

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Mejoría de la función endotelial al reducir las concentraciones lipídicas en pacientes con hipercolesterolemia y arterias coronarias normales

Emili Iràculis, Àngel Cequier, Manel Sabaté, Xavier Pintó^a, Joan Antoni Gómez-Hospital, Josepa Mauri, Bruno García del Blanco, Eduard Fernández-Nofrerias, Xavier Palom^a, Francesc Jara y Enric Esplugas

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicios de Cardiología y ^aMedicina Interna. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona. Barcelona.

Introducción y objetivos. En pacientes con factores de riesgo coronario se ha documentado la presencia de disfunción endotelial en las arterias epicárdicas. El propósito del estudio fue determinar si la disfunción endotelial en pacientes hipercolesterolémicos y coronarias angiográficamente normales mejoraba después de reducir y mantener normalizadas las concentraciones lipídicas.

Pacientes y método. En 10 pacientes con hipercolesterolemia y coronarias sin lesiones angiográficas, la vasomotilidad dependiente del endotelio se estudió mediante la administración intracoronaria de acetilcolina en la arteria descendente anterior. Los cambios vasomotores fueron analizados mediante angiografía cuantitativa. Cinco pacientes sin factores de riesgo y con coronarias normales formaron el grupo control. Los pacientes hipercolesterolémicos fueron tratados con lovastatina y dieta, reevaluándose la función endotelial 24 ± 4 meses después.

Resultados. En el estudio inicial los pacientes hipercolesterolémicos presentaron una respuesta vasoconstrictora a dosis crecientes de acetilcolina (10⁻⁶ M, 10⁻⁵ M y 10⁻⁴ M) indicativa de disfunción endotelial (grupo estudio: -0,3 ± 10%, -6 ± 4% y -18 ± 10%, frente al grupo control: -0,6 ± 6%, -2 ± 6% y 3 ± 6%; p < 0,01 a dosis 10⁻⁴ M). Durante el seguimiento, las concentraciones de colesterol disminuyeron significativamente en los pacientes tratados. En el seguimiento se produjo una mejoría en la respuesta de la acetilcolina (-0,4 ± 4%, -3 ± 6%, -3 ± 10%; p < 0,001 frente a los valores basales a una concentración 10⁻⁴ M). La reducción en el colesterol total durante el seguimiento se correlacionó con la mejoría en la respuesta de la acetilcolina (r = 0,53; p < 0,05).

Conclusión. En pacientes con hipercolesterolemia y coronarias angiográficamente normales en quienes se documenta disfunción endotelial, la reducción y normalización de las concentraciones lipídicas condiciona una mejoría de dicha disfunción endotelial.

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a la beca predoctoral CIRIT (E.I.) concedida por la Generalitat de Catalunya (1999FI 00729).

Correspondencia: Dr. A. Cequier.
Unidad de Hemodinámica Cardíaca. Hospital de Bellvitge.
Feixa Llargà, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
Correo electrónico: acequier@csub.scs.es

Recibido el 12 de julio del 2000.

Aceptado para su publicación el 22 de enero del 2001.

Palabras clave: Endotelio. Hipercolesterolemia. Acetilcolina.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 685-692)

Improvement of Endothelial Function in Patients with Hypercholesterolemia and Normal Coronary Arteries with Lipid-Lowering Therapy

Introduction and aims. In patients with coronary risk factors the presence of endothelial dysfunction in epicardial arteries has been documented. The purpose of this study was to determine whether endothelial dysfunction, documented hypercholesterolemic patients and angiographically normal coronary arteries, improves by reduction and normalization of lipid levels.

Patients and method. In 10 patients with hypercholesterolemia and normal coronary angiography, the endothelium-dependent coronary vasomotion was studied by intracoronary infusion of acetylcholine into the left anterior descending coronary artery. Vasomotion changes in response to acetylcholine were analyzed by quantitative angiography. Five patients without coronary risk factors and normal coronary arteries formed the control group. Patients with hypercholesterolemia were treated with lipid-lowering therapy (diet and lovastatin) and endothelial function was reevaluated after 24 ± 4 months.

Results. In the initial study, hypercholesterolemic patients compared with the control group showed a vasoconstrictor response to serial doses of acetylcholine (10⁻⁶ M, 10⁻⁵ M, 10⁻⁴ M) indicative of endothelial dysfunction (study group: -0.3 ± 10%, -6 ± 4%, -18 ± 10% vs control group: -0.6 ± 6%, -2 ± 6%, 3 ± 6%; p < 0.01 to 10⁻⁴ M acetylcholine dose). During follow-up hypercholesterolemic patients showed a significant reduction in total cholesterol levels and LDL. Compared to first study, at follow-up, there was an improvement in the response to acetylcholine (-0.4 ± 4%, -3 ± 6%, -3 ± 10%; p < 0.001 vs basal values at 10⁻⁴ M acetylcholine concentration). Reduction in total cholesterol during follow-up was related to the improvement in the vasoconstrictor response to acetylcholine (r = 0.53; p < 0.05).

