

Patrón temporal de la velocidad de la onda del pulso en la hiperemia reactiva braquial

Sebastián Graf^{1,2}, Matías J. Valero¹, Damián Craiem^{1,2}, Juan Torrado³, Yanina Zócalo³, Gabriela Valls³, Daniel Bía³, Ricardo L. Armentano¹

¹Universidad Favaloro, FICEN; ²CONICET. Argentina; ³UdelaR, Fac Med. Uruguay

Resumen—La función endotelial puede ser evaluada no-invasivamente mediante ultrasonido, analizando el cambio del diámetro braquial en respuesta a una isquemia transitoria en el antebrazo. Proponemos una nueva técnica basada en el mismo principio, pero analizando el registro continuo de la velocidad de la onda del pulso carótida-radial (VOP) en lugar del diámetro. Se midió la VOP en 10 sujetos sanos de 22±2 años antes y después de una oclusión de 5 minutos del antebrazo. A los 59±31 segundos de liberado el manguito la VOP disminuyó 21±9% con respecto al estado basal, reestabliéndose el mismo a los 533±65 segundos. No se observaron cambios significativos en la presión arterial. Al realizar el estudio nuevamente una hora más tarde en 5 individuos, se obtuvo un coeficiente de repetibilidad del 4.8%. En conclusión, mediante el análisis latido a latido de la VOP carótida-radial fue posible caracterizar perfiles temporales y analizar los cambios agudos en los mismos en respuesta a una hiperemia reactiva. Los resultados encontrados muestran que la técnica presenta una alta sensibilidad y repetibilidad.

Palabras clave— Función endotelial, análisis latido a latido, tiempo de tránsito carótido-radial.

I. INTRODUCCIÓN

El endotelio vascular es un gran órgano parácrino que segrega numerosos factores que regulan el tono vascular, el crecimiento celular, las interacciones leucocitarias y la trombogénesis. El endotelio sensa y responde ante diversos estímulos internos y externos a través de complejos receptores de membrana y mecanismos de transducción de señales, llevando a la síntesis y liberación de varias sustancias vasoactivas, trombo reguladoras y factores de crecimiento. El normal funcionamiento del endotelio se ve alterado por numerosas causas, tales como el tabaco, la hipertensión arterial y la diabetes. Se sabe que la disfunción endotelial juega un papel importante en la aterogénesis [1], [2] y en la reducción de la eficiencia circulatoria [3], [4].

La función endotelial puede ser evaluada no-invasivamente en la arteria braquial, a partir de una técnica conocida como vasodilatación mediada por el flujo (DMF) [5]-[8]. Básicamente, consiste en analizar las imágenes de ultrasonido de la arteria braquial, antes (basal) y durante una hiperemia inducida por la oclusión y liberación de un manguito neumático colocado en el antebrazo. El aumento de flujo post isquemia induce la liberación de óxido nítrico (NO) en dicha arteria, resultando en una vasodilatación local. La DMF es estimada como el porcentaje de cambio entre el máximo diámetro alcanzado durante la hiperemia con respecto al diámetro basal. A pesar de su difundido uso, se trata de un método costoso y críticamente dependiente de las habilidades del operador, tornándose limitada su aplicación en la clínica diaria [8], [9].

La velocidad de la onda de pulso (VOP), inversamente relacionada con la distensibilidad arterial, ha adquirido mucho interés en los años recientes, como una medida de la rigidez de las arterias de conducción. La distensibilidad arterial, sin embargo, es influenciada tanto por cambios estructurales crónicos en la pared arterial, como por cambios dinámicos en el tono del músculo liso vascular. Ha sido demostrado que la VOP está fuertemente influenciada por la liberación de NO [10], [11]. Por lo tanto, la VOP podría ser utilizada también para analizar los cambios agudos en el tono del músculo liso vascular.

