

Estudios arteriales no-invasivos para detección temprana o valoración de cambios arteriales en niños y jóvenes expuestos a factores de riesgo cardiovascular y/o patologías sistémicas

Non-invasive arterial studies for the early detection of vascular changes in children and young people exposed to cardiovascular risk factors and/or systemic diseases

Yanina Zócalo^{1*}, Maite Arana^{2†}, Victoria García^{3*}, Victoria Mattos^{4†}, Santiago Curcio^{5*}, Ignacio Farro^{6*}, Pedro Chiesa^{7‡}, Gustavo Giachetto^{8†}, Daniel Bia^{9*}

Resumen

En la última década, con el objetivo de detectar tempranamente y/o evaluar el grado de extensión de alteraciones arteriales, se han desarrollado nuevos estudios seguros, no invasivos, rápidos, de bajo costo y de elevada sensibilidad y especificidad.

Recientemente se ha incluido su empleo en recomendaciones internacionales para la prevención cardiovascular en niños y adolescentes. Con el objetivo de que niños uruguayos accedan a estos estudios se ha implementado recientemente un servicio de evaluación arterial no invasivo destinado a la población pediátrica (CUiiDARTE-Pediátrico) en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Allí se aplica un abordaje de evaluación arterial con fines diagnósticos, preventivos, y de valoración de daño y/o de evaluación de acciones terapéuticas en niños y adolescentes. Se realiza determinación no invasiva e inocua de parámetros complementarios de estructura y función

arterial: (1) evaluación de presencia/composición histológica ("histología virtual") de placas de ateroma; (2) espesores parietales; (3) rigidez arterial global, regional y local; (4) reactividad vascular (función endotelial); (5) presión aórtica central; (6) parámetros derivados de la onda del pulso asociados a reflexiones de onda; (7) índice tobillo-brazo; (8) parámetros ecográficos vasculares estándar, y (9) monitorización no invasiva (consultorio y ambulatoria) de presión arterial, rigidez arterial, resistencias periféricas y/o gasto cardíaco. Habiendo evaluado más de 450 niños, el presente artículo tiene como objetivo presentar los estudios (marcadores) arteriales allí realizados.

Palabras clave: DIAGNÓSTICO PRECOZ
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES
– prevención & control
NIÑO

1. Médica. Posgrado en Cardiología. Doctora en Ciencias Médicas. Prof. Adj. Depto. Fisiología, Directora Clínica CUiiDARTE.

2. Asistente, Depto. Pediatría.

3. Bachiller. Estudiante de Carrera Doctor en Medicina, Becaria, CUiiDARTE.

4. Residente de Pediatría.

5. Bachiller. Estudiantes de Carrera Doctor en Medicina. Ayudante Grado 1, Depto Fisiología.

6. Médico. Posgrado en Cardiología.

7. Médico. Cardiólogo Pediatra. Jefe Servicio Cardiología Pediátrica CHPR.

8. Médico. Pediatra. Prof. Director Depto. Pediatría.

9. Doctor en Ciencias Biológicas. Prof. Adj. Depto. Fisiología, Director General CUiiDARTE.

* Grupo Hemodinámica Cardiovascular, Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUiiDARTE). UDELAR.

† Depto. Pediatría, Clínica Pediátrica, Facultad de Medicina, UDELAR.

‡ Servicio Cardiología Pediátrica, CHPR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Fecha recibido: 29 de abril de 2015.

Fecha aprobado: 26 de junio de 2015.

Summary

Non-invasive, secure, fast and inexpensive systems and studies have been developed in the past decade allowing for early detection of vascular disorders with high sensitivity and specificity. International guidelines aimed at cardiovascular prevention, risk stratification and/or target organ damage assessment in adults recommend non-invasive vascular studies. Recently, vascular evaluation has also been considered in guidelines for cardiovascular prevention in children. Within this context, an arterial evaluation Center (CUiiDARTE-Pediátrico) has been developed and implemented in Pereira-Rossell Hospital to allow children access to non-invasive vascular studies in our country. In the Center, a multi-parameter approach is applied to assess the vascular health condition of children and adolescents by joint analysis of complimentary structural and functional arterial indexes and parameters: (1) detection and evaluation of atherosclerotic plaque composition ("Virtual histology"), (2) arterial wall thickness, (3) global, regional and local arterial stiffness, (4) vascular reactivity (endothelial function), (5) central aortic pressure, (6) pulse wave and waved reflection analysis, (7) ankle-brachial index, (8) arterial blood flow velocities and patterns (arterial Doppler), (9) ambulatory (or hospital) arterial pressure, stiffness and cardiac output monitoring. This study aimed to introduce our vascular approach and non-invasive studies.

Key words:

EARLY DIAGNOSIS
CARDIOVASCULAR DISEASES
- prevention & control
CHILD

Introducción

Existen múltiples evidencias que indican que: (1) la enfermedad aterosclerótica (EA) comienza en la infancia^(1,2), (2) la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRC) en niños y el tiempo de exposición

a ellos, se asocian con cambios arteriales tempranos y con la morbimortalidad cardiovascular en la vida adulta, y (3) mejoras en los perfiles de FRC y en la estructura y función arterial de niños y adolescentes asocian mejoras en la morbimortalidad⁽³⁻⁵⁾. A pesar de esto las estrategias de prevención, detección temprano y el tratamiento cardiovascular se continúan centrando en la etapa adulta. Más aún, esta conducta se mantiene a pesar de estar demostrado que (1) a mayor edad la EA es menos susceptible a la terapéutica⁽⁶⁾; (2) aun con un esfuerzo máximo en prevención primaria, en adultos los eventos cardiovasculares solo se reducirían ~30%⁽⁷⁾, y (3) las acciones de intervención en niños y adolescentes, permiten reducir, e incluso revertir, alteraciones arteriales y el riesgo cardiovascular (RC) presente y de futuro⁽⁸⁾.

En la última década, con el objetivo de detectar tempranamente y/o evaluar el grado de extensión de alteraciones arteriales se han propuesto estudios (tests) seguros, no invasivos, rápidos, de relativo bajo costo, y con adecuada sensibilidad y reproducibilidad⁽⁹⁻¹²⁾. La evaluación arterial no invasiva ha sido incluida en guías internacionales para diagnóstico y determinación de riesgo cardiovascular en adultos^(13,14). Recientemente, también se incluyó en guías destinadas a prevención cardiovascular en niños y adolescentes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, con el objetivo de (1) detectar tempranamente alteraciones arteriales y valorar su extensión, principalmente en niños expuestos a FRC (por ejemplo bajo peso al nacer, sobrepeso/obesidad, antecedentes familiares, dislipemias, hipertensión arterial) y/o (2) evaluar el efecto que intervenciones terapéuticas (no-farmacológicas o farmacológicas) tienen sobre el sistema arterial del niño.