Conclusion. In patients with hypercholesterolemia and angiographically normal coronary arteries with documen-

ABREVIATURAS

EDRF: factor de relajación derivado del endotelio.
HDL: lipoproteínas de alta densidad.
LDL: lipoproteínas de baja densidad.

tated endothelial dysfunction, the reduction and normalization of lipid levels during follow-up may improve endothelium-dependent coronary vasomotion.

Key words: *Endothelium. Hipercolesterolemia. Acetylcholine.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 685-692)

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo de la aterosclerosis coronaria¹ en cuyo sustrato fisiopatológico probablemente subyace la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el endotelio vascular^{2,3}. Diferentes estudios han demostrado una relación entre reducción de las concentraciones lipídicas y un descenso en la mortalidad de causa cardiovascular⁴ y en la regresión de las placas de ateroma⁵. Se ha demostrado experimentalmente que la hipercolesterolemia induce alteraciones en la vasomotilidad dependiente del endotelio por interferencia en la formación intracelular del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)^{6,7}. El EDRF ha sido identificado como el óxido nítrico y el descenso de su biodisponibilidad puede predisponer al desarrollo de la aterosclerosis^{8,9}.

Una forma de evaluar el estado de la función endotelial es mediante el análisis de la respuesta vasomotora frente a la administración de acetilcolina. En arterias normales la acetilcolina estimula la liberación endotelial de óxido nítrico provocando vasodilatación, mientras que en arterias ateroscleróticas la infusión intracoronaria de acetilcolina causa vasoconstricción¹⁰. La nitroglicerina induce vasodilatación mediante la estimulación endotelio-independiente del músculo liso vascular¹¹.

Diferentes estudios han documentado que la disfunción endotelial coronaria en pacientes con aterosclerosis e hipercolesterolemia mejora con una reducción en las concentraciones de colesterol¹²⁻¹⁵. Estos estudios incluyen principalmente a pacientes con aterosclerosis coronaria documentada, si bien la documentación de la función endotelial y su reversión se ha realizado en arterias sin lesiones significativas. Realizamos un estudio para determinar si la reducción y normalización de las concentraciones lipídicas podía restaurar la función endotelial en pacientes con hipercolesterolemia y arterias coronarias angiográficamente normales.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Se incluyeron en el estudio 10 pacientes consecutivos con hipercolesterolemia (colesterol total sérico de 5,3 a 8,2 mmol/l) que tenían arterias coronarias angiográficamente normales o con mínimas irregularidades (estenosis medida por angiografía cuantitativa inferior al 10%). Cinco pacientes sin lesiones coronarias y colesterol normal y ausencia de otros factores de riesgo coronario formaron el grupo control. La indicación de cateterismo cardíaco se efectuó para la evaluación de dolor torácico en pacientes que habían realizado previamente un test de ejercicio sobre banda sin fin, sin que se lograra obtener un resultado concluyente, por lo que la prueba fue catalogada como indeterminada según unos criterios previamente establecidos. Se excluyeron del estudio los pacientes con hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca o hipertrofia ventricular izquierda. Antes de ser incluidos en el estudio ninguno de los pacientes había recibido medicación hipolipemiante. El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestra institución y todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Basalmente se realizaron determinaciones de colesterol total sérico, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos.

Protocolo de estudio de la función endotelial

Se suspendió toda medicación vasoactiva 48 h antes de practicar la coronariografía. Los procedimientos se realizaron por vía femoral. Después del cateterismo diagnóstico se administraron 7.500 U de heparina sódica y se cateterizó el *ostium* de la arteria coronaria izquierda con un catéter guía 8 Fr de angioplastia. A través del mismo se avanzó un catéter de infusión (Cordis® 3/2,5 Fr) sobre una guía de angioplastia hasta el segmento proximal de la arteria a estudiar. En todos los casos la arteria evaluada fue la descendente anterior. Una vez situado el catéter de infusión se retiró la guía para evitar la inducción de espasmo coronario por la misma. Se analizó en primer lugar la vasodilatación dependiente del endotelio mediante la infusión selectiva intracoronaria de acetilcolina (Laboratorios Cusí, Barcelona, España). Se prepararon concentraciones de 10^{-6} , 10^{-5} y 10^{-4} mol/l, y la concentración intracoronaria de acetilcolina se estimó de 10^{-8} , 10^{-7} y 10^{-6} mol/l, y asumiendo un flujo coronario de 80 ml/min¹⁶. Mediante bomba de inyección (Harvard, Southnatick, Mass, Aparatus 11) se realizó una administración basal control de suero glucosado al 5% para posteriormente realizar sucesivas infusiones a concentraciones crecientes de acetilcolina durante 2 min (10^{-6} , 10^{-5} y 10^{-4} mol/l). Se realizó una coronariografía mediante inyección manual tras la infusión de cada concentración. Posteriormente se analizó la

vasodilatación no endotelio dependiente mediante la infusión de un bolo de 200 µg de nitroglicerina y se repitió una nueva inyección angiográfica.