En este trabajo proponemos analizar el uso de la VOP carótida-radial, como una herramienta para evaluar la dinámica endotelial, utilizando el concepto básico de la dilatación mediada por el flujo. Este enfoque permitiría evaluar la disfunción endotelial, de una manera independiente del operador y utilizando dispositivos de bajo costo muy difundidos. Los objetivos del presente trabajo son: 1) caracterizar el perfil temporal de la VOP carótida-radial latido a latido en respuesta a una isquemia transitoria en el antebrazo y 2) analizar la repetibilidad de la técnica propuesta.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Sujetos

Diez estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República del Uruguay, en buen estado de salud (6 mujeres) de 22±2 años de edad, con un peso de 64±19 Kg y una altura de 1.7±0.1 m fueron invitados y aceptaron participar en el estudio no invasivo. Las mediciones fueron realizadas por la mañana en una habitación con la temperatura controlada entre 21-23 °C. A los estudiantes se les prohibió la ingesta de alcohol, cafeína y vitamina C, así como la realización de actividad física antes del estudio. El protocolo fue aprobado por el comité de ética y todos los participantes firmaron el consentimiento pertinente.

B. Protocolo del estudio y mediciones

Todos los procedimientos cumplieron con el consenso internacional para evaluar la función endotelial a través de la DMF [12]. Los sujetos permanecieron recostados por 15 minutos antes de comenzar el estudio. La presión arterial fue medida con un esfigmomanómetro en el brazo derecho, cada 2 minutos a lo largo de todo el estudio, registrando la presión sistólica (PS) y la presión diastólica (PD). Un manguito neumático fue ubicado en el antebrazo izquierdo para inducir una isquemia transitoria de 5 minutos (ver Fig. 1).

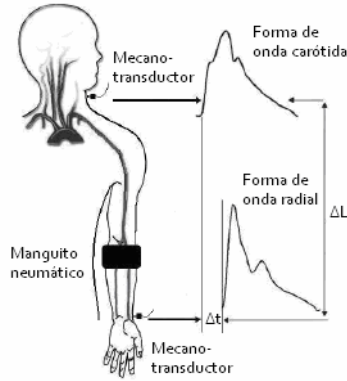


Fig. 1: Esquema del instrumental empleado al realizar la isquemia transitoria (manguito neumático) y la medición de la velocidad de onda de pulso carótida-radial (mecano-transductores).

La VOP carótida-radial fue medida utilizando mecano-transductores apoyados simultáneamente sobre la piel en las arterias carótidas y radiales izquierdas (ver Fig.1) utilizando un dispositivo similar al descrito anteriormente [13]. Una vez finalizado cada estudio, las señales fueron analizadas utilizando un software previamente desarrollado en nuestro laboratorio que permite el cálculo de la VOP latido a latido [13]. La VOP se obtuvo a partir del cociente entre la distancia que separa a los sensores (ΔL) y el desfase temporal (Δt) existente entre las señales de presión carótida y radial. Los registros de la VOP que se obtuvieron fueron: antes del inflado del manguito (estado basal) y después del desinflado del mismo por 10 minutos (estado post-oclusión).

A un subgrupo de 5 individuos elegidos al azar se le realizó nuevamente el estudio 1 hora más tarde, bajo las mismas condiciones, para analizar la repetibilidad de la técnica. Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo operador entrenado.

C. Análisis de datos

Para analizar la dinámica endotelial, se cuantificó la reducción relativa de la VOP carótida-radial en hiperemia reactiva (VOP_{HR}), como:

$$VOP_{HR} = \frac{VOP_{Basal} - VOP_{Min}}{VOP_{Basal}} \cdot 100 \quad (1)$$

donde VOP_{Basal} representa la VOP promedio de al menos 10 latidos correspondientes al registro basal previo a la oclusión y VOP_{Min} el mínimo valor de VOP alcanzado durante la hiperemia. Para analizar la evolución temporal de la VOP carótida-radial, luego de la isquemia transitoria, se normalizó la respuesta de la arteria de cada sujeto, con respecto a su valor basal.

