

# Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

## 1 - Estrategias Clínicas para Medir la Función Vascular

Andrew M. Wilson, Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Post Doctoral Research Fellow. Cardiovascular Medicine Division, Stanford University Medical Center, Stanford, EE.UU.

**Otro trabajo de su autoría:** Koizumi T, Wilson AM, Clark DA, Fitzgerald PJ. Latent plaque rupture in a patient undergoing stenting for acute coronary syndrome and diffuse coronary disease: a case report and review of literature. *Catheter Cardiovasc Interv.* Catheter C(2):241-5; 2006.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat050/06o11001a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o11001a.htm)



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet: se edita en: [www.siicsalud.com/dato/dat050/06o11001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o11001.htm)

### Abstract

*Changes in vascular function such as endothelial function and arterial stiffness are key early features in the development of human cardiovascular disease, and non-invasive measures of vascular function have been utilized extensively in clinical research. Many non-invasive indices correlate well with more direct and invasive measures and thus can be applied to large cohorts, potentially outside of a laboratory. Arterial function can be assessed non-invasively, and is abnormal in subjects with or at high risk of developing vascular disease. Many measures have been applied to population screening, case control and prospective cohort studies and can be abnormal before overt cardiovascular disease develops including subjects with hypercholesterolemia, hypertension, diabetes, and chronic renal failure. In this review, we discuss a range of arterial function measures that are available in the clinical research setting and the potential for these to be employed in the clinic. We discuss how abnormalities in one measure may or not be reflective of changes seen in other measures in the same patient. Finally, benefits and limitations of various techniques are discussed, particularly focused on factors currently limiting use in a clinical setting.*

**Artículo completo en inglés:** [www.siicsalud.com/des/des050/06o11001i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des050/06o11001i.htm)

### Introducción

Los cambios en la función vascular, como el funcionamiento endotelial y la rigidez arterial, son indicadores tempranos fundamentales en la evolución de la enfermedad cardiovascular en los seres humanos, y su evaluación por medios no invasivos se utiliza ampliamente en investigación clínica. Numerosos índices obtenidos de manera no invasiva se correlacionan adecuadamente con mediciones más directas e invasivas y, por consiguiente, pueden emplearse en cohortes de gran tamaño, posiblemente fuera del laboratorio.

La función arterial puede evaluarse de modo no invasivo y revelar alteraciones en personas con enfermedad cardiovascular o riesgo de presentarla.<sup>1</sup> Numerosas mediciones se aplican en la detección sistemática en la población, en estudios de casos y controles y de cohorte prospectivos<sup>2</sup> y pueden arrojar resultados anormales antes de la expresión de la enfermedad cardiovascular, como en individuos con hipercolesterolemia,

### Resumen

Los cambios en la función vascular, como en el funcionamiento endotelial y en la rigidez arterial, son indicadores tempranos fundamentales en la evolución de la enfermedad cardiovascular en los seres humanos, y su medición con métodos no invasivos se utiliza ampliamente en la investigación clínica. Numerosos índices no invasivos se correlacionan adecuadamente con mediciones más directas e invasivas y, por lo tanto, pueden utilizarse en cohortes de gran tamaño, posiblemente fuera del laboratorio. La función arterial puede examinarse por medios no invasivos y está alterada en los sujetos con enfermedad vascular o alto riesgo de padecerla. Se han utilizado diversas mediciones en la detección sistemática en la población, en estudios de casos y controles y en trabajos prospectivos de cohorte debido a que pueden mostrar anomalías antes de la presentación manifiesta de enfermedad cardiovascular, incluso en las personas con hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes e insuficiencia renal crónica. En la presente revisión discutimos una variedad de mediciones de la función arterial que se encuentran disponibles en el contexto de la investigación clínica y su posibilidad de aplicación en el consultorio. Se discute el modo en que las alteraciones en una prueba pueden o no reflejar los cambios observados en otras evaluaciones en el mismo paciente. Finalmente, se mencionan las ventajas y limitaciones de varias técnicas, con especial atención a los factores que actualmente restringen su uso en la práctica diaria.

hipertensión arterial, diabetes e insuficiencia renal crónica.

