

Endo-PAT 2000[®] en el diagnóstico de la aterosclerosis coronaria

Informe de síntesis de tecnología emergente

Endo-PAT 2000[®] in the diagnosis of coronary atherosclerosis. *Executive summary*

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AETSA 2007/02-7

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Endo-PAT 2000[®] en el diagnóstico de la aterosclerosis coronaria

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Endo-PAT 2000[®] in the
diagnosis of coronary
atherosclerosis. *Executive
summary*

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AETSA 2007/02-7

Cuadros Celorrio, Marta

Endo-PAT 2000® en el diagnóstico de la aterosclerosis coronaria.

Informe de síntesis de tecnología emergente. Marta Cuadros

Celorrio, Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de

Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010.

44 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Enfermedades de la arteria coronaria / terapia 2.

Aterosclerosis / terapia I. Llanos Méndez, Aurora. II Andalucía.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España.

Ministerio de Sanidad y Política Social. IV. España. Ministerio de

Ciencia e Innovación

Autores: Marta Cuadros Celorrio, Aurora Llanos Méndez.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n.

Edificio RENTA SEVILLA, 2ª planta.

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

ISBN: 978-84-96990-53-1

NIPO: 477-10-006-0

Depósito Legal: SE-6517-2010

Imprime: Egea Impresores, Sevilla.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Endo-PAT 2000[®] en el diagnóstico de la aterosclerosis coronaria

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Endo-PAT 2000[®] in the
diagnosis of coronary
atherosclerosis. *Executive
summary*



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Ciencia e Innovación

AIE Agencia de Evaluación
TIS de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de Interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Puntos claves	13
Executive summary	15
Descripción de la tecnología	17
Características clínicas	21
Objetivos	23
Material y Métodos	25
Resultados	27
Referencias	37
Anexos	41
Anexo 1 . Estrategia	41
Anexo 2: Artículos excluidos de la revisión sistemática tras la lectura del título y resumen	43
Anexo 3: Resultados de la escala CASPe de los artículos recuperados	44

Índice de Tablas y Figuras

Figura 1. Resultado de Endo-PAT 2000®.....	17
Figura 2. Resultados de la estrategia de búsqueda.....	27
Tabla 1. Descripción de los estudios recuperados.....	33-34
Tabla 2. Resultados de los dos estudios que comparan Endo-Pat 2000® y BAUS..	35

Puntos claves

- Endo-PAT 2000® es un dispositivo no invasivo pensado para su uso como ayuda diagnóstica en la detección de la disfunción endotelial de las arterias coronarias. Actúa mediante la medición de la hiperemia reactiva producida por la oclusión del flujo sanguíneo.
- La ventaja potencial de Endo-PAT 2000® radicaría en su sencillez y rapidez de uso, por lo que permitiría disminuir el tiempo de medida de la función endotelial realizada por otros métodos, así como los efectos adversos derivados de los mismos, para la identificación del riesgo cardiovascular.
- El objetivo de este informe fue valorar la validez clínica y analítica de Endo-PAT 2000® en el diagnóstico de la aterosclerosis coronaria.
- La evidencia científica disponible fue escasa: 3 estudios de pruebas diagnósticas y un informe de síntesis de evidencia, pero de alta calidad metodológica. La media de la medida de disfunción endotelial obtenida por Endo-PAT 2000® se correlacionó significativamente ($r=0,55$; $p<0,001$) con la obtenida por la técnica ecográfica diagnóstica de referencia (BAUS) y fue mayor en sujetos con función endotelial coronaria normal *versus* sujetos con disfunción endotelial coronaria medida por angiografía coronaria ($1,78\pm 0,08$ vs. $1,27\pm 0,05$; $p<0,001$).
- Los valores de hiperemia reactiva medidos por Endo-PAT 2000® que determinaron el riesgo de enfermedad coronaria, oscilaron entre 2,7 (sensibilidad 92%, valor predictivo negativo 78%) y 1,35 (sensibilidad y especificidad de 80% y 85% respectivamente).

Executive summary

Title: Endo-PAT 2000® in the diagnosis of coronary atherosclerosis

Authors: Marta Cuadros, Aurora Llanos

Key points:

Endo-PAT 2000® is a non-invasive device intended for use as a diagnostic aid in the detection of endothelial dysfunction of the coronary arteries. It acts by means of the measurement of reactive hyperaemia produced by the occlusion of the blood flow.

- The potential advantage of Endo-PAT 2000® would lie in its simplicity and rapidity of use that would allow a reduction in the time of measurement of the endothelial function made by other methods, as well as their adverse effects, for the identification of cardiovascular risk.
- The objective of this report was to assess the clinical and analytical validity of Endo-PAT 2000® in the diagnosis of coronary atherosclerosis.
- The scientific evidence available was scarce; 3 studies of diagnostic tests and a report summary of evidence, but of high methodological quality. The average of the measurement of endothelial dysfunction obtained by Endo-PAT 2000® correlated significantly ($r=0.55$; $p<0.001$) with that obtained by the reference ultrasound diagnostic technique (BAUS) and was greater in subjects with normal coronary endothelial function *versus* subjects with coronary endothelial dysfunction measured by coronary angiography (1.78 ± 0.08 *versus* 1.27 ± 0.05 ; $p<0.001$).
- The values of reactive hyperaemia measured by Endo-PAT 2000®, which determined the risk of coronary disease, varied between 2.7 (sensitivity 92%, negative predictive value 78%) and 1.35 (sensitivity and specificity of 80% and 85% respectively).