Para el estudio de repetibilidad se calculó el coeficiente de repetibilidad (CR) a partir de la diferencia absoluta (D_i) entre los $n=5$ valores de VOP_{HR} obtenidos en el estudio 1 y 2, como:

$$CR = 2 \cdot \sqrt{\left(\sum D_i^2 / n\right)}$$

También se evaluó el coeficiente de variación (CV) como el cociente entre el desvío estándar de las dos mediciones sobre la media.

Los datos se expresan como media \pm desvío estándar. La comparación entre las variables fue analizada mediante el test t de Student apareado o ANOVA según corresponda. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

III. RESULTADOS

El valor encontrado de PS y PD en estado basal fue de 118 ± 11 y 74 ± 9 mmHg respectivamente. No se observaron cambios significativos en la PS y la PD entre los registros en estado basal, oclusión y post-oclusión. La Fig. 2 muestra el perfil temporal de la VOP carótida-radial normalizada con respecto al valor basal de cada estudiante, para todo el grupo estudiado. El tiempo inicial del perfil es el instante en que el manguito es desinflado y el primer latido radial es visualizado. El tiempo mínimo (t_{min}), calculado como el tiempo al cual la VOP es igual a VOP_{Min} luego de la hiperemia reactiva, fue de 59 ± 31 segundos. Por su parte el tiempo de recuperación (t_{rec}), calculado como el tiempo al cual la VOP llega a un máximo, por lo menos a un 5% del valor basal, fue de 533 ± 65 segundos. El valor de VOP_{Min} fue significativamente menor que el de VOP_{Basal} (664 ± 137 vs. 830 ± 107 cm/s; $p < 0.05$). El porcentaje de cambio de la VOP durante la hiperemia con respecto al estado basal fue de $VOP_{HR} = 20.7 \pm 9.2$ %.

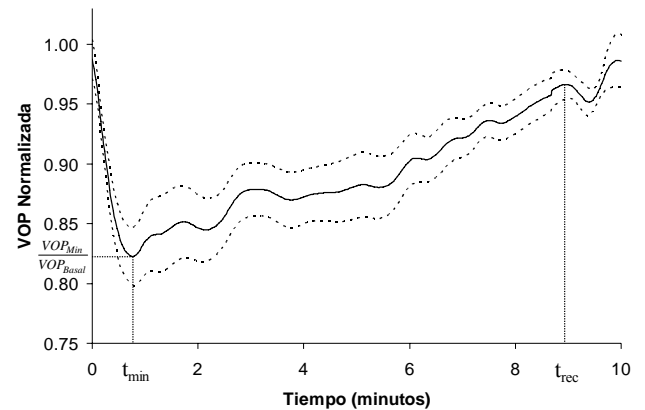


Fig. 2: Perfil temporal promedio de la VOP carótida-radial, normalizada con respecto al valor basal, calculada durante 10 minutos luego de la isquemia transitoria, para los 10 sujetos. Línea continua: promedio. Línea punteada: error estándar de la media.

Los valores individuales obtenidos antes y después de la isquemia transitoria, reflejados en las mediciones de VOP, se muestran en la Tabla I.

TABLA I

PARAMETROS DERIVADOS DE LA VOP CARÓTIDA-RADIAL ANTES Y DESPUÉS DE LA ISQUEMIA TRANSITORIA.

SUJETO	VOP_{Basal} (cm/seg)	VOP_{Min} (cm/seg)	VOP_{HR} (%)	t_{min} (seg)	t_{rec} (seg)
1	860 \pm 41	715	16.9	47	609
2	850 \pm 37	734	13.6	42	612
3	784 \pm 34	679	13.4	46	508
4	620 \pm 10	399	35.6	98	540
5	897 \pm 18	613	31.7	37	512
6	979 \pm 45	854	12.8	129	468
7	949 \pm 25	769	19.0	55	526
8	795 \pm 20	654	17.7	27	404
9	716 \pm 33	476	33.5	57	597
10	858 \pm 29	748	12.8	51	552

No hubo cambios significativos en la PS y la PD, ni en la frecuencia cardiaca entre los dos estudios considerados para la prueba de repetibilidad, asegurando que la dinámica endotelial fue evaluada en condiciones hemodinámicas estables. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre la VOP_{HR} del estudio 1 (VOP_{1HR}=15.1±2.7 %) y la del estudio 2 (VOP_{2HR}=14.1±2.3 %). El coeficiente de repetibilidad encontrado fue de 4.8% y el CV de 9.7%. Los valores individuales para el subgrupo de 5 sujetos a los que se les hizo el estudio de repetibilidad, se muestran en la Tabla II.