Por lo tanto, es deseable que la detección sistemática en dichos sujetos permita guiar intervenciones tempranas, especialmente dirigidas. Una cantidad de estudios transversales demostraron el modo en que los factores de riesgo tradicionales y nuevos interactúan para producir disfunción vascular y aterosclerosis. Además, las alteraciones en algunas evaluaciones vasculares proporcionan datos con valor pronóstico, independientes y aditivos de los factores de riesgo más establecidos; también son capaces de actuar como mediciones alternativas en estudios de intervención, ya que algunos tratamientos cardiovasculares pueden producir mejoría temprana y duradera en la función vascular examinada. Por ejemplo, se sugirió que los efectos «independientes» sobre la presión arterial con tratamientos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, observados en estudios de intervención a gran escala pueden, en verdad, reflejar la mejoría de los índices de rigidez arterial.<sup>3</sup> El reciente estudio CAFE, parte del estudio ASCOT, describió los efectos de dos regímenes antihipertensivos sobre la presión central a nivel de la aorta y sobre parámetros hemodinámicos, en

**Participó en la investigación:** Marno C. Ryan, Cardiovascular Medicine Division, Stanford University Medical Center.

relación con la rigidez aórtica. Se observaron diferencias en esos criterios de valoración, a pesar de registrarse cambios similares en la presión arterial humeral en ambos grupos de tratamiento, y esas diferencias se relacionaron con los resultados observados.<sup>4</sup>

Otras mediciones que pueden ser empleadas incluyen la evaluación de la pulsatilidad arterial, la distensibilidad según el análisis de la onda del pulso,<sup>5</sup> la función endotelial de acuerdo con la dilatación dependiente del flujo (DDF),<sup>6</sup> la velocidad de la onda del pulso,<sup>7</sup> la distensibilidad arterial sistémica total y el índice de incremento.<sup>8,9</sup>

El endotelio desempeña un papel fundamental en la homeostasis vascular al regular el tono vascular, la proliferación y migración de células musculares lisas y la fibrinólisis, así como la interacción entre la pared de los vasos, las plaquetas y los leucocitos. La producción de óxido nítrico (ON) por el endotelio es esencial para este propósito; se han descrito alteraciones en la generación y la estabilidad de ese agente en todas las etapas de la aterosclerosis. La función endotelial puede medirse de modo no invasivo en la arteria humeral (DDF)<sup>7</sup> mediante ecografía de alta definición, que determina el cambio en el diámetro arterial en respuesta a alteraciones del flujo, efecto que demostró ser dependiente de la generación local de ON. Esta medición es utilizada como alternativa de otras evaluaciones de la función endotelial. La técnica de evaluación de la DDF en la arteria humeral presenta limitaciones como herramienta para la atención directa de los pacientes ya que se requiere un operador entrenado, un medio ambiente controlado y equipamiento especializado, que idealmente debería incluir un ecógrafo de alta definición, un archivo de los estudios y un programa informático de detección de umbrales.<sup>10</sup> Por consiguiente, en la actualidad su papel se limita principalmente al de un instrumento valioso en el contexto de la investigación clínica.

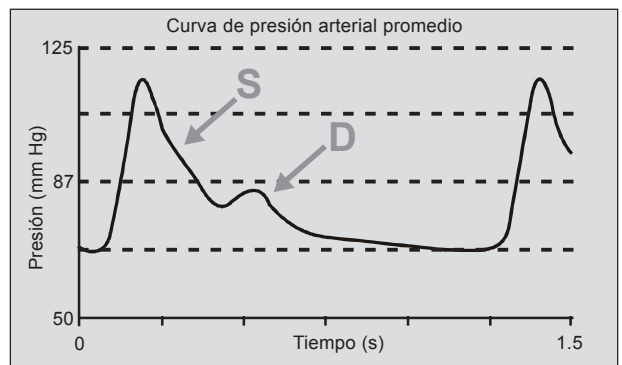
Se demostró que la DDF es anormal en la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2,<sup>11,12</sup> hipertensión arterial, hipercolesterolemia<sup>13</sup> e hiperhomocisteinemia,<sup>14</sup> y que puede mejorar con la administración de inhibidores de la hidroxilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas),<sup>15</sup> aceite de pescado, folatos<sup>16</sup> y antioxidantes.<sup>17</sup>