Descripción de la tecnología

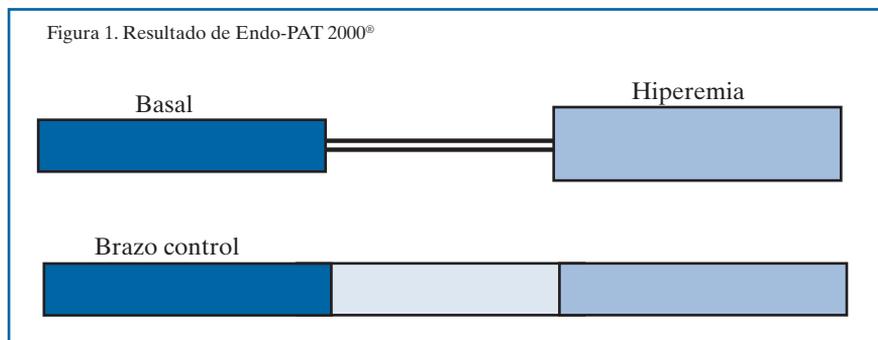
Nombre de la tecnología.

Endo-PAT 2000®.

Descripción de la tecnología

Endo-PAT 2000® es un dispositivo no invasivo usado en la detección de la disfunción endotelial y de la rigidez arterial. La valoración sobre la función endotelial se basa en los cambios en la amplitud de la onda de pulso, antes y después del período de hiperemia reactiva¹.

Endo-PAT 2000® se fundamenta en la tonometría arterial periférica reactiva a la hiperemia (RH-PAT: *reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry*). Endo-PAT 2000® utiliza un manguito de presión que cubre las dos terceras partes distales de los dedos. Cuando el flujo sanguíneo es ocluido durante 5 minutos por la aplicación de un segundo manguito de presión en el antebrazo, se produce falta de riego sanguíneo en los dedos que induce hiperemia reactiva mediada por óxido nítrico.



El manguito para el dedo de la mano es inflado, tanto para asegurar el dispositivo al dedo como para medir el pulso y el volumen de los cambios de flujo en la falange distal. El otro brazo no ocluido del paciente se utiliza como control para registrar posibles cambios en el tono vascular. Las mediciones de la onda son recogidas en los dos dedos (uno de cada mano) por el dispositivo y se muestran en un equipo que determina el valor final (índice de función

endotelial). Una respuesta normal consiste en un aumento súbito en el flujo sanguíneo tras la retirada del manguito que se equipara con la medición basal. Una respuesta anormal muestra poco o ningún aumento del flujo de sangre al dedo en relación a los valores iniciales después de la eliminación de la oclusión.

Endo-PAT 2000® proporcionaría a los investigadores y clínicos un dispositivo no invasivo en la medición de la disfunción endotelial, que daría independencia al usuario. Los sensores son fácilmente utilizables y el análisis se realiza automáticamente con el software propiedad de Itamar Medical¹.

Limitaciones de la tecnología

La principal limitación de esta tecnología es la falta de información concerniente a la concordancia entre la medición de la onda del pulso de la arteria braquial con el estado de las arterias coronarias. No obstante, se sabe que la medida de la braquial puede ser considerada estándar de función endotelial coronaria².

La disfunción endotelial no está confinada a las arterias coronarias por lo que otras técnicas no invasivas pueden medir la función endotelial periférica^{3,4}, trasladando este resultado a la coronarias.

Estado de desarrollo de la tecnología

Endo-PAT 2000® tiene la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Comunidad Europea (CE). Se usa en instituciones clínicas, centros de investigación y estudios clínicos en más de 40 países (Itamar). Las principales aplicaciones son (Itamar)¹:

- Ciencias básicas e investigación clínica.
- Protocolos farmacológicos que miden la eficacia de una droga.
- Prevención primaria de enfermedades coronarias. Implementación de protocolos clínicos para un diagnóstico precoz. Evaluación de protocolos.

En España, Endo-PAT 2000® se encuentra ya disponible algunos centros, tales como el Hospital Ramón y Cajal, Fundación Jiménez Díaz y Hospital Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Clínico de Barcelona,

Hospital de Reus, Hospital de Sabadell, Hospital de Lérida y Virgen de la Salud de Toledo.

Tecnologías alternativas

Métodos no invasivos. Método ecográfico.

En los estudios encontrados en las fuentes bibliográficas consultadas se empleó como dispositivo comparativo BAUS (*brachial arterial ultrasound*) resolución para la evaluación de la función endotelial periférica a través de la medición de pequeños cambios en el diámetro de la arteria braquial mediada por flujo (vasodilatación dependiente de endotelio). Los pacientes se estudian en condiciones de reposo y en posición supina a temperatura ambiente. Tras 10 minutos de estabilización, se obtienen dos imágenes de la arteria braquial derecha. A continuación, se infla durante 5 minutos un manguito de presión arterial situado cerca del transductor de imágenes en la parte superior del brazo. Se toman imágenes del vaso continuamente durante 1 minuto tras la des-oclusión. La hiperemia reactiva se confirma con la onda de pulso Doppler. Los niveles basales de la arteria braquial se obtienen 10 minutos después. Para provocar una dilatación endotelial independiente del endotelio a los pacientes se le administra nitroglicerina sublingual y se les toma imágenes de la arteria braquial continuamente durante 5 minutos⁵⁻⁸.

Métodos invasivos. Angiografía.

