

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

Vasodilatación de la arteria humeral dependiente del endotelio y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en una población adulta sana

TESIS Para optar el Título de: ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

AUTOR

GERMÁN VÍCTOR VALENZUELA RODRÍGUEZ

LIMA – PERÚ 2004

..	1
RESUMEN .	3
ABSTRACT .	5
INTRODUCCIÓN .	7
MATERIAL Y METODOS .	9
RESULTADOS ..	13
DISCUSION .	17
CONCLUSIONES ..	21
RECOMENDACIONES .	23
BIBLIOGRAFIA .	25
ANEXOS .	29

DEDICATORIA Dedicado a mis padres y a mis amigos

RESUMEN

Objetivo: Conocer la frecuencia de disfunción endotelial en adultos sanos mediante la evaluación doppler de la vasodilatación postoclusiva de la arteria humeral.

Diseño: Entre los meses de Abril y Setiembre del 2004, evaluamos prospectivamente a 150 individuos en el servicio de cardiología no invasiva del HNGAI. Se consideró una prueba anormal, aquella donde existió un porcentaje menor al 5 % de dilatación del valor basal de la arteria humeral. Concomitantemente se estudió la biometría sanguínea, niveles de glucosa en ayunas, perfil lipídico y niveles de homocisteína plasmáticos.

Resultados: Se encontró que 41 individuos (27.3%) tuvieron pruebas anormales sugestivas de disfunción endotelial. Los pacientes con endotelio disfuncionante fueron de la misma edad y del mismo sexo que aquellos sin esta característica pero tuvieron un mayor nivel de glicemia en ayunas y de homocisteína plasmática, así como un perfil de lípidos alterado. También se encontró que los pacientes con disfunción endotelial tuvieron un mayor porcentaje de antecedentes de Diabetes Mellitus 2 en familiares de primera línea.

Conclusiones: Se encontró que el 27.3% de individuos jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular, tuvieron pruebas anormales sugerentes de disfunción endotelial. Estos pacientes tuvieron alteración de sus parámetros bioquímicos así como un mayor porcentaje de antecedentes de Diabetes Mellitus 2 en familiares de primera línea. Recomendamos el seguimiento de las poblaciones en riesgo, empleando esta prueba

ABSTRACT

Objective: To know the frequency of endothelial dysfunction in adult-healthy individuals using the doppler assesment of post-oclusive vadodilation of brachial artery.

Design: Between April and September 2004, we evaluate prospectively 150 individuals in non-Invasive Cardiology Service of HNGAI. We consider an abnormal test if there was a percentage below than 5% in the vasodilation of brachial artery. We study biochemical parameters, glucose levels, levels of lipids and homocysteine levels too.

Results: We found 41 individuals (27.3%) with abnormal tests suggestive of endothelial dysfunction. This patients had the same age and sex than the other group without this characteristic, but had a higher level of glycaemia and homocysteine, and a different lipid profile. We found a higher percentage of history of Diabetes in first-line relatives in this group of patients.

Conclusions: We found that 27.3% of young individuals without cardiovascular risk factors had abnormal tests suggestive of endothelial dysfunction. This patients had an alteration of their biochemical parameters and a higher percentage of antecedents of type 2 Diabetes. We recomend the follow up of this populations in risk, using this test.

INTRODUCCIÓN

La disfunción endotelial representa la pérdida de la capacidad del endotelio para modular el tono vascular y para inhibir los procesos de agregación plaquetaria, adherencia de neutrófilos y de proliferación celular ¹⁸.

En 1980 Furchgott y Zawadzki demostraron la importancia del endotelio como modulador de la respuesta vasodilatadora sentando las bases para el desarrollo del conocimiento de las múltiples funciones biológicas de ella. Estas células endoteliales producen sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, la prostaciclina y la bradicinina, así como sustancias vasoconstrictoras como la endotelina ¹. Otras funciones importantes del endotelio son la intervención en el proceso de angiogénesis mediante la formación de factores de crecimiento que estimulan la proliferación del músculo liso, regulan la permeabilidad capilar, segregan sustancias causantes de la agregación y adhesión plaquetaria, actúan como mediadores de factores de coagulación y de factores fibrinolíticos, e intervienen en la respuesta del sistema inmunológico. ⁵

Está demostrado que una serie de factores de riesgo coronario como la dislipidemia, Hipertensión Arterial, tabaquismo, Diabetes así como los recientemente implicados como la homocisteína, radicales libres de oxígeno, infecciones crónicas, mecanismos inflamatorios y déficit estrogénico; son capaces de activar y/o lesionar las células endoteliales y así alterar sus múltiples funciones. ¹⁵

Ante los hechos, se estimuló la búsqueda de métodos no invasivos que pudieran sustituir a la angiografía en el estudio de la Disfunción Endotelial, ya que dicho método no estaría justificado en la investigación de alteraciones vasculares prematuras en sujetos

libres de síntomas.