La curva de presión arterial periférica representa la combinación de la onda sistólica anterógrada y las ondas reflejas. La rigidez arterial se asocia con aumento de velocidad en la transmisión de la onda de presión arterial y alteración de la interacción entre las ondas anterógrada y reflejas, con superposición más temprana de las últimas (durante la sístole) con la onda incidente; este hecho favorece la hipertensión arterial, el descenso de la presión diastólica y, así, el incremento de la presión del pulso.

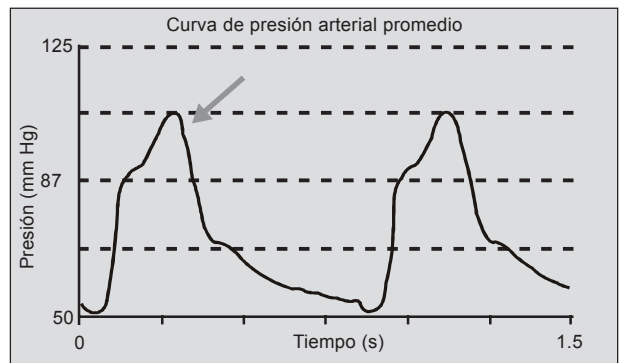
La rigidez arterial está determinada por una combinación de factores que incluyen las características estructurales de la pared vascular y las fuerzas dinámicas que repercuten sobre el tono. En las arterias centrales, la rigidez se asocia con el envejecimiento normal pero también con una variedad de enfermedades, como la hipertensión arterial y la diabetes. Procesos como la calcificación vascular y el depósito de productos finales de la glucosilación avanzada, como ocurre en la diabetes, con aumento de los enlaces con colágeno, están involucrados en la aceleración del endurecimiento arterial.

En las arterias musculares periféricas, las variaciones del tono muscular, especialmente en relación con alteraciones del flujo y con la producción endotelial de ON, también influyen sobre los índices de rigidez arterial.<sup>18</sup>

Es posible medir la distensibilidad capacitiva (elasticidad de las grandes arterias) (C1), la distensibilidad oscilatoria o reflexiva (elasticidad de los pequeños vasos) (C2) y la resistencia vascular sistémica (RVS) mediante el sistema *HDI/pulse wave CR-2000* (Hypertension Diagnostic Inc., Egan, MN, EE.UU.) que permite determinar la curva del pulso arterial con un transductor en la arteria radial y calcular su elasticidad de acuerdo con un modelo de Windkessel modificado. Se demostró que esta medida está alterada en los pacientes con riesgo vascular elevado y que posee valor predictivo de eventos vasculares. En el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), el descenso de la elasticidad arterial en 1 desviación estándar (DE) se asoció con 15% de incremento del riesgo de presentar hipertensión,



**Figura 1.** Curva de presión arterial en la arteria humeral medida según análisis de la onda del pulso radial en un control sano. Obsérvense las ondas sistólica (S) y diastólica (D).



