

### Análisis de las diferencias encontradas en la dilatación mediada por flujo según la terapia seguida en pacientes con enfermedad coronaria

Enrique Novo García, Javier Balaguer, Eulalia Jiménez, Alberto García Lledó, Manuela Caballero y Manuel Chaparro

Sección de Cardiología. Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

**Introducción.** La dilatación mediada por flujo (DMF) ha sido propuesta como un marcador de enfermedad coronaria. Nuestro objetivo ha sido conocer el grado de DMF en una muestra amplia de enfermos coronarios según la terapia seguida en la práctica clínica.

**Pacientes y método.** Estudiamos a 1.081 pacientes coronarios (edad  $68 \pm 12$ ; 73% varones) en los que se evaluó la DMF braquial. Según el tratamiento, los pacientes fueron clasificados en 5 grupos (fueron excluidos 416 pacientes con  $\geq 2$  terapias): grupo A, 81 controles tratados con aspirina; grupo B, 198 con IECA; grupo C, 106 con antagonistas del calcio; grupo D, 145 con bloqueadores beta, y grupo E, 135 tratados con fármacos hipolipemiantes (93% estatinas).

**Resultados.** Mediante ANOVA se analizaron las diferencias entre grupos. Respecto al número de factores de riesgo, los pacientes en tratamiento con IECA ( $2,44 \pm 0,79$  frente a  $2,14 \pm 0,89$ ;  $p < 0,05$ ) y estatinas ( $3,45 \pm 0,70$  frente a  $2,14 \pm 0,89$ ;  $p < 0,05$ ) presentaron un mayor número de factores de riesgo que el grupo A y valores más elevados de cLDL (IECA  $145,0 \pm 33,5$  frente a  $128,5 \pm 32,2$  y estatinas  $157,8 \pm 45,3$  frente a  $128,5 \pm 32,2$ ;  $p < 0,05$ ). Además, el grupo B presentó valores superiores de glucemia que el grupo control ( $123,4 \pm 32,2$  frente a  $114,7 \pm 33,7$ ;  $p < 0,05$ ). La edad fue inferior en el grupo control que en el resto de grupos terapéuticos ( $p < 0,05$ ). La DMF fue superior respecto el grupo control sólo en el grupo de tratamiento con IECA ( $3,42 \pm 6,01$  frente a  $0,82 \pm 6,04$ ;  $p < 0,05$ ). Mediante regresión logística multivariante se encontró que el tratamiento tanto con IECA como con estatinas ( $p < 0,05$ ) es un predictor independiente de una DMF  $> 4\%$ .

**Conclusión.** El tratamiento con IECA o estatinas es predictor de una mejor dilatación mediada por flujo en pacientes coronarios en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Endotelio. Factores de riesgo. Prevención. Fármacos.

### Analysis of Differences in Flow-Mediated Dilatation in Relation to the Treatment of Coronary Patients

**Introduction.** Flow-mediated dilatation (FMD) is thought to be related to the development of coronary disease. We were interested in knowing the degree of FMD in a large sample of coronary patients in relation to the therapy they were given in clinical practice.

**Patients and method.** We studied 1,081 coronary patients (age  $68 \pm 12$  years, 73% male) in which FMD was evaluated in the brachial artery. The patients were classified into 5 treatment groups (416 who receive 2 or more treatments were excluded): group A: 81 controls treated with aspirin, group B: 198 treated with ACE inhibitors, group C: 106 with calcium antagonists, group D: 145 with  $\beta$ -blockers, and group E: 135 with lipid lowering medication (93% statins).

**Results.** ANOVA was used to analyze the differences between groups. With regard to the number of risk factors present in each group, the patients treated with ACE inhibitors ( $2.44 \pm 0.79$  vs  $2.14 \pm 0.89$ ;  $p < 0.05$ ) and statins ( $3.45 \pm 0.70$  vs  $2.14 \pm 0.89$ ;  $p < 0.05$ ) had more risk factors than GrA and higher levels of LDL-cholesterol (ACE inhibitors  $145.0 \pm 33.5$  vs  $128.5 \pm 32.2$  and statins  $157.8 \pm 45.3$  vs  $128.5 \pm 32.2$ ;  $p < 0.05$ ). GrB had a higher glycemia than controls ( $123.4 \pm 32.2$  vs  $114.7 \pm 33.7$ ;  $p < 0.05$ ). The control group was younger than the therapeutic groups ( $p < 0.05$ ). Compared with the control group, FMD was significantly higher only in the group treated with ACE inhibitors ( $3.42 \pm 6.01$  vs  $0.82 \pm 6.04$ ;  $p < 0.05$ ). Multivariate logistical regression showed that treatment with ACE inhibitors and statins ( $p < 0.05$ ) were independent predictors of FMD  $> 4\%$ .

