

INGENIERÍA CARDIOVASCULAR DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA (Abordaje Clínico)

RICARDO L. ARMENTANO

*Departamento de Ingeniería Biológica, CENUR LITORAL NORTE, URUGUAY
Facultad de Ingeniería, UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA, URUGUAY.*

Evaluación no invasiva de estructura y función arterial: importancia biomédica

A pesar de la posibilidad de prevenirla, de conocer los principales factores de riesgo asociados a ella, y de contar con efectivos y seguros tratamientos para reducir su impacto, la enfermedad CV aterosclerótica continúa siendo en el mundo, causa principal de morbilidad y mortalidad. Uruguay no escapa a esa realidad y las enfermedades CVs ocupan el primer lugar dentro de las enfermedades crónicas, correspondiendo la mortalidad CV al ~34 % de las defunciones del año 2007 ⁽¹²⁾.

En este contexto, se ha alertado sobre la necesidad de contar con abordajes diagnósticos y/o terapéuticos, que superen las limitaciones de los tradicionalmente utilizados para guiar la prevención/tratamiento de la aterosclerosis, basados en la determinación de factores de riesgo, y que permitan reducir el impacto de la enfermedad ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Las limitaciones podrían explicarse, entre otros factores, porque el abordaje basado en la cuantificación de la probabilidad (en términos de riesgo bajo, moderado o alto) de que un sujeto presente un evento CV, considerando la presencia de factores de riesgo y basado en estudios poblacionales (Ej. Framingham Risk Score, FRS; Euro-SCORE) tiene:

- a) bajo poder predictivo individual y subestima el riesgo en poblaciones específicas (Ej. mujeres, sujetos con un único factor de riesgo),
- b) imposibilidad para detectar precozmente alteraciones vasculares, evaluar extensión, severidad, evolución y/o efectos de acciones terapéuticas

Actualmente se investiga intensamente en herramientas que permitan mejorar la predicción del riesgo (Ej. biomarcadores, marcadores genéticos, abordajes imagenológicos) ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Los abordajes de evaluación arterial empleados en el CUIiDARTE, y que detallaremos seguidamente, permiten detectar cambios estructurales y funcionales arteriales asociados a enfermedad vascular en estadios tempranos (detección precoz), evaluar la extensión y severidad de la enfermedad vascular, y cuantificar el riesgo CV individual, posibilitando la implementación de acciones específicas (prevención primaria y secundaria) para evitar el desarrollo, limitar la progresión o revertir las alteraciones vasculares.

La evaluación vascular no-invasiva constituye un abordaje de la enfermedad vascular que no se opone al tradicional (basado en identificación de factores de riesgo), sino que lo complementa. Se ha propuesto la utilización de parámetros arteriales (Ej. espesor intima-media carotídeo) para determinar el riesgo individual en sujetos considerados de riesgo intermedio por el abordaje tradicional ^(15, 16). En este sentido, la combinación de la información de los factores de riesgo y de la caracterización de la estructura y función arterial, aumenta la precisión de la determinación del riesgo vascular, permitiendo el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento individualizadas. Hay autores que recomiendan el abordaje diagnóstico arterial no-invasivo a partir de los 20 años, y de rutina en todo hombre y mujer asintomáticos, entre 45 y 75 años y entre 55 y 75 años, respectivamente (excepto en sujetos de muy bajo riesgo) ^(13-15, 17). Finalmente, a manera de ejemplo ilustrativo, interesa destacar el trabajo de Grewal y colaboradores en el que evidenciaron que el 23% de una población canadiense (n=750) clasificada como de riesgo bajo (Score de Framingham) presentaba aterosclerosis subclínica, definida como un espesor intima-media carotídeo \geq al percentil 75, ajustado por edad, género y raza ⁽¹⁸⁾.

Asimismo, en sujetos con enfermedad vascular conocida, los estudios de estructura y función arterial contribuirían a valorar la extensión y severidad de la enfermedad, vulnerabilidad del individuo, y a evaluar los resultados de las estrategias terapéuticas instituidas.

En resumen, evaluar el estado de la estructura y función arterial ofrece la posibilidad de determinar, en sujetos sin enfermedad vascular manifiesta:

- el riesgo de desarrollarla
- la presencia de enfermedad vascular subclínica, la severidad y extensión
- el riesgo de presentar complicaciones (vulnerabilidad).

Evaluación no invasiva de estructura y función arterial: principios generales

Como muestra la **Figura 1**, la enfermedad aterosclerótica determina cambios vasculares, que en estadios tempranos involucran a la pared arterial (Ej. aumento del espesor, cambios en los componentes parietales), sin afectación de la luz arterial, ni el flujo sanguíneo.

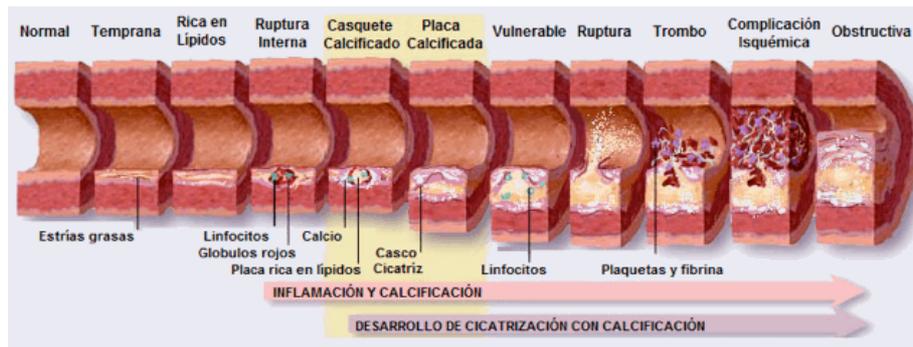


Figura 1. Esquema de las etapas evolutivas que conllevan la enfermedad aterosclerótica. En estadios tempranos en los que la enfermedad puede detectarse mediante métodos no-invasivos, los cambios se concentran en la estructura y función (ej. espesores, comportamiento biomecánico) de la pared arterial, sin alterar mayormente la perfusión tisular, ya que la luz vascular no se encuentra significativamente ocluida. Figura modificada a partir de la existente en <http://www.shapesociety.org/>

Diferentes métodos han sido propuestos para evaluar en forma no-invasiva la estructura y función arterial. Existen diferencias entre los laboratorios en el uso de los distintos métodos de evaluación vascular, describiéndose para cada uno de ellos alcances y limitaciones en términos de valor predictivo, simplicidad, reproducibilidad, seguridad y costos ⁽¹⁹⁾. El abordaje utilizado en el CUiiDARTE, comprende el empleo de ecografía, tonometría, mecanografía y registros de presión arterial para obtener:

- parámetros de excelente valor predictivo (medición del espesor intima-media carotídeo y detección de placas de ateroma),
- parámetros que, al elevado valor predictivo suman simplicidad y bajo costo (Ej. velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral),
- parámetros que se encuentran en etapa de análisis de sensibilidad y reproducibilidad.

Cada estudio del “paquete” diagnóstico brinda información complementaria, que contribuye al diagnóstico vascular y a la estratificación de riesgo CV individual.

Las enfermedades vasculares comprometen de manera heterogénea diferentes territorios arteriales. En la aterosclerosis, las alteraciones son multi-sistémicas, difusas, con compromiso variable de arterias centrales y periféricas. La evaluación de la extensión de la enfermedad y la estratificación del riesgo del sujeto, requiere estudiar distintos territorios vasculares. Esto en algunos casos se ve limitado por la accesibilidad (Ej. coronarias), que hace que para estudiarlos se necesiten técnicas invasivas, restringiendo el estudio a sujetos seleccionados. De todas maneras, existe asociación entre la presencia de alteraciones estructurales y funcionales en territorios periféricos y la presencia de aterosclerosis en arterias coronarias. A manera de ejemplo, alteraciones en arterias carótidas se asocian con el riesgo de accidente cerebro-vascular y de infarto de miocardio ⁽²⁰⁾. Por lo tanto, la evaluación de arterias carótidas y femorales tiene valor no sólo en relación a la información que se obtiene del estado de ellas mismas, frecuentemente comprometidas en la enfermedad aterosclerótica, sino también por la información (indirecta) que brindan en relación a la presencia de enfermedad vascular y riesgo de eventos CVs.

A continuación se detallan los principales aspectos del abordaje diseñado en CUiiDARTE.

Evaluación no invasiva de estructura y función arterial: teoría & práctica

A. Espesor intima-media carotídeo & presencia y composición de placas de ateroma

La descripción de la evaluación ecográfica estructural se centrará en los estudios de vasos de cuello. Similar abordaje se desarrolla en arterias femorales. Si bien no se describen, como en cualquier otro estudio ecográfico de vasos arteriales, se cuantifican velocidades y flujos sanguíneos, y diversos índices asociados a ellas, que permiten evaluar la pulsatilidad, resistencias al flujo, probabilidad y grados de estenosis, etc. ⁽²¹⁻²³⁾.

Generalidades

La aterosclerosis en el sistema arterial extra-coronario puede detectarse con elevada reproducibilidad, como engrosamiento de las paredes arteriales, utilizando ultrasonografía de alta resolución ^(17, 24). El engrosamiento puede tomar dos formas, no siempre claramente diferentes, la de placa de ateroma, que corresponde a un engrosamiento focalizado, o la de un engrosamiento difuso de la intima y media arterial.

Desde el año 2000, numerosas Guías o Consensos han recomendado la utilización de ultrasonido para evaluar el espesor intima-media carotídeo (IMTc) y/o para detectar placas de ateroma carotídeas (PAC), como herramienta clínica para el diagnóstico y predicción del riesgo CV ^(17, 25).

Definiciones

Espeor intima-media carotídeo (IMTc): En imágenes obtenidas a partir de ultrasonido, es posible visualizar en la pared posterior de la arteria carótida dos líneas, determinadas por cambios de impedancia acústica, y que corresponden a dos interfases, la lumen-intima y la media-adventicia, tal como se demostró en estudios anátomo-histológicos ^(26, 27). El espesor combinado de la capa íntima y media, constituye el denominado espesor íntima-media (en inglés, intima-media thickness, IMT) (Figura 2). Limitaciones técnicas impiden medir con precisión el espesor de cada una de estas capas por separado.

Incrementos en el IMTc pueden estar dados por espesamiento de la capa íntima y/o de la capa media. Además, esto puede ser parte de una respuesta adaptativa ante cambios en flujo sanguíneo, tensión parietal y/o en el diámetro arterial ^(28, 29). Por otra parte, puede existir aumento del IMT (ejemplo, por hiperplasia intimal) en situaciones en las que la capa media presenta reducción de su espesor ⁽⁷⁾. Por ende, aumento de IMT no puede considerarse como sinónimo de aumento de espesor de ambas capas parietales.

Adicionalmente, el IMTc se incrementa con la edad, como consecuencia del espesamiento de las capa íntima y media, aún en ausencia de aterosclerosis. En humanos el IMTc aumenta casi 3 veces entre los 20 y los 90 años de vida ⁽³⁰⁾, y en estudios en animales que no desarrollan aterosclerosis también se ha evidenciado aumento con la edad ^(31, 32). Por tanto, es claro que el aumento del IMTc es una característica propia de la edad y no puede ser considerado como un sinónimo de aterosclerosis.

Placa de ateroma carotídea (PAC): En la actualidad, la mayoría de los consensos y guías, sugieren utilizar como definición de PAC, “un engrosamiento focal que se extiende hacia el lumen arterial, al menos 0,5 mm o con espesor intima-media 50% mayor que el de las paredes vecinas o con un espesor mayor o igual a 1,5 mm ^(17, 33-35). Cabe señalar que otros autores proponen y/o han utilizado distintas definiciones para la PAC (Ej. IMTc 1,2 mm) ⁽³⁶⁾.

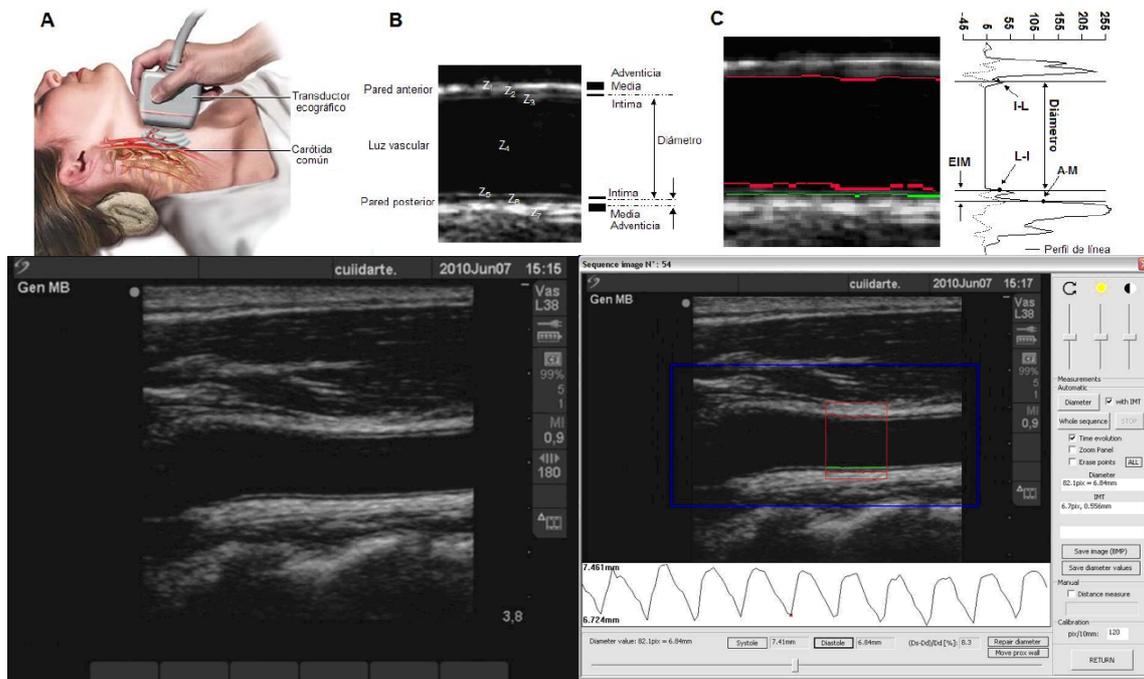


Figura 2. Superior: A. Esquema del sitio anatómico de medición a nivel carotídeo (Imagen de libre acceso obtenida en Internet). B: imagen ecográfica de una arteria carótida. Z1 a Z7 indican las distintas zonas de reflexión del haz ultrasónico correspondientes a las distintas estructuras anatómicas de la arteria que se presentan de forma esquemática a la derecha de la imagen. Nótese la “doble línea” en la pared posterior (sitio de medición del IMTc) 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. EIM: espesor íntima-media. C: A la izquierda se muestra la imagen ecográfica de una arteria carótida y la identificación automática de la interfase íntima-lumen (I-L), lumen-íntima (L-I) y media-adventicia (M-A) (línea verde y línea roja). A la derecha se presenta el perfil y derivada de una línea vertical de la imagen digital indicando la detección del diámetro y del espesor íntima-media. Inferior: Izquierda: imagen ecográfica en Modo-B de la carótida común, visualizada en la pantalla del ecógrafo. Derecha: Pantalla del software utilizado para la determinación del IMTc y del diámetro arterial. A partir del análisis de un video, se obtiene la señal de diámetro arterial instantánea. El IMTc es calculado en el valor diastólico mínimo de los latidos (asterisco rojo sobre la curva de diámetro). El recuadro rojo, dentro del cuál se calculará el IMTc y el diámetro puede modificar sus dimensiones, y posicionarse donde se desee.