**Figura 2.** Curva de presión arterial en la arteria humeral medida según análisis de la onda del pulso radial en un paciente diabético e hipertenso. Obsérvense la fusión de las ondas sistólica y diastólica (flecha).

independientemente de otros factores de riesgo para ese trastorno y de la presión arterial (PA) de base. Parece existir un vínculo entre la pulsatilidad arterial y el tono vascular mediado por el ON, aunque el grado en que las mediciones con esta técnica se relacionan con otras evaluaciones, especialmente con la DDF, no ha sido estudiado en detalle.<sup>19</sup>

Para examinar la estructura arterial puede utilizarse la medición del espesor íntima-media a nivel carotídeo mediante ecografía en modo B<sup>20</sup> o el índice de presión sistólica tobillo-arteria humeral (índice T/H), que consiste en la razón de la PA entre la pierna y el brazo de acuerdo con la ecografía Doppler. El índice T/H se asocia con la prevalencia de aterosclerosis y con el riesgo de accidente cerebrovascular en varones de edad avanzada.<sup>21</sup>

La alternativa más simple para medir la rigidez arterial central en la práctica clínica es el examen de la presión del pulso, aunque se demostró que la presión de la arteria humeral puede no representar completamente o con precisión la presión a nivel central. No obstante, la elevación de la presión a nivel humeral constituye un factor de predicción de eventos independiente e importante, en especial en personas añosas, como en el estudio de cohorte Framingham.<sup>22</sup> Algunas otras técnicas disponibles tienen como objetivo proporcionar una estimación global de la rigidez arterial y se basan en evaluaciones a nivel periférico no invasivas, como la tonometría arterial.<sup>23</sup> A partir de ellas es posible calcular otros índices, como la velocidad de la onda del pulso (VOP) y el incremento sistólico de la onda del pulso, en gran medida una manifestación de la VOP. Técnicas más complejas se fundamentan en modelos de la circulación arterial –como el de Windkessel modificado– que evalúan el efecto del aumento de la rigidez vascular sobre la onda del pulso en distintos puntos de la circulación arterial.<sup>24</sup> Esta área resulta compleja para el médico clínico debido al incremento de la cantidad de técnicas disponibles, las diferencias en la terminología empleada y la ausencia de valores de referencia.<sup>9</sup>

Es importante mencionar que no existe ninguna medición única que provea evaluación completa y definitiva de la salud vascular y que existe gran controversia acerca de la validez relativa y la utilidad de algunos modelos y técnicas. Ciertas características como la heterogeneidad de la aterosclerosis a lo largo del árbol arterial, los efectos del incremento de la onda del pulso y de los puntos de bifurcación son difíciles de incluir en un modelo general de la circulación arterial. Además, existe considerable grado de superposición teórica entre diversas mediciones. Por ejemplo, dado que el ON parece regular la rigidez arterial, especialmente en los vasos de pequeño calibre,<sup>25</sup> algunos de los índices serían en parte dependientes de la función del endotelio.

Se realizaron muy pocos estudios de comparación entre diferentes técnicas de evaluación arterial en los mismos sujetos.<sup>26,27</sup> Hemos abordado este problema en dos grupos de individuos: sujetos jóvenes saludables, sin enfermedad vascular aparente, y personas afeadas con diabetes mellitus tipo 2, una enfermedad asociada con un riesgo de enfermedad vascular 2 a 4 veces mayor.<sup>28</sup> Tanto en los sujetos saludables como en los diabéticos se observó correlación significativa entre el parámetro C2, calculado sobre la base del análisis de la curva de pulso, y la DDF (medida bien conocida de la función endotelial). Dicha correlación apoya la existencia de un vínculo entre la elasticidad arterial y la función endotelial, con mayor probabilidad mediada por la liberación de ON por el endotelio.<sup>29</sup> Se observaron cambios significativos en la onda de pulso luego de la administración de gliceril trinitrato, un dador directo de nitrato. Esa respuesta es abolida por el N<sup>6</sup>-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME), un inhibidor específico de la síntesis del ON, y es restaurada por L-arginina, lo cual apoya el papel fundamental del ON en la regulación de la función pulsátil y de la rigidez arteriales.<sup>30,31</sup>

