

Mejoría de la disfunción endotelial en individuos con hipercolesterolemia moderada y enfermedad coronaria tratados con pravastatina

J.F. Meco^a, R. Vila^b, E. Corbella^a, R. Pujol^a, M. Ribas^c y X. Pintó^a

^aUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. ^bServicio de Angiología y Cirugía Vascular.

^cServicio de Cardiología. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge (CSUB). Barcelona.

Antecedentes. La hipercolesterolemia es un factor de riesgo bien conocido de la enfermedad cardiovascular y está asociado con la disfunción del endotelio arterial. Diversos trabajos han demostrado que la disminución del colesterol en pacientes con concentraciones altas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mejora la función endotelial, pero el efecto de tratar los aumentos moderados de colesterol no es bien conocido.

Métodos y resultados. Hemos estudiado el efecto de disminuir el cLDL sobre la función endotelial en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) e hipercolesterolemia moderada (cLDL \leq 4,9 mmol/l, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] \geq 0,9 mmol/l y triglicéridos \leq 2,2 mmol/l). La vasodilatación dependiente del endotelio mediada por variaciones del flujo (DMF) en respuesta a la hiperemia reactiva se midió mediante ecografía de la arteria braquial, antes y después del tratamiento con pravastatina (40 mg/día durante 6 meses) en 10 pacientes con EAC y DMF alterada ($<$ 10%). Después del tratamiento con pravastatina el cLDL disminuyó de 3,86 a 2,86 mmol/l ($p = 0,016$), la apolipoproteína (apo) B de 1,21 a 0,96 g/l ($p = 0,041$), y el cHDL aumentó de 1,25 a 1,46 mmol/l ($p = 0,012$). La DMF aumentó después del tratamiento con pravastatina de un 5,23 a un 10,17% ($p = 0,028$). La función endotelial se normalizó en un paciente (10%), mejoró en cinco (50%) y no sufrió cambios en cuatro (40%).

No hubo correlación entre las concentraciones plasmáticas de cLDL y el grado de vasodilatación.

Conclusiones. Estas observaciones indican que en los pacientes con concentraciones moderadamente altas de cLDL y EAC el tratamiento con pravastatina mejora la función endotelial de las arterias braquiales, disminuye las concentraciones de cLDL y de apo B, y aumenta las de cHDL.

Palabras clave:

Disfunción endotelial. Hipercolesterolemia. Colesterol de las LDL. Pravastatina. Enfermedad arterial coronaria. Ecografía arterial.

IMPROVEMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MODERATE HYPERCHOLESTEROLEMIA AND CORONARY ARTERY DISEASE TREATED WITH PRAVASTATIN

Background. Hypercholesterolemia is a well-known risk factor of cardiovascular disease which is associated with dysfunction of arterial endothelium. Several studies have shown that cholesterol lowering in patients with high LDL-c levels improves endothelial function, but the effect of treating moderately elevated cholesterol levels is not well known.

Methods and results. We have studied the effect of decreasing LDL-c on endothelial function in patients with coronary artery disease (CAD) and moderate hypercholesterolemia (LDL-c \leq 4.9 mmol/l, HDL-c \geq 0.9 mmol/l and triglycerides \leq 2.2 mmol/l). Flow-mediated endothelium-dependent dilation (FMD) in response to reactive hyperemia was measured by means of brachial ultrasound, before and after pravastatin treatment (40 mg daily

Correspondencia: Dr. J.F. Meco.
Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Prínceps d'Espanya.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
Correo electrónico: jfmeco@csub.scs.es

for 6 months) in 10 patients with CAD and impaired FMD (< 10%). After pravastatin therapy LDL-c decreased from 3.86 to 2.86 mmol/l ($p = 0.016$), apolipoprotein (apo) B from 1.21 to 0.96 g/l ($p = 0.041$), and HDL-c increased from 1.25 to 1.46 mmol/l ($p = 0.012$). The FMD increased after pravastatin treatment from 5.23 to 10.17% ($p = 0.028$). Endothelial function was normalized in 1 (10%) patient, improved in 5 (50%) and did not change in 4 (40%). No correlation was observed between changes in LDL-c and the vasodilation degree before and after pravastatin therapy.

Conclusions. These observations indicate that in patients with moderately increased levels of LDL-c and CAD pravastatin treatment improves endothelial function of brachial arteries, decreases LDL-c and apoB, and increases HDL-c concentrations.