La angiografía es el estándar para la determinación de la función endotelial coronaria. Prueba invasiva donde se evalúa la capacidad de respuesta del endotelio de los vasos epicárdicos usando agentes farmacológicos. Los agentes se introducen a través de catéteres y la respuesta se cuantifica mediante la imagen de la vasoconstricción o vasodilatación (determinado por el diámetro medido antes y después de la introducción del agente) obtenida por angiografía. El cambio en el diámetro de los vasos sanguíneos indica la función del endotelio⁹.

En ocasiones, para evaluar la realización de una angiografía coronaria, se puede realizar un estudio de perfusión miocárdica que consiste en administrar pequeñas dosis de un agente radioactivo para evaluar la función y el torrente sanguíneo al corazón. Debido a que el flujo de sangre al corazón

es evaluado mejor si se incrementa el gasto cardíaco, este estudio usualmente se realiza junto con ejercicio físico¹⁰.

Buen ejemplo de este tipo de pruebas es la empleada en Bonetti et al (2004)¹¹, donde el Doppler es introducido dentro de un catéter de perfusión coronaria situado en la mitad izquierda de la arteria coronaria descendente anterior para obtener imágenes. Se administran dosis crecientes de adenosina hasta conseguir la hiperemia máxima. A continuación, se administra acetilcolina en concentraciones crecientes durante 3 minutos cada una de ellas, en la arteria coronaria descendente anterior. Se recogen datos hemodinámicos, mediciones Doppler y angiogramas coronarias tras cada infusión. Se mide el diámetro de la arteria coronaria, usando un sistema de análisis de imagen computarizada. El flujo coronario dependiente de endotelio de reserva se calcula como el porcentaje de cambio en el flujo sanguíneo coronario (CBF, *coronary blood flow*) en respuesta a la acetilcolina, y el endotelio-independiente dividiendo la velocidad media (APV, *average peak velocity*) después de la inyección de adenosina por la APV de la línea de basal¹². Según estudios previos^{13,14}, la disfunción endotelial se define como un aumento de la CBF $\leq 50\%$ o un aumento del diámetro de la arteria coronaria epicárdica $\leq 20\%$ en respuesta a la dosis máxima de la acetilcolina.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstico.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario y ambulatorio.

Indicaciones

Endo-PAT 2000® está indicado inicialmente en las siguientes poblaciones de pacientes: pacientes con signos o síntomas de enfermedad isquémica cardíaca sin confirmación diagnóstica y con indicación de angiografía coronaria.

Las enfermedades cardiovasculares fueron la primera causa de muerte en 2006, siendo responsables del 32,5% del total de fallecimientos en España según el Instituto Nacional de Estadística (INE). Atendiendo al sexo, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte en las mujeres, en concreto, las enfermedades cerebro-vasculares fueron la principal causa de muerte en este colectivo con un total de 19.038 defunciones en 2006 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística). No obstante, a pesar de mantenerse año tras año en el primer puesto en cuanto a mortalidad, su peso relativo en el conjunto de defunciones sigue reduciéndose. En España, desde el 1 de enero de 2009 hasta el 18 de junio de 2009 se han producido 55.257 muertes por enfermedades cardiovasculares¹⁵.

La disfunción endotelial es un proceso que ocurre en el sistema vascular y que se caracteriza por la pérdida de la regulación del tono vascular y de las propiedades ateroprotectoras del endotelio^{16,17}, así como de una menor disponibilidad de moléculas vasoactivas como el óxido nítrico¹⁸. Ciertos factores de riesgo coronario bien conocidos (LDL, tabaquismo, diabetes, hipertensión) y otros factores emergentes (radicales libres de oxígeno, homocisteína, infecciones) producen disfunción endotelial¹⁸. La disfunción endotelial se encuentra en estadios muy precoces de la aterosclerosis, incluso en pacientes sin enfermedad coronaria pero con factores de riesgo¹⁹.

Debido a su valor pronóstico, la determinación de la disfunción endotelial coronaria haría posible la identificación de grupos de pacientes con distinto riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, el estudio de la función coronaria requiere de un procedimiento invasivo y un equipo especializado, por lo que se está intentado desarrollar nuevas técnicas no invasivas que permitirían su aplicación a grandes poblaciones, y por lo tanto favoreciendo su uso en programas de cribado poblacional de riesgo cardiovascular. Estas técnicas evalúan la función endotelial periférica (arteria braquial, femoral y carótida) que se correlaciona con la coronaria^{6,7,20-22}.

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Los objetivos específicos se centran en determinar la validez clínica y analítica de Endo-PAT 2000® en el diagnóstico de aterosclerosis coronaria.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura. La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Sanitario Público.

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda se centró en localizar informes de evaluación, revisiones sistemáticas, así como estudios que contaran con grupo control.

Se diseñaron estrategias de búsquedas (Anexo 1) para las bases de datos referenciales Embase y MedLine, y el metabuscador Tripdatabase, que fueron consultadas sin límite de fecha (hasta 11 febrero de 2009). Se examinaron *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD HTA Database), Cochrane Library, *Emergency Care Research Institute* (ECRI) y HAYES para localizar informes de evaluación y revisiones sistemáticas.

Criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron aquellos estudios, publicados en español o inglés, que comparasen Endo-PAT 2000® con cualquier otra prueba capaz de medir la función endotelial coronaria. Como variables resultado, se consideraron: sensibilidad, especificidad, reproducibilidad, concordancia. Asimismo, se eliminaron: revisiones de tipo descriptivo narrativo, trabajos con animales, estudios “*in vitro*”, protocolos, encuestas, cartas al editor, comentarios y comunicaciones a congresos.