TABLA II
RESULTADOS DEL ESTUDIO DE REPETIBILIDAD.

SUJETO	VOP _{1HR} (%)	VOP _{2HR} (%)
1	16.9	16.2
2	13.6	12.8
3	13.4	16.1
6	12.8	10.9
7	19.0	14.9

En la Fig. 3 se muestran los perfiles de la VOP carótida-radial de un sujeto, normalizados con respecto al valor basal, tanto para la primera medición como para la segunda realizada una hora más tarde. Se observa que las dos evoluciones temporales de la VOP presentan la misma tendencia, es decir llegan a un mínimo alrededor del minuto, con una disminución relativa al valor basal muy similar y luego comienzan a aumentar para recuperar su magnitud inicial.

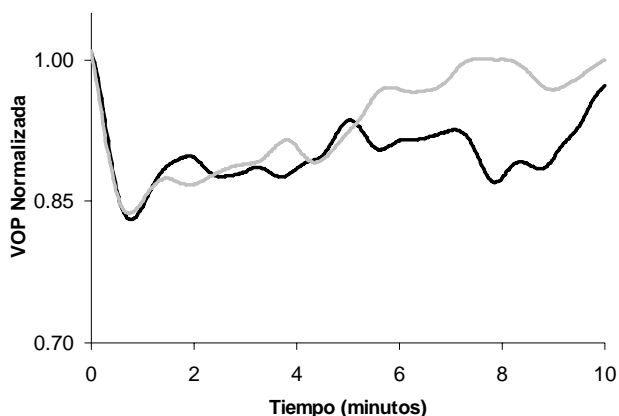


Fig. 3: Resultado del estudio de repetibilidad. Respuesta de la VOP carótida-radial, normalizada con respecto al valor basal calculada durante 10 minutos luego de la isquemia transitoria, para un sujeto. Negro: primera medición. Gris: segunda medición, a la hora.

IV. DISCUSIÓN

En este trabajo se presenta una metodología no invasiva tendiente a evaluar la dinámica endotelial. Dicha técnica, se basa en la medición latido a latido de la velocidad de la onda del pulso carótida-radial, antes y durante la hiperemia inducida por la oclusión y liberación de un manguito colocado en el antebrazo.

A partir del análisis de los perfiles temporales de la VOP carótida-radial latido a latido, se observa una clara disminución de la VOP durante la hiperemia con respecto a su nivel basal, y una posterior recuperación al cabo de varios minutos. A partir de la relación de Moens Korteweg,

