

## *LA RIGIDIZACIÓN DE LA PARED ARTERIAL, MÉTODOS DE MEDICIÓN E IMPLICACIONES CLINICAS*

Las paredes de las arterias son elásticas y sufren cierta distensión con cada sístole para luego regresar al diámetro diastólico; cada ciclo avanza desde el corazón a la periferia y la energía acumulada con cada ciclo contribuye a impulsar la sangre hacia los tejidos. Esta propiedad elástica de las arterias disminuye con la edad, la aterosclerosis, la diabetes mellitus, en las enfermedades renales y en la enfermedad crónica obstructiva pulmonar. **Patogenia de la rigidización arterial**

Varios fenómenos contribuyen a la patogenia de la rigidización arterial; entre estos destacan la pérdida progresiva de las fibras elásticas, <sup>1</sup> el aumento proporcional de colágeno y la deposición de calcio en el espacio intercelular de la pared junto con cambios en la matriz extracelular. Se ha demostrado expresión de moléculas de inflamación, daño en las células endoteliales y presencia exagerada de especies reactivas de oxígeno. También se agrega la presencia de ateromas en trayectos arteriales, lesión arterial por glicosilación de proteínas en pacientes con diabetes, lesión renal que repercute en las arterias, ingesta exagerada de sal y cambios neurohormonales, <sup>2</sup> como secreción excesiva de hormona paratiroidea. No obstante, además de los cambios en los componentes estructurales antes descritos, la rigidez arterial está determinada por: 1) el tono del músculo liso vascular vasoconstrictor, mediado por adrenalina, endotelina, angiotensina y el de tipo vasodilatador mediado por óxido nítrico; 2) la inflamación de baja intensidad que afecta las arterias. Todo lo cual indica que se trata de un fenómeno multifactorial y que la intervención en un solo aspecto difícilmente cambiará la rigidez arterial. En los diabéticos tipo 1, la rigidización arterial comienza a temprana edad; no obstante, esta rigidización aparentemente es más intensa en los diabéticos tipo 2 jóvenes y esta medición se correlaciona con el incremento de la circunferencia abdominal y el aumento de la presión arterial. <sup>4</sup> Los investigadores, para estar seguros, generalmente emplean dos o tres métodos de evaluación de la rigidez y en el estudio antes citado midieron la distensibilidad de la arteria braquial, la velocidad de la onda de pulso y el índice de aumento sistólico ajustado a una frecuencia de 75 latidos/min. **Medicamentos que reducen la rigidez arterial** La evaluación de la rigidez de las arterias produjo el interés por conocer la influencia de algunos medicamentos en este parámetro vascular. Por otra parte, las mediciones y estimaciones de la presión arterial central, que en algunas mediciones resultaba mayor que la presión medida en la arteria braquial con el brazalete rutinario de los consultorios, despertó dudas acerca del efecto de la medicación antihipertensiva en estas arterias centrales, porque se podría estar subestimando este valor de

presión central. Se comenzó de este modo a evaluar distintas medicaciones antihipertensivas y antiinflamatorias con las técnicas disponibles para el momento. Describiremos brevemente los hallazgos al respecto. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Aldosterona o Antagonistas del Receptor de Angiotensina II) aumentan la velocidad de la onda de pulso, un marcador indirecto de la rigidez arterial, en pacientes hipertensos, obesos; con estos antihipertensivos, la velocidad de la onda de pulso pasa de  $7,9 \pm 1,5$  m/s a  $9,6 \pm 1,5$  m/s después del tratamiento.

<sup>3-5</sup> Los medicamentos inmunosupresores como los corticosteroides y anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral alfa reducen la rigidez arterial, pero este tipo de medicamentos no se utilizan o están contraindicados en enfermedades cardiovasculares; <sup>6</sup> no obstante, en la enfermedad autoinmune de Adamantides/Behcet, la rigidización arterial no mejora con el uso de corticosteroides. <sup>7</sup>

La rosiglitazona, un agonista del receptor proliferador de peroxisomas gamma, administrada a diabéticos tipo 2 (4 mg/día) administrada durante 52 semanas mejora la rigidez de las arterias pequeñas, pero no la de las arterias grandes, en este mismo estudio se demostró que la metformina (850 mg/día) carece de efecto en la rigidez arterial. <sup>8</sup> La pioglitazona, de mecanismo de acción similar a la rosiglitazona y coadyuvante en el tratamiento de la diabetes disminuye la rigidez arterial <sup>9</sup> en pacientes con diabetes tipo 2. Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) y los bloqueantes de calcio mejoran la elasticidad arterial; en otras palabras, reducen la rigidez arterial, <sup>10</sup> un efecto beneficioso asociado al efecto antihipertensivo.

