares de estas moléculas, que son los que realmente ejercen la acción. El resto de marcadores puede ser sintetizado a otros niveles.

La PCR es un marcador de inflamación que se sintetiza fundamentalmente a nivel de los hepatocitos (aunque también se ha detectado en vasos con arteriosclerosis). A niveles elevados tiene valor predictivo de eventos cardiovasculares y guarda correlación con la función endotelial (a mayor PCR, menor vasodilatación endotelio-dependiente)¹⁶. Sus limitaciones principales son la interferencia con otros procesos inflamatorios y la no disponibilidad de la técnica ultrasensible en buena parte de laboratorios de análisis clínicos.

Mención aparte debe ser hecha de la microalbuminuria (malb) o excreción urinaria de albúmina. Se puede determinar en orina de 24 horas o, mejor aún, como cociente albúmina/creatinina (mg/g) en muestra aislada de orina, preferentemente matinal. Se consideran valores de normalidad < 30 mg/g; malb entre 30 y 300 mg/g y proteinuria por encima de 300 mg/g. La malb es un trastorno de la pared capilar glomerular y se correlaciona bien con la disfunción endotelial medida por distintos métodos^{17, 18}. El hecho de que sobre la malb también influyan otros factores no endoteliales como la membrana basal glomerular, los podocitos y los túbulos renales, hace que no pueda considerarse estrictamente una medición pura de la función endotelial. Sin embargo, la correlación entre ambas es muy buena y, además, está ampliamente documentado su valor pronóstico cardiovascular tanto en pacientes diabéticos, hipertensos, como en población general. Más aún, una reducción de la malb conlleva una mejora del pronóstico cardiovascular¹⁹, hecho que hace de la malb no sólo un buen método para detectar sujetos en riesgo, sino también para evaluar la bondad de intervenciones terapéuticas. Finalmente es de todos los métodos comentados, con excepción de la PP, el más económico y fácil de determinar, estandarizado y disponible en la inmensa mayoría de laboratorios de análisis clínicos.

Vasodilatación endotelio-dependiente

A pesar de que sobre el tono vasomotor influyen otros mecanismos como el neuronal, la medición de la función vasodilatadora es la manera más específica de evaluar la función endotelial.

Pruebas invasivas

Utilizan la infusión intraarterial de vasodiladores. Por un lado, endotelio-dependientes, fundamentalmente acetilcolina, que estimula la NO-sintasa, pero también metacolina, bradiquinina y sustancia P. La respuesta del endotelio normofuncionante a acetilcolina es la vasodilatación. En disfunción endotelial, esta respuesta dilatadora es menor, o incluso aparece vasoconstricción paradójica (en arterias coronarias). Por otro lado se utilizan vasodiladores endotelio-independientes, como nitroglicerina o nitroprusiato, que donan NO directamente a la capa muscular subyacente, y sirven así de control comparativo. Cuando la capa muscular se altera estructuralmente, la respuesta a nitroglicerina se reduce.

Los principales métodos invasivos son:

1) Angiografía coronaria con medición doppler o cuantitativa digital del flujo sanguíneo. Es el método de elección para evaluar la función endotelial coronaria³⁻⁵. La administración de agonistas se realiza durante 1-2 minutos a través del catéter, habitualmente situado en la porción proximal de la arteria coronaria descendente anterior.

2) Pletismografía de antebrazo, que mide cambios de volumen expresados como flujo (en ml) por 100 ml de tejido por minuto^{7, 9, 20}. La circulación venosa se interrumpe en la parte superior del brazo inflando un manguito a 40 mmHg y se registra la línea de flujo basal. Los agonistas se administran durante unos 5 minutos por un catéter colocado en la arteria braquial, dejando unos 30 minutos con infusión de suero salino entre cada estimulación. La circulación de la mano se excluye inflando un manguito pediátrico alrededor de la muñeca por encima de la presión sistólica. Es un método muy reproducible (5-8% de variación entre exploraciones), pero largo e invasivo, con algún riesgo de lesionar el nervio mediano o la misma arteria braquial.

