

Expertos Invitados

● DETERMINACION DE LA DISFUNCION ENDOTELIAL MEDIANTE DILATACION DEPENDIENTE DEL FLUJO DE LA ARTERIA BRAQUIAL PARA PREDECIR ENFERMEDAD CORONARIA



Columnista Experto de SIIC

Dr. Uday Jadhav

Professor in Medicine. Cardiology. New Mumbai, India

Introducción

La función endotelial puede medirse en las arterias coronarias y en la periferia mediante la evaluación de la función vasomotora luego de la infusión intraarterial de sustancias que aumentan la liberación de óxido nítrico endotelial. Este método invasivo es obviamente inadecuado para estudios a gran escala que involucran sujetos asintomáticos. El método ecográfico no invasivo mide el diámetro arterial en respuesta al estrés de rozamiento que causa dilatación dependiente del endotelio.¹

Método ecográfico de dilatación de la arteria braquial dependiente del flujo

Celermajer y col. describieron un método para evaluar la disfunción endotelial.² El diámetro de la arteria braquial se mide con imágenes ecográficas en modo B, con el uso de un transductor de 7.0 MHz de matriz lineal. El sujeto se abstiene de consumir alcohol, cafeína y tabaco por 8 horas y descansa tranquilamente por al menos 10 minutos antes de la primera medición. Las imágenes se obtienen con el sujeto en reposo, durante la hiperemia reactiva y de nuevo con el sujeto en reposo. La arteria braquial se mide por su sección longitudinal, 2 a 15 cm por encima del codo y el centro de la arteria se identifica una vez que se ha obtenido la imagen más clara de las capas intimales anterior y posterior. La zona de transducción (foco) se ubica en la profundidad de la pared más cercana, por la mayor dificultad para evaluar la línea "m" (la interfaz entre la media y la adventicia) de la pared más cercana en comparación con la de la pared más alejada.³ Los marcos de profundidad y de ganancia se establecen para optimizar las imágenes de la interfaz entre la luz y la pared arterial y las imágenes se magnifican. El funcionamiento de las máquinas no se altera durante el estudio.

Cuando se encuentra una posición satisfactoria del transductor, se marca la piel y el brazo se mantiene en la misma posición durante todo el estudio. Se obtiene una imagen en reposo y se mide la velocidad del flujo arterial con una señal Doppler pulsada en un ángulo de 70 grados del vaso, con la dirección de paso (1.5 mm) en el centro de la arteria. El incremento del flujo es inducido por el inflado del manguito de un esfigmomanómetro situado alrededor del antebrazo (distal a la parte examinada de la arteria) a una presión de 200 mm Hg por 4.5 minutos, seguido de liberación. Una segunda determinación se realiza en forma continua por 30 segundos antes y 90 segundos después de desinflar el manguito, incluyendo una grabación repetida de la velocidad del flujo por los primeros 15 segundos luego de la liberación del manguito.

Se calcula la dilatación dependiente del flujo y se registran los resultados promedio de las dos observaciones. La dilatación mediada por flujo (DMF) se presenta como el porcentaje del cambio entre la línea de base y la hiperemia. Los criterios para definir la disfunción endotelial no han sido estandarizados con diferentes valores de corte en varios estudios. Schroeder y col.⁴ definieron la disfunción endotelial (DE) como la DMF < 4.5% en un estudio piloto para determinar el valor predictivo en comparación con la angina de pecho, el electrocardiograma de esfuerzo y la perfusión miocárdica.

Resultados del estudio de DMF

En un estudio en la población de India occidental,⁵ medimos la DMF de la arteria braquial (vasodilatación dependiente del endotelio) en 136 sujetos (entre 40 y 70 años), con prueba de enfermedad coronaria (EC) o sin ella.

