

Evidencia y ficción sobre la función endotelial: ¿una nueva herramienta para el clínico?

Marta Sitges

Instituto de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.

La bibliografía del último decenio abunda en artículos relacionados con el estudio de la función endotelial. Sin ir más lejos, desde 1999 se han publicado más de 1.300 artículos relacionados con el endotelio en una sola revista de gran impacto en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares. La primera pregunta que uno se plantea, ante tal plétora científica, es por qué tanto interés en estudiar la función endotelial y si realmente podemos evaluarla de una manera fiable.

Es conocido, al menos en parte, el complejo funcionamiento de esta monocapa celular que separa la pared vascular del lumen arterial, denominada endotelio. Estas células actúan a modo de barrera con permeabilidad selectiva por la que se intercambian distintas sustancias e incluso células que permiten que el endotelio ejerza un efecto antitrombótico y antiinflamatorio, a la vez que vasodilatador en condiciones fisiológicas. Aunque todas las funciones del endotelio pueden ser estudiadas de manera individual, la más estudiada habitualmente, y en la que se centran muchos autores en la actualidad, es la vasorreactividad. Por ello, muchas veces se utiliza como sinónimo de disfunción endotelial la alteración de la vasorreactividad dependiente del endotelio.

Los estudios de vasorreactividad evalúan la capacidad de dilatar la arteria a través del óxido nítrico liberado por la célula endotelial en respuesta a las fuerzas de cizallamiento (producidas por la hiperemia) o a la administración de acetilcolina. La vasodilatación dependiente del endotelio (VED) siempre se compara con la vasodilatación no dependiente del endotelio

producida por un dador directo de óxido nítrico como la nitroglicerina, que actúa directamente en la célula muscular lisa vascular sin requerir el endotelio, y se comprueba así la integridad de la capa muscular.

En el árbol vascular coronario, se puede estudiar tanto la VED en la microcirculación, mediante el análisis de la reserva coronaria, como en las arterias epicárdicas. La coronariografía cuantitativa permite evaluar los cambios de diámetro de las arterias epicárdicas en respuesta a la infusión intracoronaria de acetilcolina, que en condiciones normales produce vasodilatación, mientras que en disfunción endotelial induce vasoconstricción. Inicialmente, todos los estudios sobre función endotelial se centraron en la vasorreactividad coronaria estudiada por esta técnica. Se demostró, ya entonces, que la disfunción endotelial se encontraba en estadios muy precoces de la aterosclerosis, incluso en pacientes sin enfermedad coronaria, pero con factores de riesgo¹. También se observó que la disfunción endotelial era un fenómeno reversible, al menos parcialmente. Así, los fármacos hipolipemiantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los estrógenos y el ejercicio físico, entre otros tratamientos, han demostrado mejorar la vasorreactividad coronaria^{2,3}. Finalmente, la particularidad más importante de la disfunción endotelial coronaria ha quedado demostrada más recientemente y es su valor pronóstico. En el más reciente y amplio estudio publicado hasta la fecha, Halcox et al demostraron en 300 pacientes (más de la mitad de los cuales no tenía evidencia angiográfica de enfermedad coronaria) que la disfunción endotelial coronaria de las arterias epicárdicas y de la microcirculación tiene valor pronóstico independiente de la presencia de enfermedad coronaria; de este modo, el grado de VED identificó dos grupos de pacientes con distinta incidencia de eventos cardiovasculares en un seguimiento de casi 4 años⁴.

Así pues, parece que existe suficiente evidencia de que la disfunción endotelial coronaria puede evaluarse y que tiene interés como factor pronóstico. Por demos-

VER ARTÍCULO EN PÁGS. 128-36

Correspondencia: Dra. Marta Sitges.
Instituto de Enfermedades Cardiovasculares.
Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: msitges@clinic.ub.es

Full English text available at: www.revespcardiol.org

trar queda que su reversión se traduzca en un beneficio clínico significativo, aunque a la vista de los datos existentes parece razonable y probablemente ello haya motivado la búsqueda intensiva de tratamientos que reviertan la disfunción endotelial, con la esperanza de que modifiquen el curso clínico de la enfermedad cardiovascular.