Importancia biomédica

La presencia de PAC tiene importante valor en la determinación del riesgo CV, habiéndose demostrado que la probabilidad de presentar infarto de miocardio se multiplica por cuatro si hay PAC, y por siete cuando existe estenosis a nivel carotídeo ^(17, 35, 37), siendo esto último además predictor de accidente cerebro-vascular ⁽³⁸⁾. Por otra parte, la extensión de la enfermedad es importante en la determinación del riesgo CV, observándose que la presencia de placas en más de un territorio se asocia a calcificación coronaria ⁽²⁴⁾.

Un aumento del IMTc se ha asociado a la presencia de factores de riesgo CV tradicionales, prevalencia e incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebro-vascular, muerte por enfermedad coronaria, o combinación de estos eventos, a la severidad de la aterosclerosis en diferentes territorios, y a la presencia de daño de órgano blanco (Ej. lesiones de la sustancia blanca; hipertrofia ventricular; microalbuminuria) ^(17, 22, 39-43). Asimismo, la presencia de factores de riesgo CV emergentes (Ej. fibrinógeno plasmático, lipoproteína(a), homocisteína, ciertos polimorfismos genéticos y factores psicosociales como la hostilidad y la precariedad), también se han asociado a cambios en el IMTc ⁽⁴⁴⁾. Importa señalar que la capacidad del IMTc para predecir el riesgo CV es independiente de la presencia de otros factores de riesgo, y que la relación entre incremento de IMTc y aumento de eventos CV se estableció para un amplio rango de edades; alcanzándose el máximo valor de relación entre los 42 y los 74 años ⁽¹⁷⁾.

En relación con lo anterior, recientemente Nambi y colaboradores demostraron la capacidad del aumento del IMTc y/o presencia de PAC para mejorar la predicción de riesgo de enfermedad coronaria. En 13.145 sujetos sin enfermedad coronaria al ingreso, con una

media de seguimiento de 15,1 años, detectaron 1812 eventos coronarios. Al evaluar el valor predictivo adicional del IMTc, PAC o ambos, encontraron que el área bajo la curva ROC (AUC) para factores de riesgo tradicionales (0,742) aumentó significativamente por la adición del IMTc (0,750) o PAC (0,751; principalmente en mujeres), y que la combinación de factores de riesgo tradicionales, IMTc, y PAC, condujeron a una mayor AUC (0,755) ⁽²⁰⁾. Por otra parte, se evidenció que un 37,5% de los pacientes con riesgo CV entre 5% y 10%, y un 38,3% de los pacientes con riesgo entre 10% y 20% (todos según abordaje tradicional), se reclasificaron cuando se consideró el IMTc y/o la presencia de PAC. En la población, se reclasificó el riesgo del 16,7% de los sujetos al considerar el IMTc, del 17,7% en presencia de PAC, y del 21,7% al considerar conjuntamente el IMTc y PAC.

Teniendo en cuenta lo descrito, la medición del IMTc y la identificación de PAC sería especialmente útil en pacientes sin enfermedad CV y considerados de riesgo intermedio. Adicionalmente, la cuantificación del IMTc y detección de placa sería de particular valor en sujetos ^(17, 20):

- con familiares de primer grado con enfermedad CV temprana,
- menores de 60 años con importantes alteraciones en un único factor de riesgo
- de sexo femenino, menores de 60 años de edad con al menos dos factores de riesgo

En algunos trabajos se demostró que la progresión del IMTc puede atenuarse o revertirse mediante intervención sobre los factores de riesgo, lo que podría asociarse a reducción del riesgo CV ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Sin embargo, no se recomienda utilizar el IMTc para valorar la progresión y/o regresión de la enfermedad ⁽¹⁷⁾.

Finalmente, interesa mencionar que se reportó que pacientes que visualizaron la presencia de PAC en sus arterias fueron más proclives a corregir hábitos higiénico-dietéticos y/o a seguir las recomendaciones médicas ^(48, 49).

Aspectos metodológicos

Tanto el examinador como el paciente deben estar cómodos de manera de asegurar mediciones de elevada calidad y reproducibilidad. Los territorios arteriales deben ser analizados utilizando un sistema de ultrasonido con un transductor lineal con una frecuencia igual o mayor a 7 MHz. Habitualmente una profundidad estándar de 4 cm es suficiente para el estudio, si bien podría requerirse mayor profundidad en sujetos con arterias profundas y/o cuello ancho. La utilización del zoom para cuantificar el IMTc es desaconsejada, pues podría reducir la resolución.

Las imágenes en modo-B se prefieren sobre las del modo-M, dado que si bien estas posibilitan una mayor resolución temporal, permiten evaluar el IMTc en un único punto espacial. Contrariamente, las imágenes en modo-B permiten evaluar el IMTc en una región, considerando las diferencias que el parámetro presenta normalmente. De esta manera se aumenta la reproducibilidad de la medición. A su vez, la medición del IMTc en una región (de aprox. 1 cm) permite aumentar la precisión de la medición (resolución a nivel sub-pixelar), luego del análisis con un software específico y de la corrección de discontinuidades en la detección de bordes ⁽⁵⁰⁾.

Estudio de detección y composición de placas de ateroma

Evaluación ecográfica “transversal”: Dada la frecuente naturaleza excéntrica de las placas de ateroma es necesario evaluar las arterias inicialmente en un corte transversal, evaluando planos anteriores, laterales y posteriores, y visualizando el vaso desde el origen en el tronco braquiocefálico (a derecha) o la aorta (a izquierda), hasta la última imagen visible de la carótida interna y externa ⁽¹⁷⁾. Especial atención debe tenerse en el bulbo y carótida interna donde la prevalencia de placas es mayor. El Doppler color debe utilizarse como herramienta que permite visualizar el llenado arterial y/o regularidad de las paredes arteriales. En caso de visualizar una estructura que pueda corresponder a una placa de ateroma se realizan las mediciones correspondientes para catalogarla adecuadamente según los criterios actuales. Se graban imágenes estáticas y secuencias de imágenes de toda placa y/o estructura anormal detectada.

Evaluación ecográfica “longitudinal”: Al igual que para el corte transversal, se visualiza la arteria carótida común en un corte longitudinal desde el sector más proximal al distal, al menos en tres ángulos de incidencia (anterior, lateral y posterior). Se realiza la evaluación con ayuda del Doppler color tal como se describió. De la misma manera, se visualiza el bulbo, carótida interna y externa. En caso de evidenciarse una estructura que pueda corresponder a una placa de ateroma se sigue el procedimiento ya descrito. Las arterias carótida interna y externa se caracterizan considerando parámetros geométricos, anatómicos y las características de los perfiles de velocidades sanguíneas ⁽²³⁾. Discriminar con claridad cuál es la carótida interna o la externa es fundamental, ya que la trascendencia del hallazgo de una PAC varía ampliamente en función del sitio carotídeo donde se encuentre. Por último, se inspeccionan las arterias vertebrales.

Estudio de composición de placas de ateroma

Para toda PAC, se evalúa su geometría, compromiso hemodinámico y severidad, según criterios estándar ^(21, 22), y se describen sus principales características (Ej. posición, extensión). Adicionalmente, se utilizan herramientas propuestas para evaluar la probabilidad de eventos (vulnerabilidad) de placa a partir del análisis de las características de sus imágenes ecográficas ⁽⁵¹⁾. Al respecto, cabe señalar que a partir de éstas puede obtenerse información relativa a las características de la placa, como su contenido y distribución de lípidos, que se han asociado al riesgo de accidentes de placa y probabilidad de eventos CVs. Esquemáticamente, una placa vulnerable es aquella con uno o más de las siguientes características ⁽⁵²⁾ (Figura 3):

- fino casquete fibroso con gran núcleo lipídico o necrótico (mayor al 50% del volumen de la placa);
- inflamación activa (elevada densidad de macrófagos, monocitos y linfocitos);
- gran núcleo lipídico
- fisuras
- ulceración de la superficie
- hemorragia intra-placa

Diversas técnicas de imagen han sido propuestas para evaluar la vulnerabilidad de una placa, algunas validadas y otras en desarrollo ⁽⁵²⁾. En el abordaje utilizado en el CUiiDARTE (validado en estudios pre-clínicos) imágenes de la PAC en modo-B, son procesadas con un software específico, estudiando la composición y distribución pixelar en una escala de niveles de grises ⁽⁵³⁾. Esta distribución posibilita obtener información relativa a la distribución y contenido lipídico, fibroso y/o fibrolipídico de la PAC, basado en estudios que correlacionaron las características ecográficas (ecogenicidad) con los componentes de la placa determinados en análisis anatómo-histológicos (Figura 3). Adicionalmente, puede realizarse un estudio detallado de la composición de la placa en diferentes niveles de profundidad, ya que la vulnerabilidad de la misma, para un mismo contenido lipídico, dependerá de la existencia o no en la interfase sangre-placa de la existencia de tejido fibroso.

Estudio del espesor intima-media carotídeo (IMTc)

Se recomienda que la medición del IMTc se realice en la carótida común, en el sector ubicado aproximadamente 1 cm proximal al bulbo (Figura 2).

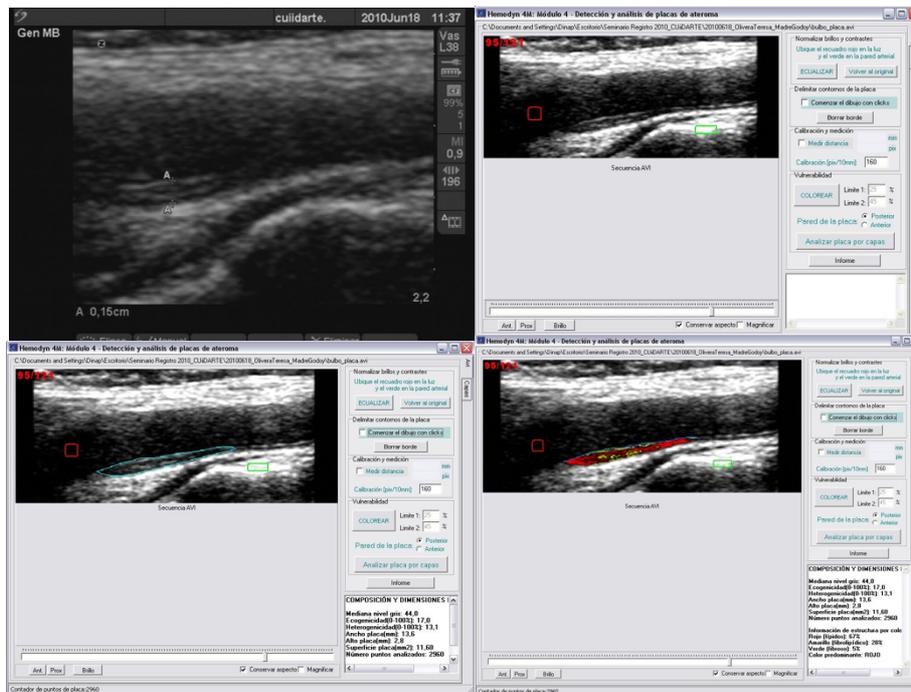


Figura 3. Esquema de la detección y análisis de características geométricas y de composición de una placa de ateroma encontrada en el bulbo carotídeo. Placa con elevado contenido lipídico (rojo).

Esta región, presenta características que posibilitan un registro ecográfico adecuado y reproducible (Ej. dimensiones apropiadas, fácil visualización de manera horizontal). Se recomienda el registro en la pared posterior y no en la anterior, que habitualmente no presenta una definición adecuada para la medición precisa del IMTc. Si bien el IMTc puede medirse en otros sectores, como la carótida interna y el bulbo, la medición en ellos presenta limitaciones respecto a la realizada en la carótida común. Al respecto, la reproducibilidad del IMTc es mayor en la carótida común ⁽²²⁾. Por otra parte, el estudio ARIC (n=13824) mostró que la medición del IMTc pudo realizarse adecuadamente en la carótida común en 91,4% de los casos, mientras que en el bulbo y la arteria carótida interna el registro fue adecuado en el 77,3% y 48,6%, respectivamente ⁽²²⁾. Asimismo, en el estudio Róterdam (n=1881), fue posible medir el IMTc en la carótida común en 96% de los sujetos, mientras que en el bulbo y carótida interna el registro pudo realizarse en el 64% y 31%, respectivamente. Finalmente, cabe señalar que considerar el IMTc de regiones adicionales a la carótida común no ha mostrado hasta el momento aumentar la capacidad del mismo para predecir el riesgo CV ⁽¹⁷⁾. De todas maneras, se cuantifique o no el IMT a nivel de bulbo y/o carótida interna, estos segmentos siempre debe escanearse para evaluar permeabilidad, perfiles de flujo y presencia de placas de ateroma.

Para la medición del IMTc existen diferentes metodológicas. En CUIiDARTE, se graba un video (al menos 10 segundos) de la arteria carótida común distal, con visualización del “signo de la doble línea”, y procurando visualizar el bulbo y origen de las carótidas interna y externa (imagen “en diapasón”) (Figura 2). La arteria debe posicionarse de manera horizontal en la pantalla; de no ser posible, la corrección puede realizarse con el software de análisis (Figura 2). La obtención de registros adecuados requiere además de experiencia del examinador, calidad y ajustes del sistema de ultrasonido. A partir de las imágenes obtenidas, utilizando un software específico que permite obtener punto-a-punto la onda de diámetro arterial (detección automática de bordes, escala de grises), se cuantifica el IMTc en el momento que se alcanza el diámetro diastólico mínimo, para al menos 5 latidos, en una región de al menos 1cm de longitud. Algunos sistemas de medición, adquieren simultáneamente la señal electrocardiográfica y la utilizan como dador de tiempo en la cuantificación del IMTc, buscando uniformizar su medición, teniendo en cuenta sus variaciones con los niveles de distensión arterial.

El IMTc así obtenido corresponde al promedio de aproximadamente 100 mediciones automáticas, las cuales pueden editarse para corregir los puntos no medidos adecuadamente (Figura 2). La utilización de softwares que permiten el cálculo automático del espesor

IMTc son recomendados, mientras que los mismos posibiliten editar y corregir puntos en los que la medición no ha sido buena. La medida automatizada aumenta la precisión y reproducibilidad, a la vez que permite una lectura independiente del examinador y se recomienda frente a la medición manual punto-a-punto ^(54,17).

La mayoría de los softwares informan el valor medio y/o el máximo IMT del segmento parietal evaluado. Habitualmente en los estudios el valor del IMTc informado corresponde al promedio del valor obtenido para la carótida común en cada hemisferio, pero hay autores que miden el IMTc en varios sectores de cada hemisferio (Ej. carótida común distal, bifurcación o bulbo carotídeo y carótida interna proximal) y el valor de IMTc informado es el promedio de todos los segmentos estudiados ⁽²⁰⁾. Por otra parte, dado que el IMTc medido puede ser el medio o el máximo del segmento parietal, el valor informado puede ser un promedio de valores medios o un promedio de valores máximos. Obtener el valor medio de los valores medios aumenta la reproducibilidad de la medición, pero el promedio de los valores máximos permite detectar con mayor sensibilidad cambios en el IMTc ⁽¹⁷⁾. Lo expuesto determina que hayan diferencias entre IMTc medidos en distintos centros y que los niveles normales y/o rangos de referencia a considerar deban adecuarse a la forma de cálculo utilizada ⁽¹⁷⁾.

