



Factores de riesgo cardiovascular y disfunción endotelial en adultos que viven a gran altura

Factors for cardiovascular risk and endothelial dysfunction in adults living at high altitude

Anibal Díaz^{1,2,a}

- 1 Servicio de Cardiología, Departamento de Medicina, Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A. Carrión. Huancayo, Perú.
 - 2 Facultad de Medicina Humana, Universidad Peruana Los Andes. Huancayo, Perú.
- a Médico Internista Cardiólogo.

Correspondencia

Anibal Díaz Lazo
andiaz55@hotmail.com

Recibido: 16/11/2016
Arbitrado por pares
Aprobado: 21/12/2016

Citar como: Díaz A. Factores de riesgo cardiovascular y disfunción endotelial en adultos que viven a gran altura. Acta Med Peru. 2016;33(4):289-95

RESUMEN

Objetivo: El objetivo fue determinar la presencia de los factores de riesgo cardiovascular asociados a disfunción endotelial (DE) en adultos nativos que viven a más de 3 000 m de altitud. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, en el Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A Carrión de Huancayo-Perú, de enero 2015 a julio 2016. La función endotelial se evaluó con la prueba de vasodilatación mediada por flujo (VMF). Se determinó disfunción endotelial cuando la dilatación poshiperémica de la arteria braquial fue menos del 10%. **Resultados:** Se incluyeron 77 personas; 41 (58,3%) presentaron DE; 19 (46,3%) fueron varones. El porcentaje de dilatación de la arteria braquial fue menor en personas con DE en comparación con los que tuvieron función endotelial normal (5,20±3,9% vs 17,2±4,4%; $p<0,01$). El diámetro basal de la arteria braquial fue mayor en pacientes con DE (3,73±0,55 mm vs 3,02±0,47 mm; $p<0,05$). Se encontró respuesta paradójica en 7 (9%) personas. En el análisis bivariado la hipertensión arterial sistémica (OR=5,7; IC95%: 1,48-21,93) y la edad (OR: 4,69; IC95%: 1,76-12,51) estuvieron asociados con DE. El sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus, sedentarismo y el consumo de cigarrillo no se asociaron significativamente con DE. **Conclusión:** La frecuencia de DE en personas que viven en altura fue alta. La DE se asoció a hipertensión arterial sistémica y al incremento de la edad. La VMF es una prueba útil, no invasiva y practica que sirve para identificar personas con enfermedad subclínica y así prevenir eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Hipertensión; Sobrepeso; Endotelio; Ultrasonografía (fuente: DeCS/ BIREME).

ABSTRACT

Objective: Endothelial dysfunction is a subclinical marker of atherosclerotic disease. The objective was to determine the presence of cardiovascular risk factors associated with endothelial dysfunction (ED) in native adults living at more than 3000 m of altitude. **Materials and methods:** An observational, descriptive, and longitudinal study was performed in the Daniel A Carrion Regional Teaching Hospital in Huancayo, Peru, from January 2015 to July 2016. The endothelial function was assessed using the flow-mediated vasodilatation test (FMV). The presence of endothelial dysfunction was determined when post-hyperemic dilation of the brachial artery was less than 10%. **Results:** We included 77; 41 (58.3%) had ED; 19 (46.3%) were male. The percentage of brachial artery dilation was lower in people with ED compared with those who had normal endothelial function ($5.20 \pm 3.9\%$ vs. $17.2 \pm 4.4\%$, $p < 0.01$). The baseline diameter of the brachial artery was higher in persons with ED (3.73 ± 0.55 mm vs. 3.02 ± 0.47 mm, $p < 0.05$). A paradoxical response was found in 7 (9%) persons. In the bivariate analysis, systemic arterial hypertension (odds ratio [OR] = 5.7, 95% confidence interval [95% CI]: 1.48-21.93) and age (OR: 4.69, 95% CI: 1.76-12.51) were associated with ED. Being overweight, obesity, diabetes mellitus, sedentary lifestyle and cigarette smoking were not significantly associated with ED. **Conclusion:** The frequency of ED in people living at high altitude was elevated. ED was associated with systemic arterial hypertension and with increasing age. FMV is a useful, non-invasive and practical test that serves to identify people with subclinical disease and thus for preventing cardiovascular events.

Key words: Hypertension; Overweight; Endothelium; Ultrasonography (source: MeSH/NLM).