Lectura crítica

Se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados para valorar la calidad metodológica, para ello se utilizaron los criterios CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme* Español) para pruebas diagnósticas (<http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10diagnostico.pdf>).

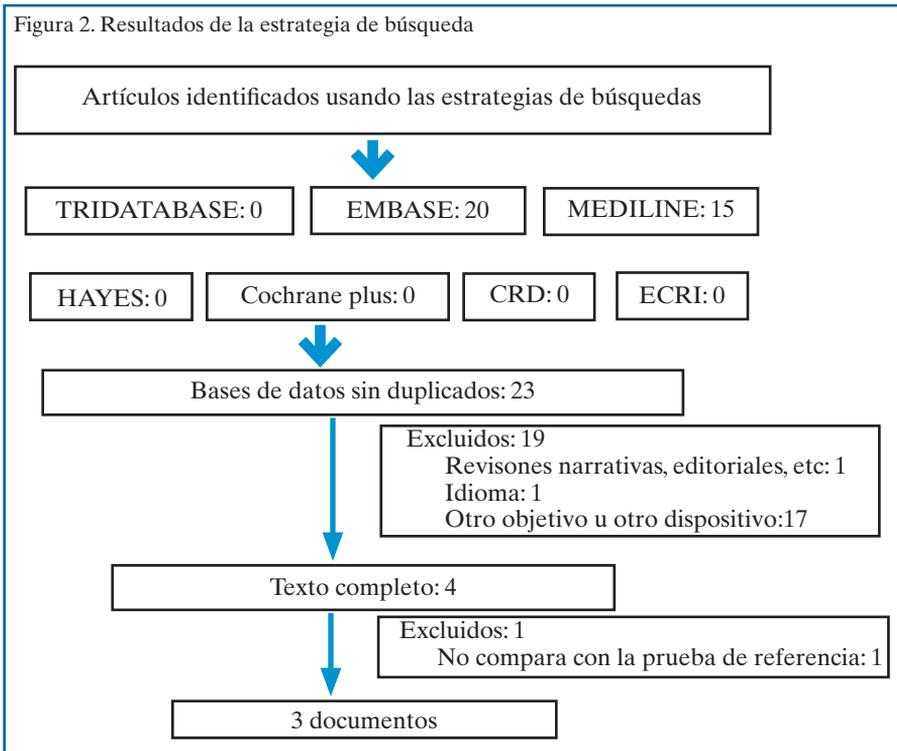
Resultados

Resultado de la búsqueda

Se localizaron 23 documentos sin duplicados procedentes de todas las bases de datos empleadas (Figura 1). Se realizó una primera selección sobre título y resumen, descartándose inicialmente 19 documentos por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir con alguno de los criterios de exclusión (Anexo 2). A continuación se leyeron los textos completos de 4 documentos. Tras la lectura de los mismos, se eliminó uno. Finalmente, se evaluaron 3 trabajos.

Como resultado de la búsqueda en fuentes diferentes a bases de datos referenciales, se localizó un documento de síntesis de la evidencia publicado por *Australia and New Zealand Horizon Scanning Network*²³ en agosto de 2008.

Figura 2. Resultados de la estrategia de búsqueda



Descripción de los resultados de las intervenciones

Los documentos incluidos en esta revisión sistemática fueron 3 artículos originales^{11,24-25} y 1 trabajo de síntesis de la evidencia²³.

Trabajo de síntesis de la evidencia

El objetivo de este informe, publicado en agosto de 2008, fue recopilar la evidencia científica disponible en cuanto a validez y utilidad de Endo-PAT 2000® en el diagnóstico de la aterosclerosis coronaria²³.

Localizaron tres trabajos de los cuales se extrajeron los resultados. Dos de los tres estudios, fueron incluidos y analizados en la presente investigación. El tercero fue una parte del estudio *Framingham*²⁶, donde se analizó la correlación entre Endo-PAT 2000® y los factores de riesgo cardiovasculares (sexo masculino, índice de masa corporal, niveles de HDL-colesterol, diabetes y tabaco).

Artículos originales

Descripción de los artículos

Los tres estudios de pruebas diagnósticas fueron los siguientes. Kuvin et al (2003)²⁵ estudiaron 89 individuos con dolor torácico. Bonetti et al. (2004)¹¹ examinaron 94 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria que fueron referidos para angiografía coronaria. Sólo se estudiaron los pacientes con angiografía negativa. Kuvin et al (2007)²⁴ enrolaron 60 individuos en los que se descartó enfermedad coronaria mediante una anterior evaluación usando angiografía cardíaca o imagen nuclear por estrés.

Se describieron los pacientes de forma adecuada, así como los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1). Los estudios recuperados excluyeron a pacientes con procesos cardíacos como infarto agudo de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca^{11,24-25} y midieron factores de riesgo cardiovasculares^{24,25}. Entre un 40% y un 38%^{24,25} presentaron hipertensión, entre un 9% y un 17% diabetes mellitus^{24,25} y un 47% hiperlipemia²⁵. La mayoría de los pacientes tuvieron una función ventricular normal y aproximadamente un tercio antecedentes familiares relacionados con enfermedad coronaria²⁵.