La presión arterial, frecuencia cardíaca y el ECG fueron monitorizados de forma continua y registrados inmediatamente antes de cada inyección angiográfica. La altura de la mesa, el ángulo, la rotación y el tipo de catéter fueron anotados durante el estudio basal para permitir su reproducibilidad en el estudio de seguimiento.

Angiografía coronaria cuantitativa

Mediante un equipo biplano (Bicor, Siemens) se obtuvieron dos proyecciones ortogonales que permitieron una mejor evaluación de la arteria descendente anterior, lo cual permitió no modificar las características radiológicas de cada adquisición. Las diferentes inyecciones angiográficas obtenidas fueron analizadas tras el procedimiento por un mismo operador mediante la técnica de la detección automática de bordes (Digitron Siemens) y utilizando la medida del catéter guía en cada proyección como referencia conocida. Se analizaron 3 segmentos de la descendente anterior (proximal, medio y distal) y el cambio porcentual de diámetro con respecto a la situación basal se determinó para cada dosis de acetilcolina. En el análisis, el cambio porcentual medio en cada segmento y en los dos segmentos más distales se calculó en cada paciente. Finalmente, se determinó un cambio porcentual medio del diámetro en respuesta a la acetilcolina y a la nitroglicerina, que resultó de realizar la media en los dos segmentos más distales.

Se analizó la variabilidad intraobservador del método mediante la repetición de las mediciones de 20 estudios con más de 3 meses de diferencia (200 mediciones en total). Las diferencias observadas (media \pm 2 desviaciones estándar) en el cambio porcentual del diámetro luminal fueron las siguientes: $2,0 \pm 3,9\%$ para los valores basales, $1,8 \pm 4,0\%$ para la máxima dosis de acetilcolina y $1,7 \pm 3,8\%$ tras nitroglicerina. Los coeficientes de correlación intraclass para las medidas repetidas fueron de 0,95 para los valores basales, 0,96 para la máxima dosis de acetilcolina y 0,98 para los valores tras nitroglicerina. Por ello, se consideró como disfunción endotelial una vasoconstricción a la máxima dosis de acetilcolina superior a la variabilidad del método de análisis ($> 4\%$).

Seguimiento

Los pacientes con hipercolesterolemia se sometieron a un programa de reducción de colesterol. Se realizó un control clínico y analítico cada 2 meses. A todos los pacientes se les recomendó evitar el tabaco, seguir una dieta hipolipemiente y realizar ejercicio físico para controlar el peso. Todos recibieron entre 20 y 80 mg de lovastatina para obtener una concentración de cLDL inferior a 130 mg/dl.

En los pacientes con hipercolesterolemia, se repitió de nuevo el cateterismo cardíaco con un segundo estudio de la función endotelial después de un período mínimo de un año de normalización del perfil lipídico. Este estudio se realizó con las mismas características angiográficas de adquisición que en la primera evaluación.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se han expresado como valor absoluto y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se han expresado como media \pm desviación estándar. Para el estudio de las diferentes variables se ha utilizado el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL). La comparación de las variables cualitativas se ha efectuado mediante el estadístico χ^2 , mientras que para las variables cuantitativas se ha utilizado la t de Student para datos apareados. El análisis de las diferentes variaciones a las sucesivas infusiones de acetilcolina se ha realizado con el test ANOVA. El coeficiente de correlación de Pearson se ha usado para determinar la relación existente entre variables cuantitativas. Se ha tomado un valor de $p < 0,05$ como de significación estadística.

RESULTADOS

Características de los pacientes y datos clínicos

En la tabla 1 se exponen las características clínicas, analíticas y hemodinámicas basales de los pacientes incluidos. El grupo de pacientes hipercolesterolémicos estuvo formado por 5 varones y 5 mujeres, con una edad media de 52 ± 8 años. El grupo control consistía en 3 varones y 2 mujeres cuya edad media era 52 ± 6 años. La concentración media de colesterol total sérico basal fue $6,2 \pm 0,6$ y $4,6 \pm 0,5$ mmol/l, respectivamente ($p < 0,05$). No tenían ningún otro factor de riesgo coronario a excepción de 2 pacientes en el grupo hipercolesterolémico que eran fumadores. La fracción de eyección era normal. La coronariografía puso de manifiesto unas arterias coronarias lisas o irregulares (estenosis $< 10\%$) en todos los pacientes.