Es así como en 1992 Celermajer y colaboradores, utilizaron por primera vez un método no invasivo para la evaluación de la disfunción endotelial en arterias periféricas, el cual se basaba en el uso de ultrasonidos, demostrando que la disfunción endotelial estaba presente en sujetos jóvenes con alto riesgo de padecer aterosclerosis, aún antes de que exista otra evidencia clínica.¹⁸

Posteriormente diferentes estudios, han validado dicha prueba¹⁸ no invasiva, confirmando una adecuada exactitud y reproductibilidad de sus resultados.

Con el empleo de ultrasonidos, lo que se busca es detectar los cambios de diámetro que se producen en la arteria braquial como respuesta a un estímulo que en condiciones fisiológicas, produce un aumento de la liberación de óxido nítrico. Este estímulo puede ser mecánico como el aumento de flujo sanguíneo dentro de las arterias, el cual puede producirse inflando un manguito de presión en el antebrazo, lo que provoca la oclusión temporal de la arteria humeral. Por medio del ultrasonido se mide el diámetro de la arteria braquial en situación basal, y luego se valora la respuesta de la arteria ante el incremento de flujo secundario a la oclusión. En arterias sanas, el incremento de flujo tras la oclusión causa dilatación de los vasos, por liberación de óxido nítrico "vasodilatación endotelio dependiente"; éste mecanismo, sin embargo, falla en presencia de disfunción endotelial.^{4,29}

Despierta gran interés disponer de una técnica no invasiva que nos permita conocer el estado endotelio vascular periférico y relacionarlo con la presencia de un estado aterosclerótico tanto de arterias periféricas como coronarias, además de servir de instrumento para el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad, aportando datos sobre su progresión y reversibilidad tras las adecuadas intervenciones terapéuticas.^{4,18}

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE LA INVESTIGACION:

Estudio prospectivo

POBLACION DE ESTUDIO Y MUESTRA

A) Area de estudio:

Estudio de la función endotelial mediante la evaluación de la vasodilatación de la arteria braquial en individuos adultos sanos.

B) Universo y muestra:

Criterios de Inclusión:

- 1.-Edad entre 18 y 40 años
- 2.-Reposo físico absoluto en las 24 horas anteriores a la evaluación
- 3.-Aceptación de participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

- 1.-Consumo de cualquier número de cigarrillos en los últimos 6 meses.
- 2.-Enfermedades crónicas:
 - Hipertensión Arterial.- 3 mediciones con valores de presión arterial por encima de 130/80 mmHg
 - Diabetes Mellitus.- glicemia en ayunas mayor a 126 mg%

-Perfil lipídico alterado.- colesterol total mayor a 240mg% y triglicéridos en sangre mayores a 200 mg%

-Enfermedad cardíaca o vascular.- por datos de anamnesis

-Insuficiencia Renal Crónica.-con creatinina mayor de 1.5mg %

-Infección por VIH-SIDA.- por datos de anamnesis

3.-Consumo de alcohol

4.-Enfermedades agudas concomitantes

5.-Fiebre en la semana previa al estudio

6.-Consumo de fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes, glucocorticoides, antineoplásicos, agentes psicoactivos, y broncodilatadores.

7.-Viaje fuera del departamento en los dos últimos años.(preferencialmente a las ciudades de la Sierra)

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

-Se seleccionaron aleatoriamente a 150 individuos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Para ello se emplearon criterios anamnésicos y criterios de laboratorio, obteniéndose una muestra de 3 cc de sangre venosa en cada paciente.

-El enrolamiento de los sujetos participantes se efectuó mediante avisos ubicados en los consultorios de Medicina Interna del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

-Dichos pacientes fueron evaluados desde el punto de vista laboratorial y luego se les realizó la evaluación de la función endotelial teniendo en cuenta los siguientes parámetros. La prueba fue realizada entre las 8.00 AM y 9.00 AM en un ambiente a temperatura ambiental, tranquilo, después de 10 minutos de reposo en posición supina. Las mujeres se encontraban entre el 6^{to} y el 15^{vo} día de su ciclo menstrual y no consumían anticonceptivos.