Con el objetivo de promover el acceso de niños y adolescentes uruguayos a estudios de evaluación arterial, profesionales y académicos especialistas en cardiología, fisiología, medicina, neumocardiología y pediatría hemos implementado un servicio (centro) de evaluación arterial no invasivo (CUiiDARTE-Pediátrico) en el Centro Hospitalario Pereira-Rossell. Allí, basados en la experiencia de profesionales del centro CUiiDARTE, se realizan estudios, que ordenados en una secuencia validada internacionalmente, se complementan en la búsqueda de caracterizar integralmente el estado del sistema arterial^(18,19).

En este contexto, centrados en el sistema arterial del niño, adolescente y joven (etapas que denominaremos conjuntamente como *pediátrica*) y habiendo evaluado más de 450 niños, el presente artículo tiene como objetivo presentar los estudios/marcadores de estructura y función arterial que se desarrollan en CUiiDARTE pediátrico. Cabe señalar que un extenso detalle de las bases teóricas y prácticas de los estudios de evaluación arterial

y del equipamiento disponible para su estudio puede encontrarse en artículos de revisión técnica realizadas por nuestro grupo⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Marcadores de aterosclerosis sub-clínica: estudios no-invasivos

Estudios arteriales no-invasivos: valoración real “niño-específica” del sistema arterial

El abordaje tradicional para evaluar el RC asociado a EA se basa en obtener información sobre los FRC (“agresores del sistema arterial”) del paciente y con ellos estimar mediante ecuaciones de riesgo la probabilidad de contraer una enfermedad y/o tener un evento cardiovascular en un determinado período. Tres limitaciones fundamentales presenta el referido abordaje: (1) bajo poder predictivo individual con subestimación del RC en poblaciones específicas (por ejemplo mujeres, jóvenes, sujetos con un único FRC); (2) imposibilidad de detección temprana de alteraciones vasculares, y por tanto de evaluación de la extensión, severidad, evolución y/o impacto de las acciones terapéuticas, y (3) no validación para su aplicación en menores de 18 años. Además, este abordaje evalúa solo la presencia de “agresores” (los FRC), sin determinar el estado del “agredido”, el propio sistema arterial. La importancia de lo anterior resulta evidente si se tienen en cuenta las diferencias interindividuales en susceptibilidad al daño y respuesta a agresores, lo que determina, por ejemplo, que personas sin elevada exposición a FRC puedan presentar EA avanzada y por ende RC elevado, sin que esto sea detectado por el abordaje tradicional (subdiagnóstico).

En busca de herramientas diagnósticas que superen las limitaciones del abordaje tradicional, han cobrado valor nuevas técnicas de evaluación arterial no invasivas e inocuas, que permiten detectar tempranamente cambios estructurales y funcionales arteriales, y determinar el riesgo/daño vascular paciente-específico. Estas herramientas, aplicadas desde hace ya más de una década en adultos, han sido recientemente recomendadas para ser aplicadas en niños y adolescentes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Su utilidad ha disparado la realización de estudios que buscan describir la existencia de alteraciones arteriales en niños y arribar a valores de referencia pediátricos.

Estudios arteriales no-invasivos: características funcionales y estructurales evaluadas

La EA determina cambios arteriales que en estadios tempranos modifican propiedades de la pared arterial, sin afectar el flujo sanguíneo (figura 1). Seguidamente

describiremos test/parámetros empleados para detectar estos cambios, instrumentados en CUiDARTE, priorizando los más empleados en la literatura destinada al estudio de niños y adolescentes.

Espeor íntima-media carotídeo (CIMT) u aórtico (AIMT)

La EA extracoronaria puede detectarse con elevada reproductibilidad como engrosamiento de las paredes arteriales utilizando ultrasonografía. El engrosamiento puede tomar dos formas, no siempre claramente diferentes: (1) placa de ateroma (engrosamiento focalizado), o (2) engrosamiento difuso de la capa íntima y/o media arterial (espeor íntima-media, IMT) (figura 2). Actualmente, diversas guías recomiendan evaluar la presencia de placas y/o el IMT como herramienta para el diagnóstico, reclasificación y/o predicción del RC paciente-específico^(15,20). Por ser extremadamente baja la prevalencia de placas de ateroma en la población pediátrica, nos referiremos en este apartado solo a la valoración del IMT. Igualmente cabe mencionar que de detectarse placas en el paciente pediátrico, se evalúa su geometría, posición y compromiso hemodinámico, según criterios estándar⁽²¹⁾. Además, se evalúa la “vulnerabilidad de la placa” (probabilidad de erosionarse o romperse y determinar embolia y/o trombos locales) empleando “histología virtual”. La histología virtual permite a partir de imágenes ecográficas y software específicos, conocer los contenidos absolutos y relativos de lípidos, tejido fibroso, etcétera, y la disposición espacial intraplaca de estos componentes.

En imágenes ecográficas en modo B se visualiza en cada pared arterial dos líneas, determinadas por cambios de impedancia acústica y que corresponden a dos interfases: lumen-íntima y media-adventicia. El espeor combinado de la capa íntima y media constituye el IMT. En niños, el IMT se mide con fines diagnósticos en la aorta abdominal (AIMT) y/o la carótida común (CIMT) (figura 2)⁽¹⁷⁾. Nivel de IMT mayor al esperado para la edad y sexo del niño, se asocian a: (1) presencia de FRC; (2) mayor prevalencia e incidencia de eventos cardiovasculares; (3) severidad de la EA en diferentes territorios, y/o (4) daño de órgano blanco⁽²⁰⁾.

Para que la determinación del IMT sea válida se debe cumplir con determinados requisitos: emplear sondas ecográficas de elevada frecuencia, softwares de reconocimiento automático de bordes (no se recomienda la determinación manual) y se debe cuantificar el IMT de manera continua a partir del análisis de los niveles diastólicos finales de una secuencia de entre 5-10 latidos⁽²⁰⁾.