INTRODUCCIÓN

La frecuencia de las enfermedades cardiovasculares se viene incrementando en nuestra región, sobre todo por la frecuencia elevada de casos de cardiopatía coronaria isquémica, la misma que es consecuencia de múltiples factores^[1,2]. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, sobrepeso, tabaquismo, sedentarismo) como otros emergentes (elevados niveles de radicales libres de oxígeno, homocisteína, presencia de infecciones, déficit estrogénico, etc.) producen disfunción endotelial (DE)^[1,2]. Así, la DE es considerada una de las principales manifestaciones de la enfermedad vascular arterioesclerótica y consiste en el desequilibrio entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras^[3,4]. De manera más precisa, la DE es provocada por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la consecuente disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON)^[5]. Este proceso, conocido como estrés oxidativo, no solo tiene un rol principal en la patogénesis de la disfunción endotelial sino también en la aterosclerosis y la inflamación vascular^[5]. La DE constituye el paso clave para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y está relacionada con un peor pronóstico^[3].

Las células endoteliales tienen la capacidad de detectar los cambios físicos y químicos, para luego transformarlos en respuestas funcionales adaptativas que permiten mantener la homeostasis vascular^[4]. Existen varios métodos para evaluar la progresión de la aterosclerosis, uno de ellos es la dilatación mediada por flujo sanguíneo (DMF) de la arteria braquial a través de la ultrasonografía^[3]. La determinación del estadio preaterosclerótico es de suma importancia como factor pronóstico^[6] así como para tomar decisiones oportunas para

desarrollar estrategias de prevención primaria con relación a las enfermedades cardiovasculares en nuestra región. En ese contexto se diseñó el estudio con el objetivo de determinar la presencia de los factores de riesgo cardiovascular asociados a disfunción endotelial en adultos nacidos y que viven a más de 3 000 m de altitud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo. El estudio se realizó en el laboratorio de ecocardiografía del servicio de cardiología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico Daniel A. Carrion de Huancayo - Perú (HRDAC), durante los meses de enero a julio del año 2016. Huancayo, capital de la región Junín, está ubicada a 3 270 m de altitud. El HRDAC asiste a poblaciones que se ubican a altitudes similares o mayores.

Población de estudio

La población inicial elegida correspondió a todas aquellas personas adultas que hayan nacido y que vivieran en ciudades de gran altura durante toda su vida, provenientes de las zonas rurales y urbanas de la provincia de Huancayo, atendidas en el laboratorio de ecocardiografía del servicio de cardiología del HRDAC del 2 de enero del 2015 al 31 de julio del 2016. El total de participantes se consiguió luego de aplicar los criterios de selección. Los criterios de inclusión fueron: tener dieciocho o más años de edad, haber nacido y vivir a más de 3 000 m de altitud y aceptar participar voluntariamente en el estudio. Se excluyeron a las personas que presentaban enfermedad aguda inflamatoria, infecciosa o metabólica; que presentaban

arritmia cardiaca o enfermedad psiquiátrica. La selección de los participantes se realizó aleatoriamente. Se registraron los datos antropométricos, clínicos y ecográficos en un cuestionario.

Variables

Disfunción endotelial

Es una condición patológica caracterizada por un desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras con las sustancias vasoconstrictoras [7]. La función endotelial, según la vasodilatación mediada por flujo, se clasificó de la siguiente manera: función endotelial normal, cuando la vasodilatación arterial hiperémica fue \geq a 10% del basal; la disfunción endotelial fue considerada con una vasodilatación poshiperémica $<$ a 10% del basal, la misma que fue clasificada en dos grupos: leve cuando presentaron vasodilatación poshiperémica entre 0 a 9 % del basal y severa en aquellos que presentaron respuesta paradójal, caracterizado por una vasoconstricción [8].