En nuestro trabajo encontramos que el espesor íntima-media carotídeo no se correlacionó adecuadamente con otras mediciones más dinámicas de la función arterial. El aumento de dicho índice es dependiente de la edad y no es influido en forma aguda por otras variables que modifican el tono y la función vasculares, como la actividad simpática y los agentes vasomotores circulantes (como el ON y la endotelina 1) que repercuten sobre la PA y la reactividad arterial. En otros estudios, algunos pacientes con enfermedad arterial coronaria confirmada y espesor íntima-media carotídeo normal, presentaron DDF alterada.<sup>32</sup> Este hallazgo sugiere que las características estructurales y funcionales, medidas en un punto temporal, pueden no estar asociadas. En ese caso, las mediciones seriadas pueden proporcionar información más precisa. Tal disociación es más probable en los pacientes jóvenes, antes de producirse cambios significativos estructurales permanentes.

En el estudio Framingham se demostró que la presión del pulso es un factor predictor de riesgo en personas normotensas y en las hipertensas de edad mediana a avanzada.<sup>33</sup> Otros estudios destacaron la importancia de la presión del pulso como factor de riesgo independiente.<sup>34</sup> La presión del pulso es determinada por la contracción ventricular, las propiedades de las arterias elásticas de gran calibre y el reflejo de la onda del pulso, que influye sobre el incremento de la onda de pulso. De esta forma, la presión del pulso constituye una medida alternativa de la rigidez arterial. La mencionada amplificación de la onda del pulso fue estudiada extensamente y se demostró que varía de acuerdo con la edad, la frecuencia del pulso, el ejercicio y la administración de nitratos, entre otros factores.<sup>8</sup> En el estudio Framingham, sin embargo, la elevación de la PA diastólica pareció constituir un factor de riesgo más importante en los sujetos más jóvenes.<sup>35</sup> Este hecho podría deberse a la amplificación de la presión en los individuos de menor edad, responsable de subestimación del efecto central de la PA diastólica.<sup>36</sup> En nuestros estudios, que incluyeron personas de edad más avanzada y con diabetes, la presión del pulso, la PA sistólica y la PA diastólica se correlacionaron de manera sólida con las mediciones de la función pulsátil arterial y de la función endotelial según diversas técnicas.<sup>37</sup> Este no fue el caso en los sujetos jóvenes sanos.

## Utilización de las mediciones vasculares en la práctica clínica

Gran parte de la información disponible acerca de la evaluación de la función vascular se obtuvo en el curso de estudios de investigación clínica, en medio ambientes controlados. La mayoría se realizan en condiciones estables, en un momento estandarizado (habitualmente durante la mañana), luego del ayuno nocturno y con supresión de los medicamentos y del consumo de cigarrillos y de cafeína durante un lapso definido previo a la evaluación. Numerosos factores, como el uso de fármacos vasoactivos, la variación diurna, el ayuno y el ejercicio antes de la prueba pueden causar cambios agudos y significativos en muchas mediciones no invasivas de la función vascular. Es fundamental considerar esos factores cuando se desee utilizar estas herramientas en mediciones seriadas en un lapso de tiempo en un individuo, o para evaluar los efectos de alguna terapia. Además, el entrenamiento y la experiencia del evaluador son de gran relevancia. Es razonable esperar algún grado de imprecisión en varias de las técnicas cuando son usadas por operadores inexpertos o en un ámbito clínico en el cual distintos evaluadores pueden examinar al mismo paciente. Por lo tanto, las mediciones disponibles deberían estandarizarse en el mayor grado que sea posible.