Respuesta basal de las arterias coronarias epicárdicas

Los diámetros basales de la arteria coronaria descendente anterior en estudio fue $2,2 \pm 0,5$ mm en pacientes con hipercolesterolemia y $2,1 \pm 0,4$ mm en los pacientes control ($p = NS$). No se observaron cambios significativos en el diámetro medio después de la infusión intracoronaria de suero glucosado. En el estudio inicial, la infusión intracoronaria de acetilcolina disminuyó significativamente el diámetro arterial coronario

TABLA 1. Características basales de los 10 pacientes con hipercolesterolemia y de los 5 pacientes control

Número de caso	Edad/sexo	Colesterol (mmol/l)	Tabaquismo	Angina	Test de esfuerzo	Fración de eyección (%)
Pacientes con hipercolesterolemia						
1	66/M	5,8	No	Reposo	No concluyente	63
2	50/V	5,3	Ex	Atípico	No concluyente	63
3	53/M	5,7	No	Atípico	Positivo	62
4	45/V	5,7	No	Atípico	Negativo	68
5	62/M	7,4	No	Reposo	No concluyente	62
6	53/V	5,7	Ex	Esfuerzo	Positivo	70
7	51/M	8,2	Actual	Reposo	Negativo	57
8	57/V	7,5	Ex	Atípico	Positivo	58
9	55/M	5,7	No	Reposo	Negativo	68
10	36/V	5,3	Actual	Atípico	Negativo	54
Pacientes control						
1	48/M	3,9	No	Atípico	Positivo	70
2	50/V	4,4	Ex	Reposo	Positivo	67
3	53/M	4,1	Ex	Esfuerzo	Positivo	68
4	45/V	5,1	Ex	Esfuerzo	Negativo	67
5	62/M	3,9	Ex	Esfuerzo	Positivo	62

de forma dosis-dependiente (10^{-6} mol/l: $-0,3 \pm 10\%$; 10^{-5} mol/l: $-6 \pm 4\%$; 10^{-4} mol/l: $-18 \pm 10\%$; $p < 0,01$ respecto a la situación basal), indicando la presencia de disfunción endotelial. El grupo control presentó una respuesta más uniforme con ligera vasodilatación a la dosis máxima de acetilcolina ($-0,6 \pm 4\%$; $-2 \pm 6\%$; $3 \pm 6\%$, respectivamente; $p = \text{NS}$ entre grupos), lo cual sugiere una función endotelial conservada. Los pacientes de ambos grupos tuvieron una respuesta coronaria similar a la infusión de nitroglicerina, aumentando el diámetro coronario $19 \pm 4\%$ frente a $21 \pm 9\%$ en hipercolesterolémicos frente al grupo control ($p = \text{NS}$).

Cambios en el perfil lipídico

Durante el seguimiento clínico, el grupo de pacientes con hipercolesterolemia siguió una dieta hipolipemiante y recibió tratamiento intenso con lovastatina (alcanzándose una dosis media de 60 ± 20 mg al día por paciente). Se realizaron perfiles lipídicos seriados. En la figura 1 se observan las diferencias en la concentración del colesterol y sus fracciones al inicio y al final del tratamiento previo al segundo estudio de función endotelial. El descenso medio en colesterol total fue de $6,20 \pm 1,09$ a $4,58 \pm 0,4$ mmol/l ($p < 0,001$) y el de cLDL fue de $4,24 \pm 0,8$ a $2,67 \pm 0,6$ mmol/l en el seguimiento ($p < 0,001$). El cHDL aumentó de $1,27 \pm 0,54$ a $1,33 \pm 0,4$ mmol/l al final del estudio ($p = \text{NS}$). La máxima reducción se obtuvo al cuarto mes y después de esta fecha las concentraciones lipídicas no variaron significativamente. No hubo efectos adversos atribuibles a la medicación del estudio.

Respuesta de las arterias coronarias epicárdicas después del seguimiento

El estudio de función endotelial se repitió en 9 de los 10 pacientes con hipercolesterolemia después de un seguimiento medio de 24 ± 4 meses. Los diámetros de la arteria descendente anterior fueron $2,1 \pm 0,4$ mm ($p = \text{NS}$, respecto a los basales). Respecto al estudio inicial la respuesta a la acetilcolina mejoró en el análisis de todos los segmentos a concentraciones de 10^{-6} , 10^{-5} y 10^{-4} mol/l (cambios en diámetro $-4 \pm 4\%$, $-3 \pm 6\%$, $-3 \pm 10\%$, respectivamente, $p < 0,001$ a la máxima dosis de acetilcolina). La respuesta a la nitroglicerina fue similar al estudio basal ($20 \pm 17\%$; $p = \text{NS}$). El análisis del segmento distal de la arteria descendente anterior (el segmento más vasoconstrictor) demostró un cambio de $-23 \pm 16\%$ en el estudio basal y $5 \pm 0,4\%$ en el seguimiento en respuesta a la mayor concentración de acetilcolina ($p < 0,001$). En la figura 2 se expone un ejemplo de la angiografía después de la infusión de la máxima dosis de acetilcolina en el estudio inicial y en el estudio de seguimiento en el mismo paciente.

Después de la reducción de las concentraciones lipídicas, los pacientes hipercolesterolémicos tuvieron una respuesta vasomotora arterial coronaria a la acetilcolina similar a la mostrada inicialmente por el grupo control (fig. 3), sugiriendo un restablecimiento de la función endotelial.

No se documentó ninguna complicación debida a la evaluación de la función endotelial coronaria en ninguno de los estudios.