Se estudió la arteria braquial derecha en todos los sujetos. El diámetro de la arteria braquial se midió con imágenes ecográficas en modo B, con el uso de un transductor de 7.0 MHz de matriz lineal con equipo de ultrasonido Imagepoint Hx (Agilent Technology, India). El sistema de software se diseñó para la grabación en línea, que se evaluó visualmente, para asegurar la obtención de la mejor grabación posible y para minimizar los artefactos. No se llevó a cabo la localización automática. Durante las determinaciones se monitoreó el electrocardiograma y se midió el diámetro arterial al final de la diástole. Se diagnosticó disfunción endotelial si la dilatación mediada por flujo era menor de 4.5%. Sesenta y ocho sujetos presentaron indicios de EC, por diagnóstico durante la internación por infarto de miocardio o síndrome coronario agudo, por angiografía coronaria o por evaluación cardíaca no invasiva. La DE fue detectada en 90 sujetos (66.2%). La variabilidad entre observadores fue de 1.6% y la variabilidad para cada observador fue de 2.2%. Este método es preciso y reproducible y sirve para medir pequeños cambios en el diámetro arterial⁶ con bajos índices de error entre observadores para medir la DMF. La prevalencia de EC fue mayor en sujetos con DE en comparación con aquellos sin DE (57.5% vs. 34.7%, $p = 0.013$). La prevalencia de disfunción endotelial fue significativamente mayor en sujetos con EC en comparación con aquellos sin EC (76.4% vs. 55.8%, $p = 0.012$). El *odds ratio* para DMF < 4.5% fue de 3.90 en aquellos con EC en contraste con aquellos sin EC obvia, convirtiéndola en un marcador importante de EC preclínica y clínica. El área bajo la curva (ABC) de eficacia diagnóstica –cuando se usó un valor de DMF de 2.5% como punto de corte para el diagnóstico de EC– fue 0.62 (intervalo de confianza 95%: 0.52-0.71, $p = 0.018$). Un valor de corte de DMF de 2.5% tuvo una sensibilidad del 60% y una especificidad del 65% en el presente estudio de población. El ABC fue marginalmente mejor que cuando la DMF de 4.5% se usó como valor de corte (ABC = 0.60).

El análisis de regresión múltiple se llevó a cabo usando la EC como variable dependiente y los factores como IMC, hábito de fumar, hipertensión, FBS, colesterol sérico, triglicéridos, HDLc, LDLc, como variables independientes. El análisis de regresión usando la EC como variable dependiente reveló una asociación estadísticamente significativa con disfunción endotelial ($p = 0.033$). Recientemente estudiamos la estimación no invasiva de la rigidez de la pared arterial mediante la velocidad de la onda de pulso (VOP) y su correlación con la disfunción endotelial. Realizamos este estudio en 102 pacientes de alto riesgo. La VOP se correlaciona bien con la distensibilidad arterial y la rigidez y es un índice no invasivo útil para determinar aterosclerosis. La disfunción arterial endotelial es uno de los eventos tempranos clave en la aterogénesis y precede los cambios estructurales ateroscleróticos. La VOP fue medida con el sistema de evaluación vascular y análisis de forma de onda Vascular Profiler 1000 (PV-1000), un dispositivo de detección automatizado no invasivo. La VOP media de las extremidades derecha e izquierda y la VOP más alta de ambas mostraron una correlación negativa significativa con la DMF de la arteria braquial (coeficiente de correlación $r = 3.2$, $p = 0.001$; $r = -4.0$ $p < 0.0001$; $r = -3.7$ $p = 0.001$, respectivamente). Proponemos que las modalidades no invasivas de estimación de la velocidad de la onda de pulso y la estimación de la función endotelial por DMF de la arteria braquial sean usadas en la práctica clínica para determinar la aterosclerosis preclínica.

Discusión

Disfunción endotelial como marcador de EC

La determinación de la DE es una prueba de detección específica y sensible para predecir la presencia de EC. Los pacientes en el tercilo más bajo de reactividad arterial braquial (< 2%) sufren, en forma significativa, más eventos que aquellos en el grupo combinado de los tercillos más altos y medios.⁷ En un reciente estudio realizado por Fathi y col.,⁸ la DMF fue muy predictiva de EC, con un *odds ratio* de 1.32 por cada descenso porcentual de la DMF ($p = 0.001$). En un estudio realizado por Schroeder y col.,⁴ los pacientes con EC tenían un porcentaje de DMF significativamente menor que los pacientes sin EC. Se calculó una sensibilidad del 71%, una especificidad del 81% con un valor predictivo positivo de 0.95 y un valor predictivo negativo de 0.41. En comparación con la angina de pecho (sensibilidad de 95%, especificidad de 47.6%), con el electrocardiograma de esfuerzo (sensibilidad de 82.4%, especificidad de 57.1%) e imágenes de perfusión miocárdica (sensibilidad del 100%), se encontró la mejor especificidad y la mayor sensibilidad para el porcentaje de la DMF. La DMF deteriorada en pacientes con EC también ha mostrado correlación con la extensión de la EC y máximo porcentaje de estenosis del diámetro en una de las coronarias mayores.⁹ En uno de nuestros más recientes estudios en una población de