**Conclusion.** Treatment with ACE inhibitors or statins was predictive of the normalization of FMD in coronary patients in clinical practice.

**Key words:** Endothelium. Risk factors. Prevention. Drugs.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

Correspondencia: Dr. E. Novo García.  
Dr. Laina Serrano, 20 B, 1.º C. 19002 Guadalajara. España.  
Correo electrónico: enovog@medynet.com

Recibido el 25 de febrero de 2002.  
Aceptado para su publicación el 30 de septiembre de 2002.

## ABREVIATURAS

EC: enfermedad coronaria.  
DMF: dilatación mediada por flujo.  
DMN: dilatación mediada por nitroglicerina.  
IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

## INTRODUCCIÓN

Desde que se confirmó el papel del endotelio como órgano esencial en el control de la hemostasia y el tono vascular<sup>1-3</sup>, múltiples pruebas han confirmado su papel central en el desarrollo del proceso aterosclerótico<sup>4,5</sup>. Sabemos que los pacientes con enfermedad coronaria (EC) presentan peores indicadores de función endotelial y conocemos el papel de cada factor de riesgo como determinante de disfunción endotelial<sup>6-10</sup>. Ésta se ha asociado a fenómenos de adhesión e infiltración celular y de partículas lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas implicadas en el proceso de desarrollo de la EC<sup>11</sup> siendo factores implicados, además, en su inestabilización<sup>12</sup>. El endotelio cumple funciones de control de la coagulación y agregación plaquetaria, cuya activación se relaciona con la aparición de complicaciones coronarias<sup>13</sup>. Los pacientes con acontecimientos coronarios agudos presentan disfunción endotelial más avanzada que los enfermos coronarios estables<sup>14</sup>. Esto explicaría que en dos recientes estudios de seguimiento la disfunción endotelial se asociara a un mayor riesgo de complicaciones coronarias<sup>15,16</sup>.

Las medidas preventivas se centran en el control de los factores de riesgo, como sugiere el Framingham Heart Study<sup>17</sup>. Ensayos de intervención en prevención secundaria, principalmente con estatinas y en menor medida con IECA y antagonistas del calcio, han demostrado una mejoría pronóstica<sup>18-20</sup>, y algunas de estas terapias pueden mejorar el grado de función endotelial<sup>21,22</sup>. La dilatación mediada por flujo (DMF) es un método no invasivo, cómodo y económico<sup>23</sup> que puede acercarnos al estado de la función endotelial periférica y, además, presenta correlación con la función endotelial coronaria<sup>24</sup>. Nuestra intención es conocer el grado de DMF que presentan los pacientes coronarios en la práctica clínica según la terapia farmacológica seguida.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes

Entre enero de 1997 y marzo del 2001 estudiamos a 1.081 pacientes con una edad  $68 \pm 12$  años, siendo el

73% varones diagnosticados de EC por angiografía coronaria, antecedentes de infarto de miocardio previo, angina inestable o angina de pecho estable con pruebas de isquemia miocárdica positivas según las definiciones utilizadas en otros estudios<sup>25-27</sup>. Los pacientes fueron reclutados sin límite de edad, de manera no seleccionada y consecutiva, entre aquellos referidos para la realización de un ecocardiograma. Excluimos a los enfermos en situación terminal por insuficiencia cardíaca no controlada, infecciones graves intercurrentes o insuficiencia renal avanzada, así como a los que no podían precisar la historia clínica de factores de riesgo o terapias seguidas.

Mediante una encuesta se recogieron los factores de riesgo, entre los que se incluían: sexo varón o menopausia, edad, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e historia familiar coronaria prematura (varón < 55 años o mujer < 65 años) y obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). Confirmamos el tratamiento seguido en al menos los 7 días previos a la realización de la prueba, pues el objetivo del estudio era confirmar la influencia de las medidas farmacológicas en el grado de función endotelial. Por ello, fueron excluidos 416 pacientes que seguían terapia con fármacos de dos o más grupos diferentes. Posteriormente, según el tratamiento seguido, fueron clasificados en 5 grupos: el grupo A incluyó a 81 pacientes control en tratamiento con aspirina u otro antiagregante plaquetario y medidas higiénicas recomendadas en el paciente coronario; el grupo B estaba constituido por 198 pacientes tratados con IECA; en el grupo C fueron incluidos 106 pacientes que recibían antagonistas del calcio; el grupo D incluyó a 145 pacientes con bloqueadores beta, y el grupo E estuvo formado por 135 pacientes tratados con hipolipemiantes, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) en el 93%.