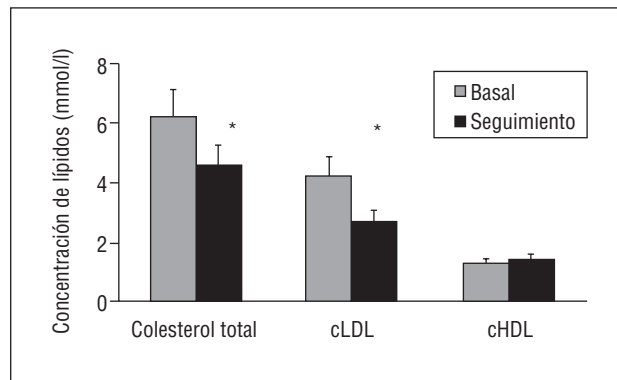


Fig. 1. Valores medios de colesterol, cLDL y cHDL en el grupo de pacientes hipercolesterolémicos inicialmente y después de 24 meses de terapia de reducción de lípidos con dieta y lovastatina a dosis altas. La reducción del colesterol total fue del 26%, la del cLDL del 37% y el cHDL aumentó en un 9%.

* $p < 0,001$ para la comparación con los valores iniciales. cHDL: fracción de colesterol con lipoproteínas de alta densidad; cLDL: fracción de colesterol con lipoproteínas de baja densidad.

Correlación entre las concentraciones lipídicas y la respuesta endotelial

Se demostró una correlación significativa entre las concentraciones de colesterol total y la respuesta a la máxima dosis de acetilcolina en el estudio basal ($r = -0,55$; $p < 0,05$). Asimismo, la respuesta a la máxima dosis de acetilcolina en el segundo estudio se correlacionó significativamente con la reducción del colesterol total ($r = -0,53$; $p < 0,05$) producida en el seguimiento (fig. 4).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la reducción y normalización de las concentraciones lipídi-

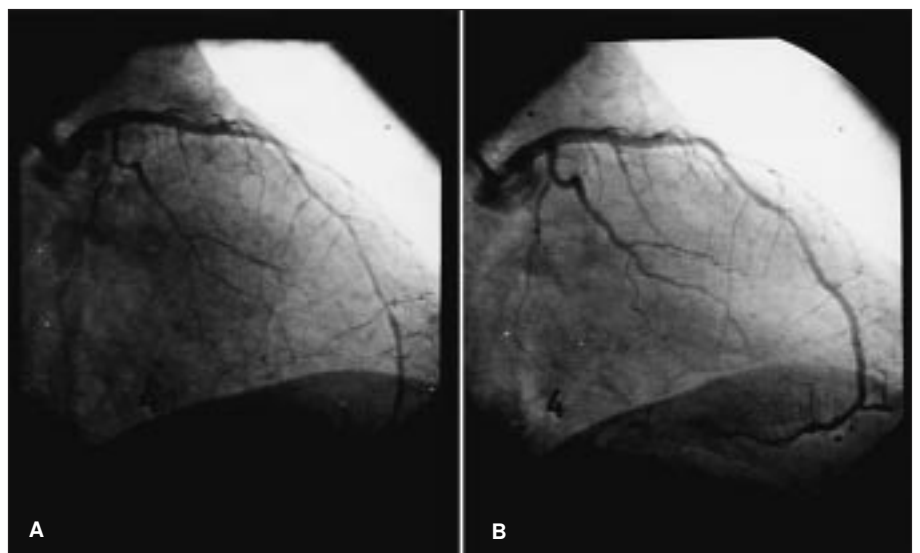
cas mejoran la función endotelial de las arterias epicárdicas en pacientes hipercolesterolémicos con coronarias angiográficamente normales y disfunción endotelial. El tratamiento con dieta y lovastatina con el que se mantuvieron unos valores de lípidos normales durante al menos un año de seguimiento consiguió una mejoría en la vasodilatación dependiente del endotelio de las coronarias epicárdicas, con una respuesta a la acetilcolina similar a la de un grupo control sin factores de riesgo.

En el estudio basal, la infusión de acetilcolina en las coronarias epicárdicas del grupo de pacientes con hipercolesterolemia produjo un marcado grado de vasoconstricción respecto a la respuesta observada en los pacientes del grupo control, mientras que la vasodilatación provocada por la nitroglicerina fue similar en ambos grupos de pacientes. Estos hallazgos son concordantes con los de otros estudios, que han demostrado que la hipercolesterolemia se asocia con una vasomotilidad anormal endotelio-dependiente en las arterias coronarias epicárdicas¹⁷.

Se ha demostrado que los factores de riesgo para el desarrollo de la aterosclerosis causan disfunción endotelial¹⁸⁻²³ y ésta puede estar presente mucho tiempo antes de la aparición de lesiones ateroscleróticas. El endotelio participa de forma importante en el control del tono vasomotor mediante la liberación de múltiples sustancias vasoactivas, como el óxido nítrico. Además de su acción como vasodilatador el óxido nítrico inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión de leucocitos y la proliferación de células musculares lisas²⁴. El óxido nítrico tiene una biodisponibilidad disminuida en pacientes con factores de riesgo¹⁹ probablemente por una disminución de su síntesis²⁵ o de su liberación²⁶, o incluso por un aumento de su inactivación que podría considerarse un marcador de aterosclerosis²⁷.