Factor de riesgo cardiovascular

Es una característica biológica, hábito o estilo de vida que cuenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una enfermedad cardiovascular en aquellos individuos que lo presenten [9]. Los factores de riesgo cardiovascular [10] incluidos en el estudio fueron hipertensión arterial (HTA), cuando la medición de la presión arterial (PA) fuera \geq a 140/90 mmHg o el paciente tuviera el diagnóstico de HTA en tratamiento [10]. La medición de la PA se realizó con la persona en posición sentada, en reposo, en el brazo derecho, con esfigmomanómetro de mercurio [10]. Se consideró diabetes mellitus cuando se encontró un nivel de glicemia \geq a 126 mg/dL en ayunas o tener diagnóstico previo de diabetes mellitus [11]. Usando el índice de masa corporal (IMC), se consideró como sobrepeso cuando el IMC resultara entre 25 a 29 kg/m² y obesidad con un IMC \geq 30 kg/m² [10]. Se consideró como dislipidemia cuando al menos se presentó un valor alterado del perfil lipídico (colesterol sérico en ayunas \geq a 200 mg/dL, colesterol LDL \geq a 100 mg/dL, colesterol HDL \leq a 50 mg/dL en mujeres 40 mg/dL en varones o triglicéridos $>$ a 150 mg/dL) [12]. Se consideró tabaquismo cuando existiera consumo de uno ó más cigarrillos por día en los 12 meses anteriores [13]. Se consideró sedentarismo cuando el entrevistado reportó que no realiza actividad física alguna de al menos 30 minutos por día [14]. La edad, como factor de riesgo cardiovascular, fue considerada cuando sea \geq a 55 años (varones) \geq a 65 años (mujeres) [10].

Ciudad de gran altura

Se consideró a una ciudad como de gran altura aquella cuando estaba ubicada entre los 3 000 a 5 000 m de altitud, donde existe modificaciones biológicas en reposo, siendo muy acentuadas con el ejercicio [15].

Procedimientos

El estudio ecográfico de la arteria braquial fue realizado por un médico cardiólogo competente en estudios ecocardiográficos vasculares. La función endotelial se evaluó por dilatación dependiente del endotelio con la prueba de hiperemia reactiva o DMF estudiada por ultrasonografía, método no invasivo de

referencia para evaluar la DE [7,8,16]. Se empleó ecógrafo Philips con transductor lineal de 10 MHz. La medición se realizó con el paciente en posición supina en reposo, en el brazo izquierdo, en las mañanas. La arteria braquial fue identificada en secciones longitudinales y localizadas a 5-10 cm del pliegue del codo. Las imágenes ultrasonográficas fueron tomadas en reposo y durante la hiperemia reactiva. El diámetro interno de la arteria braquial fue medido al final de la diástole; la velocidad del flujo sanguíneo fue evaluada con ecografía doppler pulsado con muestra tomada en el centro de la arteria braquial. Se insufló el esfigmomanómetro en el antebrazo izquierdo hasta 200 mmHg durante cinco minutos, después de realizar el desinflado fue nuevamente medido el diámetro de la arteria braquial entre los 60 a 90 segundos posteriores a la primera medición [8]. Se calculó el porcentaje de variación de la DMF de la siguiente forma: $IDMF = ((\text{diámetro poshiperemia} - \text{diámetro basal}) \times 100) / \text{diámetro basal}$. Se consideró como diagnóstico de DE a la dilatación poshiperémica de la arteria braquial por la presencia de menos del 10% de dilatación del diámetro de la arteria con relación al diámetro basal [8].

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico descriptivo con frecuencias y medias, el análisis inferencial con chi cuadrado o t de student según corresponda. La fuerza de asociación se describió a través del odds ratio (OR) e intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se consideró significativo un $p < 0,05$.

Aspectos éticos

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del HRDAC. Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante. Los datos recolectados durante el estudio se utilizaron solo para fines de investigación y se manejaron como confidenciales.

RESULTADOS

En el estudio se incluyó 77 personas, 47 (64,6%) fueron mujeres. El promedio de edad fue de 54,6 \pm 16,1 años (rango: 18-77 años). En la Tabla 1 se detalla el análisis bivariado entre los factores evaluados y la presencia o no del diagnóstico de DE. La cantidad de personas mayores de 60 años era mayor en el grupo con DE ($p < 0,05$), de la misma forma que la presión arterial media ($p < 0,05$), y el promedio de la frecuencia cardiaca ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas respecto al género, peso, talla, IMC y saturación de oxígeno entre las personas con y sin DE.