Si se evidencia la presencia de una placa de ateroma en el sitio “estandarizado” para la medición del IMTc, debe cuantificarse el IMT (incluyendo la placa).

Niveles de referencia del IMTc

La valoración del IMTc debe realizarse en función de percentiles descritos para la población evaluada y considerando los aspectos técnicos descritos arriba. Valores de IMTc mayores o iguales al percentil 75 se consideran elevados e indican riesgo aumentado de enfermedad CV. Valores entre el percentil 25 y el 75 se consideran promedio y no modifican el riesgo CV ⁽¹⁷⁾. Valores menores o iguales al percentil 25 son considerados indicativos de bajo riesgo, pero aún no está claro si justifica una terapéutica preventiva menos agresiva.

La interpretación de un valor de IMT debe considerar la edad, género y etnia del sujeto ⁽¹⁷⁾.

B. Rigidez arterial regional: velocidad de onda del pulso carótido-femoral

Generalidades

Frecuentemente, antes de que se produzcan cambios estructurales, se evidencian cambios en la rigidez arterial, siendo esta un parámetro sensible a factores como envejecimiento, hipertensión arterial y tabaquismo, y considerada indicador del componente escleroso de la aterosclerosis.

La evaluación de la rigidez aórtica es de gran interés ya que la aorta concentra gran parte de la función o capacidad de amortiguamiento arterial, y es importante determinante de la carga ventricular ⁽⁵⁵⁾. Diferentes parámetros pueden utilizarse en la evaluación de la rigidez arterial, brindando información complementaria. Entre los distintos indicadores de rigidez arterial, la velocidad de la onda del pulso carótido-femoral (VOPcf) se considera la forma más simple, directa, no-invasiva, robusta y reproducible de evaluar la rigidez aórtica, constituyendo el estándar oro ⁽⁵⁵⁾.

Definiciones

Con cada eyección ventricular se genera a nivel de la aorta ascendente ondas de presión y flujo, y consecuentemente del diámetro arterial, que se propagan hacia la periferia. La velocidad de la onda del pulso es determinada por:

- el módulo elástico (ME) de la pared arterial (pasible de ser considerado sinónimo de rigidez arterial),
- el espesor de la pared arterial (h)
- el diámetro arterial (D)

- la densidad sanguínea (ds)

Estos factores integran la ecuación definida por Moens and Korteweg: $VOP2 = ME \cdot h / D \cdot ds$. En la práctica, medir la VOP conlleva medir dos “diferencias” (Figura 4):

- el tiempo de tránsito de la onda de pulso entre dos sitios (proximal y distal) de medición,
- la distancia entre esos dos sitios (medida a nivel de la superficie corporal)

El ME arterial aumenta y el D y h se reducen hacia la periferia. Los cambios determinan que la VOP aumente hacia la periferia. De esta manera, la VOP medida tendrá un valor entre las menores y mayores velocidades con las que el pulso viaja entre los sitios de registro.

Importancia biomédica

La VOPcf se asocia a la incidencia de enfermedad CV y una VOPcf aumentada tiene elevado valor predictivo de mortalidad CV en pacientes con hipertensión arterial, diabetes Mellitus tipo 2, enfermedad renal terminal, añosos y población general ⁽⁵⁵⁻⁶²⁾. Al respecto, se ha demostrado que la adición de la medida de la VOPcf, a la determinación de factores de riesgo clásicos, incrementa la capacidad de predicción de riesgo CV ⁽⁵⁵⁾. Esto podría explicarse porque aumentos en la rigidez aórtica estarían relacionados con daño del sistema CV ⁽⁵⁵⁾.

Un adecuado control de los niveles de presión arterial, glicemia, lípidos, pueden no implicar una verdadera reducción de la carga de la patología arterial. Esta podría evidenciarse mediante cambios en la VOPcf. Al respecto, insensibilidad de la VOPcf ante el tratamiento que redujo la presión arterial en pacientes con falla renal terminal, mostró ser un predictor independiente de mortalidad ⁽⁶³⁾. Consecuentemente, cuando se realiza un tratamiento antihipertensivo es importante analizar las modificaciones de la VOPcf para el nuevo valor de presión arterial encontrado. Si los valores de VOPcf se encuentran por encima del nivel esperado de acuerdo a la edad y presión arterial, es evidente que los resultados, en términos de alteración vascular no fueron óptimos ⁽⁶⁴⁾.

Reconociendo la importancia de la VOPcf en la determinación del riesgo y evaluación CV la medición de VOPcf se ha incluido en la evaluación clínica de pacientes (Ej. Guías de la Sociedad Europea de Cardiología) ^(65, 66).

Aspectos metodológicos

Generalmente la VOPcf se mide con el método transcutáneo de medición “pie-a-pie” de la onda del pulso. Para ello, se obtiene la forma de onda carotídea y femoral, y se cuantifica el retardo temporal (Δt) medido entre los pies de cada una ondas de pulso y la distancia (Δx) entre los sitios de registro (Figura 4). La VOPcf se cuantifica como $\Delta x / \Delta t$.

Diferentes ondas pueden usarse para calcular la VOPcf (Ej. presión ⁽⁶⁷⁾, diámetro ⁽⁶⁸⁾, velocidad sanguínea (Doppler) ⁽⁵⁹⁾). Si bien las ondas difieren en su naturaleza, teóricamente ellas están en fase al iniciarse el ciclo cardíaco, y por ello, pueden utilizarse alternativamente. De todas formas, la señal más usada es la de onda de presión. Esta señal, con la consideración de que el registro sea realizado por un operador experimentado que evite distorsiones de la onda (Ej. por inadecuada compresión arterial con el mecanotransductor), es de fácil obtención. Las técnicas que utilizan registros de diámetro o de velocidad sanguínea (ej. ecotracking, Doppler), al no requerir la compresión arterial aseguran ondas sin distorsiones, pero requieren equipamientos más costosos y son técnicas imprecisas al querer detallar con exactitud el sitio arterial de donde se obtiene ⁽⁶⁹⁾.

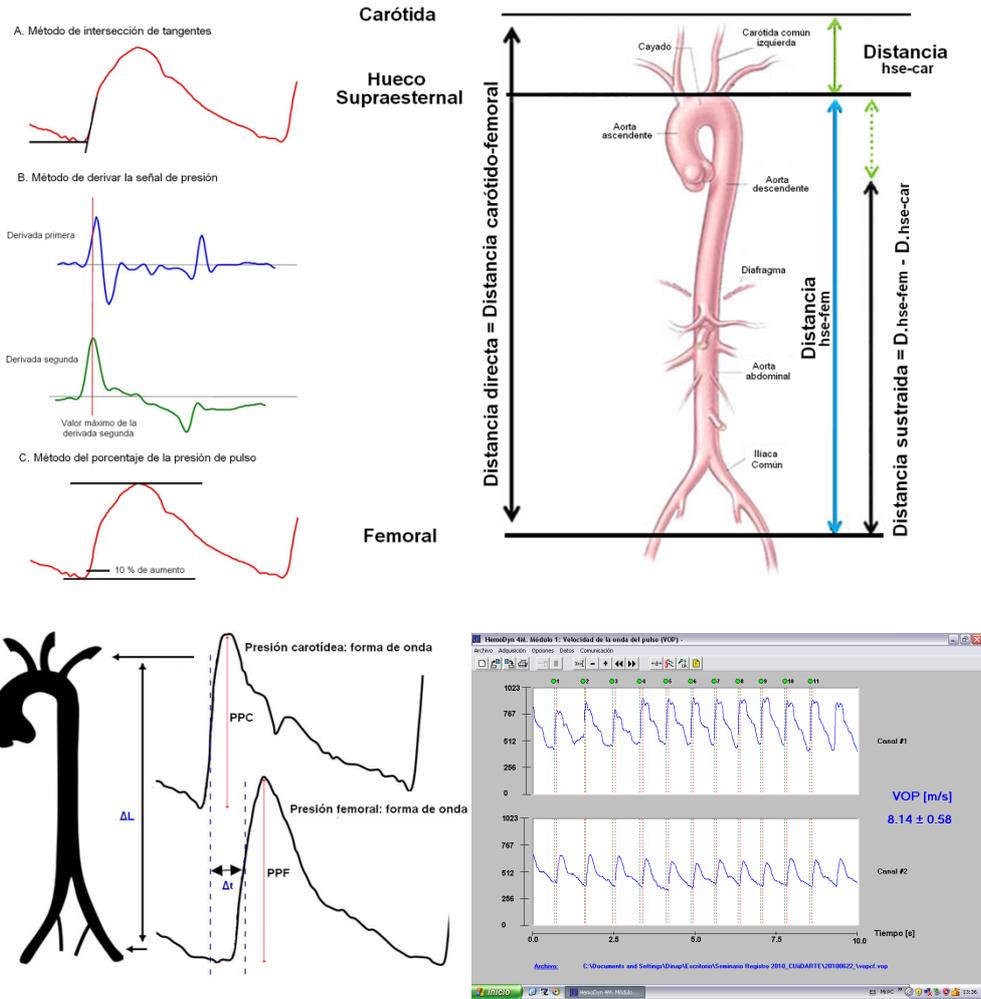


Figura 4. Arriba, izquierda: Algoritmos empleados para identificar puntos reproducibles en ambas ondas medidas. Arriba, derecha: esquema de las diferentes distancias empleadas para cuantificar la VOPcf. Abajo, izquierda: esquema de la determinación de la diferencia temporal (Δt) entre el pulso carotídeo y el femoral, separados una longitud ΔL . Abajo, derecha: Imagen del software utilizado para cuantificar la VOPcf a partir de promediar la VOPcf obtenida para varios latidos. En el canal superior se ve el registro carotídeo y en el inferior el femoral. Las líneas verticales indican los puntos detectados para cada latido, y utilizados para el cálculo de la diferencia temporal (Δt). Excepto la imagen del software, las restantes son modificadas de Boutouyrie y col. (64).

Métodos de medición: Los más usados obtienen las formas de onda de presión mediante mecanotransductores (Ej. Tonómetros) y/o esfigmomanómetros oscilométricos. Los registros con mecano-transductores, pueden ser simultáneos en ambas arterias (Ej. Complior, HemoDyn-4M) o consecutivos (Ej. SphygmoCor). En este último caso, además del registro de presión se adquiere el electrocardiograma (en una derivación precordial). Para cada arteria se cuantifica el tiempo entre el QRS y el pie de la onda presión. Al tiempo entre el QRS y el pie de la onda femoral, se le sustrae el tiempo entre el QRS y el pie de la onda carotídea. El Δt obtenido se emplea para el cálculo de la VOPcf. Sea cual sea el método de cálculo del Δt , el operador puede visualizar los registros de las ondas de presión, y validarlos o no. Habitualmente, la VOPcf calculada es el promedio de los valores obtenidos para varios latidos.

Determinación de tiempos de tránsito

Un punto crítico al determinar la VOPcf es definir el sector de las ondas (de presión, diámetro o velocidad del flujo) que se tendrá en cuenta para cuantificar la diferencia temporal (tiempo de tránsito) entre la onda carotídea y femoral. Dado que la rigidez arterial aumenta no-linealmente con la presión arterial, y que diferentes segmentos arteriales presentan diferencias en sus relaciones presión-rigidez, la VOPcf no es la misma a lo largo del ciclo cardíaco en un segmento arterial determinado, ni a lo largo del trayecto que recorre la onda de pulso. Por otra parte, debido a que ondas reflejadas se suman a la onda incidente (generada por la eyección ventricular) en diferentes momentos, en función del segmento arterial donde registremos, las formas de ondas obtenidas a nivel

carotídeo y femoral pueden presentar importantes diferencias en su forma. Al respecto, una misma porción de la onda del pulso (Ej. ascenso sistólico) puede estar siendo pobremente influenciada por ondas reflejadas en un sitio (Ej. carótida) y altamente influenciada en el otro (Ej. femoral). Por esta razón, para un adecuado cálculo de la VOPcf es necesario seleccionar puntos de las curvas carotídeas y femorales, que no se encuentren (o lo estén en forma mínima) influenciados por reflexiones de onda y que permitan diseñar algoritmos para su detección automática segura. De manera consensuada, la porción de las ondas que menor distorsión presentan por reflexiones de onda son las fases de aumento sistólico.

Los puntos característicos dependen de la onda (flujo, diámetro, presión) y del algoritmo utilizado para la detección.

Los algoritmos más utilizados son ^(70, 71) (Figura 4):

- Método de intersección de tangentes.
- Punto de máxima aceleración de ascenso de la onda del pulso o máximo de la derivada segunda de la variable registrada respecto del tiempo.
- 10% de la presión de pulso.

En función del algoritmo utilizado el valor de la VOPcf puede variar 5-15%. Si bien los tres algoritmos son utilizados, se ha recomendado utilizar, por su mayor reproducibilidad, el método de las tangentes ⁽⁷¹⁾.

Existen formas de convertir la VOPcf obtenida usando un algoritmo al valor que hubiera alcanzado de haberse utilizado otro ^(71, 64) y hay equipos (Ej. Sphygmocor) que permiten seleccionar el algoritmo para cuantificar la VOPcf.

Determinación de distancias carótido-femorales

El valor de la VOPcf depende de la forma de medición de la distancia usada en el cálculo de la VOPcf ^(55, 72, 73). Se han reportado al menos tres formas de medir esa distancia (Figura 4):

- distancia entre los sitios de medición medida en línea recta (sobre la superficie corporal lateral del sujeto) (“método o distancia directa”) (Figura 4).
- Distancia obtenida restando a la “distancia directa”, la distancia entre el hueco supra-esternal y el sitio de registro carotídeo (Distancia hse-car). Esta distancia se denomina “Distancia hse-fem” (Figura 4).
- Distancia obtenida restando a la distancia entre el hueco supra-esternal y el sitio de registro femoral (Distancia hse-fem), la distancia entre el hueco supra-esternal y el sitio de registro carotídeo (Distancia hse-car). Distancia denominada “sustraída” (Figura 4).

Existen formas de convertir la VOPcf obtenida utilizando un método de medición al valor que hubiera correspondido de haberse utilizado otro de los métodos ⁽⁷⁴⁾. Utilizar los métodos que restan distancias al “método directo”, generan valores de VOPcf más cercanos a los reales, especialmente al utilizarse la “distancia sustraída”. Sin embargo, el error intrínseco asociado a cada medición con cinta métrica se duplica en estos casos ⁽⁷⁴⁾. Por dicha razón, se recomienda utilizar el “método directo”. Sin embargo, dado que la utilización de distancias directas sobreestiman en ~30% el valor “real” de VOPcf (Ej. medido mediante resonancia magnética), se ha recomendado escalar el valor final de VOPcf multiplicando el valor obtenido por el “método de las tangentes” y el “método directo” por una constante con valor 0,8 ^(69, 74, 75). Al valor así obtenido se le denomina “VOPcf real” ⁽⁶⁴⁾.

Niveles de referencia de VOPcf

Si bien la medición de la VOPcf es ampliamente conocida, su medida rutinaria en la práctica clínica es limitada, principalmente debido a la ausencia de metodologías estandarizadas para su medición y/o ausencia de valores normales y/o de referencia

provenientes de estudios de grandes poblaciones. La estandarización es un paso imprescindible para generalizar cualquier herramienta diagnóstica. Esto ha sido recientemente abordado en el trabajo de Boutouyrie y colaboradores ⁽⁶⁴⁾ quienes realizaron un estudio multicéntrico (16.867 sujetos, provenientes de 13 centros de 8 países europeos), que tras estandarizar los métodos de cálculo de la VOPcf, les ha permitido establecer valores normales y de referencia de VOPcf. Este trabajo, además de presentar valores normales y de referencia, presenta una detallada descripción sobre la forma en que a partir de mediciones de VOPcf utilizando diferentes abordajes, puede cuantificarse un valor de VOPcf denominado “real”.

