

La velocidad de la onda del pulso como método para evaluar la función endotelial

RICARDO J. ESPER^{MTSAC, FAHA, FACC}

El endotelio es una delgada capa unicelular que recubre las superficies internas de los vasos sanguíneos: sus células funcionan como unidades receptoras-efectoras; sensan las variables físico-químicas hostiles de su entorno y, actuando en consecuencia, liberan diferentes sustancias que modifican en forma autocrina, paracrina o endocrina las condiciones adversas para mantener la homeostasis del medio. La activación (o disfunción) del endotelio reduce su capacidad de armonización del medio, lo que permite no sólo la instalación de la aterosclerosis, sino su progresión y hasta el desencadenamiento del accidente vascular agudo. (1) Por esta razón, la evaluación del estado funcional del endotelio es de singular importancia para la predicción del riesgo mucho antes de que se produzca el cambio estructural. Otras técnicas, como la consideración del espesor íntima-media carotídea, el puntaje de calcificación de la tomografía computarizada multicorte o la cinecoronariografía, son técnicas diagnósticas más tardías, porque detectan las lesiones anatómicas ya instaladas. (2) Podría homologarse a la diferencia entre la prueba ergométrica y el electrocardiograma, una determina el déficit funcional, mientras que el otro, la lesión ya establecida. (3)

Las funciones del endotelio son múltiples y muy variadas, como el control de la vasomotilidad, trombogenicidad, fibrinólisis, agregación plaquetaria, inflamación y muchas otras. Luego, teóricamente, la evaluación de la respuesta endotelial de cualquiera de estas actividades puede dar información de su estado. Sin embargo, por ser funciones muy complejas que involucran diferentes sistemas, comparten tareas e impiden selectividad. Por el contrario, la función vasomotora y, en especial, la dependiente de la liberación de óxido nítrico (NO), son actividades dependientes del endotelio que pueden evaluarse y hasta cuantificarse con distintos grados de éxito.

Los primeros intentos que permitieron conocer la respuesta vasodilatadora endotelial se realizaron por medio del cateterismo de las arterias coronarias, con los trabajos de Ludmer (4) y de Vita. (5) Se administraban sustancias vasodilatadoras en la circulación coronaria que indujeran la liberación de NO, como acetilcolina, metacolina, papaverina, sustancia P, etc., y se evaluaba la respuesta midiendo el grado de vasodilatación. Con el empleo de esta técnica se com-

probó que la inyección de dosis crecientes de acetilcolina en arterias coronarias normales provocaba vasodilatación, mientras que en arterias coronarias con lesiones ateromatosas la respuesta era menor y hasta paradójica. En cambio, si se inyectaba nitroglicerina, donante exógeno de NO, se observaba siempre vasodilatación.

Posteriormente se utilizó la pletismografía del antebrazo, colocándolo en un pletismógrafo de impedancia venosa e inyectando en la arteria humeral el fármaco a investigar, por lo general acetilcolina o metacolina. Con esta técnica se evalúa principalmente la respuesta de las arterias de resistencia. (6)

A principios de los noventa, Celermajer y colaboradores, (7) que habían comenzado sus experiencias con pletismografía, simplificaron el método midiendo el grado de vasodilatación por ultrasonografía. De esta manera, crearon una técnica incruenta, repetible, y que a través de los cambios que se producen en el tiempo permite conocer la evolución natural del padecimiento o evaluar las modificaciones que provocan las diferentes terapéuticas. La técnica consiste en medir el diámetro de la arteria humeral en reposo a nivel del codo. Luego se comprime el brazo a una presión mayor que la sistólica por 5 minutos a los fines de garantizar isquemia de todo el miembro. Durante la isquemia, en el lecho vascular comprometido se liberan diversas sustancias vasodilatadoras, como adenosina, factores miogénicos, reducción del pH y del O₂, aumento del CO₂, apertura de los canales ATP-sensibles del K⁺, prostaglandinas, etc., que al desinsuflar el manguito provocan una hiperemia reactiva con un aumento pronunciado del flujo hacia la periferia. Este hecho genera un incremento de la presión de rozamiento (*shear stress*) en la arteria humeral, un factor que estimula en el endotelio la liberación de NO que provoca su vasodilatación. El grado de vasodilatación es directamente proporcional al monto de NO que libera el endotelio y permite evaluar la función endotelial. Es decir que la dilatación de la arteria humeral no depende de las sustancias vasodilatadoras de la periferia del brazo, sino de la liberación de NO que genera el *shear stress*. Por esta razón, esta vasodilatación se denomina “dependiente del endotelio”, por depender casi totalmente del NO liberado por el endotelio, y “modulada por flujo”, por ser