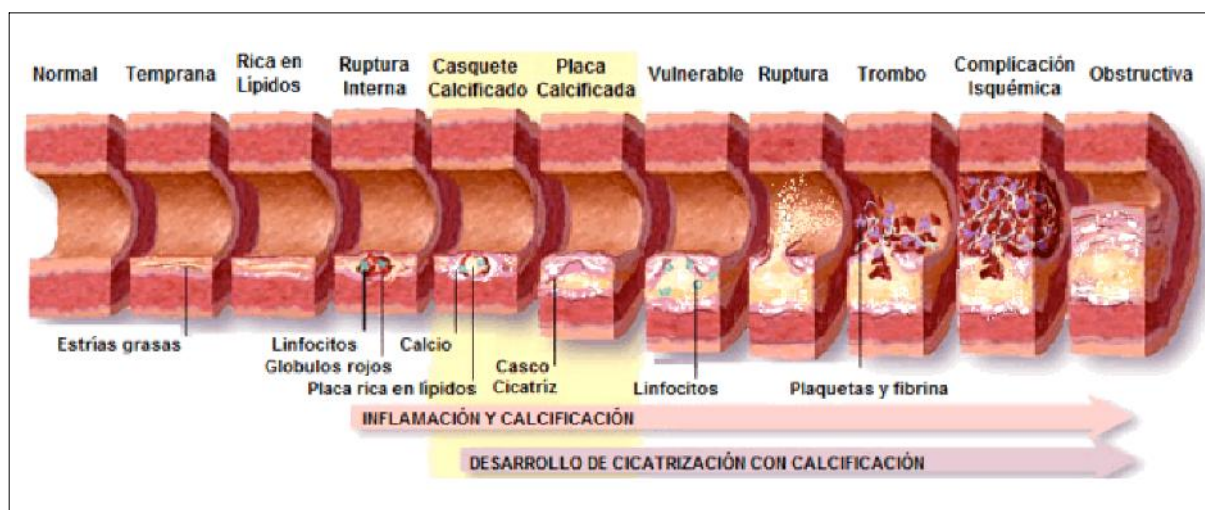


Figura 1. Etapas evolutivas que conllevan la enfermedad aterosclerótica (EA). En estadios tempranos la EA puede detectarse mediante métodos no-invasivos, evaluando cambios en la estructura y función (por ejemplo espesores, rigidez, reactividad) de la pared arterial, pero no en la luz vascular ya que no se encuentra significativamente ocluida. Figura modificada a partir de la existente en <http://www.shapesociety.org> ⁽⁹⁾

Rigidez arterial: global, regional (velocidad de onda del pulso) y local (distensibilidad)

La rigidez es la propiedad que caracteriza a un material, elemento o cuerpo, al relacionar la fuerza que se le aplica para deformarlo con la deformación (o desplazamiento) resultante. Podría decirse, que la rigidez es la capacidad de soportar cargas o tensiones sin deformarse o desplazarse excesivamente. Al hablar de rigidez arterial (RA) nos referimos a la resistencia arterial a deformarse ante los cambios en presión en cada latido.

La RA es sensible a la mayoría de los FRC y se considera indicador del componente escleroso de la EA. En la EA, antes de que ocurran modificaciones arteriales lumenales, se producen cambios parietales (por ejemplo en elastina, colágeno) que elevan la RA. Elevada RA determina que la arteria no cumpla eficientemente sus principales funciones (conducir sangre y amortiguar pulsatilidad determinada por la actividad cíclica cardíaca), lo que resulta en aumento de poscarga ventricular, erosión mecánica arterial y caída de la perfusión tisular⁽²²⁾.

El nivel de RA es: (1) predictor independiente de RC, aditivo y complementario al abordaje tradicional; (2) predictor de mortalidad cardiovascular y por toda causa; (3) útil en la estratificación y reclasificación del RC individual; (4) marcador pronóstico, ya que de modificarse favorablemente se asocia con disminución del riesgo en subpoblaciones específicas, y (5) marcador del estado arterial, siendo indicador del “daño acumulado”⁽¹⁰⁾.

Se han multiplicado las formas disponibles para medir la RA, existiendo actualmente numerosos equipos comerciales⁽¹⁰⁾. Esos equipos aportan diferente informa-

ción del estado arterial, generalmente no extrapolable entre ellos y valoran directa o indirectamente la RA de distintos sectores del sistema arterial. En función de esto último, los abordajes (y equipos) se clasifican en aquellos que evalúan la RA global, regional y/o local. La RA global o sistémica es medida por parámetros que “concentran” información relacionada con la RA de todo el sistema arterial (por ejemplo complacencia arterial total). La RA regional es medida por parámetros que evalúan la RA de segmentos arteriales “largos” (por ejemplo la aorta); siendo el parámetro más empleado la velocidad de la onda del pulso (VOP). La RA local es la RA de anillos o segmentos arteriales “cortos” (por ejemplo sectores específicos de la carótida o la femoral), existiendo múltiples parámetros para su caracterización (por ejemplo distensibilidad)⁽¹⁰⁾. Un pormenorizado análisis de los equipos disponibles para evaluar la RA puede encontrarse en una revisión de nuestro grupo⁽¹⁰⁾. Si bien diversas técnicas se emplean en CUiiDARTE, detallaremos las más utilizadas en la bibliografía por permitir comprender la segunda parte del presente texto.

Rigidez arterial regional: Velocidad de onda del pulso (VOP)

La VOP carótido-femoral (VOPcf) es la forma más simple, directa, no-invasiva, robusta y reproducible de evaluar la RA aórtica, considerándose el “estándar oro” para ello. Generalmente la VOPcf se mide con el método transcutáneo de medición “pie a pie” de la onda del pulso. Para ello, se obtiene simultánea o secuencialmente la forma de onda del pulso carotídeo y femoral (ej. mediante tonometría de aplanamiento), y se cuanti-