La validez de Endo-PAT 2000® en el diagnóstico de disfunción endotelial fue determinada comparando con BAUS^{24,25} y cateterización cardiaca¹¹. Además, en el estudio de Kuvín et al. (2003)²⁵ se evaluó la perfusión miocárdica en respuesta al ejercicio (ExMPI, exercise myocardial perfusion imaging) usando la técnica denominada tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*). El desarrollo y preparación de las pruebas, Endo-PAT 2000®, cateterización cardíaca y BAUS se detallaron con claridad. Las pruebas se llevaron a cabo en todos los sujetos de estudio simultáneamente^{24,25} o con una diferencia de 3 horas¹¹.

Las medidas de los resultados de las pruebas se presentaron de forma detallada (Tabla 2). El parámetro utilizado por el Endo-PAT 2000® fue el índice RH-PAT (*reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry*). Se definió como la razón entre la media de amplitud de la onda de pulso (PWA: *pulse wave amplitude*), durante un minuto tras 60 segundos de hiperemia reactiva, y la media de PWA durante 210 segundos de pre-oclusión basal^{11,24-25}. La elección del uso de este parámetro se basó en la observación de que, en el primer minuto después de la des-oclusión se obtiene la mejor información sobre la detección de la disfunción endotelial coronaria, así como del hecho de encontrar la mejor correlación con la respuesta a la acetilcolina del flujo sanguíneo coronario¹¹. Este valor se normalizó con la señal obtenida del otro brazo no ocluido²⁴. Además, en el trabajo de Kuvín et al. (2003)²⁵ y Bonetti et al. (2004)¹¹ se midió la respuesta vasomotora a la nitroglicerina definida como el ratio de la media de PWA durante un minuto, empezando a contar 5 minutos exactos tras la administración de nitroglicerina sublingual.,

La comparación entre la prueba a estudio y las pruebas de referencia se estableció mediante la correlación entre los valores obtenidos. Además se calculó el valor umbral del índice RH-PAT que maximizara el rendimiento del Endo-PAT 2000®.

Calidad de los artículos

De acuerdo a los criterios CASPe, los artículos originales recuperados en esta revisión sistemática fueron clasificados de alta calidad metodológica (Anexo 3):

- Las características de los pacientes, así como los criterios de selección de los mismos fueron descritos correctamente.
- Se utilizaron otras técnicas no invasivas (BAUS)^{24,25} e invasivas (cateterización cardiaca)¹¹ para estudiar la función endotelial. Todas se explicaron con detalle, definiendo los parámetros recogidos en cada una de ellas.

- Bonetti et al. (2004)¹¹ analizaron los datos obtenidos por Endo-Pat 2000[®] usando una computadora de forma independiente al operador.
- No hay datos sobre los puntos de corte más adecuados para las técnicas diagnósticas empleadas que maximicen la sensibilidad y especificidad de las mismas, aunque los estudios de Kuvín et al. (2007)²⁴ y Bonetti et al. (2004)¹¹ establecieron valores umbrales para cada una de las medidas resultado. Kuvín et al. (2007)²⁴ y Bonetti et al. (2004)¹¹ emplearon puntos de corte que maximizaron el valor predictivo²⁴ o que mejor discriminaban entre individuos con función endotelial normal y anormal ¹¹.
- Un 53% de los individuos incluidos en el trabajo de Kuvín et al. (2007)²⁴ tuvieron enfermedad coronaria. Esta alta penetrancia de enfermedad coronaria, que podría incrementar la sensibilidad de la prueba, entraría en contradicción con la indicación terapéutica principal de Endo-Pat 2000[®]: detección precoz de enfermedad coronaria.
- Con respecto a la validez externa, el tamaño muestral de los estudios fue reducido, entre 60 y 94 pacientes, dificultando la generalización de los resultados obtenidos.

Principales resultados

1. Relación entre Endo-PAT 2000[®] y BAUS

Dos trabajos calcularon el índice RH-PAT, usando Endo-PAT 2000^{®24,25} y el tono vascular dependiente de endotelio (definido como el diámetro de la arteria braquial tras 60 segundos de hiperemia reactiva comparada con el diámetro basal y expresado como porcentaje de dilatación mediado por el flujo (%FMD)) medido por BAUS en población sin enfermedad coronaria.

- La media del índice RH-PAT fue de $1,5 \pm 0,05$ (valores entre 0,7-2,9) y la media del porcentaje de FMD fue de $10\% \pm 0,6$ (valores entre 0%-22%). Estos datos se correlacionaron significativamente ($r=0,55$; $p<0,001$)²⁵. En el estudio de Kuvín et al. (2007)²⁴, las medias de RH-PAT y FMD fueron de $2,2 \pm 0,6$ y $9,1\% \pm 0,8$ respectivamente, sin que se aportara información sobre la correlación entre ambos resultados.
- Además, analizaron la vasodilatación independiente de endotelio mediante la administrando nitroglicerina²⁵. La media de la ratio nitroglicerina PAT fue $1,30 \pm 0,07$ (valores entre 0,6-2,5), mientras que la media de dilatación mediada por nitroglicerina (NMD%) fue de un $17,5\% \pm 1$ (valores entre 2%-30%). Ambas mediciones se correlacionaron significativamente (regresión lineal $r=0,32$; $p<0,001$).

- Kuvín et al. (2007)²⁴ establecieron los puntos de corte para el índice RH-PAT y el porcentaje de FMD en 2,7 y 11 % respectivamente, por ser estos los que maximizaban el valor predictivo de detección de disfunción endotelial. La sensibilidad y el valor predictivo negativo del Endo-PAT 2000® fueron 92% y 78% respectivamente, mientras que la sensibilidad y el valor predictivo negativo de FMD fueron 83% y 74%, respectivamente.