Según los hallazgos ecográficos, aquellas personas que presentaron DE según la VMF fueron 41 (53,2%). El porcentaje de cambio de dilatación de la arteria braquial fue de 4,3 \pm 4,7% en el grupo con DE en comparación con los que no tuvieron tal diagnóstico (17,0 \pm 4,1%) ($p < 0,05$). El diámetro basal de la arteria braquial fue mayor en pacientes con DE frente a aquellos que no lo tuvieron (3,7 \pm 0,5 mm vs 3,0 \pm 0,4 mm; $p < 0,05$). Mientras que no hubo diferencia significativa en la medición del diámetro poshiperemia (Tabla 2).

Tabla 1. Características antropométricas y clínicas de los adultos que viven a gran altura con y sin disfunción endotelial.

Variable	Sin DE n=36	Con DE n=41	Valor de p
Género, n (%)			
Masculino	11 (30,6%)	19 (46,3%)	> 0,05
Femenino	25 (69,4%)	22 (53,7%)	> 0,05
Edad media, (años; x ± SD)	47,0 ± 16,3)	61,3 ± 12,6	< 0,05
Edad > de 60 años, n (%)	10 (27,8%)	25 (60,9%)	< 0,01
Peso (kg; x ± SD)	59,0 ± 9,5	61,4 ± 10,2	> 0,05
Talla (m; x ± SD)	1,52 ± 0,08	1,55 ± 0,06	> 0,05
IMC (kg/m ² ; x ± SD)	25,5 ± 4,4	25,4 ± 4,3	> 0,05
PA sistólica (mmHg; x ± SD)	110,4 ± 14,7	125,8 ± 21,9	< 0,05
PA diastólica (mmHg; x ± SD)	73,1 ± 10,7	79,1 ± 13,4	< 0,05
PA media (mmHg; x ± SD)	85,4 ± 10,9	96,6 ± 15,3	< 0,05
FC (latidos por min; x ± SD)	75,4 ± 14,2	69,3 ± 11,7	< 0,05
Saturación de O ₂ (%)	93,1 ± 3,0	93,0 ± 3,5	> 0,05

DE: disfunción endotelial; x: media; SD: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; FC: frecuencia cardiaca

Tabla 2. Test de vasoreactividad de la arteria braquial.

Diámetro de arteria braquial	Sin DE (n=36)	Con DE (n=41)	Valor de p
Diámetro basal (mm; x ± SD)	3,0 ± 0,4	3,7 ± 0,5	< 0,05
Diámetro post hiperemia (mm; x ± SD)	3,6 ± 0,5	3,9 ± 0,5	> 0,05
Promedio de porcentaje de cambio (% ± SD)	17,0 ± 4,1	4,3 ± 4,7	< 0,05

DE: Disfunción endotelial; x ± SD: media ± desviación estándar.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a daño endotelial.

Factor	Sin DE n=36	Con DE n=41	OR (IC95%)
Edad *, n (%)	9 (26,5%)	25 (73,5%)	4,69 (1,7-12,5)
Hipertensión arterial, n (%)	3 (17,6%)	14 (82,4%)	5,7 (1,48-21,92)
Sobrepeso, n (%)	7 (31,8%)	15 (68,2%)	2,4 (0,8 -6,6)
Obesidad, n (%)	7 (50,0%)	7 (50,0%)	0,9 (0,2-2,7)
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (28,5%)	5 (71,5%)	2,1 (0,3-11,8)
Sedentarismo, n (%)	2(33,3%)	4 (66,7%)	1,8 (0,3-10,6)

DE: disfunción endotelial; OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95%. * Punto de corte para varones: mayor o igual a 55 años, para mujeres mayor o igual a 65 años.

En el Figura 1 se observa que a medida en que se incrementaba la edad aumentaba la frecuencia de disfunción endotelial. Es poca la presencia de disfunción endotelial antes de los 50 años. Posterior a ello el incremento fue superior en cada década de la vida.

En la Tabla 3 se muestra que los factores de riesgo asociado significativamente a disfunción endotelial fueron la edad > 55

años para varones y > 65 años para mujeres (OR: 4,6; IC95%: 1,7-12,5) y la hipertensión arterial (OR: 5,7; IC95%: 1,48-21,93). Al analizar el factor edad según género, considerando edades diferenciadas según género (≥ a 55 años varones y ≥ para mujeres), encontramos que en el caso de varones fue significativo (OR: 3,5; IC95%: 1,1-11,1) mas no en el caso de las mujeres. No se encontraron diferencias significativas entre el sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia o sedentarismo entre ambos grupos de estudio. Ninguna persona reportó consumo de cigarrillos.