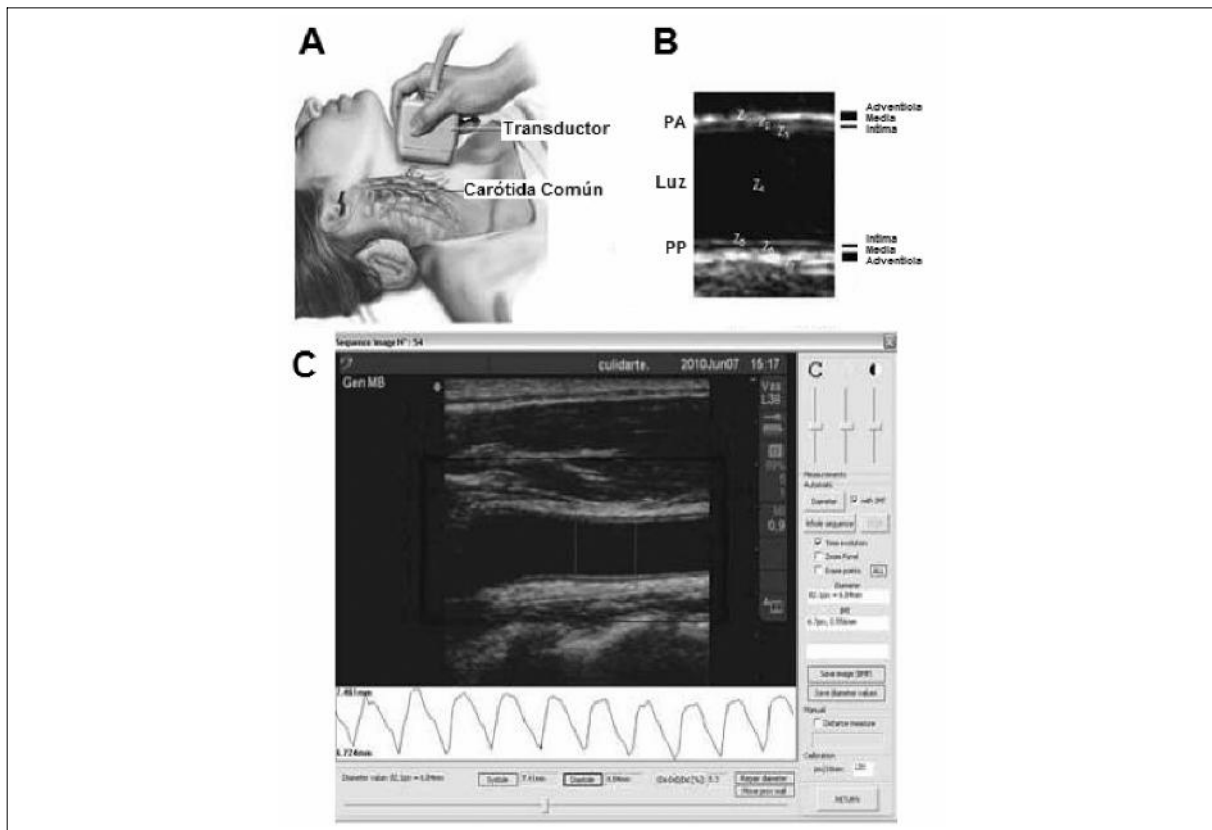


Figura 2. A: Esquema del sitio anatómico de medición a nivel carotídeo (Imagen de libre acceso obtenida en Internet). B: imagen ecográfica de una arteria carótida. Z1 a Z7 indican las distintas zonas de reflexión del haz ultrasónico correspondientes a las distintas estructuras anatómicas de la arteria. Nótese la "doble línea" en la pared posterior (sitio de medición del IMT carotídeo y su correlato anatómico). El análisis se realiza mediante un software basado en el análisis de la densidad de los niveles de gris y en algoritmos específicos de reconocimiento tisular. C: Pantalla de uno de los softwares utilizados para la determinación del IMT y del diámetro arterial. A partir del análisis de un video, se obtiene la señal de diámetro arterial instantánea. El IMT es calculado en el valor diastólico mínimo de los latidos (asterisco rojo sobre la curva de diámetro). El recuadro sobre la arteria es el sitio en el que se calculará el IMT y el diámetro; puede modificar sus dimensiones, y posicionarse donde se desee ⁽⁹⁾.

fica el retardo temporal (Δt) entre los pies de las ondas y la distancia entre los sitios de registro (Δx o ΔL ; medida con cinta métrica) (figura 3). La VOPcf se cuantifica como $\Delta x/\Delta t$, considerando el promedio de al menos tres registros; la VOPcf de cada registro surge del análisis de entre 8-10 latidos. A mayor RA, más rápida es la propagación del pulso, y mayor será la VOPcf^(10,22).

Rigidez arterial local: distensibilidad arterial

Dado que pueden encontrarse segmentos arteriales específicos alterados (por ejemplo arterias carótidas, blanco frecuente de EA), sin existir una afectación arterial generalizada como para ser detectada mediante parámetros de RA regional, es importante evaluar la RA local. El abordaje más empleado para evaluar RA local es el análisis de la relación presión-diámetro arterial⁽¹⁰⁾. El método asume a las arterias como tubos con área

transversal circular y cuantifica la RA a partir de la relación entre el cambio de PA y la distensión (cambio de diámetro) resultante. A mayor RA, menor es la variación relativa en diámetro para un determinado cambio en PA⁽²²⁾.

Para determinar la RA local, habitualmente se mide localmente la PA mediante tonometría de aplanamiento y la distensión arterial mediante análisis de imágenes ecográficas (videos) con software específico (figura 3). A partir de las ondas de PA y diámetro, se cuantifican diversos parámetros relacionados con la RA local⁽²²⁾:

- Complacencia arterial de sección transversal (CA):
CA=DP/PP;
- Distensibilidad arterial de sección transversal (DA):
DA=(DP/DD)/PP;

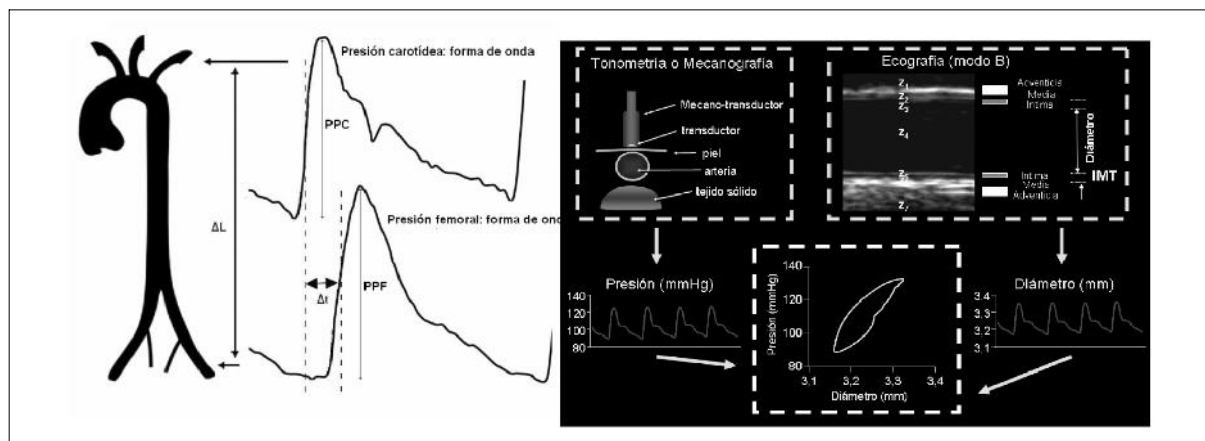


Figura 3. Izquierda: esquema de la determinación de la diferencia temporal (Δt) entre el pulso carotídeo (PPC) y el femoral (PPF), separados una longitud (ΔL o Δx), conocida. Las líneas verticales cortadas indican los puntos detectados para cada latido, y utilizados para el cálculo de la diferencia temporal (Δt). La velocidad de la onda del pulso carótido-femoral (VOPcf) se cuantifica como: $VOPcf = \Delta L / \Delta t$. Derecha: Esquema del abordaje utilizado para evaluar el comportamiento visco-elástico arterial, mediante determinación de la relación entre presión y diámetro arterial, y el cálculo de índices sistó/diastólicos. A partir del registro no-invasivo (mecanografía o tonometría) de la onda de presión y diámetro (análisis de imágenes Modo-B), se construye la relación presión-diámetro, que permite obtener parámetros biomecánicos (por ejemplo índice de rigidez beta) (9).