Pruebas no invasivas

Utilizan estímulos como hiperemia postisquémica o estimulación simpática (ejercicio, frío). Estos estímulos provocan un incremento del flujo sanguíneo con el consiguiente roce de la sangre con el endotelio (rozamiento o *shear stress*), que estimula la NO-sintasa. El NO liberado provoca la dilatación arterial, y la magnitud de ésta, conocida como dilatación mediada

por flujo (o FMD por sus siglas en inglés), es representativa de la función endotelial.

La vasodilatación basal y estimulada se puede medir de distintas maneras:

1) Ecografía doppler de arteria braquial con transductor de alta frecuencia (7-12 MHz)²¹ (fig. 3). Suele utilizarse como estímulo la hiperemia post-isquémica o reactiva, que consiste en hinchar un manguito de presión en el antebrazo a 50 mmHg por encima de la PAS durante 4-5 minutos, deshinchando a continuación. El diámetro braquial oscila con el ciclo cardíaco, por lo que se registra un electrocardiograma (ECG) simultáneo. La máxima velocidad del flujo sanguíneo se produce inmediatamente tras el deshinchado y la máxima dilatación arterial a los 45-60 segundos. Puede administrarse nitroglicerina sublingual para evaluar la vasodilatación endotelio-independiente. El paciente debe estar en ayunas y deben suspenderse los fármacos vasoactivos al menos 12 horas antes de la exploración, al igual que el tabaco (al menos 6 horas). En personas sanas, la FMD es un 7%-10% superior al diámetro basal y un 0-5% en personas con enfermedad cardiovascular. Es una de las técnicas más frecuentemente utilizadas por no ser invasiva, pero la metodología es variable entre centros y la medición e interpretación son muy dependientes del observador. La variabilidad de las mediciones intrasesión es de un 0%-20%, y entre sesiones de un 30%-40% para un mismo observador²².

2) Pletismografía de antebrazo. Con el mismo procedimiento descrito en el apartado de pruebas invasivas, pero estimulando con hiperemia postisquémica. Es menos específica que la evaluación de diámetro arterial con ecografía doppler, pero menos observador-dependiente.

3) Pulsitometría. Medida con un pletismógrafo en los dedos que permite la detección de cambios pulsátiles de volumen arterial²³.

Conclusiones

Ya hemos señalado cómo la disfunción endotelial se asocia a un peor pronóstico cardiovascular, tanto en pacientes sin arteriosclerosis como en aquellos con lesiones establecidas, y cómo en algunos estudios parece que su mejoría se acompañe de reducción de riesgo^{10,11}. Sin embargo, persisten dudas razonables sobre su utilidad para evaluar la bondad de una determinada intervención. Está documentado que el tratamiento con aspirina, estatinas e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina mejora la función endotelial y reduce la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, los antioxidantes y el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos también mejoran la función endotelial, pero no así los eventos cardiovasculares. Los estudios sobre valor pronóstico de función endotelial, por otra parte, han sido realizados en poblaciones seleccionadas de alto riesgo. Es necesario extender estos estudios a población general con menor riesgo global, y esperamos resultados importantes de grandes proyectos que están en marcha^{24, 25}. Los pacientes de alto riesgo cardiovascular, calculado en función de existencia de lesión orgánica y factores de riesgo clásicos, se benefician de objetivos de control más ambiciosos y tratamientos más agresivos. En individuos de riesgo intermedio la medición de la función endotelial ofrece la posibilidad de detectar a aquellos de mayor riesgo antes del desarrollo de lesiones vasculares y de identificar a los pacientes con mayor probabilidad de eventos, que podrían beneficiarse de tratamientos más agresivos, pero para su amplia aplicabilidad clínica hace falta desarrollar métodos más prácticos y reproducibles, así como una estandarización en la comunicación de resultados de los distintos estudios. Mientras tanto, la determinación de malb pare-