Por otro lado, el carácter cruento, y por tanto no exento de riesgos, y la escasa disponibilidad de las técnicas coronariográficas para estudiar la función endotelial coronaria han limitado su aplicabilidad en poblaciones amplias o como herramienta de seguimiento, suscitando, a la vez, un gran interés en utilizar otros métodos para estudiar la función endotelial. La evaluación de la reserva coronaria por métodos incruentos como la resonancia magnética nuclear o la tomografía por emisión de positrones resulta atractiva, pero estas técnicas no dejan de ser laboriosas y no siempre se hallan al alcance de todos los centros. Sobre la base de estas limitaciones y el hecho de que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, ha adquirido gran popularidad el estudio de la función endotelial periférica en las arterias del antebrazo. Ésta se ha evaluado mediante pletismografía de oclusión venosa y mediante ecografía bidimensional de la arteria humeral. Por su carácter incruento y por su mayor accesibilidad, esta última ha sido la técnica adoptada por muchos grupos.

A nivel de la arteria humeral y utilizando ecografía bidimensional, se ha descrito respuesta anómala a la hipermia, es decir, disfunción endotelial, en casi todas las situaciones en las que se había descrito a nivel coronario: en pacientes con factores de riesgo, en la menopausia, en pacientes con insuficiencia cardíaca, etc.⁵. Asimismo, la disfunción endotelial periférica también es reversible, al menos parcialmente, y mejora con ciertos tratamientos (IECA, estrógenos, hipolipemiantes), del mismo modo que ocurre a nivel coronario^{6,7}. Además, aunque hay pocos trabajos al respecto, parece haber correlación entre la disfunción endotelial coronaria y la periférica^{7,8}. Finalmente, también se ha demostrado asociación entre disfunción endotelial periférica y enfermedad coronaria⁹. Menos claro está el significado pronóstico de la disfunción endotelial periférica, aunque se empieza a publicar datos clarificadores al respecto. Así, utilizando pletismografía e infusión intrarradial de acetilcolina, se ha demostrado que los pacientes con mayor respuesta de vasodilatación periférica tienen menos eventos en el seguimiento, y además este factor es independiente del número de vasos coronarios enfermos¹⁰. También en otro pequeño estudio la disfunción endotelial fue un factor predictor de eventos en pacientes sometidos a cirugía vascular¹¹.

En el mismo sentido, en este número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Novo García et al¹² publican un estudio provocativo en el que apuntan la

posible utilidad de la VED de la arteria humeral en el seguimiento de pacientes con enfermedad coronaria para monitorizar la eficacia del tratamiento de prevención secundaria. Los autores evalúan la función endotelial con ecografía vascular en 665 pacientes con enfermedad coronaria documentada, y la relacionan con el tratamiento farmacológico seguido, siempre en monoterapia. Así, observan que la VED fue significativamente mejor en el grupo tratado con IECA y tendió a ser mejor también en el grupo tratado con estatinas; la vasodilatación no dependiente del endotelio, mediada por nitroglicerina, no fue diferente en los distintos grupos. El tratamiento con IECA y estatinas fue, junto con la edad, predictor independiente de normalización de la función endotelial. Este laborioso y amplio trabajo confirma hallazgos previos en cuanto al efecto beneficioso sobre la función endotelial de las estatinas y los IECA, pero sobre todo aporta una contribución interesante al sugerir que el estudio incruento de la función endotelial pueda ser una herramienta más en la monitorización del riesgo vascular en pacientes con enfermedad coronaria.

La heterogeneidad basal de los distintos grupos que componen la población del estudio supone una limitación inevitable, en parte compensada por la amplia muestra estudiada y por el análisis multivariado. Sin embargo, no deja de ser cierto que sus hallazgos coinciden con otros estudios previos en los que las estatinas y los IECA, pero no los antagonistas del calcio, mejoran la VED. Más discutible es el efecto de los bloqueadores beta, que sí han demostrado en otros estudios efectos beneficiosos sobre la función endotelial¹³. Lo que parece claro es que el beneficio de los distintos fármacos sobre la morbilidad de los pacientes con enfermedad coronaria se puede deber en parte a su efecto sobre la función endotelial. Otra cosa es que los fármacos tengan un efecto que no sea específicamente para la función endotelial y, en cambio, sean eficaces en la prevención de la muerte súbita, como es el caso de los bloqueadores beta. Por ello, a pesar de que en el estudio de Novo García et al los bloqueadores beta no revirtieron la disfunción endotelial, no se debería dudar de su demostrada eficacia como medida de prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria.