Los bloqueantes adrenérgicos beta como el atenolol (50 mg/día) y el nebivolol (5 mg/día), administrados durante 4 meses a pacientes hipertensos, reducen la presión arterial medida en el brazo y de estos dos agentes, la presión de pulso fue más reducida por el nebivolol. Sin embargo, ambos bloqueantes beta disminuyen la velocidad de la onda de pulso (de  $11,5 \pm 0,5$  a  $9,9 \pm 0,5$  m/s), lo cual indica que ambos medicamentos mejoran la rigidez arterial. En este mismo estudio, la frecuencia cardíaca bajó más con el atenolol (-14 lat/min) que con el nebivolol (-8 lat/min), <sup>11</sup> como es de esperarse con el uso de bloqueantes beta adrenérgicos. Por otra parte, los fitoquímicos flavonoides antioxidantes como la quercetina y epicatequinas, administradas durante un mes, a sujetos sanos, en una prueba posejercicio, se demostró que mejoran el índice de aumento de la presión sistólica, <sup>12</sup> un marcador indirecto de rigidez arterial. Se desconoce si esta terapéutica ejerce el mismo efecto en pacientes con las enfermedades antes mencionadas que producen rigidización de la pared arterial. Están en evaluación experimental algunos agentes que reducen la formación de productos de glicosilación avanzada, los cuales

podrían ser de utilidad en pacientes diabéticos para reducir la rigidez arterial. **El aumento de la presión arterial sistólica (PAS)** La manifestación clínica más simple, detectable en el consultorio, que revela rigidización de la pared arterial es la hipertensión sistólica aislada, la cual se asocia a aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Esta patología aumenta progresivamente con la edad y es más común en la ancianidad. En estos casos el ventrículo izquierdo debe ejercer contracciones más fuertes y termina hipertrofiado.

También se observa el aumento de la PAS en pacientes hipertensos con varios años de evolución de la enfermedad, en quienes la medicación antihipertensiva normaliza la presión arterial diastólica, pero no controla la hipertensión sistólica, aunque se aumente progresivamente la dosis de la medicación, de una forma similar a lo observado en casos de resistencia a la medicación antihipertensiva. En todos estos pacientes, la presión de pulso (sistólica menos diastólica) siempre es mayor de lo normal, con tendencia a aumentar. **La onda de presión reflejada** La rigidización de las arterias genera en cada sístole el rebote de una onda (onda reflejada) en la columna sistólica que permite calcular el índice de aumento (augmentation index) en los trazados obtenidos por tonometría de aplanamiento y con detectores de presión oscilométricos. Mientras más rígida sea la arteria mayor será este índice, el cual se obtiene restando la PAS generada durante el primer pico, entre la PAS generada en el segundo pico (onda refleja), expresada como porcentaje de la presión de pulso. Se trata en realidad de una onda de interferencia y representa la rigidez presente en arterias grandes como la aorta, carótidas, ilíacas, braquiales, femorales, tibiales, etc. **Métodos para evaluar la rigidez arterial** Todas las técnicas usadas clínicamente para evaluar la rigidez arterial son de tipo indirecto y en general, no invasivas. Estas mediciones arrojan índices físicos como compliance (capacitancia), elasticidad, distensibilidad e impedancia vascular (Tablas 1 y 2). Estas mediciones se obtienen con transductores de presión que detectan la pulsación arterial o transductores de ultrasonido para obtener imágenes cíclicas de las arterias. Entre los cálculos más usados está el anteriormente descrito de aumento en la sístole y el Índice de Rigidez ( ) el cual depende menos de la presión arterial.