India occidental,¹⁰ notamos una mayor frecuencia de DE en sujetos con EC (75% vs. 53.5%, $p < 0.048$). La prevalencia de EC fue 2.61 veces más alta en aquellos con DE detectada por DMF de la arteria braquial. El análisis de las curvas de eficacia diagnóstica demostró que el valor de corte para DMF para detectar la presencia de EC fue de 6%, con una sensibilidad de 0.93 y una especificidad de 0.88 en un estudio realizado por Teragawa H y col.¹¹ Este ha sido mucho mayor que el valor de corte de 2.5% en nuestro estudio.

La DE se demostró en pacientes con angina inestable.¹² El seguimiento a largo plazo de 28 meses en sujetos con disfunción endotelial grave en ausencia de EC obstructiva se asoció con incremento de eventos cardíacos. La disfunción endotelial coronaria puede tener un papel en la progresión de la aterosclerosis coronaria.¹³ El HDLc sérico se correlaciona con la extensión de la DMF en análisis univariado y multivariado en sujetos con EC.¹⁴

Se observó que la vitamina C, un antioxidante, revierte la función endotelial presente en sujetos con angina variante, lo que apoya la teoría de que los pacientes con angina variante podrían presentar inactivación sistémica del óxido nítrico debido al estrés oxidativo.¹⁵

Conclusión

El estado estructural y el estado funcional de la vasculatura son predictores independientes de eventos coronarios como se demuestra por la medición no invasiva de la función endotelial y de la carga de ateroma carotídea en pacientes con EC. La función endotelial preservada atenúa el riesgo de eventos futuros asociados con una gran placa.¹⁶

La función endotelial puede ser ahora medida en seres humanos y es una herramienta de estudio muy útil para determinar el efecto de los factores de riesgo y de su tratamiento sobre la función vascular. La función endotelial asumirá en el futuro un papel prominente en la evaluación y tratamiento de pacientes en riesgo de sufrir aterosclerosis coronaria y sus secuelas. Las limitaciones actuales de este procedimiento incluyen la falta de consenso en la definición de la DMF normal y la variabilidad entre diferentes centros en cuanto a la técnica de realización y el análisis de las imágenes.¹⁷ Sin embargo, es probable que estas limitaciones se superen con la mayor experiencia y con los avances en la tecnología y, con más refinamientos, la medición de la DMF de la arteria braquial probablemente se convierta en la técnica clínica de elección para evaluar la enfermedad endotelial.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilation. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50(5):397-404.
2. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(3):29-32.
3. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.
4. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999; 138:731-739.
5. Jadhav U M, Kadam N N. Non-Invasive assessment of endothelial dysfunction by brachial artery flow-mediated dilatation in prediction of coronary artery disease in Indian subjects. *Indian Heart Journal* 2003; 55(1):44-48.
6. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurement of endothelium-dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74:247-253.
7. Kuvin JT; Patel AR; Sliney KA; Pandian NG; Rand WM; Udelson JE; Karas RH Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):1843-9.
8. Fathi R; Haluska B; Isbel N; Short L; Marwick TH The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4):616-23.
9. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A et al. Endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129(1):111-118.
10. Jadhav U M, Kadam N N. Noninvasive assessment of endothelial function in prediction of coronary artery disease. *Proceedings & Abstracts of the VIIIth Annual Conference of India College of Cardiology. Bhubaneswar. India. 6-7, 2001.*
11. Teragawa H; Kato M; Kurokawa J; Yamagata T; Matsuura H; Chayama K Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 88(10):1147-51.
12. Esper RJ, Vilarino J, Cacharron JL et al. Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: assessment by noninvasive brachial artery ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999; 22(11):699-703.
13. Suwaidi J A, Hamasaki S, Higano ST et al. Long term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101(9):948-954.
14. Zhang X, Zhao SP, Li XP, Gao M, Zhou QC. Endothelium-dependant and independent functions are impaired in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000; 149(1):19-24.
15. Hamabe A, Takase B, Uehata A et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery in variant angina

16. 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(6):037-43.
17. Faulx MD; Wright AT; Hoit BD Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. Am Heart J 2003; 145(6):943-51.