Descripción de la prueba.-

Se usó un transductor lineal de 7.5 MHz obteniéndose la imagen longitudinal de la arteria humeral antes y 1 minuto después de desinflar un manguito de presión colocado en el antebrazo previamente inflado a 50 mmHg por encima de la presión sistólica durante 5 minutos. La dilatación post-oclusiva (dependiente del endotelio) mayor del 5 % fue considerada como normal respecto al registro basal.

Un solo observador entrenado en la técnica fue el encargado de realizar todas las mediciones.

-Posteriormente se evaluaron los resultados de las siguientes pruebas de laboratorio:

-Glicemia en ayunas

-Perfil lipídico completo (ayuno de 12 horas)

-Niveles de homocisteína plasmáticos.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

-Los resultados obtenidos fueron comparados empleándose:

- Estadística descriptiva
- Pruebas de normalidad: Kolmogorov-Smirnow
- Pruebas para 2 muestras: T de Student o U de Mann Whitney según sea el caso
- Análisis de correlación entre variables usando métodos univariados y multivariados (análisis de correlación de Pearson y análisis de regresión mediante el método Stepwise)

RESULTADOS

Se definió como una respuesta anormal, aquella donde existió una dilatación mayor al 5% después del estímulo vasooclusivo, tomando como base el valor inicial del diámetro de la arteria humeral. Bajo esta premisa, 41 individuos tuvieron pruebas anormales (27.3%). Este grupo se comparó con el de individuos con hallazgos normales en cuanto a mediana de edad, sexo, media de hemoglobina, media del valor de glicemia en ayunas, mediana del colesterol total, media del colesterol HDL, mediana del colesterol LDL, media del valor de triglicéridos y mediana del valor de homocisteína plasmática. Tabla 2.

Ambos grupos difirieron para los valores de glicemia en ayunas, los cuales fueron mayores en el grupo con vasodilatación anormal, así como en los niveles de colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos los cuales fueron mayores también en el grupo con vasodilatación anormal de la arteria humeral. Sin embargo, el valor de colesterol HDL fue menor en el grupo de individuos con vasodilatación anormal de la arteria humeral sugestiva de disfunción endotelial.

Por otro lado, se estudiaron los niveles de homocisteína plasmáticos los cuales fueron comparativamente mayores en el grupo de individuos con disfunción endotelial

Tabla 1.- Prevalencia de hallazgos anormales de la vasodilatación de la arteria humeral dependiente del endotelio

Vasodilatación de la arteria humeral dependiente del endotelio y su relación con los factores de riesgo cardiovascular en una población adulta sana

Prueba	Número de casos	Porcentaje
Normal	109	72.7%
Anormal	41	27.3%
Total	150	100.0%

Tabla 2.-Variables clínicas y de laboratorio en pacientes con vasodilatación anormal de la arteria humeral dependiente del endotelio

Variable	Vasodilatación normal	Vasodilatación anormal
Edad en años	26 (10)	25 (9)
Sexo (M/F)	54/55	21/20
Hemoglobina g%	14.07 (0.70)	14.11 (0.60)
Glicemia en ayunas mg%	4.74 (0.62)	4.85 (0.64)*
Colesterol total mg	164 (23)	176 (34)**
Colesterol HDL mg	43.61 (7.51)	41.24 (7.43)*
Colesterol LDL mg	108 (8)	110 (11)**
Triglicéridos mg	111.11 (18.14)	119.31 (15.41)*
Homocisteína umol/lit	8 (3)	9.5 (2.95)**

*p<0.05 para diferencia de medias

**p<0.05 para diferencia de medianas

También se estudiaron los antecedentes familiares de primera línea de Diabetes Mellitus en toda la población, estableciéndose dos nuevos grupos: el grupo con antecedente familiar de Diabetes Mellitus 2 y el grupo sin este antecedente. Al compararse estas subpoblaciones de acuerdo a los hallazgos de la prueba de vasodilatación post-oclusiva de la arteria humeral, se encontró que existía una relación estadísticamente significativa entre los antecedentes familiares de Diabetes Mellitus y el hecho de tener disfunción endotelial. Tabla 3.