2. Relación entre Endo-PAT 2000® y vaso-reactividad coronaria

Bonetti et al. (2004)¹¹ estudiaron 94 pacientes, 55 de los cuales presentaron disfunción endotelial coronaria. La media del índice RH-PAT medido por Endo-PAT 2000® en sujetos con función endotelial coronaria normal fue mayor que la de los sujetos con disfunción endotelial coronaria medida por angiografía coronaria ($1,78 \pm 0,08$ *versus* $1,27 \pm 0,05$; $p < 0,001$). El análisis de regresión lineal identificó una relación entre el índice RH-PAT y la respuesta del flujo sanguíneo coronario a la acetilcolina ($r = 0,405$; $p < 0,001$). Además, la respuesta del flujo sanguíneo coronario a la acetilcolina fue el único predictor independiente del índice RH-PAT ($p = 0,006$).

Para Bonetti et al. (2004)¹¹, el valor del índice RH-PAT que discriminó mejor entre función endotelial coronaria normal y alterada fue 1,35. La sensibilidad y especificidad fueron 80% y 85%, respectivamente.

3. Relación entre Endo-PAT 2000® y los factores de riesgo cardiovasculares

El índice RH-PAT y el %FMD de la arteria braquial se correlacionaron de un modo significativo con el número de factores de riesgo de enfermedad coronaria presentes en cada individuo ($r = 0,3$; $p < 0,05$ para el índice RH-PAT y $r = 0,4$; $p < 0,01$ para %FMD^{24,25}). Individuos con más de dos factores de riesgo coronario tuvieron valores menores del índice RH-PAT ($2,1 \pm 0,9$ *versus* $2,4 \pm 0,1$) y %FMD ($7,0 \pm 1,1\%$ *versus* $11,3 \pm 0,8\%$) que aquellos con menos de dos factores de riesgo ($p < 0,05$)²⁴.

El índice RH-PAT fue menor en sujetos con factores de riesgo coronarios en general^{24,25} y en particular en aquellos con hipertensión, hiperlipemia, tabaquismo y antecedentes familiares de enfermedad coronaria²⁵. Asimismo, los hombres y las mujeres post-menopáusicas presentaron valores más bajos que la mujeres²⁵.

4. Relación entre Endo-PAT 2000® y SPECT-ExMPI

El grupo de individuos con perfusión miocárdica anormal tuvieron un índice RH-PAT menor que aquellos con perfusión miocárdica normal ($1,31 \pm 0,02$ *versus* $1,62 \pm 0,08$; $p = 0,004$)²⁵.

Aspectos económicos

Estudios de Evaluación económica

No se han recuperado estudios que evalúen desde el punto de vista económico este sistema.

Coste por unidad y precio

Precio aproximado por Endo-Pat 2000®: 25.000 euros. Precio aproximado de 12 sensores: 480 euros^a. Para cada paciente, se utilizan 2 detectores los cuales son desechables tras su único uso.

^a Datos facilitados por la industria farmacéutica Itamar Medical.

Tabla 1. Descripción de los estudios recuperados

Autor año	Criterios de exclusión	Factores de riesgo	Población
Kuvin 2003 ²⁵	<p>Infarto de miocardio reciente Angina inestable Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad de Raynaud Enfermedad valvular cardiaca</p>	<p>Sexo masculino Hipertensión Hiperlipemia Diabetes mellitus Antecedentes familiares de enfermedad coronaria Menopausia Tabaquismo</p>	<p>N= 89. 54 hombres, 35 mujeres Edad media: 54 años Antecedentes familiares de enfermedad coronaria (n=37) Hipertensión (n=36) Hiperlipemia (n=42) Diabetes mellitus (n=8) Fumador activo (n=12)</p>
Bonetti 2004 ¹¹	<p>Enfermedad coronaria Infarto de miocardio previo Intervención coronaria percutánea Bypass coronario Angina inestable o variable Enfermedad valvular cardiaca Enfermedad vascular periférica Fracción de eyección ≤50% Hipertensión no controlada Alergia al látex Enfermedad renal, hepática, endocrina o inflamatoria</p>	<p>No estudiados</p>	<p>N=94. 39 hombres, 55 mujeres Edad media: 50* y 49** años Antecedentes familiares de enfermedad coronaria (n=71) Hipertensión (n=41) Hipercolesterolemia (n=50) Diabetes (n=8) Fumador activo (n=38)</p>
Kuvin 2007 ²⁴	<p>Molestias torácicas activas Infarto de miocardio reciente Angina inestable Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad valvular Disfunción ventricular derecha</p>	<p>Sexo masculino Hipertensión Hiperlipemia Diabetes mellitus Antecedentes familiares de enfermedad coronaria Menopausia Tabaquismo</p>	<p>N= 60. 43 hombres, 17 mujeres Edad media: 53±2 años Antecedentes familiares de enfermedad coronaria (n=8) Hipertensión (n=23) Hiperlipemia (n=33) Diabetes mellitus (n=10) Fumador activo (n=21)</p>

*función coronaria normal, **función coronaria anormal

Tabla 1. Descripción de los estudios recuperados (Continuación)