VALOR PROGNÓSTICO DA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO EM PACIENTES DIABÉTICOS ASSINTOMÁTICOS



Columnista Experta de SIIC
Dra. Andrea De Lorenzo

Medica e Professora. Campo de especialização: Cardiologia. Ríó de Janeiro, Brasil

Introdução e objetivo

A doença arterial coronariana é a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com diabetes.¹ Apesar da elevada incidência e das conseqüências adversas, muitas vezes o diagnóstico clínico da doença coronariana no diabético é difícil, já que freqüentemente ela não se manifesta através de dor torácica.²

Nos diabéticos assintomáticos, a determinação da presença e do prognóstico da doença coronariana pode ter efeitos significativos sobre a conduta terapêutica, o que torna relevante o conhecimento do papel da cintilografia miocárdica de perfusão nesta avaliação. Este trabalho teve como objetivo avaliar o valor prognóstico da cintilografia miocárdica de perfusão numa população de diabéticos assintomáticos.

Metodologia

Foram estudados pacientes com diabetes mellitus sem dor torácica. Foram excluídos pacientes com história de infarto agudo do miocárdio ou eletrocardiograma com ondas Q patológicas; cineangiocoronariografia prévia com lesões acima de 50% do diâmetro luminal; história de revascularização do miocárdio por angioplastia percutânea ou cirurgia; cardiopatia de outras etiologias (congenita, orovalvar, cardiomiopatias); teste ergométrico submáximo (aquele no qual não foi atingida 85% da freqüência cardíaca máxima prevista).

Os testes ergométricos foram realizados em esteira rolante, de acordo com o protocolo de Bruce. Por indicação do médico assistente, um subgrupo de pacientes foi submetido a estresse farmacológico com dipiridamol, administrado em veia periférica, na dose de 0.56 mg/kg, durante 4 minutos, sob monitorização eletrocardiográfica contínua, injetando-se o radiotraçador 4 minutos após o término dessa infusão.

Foram utilizados Tc-99m sestamibi ou tetrofosmin. Em cada etapa do exame (estresse e repouso) foi administrada uma dose de 555 a 740 MBq (15 a 20 mCi) do radiotraçador. Utilizou-se o protocolo de dias separados. As imagens foram adquiridas pela técnica tomográfica, numa gama-câmara Starcam® 3200 (GE- General Electric Medical Systems) e interpretadas por 2 observadores de forma independente.

O acompanhamentoclinico foi obtido através de contato telefônico com os pacientes, com seus parentes próximos ou com os médicos assistentes. Para avaliação do prognóstico foram considerados eventos maiores: morte de origem cardíaca e infarto do miocárdio não fatal, e totais: morte de origem cardíaca, infarto do miocárdio não fatal e revascularização miocárdica, através de angioplastia percutânea ou cirurgia. Cada paciente teve apenas um evento analisado (o primeiro a ocorrer na sua evolução). Os óbitos de origem não cardíaca foram analisados em conjunto com os pacientes sem eventos. O fim do seguimento foi determinado pela ocasião em que cada evento ocorreu, a partir da data do exame, ou, no caso de pacientes sem eventos, pelo momento do contato telefônico.

A idade foi expressa como média ± desvio padrão. As médias foram comparadas através do teste "t" de Student ou análise de variância. A análise multivariada foi efetuada pelo modelo de regressão logística, tendo como desfechos eventos maiores ou agrupados. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado significativo. Foi construída uma curva de sobrevida atuarial pelo método de Kaplan-Meier para descrever a probabilidade de sobrevida sem eventos, em função dos resultados da cintilografia. Para todas as análises, foi utilizado o pacote estatístico SAS (Statistical Analysis

System), versão 6.

Resultados

A idade variou de 35 a 86 anos, com média de 61.4 ± 9.9 anos; 56.7% dos pacientes foram do sexo masculino. Com relação à presença de outros fatores de risco para doença arterial coronariana, verificou-se história de hipertensão arterial em 65.0% dos pacientes e de hipercolesterolemia em 55.6%; história familiar de coronariopatia em 50.0%, e tabagismo em 15.6%. Foram encontradas 134 (74.4%) cintilografias normais e 46 (25.6%) anormais. Nove pacientes (5.0%) apresentaram padrão de fibrose, 27 (15.0%) de isquemia e 10 (5.6%) de fibrose associada à isquemia.