Introducción

El endotelio no es sólo una capa que recubre y aísla la sangre del tejido subyacente, sino que cumple importantes funciones en la homeostasis de la pared vascular, entre ellas la regulación del tono vasomotor¹. La hipercolesterolemia debida al aumento del colesterol que transportan las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es causa de una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio en las arterias con lesiones aterosclerosas, pero también en las arterias sin estas lesiones²⁻⁴. Dicha disfunción se relaciona con el potencial citotóxico de las LDL, particularmente las LDL oxidadas, sobre las células endoteliales⁵.

La disfunción endotelial aparece en una fase precoz del proceso de aterogénesis, antes de que se desarrollen las placas ateromatosas⁶⁻⁹, y persiste una vez que éstas han aparecido¹⁰, siendo un factor predisponente de la aparición de la angina estable y de los episodios isquémicos agudos^{11,12}. La investigación de la función endotelial se ha hecho generalmente por medio de técnicas invasivas, tales como la cateterización cardíaca con la inyección intracoronaria de sustancias con acción vasodilatadora dependiente o independiente del endotelio¹⁰. Sin embargo, en los últimos años se ha desarrollado un método que emplea ultrasonidos de alta resolución para medir la función endotelial vascular a través de la valoración de la dilatación de las arterias periféricas en respuesta a los incrementos en el flujo sanguíneo después de la oclusión arterial (hiperemia reactiva)^{6,13}. Esta respuesta alterada a la compresión de las arterias periféricas se correlaciona con la respuesta vasomotora a la acetilcolina en

las arterias coronarias antes descrita¹⁴. De esta forma, el examen de la función endotelial de las arterias periféricas por medio de ultrasonidos proporciona un método alternativo, no invasivo y de coste asequible para el estudio de los potenciales beneficios del tratamiento de los factores aterogénicos.

El aumento del cLDL es una dislipemia muy frecuente en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)^{15,16}, y guarda una intensa relación con la aparición y el desarrollo de episodios cardiovasculares¹⁷. Algunos trabajos han demostrado mejoría de la función endotelial al disminuir el cLDL¹⁸⁻²⁵.

Presentamos un estudio de 10 pacientes con concentraciones moderadamente elevadas de cLDL en quienes valoramos mediante ecografía la función endotelial vasomotora de sus arterias braquiales en respuesta a la hiperemia reactiva, antes y después de 6 meses de tratamiento con pravastatina.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyeron 10 pacientes de ambos sexos que cumplieran los siguientes criterios: *a*) historia de EAC (angina o infarto de miocardio) estable en los 6 meses anteriores; *b*) hipercolesterolemia moderada (cLDL $\leq 4,9$ mmol/l [190 mg/dl]) sin otras alteraciones del perfil lipídico, es decir con un cHDL $\geq 0,9$ mmol/l (35 mg/dl) y triglicéridos $\leq 2,2$ mmol/l (200 mg/dl), y *c*) disfunción endotelial valorada por la ausencia de vasodilatación o una dilatación inferior al 10% en el diámetro de la arteria braquial en respuesta a la hiperemia reactiva valorada con eco-Doppler de alta resolución. Se excluyeron los pacientes con dislipemias secundarias, los fumadores, y aquellos con diabetes mellitus, hipertensión arterial no controlada u obesidad (véase más adelante).

Los 10 individuos que fueron incluidos en este estudio fueron seleccionados en la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis del Hospital de Bellvitge, Barcelona. Se obtuvo el consentimiento de cada uno de los individuos antes de incluirlos en el estudio.

Desarrollo del estudio

Estudiamos el efecto de 6 meses de tratamiento con pravastatina sobre los parámetros lipídicos y sobre la función endotelial de la arteria braquial. Dos semanas antes de su inclusión, todos los pacientes fueron evaluados por medio de una historia clínica, un examen físico y una analítica completa que incluía parámetros hematológicos y bioquímicos (véase más adelante). A aquellos individuos cuyos parámetros lipídicos se hallaban dentro de los criterios de inclusión y que no tenían ninguno de los criterios de exclusión se les practicó un estudio de la función endotelial de la arteria braquial. Los pacientes con disfunción endotelial de acuerdo con los criterios antes mencionados se incluyeron en el estudio. Los pacientes fueron tratados durante 6 meses con 40 mg de pravastatina, en dosis única por la noche. Al menos 3 meses antes de su inclusión en el estudio todos los pacientes habían recibido un consejo dietético estándar para reducir el colesterol²⁶, que se mantuvo durante el período de tratamiento con pravastatina. El estudio de la función endotelial, así como los estudios de laboratorio y el

examen clínico, se realizaron antes del inicio del estudio y al final del tratamiento con pravastatina. Las visitas clínicas y los análisis sanguíneos también se realizaron a las 6 y 14 semanas para evaluar la aparición de efectos adversos de la medicación y el grado de cumplimiento del tratamiento dietético y farmacológico.