### Estudio de la dilatación mediada por flujo

Los exámenes se efectuaron por la mañana, en ayunas, en condiciones de temperatura estables, con reposo supino previo durante 10 min como mínimo y sin suspender la medicación seguida. La función endotelial se evaluó según una técnica previamente validada<sup>23,24,28,29</sup>. Se visualizó la arteria braquial con un transductor de 9,5 MHz de alta resolución a través de un ecógrafo Sonotron VingMed CMF800. En todos los pacientes se identificó en la fosa antecubital derecha un segmento no tortuoso y se marcó su localización. Tras optimizar la imagen en profundidad y ganancia se obtuvieron imágenes basales. Con posterioridad inflamos un manguito de presión al menos 3 cm por encima del punto de análisis, 60 mmHg por encima de la presión arterial sistólica y se mantuvo durante 3 min. Obtuvimos el incremento porcentual inmediato de la velocidad del flujo hiperémico y las imágenes de la arteria braquial un minuto después de descomprimir el

manguito. A los 10 min de recuperar el diámetro basal se administraron 200 µg de nitroglicerina sublingual y se midió el diámetro de la arteria braquial a los 3 min. Se calculó el valor medio de 5 determinaciones. La DMF fue utilizada como índice de dilatación dependiente del endotelio y la dilatación mediada por nitroglicerina (DMN) representó la dilatación independiente del endotelio. La medición del diámetro arterial braquial se llevó a cabo coincidiendo con la onda R del ECG. En nuestro laboratorio, la variabilidad intra-observador para las determinaciones del diámetro arterial braquial fueron del  $0,09 \pm 0,06\%$ , interobservador del  $0,13 \pm 0,08\%$  y la variabilidad para la DMF intra-observador del  $2,8 \pm 1,54\%$ .

### Estudio de laboratorio

En las 2 semanas previas o posteriores a la inclusión se analizaron el perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, cHDL y cLDL) y las cifras de glucemia.

### Análisis estadístico

Las variables fueron descritas como media  $\pm$  DE para las numéricas continuas y por proporciones para las categóricas. Las diferencias entre grupos independientes terapéuticos para variables no categóricas se analizaron mediante análisis de variancia (*one-way ANOVA*) y para variables categóricas la diferencia de proporciones por  $\chi^2$ . El análisis multivariante se llevó a cabo según regresión logística para encontrar predictores independientes de variables categóricas y mediante regresión lineal múltiple *stepwise* para variables numéricas continuas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

Se observó EC crónica en 447 pacientes (67,2%), de los cuales 215 (32,3%) habían sido diagnosticados de

infarto de miocardio antiguo, 71 (10,7%) de revascularización coronaria por *bypass* coronario o 139 (20,9%) por angioplastia percutánea, y 124 (18,6%) de angina crónica estable (tabla 1). Presentaban EC aguda de menos de 2 semanas de evolución 218 pacientes (32,8%), 108 (16,2%) angina inestable, 36 (5,4%) infarto sin onda Q y 79 (11,9%) infarto agudo de miocardio con onda Q. Tenían antecedentes de accidente cerebrovascular 45 pacientes (6,8%) y enfermedad vascular periférica aterosclerótica 29 (4,4%). Las diferencias entre grupos se presentan en la tabla 1. Frente al grupo control, los pacientes con infarto de miocardio antiguo seguían más frecuentemente tratamiento con IECA o antagonistas del calcio ( $p < 0,05$ ), los sometidos a revascularización percutánea con antagonistas del calcio ( $p < 0,05$ ) y en los diagnosticados de angina estable era más habitual el tratamiento con antagonistas del calcio, bloqueadores beta e hipolipemiantes ( $p < 0,05$ ). En los pacientes con angina inestable predominaba el tratamiento con bloqueadores beta o antagonistas del calcio, en el infarto agudo sin onda Q con antagonistas del calcio y en el infarto agudo con onda Q con IECA y bloqueadores beta ( $p < 0,05$ ).

Las características de cada grupo terapéutico y del grupo total respecto al perfil de riesgo de los pacientes se presentan en la tabla 2. Los pacientes que siguen terapias farmacológicas, especialmente en los grupos de tratamiento con IECA, antagonistas del calcio o estatinas, tienen una edad más avanzada, son más frecuentemente mujeres, diabéticos, dislipémicos o hipertensos y con perfiles lipídicos más adversos.

Los fármacos incluidos en cada grupo y las dosis empleadas se presentan en la tabla 3.