el volumen y la velocidad del flujo los que provocarán un *shear stress* mayor, y se produce entre los 30 y 60 segundos posteriores al desinsuflado del manguito y no de inmediato como la inducida por la isquemia propiamente dicha en la periferia. (8) Incluso, para despegar totalmente el efecto de los catabolitos de la isquemia del antebrazo y la mano, y deslindar en todo lo posible los efectos que no fueran consecuencia del NO, se comenzó a comprimir el manguito sobre el antebrazo. Esta técnica, que evalúa primordialmente las arterias de conductancia, se empleó extensamente en todos los continentes y sus únicas limitaciones son las que surgen del hecho de ser dependiente del operador y consumidora de mucho tiempo para su realización, lo que le quita practicidad.

Con todas estas metodologías se observó que los factores de riesgo cardiovascular, la inflamación, ya sea por agresiones bacterianas o asépticas, así como las respuestas inmunológicas, generan agresión endotelial y provocan disfunción. A la inversa, el control de los factores de riesgo cardiovascular, de las infecciones o de las reacciones inmunes mejoran la función endotelial corrigiendo la disfunción. De igual manera, se observó que con la edad la capacidad endotelial se reduce en forma progresiva en el hombre y más acentuadamente después de la menopausia en la mujer. Incluso, los fármacos vasodilatadores, antihipertensivos e hipolipemiantes mejoran la función endotelial. (9)

En la última década, tratando de encontrar una técnica más simple y accesible a los operadores, se comenzó a utilizar la velocidad de la onda del pulso. (10) La onda del pulso se transmite hacia la periferia y sufre reflexión en las áreas de mayor resistencia, cuales son la bifurcación de las grandes arterias, en especial las ilíacas, y en el lecho de las arterias de resistencia. La rigidez arterial provocada por la fibrosis, la hipertrofia de la pared o la alteración estructural ateromatosa, reducen la distensibilidad arterial y generan un aumento de la velocidad de transmisión de la onda del pulso, tanto centrífuga como centrípeta, mientras que las arterias elásticas, con mayor distensibilidad y sin lesiones fibrosas o ateromatosas, reducen esa velocidad.

En el presente número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Rusak y colaboradores (11) publican una experiencia científica con la medición de la velocidad de la onda del pulso y la evaluación de la función endotelial en pacientes hipertensos cotejándolos con sujetos normotensos, en la que emplearon una técnica ya descrita. (12) La experiencia incluye el notable número de 248 pacientes hipertensos, 160 de ellos mujeres, y 56 sujetos normotensos, de los cuales 38 eran de sexo femenino. Los resultados son demostrativos, los hipertensos tienen reducida la velocidad de la onda del pulso y los normotensos se encuentran con rangos dentro de la normalidad. Incluso, a algu-

nos sujetos normotensos, sin especificar cuántos de ellos, les realizaron la medición luego de la administración de dinitrato de isosorbide y en estos pacientes encontraron la mayor reducción de la velocidad de la onda del pulso. La técnica parece promisoría, aunque todavía no existen seguimientos que consideren su valor predictivo y la hayan utilizado previamente otros grupos de trabajo y publicado sus resultados.

Sin embargo, los autores han omitido datos privando a los lectores de información de alta utilidad para considerar en un futuro inmediato el uso de esta metodología y, además, no han explicitado adecuadamente los hallazgos, lo cual impide una comprensión satisfactoria de sus alcances.

No han explicado en detalle cómo funciona el equipo utilizado ni si mide la velocidad por el retardo del pulso o sobre la onda del pulso, ni a qué cantidad de milisegundos de la rama ascendente del trazado. Tampoco describen cuánto tiempo después de la desinsuflación del manguito consideran el cambio de velocidad, o si la han registrado en forma continua y considerando su pico y, en ese caso, a qué tiempo se produjo el pico. De esta manera, los lectores podrían haber elucubrado sobre si los efectos fueron mayormente producidos por la liberación de NO y con ello considerar la función endotelial, o si intervinieron otros mecanismos vasodilatadores no dependientes del endotelio. Lo mismo sucede con los que fueron evaluados con nitritos.