Los valores de referencia de VOPcf pueden ser representados de diferentes formas. En todos los casos deben tenerse en cuenta los factores que afectan la VOPcf, siendo los principales la edad y la presión arterial durante el registro.

Basado en estudios epidemiológicos en las Guías 2007 de Manejo de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Cardiología) ⁽⁶⁵⁾ se establece un valor de corte para la VOPcf de 12 m/s. Sujetos con VOPcf por encima de ese valor presentan rigidez aumentada. Sin embargo, era claro que ese valor era elevado, y consecuentemente, específico pero de baja sensibilidad, para diagnosticar cambios en rigidez arterial. Además, un único valor de corte no considera los factores que pueden alterar la VOPcf.

C. Rigidez arterial local: parámetros sisto-diastólicos, elasticidad y viscosidad arterial

Generalidades

En estadios iniciales los efectos deletéreos de enfermedades vasculares como la aterosclerosis, se concentrarían en los segmentos vasculares que son blanco frecuente de la enfermedad (Ej. carótidas y/o femorales en la aterosclerosis). En estos casos, la medición de la rigidez arterial global o regional podría no detectar las alteraciones. Esto podría lograrse con técnicas que permitan la evaluación biomecánica local de los segmentos vasculares frecuentemente comprometidos. Asimismo, solo el abordaje local permite determinar con precisión las propiedades biomecánicas de segmentos arteriales ⁽⁵⁵⁾.

Recientemente se demostró, en pacientes con diferentes niveles de riesgo CV, que la distensibilidad carotídea se correlaciona en forma independiente con eventos CVs y que su consideración mejoraría la categorización del riesgo CV ^(76, 77). Sin embargo, y principalmente por la complejidad relativa de su medición, la cuantificación de propiedades biomecánicas arteriales locales se realiza principalmente en estudios mecanicistas sobre fenómenos fisiológicos, fisiopatológicos, farmacológicos ⁽⁵⁵⁾.

Definiciones

Cada segmento arterial desempeña dos funciones biomecánicas principales: permitir que la sangre fluya hacia los tejidos, ejerciendo baja impedancia al flujo (función conducto) y amortiguar la pulsatilidad generada principalmente por la actividad cardiaca (función amortiguamiento). Además de las características geométricas del segmento (Ej. diámetro, espesor) la capacidad funcional de un segmento depende de sus propiedades visco-elásticas. Estas propiedades le permiten a la arteria almacenar-transferir y disipar energía, en cada pulsación. El análisis de relación entre la onda de presión que distiende la arteria y la deformación resultante (cambio en diámetro) permite caracterizar el comportamiento biomecánico arterial (Figura 5).

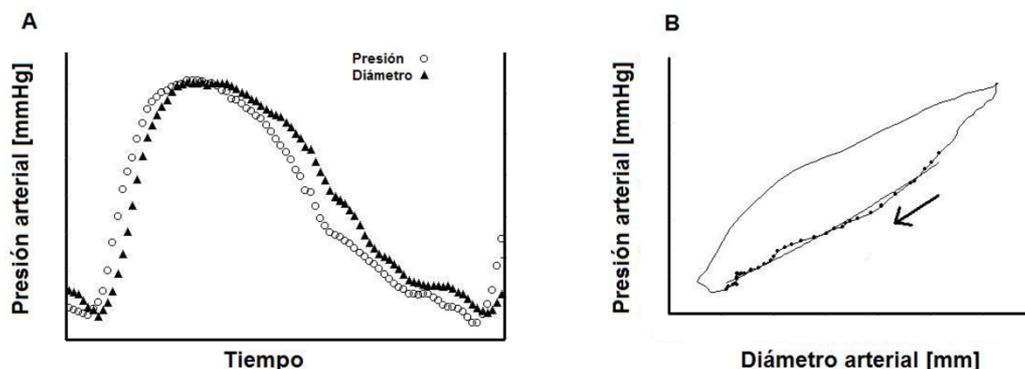


Figura 5. A: señales de presión y diámetro arterial, para un único latido. Nótese que la señal de presión precede a la de diámetro. B: Relación presión-diámetro resultante de la graficación del latido en A. La relación evidencia la presencia de un área de histéresis, determinada por las propiedades viscosas de la pared arterial. La relación presión-diámetro diastólica (círculos negros) es casi lineal. La flecha indica el sentido de giro del gráfico.

La relación presión-diámetro de un ciclo arterial encierra un área o rulo de histéresis, relacionada con el comportamiento viscoso (Figura 5). El análisis del área de histéresis y parámetros asociados, permite obtener información acerca de la viscosidad arterial. Esta se modifica en estados fisiológicos y/o patológicos en los que hay cambios en el tono muscular y/o espesor parietal, y su cuantificación ha demostrado ser útil para analizar la adaptación de la pared arterial a cambios en las condiciones hemodinámicas (4, 78, 79). Si la pared arterial no presentara viscosidad, no se observaría área de histéresis; y el camino de ida y vuelta durante la sístole y diástole, relación elástica pura, tendría un recorrido no-lineal (Ej. determinado por los diferentes módulos elásticos de la elastina, colágeno y músculo liso vascular) (Figura 5). En un ciclo arterial, el retroceso diastólico, se corresponde con la curva presión-diámetro (o tensión-deformación) si la arteria presentara solo elasticidad. Esto explica que los indicadores de elasticidad arterial, obtenidos a partir de la relación presión-diámetro, habitualmente se cuantifiquen en la fase diastólica.

Comúnmente la elasticidad y viscosidad se cuantifican conjuntamente. Sin embargo, la viscosidad y elasticidad pueden modificarse con independencia una de la otra, en condiciones tanto fisiológicas como patológicas (79-84), poniendo de manifiesto, en el campo experimental, la necesidad de contar con métodos que discriminen los componentes viscoso y elástico. Para ello se necesita obtener, en un mismo segmento, las ondas de presión y diámetro, y a partir de ellas evaluar la relación instantánea presión-diámetro arterial. Dado que esto último requiere entrenamiento específico, los abordajes más frecuentemente utilizados para evaluar propiedades biomecánicas locales simplifican la conducta biomecánica arterial, utilizando parámetros que relacionan las variaciones sistó-diastólicas de presión y diámetro. Cuanto más rígida es la arteria menor es el cambio en el diámetro para una variación sistó-diastólica de presión. En varios trabajos se han utilizado índices sistó-diastólicos para determinar la rigidez arterial local, pero ha habido dificultad en la interpretación y comparación de los resultados publicados ya que un mismo índice se ha denominado de manera diferente, a la vez que índices distintos se han denominado igual en los distintos trabajos. En este contexto, se han publicado consensos relacionados con la terminología y alcance de los diferentes índices biomecánicos (86, 55) (Tabla).

La rigidez arterial presenta dependencia con los niveles de presión. Por lo tanto el nivel de rigidez arterial debe analizarse, teniendo en cuenta las condiciones hemodinámicas. Se han propuesto métodos, principalmente estadísticos, que permiten, a partir del valor efectivo, calcular el valor para un determinado nivel de presión y a partir de él realizar evaluaciones y comparaciones isobáricas del parámetro. Por otra parte, se han desarrollado parámetros (ej. índice de rigidez beta, en inglés, beta index) que en su forma de cálculo se considera la relación no lineal entre rigidez y presión arterial, permitiendo obtener información considerando el nivel de presión del sujeto (86). Finalmente, cabe señalar que si bien debido a la naturaleza viscoelástica del comportamiento biomecánico arterial, la frecuencia cardíaca podría modificarlo en los niveles habituales de frecuencia no se han observado cambios biomecánicos significativos (85).

Tabla. Definiciones de varios índices cuantificados a partir de relaciones sistó-diastólicas de presión y diámetro arterial

<i>Índice</i>	<i>Ecuación</i>
Distensibilidad relativa	$[(DS-DD)/DD] \times 100$
Distensibilidad arterial	$[(DS-DD)/DD]/(PS-PD)$
Complacencia arterial	$(DS-DD)/(PS-PD)$
Módulo elástico de Peterson o Módulo presión-deformación	$(PS-PD)/[(DS-DD)/DD]$
Índice de rigidez o Índice Beta	$\text{Ln}(PS/PD)/[(DS-DD)/DD]$

DS y DD: diámetro sistólico y diastólico, respectivamente. PS y PD: presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente.
Ln: logaritmo natural.

Importancia biomédica

Como fue mencionado, hasta el momento la cuantificación de propiedades mecánicas arteriales locales se remite mayoritariamente a estudios mecanicistas sobre fenómenos fisiológicos, fisiopatológicos, farmacológicos, con pocos datos de estudios clínicos-epidemiológicos⁽⁵⁵⁾. En estos se ha demostrado que la medición de la distensibilidad mejora la categorización del riesgo CV y cambios en la distensibilidad carotídea se han asociado a eventos CVs y calcificación aórtica^(76,77).

Aspectos metodológicos

En nuestro abordaje se utiliza la señal de diámetro, obtenida a partir del registro del ultrasonido (ecografía Modo-B) y un software de procesamiento de imágenes. La señal de presión se obtiene (mecanografía, tonometría de aplanamiento) en el mismo sitio que la de diámetro (Figura, 6). Dada la dificultad para medir simultáneamente presión y diámetro, el registro se hace de manera secuencial, siendo necesarias condiciones hemodinámicas estables y la minimización del tiempo entre mediciones. Adecuados registros requieren, además del reposo en posición supina y de condiciones ambientales adecuadas, que el sujeto sostenga la respiración durante la adquisición, reduciéndose las ondas secundarias de presión, y obteniéndose pulsos regulares. Para los cálculos se asume que el área de sección transversal arterial es una circunferencia, y que la pared es homogénea y presenta isotropía.

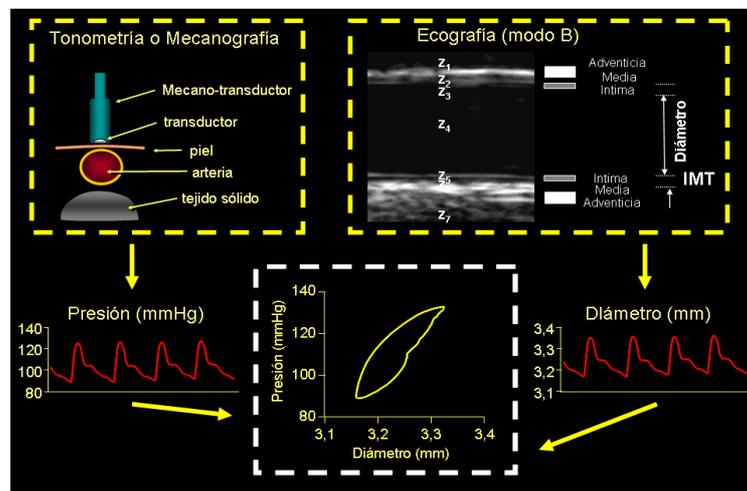


Figura 6. Esquema del abordaje utilizado para evaluar el comportamiento visco-elástico arterial, mediante determinación de la relación presión-diámetro arterial, y el cálculo de índices sistó/diastólicos. A partir del registro no-invasivo (mecanografía o tonometría) de la onda de presión y diámetro (análisis de imágenes Modo-B), se construye la relación presión-diámetro, que permite obtener parámetros biomecánicos (ej. elasticidad, viscosidad, inercia).

Obtención de la onda de diámetro: ultrasonido

La onda de diámetro y/o los valores sistólicos máximos y diastólicos mínimos, y sus cambios, si bien pequeños, pueden medirse con elevada precisión⁽⁸⁵⁾. Para la adquisición de imágenes ecográficas en modo B de las arterias carótidas o femorales, tal como se hace en CUiDARTE, el ecógrafo se conecta a un equipo, que permite almacenar y procesar el video con un software específico. La arteria a evaluar debe visualizarse en un corte longitudinal, con clara definición de las paredes anterior y posterior, en al menos un centímetro de longitud. A continuación se graban videos de 10-15 latidos de duración. Posteriormente, el análisis del video usando un software específico (Hemodyn-4M, Buenos Aires, Argentina) permite determinar, a partir de la detección automática de bordes, el diámetro arterial (y el espesor intima-media) en cada imagen del video⁽⁵⁰⁾. La forma de la onda de diámetro instantáneo se obtiene automáticamente, ya que el software grafica el diámetro obtenido para cada imagen del video, en función del número de muestra (imagen) analizada (Figura, 6). Conociendo el número de muestras adquiridas en un segundo, se calibra el eje del tiempo.

El valor sistólico y diastólico del diámetro usado en los cálculos corresponde al promedio de al menos 8 latidos estables.

En caso de utilizarse la señal de diámetro para construir la relación presión-diámetro, puede obtenerse la onda de diámetro para un latido promedio. La señal electrocardiográfica es útil para sincronizar las señales de presión y diámetro.

Obtención de la onda de presión: Tonometría & Re-calibración de onda de diámetro

La onda de presión o su variación sistó-diastólica en un sitio periférico, puede obtenerse mediante dos abordajes principales:

- Tonometría de Aplanamiento.
- Re-calibración de la señal de diámetro arterial.

Adicionalmente, la onda de presión a nivel de la aorta ascendente puede obtenerse a partir del registro tonométrico de la arteria radial y la aplicación de una función transferencia (ver presión aórtica central) ⁽⁸⁷⁾.

El método de Tonometría de Aplanamiento emplea un transductor mecanográfico de alta fidelidad para registrar la onda de presión. La medición se basa en que cuando la superficie de la arteria es aplanada por el sensor (Figura, 6), las tensiones circunferenciales en la pared vascular son balanceadas y la presión puede registrarse del mismo modo que lo hubiera registrado un catéter intra-arterial ⁽⁸⁶⁾. Una vez que se localiza (palpación) el punto de máxima pulsación arterial, el sensor se ubica sobre la piel a ese nivel, presionando contra las estructuras sólidas subyacentes. La señal obtenida debe tener una forma de onda reproducible, estable y con una excursión de suficiente amplitud. Los equipos más utilizados (Ej. Sphygmocor) requieren la adquisición de al menos 10 segundos y poseen sistemas de control de calidad del registro, de manera de definir su aceptación o no. Para los latidos adquiridos (y para el latido promedio) se obtienen los niveles de presión sistó-diastólica. Asimismo, los datos pueden ser exportados para posterior análisis. Características del sujeto (Ej: obesos, añosos, con arterias muy rígidas) pueden dificultar los registros ⁽⁸⁶⁾.

Para la calibración de las ondas de presión se asume que en decúbito la presión media y diastólica se mantienen constantes a lo largo del sistema arterial ⁽⁵⁵⁾. De esta manera, a la onda de presión obtenida mediante Tonometría se le asigna como valor diastólico, el valor de presión diastólica humeral, obtenido mediante esfigmomanometría. De igual modo, al valor medio de la señal tonométrica (integral de la curva) se le asigna el valor medio de la presión humeral, calculado a partir del nivel de presión sistólica y diastólica, obtenidos por esfigmomanometría. Calibrada la señal se puede conocer el valor de presión arterial sistólica ⁽⁸⁶⁾.

La señal de presión en un sitio puede obtenerse también a partir de re-calibración de la señal de diámetro y de los valores de presión diastólica y media obtenidos en la arteria humeral (esfigmomanometría) ⁽⁸⁸⁾. En este caso, dado que la señal de presión se obtiene a partir de la de diámetro no pueden cuantificarse parámetros de viscosidad parietal.