### Análisis de la función endotelial. Diferencias entre grupos

Encontramos que la DMF en todos los grupos de tratamiento presentaba valores superiores a los del grupo A. Esta diferencia sólo resultó significativa en el grupo de IECA ( $3,42 \pm 6,01$  frente a  $0,82 \pm 6,04$ ;  $p < 0,05$ ) y casi estadísticamente significativa en el grupo

TABLA 1. Diferencias en las complicaciones ateroscleróticas según el tipo de tratamiento

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	Grupo E	Total
Infarto antiguo	32,1% (26)	43,4%* (86)	45,3%* (48)	22,1% (32)	17,0% (23)	32,3% (215)
<i>Bypass</i>	16,0% (13)	9,6% (19)	4,7% (5)	6,2% (9)	17,8% (24)	10,7% (71)
Angioplastia	22,2% (18)	17,75% (35)	28,3%* (30)	14,5% (21)	25,9% (35)	20,9% (139)
Angina estable	7,4% (6)	12,6% (25)	26,4%* (28)	26,9%* (39)	19,3%* (26)	18,6% (124)
Infarto agudo con onda Q	11,1% (9)	14,6%* (29)	3,8%* (4)	17,2%* (25)	8,9% (12)	11,9% (79)
Infarto agudo sin onda Q	6,2% (5)	3,0% (6)	11,3%* (12)	4,8% (7)	4,4% (6)	5,4% (36)
Angina inestable	7,4% (6)	10,1% (20)	20,8%* (22)	32,4%* (47)	9,6% (13)	16,2% (108)
N.º de antecedentes coronarios por paciente	1,02	1,11	1,41	1,24	1,03	1,16
Accidente cerebrovascular	7,4% (6)	8,0% (16)	6,6% (7)	3,4% (5)	8,1% (11)	6,8% (45)
Vasculopatía periférica	3,7% (3)	5,0% (10)	6,6% (7)	1,4% (2)	5,2% (7)	4,4% (29)

\* $p < 0,05$  frente a grupo A (ANOVA).

**TABLA 2. Diferencias en el perfil de factores de riesgo según el tipo de tratamiento**

	Grupo A (n = 81)	Grupo B (n = 198)	Grupo C (n = 106)	Grupo D (n = 145)	Grupo E (n = 135)	Total (n = 665)
Edad (años)	52,5 ± 12,5	65,1 ± 11,2 <sup>a</sup>	66,9 ± 11,1 <sup>a</sup>	64,9 ± 14,2 <sup>a</sup>	62,5 ± 11,8 <sup>a</sup>	68 ± 12
Moda	54	66	68	63	63	66
Rango	25-84	32-87	29-91	26-89	27-88	25-91
Sexo mujer	22,2% <sup>b</sup>	26,3%	28,3%	27,6%	29,6%	27,1%
Diabetes mellitus	12,3%	36,4% <sup>a</sup>	24,5% <sup>a</sup>	19,3%	27,4% <sup>a</sup>	26,0%
Hipertensión arterial	17,3%	57,9% <sup>a</sup>	54,4% <sup>a</sup>	37,2%	43,7% <sup>a</sup>	45,0%
Dislipemia	25,9%	26,8%	37,7% <sup>a</sup>	25,5%	68,1% <sup>a</sup>	36,5%
Fumador	45,7% <sup>b</sup>	18,2%	16,0%	23,4%	25,9%	23,9%
Ex fumador	16,8%	31,9% <sup>a</sup>	37,5% <sup>a</sup>	23,7%	43,7% <sup>a</sup>	31,6%
Antecedentes familiares	22,2%	25,3%	19,8%	11,0% <sup>a</sup>	31,1% <sup>a</sup>	22,1%
Presión arterial sistólica	136 ± 21	149 ± 22 <sup>a</sup>	150 ± 23 <sup>a</sup>	138 ± 25	135 ± 22	139 ± 24
Presión arterial diastólica	86 ± 13	90 ± 13 <sup>a</sup>	88 ± 10 <sup>a</sup>	84 ± 12	86 ± 12	87 ± 13
Glucosa (mg/dl)	114,7 ± 33,7	123,4 ± 32,2 <sup>a</sup>	106,9 ± 23,4	111,3 ± 32,0	113,9 ± 36,5	113,1 ± 29,6
Colesterol total (mg/dl)	205 ± 41	223 ± 36 <sup>a</sup>	219 ± 42 <sup>a</sup>	206 ± 38	235 ± 45 <sup>a</sup>	219 ± 41
Triglicéridos (mg/dl)	128 ± 78	151 ± 137 <sup>a</sup>	140 ± 72	138 ± 72	146 ± 56 <sup>a</sup>	143 ± 81
cLDL (mg/dl)	128,5 ± 32,2	145,0 ± 33,5 <sup>a</sup>	139,1 ± 43,2	129,2 ± 33,6	157,8 ± 45,3 <sup>a</sup>	141,1 ± 35,4
cHDL (mg/dl)	45,7 ± 12,5	43,4 ± 12,2	55,4 ± 16,6 <sup>a</sup>	46,0 ± 11,8	44,6 ± 11,5	46,4 ± 12,4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,8 ± 3,4	27,9 ± 3,5 <sup>a</sup>	28,0 ± 4,0 <sup>a</sup>	27,3 ± 4,0	28,9 ± 3,2 <sup>a</sup>	27,4 ± 3,7
N.º de factores de riesgo	2,14 ± 0,89	2,74 ± 0,79 <sup>a</sup>	2,35 ± 0,75	2,17 ± 0,91	3,45 ± 0,70 <sup>a</sup>	2,57 ± 0,81

<sup>a</sup>p < 0,05 frente a grupo A (ANOVA). <sup>b</sup>p < 0,05 frente a grupos B-E. (ANOVA).