Autor, año	Hiperemia reactiva	Técnica de comparación		Punto de corte		Estudio estadístico
		Nombre	Medida de resultado	FMD	PAT	
Kuvin 2003 ²⁵	Índice RH-PAT*	BAUS	Respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio (%FMD)**	ND	ND	T student Correlación de Sperman Regresión lineal Análisis univariable ANOVA
			Respuesta independiente del endotelio (%NMD)***	ND		
		SPECT+prueba de esfuerzo	Perfusión	ND	ND	ND
Bonetti 2004 ¹¹	Índice RH-PAT*	Cateterización cardiaca	Incremento del flujo sanguíneo coronario en respuesta a la dosis máxima de acetilcolina	ND	1,35	Test de Fisher Curva ROC Regresión lineal Análisis multivariable Sensibilidad Valor predictivo negativo
Kuvin 2007 ²⁴	Índice RH-PAT*	BAUS	Respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio (%FMD)*	11%	2,7	T student Correlación de Sperman Sensibilidad Especificidad

BAUS: mapeo de la arteria braquial por ultrasonidos; FMD: dilatación mediada por el flujo; ND: no datos; PAT: tonometría arterial periférica; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único
*la razón entre la media de amplitud de la onda de pulso (PWA), durante 1 minuto tras 60 segundos de hiperemia reactiva, y la media de PWA durante 210 segundos de preoclusión basal.
**el diámetro de la arteria braquial tras 60 segundos de hiperemia reactiva comparada con el diámetro basal y expresada como porcentaje de dilatación mediada por el flujo (%FMD)
***el diámetro de la arteria braquial 5 minutos antes de la administración de nitroglicerina, comparada con el diámetro basal y expresada como el porcentaje de dilatación mediada por nitroglicerina (%NMD)

Tabla 2. Resultados de los dos estudios que comparan Endo-Pat 2000® y BAUS

Autor, año	Índice RH-PAT* (media±DS)	FMD%** (media±DS)	Ratio de nitroglicerina PAT (media±DS)¥	FMD%¶ (media±DS)
K u v i n 2003 ²⁵	1,5±0,05 (rango 0,7-2,9)	10%±0,6 (rango 0%-22%)	1,30±0,07 (rango 0,6-2,5)	17,5%±1 (rango 2%-30%)
	r =0,55; p<0,001		r =0,32; p<0,001	
K u v i n 2007 ²⁴	2,2±0,6	9,1%±0,8	ND	ND

DS: desviación estándar; ND: no datos

*la razón entre la media de amplitud de la onda de pulso (PWA) durante 1 minuto tras 60 segundos de hiperemia reactiva, y la media de PWA durante 210 segundos de pre-oclusión basal

**el diámetro de la arteria braquial tras 60 segundos de hiperemia reactiva comparada con el diámetro basal y expresada como porcentaje de dilatación mediada por el flujo (%FMD)

¥ la razón entre la media de PWA durante 1 minuto tras 60 segundos de hiperemia reactiva, y la media de PWA durante 210 segundos de pre-oclusión basal tras la administración de nitroglicerina

¶ el diámetro de la arteria braquial 5 minutos antes de la administración de nitroglicerina, comparada con el diámetro basal y expresada como el porcentaje de dilatación mediada por nitroglicerina (%NMD)

Referencias

- (1) Itamar Medical. Endopat2000 [Internet] Caesarea: Itamar Medical Ltd. [Consultado el 11 de febrero de 2009]. URL <http://www.itamar-medical.com/Product.asp?pid=3005>.
- (2) Hasdai D, Lerman A. The assessment of endothelial function in the cardiac catheterization laboratory in patients with risk factors for atherosclerotic coronary artery disease. *Herz* 1999; 24(7):544-547.
- (3) Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75(6):71B-74B.
- (4) Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(3):631-638.
- (5) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828):1111-1115.
- (6) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. 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; 39(2):257-265.
- (7) Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(7):1843-1849.
- (8) Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74(3):247-253.
- (9) Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension* 2007; 49(4):748-760.
- (10) Scholten A. Imagen de perfusion miocárdica [Internet]. Fort Hood TX: Carl R Darnall Army Medical Center Health Library, 2008. [Consultado el 11 de febrero de 2009]. URL <https://healthlibrary.epnet.com/GetContent.aspx?token=c5987b1e-add7-403a-b817-b3efe6109265&chunkiid=104092>.
- (11) Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary

- atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(11):2137-2141.
- (12) Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation* 2003; 107(22):2805-2809.
 - (13) Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101(9):948-954.
 - (14) Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, Jr., Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96(10):3390-3395.
 - (15) Fundación Española del Corazón. Riesgo cardiovascular. Madrid: La Fundación [Consultado el 11 de febrero de 2009]. URL <http://www.fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular.html>
 - (16) Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323(1):27-36.
 - (17) Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2):325-333.
 - (18) Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95(4):1747-1755.
 - (19) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315(17):1046-1051.
 - (20) Rubenfire M, Rajagopalan S, Mosca L. Carotid artery vasoreactivity in response to sympathetic stress correlates with coronary disease risk and is independent of wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(7):2192-2197.
 - (21) Kuvin JT, Patel AR, Karas RH. Need for standardization of noninvasive assessment of vascular endothelial function. *Am Heart J* 2001; 141(3):327-328.
 - (22) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(5):1235-1241.
 - (23) Purins A, Mundy L, Hiller J. Endo-PAT 2000 for the early detection of atherosclerosis. Horizon Scanning Technology Prioritising Summary. Canberra: Department of Health and Ageing. August 2008.

- (24) Kuvin JT, Mammen A, Mooney P, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vasc Med* 2007; 12(1):13-16.
- (25) Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial. *American Heart Journal* 2003; 146(1):168-74
- (26) Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasani RS, Schnabel R, Pryde MM et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(19):2467-2474.