■ Índice de Rigidez Beta (β):
 $\beta = \ln(PAS/PAD) / (DP/DD)$;

donde DP es el diámetro pulsátil (diferencia entre diámetro sistólico máximo y diastólico mínimo, DD), PP es la presión de pulso (diferencia entre la PA sistólica máxima, PAS y diastólica mínima, PAD), y Ln es el logaritmo natural. El inverso de la DA, se conoce como Módulo Elástico Presión-Deformación o de Peterson. Mayor RA implica mayor β y menor DA y CA.

Presión aórtica central (PAC)

La PAC es la PA existente en la raíz aórtica (para la mayoría de los equipos) o en el inicio de la arteria subclavia izquierda. Solo es posible medirla de forma invasiva, pero su determinación indirecta puede realizarse no-invasivamente mediante múltiples abordajes. Un extenso análisis de las bases teóricas y metodológicas del equipamiento disponible para cuantificar PAC puede encontrarse en una revisión de nuestro grupo⁽¹²⁾.

La PAC difiere de la PA periférica (PAP) medida habitualmente en la clínica a nivel humeral, ya que la onda de PA generada en la aorta por la eyección ventricular se modifica al alejarse del corazón (figura 4). En posición decúbito, la PA media y la PAD difieren poco entre arterias centrales y periféricas, mientras que PAS y PP aumentan hacia la periferia (amplificación del pulso). Según la teoría clásica la amplificación del pulso se explica por aumento en RA e impedancia local arterial hacia la periferia y por la existencia de reflexiones de onda que

se suman a la onda de PA generada por la eyección (onda incidente), en diferentes momentos y/o con diferentes amplitudes, en arterias centrales y periféricas (figura 4). Al respecto, en cada latido el volumen eyectado comprime la sangre aórtica, y genera ondas incidentes que se propagan por la sangre y pared vascular hacia la periferia. A medida que las arterias se hacen más rígidas y tienen mayor impedancia (por ejemplo menor diámetro) la onda incidente se amplifica, resultando en mayor PP en arterias periféricas. Además, en sitios con discontinuidades mecánicas y/o geométricas (por ejemplo bifurcaciones) se generan ondas reflejadas que viajan hacia el corazón y otros lechos arteriales. Las ondas de PA y flujo medidas en un determinado sitio son siempre resultado de la suma de ondas incidentes y reflejadas. Normalmente, en la raíz aórtica las reflexiones llegan al final de la eyección e inicio de la diástole, mientras que en arterias periféricas arriban más temprano (en plena sístole) generando aumento de la PAS periférica (figura 4)⁽²²⁾.

Las diferencias entre PAC y PAP varían en diferentes condiciones. Como ejemplo, en pacientes con HTA la RA y/o el nivel de reflexión de ondas aumenta, causando mayor amplitud de la onda incidente y reflejada, y mayor velocidad de propagación. Así, las ondas reflejadas arriban a la aorta tempranamente, en la sístole del mismo latido, causando aumento de la PP, PAS aórtica y de la presión ventricular (figura 4). Estos cambios arteriales no se distribuyen homogéneamente en el sistema arterial y no se desarrollan igual en todas las personas.

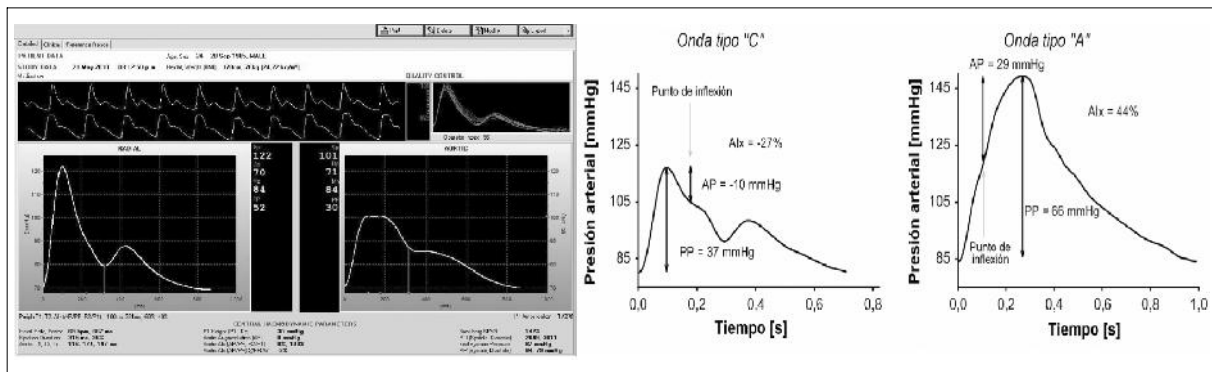


Figura 4. Izquierda: Imagen del software (sistema Sphygmocor) en el que se ve en el recuadro central izquierdo y derecho, la onda promedio obtenida en la arteria radial y para la aorta ascendente, respectivamente, a partir del registro por tonometría de aplanamiento radial y la utilización de funciones transferencia. Nótese la menor PAS (amplitud) de la onda aórtica. Derecha: esquema ilustrando los componentes que definen el índice de aumento (AI = (AP/PP) x 100), y las diferencias entre la forma de onda y niveles de AI entre un sujeto joven (Onda Tipo C) y uno adulto/anciano (Onda Tipo A). PP: presión de pulso, AP: presión de aumentación, generada por el arribo de las reflexiones⁽⁹⁾.

Adicionalmente, las diferencias entre PAC y PAP dependen de factores como la altura, el sexo y el tratamiento farmacológico. Así, no es posible inferir la PAC a partir de determinar la PAS y/o PAD periféricas⁽²²⁾.

El estudio Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) evidenció diferencias en la evolución de los pacientes, asociadas a diferencias significativas en los efectos sobre la PAC (PAS y PP aórtica) de varios regímenes antihipertensivos, cuyos efectos sobre la PAP (humeral) era similar⁽²³⁾. Esto alertó sobre la importancia de determinar la PAC para el diagnóstico de HTA, la evaluación del tratamiento antihipertensivo y/o la obtención de información pronóstica de pacientes con HTA. Resumiendo evidencias, la utilidad de la PAC podría dividirse en cuatro áreas: 1) valoración diagnóstica de estados hipertensivos; 2) tratamiento farmacológico; 3) determinación de carga ventricular y predicción de RC, y 4) evaluación de daño de órgano blanco. Un análisis de estos aspectos puede encontrarse en una reciente revisión⁽¹²⁾.