es posible relacionar el cuadrado de la velocidad de la onda del pulso, directamente con el producto del módulo elástico y el espesor parietal, e inversamente con el producto del diámetro arterial y la densidad de la sangre [13]. Por lo tanto, la disminución aguda de la VOP que se observa durante la hiperemia estaría relacionada mayoritariamente a un aumento del diámetro y/o una disminución del módulo elástico. En este sentido, se demostró que la activación local del músculo liso vascular con nitroglicerina, provoca aumentos isobáricos del diámetro y una disminución isobárica del módulo elástico [14]. El porcentaje de cambio entre VOP_{Min} alcanzado durante la hiperemia con respecto al estado basal que encontramos, es del orden del 21%. Estos resultados son coincidentes con los de otro trabajo en el que aplicando una metodología similar, se compara la técnica de DMF con la medición de la VOP humero-radial [15]. En dicho trabajo, la reducción relativa de la VOP respecto al valor basal evaluada en 17 sujetos sanos de 33±11 años, fue de 14±5 %. Teniendo en cuenta que en individuos sanos, la técnica ecográfica de DMF cuantificada a partir de la dilatación del diámetro braquial arroja valores del orden de 7-9% [7], [10], se podría inferir que la presente metodología es más sensible. De manera similar, un dato interesante a remarcar es que si bien el tiempo en alcanzar el valor mínimo para el caso de la VOP es similar al tiempo en alcanzar la máxima dilatación en la técnica de DMF (ambos dentro del minuto de la liberación del manguito), los tiempos de recuperación son claramente distintos. El tiempo de recuperación aquí encontrado fue de aproximadamente 9 minutos, mientras que en la técnica de DMF ronda los 3 minutos [12], [16]. En un reciente estudio de DMF, utilizando un método automático que permite la detección continua de la evolución del diámetro, se encontró una mayor sensibilidad analizando la velocidad ascendente del perfil en lugar de los valores extremos [17]. Quizás los resultados aquí encontrados, obliguen a futuro a calcular también las tasas de descenso para analizar con mayor detenimiento la fase de recuperación. Por todo ello, en los estudios de DMF además de contar con la señal temporal de diámetro, sería muy importante poder obtener simultáneamente la evolución del módulo elástico. Una alternativa, podría ser la medición simultánea del diámetro y de la VOP, utilizando la metodología aquí propuesta.

Si bien la medición de la VOP es una técnica muy difundida y sencilla para evaluar la rigidez arterial, la determinación aproximada de la distancia de separación entre los sensores requerida para su cálculo, resulta en una sub o sobreestimación del valor real. En este trabajo al analizar los cambios relativos entre la VOP, cada individuo fue control de sí mismo. Por otra parte, la VOP está fuertemente ligada a la presión arterial. A mayor presión arterial, mayor VOP. Por lo tanto podría pensarse que la disminución de la VOP durante la hiperemia se debe en realidad a un fenómeno pasivo, como consecuencia de una disminución de la presión. Si esto fuera así, no debería encontrarse una respuesta vasodilatadora en los estudios de DMF. Por el contrario, si durante la hiperemia aumentara la presión, no es de esperar una disminución de la VOP como la aquí encontrada. Por lo tanto, los cambios hallados durante la hiperemia no pueden ser totalmente atribuidos a un fenómeno presivo.

Es sabido que los estudios de la función endotelial basados en análisis de imágenes ecográficas presentan una

gran variabilidad, encontrándose en la bibliografía coeficientes de variación de hasta el 40% [9]. Utilizando métodos automatizados se ha logrado reducir notoriamente la variabilidad, reportándose típicamente un CV de 16% para estudios repetidos a la hora y de 18% para estudios repetidos al mes [16]. En el presente estudio utilizando la técnica de medición de la VOP latido a latido, el coeficiente de repetibilidad resultante para la VOP_{HR} fue menor que 5% y el CV inferior al 10%. Es importante mencionar que a futuro deberá evaluarse también la variabilidad que presenta el método al ser utilizado por distintos operadores.

Por último, los resultados fueron obtenidos en una pequeña muestra correspondiente a una población joven y sana. Es por ello, que serán necesarios otros estudios en los que se incluya un número mayor de pacientes de diversas edades y con distintas patologías que provoquen disfunción endotelial, para confirmar los resultados aquí encontrados. Estas cuestiones, así también como la posibilidad de poder contrastar los resultados con registros simultáneos de otras técnicas, tales como la DMF, están siendo programadas por nuestro grupo de trabajo para el futuro cercano.

V. CONCLUSIONES

Mediante el análisis latido a latido de la VOP carótida-radial fue posible caracterizar en sujetos sanos los perfiles temporales y analizar los cambios agudos en los mismos en respuesta a una isquemia transitoria en el antebrazo. Los resultados encontrados muestran que la técnica presenta una alta sensibilidad y repetibilidad.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue en parte subsidiado por el Programa de Cooperación Bilateral entre la República Argentina y Francia MINCyT-ECOS (A06S02), y por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (FCE-2007-635 y FCE-2007-638) de la República Oriental del Uruguay.