Tabla 3.-Antecedentes familiares de Diabetes Mellitus en pacientes con vasodilatación anormal de la arteria humeral dependiente del endotelio

	Vasodilatación normal	Vasodilatación anormal
Con antecedente	34	31
Sin antecedente	75	10

Odds ratio: 0.15 (0.06-0.35)

Chi cuadrado: 23.94 (p<0.005)

La respuesta normal a la oclusión del antebrazo con el manguito de presión, debería ser un incremento del diámetro basal de la arteria humeral. En los individuos con

endotelio disfuncionante, la respuesta predominante fue la ausencia de cambios en el diámetro basal de la arteria humeral (60.9%), aún cuando un porcentaje menor de individuos tuvieron una dilatación menor al 5%. En sólo 1 caso (0.24%) se encontró una respuesta paradójica, la cual se manifestó por la vasoconstricción de la arteria humeral.

Tabla 4

Tabla 4.- Porcentaje de vasodilatación de la arteria humeral en pacientes con hallazgos sugestivos de disfunción endotelial.

% de vasodilatación	Número	Porcentaje
Vasoconstricción	1	0.24%
No cambios	25	60.9%
0-3%	2	0.48%
3-5%	14	34.1%
Total	41	100.0%

Finalmente se empleó el análisis de regresión logística para determinar la interacción de las diferentes variables con la presencia o ausencia de disfunción endotelial. Ingresaron a la ecuación las variables: edad, sexo, nivel de colesterol total, nivel de colesterol HDL, nivel de colesterol LDL, triglicéridos, nivel de glicemia en ayunas, nivel de homocisteína plasmática y presencia de antecedentes de Diabetes en familiares de primera línea. Sin embargo, la única variable que se asoció a la presencia de disfunción endotelial fue la presencia de antecedentes de Diabetes. (estadístico de Wald= 12.81, $p < 0.005$), y el modelo de la ecuación fue capaz de predecir este fenómeno en un 80% de casos.

DISCUSION

La capacidad de los vasos sanguíneos para responder a estímulos físicos o químicos en la luz, les confiere la habilidad de autorregular su tono, ajustando el flujo sanguíneo y su distribución, en respuesta a los cambios en el medio local.

Muchos vasos sanguíneos responden a un incremento de su flujo, o más precisamente al estrés endotelial por dilatación. Este fenómeno ha sido designado como dilatación mediada por flujo donde el mediador más importante es el NO.⁴⁻⁷

Los mecanismos precisos para la detección aguda de las fuerzas de estiramiento y la subsecuente transducción de señales que modulan el tono vasomotor no están completamente entendidas. Las membranas de las células endoteliales contienen canales iónicos especializados, como los canales de calcio activados por potasio, los que se abren en respuesta a las fuerzas de estiramiento. Al abrirse los canales de potasio, ocurre una hiperpolarización de la célula, incrementando la fuerza de transporte para la entrada de calcio. El calcio activa una enzima, la sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS), y la subsecuente generación de NO parece contribuir a la dilatación mediada por flujo.^{18,29,33}

Para crear un estímulo de flujo en la arteria braquial, el manguito de un manómetro de presión arterial, es colocado por encima de la fosa antecubital ó en el antebrazo. Una imagen en reposo es obtenida y el flujo sanguíneo es estimado por la señal de la velocidad estimada en el doppler pulsado, obtenida del volumen de muestra de la arteria. Después, se realiza la oclusión arteriar al inflar el manguito con una presión suprasistólica (típicamente 50mmHg por encima de la presión sistólica). Esto causa isquemia y

consecuente dilatación de la resistencia de los vasos por mecanismos autoregulatorios. Luego se desinfla el manguito y se crea un estado breve de alto flujo (hiperemia reactiva) para acomodar a los vasos de resistencia que se encuentran dilatados. La imagen longitudinal de la arteria es registrada continuamente entre los 30 segundos y los 2 minutos después de desinflar el manguito. Finalmente se evalúan las dimensiones pre y post-oclusivas.^{18,29}

Los protocolos de evaluación actuales en algunos centros incluyen la administración de 400 ug de nitroglicerina sublingual después de 15 minutos de la evaluación anterior. Se considera a la primera medición como una medición de la vasodilatación de la arteria humeral endotelio dependiente, y a ésta como una vasodilatación endotelio independiente.¹

Algunos trabajos han demostrado que la disfunción endotelial podría anteceder a la aparición de Diabetes tipo 2.