Datos analizados

En cada paciente se determinaron los siguientes parámetros: edad, historia de hipertensión arterial o diabetes mellitus, tabaquismo, datos biométricos (presión arterial [PA], peso, altura), historia de enfermedad isquémica y tipo de isquemia, y los siguientes datos analíticos:

- Colesterol total, triglicéridos, cLDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), apolipoproteína (apo) AI y apo B.

- Lipoproteína(a) [Lp(a)].
- Glucosa, ácido úrico, albúmina, ionograma, función renal y función hepática.

- Hemograma completo con recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas y fibrinógeno.

Además, en la primera visita se determinaron la tirotrópina en sangre y la proteinuria.

Los factores no analíticos fueron evaluados de acuerdo a los siguientes criterios: se consideró que existía hipertensión arterial (HTA) cuando el paciente había sido previamente diagnosticado de este trastorno por su médico, y que la hipertensión no estaba controlada cuando durante el seguimiento, la presión arterial sistólica era superior a 150 mmHg o la presión arterial diastólica era superior a 90 mmHg. Los individuos no fumadores eran aquellos que nunca habían fumado de forma regular, o que habían dejado de fumar por lo menos un mes antes de empezar el estudio. El índice de masa corporal (IMC) se calculó según la fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (metros)}^2$. Se consideró que existía obesidad cuando el IMC era superior a 30 kg/m². La aterosclerosis localizada se definió como la afección clínica sólo del territorio arterial coronario y la aterosclerosis generalizada cuando también estaban afectados clínicamente otros territorios arteriales²⁷.

Métodos de laboratorio

La sangre fue recogida después de 12 h de ayuno y colocada en tubos de 9,5 ml con gel inerte y activador de la coagulación. El suero se separó por centrifugación a 3.000 rpm durante 12 min a 10 °C y se almacenó a 4 °C. Los triglicéridos y el colesterol total en suero se midieron por métodos enzimáticos²⁸. El cHDL se obtuvo por el método de precipitación de Warnick et al²⁹. Las concentraciones plasmáticas de apoB y apoAI se midieron por inmunodifusión radial en placas de agarosa^{30,31}. Todas estas magnitudes se determinaron en un autoanalizador BM/Hitachi 917. El cLDL fue calculado con la fórmula de Friedewald³². La medida de la concentración sérica de lipoproteína(a) (Lp[a]) se realizó en un analizador BM/Hitachi 917 mediante inmunoturbidimetría y lectura espectrométrica a 340 nm.

Estudio de la función endotelial

Para realizar el estudio de la disfunción de la arteria braquial se utilizó un aparato eco-Doppler color de alta resolución ULTRAMARK 9 HDI (Advanced Technology Laboratories, Bothel, EE.UU.). La arteria braquial se exploró con una sonda lineal de banda ampliada de 5-10 MHz de frecuencia. Al

aparato de eco-Doppler iba acoplado un sistema de recogida y procesado de las señales referidas al diámetro y variaciones de flujo entregados por la sonda. Las imágenes fueron registradas en vídeo en el sistema VHS y en papel térmico (video printer Sony UPP-110) para su posterior análisis.

Mediante eco-Doppler se valoró la capacidad de vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo en la arteria braquial producidos por la isquemia (hiperemia reactiva; dilatación dependiente del endotelio) y por los nitritos (dilatación independiente del endotelio). La técnica empleada fue la descrita por Celermajer et al⁶. Con ella se valoraron los cambios del diámetro y las variaciones del flujo de la arteria braquial.

Análisis de los cambios de diámetro. Se obtuvieron imágenes en dos dimensiones de la sección longitudinal y transversal de la arteria braquial, situando la distancia focal a nivel de la pared anterior y posterior de la arteria. Se realizó monitorización electrocardiográfica simultánea.