## Conclusión

La medición no invasiva de la función vascular puede proporcionar información con valor pronóstico y puede ser utilizada para guiar la atención de los pacientes con enfermedad cardiovascular o con riesgo de padecerla. Sin embargo, para que estas mediciones sean ampliamente incorporadas a la práctica clínica habitual, se precisan pruebas sólidas mediante estudios prospectivos acerca de que su uso en los tratamientos principales logra mejores resultados, sumado a la información sobre la presión arterial y los niveles de lípidos. Hasta que se conozcan los resultados de tales estudios, el papel de esas evaluaciones es principalmente el de herramientas valiosas en la investigación clínica.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

## Bibliografía

- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1111-7.
- Asmar R, Safar M, Queneau P. Pulse pressure: an important tool in cardiovascular pharmacology and therapeutics. *Drugs* 2003; 63:927-32.
- Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens* 2001; 19:813-8.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213-25.
- Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995; 26:503-8.
- Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, et al. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997; 10:1175-89.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
- Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993; 14:160-7.
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15:426-44.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en [www.siicosalud.com](http://www.siicosalud.com)  
dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y especialidades en que se clasifica.

## Resúmenes

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Resúmenes pueden consultarse libremente, hasta el 31 de octubre de 2007, en las páginas de [www.siiic.info](http://www.siiic.info) que se indican al pie de cada resumen.

### a - Las apolipoproteínas C como marcadores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico, particularmente la apo III

Altan Onat, Columnista Experto de SIIC

Institución: Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University, Estambul, Turquía

Las apolipoproteínas (apo) C son constituyentes de los quilomicrones, de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las de alta densidad (HDL) que tienen efectos inhibitorios o estimulantes sobre varios receptores y enzimas involucradas en el metabolismo lipoproteico. Los estudios revelaron que los niveles aumentados de la apo C-III en las lipoproteínas que contienen apo B aumentan el riesgo de enfermedad coronaria y se asocian con isquemia miocárdica. La relación entre los niveles séricos de la apo C-III o su distribución dentro de las partículas HDL o no HDL y la prevalencia de la enfermedad coronaria o el síndrome metabólico ha sido recientemente evaluada en el estudio *Turkish Adult Risk Factor* realizado en 859 hombres y mujeres. Se observaron asociaciones muy importantes entre la apo C-III y las HDL y en las lipoproteínas que contienen apo B, por un lado, y entre los marcadores de riesgo lipídicos, no lipídicos e inflamatorios, por el otro. El índice de riesgo ajustado por edad para 1 desvío estándar (3 mg/dl) de la apo C-III no HDL fue significativamente 2.5 veces superior. En los modelos de regresión logística que incluyeron la edad y el LDLc, los hombres del cuartilo superior de la apo C-III no HDL mostraron un aumento de 9 veces en la probabilidad de presentar enfermedad coronaria prevalente, en comparación con los del cuartilo inferior. En las mujeres, la tendencia de la apo C-III a asociarse con la probabilidad de enfermedad coronaria no resultó independiente de la edad o del LDLc.

así como para el mejor manejo de la enfermedad. La meta en cuanto al tratamiento de la embarazada con hipertensión crónica es reducir las complicaciones maternas y perinatales. Las embarazadas con hipertensión crónica están en riesgo aumentado de desprendimiento de placenta y de presentar preeclampsia. Aún no existe un consenso acerca de a qué valor de presión arterial se debe iniciar la terapia y tampoco se conoce la cifra ideal a la cual se debe bajar la presión arterial en estas mujeres. Se requieren investigaciones clínicas aleatorizadas que aclaren estas dudas; sin embargo, hasta que esas investigaciones se lleven a cabo, el manejo debe basarse en los resultados conocidos hasta hoy, aunque éstos no sean definitivos.



Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/152/117.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/152/117.htm)  
Extensión aproximada: 5 páginas



Artículo completo: [www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/152/116.htm](http://www.siiic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/152/116.htm)  
Extensión aproximada: 1 página

### b - La hipertensión crónica durante el embarazo



Paulino Vigil de Gracia, Columnista Experto de SIIC

Institución: Departamento de Ginecología y Obstetricia del Complejo Hospitalario «AAM» de la Caja de Seguro Social de Panamá, Panamá

La adecuada definición y la correcta clasificación de la hipertensión crónica durante el embarazo son de mucha ayuda para comprender la evolución durante este corto período, para la detección de complicaciones maternas, fetales y neonatales