King y colaboradores, demostraron que los defectos en la vía de la fosfatidil-inositol-quinasa podrían explicar la concurrencia del síndrome de resistencia a la insulina y la disminuída biodisponibilidad del NO en ratas. El reto para los científicos es determinar si defectos similares ocurren en humanos.⁵

Por otro lado, Leeson y colaboradores, estudiaron la dilatación mediada por flujo en niños escolares entre 9 y 11 años de edad, observando una correlación positiva con el peso al nacer. La presión sanguínea, la glucosa plasmática y lípidos plasmáticos no mostraron diferencias entre niños con bajo peso al nacer y aquellos con alto peso al nacer, excepto por una pequeña reducción en el colesterol HDL en el primer grupo. También Martín y Norman describieron la alteración en la vasodilatación endotelial en niños con bajo peso al nacer comparados con niños de peso normal, a los 3 días de nacidos.⁵

También Anastasiou demostró alteraciones en la función endotelial en un grupo de mujeres con diabetes gestacional, comparado con un grupo de mujeres con normoglicemia durante la gestación.^{5,6}

La diabetes tipo 2 (no dependiente de Insulina) está asociada con complicaciones micro y macrovasculares. La epidemiología de esos dos tipos de complicaciones difiere. En particular, mientras el grado de hiperglicemia y la duración de la diabetes han sido consistentemente asociadas con el riesgo de complicaciones microvasculares, las mismas relaciones no han sido demostradas consistentemente en el caso de las complicaciones macrovasculares. Una explicación para esta discrepancia podría ser que los disturbios metabólicos durante el estado prediabético contribuyen a las complicaciones macrovasculares pero no a las microvasculares. Hay razones teóricas para pensar que la Diabetes tipo 2, es precedida de un largo período (algunas décadas) de hiperinsulinemia y éste puede variar de acuerdo a la población estudiada. Más aún la hiperinsulinemia puede contribuir al incremento de riesgo cardiovascular, por sus efectos directos en la pared arterial y por condicionar hiperlipidemia e hipertensión arterial.^{4,10,19}

Hace algunos años se decía que era difícil confirmar la “hipótesis del reloj” por no existir marcadores definitivos para el período de prediabetes. Sin embargo, hoy sabemos

que la disfunción del endotelio podría ubicarnos en el contexto de dicho período.²⁻⁷

En nuestro estudio se evaluó una población de adultos jóvenes sanos mediante la dilatación vasooclusiva de la arteria humeral endotelio dependiente, es decir aquella vasodilatación que era producida sin la estimulación exógena de fármacos, predominantemente aquellos del grupo de los nitritos.

La población de individuos con respuesta anormal en la vasodilatación postoclusiva de la arteria humeral tuvo notables diferencias laboratoriales con el grupo de individuos con respuesta normal en dicha prueba. Así, este grupo tuvo niveles elevados de glucosa en ayunas, niveles elevados de colesterol y triglicéridos así como niveles elevados de homocisteína plasmática, los cuales se relacionarían con un endotelio más aterogénico que el grupo de individuos con respuesta normal.

La frecuencia de disfunción endotelial considerando estos parámetros fue de 27.3%, mayor en el grupo de individuos con antecedentes familiares de Diabetes Mellitus 2. Esta diferencia porcentual, estableció diferencias estadísticamente significativas entre grupos de individuos con y sin antecedente de diabetes.

En los últimos cinco años se ha registrado un incremento del número de reportes a nivel mundial, referidos a la función del endotelio y su relación con algunos factores de riesgo cardiovascular, dentro de ellos la Diabetes.^{4,5,8}

Papaioannou, evaluó a 143 pacientes con Diabetes Mellitus 2 y estudió la relación entre la vasodilatación de la arteria humeral endotelio dependiente y la presencia o ausencia de microalbuminuria. La población estudiada fue de 60 años en promedio, donde fundamentalmente se encontró que la presencia de microalbuminuria es un predictor independiente de la disfunción del endotelio.⁸