Ocorreram 34 eventos (18.8%) nesta população durante o período de acompanhamento: 13 (7.2%) eventos maiores, sendo 7 mortes (3.9%) e 6 infartos (3.3%); 21 procedimentos de revascularização miocárdica (11.6%). Houve 5 óbitos não cardíacos.

FIGURA 1- Probabilidades de eventos maiores associadas à cintilografia normal ou alterada (com 1 ou mais de 1 territórios acometidos)

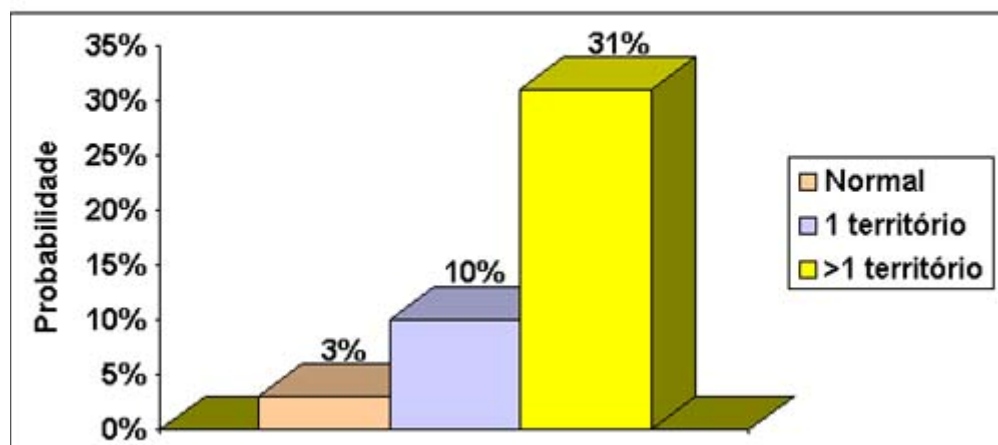
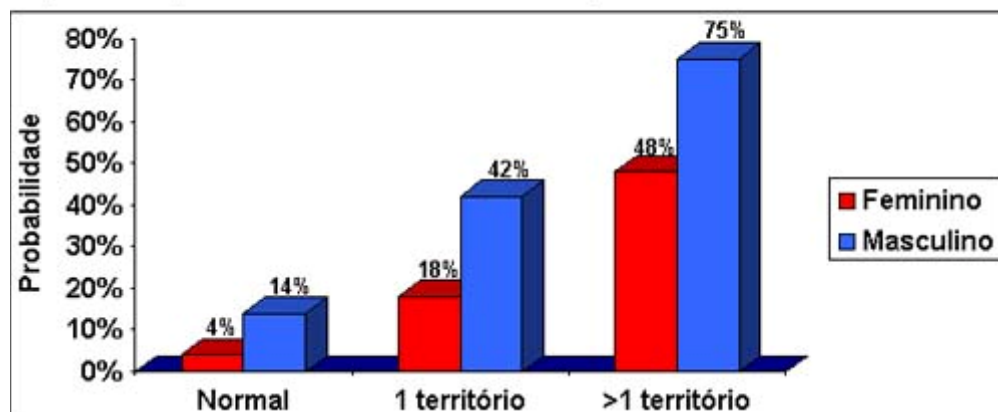


FIGURA 2- Probabilidades de eventos agrupados associadas ao sexo, padrão de perfusão e extensão do defeito de perfusão



Para eventos maiores, as variáveis com valor preditivo independente foram um exame anormal, com razão de chance de 5.43 (intervalo de confiança 95%: 1.67- 17.7) ($p = 0.001$), e a extensão do defeito de perfusão: alteração em mais de um território vascular também teve razão de chance de 5.43 (intervalo de confiança 95%: 2.91-47.2) ($p = 0.0001$). As probabilidades associadas às variáveis descritas encontram-se na figura 1. Para predizer eventostotais, foram identificadas as variáveis sexo masculino, com razão de chance de 3.31 (intervalo de confiança 95%: 1.27-8.61) ($p = 0.01$), laudo anormal, com razão de chance de 7.37 (intervalo de confiança 95%: 3.18-17.1) ($p = 0.0001$) e extensão do defeito de perfusão, com razão de chance de 18.8 (intervalo de confiança 95%: 5.41-65.3) ($p = 0.0001$). As probabilidades associadas a estas variáveis encontram-se na figura 2.