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; N.º factores de riesgo: sexo varón o menopausia, edad, tabaquismo activo o ex fumador de < 10 años o durante más de 10 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e historia familiar coronaria prematura (varón < 55 años o mujer < 65 años) y obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>).

**TABLA 3. Fármacos incluidos en cada grupo terapéutico y dosis utilizada (intervalo terapéutico y media)**

<b>IECA</b>	
Enalapril (5-40 mg/día, 17,7 ± 5,1)	
Cilazapril (2,5-10 mg/día, 4,6 ± 1,1)	
Captopril (12,5-150 mg/día, 68,5 ± 21,3)	
Ramipril (2,5-10 mg/día, 4,3 ± 0,9)	
Quinapril (5-40 mg/día, 22,5 ± 6,2)	
<b>Antagonistas de los canales del calcio</b>	
Diltiacem (120-360 mg/día, 212,2 ± 30,5)	
Amlodipino (5-20 mg/día, 6,9 ± 0,8)	
Nifedipino (10-60 mg/día, 33,8 ± 7,1)	
<b>Bloqueadores beta</b>	
Atenolol (25-150 mg/día, 55,2 ± 10,2)	
Carvedilol (6,25-75 mg/día, 21,8 ± 6,8)	
Bisoprolol (2,5-10 mg/día, 5,1 ± 0,8)	
<b>Fármacos hipolipemiantes (estatinas, fibratos)</b>	
Simvastatina (10-40 mg/día, 13,6 ± 1,4)	
Pravastatina (10-40 mg/día, 16,3 ± 2,1)	
Fluvastatina (10-40 mg/día, 19,3 ± 3,7)	
Lovastatina (10-40 mg/día, 18,8 ± 3,4)	
Atorvastatina (10-40 mg/día, 12,3 ± 1,1)	
Cerivastatina (0,1-0,4 mg/día, 0,27 ± 0,09)	
Gemfibrocilo (300-1.800 mg/día, 786 ± 91)	

con terapia hipolipemiente (2,08 ± 5,28 frente a 0,82 ± 6,04; p = 0,08). En los grupos con antagonistas del calcio y bloqueadores beta las diferencias no fueron significativas (p > 0,10). Respecto a la dilatación inde-

pendiente del endotelio (DMN), no encontramos diferencias significativas entre los grupos. El diámetro arterial braquial y el incremento de velocidad de flujo fueron superiores en todos los grupos de tratamiento frente al grupo control, y la velocidad de flujo fue más elevada, además, en los grupos tratados con antagonistas del calcio y bloqueadores beta frente a los tratados con IECA o estatinas (tabla 4).

Aunque la DMF es una variable continua y cualquier punto de corte es artificioso, nos propusimos por interés práctico buscar un corte que se relacionase con un mayor riesgo coronario. Éste, en teoría, constituiría el objetivo de prevención a cumplir. Hasta el momento, la escala de riesgo de Framingham, obtenida como la puntuación suma según el perfil de factores de riesgo, es la mejor cuantificación del riesgo coronario en pacientes no ateroscleróticos<sup>17</sup>. Nuestro grupo<sup>30,31</sup> había analizado una muestra amplia de pacientes no coronarios con diferentes factores de riesgo, encontrando una correlación significativa de la escala de Framingham con la DMF, lo que sugería su validez como índice de riesgo cardiovascular. Según las tablas de Framingham, un valor mayor de 21 puntos corresponde a un riesgo coronario ≥ 20% a 10 años, considerado moderado-alto (equivalente al de un enfermo coronario estable)<sup>17,32</sup>. Éste se extrapolaba con una DMF del 4% (fig. 1) y nos pareció lógico establecerlo como punto de corte de riesgo coronario. Otro argumento para establecer este punto fue que otros grupos, como el de Schroeder et al<sup>33</sup>, encontraron un valor similar de