Enrique Caballero y colaboradores, estudiaron también la vasodilatación endotelial pero estimulada por acetil colina exógena. A pesar de que de este modo se evalúa la vasodilatación independiente del endotelio (mediada por fármacos), se evaluaron a 143 individuos los cuales fueron divididos en 4 grupos: individuos con diabetes pero sin complicaciones vasculares, individuos con intolerancia a la glucosa, individuos sin intolerancia a la glucosa ni diabetes pero con factores de riesgo para ésta e individuos sanos sin antecedentes de riesgo. Al compararse los 3 primeros grupos con el grupo de individuos sanos, se encontraron respuestas alteradas en la vasodilatación de la arteria humeral, así como niveles elevados de reactantes de fase aguda y moléculas de adhesión endotelial en estos grupos.² Este trabajo muestra que las alteraciones del endotelio ocurren muy precozmente en individuos diabéticos sin complicaciones vasculares, con intolerancia a la glucosa, pero inclusive en aquellos que sólo tienen la carga hereditaria para desarrollar Diabetes en el futuro. Este reporte tiene resultados similares con el nuestro, pero se debe tener en consideración que nosotros evaluamos exclusivamente la vasodilatación de la arteria humeral después de un estrés vasooclusivo, intentando reproducir fenómenos directamente dependientes de la función endotelial.^{10, 26-28}

Vehkavaara encontró también en 17 adultos jóvenes con intolerancia a la glucosa comparados con 12 adultos jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular conocidos, una alteración en la vasodilatación independiente del endotelio (mediada por la administración

de acetil colina exógena), la cual fue significativamente menor en los individuos con niveles de glucosa alterados, como reflejo de una alteración precoz de la función endotelial de éstos.⁶ Del mismo modo, Makimattila ha evaluado las alteraciones en la función endotelial pero en adultos jóvenes con Diabetes Mellitus 2 y su relación con el incremento de los niveles de colesterol LDL y LDL oxidado. Algunos reportes a nivel mundial, han evaluado las alteraciones de la función endotelial en niños con Diabetes tipo 1, así como en niños con obesidad, encontrando resultados similares.^{10-14,17-23,26-28}

Una especial consideración merece el hecho de que la evaluación de la función endotelial debe hacerse en individuos que no han sido sometidos a ningún estrés ni físico ni farmacológico, toda vez que el consumo de tabaco, café, ejercicio físico intenso, consumo de fármacos con efectos sobre el endotelio así como el estrés mental, pueden condicionar sesgos en la obtención de los resultados cualitativos y cuantitativos de la vasodilatación endotelio dependiente y endotelio independiente.^{9,18,29-34}

CONCLUSIONES

1-La prevalencia de hallazgos anormales de la vasodilatación de la arteria humeral mediada por flujo, en una población adulta sana fue 27.3%

2-Los pacientes con vasodilatación anormal de la arteria humeral tuvieron al ser comparados con los individuos con vasodilatación normal, un mayor nivel de glucosa en ayunas, niveles mayores de colesterol total, LDL, triglicéridos y homocisteína plasmática, así como un menor nivel de colesterol HDL:

3-Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el antecedente familiar de Diabetes Meliitus en primera línea y los hallazgos anormales de la vasodilatación de la arteria humeral sugerentes de disfunción endotelial.

4-El patrón anormal predominante de la vasodilatación de la arteria humeral mediada por flujo fue la ausencia de cambios en las dimensiones pre y post oclusivas de dicha arteria. Este hallazgo se presentó en el 60.9%

RECOMENDACIONES

La evaluación de la función endotelial mediante métodos no invasivos debe realizarse en poblaciones con factores de riesgo cardiovascular. El método de la vasodilatación post oclusiva de la arteria humeral endotelio dependiente, es un método inocuo, accesible, poco costoso y altamente específico. Este método puede utilizarse también para valorar la evolución de la función endotelial en el tiempo, es decir después de haber sometido a los individuos a tratamientos farmacológicos o no farmacológicos.

Respecto a este punto se han realizado y se siguen realizando intervenciones a nivel mundial con el empleo de una dieta adecuada, uso de estatinas, antioxidantes y más recientemente con el empleo de tiazolidinedionas.

Sin embargo, nuestra mayor aspiración deberá ser la evaluación de la función endotelial en individuos adolescentes o jóvenes con antecedentes familiares o que posean algún factor de riesgo cardiovascular, o la carga hereditaria para éstos inclusive tal como ha sido realizado en el presente trabajo, pero a mayor escala y con la colaboración de el seguro social de salud, la empresa privada, las organizaciones gubernamentales; con la finalidad de prevenir las devastadoras complicaciones del proceso aterosclerótico, más aun si la Diabetes como factor de riesgo cardiovascular está presente.