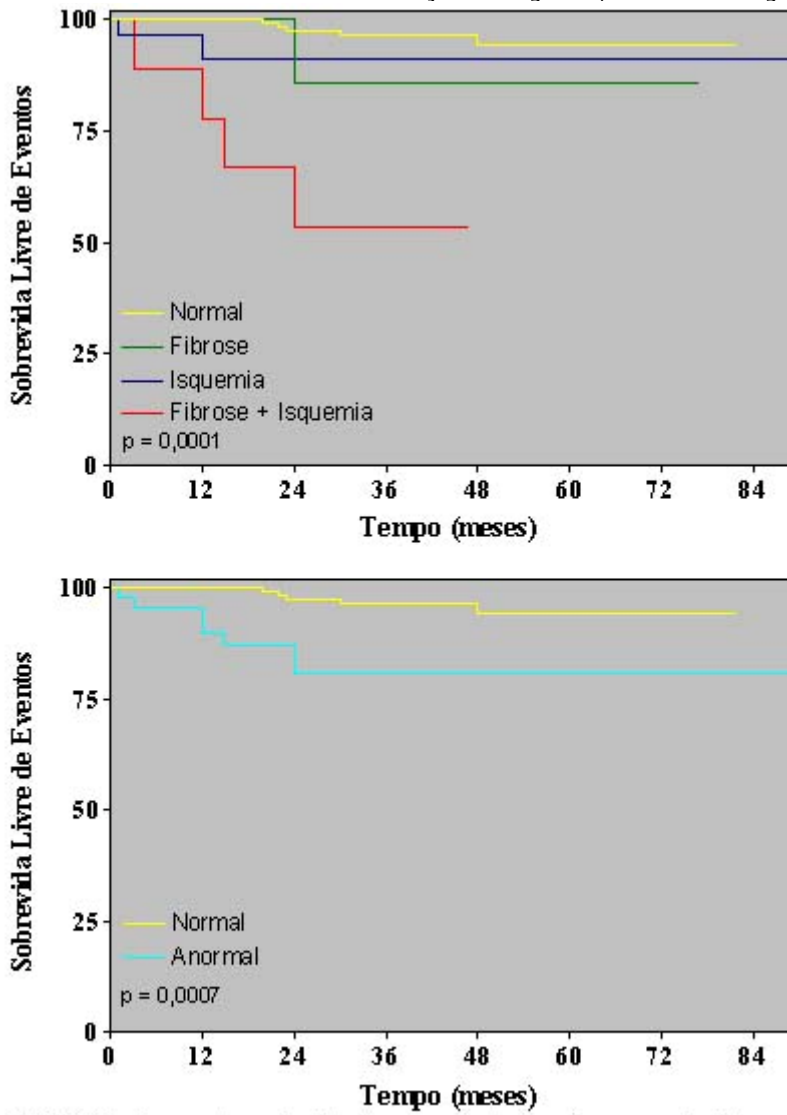
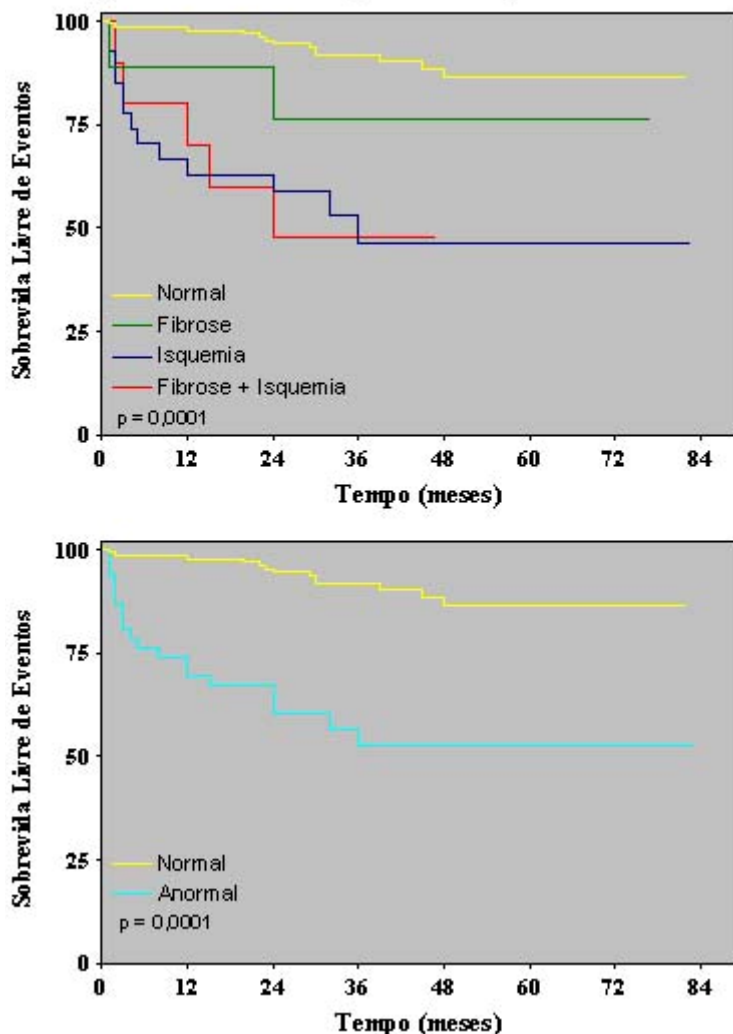