Anexos

Anexo 1: estrategias

Embase (11 febrero de 2009)

- #1 'hyperemia'/de
- #2 'plethysmograph'/de OR 'plethysmography'/de
- #3 'finger'/de
- #4 (#1 OR #2) AND #3
- #5 'reactive hyperemia':ti,ab OR 'reactive hypaeremia':ti,ab OR 'peripheral arterial tonometry':ti,ab OR 'peripheral arterial tone':ti,ab OR pat:ti,ab
- #6 finger*:ti,ab
- #7 'rh pat':ti,ab OR 'endo pat':ti,ab OR 'endo pat2000':ti,ab OR endopat:ti,ab
- #8 (#5 AND #6) OR #7
- #9 #4 OR #8
- #10 'endothelial dysfunction'/de OR 'endothelium lesion'/de OR 'vascular endothelium'/de
- #11 (endothelial:ti,ab AND (function:ti,ab OR disfunction:ti,ab OR dysfunction:ti,ab))
- #12 #10 OR #11
- #13 (arterosclero*:ti,ab OR arteriosclero*:ti,ab OR atherosclero*:ti,ab OR atherosclero*:ti,ab OR ((coronary:ti,ab OR peripheral:ti,ab) AND disease*:ti,ab))

- #14 'arteriosclerosis'/exp OR 'coronary artery disease'/exp OR 'peripheral vascular disease'/exp
- #15 #13 OR #14
- #16 #9 AND #12 AND #15

MedLine (11 febrero de 2009)

- #1. Hyperemia/
- #2. Plethysmography/
- #3. Fingers/
- #4. (1 or 2) and 3
- #5. ("reactive hyperemia" or "reactive hypaeremia" or "peripheral arterial tonometry" or "peripheral arterial tone" or PAT).ti,ab.

- #6. finger*.ti,ab.
- #7. (RH-PAT or Endo-PAT or Endo-PAT2000 or EndoPat).ti,ab.
- #8. (5 and 6) or 7
- #9. 4 or 8
- #10. Endothelium vascular/ 65339
- #11. (endothelial adj2 (function or dysfunction or dysfunction)).ti,ab.
- #12. 10 or 11
- #13. exp arteriosclerosis/ or exp Coronary disease/ or exp peripheral vascular diseases/
- #14. (arterosclero* or arteriosclero* or atherosclero* or atherosclero* or (Coronary or peripheral) adj2 Disease*).ti,ab.
- #15. 13 or 14
- #16. 12 and 15 and 9

Las búsquedas en **Hayes, ECRI, CRD, Cochrane plus y Tripdatabase** se hicieron de la siguiente forma:

RH-PAT OR Endo-PAT OR Endo-PAT2000 or EndoPat OR “peripheral arterial tonometry” OR “peripheral arterial tone”:0 documentos, excepto para Cochrane plus: 7 ensayos clínicos, no relacionados.

Anexo 2: Artículos excluidos de la revisión sistemática tras la lectura del título y resumen

Autor, año	Criterio exclusión
Giannotti G, 2007	Revisión
Gunawardena H, 2007	Otros sistemas
Mahmud FH, 2006	Otro objetivo
Liubchenko PN, 2005	Idioma (ruso)
Boignard A, 2005	Otro objetivo, sistema
Itzhaki S, 2005	Otro objetivo
Ziegler S, 2004	Otro objetivo, sistema
Bonetti PO, 2003	Otro objetivo
Lu Q, 2002	Otro objetivo, sistema
Chenzbraun A, 2001	Otro objetivo
Khan F, 1994	Otro objetivo
Yeo TW, 2008	Otro objetivo
Meyer MF, 2008	Otro objetivo
Yeo TW, 2007	Otro objetivo
Lowenstein L, 2007	Otro objetivo
Tibirica E, 2007	Otro sistema

Anexo 3: resultados de la escala CASPe de los artículos recuperados

	Kuvin 2003	Bonetti 2004 ¹¹	Kuvin 2007 ²⁴
1 ¿Existió una comparación con una prueba de referencia adecuada?	SÍ o NO	SÍ	SÍ
2 ¿Incluyó la muestra un espectro adecuado de pacientes?	SÍ o NO	SÍ	NO (53% enfermedad coronaria)
3 ¿Existe una adecuada descripción de la prueba?	SÍ o NO	SÍ	SÍ
4 ¿Hubo evaluación "ciega" de los resultados?	SÍ o NO	SÍ	NO
5 ¿La decisión de realizar el patrón de oro fue independiente del resultado de la prueba problema?	SÍ o NO	SÍ	SÍ
6 ¿Se pueden calcular los Cocientes de Probabilidad (Likelihood ratios)?	SÍ o NO	NO	NO
7 ¿Cuál es la precisión de los resultados? Hay que buscar o calcular los intervalos de confianza de los cocientes de probabilidad	SÍ o NO	SÍ	SÍ
8 ¿Serán satisfactorios en el ámbito del escenario la reproducibilidad de la prueba y su interpretación? Considera si el ámbito de la prueba es demasiado diferente al del escenario	SÍ o NO	SÍ	NO (53% enfermedad coronaria)
9 ¿Es aceptable la prueba en este caso? Consideramos la disponibilidad de la prueba, los riesgos y molestias de la prueba y los costes	SÍ o NO	SÍ	SÍ
10 ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión sobre cómo actuar?	SÍ o NO	SÍ	SÍ
Rango de puntuación: 0 a 8. Calidad alta >5. Calidad baja <5			

ISBN 978-84-96990-53-1



9 788496 990531

Precio 10€