Las medidas del diámetro se hicieron sobre la imagen ampliada tres veces utilizando unas guías ultrasónicas y fijando la distancia existente entre el punto de medida y un marcador anatómico fácilmente identificable con la finalidad de poder repetir la medida posteriormente. El diámetro se consideró como la distancia existente entre la línea "m" de la pared anterior y la de la pared posterior del vaso al final de la diástole, coincidiendo con la onda R del electrocardiograma.

Todas las medidas del diámetro se repitieron en cuatro ciclos cardíacos y se consideró como válida la media entre ellas.

Análisis de las variaciones de flujo. Se calculó también el flujo sanguíneo en la arteria braquial. Para ello se midió el área del vaso a partir de la imagen de sección transversal mediante guías ultrasónicas, bien por campimetría, en caso de un área muy irregular, o por el cálculo automático del área de la elipse. La velocidad de flujo durante el ciclo cardíaco se obtuvo a partir del análisis de la onda Doppler de un volumen de muestra de 1,5 mm situado en el centro del vaso e insonorizado con un ángulo de 60°.

Procedimiento. Después de permanecer el individuo en reposo durante un período de 10 min y a una temperatura ambiente de alrededor de los 20 °C, se tomaron las medidas del diámetro y del flujo basal mediante la sonda de ultrasonidos. A continuación se colocaba el manguito de presión en el tercio distal del antebrazo (alrededor de la muñeca) y se inflaba a 250 mmHg durante 5 min¹³. Tras realizar esta maniobra, se repetían las medidas del diámetro arterial 30 s antes de desinflar el manguito y 90 s después, y se obtenía la onda de velocidad con Doppler a los 15 s de haber restablecido el flujo sanguíneo.

Esta exploración se repitió después de unos minutos de descanso, administrando nitritos por vía sublingual para provocar una vasodilatación y un aumento del flujo de la arteria braquial.

Esta exploración completa se realizó al inicio del estudio y a las 24 semanas del tratamiento con pravastatina. Se procuró que en todas las exploraciones las medidas se realizaran en el mismo punto de la arteria braquial y por esto se tuvo especial cuidado en identificar el marcador anatómico de la exploración inicial.

Los fármacos vasoactivos se interrumpieron 48 h antes de la exploración de la función endotelial: bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Los nitritos se suspendieron 24 h antes.

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes

Caso	Edad (años) ^a	IMC (kg/m ²)	HTA previa	PAS/PAD (mmHg)	Hábito tabáquico previo ^b (paq.-año)	Síndrome isquémico previo	Diámetro basal arteria braquial (cm)
1	64 (52)	25,3	Sí	120/70	35	AP	0,34
2	44	30,0	No	110/85	30	IM, VP	0,40
3	32	27,6	No	123/69	44	IM	0,39
4	62	25,9	Sí	150/80	0	AP	0,47
5	48 (47)	26,1	No	127/75	30	AP	0,42
6	56	28,4	Sí	132/52	14	AP, AVC	0,48
7	55	26,1	Sí	134/72	75	IM	0,36
8	54	25,1	Sí	110/80	40	IM	0,35
9	58 (54)	23,7	No	150/90	40	AP	0,35
10	60	29,5	Sí	130/70	0	IM	0,37

^aEntre paréntesis consta la edad de la menopausia.

^bTodos los pacientes eran ex fumadores ≥ 3 meses o nunca habían fumado.

IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; AP: angina pectoris; IM: infarto de miocardio; VP: enfermedad vascular periférica; AVC: ictus isquémico.

Análisis de los resultados. Todas las medidas fueron contrastadas por un segundo explorador a partir de las imágenes registradas. Los 2 exploradores desconocían las circunstancias clínicas de los individuos estudiados. Se calculó el porcentaje de dilatación a partir de la diferencia entre los diámetros basal y en hiperemia y ésta se consideró dilatación inducida por el endotelio. También se calculó el incremento de flujo en hiperemia a partir de la diferencia entre el flujo basal y postisquemia. Después de evaluar completamente la exploración de control se procedió a compararla con la inicial.