**TABLA 4. Diferencias en los parámetros relacionados con la dilatación mediada por flujo según el tratamiento seguido**

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	Grupo E
DMF	0,82 ± 6,04	3,42 ± 6,01 <sup>a</sup>	1,75 ± 5,51	1,21 ± 5,44	2,08 ± 5,28 <sup>a</sup>
DMN	7,9 ± 1,1	8,3 ± 1,5	8,2 ± 1,4	7,5 ± 1,6	8,1 ± 1,3
D. braquial	3,51 ± 0,65	3,92 ± 0,69 <sup>a</sup>	4,10 ± 0,71 <sup>a</sup>	4,04 ± 0,69 <sup>a</sup>	3,88 ± 0,62 <sup>a</sup>
Δ velocidad de flujo	107 ± 59	166 ± 124 <sup>a</sup>	214 ± 199 <sup>a,b</sup>	228 ± 215 <sup>a,b</sup>	148 ± 126 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>p < 0,05 frente a Grupo A (ANOVA). <sup>b</sup>p < 0,05 frente a grupos B y E (ANOVA).

D. braquial: diámetro de arteria braquial; Δ velocidad de flujo: incremento de la velocidad de flujo con hiperemia; DMF: dilatación mediada por flujo; DMN: dilatación mediada por nitroglicerina.

**TABLA 5. Datos obtenidos por análisis de regresión lineal múltiple de los predictores independientes del grado de dilatación medida por flujo**

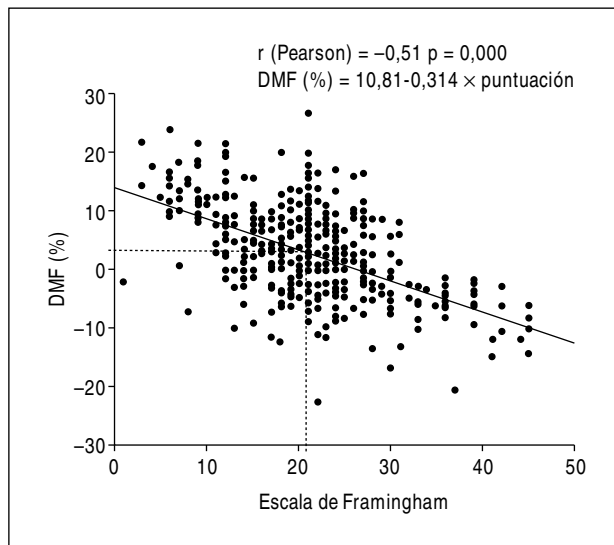
Variables del modelo	Coefficientes no estandarizados (B)	Coefficientes estandarizados (β)	p
(Constante)	10,323		0,007
Edad	-0,128	-0,208	0,001
Fumador	-2,874	-0,124	0,021
HTA	-2,151	-0,133	0,015
Sexo mujer	3,564	0,222	0,015
Menopausia	-5,802	-0,359	0,000
Dislipemia	-0,909	-0,055	0,339
Diabetes	-0,404	-0,045	0,385
IMC	0,0135	-0,016	0,748
IECA	2,565	0,116	0,039
Estatinas	3,452	0,167	0,010
Antagonistas del calcio	-0,517	0,021	0,708
Bloqueadores beta	-1,693	-0,080	0,173

HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

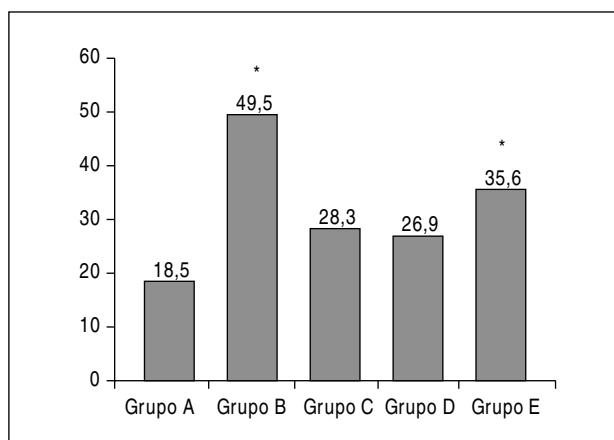
DMF < 4,5% predictor de EC en pacientes con sospecha clínica remitidos a coronariografía. Al analizar el porcentaje de pacientes que conseguían una DMF > 4% encontramos que tanto el grupo B (n = 98; 49,5%) como el grupo E (n = 48; 35,6%) superaron significativamente el objetivo por encima del grupo A (n = 15; 18,5%; p < 0,05), al contrario que los pacientes de los grupos C (n = 30; 28,3%) y D (n = 39; 26,9%) (p > 0,05) (fig. 2).