Niveles de referencia

Dada la cantidad de parámetros que pueden ser cuantificados, sería imposible una detallada descripción de los niveles de referencia. Una clara descripción de ello, puede encontrarse en el trabajo de O'Rourke y colaboradores ⁽⁸⁵⁾.

D. Presión aórtica central & parámetros de reflexión de onda.

Generalidades

Conocer los niveles de presión arterial central, además de los periféricos, y los niveles de reflexiones de onda, contribuye al conocimiento más preciso de la carga ventricular, al monitoreo del efecto del tratamiento, y mejora la predicción de riesgo CV. A manera de ejemplo, se ha demostrado que cambios en la presión periférica no siempre se corresponden con cambios de la presión a nivel aórtico, o bien los cambios absolutos y/o relativos difieren. Asimismo, en el estudio CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) se demostró que los fármacos antihipertensivos pueden tener efectos distintos sobre la presión central, a pesar de tener efectos similares en la presión periférica ⁽⁸⁹⁾.

Actualmente se cuenta con métodos no invasivos que permiten estimar, mediante algoritmos validados, la onda de presión aórtica central, y obtener índices de reflexión de ondas. Sin embargo, el registro de la presión arterial central es limitado en la práctica clínica. Más aún, en ocasiones se desconocen las diferencias entre arterias centrales y periféricas, y se realizan inferencias de las condiciones hemodinámicas centrales a partir de registros de presión periférica.

Definiciones

Presión aórtica central:

En condiciones fisiológicas a medida que la onda del pulso de presión se propaga hacia la periferia se modifica su forma y se evidencia un aumento en los niveles de presión sistólica y de pulso (amplificación del pulso); manteniéndose prácticamente sin cambios la presión diastólica. Consecuentemente, como es sabido, los niveles de presión arterial sistólica y de pulso periféricos no son los mismos que los encontrados a nivel central en la aorta ascendente y por lo tanto, los niveles normales y de referencia para registros periféricos no son los mismos que para registros centrales. Al respecto, existen trabajos en los que se han establecido los valores de presión arterial central esperables en determinados grupos de sujetos.

Reflexiones de onda

La onda de presión en un sitio del sistema arterial resulta de la sumatoria de la onda incidente, producto de la eyección cardiaca, y ondas reflejadas determinadas por la reflexión en sitios de ahusamiento, bifurcación, cambios de rigidez y/o impedancia parietal. En condiciones normales, en las arterias centrales las reflexiones arriban en la fase diastólica de la onda incidente. Esto tiene efectos positivos para el sistema dado que no solo no supone un aumento de la presión sistólica, sino que eleva la presión diastólica y consecuentemente contribuye a elevar la perfusión coronaria. Si este patrón normal se altera, por incremento en la rigidez arterial, por ejemplo, las ondas incidentes y reflejadas son de mayor amplitud (menor amortiguamiento arterial). A su vez, las reflexiones arriban más tempranamente, sumándose en la fase sistólica de la onda incidente, determinando un aumento en la presión sistólica aórtica máxima y una reducción de la presión durante la fase diastólica (Figura 7).

Parámetros obtenidos mediante métodos no invasivos dan información relacionada con el tiempo de arribo y amplitud de las reflexiones. El índice de aumento (en inglés augmentation index, AIx), es el índice de reflexiones de onda más extensamente estudiado. Se define como la diferencia entre el segundo y primer pico sistólico de la onda de presión, y se expresa como porcentaje de la presión de pulso (PP) (Figura 7). El AIx expresa, en términos relativos, la contribución de las reflexiones de onda a la presión de pulso en el sitio de interés^(90, 91). Si el sitio donde se mide es la aorta ascendente se le denomina AIx central, si es en un sitio periférico (Ej. arterial radial), se le denomina AIx periférico. Importa señalar que el AIx es influenciado por la rigidez arterial y que tal como se dijo es un índice de reflexiones. La determinación de la magnitud de las reflexiones requiere la medición simultánea y en el mismo sitio de las ondas de presión y flujo sanguíneo, lo cual es difícil de realizar en estudios clínicos no-invasivos⁽⁹²⁾.

Importancia biomédica

Un aumento en la rigidez arterial se asocia a incremento en la amplitud de la onda de presión, a arribo temprano de las reflexiones de onda, a aumento en la presión sistólica máxima y de pulso, y a reducción de la presión diastólica aórtica. El incremento en la presión sistólica máxima a nivel central, supone un aumento del consumo de oxígeno miocárdico y de la poscarga ventricular. Esto contribuye a explicar la asociación entre un aumento de la rigidez arterial y el desarrollo de hipertrofia ventricular⁽⁹³⁾ y riesgo de eventos coronarios.

La importancia biomédica de los cambios en presión y reflexiones se sustenta también en la observación de que el aumento de la presión de pulso y la reducción de la presión diastólica se asocian a isquemia sub-endocárdica, a la vez que el aumento en PP supone riesgo aumentado de accidentes cerebrovasculares^(55, 94, 95). Finalmente, cabe señalar que la presión de pulso aórtica central y el AIx son predictores de mortalidad por todas las causas en pacientes con falla renal terminal^(96, 97), y en hipertensos⁽⁸⁹⁾, y de eventos CVs en pacientes sometidos intervención coronaria percutánea⁽⁹⁸⁾. Asimismo, los niveles de presión de pulso central se

asocian a la hipertrofia ventricular y/o espesor intima-media arterial, independientemente de los niveles de presión arterial periféricos (99).

Aspectos metodológicos

Determinación de la onda de presión central

Habitualmente la forma de onda de la aorta ascendente se obtiene a partir del registro de:

- la forma de onda mediante Tonometría radial (ej. SphygmCcor) ^(100, 87), o humeral (ej. Arteriograph) ⁽¹⁰¹⁾, o de la forma de onda humeral mediante Oscilometría, con posterior aplicación de una función transferencia
- la forma de onda de presión de la arteria carótida común o subclavia mediante Tonometría de Aplanamiento ⁽⁹²⁾

El registro de la forma de onda radial es el más utilizado, dado que es relativamente simple de realizar y bien tolerado, pudiendo hacerse con el paciente acostado o sentado. El registro de la onda radial por tonometría y la calibración de la señal de presión se realiza de acuerdo al procedimiento descrito en el apartado referido a las propiedades biomecánicas locales. -La Tonometría carotídea o subclavia presenta en ocasiones limitaciones, vinculadas a características y/o de las arterias (Ej; sujetos obesos, ausencia de un plano rígido subyacente bien definido, movimientos arteriales determinados por la cercanía al corazón) ⁽⁵⁵⁾. La principal ventaja es que no se requieren de la aplicación de funciones matemáticas para obtener la forma de onda central (los registros carotídeos se consideran iguales al central) ⁽⁹²⁾.

Mucho se ha discutido acerca de si las funciones transferencias aplicadas para obtener la onda aórtica a partir del registro radial, deben individualizarse (para cada sujeto, o grupo de sujetos con características similares) o si pueden aplicarse funciones transferencias generalizadas. Actualmente, se aplican funciones generalizadas, con ajustes que consideran el género y edad del sujeto.



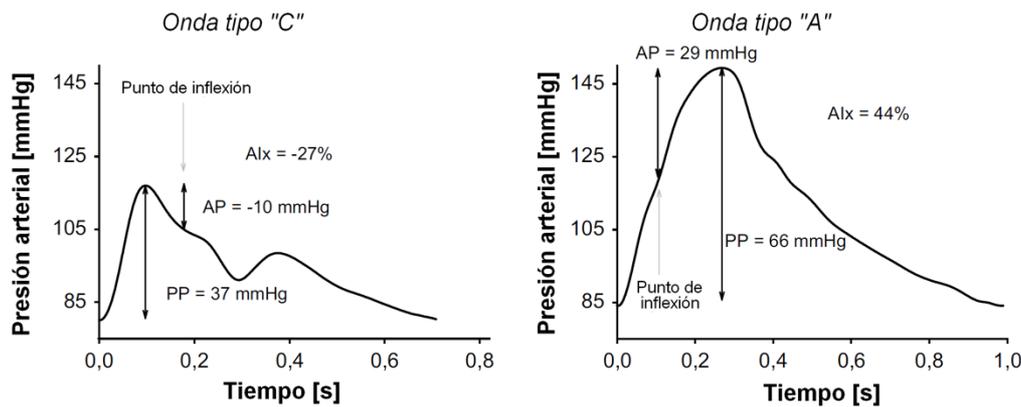


Figura 7. Arriba: Imágenes de las solapas de procesamiento del registro radial (Tonometría de Aplanamiento) del equipo Sphygmocor, empleado para obtener la onda de presión aórtica central aórtica. Abajo: Esquema ilustrando los componentes que definen el índice de aumento de presión, AIx ($AIx = (AP/PP) \times 100$), y las diferencias entre la forma de onda y niveles de AIx 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. Figura modificada del trabajo de Swillens y col. ⁽⁹²⁾.

Determinación del índice de aumento (AIx) central

Una vez obtenida la forma de onda de presión central, se analiza de manera de cuantificar diferentes parámetros, entre ellos AIx (Figura 7), cuya cuantificación no requiere que las ondas de presión se calibren, y por ello no es sensible a errores de la calibración ^(55, 92). En la determinación del AIx es un punto clave la identificación del “punto característico” (de inflexión) en el que la onda reflejada se suma a la incidente. Este punto se cuantifica automáticamente por los sistemas de medición (ej. SphygmoCor), utilizando diferentes algoritmos basados en derivar la señal de presión ⁽⁹²⁾. En sujetos jóvenes sanos (ondas tipo C), el punto de inflexión se encuentra luego de que la presión alcanza el valor sistólico máximo, de manera que la “presión aumentada” (AP), diferencia entre el segundo pico y el primer pico es negativa, y por tanto lo será el AIx (Figura 7). En sujetos con ondas tipo A, el punto de inflexión ocurre tempranamente en la sístole, de manera que la AP y el AIx son positivos, indicando que las ondas reflejadas contribuyen a aumentar la presión sistólica (Figura 7). Existen ondas que se encuentran en estadios intermedios entre las Tipo C y Tipo A ^(86, 92).

La presión diastólica, altura del sujeto (relacionada con la distancia de los sitios de reflexión), edad, frecuencia cardiaca, y velocidad de la onda del pulso, son determinantes del AIx ⁽¹⁰²⁾. Lo anterior explica el que algunos sistemas de registro cuantifiquen el valor de AIx para una frecuencia cardiaca de 75 latidos/minutos ($AIx@75$) ⁽⁹²⁾. Esto eliminaría un factor de confusión. De todas maneras, los efectos de los factores anteriores no deben considerarse únicamente como factores de confusión ya que de hecho, son determinantes del efecto real de las ondas reflejadas (y la rigidez arterial) sobre la forma de la onda de presión central ⁽⁹²⁾.

Cabe señalar que el AIx es que alcanza un valor estable (50% aprox) alrededor de los 60 años de edad, de manera que “pierde sensibilidad” a partir de esa edad ⁽¹⁰³⁾. La utilización de la “presión aumentada” en lugar del cálculo del AIx parecería solucionar esta limitación además de que igualmente la sensibilidad del AIx se perdería en un nivel de incremento en el que indicaría elevadas reflexiones, que conllevarían riesgo CV elevado ⁽⁹²⁾.

Niveles de referencia

Si bien existen trabajos que permiten definir los niveles normales y rangos de referencia para el AIx y el $AIx@75$, en función de la edad, altura y/o género ^(104, 105), hasta la fecha los mismos solo han sido reportados para mediciones realizadas con algunos de los equipos que permiten cuantificarlo (ej. SphygmoCor).

E. Índice tobillo brazo

Generalidades

La enfermedad arterial periférica (EAP) de los miembros inferiores presenta alta prevalencia a nivel mundial, siendo indicador de aterosclerosis generalizada, ya que muestra asociación con compromiso de otros territorios como el coronario, carotídeo y cerebrovascular ^(106, 107).

La EAP es la forma menos reconocida y tratada de aterosclerosis, siendo frecuente un largo período subclínico y el diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad. Un factor que contribuye a las limitaciones diagnósticas es la falta de una herramienta diagnóstica fácil de utilizar, no invasiva, simple y reproducible ^(108, 109). En este contexto, la utilización del índice tobillo brazo tendría un rol fundamental en el screening de EAP en pacientes asintomáticos, en el diagnóstico de pacientes sintomáticos y en seguimiento de los pacientes.

Definiciones

Como fue mencionado, a medida que la onda del pulso viaja hacia la periferia se incrementan los valores de presión sistólica y la presión de pulso. Este fenómeno fisiológico de amplificación del pulso, es determinado principalmente por el incremento en la rigidez arterial hacia la periferia, y por la sumatoria de las reflexiones en la fase sistólica ⁽⁵⁵⁾. Al relacionar la presión arterial sistólica de los miembros inferiores (ej. medida en de tobillo) con la de los miembros superiores (ej. medida en el brazo), es posible obtener el índice denominado tobillo-brazo (ITB) que permite valorar la amplificación centro-periferia. De acuerdo con las guías y consensos internacionales el ITB se define como la relación entre la mayor de las presiones sistólicas de las dos arterias de cada miembro inferior (tibial posterior o pedia) y la mayor de las dos presiones sistólicas de los miembros superiores, tomadas a nivel de la arteria humeral ^(110, 39, 111).

Importancia biomédica

Estudios epidemiológicos han demostrado que la enfermedad CV subclínica en un territorio vascular está asociada con la presencia de enfermedad en otro territorio del sistema ^(112, 107) así como con la mortalidad por causa CV ^(113, 114). La EAP es un factor predictor de riesgo de eventos CVs mayores, como infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte ^(115, 116).

Estudios prospectivos que utilizaron el ITB para evaluar la EAP han mostrado que bajos ITB predicen morbi-mortalidad CV y mortalidad por todas las causas en personas con y sin enfermedad arterial coronaria clínica y en aquellos con EAP establecida ^(117, 121). La capacidad predictora del ITB ha mostrado ser independiente de la enfermedad de base y de los factores de riesgo CVs tradicionales ⁽¹²²⁾, y la integración de factores de riesgo tradicionales y del ITB menor a 0,9 aumenta el poder predictivo.

La claudicación intermitente dolorosa es el principal (y frecuentemente el único) síntoma de la EAP, aún así, un gran número de personas con EAP cursan asintomáticas hasta estadios avanzados de la misma. Adicionalmente, aproximadamente el 30% de los pacientes con síntomas no consultan. Consecuentemente, un grupo de pacientes de alto riesgo no tiene un diagnóstico correcto, y no el recibe tratamiento o intervención adecuados ^(123, 124). Teniendo en cuenta lo descrito en relación ala importancia de la EAP, resulta evidente la utilidad de herramientas no-invasivas que permitan diagnosticarla en estadios precoces.

Aspectos metodológicos

A pesar de que la exacta metodología y modo de cálculo del ITB se encuentra lejos de estar completamente estandarizada debido fundamentalmente a factores técnicos ⁽¹²⁵⁾, algunos autores han revisado el tema y realizado recomendaciones para la medición del ITB ^(126, 127, 128, 129, 130).