Estos aspectos sugieren que la presencia de disfunción endotelial está presente antes de que aparezcan

Fig. 2. Estudio de función endotelial en un mismo paciente basalmente (A) y después de reducir y mantener normalizadas las concentraciones lipídicas (B). En ambas angiografías se muestra la respuesta vasomotora de la arteria descendente anterior a la infusión de la máxima dosis de acetilcolina (10^{-4} mol/l). Basalmente con las concentraciones de colesterol elevadas (A) se observa una marcada respuesta vasoconstrictora indicativa de disfunción endotelial. En el estudio de seguimiento (B) se documenta una respuesta más vasodilatadora sugestiva de una importante mejoría de la función endotelial respecto al primer estudio.



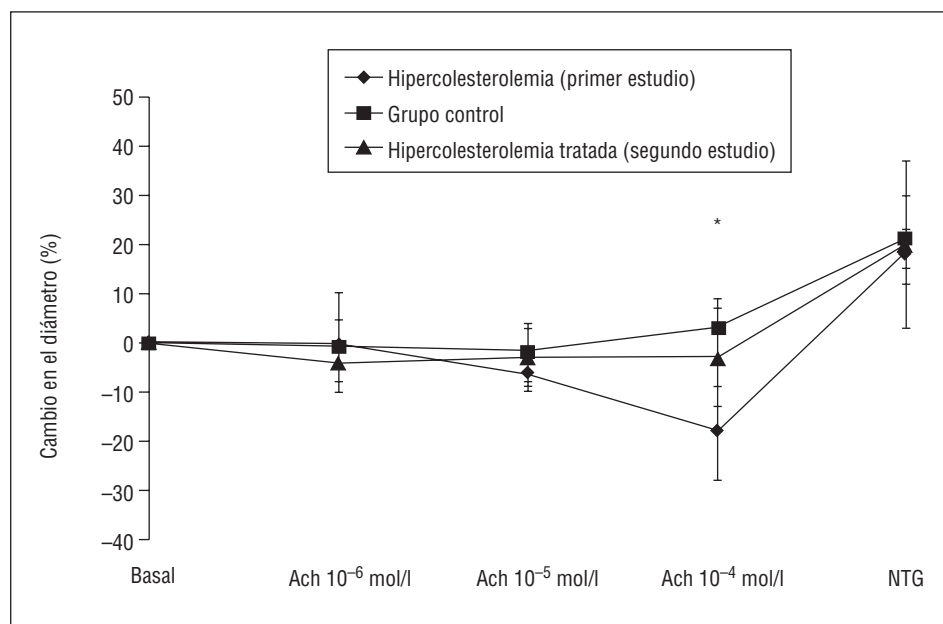


Fig. 3. Valores medios \pm EE de las respuestas en la arteria coronaria descendente anterior a las diferentes concentraciones de acetilcolina y bolos de nitroglicerina en el grupo control (■) y en el grupo de hipercolesterolémicos en el momento inicial (◆) y en el seguimiento (▲). Después de la reducción de colesterol la vasomotilidad coronaria dependiente del endotelio mejoró durante el seguimiento en los pacientes inicialmente hipercolesterolémicos, con una respuesta a la acetilcolina similar a la del grupo control. * $p < 0,001$ respecto al estudio inicial.

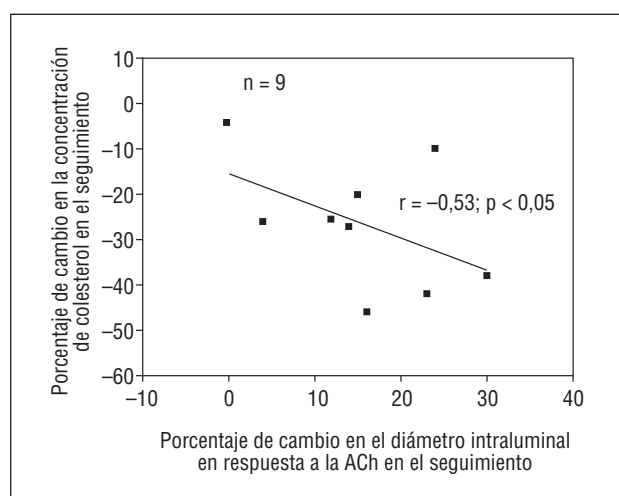


Fig. 4. Correlación entre los cambios en las concentraciones de colesterol durante el seguimiento y la respuesta endotelial de las arterias coronarias en respuesta a la infusión de la máxima dosis de acetilcolina (ACh) en el segundo estudio.