BIBLIOGRAFIA

- Aeschlimann SE, Mitchell CKC, Korcarz CE. Ultrasound brachial artery reactivity testing: technical considerations. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 697-9
- Caballero A.E., Arora S., Saouaf R., Lim S.C., Smakowski P., Park J.Y., King G.L. et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1856-1862.
- Chávez Sancho N, Infante-Linares D, Ríos Mauricio JJ. Efecto de la simvastatina en la disfunción endotelial en pacientes con dislipidemia. *Revista Peruana de Cardiología* 2004; 1: 19-28.
- Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction: a clinical perspective. *Endocrine Reviews* 2001; 22:36-52.
- Tooke J.E., Lay K. Endotheliopathy precedes type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2047-2049.
- Vehkavaara S., Seppala-Lindroos A., Westerbacka J., Groop P.H., Yki-Jarvinen H. In vivo Endothelial Dysfunction characterizes patients with impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 1999; 22: 2055-2060.
- Makimattila S., Liu M.L., Vakkilainen J., Schelenzka A., Lahdenperá S., Syvanne M., Mantysaari M. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 Diabetes. Relation to LDL size, oxidized LDL, and antioxidants. *Diabetes Care* 1999; 22: 973-981.

- Papaioannou GI, Seip RL, Grey NJ, Katten D, Taylor A, Inzucchi SE, Young LH, et al. Brachial artery reactivity in asymptomatic patients with type 2 Diabetes Mellitus and microalbuminuria. *Am J Cardiol* 2004;94:294-299.
- García Fernández R., García J., Concepción A., Peix A., García-Barreto D. Disfunción endotelial en cardiólogos tras una guardia médica. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 1202-1204.
- Edelstein S.L., Knowler W.C, Bain R.P, Andres R., Barrett-Connor E.L., Dowse G.K., Haffner S.M. et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM. An analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997; 46: 701-710.
- Romano M., Pomilio M, Vigneri S, Falco A., Lelli P, Chiarelli F, Davi G. Endothelial perturbation in children and adolescents with type 1 Diabetes. Association with markers of the inflammatory reaction. *Diabetes Care* 2001; 24:1674-1678.
- Rosenbloom A.L., Joe J.R., Young R.S., Winter W.E. Emerging epidemic of type 2 Diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 22:345-354.
- Treviño R.P., Marshall R.M., Hale D.E., Rodríguez R., Baker G., Gómez J. Diabetes risk factors in low-income Mexican-American children. *Diabetes Care* 1999; 22: 202-207.
- Hillier T.A., Pedula K.L. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 Diabetes. The relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care* 2001; 24: 1522-1527.
- Hofmann M.A., Kohl B., Zumbach M.S., Borcea V., Bierhaus A., Henkels M., Amiral J., et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:841-848.
- Meigs J.B., Jacques P.F., Selhub J., Singer D.E., Natham D.M., Rifal N., D'Agostino R.B., et al. Fasting plasma homocysteine levels in the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 1403-1410.
- Ortiz-Hernández L. Evaluación nutricional en adolescentes. Composición Corporal. *Rev Med IMSS* 2002; 40:223-232.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I, Sullivan I.D., Lloyd J.K., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115.
- Young-Hyman D., Schlundt D.G., Herman L., De Luca F., Counts D. Evaluation of the Insulin Resistance Syndrome in 5- to 10-Year-Old Overweight/Obese African-American Children. *Diabetes Care* 2001; 24:1359-1364.
- Icks A., Rosenbauer J., Holl R.W., Grabert M., Rathmann W., Giani G. Hospitalization among diabetic children and adolescents and the general population in Germany. *Diabetes Care* 2001; 24:435-440.
- McKeown N.M., Meigs J.B., Liu S., Wilson P. WF. , Jacques P.F. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:390-398.
- Lawlor D.A., Davey-Smith G., Ebrahim S. Birth weight of offspring and insulin resistance in late adulthood: cross sectional survey. *BMJ* 2002; 325:1-4.
- Manderson J.G., Mullan B., Patterson C.C., Hadden D.R., Traub A.I., McCance D.R.