Criterios de valoración. Puesto que con los ultrasonidos pueden ser detectados cambios en el diámetro arterial de 0,1-0,2 mm³³, y que existe un bajo coeficiente de variación en la medición (error interobservador) y una alta correlación en las medidas consecutivas (error intraobservador), que se estiman en un 2-3%^{6,14}, consideramos que la función endotelial se había normalizado cuando el aumento de calibre de la arteria braquial entre las dos exploraciones era igual o superior al 10%; que había mejorado cuando se observaba un incremento entre el 4 y el 10%, y que no se había modificado cuando el aumento de calibre era inferior al 4%.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar (DE). Para comparar las diferencias entre las variables continuas basales y postratamiento se usó el test de Wilcoxon. La correlación de Spearman se usó para valorar la asociación estadística entre las variables demográficas, clínicas y de laboratorio con el grado de vasodilatación. Se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. La respuesta vasodilatadora de la arteria braquial a la hiperemia reactiva se expresó como el porcentaje de cambio del diámetro arterial calculado con la siguiente fórmula: porcentaje de cambio = $(D_2 - D_1)/D_1 \times 100$; siendo D_1 y D_2 los diámetros basal y después de la hiperemia, respectivamente. Todos los cálculos se hicieron usando el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

Resultados

Las características clínicas basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad media fue de

53,3 \pm 9,6 años (límites, 32 a 64 años). Tres eran mujeres (todas posmenopáusicas) y siete eran varones. Ninguno era diabético ni fumador y ninguno tenía cifras de PA sistólica o diastólica superior a 150 o 90 mmHg, respectivamente.

Los resultados del perfil lipídico, la Lp(a) y el fibrinógeno antes y después del tratamiento con pravastatina se muestran en las figuras 1 y 2. Se observa una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de cLDL (-23,2%) y de su componente proteico, la apo B (-18%), y un incremento de las concentraciones plasmáticas de cHDL (+21%) después del tratamiento con pravastatina. Asimismo, se observa una variación significativa en el colesterol total, los triglicéridos y el índice aterogénico (cHDL/colesterol total). No se observaron variaciones significativas en los otros parámetros analizados, incluyendo la Lp(a) o el fibrinógeno. No se produjo un cambio significativo en el IMC ni en las cifras de PA durante los 6 meses de tratamiento con pravastatina.

En la figura 3 se exponen los datos de la vasodilatación dependiente del endotelio mediada por variaciones de flujo (DMF) en respuesta a la hiperemia reactiva en situación basal y después del tratamiento con pravastatina para cada uno de los pacientes. Antes del tratamiento con pravastatina el flujo arterial en reposo de los pacientes fue de 100 \pm 79 ml/min y se incrementó hasta 260 \pm 213 ml/min durante la hiperemia, y después del tratamiento con pravastatina se incrementó desde 124 \pm 101 ml/min hasta 251 \pm 149 ml/min, respectivamente. La DMF media se incrementó del 5,23 \pm 2,7% a 10,17 \pm 6,7% (91%; $p = 0,0284$). El análisis de las respuestas de la arteria braquial en cada individuo incluido en este estudio mostró que la

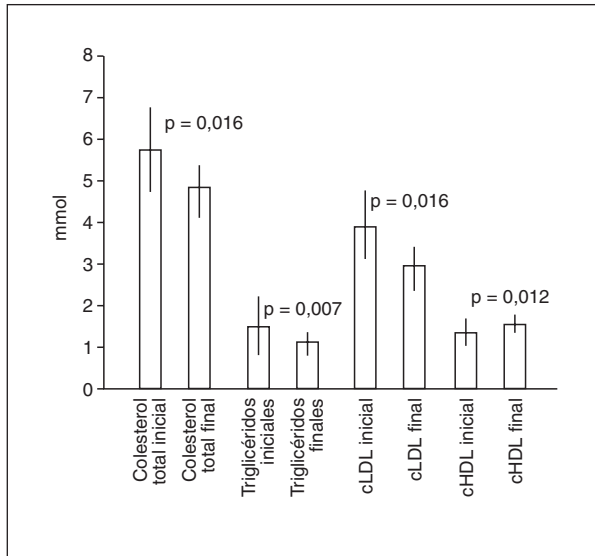


Figura 1. Efecto de la pravastatina sobre los lípidos plasmáticos.