lesiones angiográficamente visibles. La angiografía no es un buen método para detectar la aterosclerosis en un estadio temprano y se ha sugerido que la infusión selectiva de acetilcolina constituye un método adecuado para detectar enfermedad aterosclerótica difusa en pacientes con coronarias angiográficamente sanas²⁸. En nuestro estudio, la marcada respuesta vasoconstrictora inicial a la acetilcolina en los sujetos hipercolesterolémicos sugiere la presencia de disfunción endotelial a pesar de presentar arterias coronarias angiográficamente normales. En estos pacientes, además, la intensidad de la respuesta vasoconstrictora a la acetilcolina se correlacionó de manera significativa

con el valor basal de colesterol. Sin embargo, la vasodilatación en respuesta a la nitroglicerina intracoronaria en nuestros pacientes sugiere que la relajación independiente del endotelio estaba preservada. Posteriormente, y después de reducir y mantener normalizadas las concentraciones lipídicas, el grado de disfunción endotelial documentado inicialmente en los pacientes hipercolesterolémicos mejora de forma significativa durante el seguimiento.

Comparación con otros estudios

La reversibilidad de la disfunción endotelial ha sido estudiada recientemente. Esta posibilidad es atractiva debido a que estrategias encaminadas a normalizar la función endotelial podrían prevenir o retardar la aparición de la aterosclerosis. Incluso en estados avanzados de enfermedad aterosclerótica la mejoría de la función endotelial podría disminuir la vasoconstricción dependiente del endotelio y, por tanto, el riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares.

La función endotelial coronaria puede mejorar en pacientes hipertensos tratados con quinapril²⁹, en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos³⁰, en pacientes sometidos a angioplastia coronaria³¹ y en sujetos hipercolesterolémicos con enfermedad coronaria mediante terapia a largo plazo con tratamiento hipolipemiante^{12,13} o a corto plazo, por ejemplo, con aféresis de LDL³². También se ha obtenido una mejoría en la función endotelial en varones, sin evidencia de aterosclerosis mediante tratamiento con dieta y terapia con resinas en un estudio similar al nuestro¹⁴.

Resumimos en la tabla 2 los estudios más importantes de reversibilidad en la disfunción endotelial en pacientes hipercolesterolémicos y los comparamos con

TABLA 2. Estudios previos de función endotelial en pacientes con hipercolesterolemia

	N.º de pacientes en tratamiento	Nivel de colesterol total (mmol/l)	Porcentaje de reducción del colesterol total	Duración del estudio (meses)	Fármaco utilizado para el tratamiento	Lesiones angiográficas significativas	Grupo control (n)*	Placebo	Resultados	
									Respuesta arterial coronaria a la acetilcolina**	
									Basal	Seguimiento
Leung et al ¹⁴	25	6,2	28	6	Colesteramina	No	No	No	-21,7%	+6%
Egashira et al ¹⁵	9	6,2	22	6	Pravastatina	Sí	Sí (n = 7)	No	-22%	-12%
Anderson et al ¹²	38	5,4	38	12	Lovastatina y colesteramina o probucol	Sí	Sí (n = 11)	Sí	-19%	-2%
Treasure et al ¹³	11	5,9	31	6	Lovastatina	Sí	Sí (n = 12)	Sí	-19%	0%
Estudio actual	10	6,2	27	24	Lovastatina	No	Sí (n = 5)	No	-18%	-3%

*Número de pacientes en el grupo control.

**Las respuestas se expresan como el porcentaje de cambio en el diámetro de las arterias coronarias epicárdicas a la infusión de acetilcolina basalmente y en el seguimiento. Los números negativos indican vasoconstricción.

nuestro estudio. En todos ellos, la respuesta a la infusión de acetilcolina en el estudio inicial es muy similar obteniéndose una vasoconstricción del 20% aproximadamente. Así mismo, los resultados en el seguimiento son parecidos, y se ha demostrado una función endotelial prácticamente normal. Las diferencias más significativas consisten en que los pacientes de nuestro estudio no tienen evidencia angiográfica de aterosclerosis y han sido tratados farmacológicamente con estatinas, a diferencia del estudio de Leung et al, en que son tratados con resinas. Ambos estudios obtienen un resultado similar en cuanto a la mejoría de la función endotelial, lo cual podría indicar que el factor determinante de la mejoría de la función endotelial es la normalización de las concentraciones lipídicas independientemente del tipo de fármaco utilizado para ello. Por otra parte, los individuos de nuestro estudio tienen un período de tratamiento y seguimiento más prolongado, consiguiéndose unas cifras normales de colesterol durante al menos un año. Esto podría explicar la normalización de la respuesta a la acetilcolina incluso en los segmentos con una respuesta más vasoconstrictora en el primer estudio. De todas formas, creemos que si la evaluación de la vasomotilidad coronaria se hubiese realizado a los 6 meses probablemente ya se habría obtenido una mejoría de la función endotelial.

Limitaciones

Este estudio no es aleatorizado ni controlado con placebo. Las concentraciones de colesterol fueron significativamente menores en el grupo control, pero la edad, el sexo y el consumo de tabaco fueron comparables entre los dos grupos. La función endotelial en el grupo control y en el seguimiento del grupo tratado con hipolipemiantes no es totalmente normal (consiguiéndose una vasodilatación moderada o discreta a la infusión de acetilcolina). Esta observación puede ser debida a la presencia de otros factores de riesgo coronario (tabaquismo) en algunos de los pacientes de ambos grupos.

Los pacientes del grupo control no tenían evidencia de enfermedad coronaria y, por tanto, no fueron reestudiados por motivos éticos. Aunque se realizó un segundo estudio de función endotelial en un 90% de los hipercolesterolémicos, los resultados del estudio deben ser interpretados con cautela debido al reducido número de enfermos incluidos.

Implicaciones clínicas

Se ha demostrado que una disminución del colesterol reduce los acontecimientos cardiovasculares, consiguiéndose tan sólo una moderada regresión de la placa aterosclerótica^{33,34}. Se observa en estos estudios que la terapia de reducción de lípidos disminuye los síntomas de angina a los pocos meses de tratamiento, tiempo muy probablemente insuficiente para que se produzca una regresión significativa de la aterosclerosis coronaria. Consideramos la posibilidad de que la reducción en los acontecimientos clínicos sea debida a una mejora en la función endotelial más que a una reducción de la placa aterosclerótica en sí misma. Se ha publicado también que la vasodilatación endotelio-dependiente de las arterias coronarias está deteriorada en pacientes con angina y angiografía coronaria normal, y se ha postulado que la isquemia miocárdica puede ser debida a una reserva vasodilatadora anormal³⁵. En nuestro estudio, los pacientes con sintomatología clínica de angina e hipercolesterolemia sin evidencia angiográfica de aterosclerosis tenían una disfunción endotelial que fue reversible al reducir las cifras de colesterol. Tomando conjuntamente estos hallazgos puede sugerirse que la detección y corrección precoz de la hipercolesterolemia en este tipo de pacientes podría prevenir el futuro desarrollo de la aterosclerosis coronaria.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio indica que la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio alterada en pacientes con

hipercolesterolemia y arterias coronarias angiográficamente normales es reversible con terapia de reducción de colesterol. Por tanto, su detección precoz y su corrección podrían contribuir a la prevención del desarrollo de aterosclerosis coronaria en estos pacientes.

AGRADECIMIENTO

Al personal de la Unidad de Hemodinámica Cardíaca por su colaboración en los estudios de función endotelial.

BIBLIOGRAFÍA

- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol lipoproteins, and the risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1-12.
- Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoproteins by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3883-3887.
- Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP et al. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* 1996; 93: 1647-1650.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD. Regression of coronary artery disease as a result of an intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298.
- Chappell SP, Lewis MJ, Henderson AH. Effect of lipid feeding on endothelium dependent relaxation in rabbit aortic preparations. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 34-38.
- Kugiyama K, Kerns SA, Morriset JD, Robers R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low density lipoproteins. *Nature* 1990; 344: 160-162.
- Luscher TF. The endothelium and cardiovascular disease - a complex relation. *N Engl J Med* 1994; 330: 1081-1083.
- Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 653-655.
- 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: 1046-1051.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patient with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487.
- Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy in the endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-493.
- 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.
- 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.
- Ganz W, Tamura K, Markus HS, Donoso R, Yosida S, Swan HJC. Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation* 1971; 44: 181-195.
- Zehier AM, Drexler H, Wollschlyger H, Just H. Modulation of coronary vascular tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
- Cerlermajer DS, Orensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JD. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1468-1474.
- 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: 1747-1755.
- Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100: 2153-2157.
- De Lombera F, Fernández S, Gascuena R, Lázaro M, Hernández P, Saavedra J et al. Hipertensión y dislipidemia. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 4): 24-35.
- Casanovas JA, Serrano P, Ferreira JJ. Obesidad e hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 4): 15-18.
- González I, Roldán I, Armada E, Pereira J, González I. Hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo hidrocarbono. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 4): 3-14.
- Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.
- Verheuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, Van Hove CE, Coene MO, Herman AG. Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit. *Circ Res* 1986; 58: 783-789.
- Shimokawa H, Vanhoutte PM. Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circ Res* 1989; 64: 900-914.
- Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-1146.
- Yasue H, Matsuyama K, Okamura K, Morikami Y, Ogawa H. Response of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 482-490.
- Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG et al. Angiotensin-converting enzyme: inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
- Gilligan DM, Quyyumi AA, Canon RO. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545-2551.
- Gómez-Hospital JA, Sabaté M, Cequier A, Alió J, Mauri J, Iràculis E et al. Función endotelial en segmentos arteriales previamente sometidos a angioplastia coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1467-1473.
- Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Konho K, Imaizumi T. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95: 76-82.
- Brown BG, Albers JJ, Fisher L, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298.
- Watts GF, Lewis B, Brunt JNH, Lewis ES, Coltart TJ, Smith DLR et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' atherosclerosis regression study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563-569.
- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-1664.