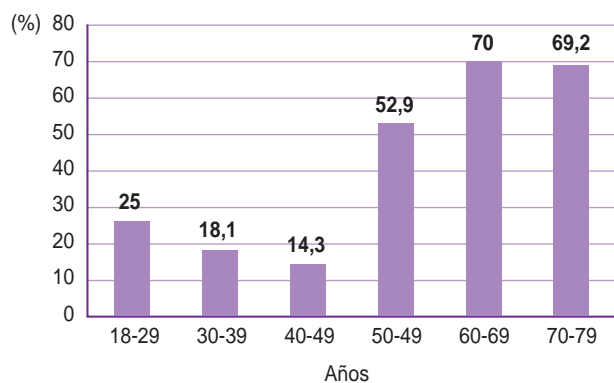


Figura 1. Frecuencia de disfunción endotelial según grupo etario.

Siete (9,1%) personas presentaron una disfunción endotelial paradójica representada como vasoconstricción poshiperémica cuyo promedio porcentual de la variabilidad fue de -4,4% (rango: -0,9 a -11,6), el 44,2% (34) presentaron una disfunción endotelial leve cuyo promedio de variabilidad fue de 6.1% (rango: 0,0-9,7). Las personas que presentaron función endotelial normal (46,8%) tuvieron un porcentaje promedio de vasodilatación de 17,0% (rango: 10,6 a 28,2).

DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. La DE está implicada en el desarrollo de la aterosclerosis, causa de la enfermedad cardiovascular [8,17,18]. Además, la DE es considerada un factor pronóstico en las enfermedades cardiovasculares [18,19].

Un estudio ha comprobado que, en arterias sanas, el incremento del flujo tras la oclusión causa dilatación de los vasos por liberación del ON [20]. La DE está presente en personas jóvenes con alto riesgo de padecer de aterosclerosis aun antes de que exista otra evidencia clínica de ella; la vasodilatación dependiente de la función endotelial está disminuida o ausente. Dado que en las arterias de diámetro ≤ 6 mm se logra una dilatación media del 10% considerada como respuesta fisiológica a la vasodilatación poshiperémica [8,20], se usó tal punto de corte en nuestro estudio.

Según Schroeder, *et al.* [21] la valoración de la DE mediante la realización de la prueba de DMF mediante el ultrasonido en la arteria braquial para hacer el diagnóstico de enfermedad coronaria tiene una sensibilidad de 71% y una especificidad del 81%.

Menchaca-Gonzales, *et al.* [22] realizaron un estudio longitudinal, prospectivo, que incluyó a 579 pacientes, en los que la edad promedio era de 54,9 \pm 13,3 años y el 58% eran mujeres; de ellos 174 (30%) presentaba DE. En nuestra casuística se encontró que un 53,2% tenía DE y el promedio de edad era mayor, la cantidad de nuestros casos duplica a lo hallado en dicho estudio.

Chirino, *et al.* [23] evaluaron a pacientes mayores de 75 años de edad, 29 (54,7%) eran mujeres, en los que se realizó el test de la vasoreactividad humeral para evaluar la DE que resultó en 23 (43,4%). Si bien la técnica fue diferente el procedimiento incluía el uso de isosorbide, la positividad de la prueba también consideró a una vasodilatación menor al 10%. Nuestro estudio encontró que en mayores de 70 años había una frecuencia de 69,2% de casos con DE, porcentaje alto en comparación al estudio mencionado.

En el mismo estudio de Chirinos se reportó un menor porcentaje de dilatación de la arteria braquial en pacientes con y sin DE (6,1 \pm 3% vs 21,9 \pm 8% respectivamente; $p < 0,01$), datos que fueron similares a lo encontrado a nuestro estudio (4,3 \pm 4,7% vs 17,0 \pm 4,1%; $p < 0,05$). Los resultados también fueron similares entre el estudio de Chirinos y el nuestro respecto al diámetro basal de la arteria braquial.

La literatura reporta que la DE es más frecuente en personas del sexo masculino, antecedente de HTA, diabetes mellitus, sobrepeso, así mismo la frecuencia se incrementa con la edad [22]. Dicha información coincidió con nuestra casuística respecto a la edad avanzada, sexo masculino, e HTA de forma significativa. Por otro lado, la DE también se ha descrito en enfermedades inflamatorias e infecciosas [24]; en nuestro estudio no incluimos a pacientes con estas características.