Los equipos para determinación no-invasiva de la PAC emplean diferentes técnicas y distintos abordajes para su determinación⁽¹²⁾. En este contexto, interesa destacar el más utilizado, que requiere como primer paso obtener la forma de onda del pulso arterial periférico (por ejemplo humeral o radial), usando para ello tonometría de aplanamiento (por ejemplo SphygmoCor) o esfigmomanometría modificada (por ejemplo Mobil-O-Graph)⁽¹²⁾. Luego de calibrar la onda registrada se aplica un análisis basado en funciones (“transferencia”) matemáticas, que permiten obtener la forma de onda aórtica y sus valores de PAS y PAD más probables en función de la onda periférica medida (figura 4). Ade-

más, estos sistemas permiten cuantificar parámetros derivados de la onda del pulso (PDOP)⁽¹²⁾.

Parámetros derivados de la onda del pulso: presión e índice de aumento, viabilidad subendocárdica

Los parámetros derivados de la onda del pulso (PDOP), surgen del análisis matemático de la forma de onda del pulso arterial y permiten caracterizar fenómenos hemodinámicos relacionados con la poscarga ventricular, reflexiones de onda y funcionamiento global del sistema arterial, que no pueden evaluarse a partir del valor de PAS y/o PAD. Estos parámetros suelen alterarse en personas que presentan elevada RA y/o resistencia periférica, permitiendo analizar implicancias funcionales sobre el corazón de cambios en el sistema arterial.

El abordaje más utilizado para determinar PDOP es el denominado “Análisis de la forma de onda del pulso” (Pulse Wave Analysis)⁽¹²⁾. El PDOP más empleado con fines clínicos es el índice de aumento (augmentation index, AI) aórtico o central (AIC). El AIC es predictor independiente de RC, enfermedad coronaria, eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular o de cualquier causa y tolerancia al ejercicio. Además, cambios en AIC se asocian a regresión de la hipertrofia ventricular asociada a tratamiento antihipertensivo. Otros PDOP, como la presión de aumento aórtica (augmented pressure, AP), la amplificación del pulso centro-periferia, el índice de viabilidad sub-endocárdica (SEVR) y la presión de exceso, son predictores independientes de RC, eventos cardiovasculares y/o mortalidad⁽¹²⁾.

El arribo de una onda reflejada a la aorta ascendente determina una inflexión (pico adicional) en la onda de PA aórtica. De esa manera, se identifican en la onda de

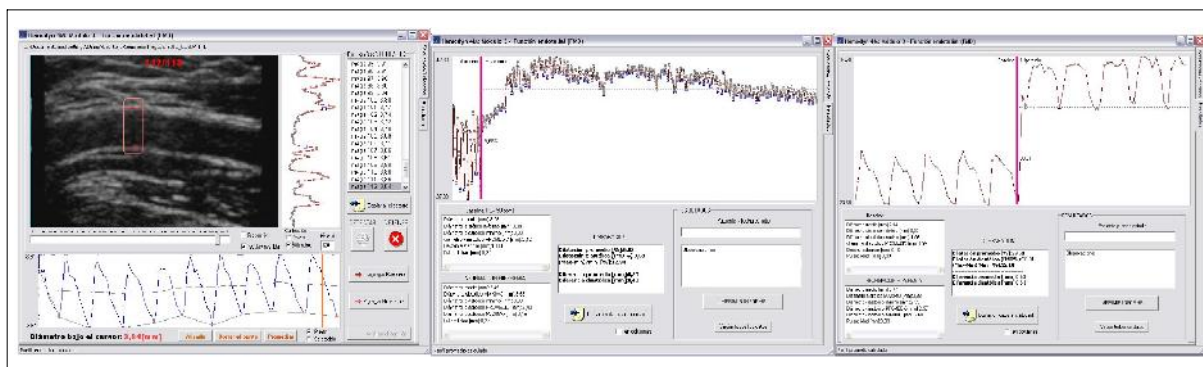


Figura 5. Esquema (pantallas del software) del abordaje usado para procesar los registros ecográficos en Modo-B, durante la evaluación de la función endotelial con el test de vasodilatación mediada por flujo. Izquierda: procesamiento del registro ecográfico Modo-B (por ejemplo registro basal) que permite cuantificar el diámetro arterial humeral instantáneo (latido-a-latido). Medio y derecha: comparación del registro basal con el registro posliberación, evidenciando la vasodilatación. El registro medio muestra varios minutos luego del proceso de liberación, mientras que el registro derecho muestra la comparación de latidos basales (preliberación) con latidos posliberación cercanos al minuto de haberse dado la liberación. Nótese los mayores niveles de diámetro obtenidos postliberación⁽⁹⁾.

PA aórtica (o periférica) dos picos, denominados P1 y P2 según el orden de aparición (figura 4). La AP y el AI evalúan la contribución neta (en mmHg) y relativa (%), respectivamente, de la onda reflejada a la onda de PA medida, y se calculan como: $AP = P2 - P1$, y $AI = AP / PP \times 100$ (figura 4). Los valores de AP y AI pueden ser negativos (niños, ondas C) o positivos (ancianos, ondas A).

El índice SEVR es un PDOP basado en el sincronismo entre la onda de presión aórtica y la ventricular izquierda y se calcula relacionando el área diastólica y sistólica de la onda de PAC. El SEVR es indicador de la relación entre oferta nutricia (en términos de PA diastólica media, cabeza de perfusión coronaria) y el gasto o demanda energética ventricular (en términos de niveles de PAS medios, determinantes de la poscarga ventricular). Arribos tempranos de ondas reflejadas y/o elevada RA, elevan el área sistólica y reducen la diastólica, reduciendo el SEVR⁽¹²⁾.

Por último, los sistemas que obtienen ondas periféricas (calibradas) y centrales permiten calcular la amplificación centro-periférica del pulso como: $PP \text{ periférica} / PP \text{ central}$ ⁽¹²⁾.

Índice tobillo-brazo

La EA de miembros inferiores presenta elevada prevalencia, y su determinación además de permitir evidenciar alteraciones arteriales de miembros inferiores, se considera indicador de EA generalizada, ya que muestra asociación con compromiso de otros territorios (por ejemplo coronario, cerebrovascular, aórtico). A pesar de esto, la EA de miembros inferiores es la forma menos

reconocida y tratada de EA, siendo notoriamente subdiagnosticada. Esto es así, a pesar de que se dispone de una herramienta diagnóstica sencilla, no-invasiva, simple y reproducible, como el índice tobillo-brazo (ITB). El ITB es la relación (cociente) entre la mayor de las PAS medida en el miembro inferior (arteria tibial posterior o pedia) y PAS registrada a nivel de miembro superior. Normalmente, debido a la amplificación del pulso, se espera que el ITB esté entre 1,0 y 1,3. El ITB bajo (<0,9) se asocia a obstrucción arterial mientras que el ITB elevado (>1,4) se relaciona con RA elevada y esclerosis. La alteración del ITB predice morbimortalidad cardiovascular y de toda causa, siendo su capacidad predictiva independiente de la enfermedad de base y de los FRC tradicionales. La medición del ITB es sencilla, requiriendo esfigmomanómetro y/o sistema de registro de velocidad sanguínea mediante Doppler.