**Predictores independientes del grado de función endotelial**

Analizamos mediante regresión lineal múltiple los predictores del grado de DMF, incluyendo en el modelo de análisis, además del tratamiento, el perfil de factores de riesgo que indudablemente influye en el grado de función endotelial (tabla 5). Encontramos que los tratamientos con IECA (β = 0,116; p = 0,039) y estatinas (β = 0,167; p = 0,010) constituían predictores independientes del grado de función endotelial. Mediante regresión logística múltiple analizamos los predictores de una DMF > 4%, incluyendo las mismas



**Fig. 1.** Correlación de la escala de riesgo de Framingham y la DMF. El grado de función endotelial valorado por DMF (%), equivalente a un riesgo coronario a 10 años mayor del 20%, (puntuación ≥ 21) es aproximadamente del 4%.



**Fig. 2.** Porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de prevención DMF > 4%. \*p < 0,05 frente al grupo A.

variables que en el modelo previo (tabla 6). El tratamiento con IECA aumentaba la probabilidad de normalizar la función endotelial (DMF > 4%) en un

**TABLA 6. Análisis de regresión logística multivariante. Predictores de riesgo de alcanzar una mejoría de la dilatación mediada por flujo mayor del 4%**

Variables del modelo	p	RR	IC del 95% para riesgo relativo	
			Inferior	Superior
Sexo varón	0,5643	0,7580	0,2955	1,9443
Edad	0,0003	0,9544	0,9306	0,9788
Menopausia	0,6059	0,7708	0,2867	2,0720
Dislipemia	0,9595	0,9850	0,5483	1,7692
Fumador	0,1008	0,5265	0,2447	1,1328
Diabetes	0,8252	0,7749	0,5810	1,0334
HTA	0,0699	0,6116	0,3594	1,0409
Antecedentes familiares	0,5756	0,8733	0,5434	1,4034
IMC	0,3946	0,9797	0,9345	1,0271
Bloqueadores beta	0,1957	0,7649	0,1626	1,3191
Antagonistas del calcio	0,9327	1,0366	0,4505	2,3851
IECA	0,0145	1,6321	1,1271	3,4280
Estatinas	0,0109	2,8927	1,2769	6,5529
Constante	0,022	4,2697	1,3974	9,3365

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

63,21% (*odds ratio* [OR] = 1,63; IC del 95%, 1,13-3,4; p = 0,0145) y los fármacos hipolipemiantes en un 189,27% (OR = 2,89; IC del 95%, 1,28-6,55; p = 0,0109). Otros predictores independientes del grado de función endotelial fueron la edad ( $\beta = -0,208$ ; p = 0,01), el hábito tabáquico ( $\beta = -0,124$ ; p = 0,021), la hipertensión arterial ( $\beta = -0,133$ ; p = 0,015), el sexo femenino ( $\beta = 0,222$ ; p = 0,015) y la menopausia ( $\beta = -0,359$ ; p = 0,000). Sin embargo, sólo la edad (OR = 0,95; IC del 95%, 0,9306-0,9788; p = 0,0003), aparte de los tratamientos indicados, fue un predictor independiente de una DMF > 4%.

## DISCUSIÓN

Conocer el estado de la función endotelial podría constituir un arma interesante en el tratamiento del enfermo coronario en la práctica clínica. Se estudia por técnicas invasivas que valoran la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina<sup>5,6</sup>. Se han propuesto técnicas alternativas que valoran la vasodilatación arterial periférica con estímulos, como el *shear stress* hiperémico o el frío, que se supone mediada por el endotelio. Esta suposición se basa en la alteración demostrada en situaciones de riesgo cardiovascular y su correlación con las mediciones por técnicas invasivas<sup>24</sup>. Sin embargo, desconocemos los mecanismos que median la DMF y si realmente medimos el estado del endotelio. Existen canales de potasio activados por calcio que se abren en respuesta al *shear stress* hiperpolarizando la célula endotelial y activando por calcio la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS)<sup>34-36</sup>. En ratas con déficit

de eNOS, la DMF se mantiene normal por prostanoïdes derivados del endotelio y se altera con indometacina<sup>37</sup>. Dada la amplia bibliografía que considera la DMF dependiente del endotelio, decidimos utilizarla como método de aproximación al estado de la función endotelial.

## Comentario a los resultados

Los datos encontrados sobre el efecto del tratamiento en la DMF son compatibles con los de la bibliografía. El efecto neutro de los antagonistas del calcio sobre la función endotelial confirma los resultados del estudio BANFF<sup>38</sup> y podría explicar que, a las dosis habituales, no consiguen demostrar una disminución de los acontecimientos coronarios a pesar de frenar aparentemente la progresión aterosclerótica<sup>39-41</sup>. Si bien los bloqueadores beta parecen mejorar la función endotelial por sus efectos antihipertensivos directos<sup>42</sup>, bloqueo alfaadrenérgico<sup>43</sup>, antioxidante<sup>44</sup> o mejorar directamente la función eNOS<sup>45</sup>, los datos aún son contradictorios e insuficientes<sup>46</sup>. En nuestro caso tampoco se confirma ningún efecto claro sobre la DMF. Con independencia de sus efectos sobre la DMF, en la actualidad es indiscutible la acción preventiva de los bloqueadores beta en relación con mecanismos independientes de su efecto sobre la función endotelial.