Con relación al género, se sabe que en la mujer los estrógenos ejercen efectos benéficos pues provocan una vasodilatación vascular dependiente de la integridad del endotelio [22] y tendría un ambiente vascular menos oxidativo en relación al hombre [25]. Este efecto la protegería de enfermedades aterotrombóticas hasta la menopausia, y explicaría la menor frecuencia de mujeres con DE hallada en nuestra serie en relación a los hombres dentro del grupo de los menores de 65 años.

En nuestra serie encontramos que la edad es un factor de riesgo asociado a la DE. Sánchez-Ferrer, *et al.* [26] sostienen que, durante un envejecimiento sano, en ausencia de enfermedades cardiovasculares, la capacidad vasodilatadora de las arterias humanas se reduce por la presencia de procesos oxidativos e inflamatorios en la pared vascular que alteran sus funciones fisiológicas y aumentan su fragilidad frente a las agresiones externas [26].

Por otro lado, es conocido que en la fisiopatología de la HTA están vinculados el sistema nervioso simpático, sistema renina angiotensina aldosterona, disfunción endotelial, deterioro del flujo sanguíneo capilar, mediadores inflamatorios y la carga genética [27]. Como consecuencia de una PA elevada, la elasticidad de las arterias está disminuida y el daño al vaso sanguíneo ocurre lo que provoca cambios en el flujo sanguíneo capilar que es la base del daño al órgano [19,28]. La HTA es una condición fisiológica que estimula a las células endoteliales para producir sustancias vasoconstrictoras tales como el tromboxano A₂, prostaglandinas H₂ y ROS que actúan como antagonistas del ON [29]. Las evidencias sostienen que la producción del superóxido en la HTA tiene un impacto negativo sobre la producción y rendimiento del ON endógeno, y disminuiría la vasodilatación dependiente del endotelio tanto in vitro como

in vivo^[3]. En nuestro estudio hubo una mayor frecuencia de DE en pacientes con HTA - proporción de 5 a 1.

Taddei, *et al.*^[30] señalan que la asociación entre el grado de DE y el nivel de PA no ha sido determinado. La DE en pacientes con HTA parece tener un componente genético, se presenta en descendientes normotensos de pacientes con HTA. Adicionalmente, la DE no es exclusiva de la HTA pues también se presenta en normotensos, diabéticos, y otras condiciones médicas. Por otro lado, no necesariamente el control farmacológico mejora la función endotelial lo que si sucede con la administración de antioxidantes lo que sugeriría que existen otros mecanismos.

La cantidad elevada de tejido adiposo presente tanto en el sobrepeso como la obesidad incrementa la producción de mediadores y marcadores inflamatorios (interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa y la proteína C reactiva) que provocan efectos negativos en el endotelio^[29]. En ese sentido, la obesidad abdominal se ha relacionado con la DE causada por una disponibilidad disminuida de ON secundaria a estrés oxidativo por la generación de citoquinas inflamatorias^[31].

Álvarez, en un estudio descriptivo, prospectivo y transversal, evaluó a 175 personas con obesidad entre el personal militar de la Marina Guerra del Perú (edad promedio: 37,3 años; 82,3% eran varones) y encontró que la DE estaba presente en 75 (42,9%) individuos; además, se reportó una mayor frecuencia de casos conforme se incrementaba la edad: el 62,6% estuvo comprendido entre los 40 a más años de edad, la cantidad de casos con DE en los hombres fue de 71 (94,7%) comparado con 4 (5,3%) en las mujeres^[32]. Así mismo encontró que a mayor obesidad se incrementaba frecuencia de DE alcanzando el 30%, 56% y 100% en obesidad I, II, y III respectivamente. Estos datos difieren con nuestros hallazgos pues en nuestro caso la frecuencia de DE en obesos fue de 50% y en personas con sobrepeso de 68%.

Aproximadamente el 80% de casos de diabetes mellitus tipo 2 presenta resistencia a la insulina y esta se asocia con la DE^[33]. Se ha descrito que la insulina estimula la formación de ON en las células endoteliales, mientras que los niveles elevados de glucosa la inhiben^[33,34]. Otro estudio mostró que la DE ocurriría al comienzo de la fisiopatología de la diabetes y sería un enlace entre los factores de riesgo cardiovascular y el desarrollo de neuropatía diabética periférica^[35].