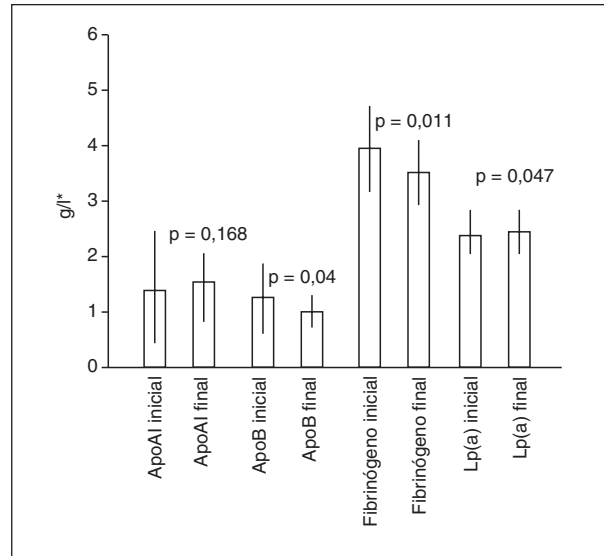


Figura 2. Efecto de la pravastatina sobre las apolipoproteínas, la Lp(a) y el fibrinógeno. *Excepto en Lp(a), expresado en g/10l.

DMF se normalizó en un paciente (10%), mejoró en cinco (50%) y no se modificó en cuatro (40%). La respuesta del diámetro de la arteria braquial a los nitritos sublinguales (vasodilatación independiente del endotelio) en situación basal y después de la hiperemia fue similar (datos no expuestos).

A pesar de que las modificaciones lipídicas conseguidas con la pravastatina siguieron un curso paralelo al observado en la vasodilatación de la arteria braquial, no se demostró una correlación significativa entre los cambios en ambas variables (cLDL y DMF) ($r = +0,087$; $p = 0,823$).

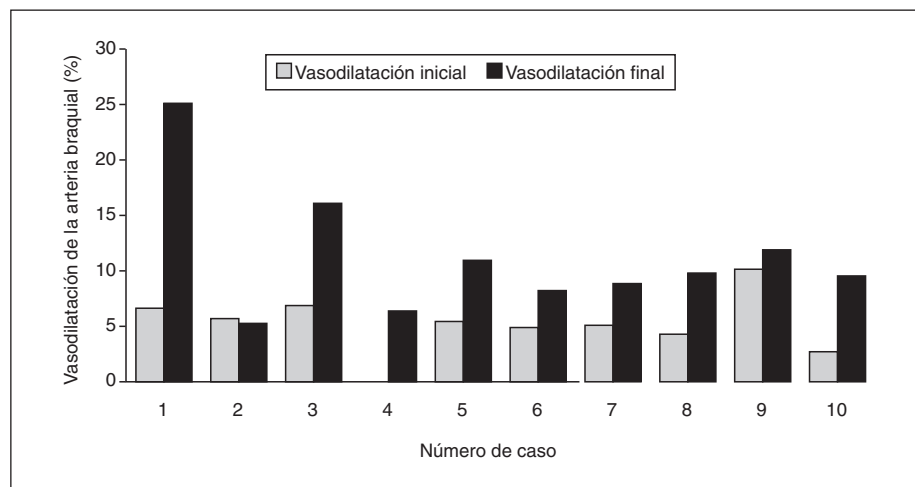
Basándonos en el recuento de comprimidos, el cumplimiento terapéutico con pravastatina durante el período de estudio fue superior al 92% y no se

observaron efectos secundarios, intolerancias, ni se produjeron alteraciones analíticas.

Discusión

En este estudio es pone de manifiesto que el tratamiento con pravastatina mejora la disfunción endotelial en los pacientes con hipercolesterolemia moderada. Este efecto se asoció principalmente con una disminución del cLDL, aunque también existió un incremento del cHDL. Otros autores han referido que la disminución del cLDL con tratamiento en pacientes con hipercolesterolemia grave se asoció con una mejoría significativa en la disfunción endotelial de las arterias coronarias^{18,19,21,25} y de las arterias periféricas^{20,22}. Sin embargo, en

Figura 3. Vasodilatación de la arteria braquial dependiente del endotelio en situación basal y después del tratamiento con pravastatina.



nuestro estudio esta mejoría se observa en individuos con concentraciones sólo moderadamente elevadas de cLDL.