Por ser una técnica nueva, cabría el haber utilizado previamente el método en una población sana de diferentes edades para tener un patrón de control para evaluar los resultados obtenidos. Si bien los grupos de pacientes tienen homosedasticidad, los rangos de edades son muy amplios, y no es posible considerar la respuesta del endotelio de individuos en la cuarta década de la vida como la de otros en la octava década. Igualmente, es sabido que los hipertensos jóvenes tienen respuestas endoteliales diferentes que los hipertensos seniles. Incluso, no se comenta cómo pudo ser que los pacientes medicados con nitritos tuvieron un descenso de la presión sistólica y no de la diastólica ni aumento de la frecuencia cardíaca. Tampoco se hace referencia al tiempo de suspensión de los medicamentos antihipertensivos previo a la práctica de la medición, habida cuenta de sus efectos sobre la distensibilidad arterial, y algunos por más de 24 horas.

A fines de los años treinta y comienzos de los cuarenta, Edgar V. Allen de la Clínica Mayo (13) publicó una serie de trabajos sobre tromboangeitis ocluyente y concibió una maniobra para provocar vasodilatación de las extremidades de los miembros superiores. Consistía en comprimir las arterias radial y cubital simultáneamente en forma manual durante algunos minutos, mientras el paciente abría y cerraba la mano para aumentar el vaciado venoso, y luego liberaba la com-

presión. Como consecuencia se producía una vasodilatación pronunciada que el autor utilizó para el diagnóstico de la enfermedad de Raynaud y las vasculopatías periféricas neurovegetativas, además de evaluar el efecto de algunos fármacos con fines terapéuticos. Pero ya en ese entonces prevenía sobre la multiplicidad de factores que podrían producir vasodilatación y/o vasoconstricción o que podrían alterar los resultados de esa sencilla maniobra. Pasaron más de 70 años y las técnicas de evaluación de la función endotelial todavía no están libres de inconvenientes. Uno de ellos es la producción de vasodilatadores derivados del circuito del ácido araquidónico con la prostaciclina y que tienen su mayor efecto en la circulación de la dermis. Algunos autores sugieren incluso la administración de aspirina para atenuar su efecto y la técnica de láser-Doppler mide principalmente la vasodilatación dérmica. Estos hechos son de importancia para considerar siempre la posibilidad de que una técnica no esté exenta de otros vasodilatadores diferentes del NO y que no siempre expresan la función endotelial propiamente dicha.

Por último, por tratarse de una técnica nueva y en desarrollo, cabe tener parámetros que la experiencia calificó de confiables para cotejar los resultados. En este caso, hubiera sido interesante conocer los hallazgos de los autores de la medición simultánea del nivel de vasodilatación humeral o radial con ultrasonografía y la velocidad de la onda del pulso, a los fines de cotejar si ambos fenómenos son simultáneos y semejantes.

Nada de lo expresado ni de haber obviado información quita el enorme valor de la experiencia presentada, que es una contribución más al diagnóstico no invasivo de la disfunción endotelial y, con ello, de poder contar con otro elemento que nos permita conocer el nivel de riesgo del paciente para considerar su prevención a través del tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:4.
2. Ibañez B, Badimon JJ, García MJ. Diagnosis of atherosclerosis by imaging. *Am J Med* 2009;122:S15-25.
3. Esper RJ, Vilariño J, Cacharrón JL, Machado R, Ingino CA, García Guñazú CA, et al. Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: assessment by noninvasive brachial artery ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999;22:699-703.
4. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
5. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990;81:491-7.
6. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-7.
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
8. Esper RJ, Vilariño JO. La disfunción endotelial. En: Esper RJ, editor. *Aterotrombosis en el tercer milenio*. Barcelona: Prous Sciences; 2004:49-84.
9. Vilariño JO, Cacharrón JL, Suárez DH, Kura M, Machado R, Bolaño AL y col. Evaluación de la función endotelial por eco-Doppler. Influencia de la edad, sexo y factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 1998;66:523-532.
10. Naka KK, Tweddel AC, Parthimos D, Henderson A, Goodfellow J, Frenneaux MP. Arterial distensibility: acute changes following dynamic exercise in normal subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H970-8.
11. Rusak EJ, Bellido CA, Iavicoli OR, Vázquez ST, Duarte M, Lerman J. La velocidad de la onda del pulso como método para evaluar la función endotelial. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:17-22.
12. Naka KK, Tweddel AC, Doshi SN, Goodfellow J, Henderson AH. Flow-mediated changes in pulse wave velocity: a new clinical measure of endothelial function. *Eur Heart J* 2006;27:302-9.
13. Allen EV. Thromboangiitis obliterans: methods of diagnosis of chronic occlusive arterial lesions distal to the wrist with illustrative cases. *Am J Med Sci* 1929;178:237-43.