La hiperglucemia conduce a daño cardiovascular a través de las vías de poliol y hexosamina, la generación de productos finales de glicación y la activación de la proteína quinasa C, conjuntamente con la hiperglicemia inducida por disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplásmico, promoviendo la formación de ROS que son altamente reactivos metabolitos^[36]. Sukumar, *et al.*^[37] demostraron que la resistencia a la insulina se asociaba a la producción de anión superóxido. Este estrés oxidativo inducido por la hiperglicemia provocaría la DE a nivel de las arterias^[37]. Nuestra serie encontró una mayor frecuencia de DE en pacientes diabéticos.

La DE es un marcador subclínico que es útil para determinar el riesgo de padecer de un evento cardiovascular, se ha comprobado que la fuerza de cizallamiento inducida por la hiperemia puede mostrar relación con la presencia de eventos cardiovasculares; los hallazgos permitirán tomar decisiones con el propósito de aplicar la prevención primaria^[7]. Por otro lado, la realización de la medición de la función endotelial mediante la hiperemia reactiva es un método no invasivo, reproducible que permite en la práctica valorar el grado de DE y poder identificar a los pacientes con alto riesgo de padecer eventos coronarios y cerebrales.

Una limitación del estudio es el poco número de casos incluidos en la investigación, la misma que no permite la generalización pues no es representativa de la población en donde se realizó. Así mismo el poder estadístico para la mayoría de las comparaciones es insuficiente. Sin embargo, consideramos que es una primera aproximación que será útil para próximas investigaciones que sugerimos realizar.

Nos gustaría mencionar que la realización del entrenamiento físico puede prevenir la DE relacionada con los cambios propios del envejecimiento mediante la reposición de la disponibilidad de ON y la consecuente prevención del estrés oxidativo; además otros efectos serían que previene o atenúa la disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio relacionada a la edad y restablecería los niveles en sedentarios y adultos^[38].

Conclusiones

La frecuencia de DE demostrada por la reactividad de la arteria braquial fue alta en personas que viven en altura. El incremento de la edad y la HTA estuvieron asociados como factor de riesgo para DE en este grupo de pacientes. La VMF es una prueba útil, no invasiva y practica que sirve para identificar personas con enfermedad aterosclerótica subclínica a partir del cual es posible prevenir eventos cardiovasculares.

Agradecimientos:

Al Dr. Carlos Barrientos, a la Sra. Ruth Huaman, Sra. Diana Gonzales que han contribuido con la recolección de algunos datos.

Fuente de financiamiento: El presente estudio ha sido autofinanciado por el autor.

Declaración de conflictos de intereses: El autor declara no tener conflictos de interés con respecto a la publicación del presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Badimon L, Martínez-Gonzales J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(Supl 1):17-26.
2. Badimon L. Estatinas y función endotelial. *Rev Esp Cardiol.* 2003;3(Supl. C):25-40.
3. Rahimmanesh I, Shahrezaei M, Rashidi B. High blood pressure and endotelial dysfunction: effects of high blood pressure