A la hora de interpretar los resultados de este estudio, hay que tener en cuenta que es un estudio abierto sin grupo control y realizado con una muestra pequeña de individuos. Sin embargo, la cohorte de individuos estudiados estaba formada por un grupo homogéneo de pacientes (varones y mujeres posmenopáusicas con enfermedad isquémica), con un aumento moderado del cLDL y sin otras alteraciones lipídicas asociadas a daño endotelial, como la hipoalfalipoproteinemia³⁴, la hipertrigliceridemia³⁵ o el aumento de la Lp(a)^{8,36}. De igual forma, se intentó evitar que los pacientes presentasen otros factores agresivos para el endotelio y que pueden causar disfunción endotelial, como el tabaco³⁷, la HTA³⁸, la diabetes mellitus³⁹ y la obesidad⁴⁰. Así, en la cohorte analizada, la presión arterial se mantuvo estable durante todo el estudio, ninguno de los pacientes fumaba por lo menos en los últimos 3 meses antes del estudio, ninguno era obeso (IMC < 30 kg/m² en todos ellos) ni tampoco diabético. Había 3 mujeres posmenopáusicas. El cese de la producción de estrógenos en la mujer se ha descrito como un factor responsable de disfunción endotelial⁴¹, y podemos asumir que las mujeres posmenopáusicas tienen un riesgo comparable a los varones. No se midieron las concentraciones plasmáticas de homocisteína, que es un factor agresivo para las células endoteliales⁴²⁻⁴⁴, si bien la pravastatina no tiene una influencia significativa sobre éste. Por otra parte, todos los individuos seguían una dieta correcta según las recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis²⁶, y un ejercicio físico aeróbico que consistía en caminar una hora diariamente.

La disfunción endotelial es un fenómeno reversible cuando se corrigen los factores aterogénicos^{19,21,45,46}. Se desconoce cuánto tiempo se requiere para restaurar la función endotelial. En nuestro estudio la mejoría de la disfunción endotelial se produjo después de 6 meses del tratamiento con pravastatina. En varios estudios previos de pacientes hipercolesterolémicos con placas de ateroma en el territorio coronario, la mejoría de la función endotelial vasodilatadora se conseguía a los 6-12 meses del inicio del tratamiento reductor del colesterol^{18,19,21,46,47}, y más rápidamente en otros estudios^{23,24}. La mejoría de la función endotelial con pravastatina en tan corto espacio de tiempo es un aspecto clínicamente relevante pues se conoce que el tratamiento con estatinas se asocia con una disminución de los episodios cardiovasculares^{48,49}.

Nuestro estudio apoya el efecto preventivo de reducir las concentraciones de cLDL contra la enfermedad cardiovascular. Estudios epidemiológicos, experimentales y de intervención han corroborado la hipótesis que las concentraciones elevadas de cLDL son lesivas para el sistema cardiovascular y que su disminución tiene un efecto protector⁴⁸⁻⁵⁰. El estudio de Framingham demostró que los aumentos del cLDL se relacionan con un riesgo cardiovascular mayor⁵¹. Hay también datos de estudios angiográficos que indican que el descenso del cLDL se asocia con un efecto independiente en la regresión de las lesiones aterosclerosas⁵².

En nuestro estudio también se produjo un incremento significativo del cHDL, aunque no de la apoAI, hecho que podría contribuir a explicar la mejoría de la función endotelial. Las concentraciones bajas de cHDL son un factor de riesgo de la EAC^{16,53-57}. Recientemente, en el estudio VAHIT⁵⁸, que incluía a más de 2.500 pacientes con EAC y concentraciones bajas de cHDL (< 0,9 mmol/l) sin otras alteraciones lipídicas, un aumento del 6% en el cHDL se asoció con una disminución del 22% en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en el grupo tratado con gemfibrocilo.

En resumen, el tratamiento con pravastatina mejora la disfunción endotelial, disminuye el cLDL e incrementa el cHDL en los pacientes con EAC e hipercolesterolemia moderada. La mejoría de la disfunción endotelial es de gran relevancia clínica por sus complicaciones en la etiopatogenia de la arteriosclerosis y de los síndromes isquémicos agudos.

Agradecimiento

Este estudio se realizó con una beca de los Laboratorios Bristol-Myers Squibb.

Bibliografía

1. Vane JR, Ånggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
2. Kawashima T, Yashiro A, Nandate H, Himeno E, Oka Y, Kaku T et al. Increased susceptibility of angiographically smooth left anterior descending coronary artery to an impairment of vasoresponse to acetylcholine, and the relation between impaired vasoresponse and low-density lipoprotein cholesterol level. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1265-1267.
3. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-497.
4. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries *in vivo*. Focus on hypercholesterolemia. *Hypertension* 1991; 18 (Supl): 90-99.