REFERENCIAS

- [1] R. Ross, "The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s", *Nature*, vol. 362, pp. 801-809, 1993.
- [2] R. W. Alexander y V. J. Dzau, "Vascular biology: the past 50 years", *Circulation*, vol. 102, pp. 112-116, 2000.
- [3] T. M. Griffith, D. H. Edwards, R. L. Davies, D. J. Harrison y K. T. Evans, "NO coordinates the behavior of vascular resistance vessels", *Nature*, vol. 329, pp. 442-445, 2000.
- [4] A. H. Henderson, "Endothelial dysfunction: a reversible clinical measure of atherogenic susceptibility and cardiovascular inefficiency", *Int J Cardiol*, vol. 62, pp. 543-548, 1997.
- [5] S. Laurent, P. Lacolley, P. Brunel, B. Laloux, B. Pannier y M. Safar, "Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension", *Am J Physiol*, vol. 258, pp. 1004-1011, 1990.
- [6] E. A. Anderson y A. L. Mark, "Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans", *Circulation*, vol. 79, pp. 93-100, 1989.
- [7] D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, et al, "Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis", *Lancet*, vol. 340, pp. 1111-1115, 1992.
- [8] K. E. Sorensen, D. S. Celermajer, D. J. Spiegelhalter, et al, "Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility", *Br Heart J*, vol. 74, pp. 247-253, 1995.
- [9] J. Malik, D. Wichterle, T. Haas, V. Melenovsky, J. Simek, T. Stulc. Repeatability of noninvasive surrogates of endothelial function. *Am J Cardiol*, vol. 94(5), pp 693-696, 2004.
- [10] M. W. Ramsey, J. Goodfellow, C. J. H. Jones, L. A. Luddington, M. J. Lewis y A. H. Henderson, "Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure", *Circulation*, vol. 92, pp. 3212-3219, 1995.

- [11] S. Kinlay, M. A. Creager, M. Kukumoto, H. Hikita, J. C. Frang, A. P. Selwyn y P. Ganz, "Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo", *Hypertension*, vol. 38, pp. 1049-1053, 2001.
- [12] M. C. Correti, T. J. Anderson, E. J. Benjamin, D. Celermajer, F. Charbonneau, M. A. Creager, J. Deanfield, H. Drexler, M. Gerhard-Herrman, D. Herrington, P. Vallance, J. Vita y R. Vogel, "Guidelines for ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force", *J Am Coll Cardiol*, vol. 39, pp. 257-265, 2002.
- [13] S. Graf. Trabajo de Tesis de doctorado: "Detección no invasiva de las alteraciones arteriales inducidas por la aterosclerosis y la hipertensión arterial". Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Exp. No 506.644/01, Res: No 1727. Año 2008
- [14] A. J. Bank, D. R. Kaiser, S. Rajala, A. Cheng. In Vivo Human Brachial Artery Elastic Mechanics: Effects of Smooth Muscle Relaxation. *Circulation*, vol. 100, pp.41-47, 1999
- [15] K. K. Naka, A. C. Tweddel, S. N. Doshi, J. Goodfellow y A. H. Henderson, "Flow-mediated changes in pulse wave velocity: a new clinical measure of endothelial function", *European Heart Journal*, vol. 27, pp. 302-309, 2006.
- [16] D. Craiem, D. G. Chironi, J. Garipey, J. Miranda-Lacet, J. Levenson, A. Simon. New monitoring software for larger clinical application of brachial artery flow-mediated vasodilatation measurements. *J Hypertens*, vol. 25(1), pp.133-40, 2007.
- [17] G. Chironi, D. Craiem, J. Miranda-Lacet, J. Levenson, A. Simon. Impact of shear stimulus, risk factor burden and early atherosclerosis on the time-course of brachial artery flow-mediated vasodilation. *J Hypertens*, vol. 26(3), pp. 508-15, 2008.