- medications on endotelial dysfunction and new treatments. *J Res Med Sci.* 2012;17(Spec 2):S298-S311.
4. Badimon L, Martínez-Gonzales J. Disfunción Endotelial. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6(Supl. A):21-30.
 5. Bryce A, Morales-Villegas E, Urquiaga J, Larrauri-Vigna C. Recuperando la función endotelial. *An Fac Med.* 2014;75(4):367-73.
 6. Perol de Bruno M, Joo C. Evaluación no invasiva de la función endotelial y su incorporación a la práctica clínica. *Rev Fac Med.* 2015;15(2):15-20.
 7. Flamner AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, *et al.* The assessment of endotelial function: From research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753-67.
 8. Celermajer DS, Sorensesen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, *et al.* Non-invasive detection of endotelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
 9. Lobos JM, Brotons C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria.* 2011;43(12):668-77.
 10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, *et al.* Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-52.
 11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012;35(Supplement 1):S64-S71.
 12. Pasternak R. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin.* 2003;21(3):393-8.
 13. Moreno L. Prevalencia de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial que asisten a una PS en Bogotá y algunos municipios de Cundinamarca [Tesis para optar el Grado de Magister en Epidemiología Clínica]. Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana; 2009.
 14. Cabrera de León A, Rodríguez-Pérez M, Rodríguez-Benjumeda LM, Ania-La Fuente B, Brito-Díaz, Muros de Fuentes M, *et al.* Sedentary Lifestyle: Physical activity duration versus percentage of energy expenditure. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(3):244-50.
 15. Todo vertical. Guías de montañas [Internet]. Madrid: Todovertical; 2012 [citado el 24 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.todovertical.compartindo/6/mal-de-altura.Sintomas.y.prevencción>
 16. Cruz-Hernández J, Licea-Puig M, Hernández- García P, Yanes-Quesada M, Salvato-Duelas A. Disfunción endotelial y diabetes mellitus. *Rev Cubana Endocrinol.* 2012;23(2):166-85.
 17. Jiménez-Rosales A, Domínguez V, Amaya Chávez A. El papel del estrés oxidativo en la disfunción endotelial de la aterosclerosis. *Ciencia Erg Sum.* 2010;17(3):258-68.
 18. Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial dysfunction and Inflammation: Immunity in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6813016. doi: 10.1155/2016/6813016.
 19. Wilk G, Osmenda G, Matusik P, Nowakowski D, Jasiewicz-Honkisz B, Ignacak A, *et al.* Endothelial function assessment in atherosclerosis: comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(9):443-52.
 20. Almudena A, Kaski JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Cubana Med.* 2001;40(3):212-22.
 21. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, *et al.* Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J.* 1999;138(4 Pt 1):731-9.
 22. Menchaca-Gonzales SA, López-Correa SM, Carranza-Madrigal J. La disfunción endotelial en pacientes mexicanos. *Med Int Mex.* 2016;32(1):14-9.
 23. Chirino Navarta DA, Sánchez Albarrazin K, Trejo G, Monteros A, Martínez L, Cejas C, *et al.* Evaluación de la disfunción endotelial en pacientes ambulatorios mayores de 75 años atendidos en un hospital de la tercera edad. *Insuf Card.* 2013;8(3):119-24.
 24. Melgarejo E. Endotelio y mujer: similaridad y diferencias con el hombre. *An Fac Med.* 2014;75(4):339-43.
 25. Schulz E, Gori T, Munzel T. Oxidative stress and endotelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res.* 2011;34(6):665-73.
 26. Sánchez-Ferrer C, Peiró C, Rodríguez-Manas L. Disfunción endotelial asociada al envejecimiento vascular humano. *Clin Invest Arterioscl.* 2011;23(3):135-9.
 27. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential. *Pharmacol Ther.* 2006;111(1):81-98.
 28. Katusic ZS, Vanhoute PM. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol.* 1989;257(1 pt2):H33-7.
 29. Taddei S, Bruno RM. Endothelial dysfunction in hypertension: achievements and open questions. *J Hypertens.* 2016;34(8):1492-3.
 30. Viridis A. Endothelial dysfunction in obesity: role of inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(2):83-5.
 31. Alvarez Franco OL. El nivel de disfunción endotelial en el personal militar con Obesidad. Centro Medico Naval 2015 [Tesis para optar el título de Especialista en Cardiología]. Lima, Perú: Universidad San Martín de Porres; 2015.
 32. Sjolm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet.* 2005;365(9459):610-2.
 33. Aljada A, Saadeh R, Assian E, Ghanim H, Dandona P. Insulin inhibits the expression of intercellular molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2572-5.
 34. Schnyder B, Pitter M, Durand J, Schnyder-Candrian S. Rapid effects of glucose on the insulin signalling of endothelial NO generation and epithelial Na transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(1):E87-94.
 35. Roustin M, Loader J, Deussenberg C, Baltzis D, Veves A. Endothelial dysfunction as a link between cardiovascular risk factors and peripheral neuropathy in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;10(9):3401-8.
 36. Sträčhinaru RT. The Role of Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Vascular Complications of Diabetes Mellitus - A High Priority Area of Investigation. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2015;22(1):61-6.
 37. Sukumar P, Viswambharan H, Imrie H, Cubbon RM, Yuldasheva N, Gage M, *et al.* Nox2 NADPH oxidase has a critical role in insulin resistance related endothelial cell dysfunction. *Diabetes* 2013;62(6):2130-4.
 38. Ghisi G, Durieux A, Pinho R, Benetti M. Ejercicio físico y disfunción endotelial. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5):e130-7.