5. Raitakari OT, Pitkänen OP, Lehtimäki T, Lahdenperä S, Iida H, Yla-Herttuala S et al. *In vivo* low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 97-102.
6. 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: 1111-1115.
7. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 833-843.
8. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50-55.
9. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-1664.
10. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander W et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
11. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Kloor U, Schwarzacher S, Glogar D et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 111-118.
12. Selwyn AP, Kinlay S, Creager M, Libby P, Ganz P. Cell dysfunction in atherosclerosis and the ischemic manifestations of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79 (Supl 5A): 17-23.
13. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997; 78: 22-27.
14. 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: 1235-1241.
15. Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Bachorik PS. Prevalence of hyperapobetalipoproteinemia and other lipoprotein phenotypes in men (aged ≤ 50 years) and women (≤ 60 years) with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 631-639.
16. Rubins HB, Schectman G, Wilt TJ, Iwane MK. Distribution of lipid phenotypes in community-living men with coronary heart disease. High prevalence of isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2412-2416.
17. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-1707.
18. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-2524.
19. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993; 341: 1496-1500.
20. Stroes ESG, Koomans HA, De Bruin TWA, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346: 467-471.
21. Treasure CB, Klein L, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487.
22. Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1998; 137: 197-203.
23. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Thérioux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-3233.
24. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-1131.
25. Sabaté M, Cequier A, Pintó X, Alió J, Gómez-Hospital JA, García del Blanco B et al. Improvement of endothelium-dependent coronary vasomotion by cholesterol lowering in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1995; 92 (Supl 1): 1-40.
26. Mata P, de Oya M, Pérez-Jiménez F, Ros Rahola E. Dieta y enfermedades cardiovasculares. Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6: 43-61.
27. Meco JF, Pintó X, Escribà JM, Vela M, Jara F, Pallarés C et al. Cardiovascular risk factors associated with clinically isolated and diffuse atherosclerosis in Spanish patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 643-650.
28. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 20: 470-475.
29. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfated-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1982; 28: 1379-1388.
30. Sniderman A, Teng B, Jerry M. Determination of B protein of low density lipoprotein directly in plasma. *J Lipid Res* 1975; 16: 465-467.
31. Steinberg KK, Cooper GR, Graiser SR, Rosseneu M. Some considerations of methodology and standardization of apolipoprotein A-I immunoassays. *Clin Chem* 1983; 29: 415-426.
32. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
33. 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: 247-253.
34. Domènech P, De la Banda E, Meco JF, Pintó X, Vila R, Martínez-Brotóns F. Evolution of atherosclerotic risk factors and endothelial dysfunction in patients with hypoalphalipoproteinemia and coronary heart disease under bezafibrate treatment. *Thromb Haemostasis* 1999; (Supl): S730.
35. Gudmundsson GS, Sinkey CA, Chenard CA, Stumbo PJ, Haynes WG. Resistance vessel endothelial function in healthy humans during transient postprandial hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2000; 85: 381-385.
36. Tsurumi Y, Nagashima H, Ichikawa KI, Sumiyoshi T, Hosoda S. Influence of plasma lipoprotein(a) levels on coronary vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1242-1250.
37. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1094-1100.
38. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-27.
39. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510-2516.
40. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, Turcato E, Covi G, Armellini F et al. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 936-942.
41. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-476.
42. Schlaich MP, John S, Langenfeld MR, Lackner KJ, Schmitz G, Schmieder RE. Does lipoprotein(a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 359-365.
43. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
44. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542-2544.
45. Cox DA, Cohen ML. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 3-19.

46. Schmieder RE, Schobel HP. Is endothelial dysfunction reversible? *Am J Cardiol* 1995; 76: 117A-121A.
47. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-493.
48. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Ross Lorimer A, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The WOS study. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
49. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
50. Pedersen TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
51. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease. The Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 (Supl): A5-A10.
52. Tamura A, Mikuriya Y, Nasu M. Effect of pravastatin (10 mg/day) on progression of coronary atherosclerosis in patients with serum total cholesterol levels from 160 to 220 mg/dl and angiographically documented coronary artery disease. Coronary Artery Regression Study (CARS) Group. *Am J Cardiol* 1997; 79: 893-896.
53. Badimon JJ, Fuster V, Badimon L. Role of high density lipoproteins in the regression of atherosclerosis. *Circulation* 1992; 86 (Supl): 86-94.
54. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
55. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975; 1: 16-19.
56. Rifkind BM. High-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease: survey of the evidence. *Am J Cardiol* 1990; 66: A3-A6.
57. Wilson PW. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: A7-A10.
58. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.