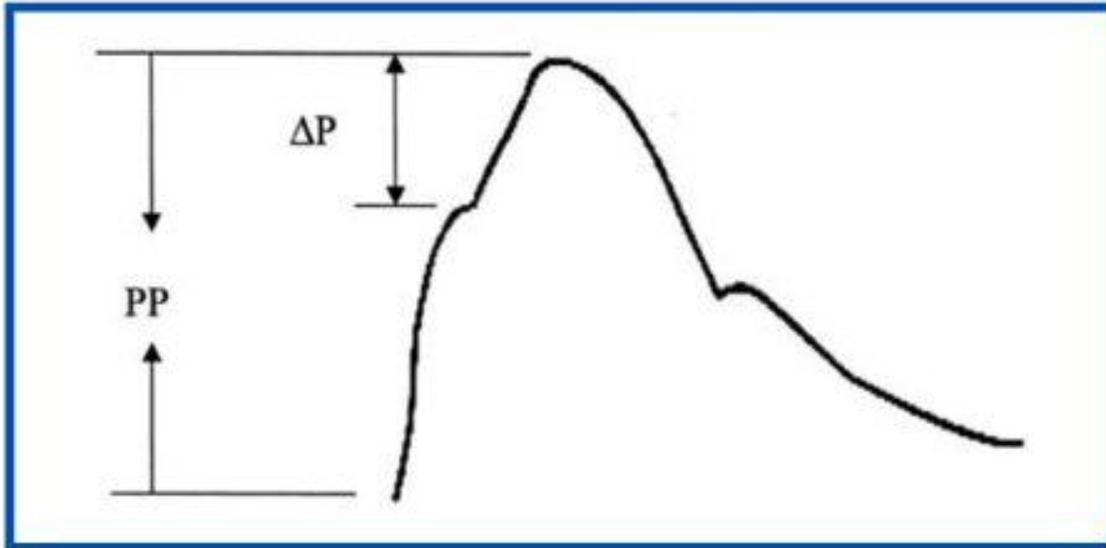
**La presión de pulso y su significado clínico** La presión de pulso o diferencia entre la PAS y la PAD es dependiente del volumen de eyección del ventrículo izquierdo, de la rigidez arterial y de la onda de reflexión sistólica.<sup>12</sup> La presión de pulso aumenta con la edad al rigidizarse la pared arterial y mantenerse estable la PAD, la cual puede incluso bajar en los sujetos sanos. La presión de pulso obtenida de una medición en el brazo puede ser menor hasta en 20 mmHg, comparada con la presión

de pulso en la aorta. Vale la pena destacar que la presión de pulso es un mejor predictor de riesgo de enfermedad coronaria que la PAS o la PAD.

<sup>13,14</sup> **La velocidad de la onda de pulso y su significación clínica** La medición de la velocidad de la onda de pulso requiere del registro simultáneo de la pulsación arterial entre dos arterias alejadas asociada con el electrocardiograma para sincronizar los dos sensores de flujo (o de presión) que miden el tiempo transcurrido entre el inicio y la llegada de una misma onda a la arterias más alejada del corazón. Es muy usada la carótida y la femoral y la distancia entre las dos se estima con una cinta métrica (60 a 90 cm, dependiendo de la estatura de la persona) entre los dos puntos que separan los transductores. **La tonometría de aplanamiento arterial** Este método consiste en aplanar progresivamente, desde la piel, la arteria carótida o la radial con un transductor del tamaño de un lápiz, el cual genera una onda de pulso como la presentada en la Figura 1, la que permite calcular el índice de aumento mencionado anteriormente, midiendo la presión arterial del primer y segundo pico sistólico. Ejemplo. Un paciente hipertenso de 60 años de edad, no medicado, presenta los siguientes valores por tonometría de aplanamiento de la arteria radial (mmHg): PAS= 170, PAD= 90, PP= 80, Aumento de PAS= 30. El Índice de Aumento de la PAS es obtenido por la ecuación:  $\text{Aumento PAS/PP} \times 100 = 37,5$ . Una vez medicado con un IECA y un bloqueante beta durante un mes, las cifras de presión arterial bajan y una nueva medición genera los siguientes valores (mmHg): PAS=150, PAD= 85, PP= 65, Aumento de PAS= 15. El índice de Aumento de la PAS =  $15/65 \times 100 = 23,0$ . El resultado postratamiento indica que hubo reducción de la rigidez arterial.<sup>Chr(10)</sup> Este cálculo puede ser realizado instantáneamente por un programa de computación asociado al registro del perfil de la onda de pulso. Otro método hace uso de la fotopleletismografía <sup>15,16</sup> del volumen de sangre del dedo, iluminado con un haz de luz infrarroja que traza la onda de pulso en una pantalla. Estos sistemas están acoplados igualmente a una computadora que contiene un programa para hacer los cálculos de forma rápida.