-
- Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia* 2002; 45:991-996.
- Stec J.J., Silberhatz H., Tofler G.H., Matheney T.H., Sutherland P., Lipinska I., Massaro J.M., et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000; 203:1634-1638.
- Posch K., Simecek S., Wascher T.C., Jurgens G., Baumgartner-Parzer S., Kostner G.M. et al. Glycated low-density lipoprotein attenuates shear stress-induced nitric oxid synthesis by inhibition of shear stress-activated L-arginine uptake in endothelial cells. *Diabetes* 1999; 48: 1331-1337.
- Rudberg S., Stattin E.L., Dahlquist G. Familial and perinatal risk factors for micro- and macroalbuminuria in young IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 1121-1126.
- Bo S., Cavallo-Perin P., Scaglione L., Pagano G. Heritability of cardiovascular risk paramers in subjects with increased susceptibility to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1997; 34: 280-284.
- Vestbo E., Damsgaard E.M., Froland A., Mogensen C.E. Birth weight and cardiovascular risk factors in an epidemiological study. *Diabetologia* 1996; 39: 1598-1602.
- Correti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M.A., Deanfield J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:257-265.
- Laurent S., Lacolley P., Brunell P., Laloux B., Pannier B., Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am. J. Physiol* 1990; 258:H1004-H1011.
- Corretti M.C., Plotnick G.D., Vogel R.A. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilation using high-frequency ultrasound. *Am.J.Physiol* 1995; 268: H1397-H1404.
- Miura H., Wachtel R.E., Liu Y. Loberiza F., Saito T., Miura M, Gutterman D.D. Flow-induced dilation of human coronary arterioles. *Circulation* 2001; 103:1992-1998.
- Joannides R., Haefeli W.E., Linder L., Richard V., Bakkali E-H., Thuillez C., Luscher T.F. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-1319.
- Anderson E.A., Mark A.L. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989; 79:93-100.

ANEXOS

A) Ficha Clínica

Código _____

HC _____

Edad ____ (años)

Sexo ____ (M/F)

Antecedentes Familiares de DM (S/N)

Exámenes Auxiliares

Test de dilatación de la arteria braquial _____

% de dilatación de la arteria braquial ____

Glicemia en ayunas _____mg%

Hemoglobina ____ g%

Perfil de lípidos

Colesterol Total _____ mg

Colesterol HDL _____ mg

Colesterol VLDL _____ mg

Colesterol LDL _____ mg

Triglicéridos _____mg

Homocisteína plasmática _____ umol/l

HNGAI-ESSALUD

B) Consentimiento Informado

Usted está invitado a participar en un estudio cuyo objetivo es evaluar la función del sistema endotelial en personas aparentemente sanas. El endotelio es el sistema que reviste a todos los vasos sanguíneos y su alteración está relacionada con enfermedades severas como Diabetes, Infartos Cardíacos, entre otras. Por otro lado, evaluaremos también los niveles de grasas de su sangre mediante un Perfil lipídico y su metabolismo de los azúcares mediante una prueba de tolerancia a la glucosa.

Si decide participar le haremos una evaluación completa, la misma que no se efectúa de manera rutinaria en individuos sanos fundamentalmente por la escasa disponibilidad de recursos. Dicha evaluación incluirá unas pruebas de sangre para conocer los niveles de grasa (perfil lipídico) y las alteraciones en el metabolismo de los azúcares (glicemia en ayunas), así como evaluación ecográfica, la cual es un examen que se efectúa al frotar un aparato de plástico (transductor) sobre el brazo, visualizando los cambios después de la oclusión mecánica de éste por un período menor a un minuto, para el caso de la función de su sistema endotelial. Estos procedimientos **gratuitos**, permitirán **predecir el estado de las arterias de su corazón**, así como **detectar** o **descartar** otras enfermedades.

Usted obtendrá los resultados sin ningún costo. Los resultados serán mantenidos confidencialmente. Sólo usted sabrá los resultados de la prueba. Si tuviera alguna pregunta consulte con su médico tratante o con el **Dr. Germán Valenzuela Rodríguez llamando al teléfono 9-995-3507** . Recuerde que como voluntario a nuestro estudio usted tiene muchos derechos. Estos derechos incluyen:

- Estar informado acerca del propósito del estudio
- Haber recibido información sobre el tipo de procedimiento
- Ser aconsejado medicamente sobre alguna enfermedad, una vez que haya recibido los resultados.
- Tener la oportunidad de hacer cualquier pregunta acerca de la investigación
- Tener la oportunidad de aceptar ser voluntario en el estudio sin uso de coerción o fuerza, o negarse al mismo sin que se afecte su cuidado médico.

Yo, _____ con mi firma o huella digital indico que he leído esta información, he decidido participar en este estudio voluntariamente y se me ha otorgado una copia de este consentimiento.

Firma del voluntario Huella digital

HNGAI, ___ de _____ del 2004