Por otro lado, la técnica de la ecografía vascular de la arteria humeral resulta indudablemente atractiva para evaluar la VED por su carácter incruento, aparentemente fácil y repetible para estudios de seguimiento. Sin embargo, debe puntualizarse que hay también limitaciones para su uso, sobre todo a la vista de la gran cantidad de grupos y estudios que han utilizado esta técnica en los últimos años. Hay una importante variabilidad biológica en relación con el diámetro arterial basal y, en especial, puede haber una gran variabilidad en relación con la técnica ecográfica uti-

lizada que, en parte, depende del operador. Se evalúan pequeños cambios de diámetro en arterias con diámetros ya muy pequeños, y por ello es de importancia capital estandarizar al máximo esta técnica y ser rigurosos y meticulosos a la hora de ejecutarla. Grupos de gran experiencia como Novo García et al pueden ser conscientes de la gran variabilidad que puede observarse si no se sigue una técnica estandarizada. En ese sentido, un grupo de trabajo internacional¹⁴ ha publicado recientemente las guías para llevar a cabo estos estudios. Cada laboratorio debe ser responsable de mantener un adecuado control interno, pero sin duda todas las medidas encaminadas a disminuir la variabilidad, como el uso de programas específicos para la medición de un segmento arterial continuo y el cumplimiento de criterios unificados para realizar la técnica, deben ser ensalzadas. Todo ello hace que por el momento esta técnica sea probablemente adecuada para los estudios de intervención o de comparación entre grupos; sin embargo, su impacto en la estratificación individual o en la normalización de la función endotelial está aún en fase de incubación, máxime ante la diversidad de valores normales de VED descritos. Si bien es cierto que el punto de corte del 4% propuesto por Novo García et al coincide con el previamente descrito por otros autores, también se han publicado valores de normalidad superiores, en especial cuando la oclusión se realiza por encima del segmento arterial estudiado¹⁵.

Finalmente, tal y como estos autores concluyen en su artículo, esta técnica puede ser una herramienta más para el seguimiento de los enfermos coronarios y monitorizar el efecto de las terapias empleadas. Sin embargo, se debe mantener de momento un punto de cautela, ya que todavía se requiere de estudios que confirmen el valor pronóstico de la disfunción endotelial periférica evaluada por ecografía vascular, independientemente de la enfermedad coronaria, y aún más, que evalúen si la reversión de la disfunción endotelial periférica se traduce en un mejor pronóstico clínico o no. Probablemente, en el futuro y cuando estos puntos estén más aclarados, el uso de esta técnica como un medidor de riesgo vascular pueda ayudar al clínico a estratificar el riesgo individual de cada paciente e incluso a diseñar terapias o dosificaciones a medida. Mientras tanto, nuestros esfuerzos deben dirigirse también a hacer madurar esta técnica y hacerla suficientemente reproducible para que la evaluación de la VED con ecografía vascular sea una medida clínicamente útil del riesgo cardiovascular individual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315: 1046-51.
2. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994;89:2519-24.
3. Roque M, Heras M, Roig E, Masotti M, Rigol M, Betriu A, et al. Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:139-43.
4. 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.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
6. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-33.
7. Sitges M, Heras M, Roig E, Duran M, Masotti M, Zurbano MJ, et al. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelial function in post-menopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. *Eur Heart J* 2001;22:2116-24.
8. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangue D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1235-41.
9. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, 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(4 Pt 1):731-9.
10. 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.
11. Gokce N, Keaney JF Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation* 2002;105:1567-72.
12. Novo García E, Balaguer J, Jiménez E, García Lledó A, Caballero M, Chaparro M. Análisis de las diferencias encontradas en la dilatación mediada por flujo según la terapia seguida en pacientes con enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:128-36.
13. Matsuda Y, Akita H, Terashima M, Shiga N, Kanazawa K, Yokoyama M. Carvedilol improves endothelium-dependent dilatation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2000;140:753-9.
14. 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. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
15. Hijmering ML, Bots ML, Stroes ESG, Morrison P, Rabelink TJ. Non-invasive evaluation of vascular function. *Eur Heart J Suppl* 1999;1(Suppl M):M18-26.