FIGURA 3- Curvas de sobrevivida livre de eventos maiores em relação ao padrão de perfusão encontrado (gráfico superior) e à presença de cintilografia normal ou anormal (gráfico inferior)

FIGURA 4- Curvas de sobrevida livre de eventos agrupados em relação ao padrão de perfusão encontrado (gráfico superior) e à presença de cintilografia normal ou anormal (gráfico inferior)



As figuras 3 e 4 demonstram as curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de eventos maiores e totais, respectivamente. Verificou-se maior incidência de eventos maiores na presença de cintilografia anormal. O padrão de fibrose associada à isquemia foi o que determinou a mais importante redução de sobrevida. Para eventos totais, houve redução da sobrevida livre desses eventos na presença de uma cintilografia anormal, e relacionada aos padrões de isquemia e fibrose associada à isquemia.

Discussão

Neste trabalho, 15% das cintilografias demonstraram padrão de isquemia, determinando assim uma prevalência de isquemia silenciosa de 15%. Defeitos fixos foram encontrados em 5% dos pacientes. Este achado pode significar que tenha ocorrido infarto do miocárdio assintomático nestes indivíduos; num grupo de diabéticos, que apresentam maior frequência de neuropatia autonômica levando a alterações na percepção da dor,³ essa possibilidade é ainda maior. Defeitos parcialmente reversíveis foram encontrados em 5.6% dos pacientes. Este padrão também pode ser justificado pela presença de infarto prévio, porém com isquemia residual. As variáveis com valor preditivo independente para eventos maiores foram a presença de uma cintilografia anormal e de alterações de perfusão em mais de um território vascular, ambas com razão de chance de 5.43. Desta forma, pacientes com exame normal tiveram risco de eventos maiores estimado em 3%, enquanto que pacientes com cintilografia anormal tiveram risco de eventos maiores de 10%, chegando a 31% se havia mais de um território vascular acometido. Eventos totais foram mais frequentes nos homens ($p = 0.003$), nos pacientes com uma cintilografia anormal ($p < 0.0001$) ou com acometimento de mais de 1 território vascular ($p < 0.0001$), sendo esta última variável a que conferiu o maior risco desse desfecho (razão de chance de 18.8). Assim, as probabilidades de ocorrência desses eventos variaram de 4%, em mulheres com cintilografias normais, a 75%, em homens com cintilografia anormal e mais de 1 defeito de

perfusão.

Os achados do presente estudo, que revelaram uma evolução benigna em diabéticos com cintilografias normais e elevado risco de eventos em homens com cintilografia anormal, principalmente naqueles com defeito de perfusão extenso, confirmam o valor deste tipo de avaliação. Desta forma, parece razoável que pacientes diabéticos assintomáticos sejam encaminhados para realização de cintilografia miocárdica. Porém, estudos com populações maiores e não selecionadas são necessários para a confirmação desses achados.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Lerario AC. Diabete melito: aspectos epidemiológicos. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo 1998; 5:885-91.
2. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield T, Tristani FE. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with diabetes mellitus: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. The American Journal of Cardiology 1991; 68:729-34.
3. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. The American Journal of Cardiology 1991; 67:1073-8.

Trabajos Distinguidos, Serie Cardiología, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada