

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Dilatación de la arteria humeral mediada por flujo en varones sanos, con factores de riesgo e infarto agudo de miocardio. Importancia de la posición del manguito oclisor

Ernesto Dallí^a, Leopoldo Segarra^b, Jorge Ruvira^a, Esther Esteban^a, Abraham Cabrera^a, Ramón Lliso^c, Esther López^c, Enric Llopis^d y José F. Sotillo^a

^aServicios de Cardiología y ^bMedicina Preventiva. Hospital Arnau de Vilanova. Centros de Salud de ^cBurjassot y ^dGodella. Valencia. España.

Introducción y objetivos. La dilatación mediada por flujo (DMF) es dependiente del endotelio y puede estudiarse con ultrasonidos en la arteria humeral. Quisimos conocer la localización idónea de la oclusión arterial para analizar adecuadamente la DMF en tres grupos de varones adultos.

Sujetos y métodos. Se incluyó a 160 sujetos, con edad media de $58,5 \pm 7,8$ años: 40 sujetos sanos, 80 con factores de riesgo cardiovascular y 40 pacientes con IAM. En un subgrupo de 60 sujetos –los primeros 10, 30 y 20 de cada grupo, respectivamente– se evaluó la DMF por duplicado, tras oclusión en el brazo y en el antebrazo para inducir la hiperemia.

Resultados. En el subestudio inicial, tras oclusión proximal, la DMF fue $7,6 \pm 2,4\%$ en sujetos sanos, $5,1 \pm 2,2\%$ en sujetos con factores de riesgo ($p < 0,0001$), y $3,5 \pm 2,2\%$ en pacientes con IAM ($p < 0,041$ respecto al grupo con factores de riesgo). La DMF tras compresión distal fue respectivamente: $4,6 \pm 1,5\%$, $2,3 \pm 2,1\%$ ($p < 0,006$), y $2,2 \pm 1,9\%$, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con factores de riesgo e IAM. En el resto se evaluó la DMF mediante compresión proximal por aportar datos más precisos, según estaba previsto. Globalmente, la DMF en los 160 sujetos estudiados fue $7,8 \pm 3,1\%$, $5 \pm 2,6\%$ ($p < 0,0001$) y $3,3 \pm 3\%$ ($p < 0,004$, respecto al grupo con factores de riesgo), respectivamente. La DMF se relacionó directamente con el cHDL e inversamente con el diámetro basal y número de factores de riesgo.

Conclusión. La oclusión proximal es el método óptimo para estudiar la DMF al conseguir una mejor estratificación de los sujetos con disfunción endotelial. Esta técnica permite demostrar que en el IAM se produce un empeoramiento de la función endotelial.

Palabras clave: Endotelio. Vasodilatación. Factores de riesgo. Enfermedad coronaria.

Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation in Healthy Men, Men with Risk Factors, and Men with Acute Myocardial Infarction. Importance of Occlusion-Cuff Position

Introduction and objectives. Flow-mediated dilation (FMD) is endothelium-dependent and can be assessed by ultrasound in the brachial artery. We sought to determine the most suitable position for the occlusion cuff for the study of FMD in three groups of adult men.

Subjects and methods. We included 160 subjects, mean age 58.5 ± 7.8 years: 40 healthy subjects, 80 with cardiovascular risk factors, and 40 patients with AMI. In a subgroup of 60 subjects, the first 10, 30, and 20 of each group, respectively, FMD was evaluated twice, after upper arm occlusion and forearm occlusion to induce hyperemia.

Results. In the initial substudy, the FMD after upper arm occlusion was $7.6 \pm 2.4\%$ in healthy subjects, $5.1 \pm 2.2\%$ in men with risk factors ($p < 0.0001$), and $3.5 \pm 2.2\%$ in AMI patients ($p < 0.041$, with respect to the risk-factor group). FMD after forearm occlusion was $4.6 \pm 1.5\%$, $2.3 \pm 2.1\%$ ($p < 0.006$), and $2.2 \pm 1.9\%$, respectively, with no significant statistical differences between the risk-factor and AMI groups. Only upper arm occlusion was performed in the remaining participants, as planned, because it provided the most accurate information. Overall, the FMD was, respectively, $7.8 \pm 3.1\%$, $5 \pm 2.6\%$ ($p < 0.0001$) and $3.3 \pm 3\%$ ($p < 0.004$, with respect to the risk-factor group). FMD was directly related to HDL cholesterol and inversely related to resting diameter and number of risk factors.

Conclusion. The best approach to studying FMD is proximal occlusion since it allows for a better stratification of the with endothelial dysfunction. With this technique, a worsening of endothelial function in acute myocardial infarction can be demonstrated.

Key words: Endothelium. Vasodilation. Risk factors. Ischemic heart disease.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. E. Dallí Peydró.
Turia, 71, 3.ª. 46008 Valencia.
Correo electrónico: er.nest@teleline.es

Recibido el 17 de octubre de 2001.
Aceptado para su publicación el 12 de mayo de 2002.

ABREVIATURAS

DMF: dilatación mediada por flujo.
FRC: factores de riesgo cardiovascular.
IAM: infarto agudo de miocardio.
cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
NO: óxido nítrico.

INTRODUCCIÓN

La disfunción endotelial implica una menor disponibilidad local de óxido nítrico (NO). Además de su acción vasodilatadora, el NO inhibe la agregación plaquetaria, la proliferación de células musculares lisas y la interacción de los leucocitos con el endotelio¹.

En la fase inicial de la arteriosclerosis coronaria se ha observado una vasoconstricción paradójica en respuesta a acetilcolina², y una alteración de la dilatación mediada por flujo tras infusión de papaverina³; dicha dilatación es dependiente de endotelio, como se ha demostrado en perros⁴ y en humanos⁵. En arterias periféricas, como la arteria humeral, la ecografía de alta resolución ha permitido medir la dilatación mediada por flujo (DMF) de forma sencilla y reproducible⁶. La función endotelial en la arteria humeral se ha relacionado con la función endotelial coronaria y con la gravedad de las lesiones^{7,8}. Se ha descrito alteración de la DMF no sólo en presencia de los factores de riesgo clásicos⁹⁻¹¹, sino también en niños de 6 años con hipercolesterolemia familiar¹², tabaquismo pasivo¹³, aumento de homocisteína¹⁴, deficiencia de tetrahidrobiopterina¹⁵ e, incluso, en jóvenes sanos con historia familiar de cardiopatía isquémica precoz¹⁶.

Aunque es una técnica validada para la medición no invasiva de la función endotelial, los porcentajes de dilatación varían considerablemente entre los autores debido a la variabilidad inherente a la técnica, características de los sujetos evaluados o al método empleado para incrementar el flujo, con mayor o menor grado de hiperemia e isquemia en la zona de medida.

El presente estudio fue diseñado para conocer las cifras de DMF en varones de edad media sanos, con factores de riesgo cardiovascular (FRC) y pacientes con IAM, y determinar la relación entre la DMF y otras variables. Dada la probable influencia del lugar de oclusión al flujo, en la porción superior del brazo o en el antebrazo, sobre la DMF, se incluyó un subestudio inicial limitado a 60 sujetos para conocer qué técnica diferenciaba mejor los tres grupos y utilizarla consi-

guientemente en el resto de participantes, así como en futuros estudios de intervención terapéutica.

MÉTODOS

Grupos de estudio

Fueron incluidos 160 sujetos varones entre 45 y 70 años de edad, divididos en tres grupos. El grupo de sujetos sanos estaba compuesto por 40 voluntarios sin factores de riesgo cardiovascular, el grupo con FRC estaba integrado por 80 sujetos, de los cuales 40 tenían un solo FRC (10 sujetos con cada uno de los FRC considerados: hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes mellitus), y los otros 40 tenían dos o más FRC. En el grupo con IAM se incluyó a 40 pacientes. Los sujetos sanos y con FRC fueron voluntarios reclutados entre trabajadores del hospital, familiares de enfermos o pacientes de la consulta externa. A cada participante se le realizó antes de su inclusión en el estudio una anamnesis, exploración física, ECG y análisis que incluía perfil lipídico y glucosa en ayunas. Se descartó cardiopatía isquémica en aquellos sujetos que presentaban factores de riesgo mediante test de esfuerzo en tapiz rodante limitado por síntomas. Se excluyeron a los candidatos que recibían inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA), nitratos, hipolipemiantes o antioxidantes. Otros fármacos vasodilatadores fueron retirados 24 h antes del estudio ecográfico, a excepción de 6 sujetos con hipertensión que recibían bloqueadores beta o antagonistas del calcio y 8 pacientes con IAM tratados con IECA o bloqueadores beta. No se permitió fumar 3 h antes de la exploración. Las mediciones a los pacientes con IAM se realizaron entre el cuarto y el octavo día de evolución, estando asintomáticos durante 48 h. El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital, y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Factores de riesgo cardiovascular

Se consideró como fumadores a aquellos sujetos con historia igual o superior a 10 paquetes/año y se definió como no fumadores a los sujetos con abstinencia durante 10 años. Se consideró como hipercolesterolemia una cifra de cLDL > 150 mg/dl sin tratamiento hipolipemiente. Se consideró como hipertensión una PA > 140/90 mmHg en el momento del estudio, en sujetos con antecedentes conocidos de hipertensión. El criterio de diabetes mellitus fue una cifra de glucosa > 126 mg/dl en ayunas.

Bioquímica sanguínea

Todas las muestras fueron recogidas en ayunas. En los pacientes con IAM la muestra fue extraída en las

Dalli E, et al. Dilatación mediada por flujo en varones sanos con factores de riesgo e IAM

TABLA 1. Características de los grupos de estudio

	Sujetos sin FRC (n = 40)	Sujetos con FRC (n = 80)	Sujetos con IAM (n = 40)	p1	p2	p3
Edad (años)	59 ± 7	58 ± 8	57 ± 8	0,98	1,00	0,67
Colesterol (mg/dl)	196 ± 28	229 ± 42	210 ± 41	< 0,001	< 0,037	0,34
cLDL (mg/dl)	115 ± 24	148 ± 37	136 ± 37	< 0,001	0,24	< 0,023
cHDL (mg/dl)	54 ± 12	52 ± 14	41 ± 9	0,94	< 0,001	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	132 ± 66	168 ± 138	162 ± 55	0,25	1,00	0,64
Glucosa (mg/dl)	95 ± 12	119 ± 39	104 ± 19	< 0,001	0,12	0,62
Diámetro basal (mm)	4,6 ± 0,6	5,1 ± 0,7	4,9 ± 0,7	< 0,003	< 0,004	1,00
Perímetro de brazo (cm)	27 ± 3	28 ± 2	28 ± 3	0,31	1,00	0,91
DMF (%)	7,8 ± 3,1	5 ± 2,6	3,3 ± 2,9	< 0,001	< 0,004	< 0,001

Datos expresados como media ± desviación estándar. p1: comparación de sujetos con y sin factores de riesgo; p2: comparación de sujetos con factores de riesgo y pacientes con IAM; p3: comparación de sujetos sin factores de riesgo y pacientes con IAM; FRC: factores de riesgo cardiovascular; DMF: dilatación mediada por flujo.

primeras 24 h de ingreso. Los parámetros considerados fueron glucosa, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos. El cLDL fue calculado mediante la fórmula de Friedewald.

Protocolo de estudio

La técnica de ultrasonidos es ampliamente aceptada para la medición de la DMF en la arteria humeral⁶. Las imágenes se obtuvieron con un equipo Hewlett-Packard Sonos 2500 y un transductor de 7.5 MHz. Tras optimizar la ganancia y profundidad para identificar la interfase luz-pared arterial, se magnificó la imagen mediante zoom. Estos parámetros se mantuvieron constantes durante el estudio. Se visualizó longitudinalmente la arteria humeral derecha entre 2 y 8 cm por encima del pliegue antecubital. Las medidas fueron realizadas coincidiendo con la onda R del ECG, entre las interfases media-adventicia anterior y posterior, promediando 3 ciclos cardíacos consecutivos. Tras obtener la mejor definición de la pared arterial, se identificó la zona exacta con tiras adhesivas en la piel y se realizó la medición basal. Asimismo, el perímetro del brazo fue medido en dicho punto.

La hiperemia reactiva se provocó con un manguito neumático tras inflado a 220 mmHg durante 4 min y medio y posterior liberación. Tras el desinflado, se midió el diámetro arterial a los 60 y 90 s para determinar el diámetro máximo posthiperemia. La DMF se expresó como el cambio porcentual de diámetro comparado con la medida basal.

En los primeros 60 individuos (10 sujetos sanos, 30 con FRC y 20 con IAM) se realizaron dos medidas separadas por 30 min, tras oclusión proximal en la parte superior del brazo y posteriormente distal en el antebrazo, o viceversa, en la mitad de los sujetos de cada grupo de forma aleatoria. En estos sujetos se calculó también el flujo sanguíneo en reposo y a los 15 s del

desinflado, multiplicando el área del segmento arterial por la integral de flujo. Se consideró como hiperemia reactiva el aumento porcentual de flujo respecto al basal.

Las imágenes fueron grabadas en cinta super-VHS por un investigador y las medidas fueron realizadas por dos observadores que desconocían las características individuales, sobre la misma imagen grabada y en los mismos ciclos cardíacos, promediando ambas medidas. Los estudios se realizaron entre las 17 y las 19 h tras un período postingesta superior a 2 h y media.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (DE). La comparación de medidas entre grupos fue determinada mediante el análisis de la varianza (ANOVA) y el test *post hoc* de Bonferroni. Se realizó análisis de regresión lineal para correlaciones univariadas y regresión múltiple en el que la DMF fue la variable dependiente y en el que se consideraron como variables independientes la glucosa, colesterol total, cHDL, cLDL, triglicéridos, diámetro basal, perímetro del brazo y número de factores de riesgo. Se consideró significativa una diferencia con $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características de los participantes se detallan en la tabla 1. En el grupo con IAM, el número de factores de riesgo fue de $1,6 \pm 0,9$, en el que el 22% fueron hipertensos; el 72%, fumadores; el 20%, diabéticos, y el 42%, dislipémicos. En el grupo con factores de riesgo esta cifra fue similar: $1,7 \pm 0,8$. La edad de los sujetos fue la misma en los tres grupos. El colesterol total y el cLDL fue mayor en el grupo con FRC que en los otros dos grupos ya que era un criterio preestablecido para su inclusión. El cHDL fue menor en el grupo con IAM. No hubo diferencias en las cifras de triglicéridos.

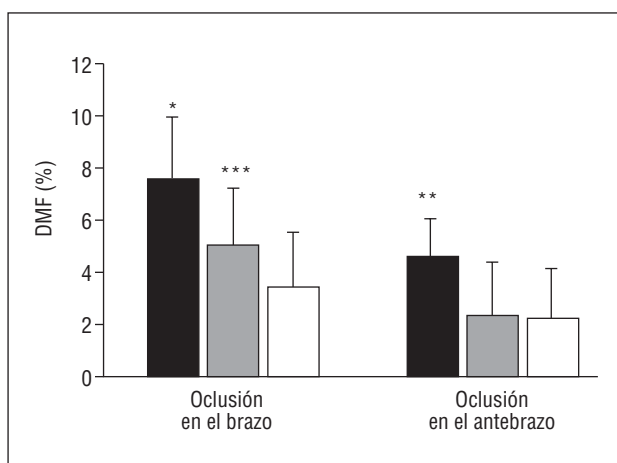


Fig. 1. Dilatación mediada por flujo (DMF) en los primeros 60 sujetos tras oclusión proximal en el brazo y oclusión distal en el antebrazo, en el grupo control (barras negras), con factores de riesgo cardiovascular (FRC) (barras grises) y grupo con IAM (barras blancas). La DMF tras oclusión proximal fue, respectivamente, de $7,6 \pm 2,4\%$, $5,1 \pm 2,2\%$, y $3,5 \pm 2,2\%$, con diferencias significativas entre grupos (* $p < 0,01$, *** $p < 0,041$). La DMF tras oclusión distal fue, respectivamente, de $4,6 \pm 1,5\%$, $2,3 \pm 2,1\%$ y $2,2 \pm 1,9\%$, sólo con diferencia significativa entre los grupos sin FRC y con FRC (** $p < 0,006$).

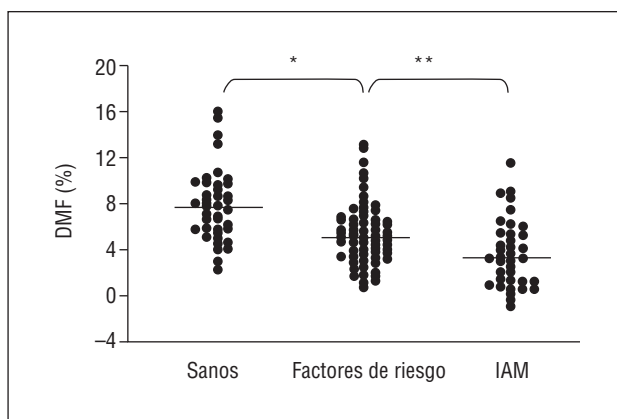


Fig. 2. Resultados globales de la dilatación mediada por flujo (DMF): $7,8 \pm 3,1\%$ en el grupo sano, significativamente mayor que en el grupo con FRC ($5 \pm 2,6\%$; * $p < 0,0001$). En el grupo de IAM fue de $3,3 \pm 3\%$, (** $p < 0,004$, respecto al grupo con FRC).

dos. El mayor diámetro basal se observó en los sujetos con FRC. El diámetro basal se relacionó directamente con el perímetro del brazo ($r = 0,47$; $p < 0,0001$) e inversamente con la DMF ($r = -0,38$; $p < 0,0001$).

Tras la medición por duplicado de 20 imágenes fijas de 20 segmentos arteriales, la variabilidad intraobservador fue de $1,4 \pm 1,1\%$, mientras que la variabilidad interobservador fue de $1,6 \pm 1,4\%$, expresada en porcentaje de variación del diámetro arterial, con un coeficiente de correlación entre ambas medidas de 0,98. La variabilidad intraobservador para las medidas repe-

tidas del diámetro basal, incluyendo los 60 sujetos evaluados en dos ocasiones, con un intervalo de 30 min, fue de $1,36 \pm 1,4\%$, datos similares a los que se obtuvieron en otros trabajos⁶.

Vasodilatación según el lugar de oclusión al flujo

En la primera parte del estudio, con la oclusión proximal alrededor del brazo, la vasodilatación fue de $7,6 \pm 2,4\%$ en el grupo de sujetos sanos, mientras que en el grupo con FRC fue de $5,1 \pm 2,2\%$ ($p < 0,01$) y de $3,5 \pm 2,2\%$ en el grupo con IAM ($p < 0,041$) respecto al grupo con FRC). Tras oclusión en el antebrazo, la vasodilatación fue, respectivamente, de $4,6 \pm 1,5\%$, $2,3 \pm 2,1\%$ y $2,2 \pm 1,9\%$. Sólo hubo diferencia significativa entre el grupo de sujetos sanos y FRC ($p < 0,006$) (fig. 1). En los sujetos sanos, el incremento porcentual de flujo tras oclusión proximal y distal fue, respectivamente, de $487 \pm 186\%$ y $334 \pm 112\%$ ($p < 0,0001$); en los sujetos con FRC fue de $529 \pm 215\%$ y $330 \pm 90\%$ ($p < 0,001$) y en el grupo con IAM fue de 488 ± 273 y $338 \pm 82\%$ ($p < 0,003$). La vasodilatación tras compresión proximal, en relación con la distal, aumentó un 3% en los sujetos sanos, 2,8% en los sujetos con FRC y un 1,3% en los pacientes con IAM, es decir, se observaron unos incrementos en vasodilatación proporcionales a la teórica función endotelial. En el resto de participantes se realizó únicamente la técnica proximal dada su superioridad, tal como estaba especificado en los objetivos y diseño inicial del estudio.

En el grupo global, la DMF fue de $7,8 \pm 3,1\%$ en los sujetos sanos, $5 \pm 2,6\%$ en los sujetos con FRC y $3,3 \pm 3\%$ en los pacientes con IAM. Las diferencias entre los tres grupos fueron significativas (fig. 2). Si se dividía a los sujetos con FRC en dos subgrupos, según la existencia de sólo un FRC, o dos o más de dos FRC, no se encontraron diferencia entre ambos, ni tampoco entre sujetos con dos o más FRC y aquellos con IAM. Tampoco se encontraron diferencias entre los diferentes FRC en el subgrupo con un solo FRC (datos no mostrados).

Relación entre DMF y otras variables

En el análisis univariado, la DMF se relacionó con el cHDL ($r = 0,32$, $p < 0,0001$) (fig. 3), diámetro basal ($r = -0,39$, $p < 0,0001$), perímetro braquial ($r = -0,17$, $p = 0,027$), niveles de cLDL ($r = -0,25$, $p < 0,001$), hipertensión ($r = -0,28$, $p < 0,0001$), tabaquismo ($r = -0,31$, $p < 0,0001$) y número de factores de riesgo ($r = -0,43$, $p < 0,0001$). El análisis multivariado se realizó mediante regresión lineal múltiple con el método *stepwise* para la construcción de la ecuación de regresión. Al incluir en el modelo las variables continuas estudiadas, la DMF se asoció significativamente con el

Dalli E, et al. Dilatación mediada por flujo en varones sanos con factores de riesgo e IAM

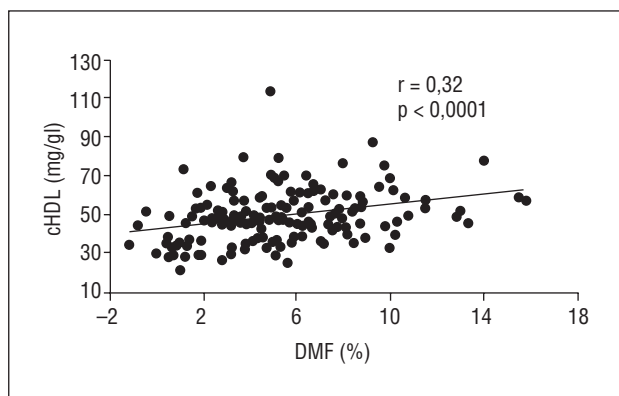


Fig. 3. Relación entre cHDL y dilatación mediada por flujo (DMF) ($r = 0,32$, $p < 0,0001$).

número de factores de riesgo ($p < 0,0001$), diámetro basal ($p < 0,0001$) y cHDL ($p < 0,0001$). El grado de asociación lineal de estas variables con la DMF fue de 0,6. Las variables glucosa, cLDL, colesterol total, triglicéridos, edad o perímetro braquial no cumplieron los criterios para entrar en el modelo. La ecuación de regresión obtenida fue: $DMF = -0,98$ número factores de riesgo $-1,34$ diámetro basal $+ 0,07$ cHDL $+ 0,98$.

DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que sólo la DMF tras oclusión proximal diferencia entre pacientes varones con IAM y los sujetos con mayor riesgo de padecerlo. La vasodilatación observada tras oclusión proximal se relaciona mejor con la teórica función endotelial.

La detección precoz de la arteriosclerosis y la búsqueda de marcadores pronósticos para la aparición de episodios coronarios constituye un área muy activa de investigación¹⁷. La ecografía de alta resolución permite detectar cambios anatómicos, como el grosor arterial o cambios funcionales como la DMF. Aunque la DMF se considera expresión de la función endotelial, explica una parte de esta función, y podría no estar relacionada con otros cambios bioquímicos.

Fundamentos fisiológicos

El fundamento fisiológico de esta técnica radica en la activación de receptores endoteliales sensibles al rozamiento y síntesis y liberación subsiguiente de NO que ocasiona la vasodilatación, la cual puede ser abolida con infusión previa de N^G-monometil-L-arginina (LNMMA)¹⁸. No obstante, aún quedan interrogantes no resueltos, por ejemplo, se considera que la vida media del NO es de 5 a 30 s en los fluidos biológicos¹⁹, pero según nuestras observaciones y las de otros autores²⁰ la arteria puede tardar hasta 20 min en recuperar el diámetro basal tras 4 min y medio de isquemia. No

se puede descartar la participación de otras moléculas vasodilatadoras, por ejemplo, la adenosina^{21,22} o las prostaglandinas²³.

Función endotelial en los grupos de estudio

Se ha demostrado con anterioridad que la DMF es significativamente menor en sujetos con FRC⁹⁻¹¹ y en pacientes con enfermedad coronaria^{6,24}.

A diferencia de otros estudios^{6,24}, se consideran diversos aspectos reseñables: homogeneidad respecto a sexo y edad, inclusión de pacientes con IAM y diferente horario en las exploraciones. Se incluyeron sólo varones para reducir la variabilidad, ya que el deterioro de la función endotelial se retrasa unos 10 años en las mujeres²⁵, existe modulación de la DMF en función del ciclo menstrual²⁶ y un menor diámetro basal puede sobreestimar el porcentaje de dilatación en relación a los varones. La edad media es la misma en los tres grupos, ya que es un potente predictor de la función endotelial. Se incluyó a pacientes con IAM, pero no a los pacientes coronarios estables debido a la escasa información en la primera semana del IAM y a que muchos de estos pacientes reciben estatinas o IECA que modifican la DMF. Los estudios se realizaron por la tarde, fundamentalmente por la disponibilidad del equipo, aunque cabe mencionar, además, que la DMF podría ser mayor en dicho momento que en las primeras horas del día²⁷.

La DMF fue alrededor del 8% en el grupo de sanos, 5% en el grupo con FRC y 3,5% en el grupo con IAM, con diferencias significativas. Coincidiendo con trabajos previos, la DMF empeoró en relación directa al número de factores de riesgo¹⁰. Con estos datos podríamos decir que existe disfunción endotelial en varones de edad media, con DMF inferior al 5%, pero esta cifra debe considerarse orientativa ya que puede ser dependiente de la muestra estudiada y la metodología aplicada.

En angina inestable²⁸ y en la fase aguda de un IAM, según se demuestra en este estudio, existe menor dilatación dependiente de endotelio. Este empeoramiento de la función endotelial puede explicarse por un mayor estrés oxidativo²⁹, moléculas proinflamatorias circulantes³⁰ y activación plaquetaria³¹. Los datos de este trabajo prueban que la DMF no sólo es un marcador de riesgo coronario³², sino también un probable reactante de fase aguda en dichos episodios.

Vasodilatación en relación a la oclusión proximal y distal

Para comprobar el método que definía mejor los grupos de estudio, en la primera parte del trabajo se realizaron dos medidas en cada sujeto, con el manguito ocluidor alrededor del brazo y del antebrazo. Tras analizar estadísticamente los resultados y obser-

var mayor porcentaje de dilatación y mejor separación entre grupos, los restantes participantes fueron evaluados únicamente mediante la técnica de oclusión proximal según estaba predefinido. Mannion et al³³ demostraron en sujetos normales una mayor vasodilatación tras compresión en la parte superior del brazo en relación al antebrazo. Recientemente, Berry et al³⁴ reprodujeron estos hallazgos y observaron también diferente comportamiento temporal de la dilatación. Vogel et al³⁵ estudiaron la DMF en dos grupos de 10 sujetos normales y con un FRC; sólo observaron diferencia significativa entre ambos grupos tras oclusión proximal, no tras oclusión distal. En nuestro estudio la oclusión en el antebrazo también diferenció estos grupos al aumentar el tamaño de la muestra.

Recientemente, Silber et al³⁶ demostraron que la magnitud de la dilatación mediada por flujo está en relación directa con el estrés de pared sistólico que, en parte, depende de la velocidad del flujo.

Los resultados de este estudio confirman que la mayor isquemia e hiperflujo tras oclusión proximal determinan mayor vasodilatación y mejor separación de los tres grupos de estudio, especialmente entre sujetos con FRC y pacientes con IAM, observación no descrita previamente. En las recientes guías publicadas por el International Brachial Artery Reactivity Task Force se apunta que la compresión proximal en relación a la distal aumenta la vasodilatación, pero dificulta la adquisición de las imágenes, sin indicar preferencia por ninguna de ellas³⁷. Con los datos obtenidos podemos afirmar que la compresión proximal es mejor método de estudio porque diferencia mejor entre aquellos sujetos con valores más bajos de vasodilatación, hecho significativo a la hora de establecer el valor pronóstico de esta técnica o en estudios de intervención terapéutica.

Relación entre cHDL y función endotelial

Las variables con valor predictivo independiente para la DMF fueron diámetro basal, número de factores de riesgo y cHDL. La relación inversa entre diámetro basal y DMF es una constante en estudios previos y constituye un factor de interferencia a tener en cuenta, de hecho, se observó una débil relación inversa entre DMF y perímetro del brazo. La relación directa entre cHDL y DMF ya ha sido descrita. Leeson et al³⁸ observaron relación entre la DMF y las variables cHDL y bajo peso al nacimiento en 333 niños entre 9 y 11 años. En otro estudio se comparó la DMF en dos grupos de 10 varones jóvenes según la existencia de cHDL bajo o elevado mantenido en el tiempo; la DMF se relacionó directamente con el cHDL e inversamente con cLDL oxidado³⁹. En el lecho coronario el cHDL elevado se relaciona con mejor reactividad vascular tras infusión de acetilcolina⁴⁰. Respecto al cLDL, algu-

nos autores han encontrado relación con la DMF³⁹, mientras otros no la han encontrado¹⁰, como en el presente trabajo.

Valor pronóstico de la técnica

A pesar de la relación entre DMF y las variables pronósticas en cardiopatía isquémica, aún no se conoce con certeza si la DMF aporta información adicional a otros métodos en relación al diagnóstico y seguimiento de pacientes con cardiopatía isquémica⁴¹. Recientemente, Neunteufl et al estudiaron a 73 pacientes con dolor torácico sometidos a coronariografía. Con la metodología de oclusión proximal, y tras 5 años de seguimiento, observaron que el 50% de sujetos con DMF < 10% presentó episodios coronarios (angioplastia coronaria [ACTP], *bypass* o IAM no fatal) comparado con el 15% de sujetos con DMF > 10%⁴².

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Según Berry et al, la vasodilatación máxima se observa a los 50 s tras compresión en el antebrazo y a los 75 s tras compresión en el brazo³⁴. En este trabajo, las medidas fueron realizadas a los 60 y 90 s tras desinflado, considerando el valor máximo. La ventana de tiempo utilizada sigue apareciendo apropiada teniendo en cuenta estas consideraciones. No se realizó el estudio de vasodilatación independiente de endotelio, con nitroglicerina (NTG) sublingual, porque suponía prolongar excesivamente la exploración con la consiguiente incomodidad para los participantes y, por otra parte, tampoco se ha llevado a cabo en estudios similares²⁷⁻²⁹.

CONCLUSIONES

La vasodilatación mediada por flujo tras oclusión proximal en el brazo, a diferencia de la observada tras oclusión distal en el antebrazo, fue significativamente diferente, no tan sólo entre sujetos con y sin FRC, sino también entre sujetos con IAM y aquellos con FRC. Esta mejor separación entre sujetos con capacidad de vasodilatación disminuida es consecuencia del mayor estímulo para la vasodilatación provocado por mayor hiperflujo e isquemia en la zona de medida. La DMF obtenida tras oclusión proximal se relacionó directamente con el cHDL e inversamente con el número de factores de riesgo y diámetro arterial basal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boger RH, Bode-Boger SM, Frölich JC. The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996;127:1-11.

Dalli E, et al. Dilatación mediada por flujo en varones sanos con factores de riesgo e IAM

2. 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.
3. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:391-401.
4. Holtz J, Forstermann U, Pohl U, Giesler M, Bassenge E. Flow-dependent, endothelium-mediated vasodilation of epicardial coronary arteries in conscious dogs: effects cyclooxygenase inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:1161-9.
5. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:349-56.
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Googh 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.
7. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, DeLagrange D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
8. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzscher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111-8.
9. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent vasodilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
10. Jensen-Urstad K, Johansson J, Jensen-Urstad M. Vascular function correlates with risk factors for cardiovascular disease in a healthy population of 35-year-old subjects. *J Intern Med* 1997;241:507-13.
11. Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, et al. Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res* 2000;23:233-8.
12. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent vasodilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a). *J Clin Invest* 1994;93:50-5.
13. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334:150-4.
14. Chao CHL, Kuo TL, Lee YT. Effects of methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000;101:485-90.
15. Uheda S, Matsuoka H, Miyazaki H, Usui M, Okuda S, Imaizumi T. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:71-5.
16. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997;96:3378-83.
17. Adams MR, Celermajer DS. Detection of presymptomatic atherosclerosis: a current perspective. *Clinical Science* 1999;99:615-24.
18. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thürlitz C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.
19. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-37.
20. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H1397-H404.
21. Smits P, Williams SB, Lipson DE, Banitt P, Rongen GA, Creager MA. Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans. *Circulation* 1995;92:2135-41.
22. Leuenberger UA, Gray K, Herr MD. Adenosine contributes to hypoxia-induced forearm vasodilation in humans. *J Appl Physiol* 1999;87:2218-24.
23. Spaks HV. Mechanism of vasodilation during and after ischemic exercise. *Federation Proc* 1980;39:1487-90.
24. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Correlation of cold pressor and flow-mediated brachial artery diameter responses with the presence of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995;75:783-7.
25. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-6.
26. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995;92:3431-5.
27. Gaenger H, Sturm W, Kirchmair R, Neumayr G, Ritsch A, Patsch J. Circadian variation of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery as a confounding factor in the evaluation of endothelial function. *Atherosclerosis* 2000;149:227-8.
28. Vilarino J, Cacharron JL, Machado R, Ingino CA, García Guinazu CA, Bereziuk E, et al. Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: assessment by non-invasive brachial artery ultrasonography. *Clin Cardiol* 1999;22:699-703.
29. Huber K. Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched controls. *Cardiovasc Res* 1997;36:330-6.
30. Chia MC. The role of adhesion molecules in atherosclerosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998;35:573-602.
31. Kaul S, Heistad DD, Mugge A, Armstrong ML, Piegors DJ, López JA. Vascular responses to platelet activation in normal and atherosclerotic primates in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1991;11:1745-51.
32. Kaku B, Mizuno S, Ohsato K, Murakami T, Moriuchi I, Arai Y, et al. The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilation of the brachial artery. *Jpn Circ J* 1998;62:425-30.
33. Mannion TC, Vita JA, Keane JF, Benjamin EJ, Hunter L, Polak JF. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med* 1998;3:263-7.
34. Berry KL, Skyrme-Jones JA, Meredith IT. Occlusion cuff position is an important determinant of the time course and magnitude of human brachial artery flow-mediated vasodilation. *Clin Sci (Colch)* 2000;99:261-7.
35. Vogel RA, Corretti MC, Plotnik GD. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000;23:571-5.
36. Silber HA, Bluemke DA, Ouyang P, Du YP, Post WS, Lima JAC. The relationship between vascular wall shear stress and flow-mediated dilation: endothelial function assessed by phase-contrast magnetic resonance angiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1859-65.
37. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer DS, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
38. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Donald AE, Papacosta O, Lucas A, et al. Flow-mediated vasodilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation* 1997;96:2233-8.
39. Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JSA, Niinikoski H, Taskinen M, Irjala K, et al. Constantly low C-HDL-cholesterol concentration

Dalli E, et al. Dilatación mediada por flujo en varones sanos con factores de riesgo e IAM

- relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. *Atherosclerosis* 1999;147:133-8.
40. Kuhn FE, Mohler ER, Satler LF, Reagan K, Lu DY, Rackley CE. Effects of high-density lipoprotein on acetylcholine-induced coronary vasoreactivity. *Am J Cardiol* 1991;68:1425-30.
41. Simón A, Castro A, Kaski JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:211-7.
42. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolf G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:207-10.