Reactividad vascular. Función endotelial

La capacidad arterial y microcirculatoria de modificar sus diámetros ante estímulos fisiológicos y/o experimentales define el concepto de "reactividad vascular" (RV). Así, la RV es la capacidad arterial o microcirculatoria de reaccionar (mediante dilatación o constricción) ante estímulos vasoactivos. En términos generales, quien modula el nivel de tono contráctil muscular es la capa endotelial, ya que sensa la mayoría de los estímulos mecánicos y/o químicos intraluminales. Claro esta que además de modular el tono muscular, el endotelio desempeña otras múltiples funciones, destacándose su rol antiaterogénico y antitrombogénico (por ejemplo inhibe la agregación y adhesión plaquetaria, adhesión leu-

cocitaria, mantiene reducida la permeabilidad vascular, modula el proceso inflamatorio). El término disfunción endotelial (DE) describiría cualquier alteración de las funciones descritas. Sin embargo, en estudios vasculares no invasivos, el término DE refiere a la reducción en la capacidad endotelial de generar cambios en el tono muscular, ante estímulos que normalmente generarían vasomotricidad endotelio-dependiente (por ejemplo aumento del flujo sanguíneo)⁽¹¹⁾. A pesar de la definición establecida, ante una FE reducida debe interpretarse que todas las acciones endoteliales pueden estar alteradas. Una adecuada RV implica adecuada FE y capacidad de respuesta muscular. Si la capacidad de respuesta muscular está alterada puede observarse RV alterada, con función endotelial (FE) normal.

En particular, las arterias regulan su diámetro, dilatándose o contrayéndose, según las condiciones hemodinámicas que enfrentan. El elevado flujo sanguíneo hacia un órgano determina que en sus arterias de conducción se eleve la tensión de cizalla ejercida por la sangre tangencialmente sobre la capa endotelial de la pared arterial. Las células endoteliales sensan el aumento en tensión de cizalla y liberan factores relajadores del músculo liso, causando dilatación arterial. La reducción en la tensión de cizalla genera cambios opuestos. La DE y/o disfunción muscular es la causa habitual de alteraciones en la RV lo que determina que las arterias no respondan adecuadamente ante variaciones de tensión de cizalla. Esto se encuentra asociado a la presencia de FRC y se evidencia en estadios tempranos (asintomáticos) de la EA. Marcadores de disfunción endotelial son predictores independiente de eventos cardiovasculares, y útiles para determinar y reclasificar el RC⁽¹¹⁾.

Múltiples abordajes se aplican para evaluar no invasivamente la FE y/o RV⁽¹¹⁾. En CUiiDARTE se evalúa la RV considerando diferentes abordajes, incluyendo el más empleado mundialmente, el test de vasodilatación mediada por flujo (DMF). Este test mide el cambio relativo (en %) en el diámetro diastólico arterial humeral que resulta de elevar súbitamente el flujo sanguíneo y por ende la tensión de cizalla humeral (figura 5). Para evaluar la DMF, con la persona en decúbito y con el miembro superior apoyado en un soporte especialmente diseñado se visualiza la arteria humeral longitudinalmente, por encima de la fosa cubital (ecografía modo B, sonda de frecuencia media >7,5 MHz). Seguidamente, se registra en condiciones basales una secuencia de imágenes (video) en modo B y se obtiene el perfil de velocidades sanguíneas (Doppler), y sin detener el registro se ocluye el flujo sanguíneo en la porción distal del antebrazo insuflando un brazalete de esfigmomanometría pediátrico (~50 mmHg por encima de la PAS braquial). La oclusión arterial determina dilatación microcircula-

toría asociada a isquemia transitoria en los tejidos distales a la oclusión. Pasados 5 minutos, y sin dejar de registrar, se desinfla el manguito ocluidor, lo que determina el aumento instantáneo transitorio del flujo sanguíneo humeral posliberación que aumenta la tensión de cizalla humeral. Los registros obtenidos en estado basal (1 minuto), ocluido (5 minutos) y posliberación (4 minutos) se analizan mediante software que permite detección automática de bordes, y se determina latido-a-latido el diámetro arterial humeral y las variaciones en velocidad/flujo sanguíneo (estímulo hiperémico). La DMF se cuantifica como el máximo cambio relativo en diámetro diastólico arterial, comparando el diámetro posliberación y el basal. La cuantificación de la dinámica de la respuesta vasodilatadora y estímulo hiperémico permite interpretar los resultados obtenidos⁽¹¹⁾.

Parámetros Doppler (velocidades sanguíneas, resistencias hemodinámicas locales)

Para valoración hemodinámica se determinan índices y parámetros empleados en ecografía vascular (por ejemplo índices resistivos, pulsátiles, velocidades sanguíneas). Por ser técnicas clásicas no se detallan.

Monitorización ambulatoria: presión arterial, gasto cardíaco, resistencias periféricas y PDOP

Adicionalmente a los estudios de monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), actualmente existen equipos que permiten medir no-invasivamente, en consultorio y ambulatoriamente (por períodos variables), otras variables hemodinámicas: RA, PDOP, volumen de eyección ventricular, gasto cardíaco, resistencias vasculares periféricas, etcétera^(10,12). Si bien en etapa de investigación clínica, medir estas variables contribuye a caracterizar el estado hemodinámico y el sistema arterial del paciente, en su entorno y actividad habitual.