Klein y colaboradores ⁽¹²⁶⁾ proponen que el ITB sea medido por un técnico experimentado, con el paciente en reposo (10 a 30 minutos), utilizando brazaletes esfigmomanométricos de tamaño adecuado. La posición supina parece ser la más adecuada para el registro, ya que elimina la influencia de la altura del sujeto y la columna hidrostática resultante. Existe poco acuerdo en cuanto a la realización sistemática de ejercicio previo a la medición del ITB ⁽¹³¹⁻¹³³⁾. La misma puede ser necesaria en situaciones de EAP moderada ⁽¹³¹⁾, en la cual los valores de presión arterial del tobillo pueden ser normales debido a una rica red colateral ⁽¹³⁴⁾.

Idealmente, el brazalete debe ser aproximadamente 1,5 veces mayor que el diámetro del sector donde se pretende medir, evitando subestimaciones o sobreestimaciones de las mediciones al utilizar amplitudes del brazalete superiores (“overcuffing”) e inferiores (“undercuffing”), respectivamente ^(135, 136). Los brazaletes deben colocarse sistemáticamente proximales a los codos en los miembros superiores y proximales a los maléolos en los miembros inferiores ⁽¹²⁶⁾. Actualmente, la utilización de dispositivos Doppler (“handheld, pencil-Doppler”) como método de detección de los pulsos en brazo y tobillo (pedia y tibial posterior) es considerado como el método “estándar oro”, y preferido por la mayoría de los autores, frente a otros métodos disponibles ^(135, 132). El empleo de sondas Doppler ⁽¹³⁷⁾ de 5-10 MHz de frecuencia ⁽¹¹⁰⁾ para la detección de la presión sistólica máxima del tobillo, permite a su vez obtener información directa de las arterias tibiales. No obstante, el tiempo que insume su práctica, técnico-dependencia y la baja disponibilidad del equipamiento necesario, limita su aplicación en la práctica clínica ⁽¹³⁸⁾. En este contexto, Imai y colaboradores ⁽¹³⁹⁾ califican a la oscilometría (automática y semiautomática) como un método confiable, disponible y simple, y validan su utilización para la medición de presiones arteriales. Al respecto, Beckman y colaboradores compararon las determinaciones de ITB obtenidas mediante oscilometría automatizada y dispositivos Doppler, encontrando una muy buena correlación entre los valores determinados. Los autores recomiendan firmemente el uso de la oscilometría como método de medición del ITB en la práctica clínica habitual ⁽¹⁴⁰⁾. De este modo, las “barreras técnicas” de medición del ITB disminuyen, y se potencia la posibilidad de diagnóstico de EAP. Sin embargo, cabe señalar que algunos autores consideran que la técnica no es confiable y no debería recomendarse para la determinación del ITB ^(141, 142).

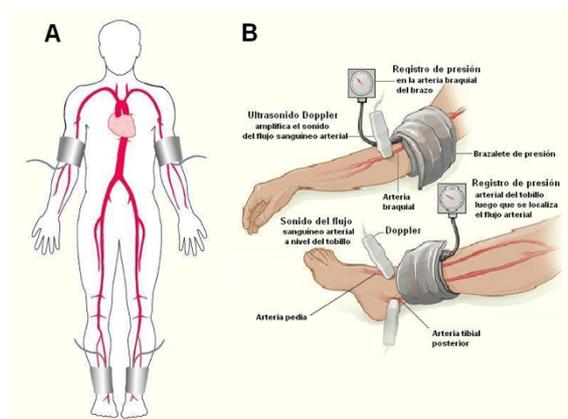


Figura 8. Esquema de las formas de medición del Índice tobillo-brazo más ampliamente utilizadas. A: los niveles de presiones sistólicas y diastólicas humeral y tibial posterior se registran en ambos hemisferios usando 4 brazaletes de esfigmomanómetros (automáticos o semiautomáticos). B: los niveles de presión sistólica braquial, tibial posterior y pedia se obtienen mediante colocación de manguitos y utilización de sistemas de ultrasonido Doppler.

Importa señalar algunos aspectos metodológicos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de realizar una medición adecuada del ITB. Se deben controlar los factores extrínsecos (ej. temperatura del ambiente) e intrínsecos fisiológicos (ej. respiración) que determinan modificaciones de la presión sistólica ⁽¹⁴³⁾. El error que puede ocasionar la toma de la presión sistólica en distintas fases del ciclo respiratorio (inherente al abordaje no invasivo de la presión arterial), podría evitarse con la medición sincrónica de la presión braquial y tibial, lo que no se recomienda y es relatado como molesto por parte de los pacientes ⁽¹²⁵⁾.

Por otro lado, al recomendarse la medición bilateral de las presiones braquiales y crurales (y de cada arteria integrante del tobillo) ^(129, 126), surge la controversia natural de cual de los valores emplear para el numerador y el denominador del ITB, el menor, el mayor, o

utilizar un valor promedio como proponen algunos autores ^(129, 130, 144). La medición bilateral es simple de realizar y permitiría detectar diferencias no fisiológicas que puedan ser indicadoras de coartación de aorta o estenosis de arterias de miembros superiores ⁽¹⁴⁴⁾. De acuerdo con consensos y guías internacionales, el ITB se define como la relación de la mayor presión arterial sistólica de las arterias del mismo tobillo (tibial anterior o posterior) y la mayor de las dos presiones arteriales sistólicas de los miembros superiores ^(110, 111, 39). Sin embargo, Schröder y colaboradores ⁽¹⁴⁵⁾ reportaron una asociación más fuerte entre la prevalencia de EAP y el ITB, basado en el menor valor de la PS de los dos tobillos que la corrientemente utilizada por las guías y consensos mencionados. Recientemente, el estudio de seguimiento realizado por Espinola-Klein y colaboradores evidenció que la modificación del cálculo del ITB incrementa el poder predictor concerniente a eventos CVs ⁽¹⁴⁶⁾. En suma, el cálculo del ITB, que ha suscitado enormes controversias ⁽¹⁴⁷⁾, debe ser determinado contando con la mayor cantidad de información que permitan obtener los métodos de detección utilizados.

Al-Qaisi y colaboradores concluyen que aproximadamente un 17% de los individuos con EAP establecida no podrán ser diagnosticados mediante la utilización del ITB, lo cual puede estar determinado por una diversidad de causas ⁽¹²⁵⁾. A manera de ejemplo, Belch y colaboradores señalan que es posible tener una estenosis aórtica-iliaca de alto grado o una oclusión arterial, clínicamente enmascarada, al poseer una rica red colateral ⁽¹³⁴⁾. En estas situaciones utilizar el ITB determinará un falso negativo al enmascarar la lesión subyacente. Al mismo tiempo estos autores remarcan que aproximadamente el 60% de los pacientes con EAP son asintomáticos, si esto se debe a poseer una vascularización colateral suficiente, no serían candidatos a ser diagnosticados mediante la prueba del ITB. Por otra parte, Stein y colaboradores ⁽¹⁴⁸⁾ cuestionan la utilidad del ITB en pacientes con bajo grado de estenosis dado que aproximadamente la mitad de todos los pacientes con síntomas de EAP tuvieron un ITB normal en reposo.

Cabe señalar que existen pacientes (Ej: ancianos, diabéticos o on neuropatía) que presentan calcificación arterial y el ITB se vuelve impracticable (imposibilidad de compresión arterial) o los resultados obtenidos no son confiable (incremento artefactual de la presión secundario a la calcificación) ⁽¹³⁵⁾. A modo de ejemplo, en pacientes diabéticos es frecuente utilizar presiones de insuflado cercanas a 300 mmHg que pueden incluso ser insuficientes para ocluir las arterias del tobillo debido a la calcificación y endurecimiento de la pared arterial. Raines y colaboradores ⁽¹⁴⁹⁾ estiman que en un 5-10% de los pacientes diabéticos no se puede determinar la presión a nivel del tobillo. Esta es una limitación importante si se tiene en cuenta que la EAP es frecuente en esos pacientes (prevalencia estimada: 33 a 50%) ⁽¹⁵⁰⁾.

Niveles de referencia

Cuando se revisa la literatura en cuanto a los valores de referencia de los ITB de reposo, surgen una gran cantidad de puntos de corte y rangos de referencia ^(110, 127, 144, 151).

El punto de corte inferior (PCI) de un ITB normal, que indicaría ausencia de EAP, podría diferir de modo importante del punto de corte superior (PCS) para ITB anormales, que señalen presencia de EAP ⁽¹²⁶⁾. Las guías y consensos internacionales y la mayoría de los autores emplean 0,9 como PCS de ITB sugerente a EAP ^(110, 126). Por otro lado, un valor de 1,0 de ITB es generalmente aceptado como PCI de normalidad. Estos dos valores mencionados determinan un intervalo “no concluyente” que debe llevar a futuros estudios de evaluación arterial ⁽¹²⁶⁾. El consenso de la American Diabetes Association (ADA, 2003) pauta como PCI de ITB de 0,9. Teniendo en cuenta el fenómeno fisiológico de la amplificación periférica de la presión arterial, uno asumiría ITB normales de 1 o levemente superiores ⁽¹²⁵⁾. Los valores “no concluyentes” y el motivo por el cual la ADA pauta el PCI anteriormente mencionado, podrían estar vinculados a errores metodológicos (ej. desinflado rápido del brazalete, modificaciones de la presión arterial por la respiración) ⁽¹⁵²⁾.

Los rangos propuestos para caracterizar la severidad de la EAP (leve, moderada y severa) difieren ligeramente a lo largo de las revisiones ^(151, 110, 111, 127). Sin embargo, la mayoría de las revisiones toma valores de ITB inferiores a 0,4-0,5 como EAP severa y valores de mayores a 1,3-1,4 como probable presencia de calcificación de la media arterial. Hiatt et al. realizó un exhaustiva subclasificación de los valores normales del ITB en función del sexo, tobillo (derecho, izquierdo), tipo de arteria del tobillo

considerada (pedia, tibial posterior) ⁽¹⁴⁴⁾. Sin embargo, dicha diferenciación es difícilmente aplicable en la práctica clínica habitual ⁽¹²⁶⁾. Por último, Male y colaboradores ⁽¹⁵³⁾ señalan que a pesar de que el ITB es edad y presión arterial dependiente (factores a su vez vinculados), la exacta metodología no lo contempla y no aplica las correcciones correspondientes.

F. Función endotelial: vasodilatación mediada por flujo

Generalidades

La disfunción endotelial precede a la manifestación clínica de gran parte de las enfermedades CVs ^(154, 155) y es un evento temprano en la aterogénesis. Sin embargo, aún sigue en debate el rol que la determinación de la función endotelial debe tener en el diagnóstico precoz y re-clasificación del riesgo CV. Esto se debe a que si bien en varios trabajos se ha encontrado que la función endotelial se encuentra asociada al riesgo de eventos CVs, y podría ser predictor independiente de eventos en poblaciones con o sin enfermedad CV de base ⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁹⁾, existen autores que no han confirmado estos hallazgos ^(160, 161). Algunos de los factores que explican los resultados controversiales de los diferentes trabajos serán descritos en los siguientes apartados.

Definiciones

El endotelio es un modulador principal de la función arterial, y en particular del comportamiento biomecánico y geometría arterial, a través de la liberación de factores reguladores (vasodilatadores y vasoconstrictores) del tono vascular. Consecuentemente, la evaluación de la respuesta vascular a factores que estimulan la liberación endotelial de sustancias vasoactivas constituye una herramienta útil en el estudio de la función endotelial.

Distintos abordajes han sido propuestos para el estudio de la función endotelial tanto de arterias de resistencia como de conducción ⁽¹⁶²⁾, utilizando diferentes estímulos (Ej. químicos o mecánicos), y métodos de evaluación de la respuesta endotelial (Ej. cambios en diámetro, flujo sanguíneo, velocidad de la onda del pulso).

Al respecto, una técnica frecuentemente empleada para evaluar la función endotelial es el test de hiperemia reactiva, en el que se mide la dilatación arterial (aumento del diámetro) mediada por aumento de flujo (DMF, en inglés, flow mediated dilatation, FMD). El fundamento del estudio está en que el endotelio libera factores vasodilatadores en respuesta a un aumento del estrés de cizallamiento sobre la capa endotelial, siendo este, en condiciones fisiológicas determinado por la velocidad sanguínea y la viscosidad sanguínea, y principal regulador de la liberación endotelial de sustancias vasoactivas. En el test de hiperemia reactiva se mide el cambio del diámetro arterial diastólico en respuesta al aumento del estrés de cizallamiento, asociado al aumento del flujo sanguíneo (hiperemia) que resulta de la provocación de isquemia transitoria en un territorio relacionado con la arteria en estudio. Una reducción en la DMF se interpreta como una disminución de la disponibilidad de factores vasodilatadores endoteliales y de la protección vascular endotelial, determinada por disfunción del endotelio.

Importancia biomédica

Reducciones en los niveles normales de DMF han mostrado asociación con factores de riesgo CV (ej. hipertensión arterial), y se han hallado en estadios tempranos del desarrollo de enfermedad arterial, aterosclerótica en particular. La disfunción endotelial, contribuiría a la formación, progresión y complicaciones de la aterosclerosis, sugiriéndose que la disfunción endotelial sería predictor independiente de eventos CVs ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁸⁾.

En un estudio recientemente publicado por Yeboah y colaboradores en el que se estudia la relación entre la DMF y la sucesión de eventos CVs en adultos mayores, se describe que el deterioro de la función endotelial es un predictor de riesgo significativo para sufrir eventos CVs. Sin embargo, en la cohorte de adultos mayores considerada (72 a 98 años), se evidencia que su cuantificación agrega muy poco a la precisión en el pronóstico generado mediante los factores de riesgo tradicionales ⁽¹⁵⁷⁾. Este mismo autor en el año 2009 concluye en poblaciones de adultos más jóvenes (61±10 años) que la DMF está asociada en forma significativa e inversa a

la incidencia de eventos CVs mayores, independientemente de otros factores de riesgo CV. Para estas edades, la utilización de la DMF asociada a los restantes factores de riesgo CVs, brindaría aportes sustanciales en la re-clasificación de sujetos dentro de las categorías de bajo, intermedio y alto riesgo ⁽¹⁵⁸⁾.

Adicionalmente, existe evidencia que sugiere que la determinación de la DMF permitiría identificar aquellos pacientes vulnerables de alto riesgo de recurrencia de complicaciones CVs luego de un síndrome coronario agudo ⁽¹⁶⁵⁾.

Sin embargo, cabe señalar que el valor de la disfunción endotelial en la evaluación y predicción de riesgo CV es controversial, y aún resta ser definido ^(166, 169). Esto puede explicarse, entre otros factores por las grandes diferencias en los niveles de DMF descritos en la bibliografía, y la ausencia de valores de referencia para la DMF que posibiliten definir respuesta normal y patológica, y que limitan la extrapolación e interpretación de resultados, y la valoración del significado clínico de la DMF ⁽¹⁶⁶⁾.

Aspectos metodológicos

En nuestro laboratorio se estudia la función endotelial analizando la DMF de la arteria braquial asociada a la hiperemia reactiva que resulta de la isquemia transitoria del antebrazo. Teniendo en cuenta que la reactividad vascular es influenciada por factores como la temperatura, actividad autonómica y la comida, para el estudio se solicita ayuno de 8-12hs y se proscribe la realización de ejercicio y consumo de sustancias como tabaco 4-6 horas antes del estudio. Asimismo, los registros se realizan en un ambiente tranquilo, con temperatura controlada ⁽¹⁶³⁾.