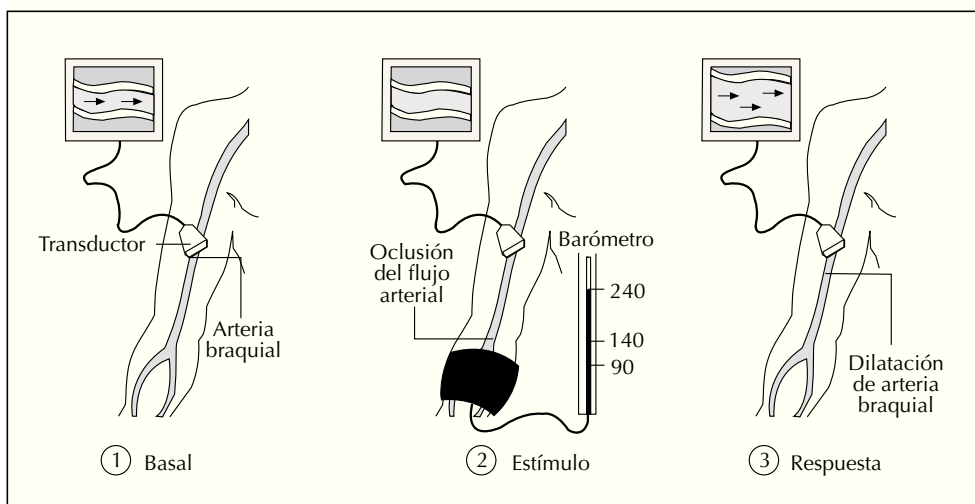


Fig. 3. Técnica no invasiva para medir la dilatación mediada por flujo (FMD) con ecografía doppler de alta frecuencia.

ce ser el mejor método para evaluar el estado de "salud vascular" de nuestros pacientes.

Bibliografía

- Importante.
 - Muy importante.
1. • Schulman IH, Zhou MS, Raij L. Interaction between nitric oxide and angiotensin II in the endothelium: role in atherosclerosis and hypertension. *J Hypertens.* 2006;24 Supl. 1: S45-50.
 2. • Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1983-92.
 3. • Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;106:653-8.
 4. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation.* 2003;107:2805-9.
 5. •• Schindler TH, Hornig B, Buser PT, Olschewski M, Magosaki N, Pfisterer M, et al. Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients with normal coronary angiograms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:495-501.
 6. •• Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001;104:191-6.
 7. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation.* 2003;108:2093-8.
 8. •• Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:2673-8.
 9. Vita JA, Keaney JF Jr. Exercise: toning up the endothelium? *N Engl J Med.* 2000;342:503-5.
 10. •• Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:505-10.
 11. • Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1037-43.
 12. •• Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002;39:10-5.
 13. Roldán C, Campo C, Segura J, Fernández L, Guerrero L, Ruilope LM. Impacto del índice tobillo-brazo sobre la estratificación de riesgo cardiovascular de pacientes hipertensos. *Hipertensión.* 2004;21:66-70.
 14. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension.* 1999;33:1392-8.
 15. Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20:159-69.
 16. Wang TD, Chen WJ, Cheng WC, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Relation of improvement in endothelium-dependent flow-mediated vasodilation after rosiglitazone to changes in asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, and C-reactive protein in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2006;98:1057-62.
 17. • Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation.* 2001;103:1869-74.
 18. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet.* 1994;344:14-8.
 19. •• Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Zuchner C, Venneklaas U, et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). *J Hypertens.* 2006;24:541-8.
 20. Bragulat E, Antonio MT, Larrousse M, de la Sierra A. Efecto de la ingesta de sal sobre la función endotelial y su relación con el fenómeno de la sensibilidad a la sal en la hipertensión arterial esencial. *Hipertensión.* 2002;19:6-11.
 21. •• Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:257-65.
 22. •• Hijmering ML, Stroes ES, Pasterkamp G, Sierevogel M, Banga JD, Rabelink TJ. Variability of flow mediated dilation: consequences for clinical application. *Atherosclerosis.* 2001;157:369-73.
 23. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1761-8.
 24. Anderson TJ, Roberts AC, Hildebrand K, Conradson HE, Jones C, Bridge P, et al. The fate of endothelial function testing: rationale and design of the Firefighters And Their Endothelium (FATE) study. *Can J Cardiol.* 2003;19:61-6.
 25. Disponible en: <http://www.mesa-nhlbi.org/mesa/PublicDocs/020101-021231/MESAProt000225-updated.doc>