Corolario final

Considerando la elevada morbimortalidad y discapacidad provocada por enfermedades arteriales, principalmente la EA, “el status quo es inaceptable política, económica y éticamente”⁽²⁴⁾. Para tomar decisiones no es correcto esperar que se diseñen, implementen y arrojen resultados estudios dentro de 50-60 años. Además, considerando que “la evidencia científica es materia prima del razonamiento clínico/epidemiológico, pero no lo sustituye”, es que diversos académicos/médicos sugieren que la edad óptima para comenzar la prevención/detección temprana de la EA es “cuanto antes”⁽²⁵⁾, y que acciones concretas como la valoración preventiva integral no-invasiva del sistema arterial debería estar a disposición de la población

pediátrica y los profesionales tratantes⁽¹⁵⁾. Urbina y colaboradores apelan al control de la PA⁽²⁶⁾ “si bien sería importante contar con un estudio randomizado y controlado de larga duración que estudie si la determinación de los niveles de PA en niños permite prevenir eventos cardiovasculares, su inexistencia no puede fortalecer la idea de que la toma de PA en niños no tiene valor predictivo”, dado que existen estudios observacionales que permiten al clínico la razonable inferencia de que identificar y tratar la HTA en niños y jóvenes podría prevenir eventos futuros⁽²⁶⁾. La misma lógica se ha aplicado para apoyar la valoración arterial con fines preventivos, al menos en aquellos niños que se sabe se exponen a FRC y/o a enfermedades que afectan al sistema, tanto sea para detección temprana y/o para valorar el grado de afectación^(15,16,27,28).

Con estas premisas, y pensando en brindar la mayor accesibilidad a estudios de detección temprana/valoración de daño de órgano blanco a todos los niños de nuestro país, y con independencia de su centro de atención, es que se ha implementado un servicio de evaluación arterial no invasivo, destinado a población pediátrica (CUiDARTE-Pediátrico) que funciona en el Centro Hospitalario Pereira-Rossell. El buen uso de estas prestaciones redundaría en detectar tempranamente niños con riesgo aumentado de presentar alteraciones arteriales, a la vez que permitiría evaluar el impacto de acciones preventivas/terapéuticas sobre su sistema arterial. Por otra parte, permite oficiarse como plataforma, donde recabar importante información científica acerca del estado de salud cardiovascular de niños uruguayos, así como de la asociación de diferentes condiciones (por ejemplo alimentación, patologías) con el nivel de función estructura del sistema cardiovascular. La no invasividad e inocuidad de los estudios, y el abordaje multiparamétrico permite evaluar y caracterizar integralmente el estado del sistema arterial, y de esta forma, incrementar la capacidad de diagnosticar alteraciones arteriales en sus estadios tempranos. Cabe señalar que la heterogeneidad en las formas de presentación de la EA, determina que la valoración de diversas características arteriales incrementa significativamente la sensibilidad diagnóstica.

En suma, la evaluación arterial no invasiva brinda una oportunidad única, para que basados en la valoración “directa” de la estructura y función arterial, y complementándose con la valoración de FRC, se pueda arribar a una visión completa e integral del estado del sistema arterial y del RC del niño, que posibilitaría el desarrollo e implementación de estrategias específicas de prevención, tratamiento y control evolutivo.

Referencias bibliográficas

1. **Strong J, Malcom G, McMahan C, Tracy R, Newman W3rd, Herderick E, et al.** Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999; 281(8):727-35.
2. **Berenson G, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP3rd, Tracy RE, Wattigney WA.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338(23):1650-6.
3. **Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, et al.** Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; 282(21):2012-8.
4. **Daviglus ML, Stamler J, Pirzada A, Yan LL, Garside DB, Liu K, et al.** Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA* 2004; 292(13):1588-92.
5. **Hecht H.** The child is father of the man (William Wordsworth, 1802). *JACC* 2012; 60(15):1371-3.
6. **Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al.; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Nutrition; Council on Physical Activity and Metabolism; Council on High Blood Pressure Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research.** Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *J Cardiovasc Nurs* 2007; 22(3):218-53.
7. **Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al.** The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338:b2376.
8. **Pahkala K, Heinonen O, Simell O, Viikari J, Rönnemaa T, Niinikoski H, et al.** Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. *Circulation* 2011; 124(18):1956-63.
9. **Bia D, Zócalo Y, Torrado J, Farro I, Florio L, Negreira C, et al.** Estudio integral no invasivo de la estructura y función arterial. Discusión de aspectos teóricos y prácticos del abordaje implementado en CUiDARTE (Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial). *Rev Urug Cardiol* 2010; 25(2):105-38.
10. **Bia D, Zócalo Y.** Rigidez arterial: evaluación no invasiva en la práctica clínica. Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev Urug Cardiol* 2014; 29(1):39-59.

11. **Bia D, Zócalo Y.** Reactividad vascular: evaluación no invasiva en la práctica clínica. Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev Urug Cardiol* 2014; 29(3):351-68.
12. **Zócalo Y, Bia D.** Presión aórtica central y parámetros clínicos derivados de la onda del pulso: evaluación no invasiva en la práctica clínica: importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev Urug Cardiol* 2014; 29(2):215-30.
13. **Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al.** Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press* 2014; 23(1):3-16.
14. **Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al.** European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33(13):1635-701.
15. **Urbina E, Williams R, Alpert B, Collins R, Daniels S, Hayman L, et al.** Non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54(5):919-50.
16. **Reusz GS, Cseperekal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, et al.** Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension* 2010; 56(2):217-24.
17. **Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al.** Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* 2013; 62(3):550-6.
18. **Bia D, Zócalo Y, Armentano R.** Integrated e-Health Approach based in vascular ultrasound and pulse wave analysis for asymptomatic atherosclerosis detection and cardiovascular risk stratification in the community. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2012; 16(2):287-94.
19. **Bia D, Zócalo Y, Farro I, Torrado J, Florio L, Lluberías R, et al.** Health informatics design for assisted diagnosis of sub-clinical atherosclerosis, structural and functional arterial age calculus and patient-specific cardiovascular risk evaluation. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2012; 16(5):943-51.
20. **Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al.** Use of carotid ultrasound to identify sub-clinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(2):93-111.
21. **Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E.** Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(8):943-54.
22. **Nichols W, O'Rourke MF, eds.** McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 5 ed. London: Hodder Arnold, 2005.
23. **Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al.** Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113(9):1213-25.
24. **Capewell S, Lloyd-Jones D.** Optimal cardiovascular prevention strategies for the 21st century. *JAMA* 2010; 304(18):2057-58.
25. **Gidding S.** Assembling evidence to justify prevention of atherosclerosis beginning in youth. *Circulation* 2010; 122(24):2493-4.
26. **Urbina E, de Ferranti S, Steinberger J.** Observational studies may be more important than randomized clinical trials: weaknesses in US Preventive Services Task Force Recommendation on Blood Pressure Screening in Youth. *Hypertension* 2014; 63(4):638-40.
27. **Aggoun Y, Colomb V, Turanlahti M, Corriol O, Goulet O, Sidi D, et al.** Endothelial function and mechanical properties of the common carotid artery in children on parenteral nutrition. *Pediatr Res* 2004; 55(5):789-93.
28. **Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De Michele M, Boeri F, Dorn J, et al.** Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23(17):1345-50.

Correspondencia: Dr. Daniel Bia.

Correo electrónico: dbia@fmed.edu.uy.

www.cuidarte.fmed.edu.uy.