El sujeto se coloca en posición supina, con el miembro superior extendido apoyado en un soporte especialmente diseñado. La arteria braquial se visualiza en corte longitudinal, por encima de la fosa cubital, utilizando una sonda ecográfica de 7,5 MHz, fijada a un brazo estereotáxico. En condiciones basales se registra una secuencia de imágenes (video) en modo B y se obtiene el perfil y velocidades del flujo sanguíneo (Figura 9 y Figura 10). Posteriormente, un manguito de esfigmomanómetro, colocado en el antebrazo se insufla durante 5 minutos, con una presión aproximadamente 50 mmHg por encima de la presión sistólica. Esto determina isquemia transitoria en los tejidos distales a la oclusión, con la consecuente dilatación de los vasos de resistencia de los mismos.



Figura 9. Perfiles de velocidades Doppler obtenidas en la arteria humeral antes de la oclusión y luego de la liberación de la oclusión a nivel del antebrazo. A: registro basal (pre-oclusión, en el que se evidencia un perfil de velocidades típico de la arteria humeral, con una velocidad sistólica máxima cercana a 67 cm/segundo, un inmediato enlentecimiento hasta alcanzar la reversión del flujo, y la estabilización final en valores diastólicos próximos a 0 cm/segundo. B: registro en la misma arteria, obtenido a los 15-20 segundos de haber liberado la oclusión en el antebrazo. El perfil de velocidad cambia notoriamente, alcanzándose mayores velocidades pico y con velocidades positivas durante todo el ciclo.

Luego de la liberación, y relacionado con la reducción de las resistencias, existe aumento transitorio del flujo sanguíneo a nivel braquial, que alcanza valores máximos cerca de los 15 segundos post-liberación ⁽¹⁶³⁾, y que determina el aumento del estrés de cizallamiento parietal (Figura 9). Esto lleva a liberación de factores endoteliales vaso-relajantes y dilatación arterial. La arteria se

visualiza en corte longitudinal y se graba desde 15 segundos antes de la liberación hasta 4 minutos después de realizada la misma. La obtención y análisis de las señales de diámetro arterial basal y post-liberación (hiperemia) obtenidas (detección automática de bordes) a partir de los videos ecográficos permite cuantificar no solo la DMF, sino también la dinámica de la respuesta vasodilatadora (Figura 9 y Figura 10). Asimismo, el registro de la velocidad de flujo post-liberación posibilita la determinación del estímulo hiperémico, importante para el análisis y adecuada interpretación de los resultados ^(163, 166).

Cabe señalar algunos aspectos metodológicos y técnicos que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados del estudio de la función endotelial mediante el test de hiperemia reactiva. Existen diferentes mecanismos involucrados en la DMF (óxido nítrico-dependientes y óxido nítrico-independientes), cuyo rol (importancia cuali-cuantitativa) en la respuesta arterial varía, dependiendo de factores como las características del estímulo (ej. tiempo de oclusión) y sitio de oclusión (proximal vs. distal al sitio de registro) ⁽¹⁶⁶⁾. Asimismo, la respuesta vasodilatadora depende no solo de la capacidad de respuesta endotelial, sino también de la del músculo liso, y de la magnitud del estímulo hiperémico, condicionada por factores como la edad y el sexo. En relación a los tiempos de oclusión, se ha demostrado que con tiempos de oclusión entre 30 segundos y 5 minutos, la DMF es proporcional al tiempo de isquemia transitoria. Oclusiones mayores a 5 minutos no se asocian a mayor DMF y sería más molestas para el paciente ⁽¹⁶³⁾.

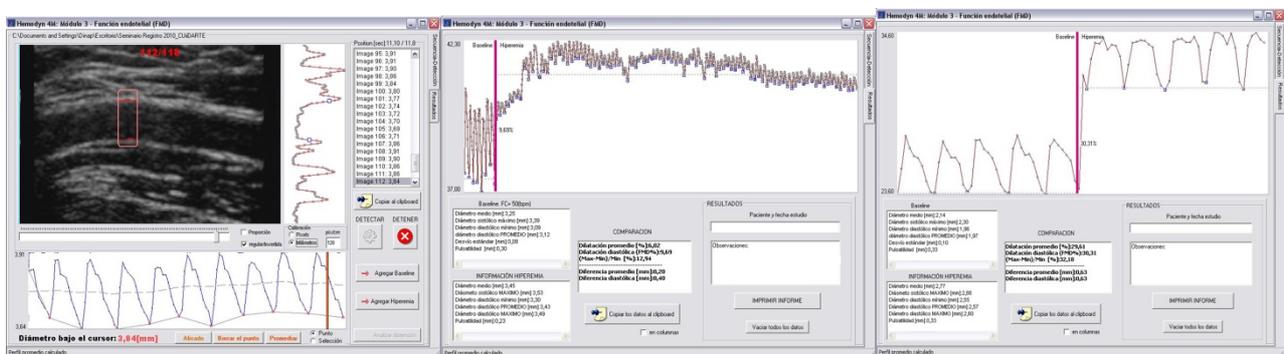


Figura 10. Esquema del abordaje usado para procesar los registros ecográficos en Modo-B, durante la evaluación de la función endotelial con el test de vasodilatación mediada por flujo. Izquierda: procesamiento del registro ecográfico Modo-B (Ej. registro basal) que permite cuantificar el diámetro arterial humeral instantáneo (latido-a-latido). Medio y derecha: comparación del registro basal con el registro post-liberación, 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 (pre-liberación) con latidos post-liberación cercanos al minuto de haberse dado la liberación.

Numerosos estudios han utilizado la oclusión del brazo mediante brazaletes esfigmomanométrico tanto por encima como por debajo del codo, y no existe consenso en cuál de las técnicas provee mayor precisión en la técnica. Cuando el brazaletes está situado por encima del codo, la hiperemia reactiva observada determina una mayor DMF en relación a la existente al ocluir por debajo del codo. Sin embargo, la oclusión del brazo por encima del codo ofrece mayores dificultades técnicas a la hora de obtener una imagen ecográfica precisa, debido a que el insuflado del brazaletes distorsiona la imagen al colapsar la arteria braquial y desplazar los tejidos blandos de la región ⁽¹⁶³⁾. Por otra parte, la oclusión a nivel del brazo causa en ocasiones no poco frecuentes importante discomfort para el paciente. Finalmente, cabe señalar que en la respuesta a la oclusión proximal intervendría también factores metabólicos, vinculados a la isquemia del sector de medición.

Finalmente, es importante tener en cuenta que existen diferencias en la DMF dependientes de la geometría arterial. Al respecto, comparadas con arterias de mayor diámetro, aquellas de menor diámetro muestran mayor DMF, lo que podría explicarse, al menos parcialmente, por la mayor tasa de cizallamiento de las primeras ^(163, 166). Por otra parte, para un sujeto determinado, si sus arterias en condiciones basales ya presentan un diámetro aumentado, menor será la capacidad de dilatación para cualquier estímulo hiperémico, debido a la no-linealidad de la relación presión-diámetro. Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, al interpretar y comparar resultados de la DMF es importante considerar las características y diferencias de las técnicas empleadas y de los sujetos y arterias estudiadas.

Un aspecto importante actualmente en discusión es la necesidad de relativizar los niveles de DMF encontrados, con el estímulo hiperémico que lo determinó. Al respecto, de no considerarse el estímulo hiperémico podría concluirse que una arteria presenta una baja DMF, aún en ocasiones en las que no se logró desencadenar un buen estímulo hiperémico que provocara la dilatación (Ej. por razones técnicas y/o funcionales) ⁽¹⁶⁶⁾. Potencialmente, se diagnosticaría disfunción endotelial, en un contexto en el que lo que realmente no existió fue un estímulo adecuado ejercido sobre el endotelio. Actualmente, se investiga sobre formas que permitirían normalizar el estudio de la función endotelial por los estímulos (estrés de cizallamiento generados) ^(166, 170). Sin embargo, ante una señal de velocidad sanguínea y diámetros cambiantes, definir lo que se considera el estímulo (Ej. nivel de velocidad pico post-liberación,) y en que momento considerarlo (Ej. inmediatamente post-liberación, al minuto de la liberación), no es tarea sencilla.

Niveles de referencia

No existe una estandarización de los niveles de referencia en sujetos sanos para las pruebas de DMF. Esto se debe principalmente a la gran variabilidad en niveles de referencia que se han encontrado en diversos trabajos. A manera de ejemplo, en sujetos sanos diferentes trabajos han encontrado niveles de DMF que van desde $2,2 \pm 2,4$ %, hasta $12,6 \pm 6,7$ %, con una amplio número de valores intermedios, y con coeficientes de variación que en ocasiones superan el 100% ⁽¹⁶⁶⁾. Las diferencias se relacionaría principalmente a diferencias del protocolo de estudio empleado en cada centro (Ej. diferencias en el sitio de oclusión; tiempos de isquemia, niveles de hiperemia desencadenados; diferente tiempo de medir el diámetro post-liberación), así como también por diferencias en los equipos y formas de detección de diámetros pre- y post-liberación (Ej. métodos manuales Vs. Métodos automatizados) ⁽¹⁶⁶⁾. En el trabajo de Pyke y colaboradores se realiza un interesante relevamiento de la variabilidad en los valores de DMF que se han reportado ⁽¹⁶⁶⁾.

La estandarización de la técnica de medición, procesamiento de datos y del equipamiento utilizado permitirá mejorar los resultados de la técnica, arribar a valores de referencia, y posibilitará determinar en forma más adecuada el valor del estudio de la función endotelial y el significado clínico de la disfunción endotelial .

Corolario y perspectivas

En el presente trabajo analizamos diferentes aspectos de algunos de los principales abordajes no-invasivos de estudio de la estructura y función arterial, que se utilizan actualmente, entre otros fines, para el diagnóstico precoz de enfermedad arterial sub-clínica. Se analizaron aspectos de la base teórica de las diferentes técnicas y parámetros, y aspectos prácticos de su implementación fortalezas y debilidades.

En CUIiDARTE se emplean todos los abordajes descritos, y otros no discutidos en este trabajo. Uno de los objetivos principales en el que nos encontramos trabajando es en la determinación de los niveles de referencia y normales para parámetros de estructura y función arterial en diferentes poblaciones de Uruguayos.

Por otra parte, se trabaja en el desarrollo de nuevas herramientas de evaluación CV, que permitan superar algunas de las limitaciones de las actualmente consideradas “estándar oro”. A manera de ejemplo, nos encontramos desarrollando e investigando sobre nuevas técnicas de elastografía ultrasónica impulsional y elastografía por inversión temporal, que entre otras cosas permitirán obtener la medición directa de las propiedades biomecánicas de la pared arterial (Ej. módulo elástico, módulo viscoso), y determinar el grado de vulnerabilidad de placas de ateroma ^(171, 172).

Bibliografía

1. Bia D, Zocalo Y, Torrado J, Valls G, Lluberas S, Craiem D, et al. Biomechanics of the ergometric stress tests: regional and local effects on elastic, transitional and muscular human arteries. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2009;2009: 2839-42.
2. Bia D, Armentano R, Pessana F, Zócalo Y, Lluberas S, Avolio AP. Non-symmetrical double-logistic analysis of 24 hour arterial stiffness profile in normotensive and hypertensive subjects. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2008;2008: 809-12.

3. Torrado J, Bia D, Zocalo Y, Valls G, Lluberas S, Craiem D, et al. Reactive hyperemia-related changes in carotid-radial pulse wave velocity as a potential tool to characterize the endothelial dynamics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 2009: 1800-3.
4. Armentano RL, Barra JG, Santana DB, Pessana FM, Graf S, Craiem D, et al. Smart damping modulation of carotid wall energetics in human hypertension: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension.* 2006;47(3): 384-90.
5. Zócalo Y, Bia D, Armentano RL, Galli C, Pérez H, Saldias M, et al. Vascular cryografts offer better biomechanical properties in chronically hemodialyzed patients: Role of cryograft type, arterial pathway, and diabetic nephropathy as matching determinants. *Artif Organs.* 2010 (In Press).
6. Zócalo Y, Bia D, González-Moreno JB, Torrado J, Varela G, Calleriza F, et al. Cardiac resynchronization results in aortic blood flow-associated changes in the arterial load components: basal biomechanical conditions determine the load changes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 2009: 2843-7.
7. Bia D, Zócalo Y, Armentano R, Laza S, Pérez H, Craiem D, et al. Non-invasive biomechanical evaluation of implanted human cryopreserved arterial homografts: comparison with pre-implanted cryografts and arteries from human donors and recipients. *Ann Biomed Eng.* 2009;37(7): 1273-86.
8. Levenson J, Pessana F, Garipey J, Armentano R, Simon A. Gender differences in wall shear-mediated brachial artery vasoconstriction and vasodilation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;15;38(6): 1668-74.
9. Armentano RL, Graf S, Barra JG, Velikovskiy G, Baglivo H, Sánchez R, et al. Carotid wall viscosity increase is related to intima-media thickening in hypertensive patients. *Hypertension.* 1998;31(1 Pt 2): 534-9.
10. Armentano R, Megnien JL, Simon A, Bellenfant F, Barra J, Levenson J. Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans, *Hypertension*, 1995 ;26(1): 48-54.
11. Armentano R, Simon A, Levenson J, Chau NP, Megnien JL, Pichel R. Mechanical pressure versus intrinsic effects of hypertension on large arteries in humans. *Hypertension.* 1991;18(5): 657-64.
12. CHSC. "Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay 2007". Área Epidemiología. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. 2007. <http://www.cardiosalud.org>.
13. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003;108(14): 1664-72. (A)
14. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation.* 2003;108(15): 1772-8 (B).
15. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol.* 2006;98(2A): 2H-15H.
16. Nguyen-Thanh HT, Benzaquen BS. Screening for subclinical coronary artery disease measuring carotid intima media thickness. *Am J Cardiol.* 2009;104(10): 1383-8.
17. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical 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): 93-11.
18. Grewal J, Anand S, Islam S, Lonn E. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis.* 2008;197(1): 435-42.
19. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J.* 2007;28(24): 2967-71.
20. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(15): 1600-7.
21. Oates CP, Naylor AR, Hartshorne T, Charles SM, Fail T, Humphries K, et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3): 251-61.
22. 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: 943-54.
23. Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M, Mohler E, Roman M, Naqvi TZ. American Society of Echocardiography; Society for Vascular Medicine and Biology. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med.* 2006;11(3): 183-200.
24. Simon A, Giral P, Levenson J. Extracoronary atherosclerotic plaque at multiple sites and total coronary calcification deposit in asymptomatic men. Association with coronary risk profile. *Circulation* 1995;92: 1414-1421.
25. Stein JH, Johnson HM. Carotid intima-media thickness, plaques, and cardiovascular disease risk: implications for preventive cardiology guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(15): 1608-10.

26. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74: 1399-406.
27. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis: direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb*. 1994;14: 261-4.
28. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness: adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam study. *Stroke*. 1997;28: 2442-7.
29. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2000; 13: 324-31.
30. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1998; 98: 1504-9.
31. Li Z, Froehlich J, Galis ZS, Lakatta EG. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 in the thickened intima of aged rats. *Hypertension*. 1999;33: 116-23.
32. Asai K, Kudej RK, Shen YT, Yang GP, Takagi G, Kudej AB, et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 1493-9.
33. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 18(4): 346-9.
34. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-media Thickness Consensus (2004-2006): an update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium 13th and 15th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 23: 75-80.
35. Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, Folsom AR, Evans GW, Heiss G. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27: 357-65.
36. Tang R, Hennig M, Thomasson B, Sherz R, Ravineto R, Catalini R, et al. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2000; 18: 197-201.
37. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assess carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11: 1245-1249.
38. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. *Circulation*. 2006 Jun 20;113(24):e873-923. Erratum in: *Circulation*. 2006 Nov 28;114(22):e617.
39. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention conference V: beyond secondary prevention, identifying the high-risk patient for primary prevention, noninvasive tests of atherosclerotic burden, writing group III. *Circulation*. 2000;101: E16-22.
40. Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34th Bethesda conference: executive summary—can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1860-2.
41. Young W, Gofman J, Tandy R, Malamud N, Waters E. The quantitation of atherosclerosis III: the extent of correlation of degrees of atherosclerosis with and between the coronary and cerebral vascular beds. *Am J Cardiol*. 1960; 8 :300-8.
42. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146: 483-94.
43. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999;340: 14 -22.
44. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(2): 159-69.
45. Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2005; 6:3.
46. Hodis H, Mack W, LaBree L, Selzer R, Liu C, Liu C, et al. The role of carotid arterial intima-medial thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128: 262-9.
47. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002; 106: 2055- 60.
48. Bovet P, Perret F, Cornuz J, Quilindo J, Paccaud F. Improved smoking cessation in smokers given ultrasound photographs of their own atherosclerotic plaques. *Prev Med*. 2002;34: 215-20.

49. Barth JD. Which tools are in your cardiac workshop? Carotid ultrasound, endothelial function, and magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2001;87: 8-14A.
50. Craiem D, Chironi G, Simon A, Levenson J. New assessment of endothelium-dependent flow-mediated vasodilation to characterize endothelium dysfunction. *Am J Ther*. 2008;15(4): 340-4.
51. Craiem D, Chironi G, Graf S, Denarié N, Armentano R, Simon A. Atheromatous Plaques: Quantitative Analysis of the Echogenicity of Different Layers. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(9): 984-91.
52. Kips J, Segers P, Van Bortel L. Identifying the vulnerable plaque: A review of invasive and non-invasive imaging modalities. *Artery Research*. 2008;2: 21-34.
53. Lal BK, Hobson RW 2nd, Pappas PJ, Kubicka R, Hameed M, Chakhtoura EY, et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg*.;2002;35(6): 1210-7.
54. Korcarz C, Hirsch A, Bruce C, DeCara J, Mohler E, Pogue B, et al. Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2): 117-22.
55. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27: 2588–2605.
56. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241.
57. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99: 2434–2439.
58. Choi CU, Park EB, Suh SY, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, et al. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *Am J Hypertens*. 2007;20: 1163–1169.
59. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106: 2085–2090.
60. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113: 657–663.
61. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005; 111: 3384–3390.
62. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006; 113: 664–670.
63. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in endstage renal failure. *Circulation*. 2001;103: 987–992.
64. Boutouyrie P, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values’. *Eur Heart J*. 2010 (In press).
65. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28: 1462–1536.
66. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009;18(6): 308-47.
67. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26: 485–490.
68. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, Van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hipertensi3n*. 2000; 35: 637–642.
69. Boutouyrie P, Briet M, Collin C, Vermeersch S, Pannier B. Assessment of pulse wave velocity. *Artery Research*; 2009;3:3-8
70. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2): 388-92.
71. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension*. 2005;45: 222–226.
72. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*. 2008; 26: 2001–2007.
73. Salvi P, Magnani E, Valbusa F, Agnoletti D, Alecu C, Joly L, et al. Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation. *J Hum Hypertens*. 2008; 22: 669–677.
74. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Van Bortel LM, Gillebert TC, Verdonck PR, et al. Distance measurements for the assessment of carotid to femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2009; 27: 2377–2385.

75. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008; 1: 739–748.
76. Haluska BA, Jeffries L, Carlier S, Marwick TH. Measurement of arterial distensibility and compliance to assess prognosis. *Atherosclerosis*. 2010;209(2): 474-80.
77. Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Katz R, O'Leary DH, Polak JF, et al. Relationship of carotid distensibility and thoracic aorta calcification: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2009; 54: 1408-15.
78. Armentano RL, Barra JG, Pessana FM, Craiem DO, Graf S, Santana DB, et al. Smart smooth muscle spring-dampers. Smooth muscle smart filtering helps to more efficiently protect the arterial wall. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2007;26(1): 62-70.
79. Bia D, Barra JG, Grignola JC, Ginés FF, Armentano RL. Pulmonary artery smooth muscle activation attenuates arterial dysfunction during acute pulmonary hypertension. *J Appl Physiol*. 2005;98(2): 605-13.
80. Bia D, Armentano RL, Grignola JC, Craiem D, Zócalo YA, Ginés FF, et al. The vascular smooth muscle of great arteries: local control site of arterial buffering function?. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(12): 1202-9.
81. Bia D, Zócalo Y, Armentano R, Camus J, Forteza E, Cabrera-Fischer E. Increased reversal and oscillatory shear stress cause smooth muscle contraction-dependent changes in sheep aortic dynamics: role in aortic balloon pump circulatory support. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;192(4): 487-503.
82. Bia D, Armentano R, Craiem D, Grignola J, Ginés F, Simon A, Levenson J. Smooth muscle role on pulmonary arterial function during acute pulmonary hypertension in sheep. *Acta Physiol Scand*. 2004;181(3): 359-66.
83. Barra JG, Levenson J, Armentano RL, Cabrera Fischer EI, Pichel RH, Simon A. In vivo angiotensin II receptor blockade and converting enzyme inhibition on canine aortic viscoelasticity. *Am J Physiol*. 1997 Feb;272(2 Pt 2):H859-68.
84. Wells SM, Langille BL, Adamson SL. In vivo and in vitro mechanical properties of the sheep thoracic aorta in the perinatal period and adulthood. *Am J Physiol*. 1998;274(5 Pt 2): H1749-60.
85. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15(5): 426-44.
86. Nichols W, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Fifth Edition. London; Hodder Arnold, 2005.
87. Chen C-H, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95: 1827–1836.
88. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, De Backer G, Van Bortel LM, et al. Determining carotid artery pressure from scaled diameter waveforms: comparison and validation of calibration techniques in 2026 subjects. *Physiol Meas*. 2008;29(11): 1267-80.
89. 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: 1213–1225.
90. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80: 1652-9.
91. O'Rourke MF, Avolio A, Qasem A. Clinical assessment of wave reflection. *Hypertension*. 2003;42: 15-6.
92. Swillens A, Segers P. Assessment of arterial pressure wave reflection: Methodological considerations. *Artery Research*. 2008; 2: 122-131.
93. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X, Beck L, Abergel E, Safar M. Common carotid artery distensibility and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;25: 651–659.
94. Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, Fishbein MC, Lee RT. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*. 1993;87: 1179–1187.
95. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology*. 1997; 16: 149–162.
96. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38: 434–438.
97. London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *Am J Hypertens*. 2002;15(8): 754-8.
98. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2657–2663.
99. Safar ME, Jankowski P. Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci (Lond)*. 2009; 116: 273-282.
100. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension*. 1996;27: 168–175.
101. Horváth I, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2010. (In press).

102. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens*. 2004;22: 511–517.
103. McEnery CM, Yasmin Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1753–60.
104. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *Am J Hypertens*. 2010;23(2): 180–5.
105. Wojciechowska W, Staessen JA, Nawrot T, Cwynar M, Seidlerová J, Stolarz K, et al. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. *Hypertens Res*. 2006; 29(7): 475–83.
106. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assess carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11: 1245–1249.
107. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 1993;88: 837–845.
108. Johnston KW, Hosang MY, Andrews DF. Reproducibility of noninvasive vascular laboratory measurements in the peripheral circulation. *J Vasc Surg*. 1987;6:147–151.
109. Ray SA, Srodon PD, Taylor RS, Dormandy JA. Reliability of ankle-brachial pressure index measurement by junior doctors. *Br J Surg*. 1994;81: 188–190.
110. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113: 463–654.
111. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45: S5–S67.
112. Ruckley CV. Symptomatic and asymptomatic disease. In: Fowkes FGR, ed. *Epidemiology of Peripheral Vascular Disease*. London, UK: Springer-Verlag; 1991:97–108.
113. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326: 381–386.
114. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996;313: 1440–1444.
115. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *J Am Med Assoc*. 1993; 270: 465–469.
116. Criqui MH, Fronck A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985;71: 510–515.
117. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87: 119–128.
118. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study: the Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19: 538–545.
119. Weatherley B, Nelson J, Heiss G, Chambless L, Sharrett A, Nieto F, et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987–2001. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007; 7: 3.
120. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004; 109(6): 733–9.
121. Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J, Degre S, De Baker G. Ankle/arm pressure index in asymptomatic middle-aged males: an independent predictor of ten-year coronary heart disease mortality. *Angiology*. 1995;46(3): 211–219.
122. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2): 197–208.
123. Dormandy JA. Epidemiology and natural history of arterial diseases of the lower limbs. *Rev Prat*. 1995;45: 32–36.
124. McDermott MM, Kerwin DR, Liu K, Martin G, O'Brien E, Kaplan H, et al. Prevalence and significance of unrecognized lower extremity peripheral arterial disease in general medicine practice. *J Gen Intern Med*. 2001;16: 384–390.
125. Al-Qaisi M, Nott D, King D, Kaddoura S. Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5: 833–41.

126. Klein S, Hage JJ. Measurement, calculation, and normal range of the ankle-arm index: a bibliometric analysis and recommendation for standardization. *Ann Vasc Surg.* 2006;20(2): 282-92
127. Cole SEA, editor. *Vascular Laboratory Practice (Part III)*. 1st ed. London, UK: IPED; 2001.)(Vowden KR, Goulding P, Vowden P, et al. Hand-held Doppler assessment for peripheral arterial disease. *J Wound Care.* 1996;5(3): 125–128.
128. Stubbing N, Bailey P, Poole M. Protocol for accurate assessment of ABPI in patients with leg ulcers. *J Wound Care.* 1997;6(9): 417–418.
129. McDermott MM, Criqui MH, Liu K, et al. Lower ankle/brachial index, as calculated by averaging the dorsalis pedis and posterior tibial arterial pressures, and association with leg functioning in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2000;32:1164–1171
130. Hiatt WR, Marshall JA, Baxter J, Sandoval R, Hildebrandt W, Kahn LR, Hamman RF. Diagnostic methods for peripheral arterial disease in the San Luis Valley Diabetes Study. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(6): 597-606.
131. Carter S. Respons of ankle systolic pressure to leg exercise in mild or questionable arterial disease. *N Engl J Med.* 1972;287: 628-630.
132. Carter SA. Clinical measurements of systolic pressures in limbs with arterial occlusive disease. *JAMA.* 1969;207: 1869-1873.
133. Abraham P, Bickert S, Vielle B, Chevalier JM, Saumet JL. Pressure measurements at rest and after heavy exercise to detect moderate arterial lesions in athletes. *J Vasc Surg.* 2001;33(4): 721-7.
134. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, et al. Prevention of atherothrombotic disease network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med.* 2003; 163:884–892.
135. Strandness DE, Summer DS. *Haemodynamics for Surgenos*. New Cork: Grune and Statton, 1975.
136. Yao JST, Pressure measurements in the extremity In: Bernstein, EF, *Vascular Diagnosis*. St. Louis: Mosby, 1993, pp 169-175.
137. Vowden K, Vowden P. Doppler and the ABPI: how good is our understanding? *J Wound Care.* 2001;10(6):197–202.
138. Mohler ER 3rd, Treat-Jacobson D, Reilly MP, Cunningham KE, Miani M, Criqui MH, Hiatt WR, Hirsch AT. Utility and barriers to performance of the ankle-brachial index in primary care practice. *Vasc Med.* 2004;9: 253–260.
139. Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Munakata M, Sakuma H, Hashimoto J, Sekino H, Imai K, Yoshinaga K. Clinical evaluation of semiautomatic and automatic devices for home blood pressure measurement: comparison between cuff-oscillometric and microphone methods. *J Hypertens.* 1989;7: 983–990.
140. Beckman JA, Higgins CO, Gerhard-Herman M. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index provides accuracy necessary for office practice. *Hypertension.* 2006;47: 35–8.
141. Hamel JF, Tanguy M, Foucaud D, Fanello S. [Comparison of the automated oscillometric method with Doppler ultrasound method to access the Ankle-Brachial Pressure Index (ABPI)]. *J Mal Vasc.* 2010 Jun;35(3):169-74.
142. MacDougall A, Tandon V, Wilson M, Wilson T. Oscillometric measurement of ankle-brachial index. *Can J Cardiol.* 2008;24(1): 49–51.
143. Ruskin J, Bache RJ, Rembert JC, Greenfield JC. Pressure-flow studies in man: effect of respiration on left ventricular stroke volume. *Circulation.* 1973;48(1): 79–85.
144. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease - the San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91: 1472-1479.
145. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006;44: 531–536.
146. Espinola-Klein C, Rupprecht H, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, Munzel T, Blankenberg S; AtheroGene Investigators. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2008 26;118(9):961-7.
147. Diehm C, Kareem S, Diehm N, Jansen T, Lawall H. Does calculation of ankle brachial pressure index need revision? *Vasa.* 2005;34(2): 123–126.
148. Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. Limitations of the resting ankle brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2006;11:29-33.
149. Raines JK, Darling C, Buth J, Brewster DC, Austen WG. Vascular laboratory criteria for management of peripheral vascular disease of the lower extremities. *Surgery.* 1976;79:21-29.
150. Schroll M, Munck O. Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60-year-old men and woman. *J Chronic Dis.* 1981;34(6): 261-269.
151. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3333–3341.
152. Fishbane S, Youn S, Kowalski EJ, Frei GL. Ankle-arm blood pressure index as a marker for atherosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:34-39.
153. Male S, Coull A, Murphy-Black T. Preliminary study to investigate the normal range of ankle brachial pressure index in young adults. *J Clin Nurs.* 2007;16(10):1878–1885.
154. Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37: 685-711.
155. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 997-1002.

156. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002; 105: 1567-1572.
157. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilatation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007; 115: 2390-2397.
158. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herrington DM. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009 Aug 11;120(6):502-9.
159. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26(6): 631-40.
160. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43: 616-623.
161. Frick M, Suessenbacher A, Alber HF, Dichtl W, Ulmer H, Pachinger O, et al. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1006-1010.
162. Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension*. 2007;49(4):748-60.
163. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the 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*. 2002;16;39(2): 257-65.
164. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104(2): 191-6.
165. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation*. 2004;5;110(14): 1926-32.
166. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005;15;568(Pt 2): 357-69.
167. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 21;41(10): 1769-75.
168. Widlansky M, Gokce N, Keaney J Jr, Vita J. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7): 1149-60.
169. Martin J, Anderson TJ. Risk prediction in cardiovascular disease: The prognostic significance of endothelial dysfunction. *Can J Cardiol*. 2009; 25(Suppl A): 15A-20A.
170. Padilla J, Johnson BD, Newcomer SC, Wilhite DP, Mickleborough TD, Fly AD, et al. Normalization of flow-mediated dilation to shear stress area under the curve eliminates the impact of variable hyperemic stimulus. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008 ;6: 44.
171. Brum J, Benech N, Bia D, Armentano R, Negreira C. Application of a transient elastography technique to the characterization of the arterial wall elasticity. In: *Proceedings on the 2009 IEEE International Ultrasonics Symposium*. 2009 (Roma, Italia, 2009).
172. Brum J, Bia D, Benech N, Balay G, Armentano R, Negreira C. Set up of a cardiovascular simulator: application to the evaluation of the dynamical behaviour of atheroma plaques in human arteries. *Physics Procedia*. 2010;3,1095-1101.