# Figura 1

## EL AUMENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)



### Tabla 1

#### ÍNDICES DE RIGIDEZ ARTERIAL OBTENIDOS CON ULTRASONIDO

Nombre	Definición física (unidades)	Método de medición
Módulo elástico	Cambio de presión necesario para estirar al 100% desde el diámetro en reposo. ( $\Delta P \times D / \Delta D$ ) (mmHg)	Ultrasonido
Módulo de Young	Módulo elástico por unidad de área (arterial) ( $\Delta P \times D / \Delta D \times h$ ) (mmHg)	Ultrasonido
Distensibilidad arterial	Cambio relativo en el diámetro D (o área) para un cambio de presión determinado. Inverso del módulo elástico. ( $\Delta D / \Delta P \times D$ ) (mmHg <sup>-1</sup> )	Ultrasonido
Compliance arterial	Cambio en el diámetro absoluto para un cambio determinado de presión. $\Delta D / \Delta P$ (cm/mmHg) o (cm <sup>2</sup> /mmHg)	Ultrasonido
Índice de rigidez ( $\beta$ )	Relación entre el logn (PAS/PAD) y el cambio relativo del diámetro arterial.	Ultrasonido

PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica, D= diámetro, h=espesor de la pared.

$\Delta P$ = Aumento de Presión Sistólica, entre los dos picos sistólicos (P1 y P2) en mmHg. PP= presión de pulso (Presión sistólica-presióndiastólica) (mmHg).

**Tabla 2**

ÍNDICES DE RIGIDEZ ARTERIAL OBTENIDOS POR EL PERFIL DE LA ONDA DE PRESIÓN		
Velocidad de la onda de pulso (invasivo o no invasivo)	Velocidad de la onda de pulso en un trayecto arterial. (Distancia/ $\Delta t$ ) (cm/s)	Perfil de la onda de P, volumen de la onda de P, ultrasonido.
Índice de aumento	Diferencia entre el primero y el segundo pico, como % de la presión de pulso	Perfil de la onda de P
<i>Compliance</i> de capacitancia	Relación entre $\Delta$ Volumen y $\Delta P$ durante el decaimiento exponencial de la presión diastólica. $\Delta V/\Delta P$ (cm <sup>3</sup> /mmHg)	Perfil de la onda de P
<i>Compliance</i> oscilatoria	Relación entre el cambio oscilante de presión y el cambio oscilante de volumen alrededor del decaimiento exponencial durante la diástole	Perfil de la onda de presión

P= presión.  $\Delta V$ = cambio de volumen.  $\Delta P$ = cambio de presión.

## Referencias

1. Silver FH et al. Viscoelasticity of the vessel wall: the role of collagen and elastic fibers. *Crit Rev Biomed Engin* 2001;29:279-301.
2. Zieman SJ et al. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2005;25:932-943.
3. Mäki-Petäjä KM; Wilkinson IB. Antiinflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr Pharm Design* 2009;15:290-303.
4. Wadwa RP et al. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:881-886.
5. Koumaras Ch et al. Role of antihypertensive drugs in arterial “destiffening” and central pulsatile hemodynamics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:143-156.

6. Pieringer H et al. Treatment with corticosteroids reduces arterial stiffness in patients with polymyalgia reumatica as measured with pulse wave analysis. *AnnRheum Dis* 2008;67:279-280.
7. Protegerou AD et al. Pulse wave reflections, central blood pressure, and aortic stiffness in patients with Adamantides/Behecet disease: a cross sectional case-control study underlining the role of chronic corticosteroid treatment. *Am J Hypert* 2006;19:660-666.
8. Kiyici S et al. Effect of rosiglitazone, metformin and medical nutrition treatment in arterial stiffness, serum MMP-9 and MCP-1 levels in drug naïve type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 2009;86:44-50.
9. Harashima K et al. Long-term pioglitazone therapy improves arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009;58:739-745.
10. Duprez D. Is vascular stiffness a target for therapy? *Cardiov Drugs Therapy* 2010;4:305-310.
11. Mahmud A, Feely J. B blockers reduce aortic stiffness in hipertensión but nevigolol do not reduce wave reflection. *Am J Hypert* 2008;21:663-667.
12. Kappus RM et al. The effects of multiflavonoid supplement on vascular and hemodynamic parameters following acute exercise. *Oxid Med Cell Longevity*.
13. Bramwell JC et al. Velocity of transmission of pulse-wave and elasticity of the arteries. *The Lancet* 1922;i:891-892.
14. Franklin SS et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354-360.
15. Chowenczyk PJ et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2007-2014.
16. Benetos A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French men population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415.

***Eduardo Romero Vecchione, José Vásquez***

Laboratorio de Estudios Cardiovasculares. Escuela de Medicina JM Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Plaza San Lorenzo, San José. Caracas 1010 A, Venezuela.