Los IECA sí han conseguido demostrar claros beneficios sobre la función endotelial<sup>21,38</sup>, así como una disminución de los acontecimientos coronarios<sup>20</sup>. A diferencia del estudio BANFF, y aunque no hemos llevado a cabo un análisis diferencial entre distintos IECA, el efecto favorable parece presentarse de manera global en el grupo, a pesar de que se han publicado resultados dispares de la acción de los IECA sobre la función endotelial. Es posible que ésta dependa de su liposolubilidad, dando lugar a diferentes bloqueos de la ECA tisular<sup>21,38</sup>. Nuestros resultados sugieren que, en la población heterogénea global con EC, los IECA como grupo ofrecen un efecto beneficioso sobre la DMF. Esto podría concordar con la presencia de resultados clínicos favorables en ensayos aleatorios con diferentes IECA en pacientes con infarto de miocardio previo<sup>47,48</sup>.

Los hipolipemiantes, sobre todo las estatinas, han demostrado ampliamente<sup>18,19</sup> mejorar el pronóstico en pacientes coronarios, y constituyen la piedra angular de las medidas de prevención secundaria. Han demostrado un efecto normalizador de la función endotelial en pacientes con hipercolesterolemia<sup>49,50</sup> y con enfermedad coronaria con o sin hipercolesterolemia<sup>51</sup>. Incluso un estudio reciente con pravastatina (RECIFE)<sup>22</sup> en pacientes coronarios agudos demuestra un beneficio a corto plazo en la DMF, paralelamente al efecto sobre los lípidos, los factores hemostáticos y las concentraciones de endotelina. Asimismo, concuer-

da con los efectos beneficiosos demostrados en pacientes tratados de manera temprana con dosis elevadas de estatinas<sup>52</sup> tras presentar un síndrome coronario agudo. Casi un tercio de nuestros pacientes presentaban EC aguda de menos de 2 semanas de evolución y, al contrario que el estudio RECIFE, que evaluó la DMF a las 6 semanas, encontramos un efecto beneficioso más temprano con IECA o estatinas, independientemente de sus efectos antihipertensivos o hipolipemiantes tardíos. En el análisis univariante, las estatinas conseguían un efecto normalizador menos potente que los IECA en la DMF; al ajustarlo por otras variables, el tratamiento hipolipemiante demostró un efecto beneficioso independiente. Sabemos, según datos del estudio JADE, que en España sólo el 14,7% de los pacientes coronarios presentaban concentraciones adecuadas de cLDL<sup>53</sup>. Existe una baja indicación de fármacos hipolipemiantes, y cuando se instauran, raramente se alcanzan los objetivos terapéuticos. Nuestros datos indican que las cifras de colesterol total (235 mg/dl) y LDL (158 mg/dl) en el grupo de tratamiento hipolipemiante eran superiores a las del resto de los grupos. Según los resultados de los ensayos CARE<sup>18</sup> y LIPID<sup>19</sup>, sabemos que para conseguir un descenso significativo en el riesgo cardiovascular debemos iniciar el tratamiento con estatinas ante valores de cLDL de 130 mg/dl. Aparte de estos parámetros, adoptados de modo general por todos los programas de prevención secundaria<sup>32,54,55</sup>, no disponemos de otros instrumentos para dirigir las medidas preventivas. Un paso adelante para optimizar las medidas preventivas podría ser una aproximación al riesgo individual valorando la función endotelial.

### Limitaciones del estudio

La disfunción endotelial se ha relacionado con el desarrollo de EC y sería un parámetro lógico que podría dirigir las medidas preventivas. Sin embargo, aunque recientes estudios reducidos parecen confirmar que la disfunción endotelial coronaria valorada por técnicas invasivas puede constituir un predictor de complicaciones cardiovasculares<sup>15,16</sup>, en la actualidad no existen datos que confirmen que la disfunción endotelial periférica, valorada como DMF, sea un indicador de riesgo. No podemos concluir que un tratamiento que mejore la DMF prediga un mejor pronóstico hasta conocer los resultados de estudios en marcha que confirmen el papel pronóstico de este parámetro.

Otra limitación con la que nos encontramos es la heterogeneidad obligada que tiene toda muestra amplia de pacientes coronarios, con diferencias en la intensidad de la enfermedad aterosclerótica y el perfil de riesgo, que limitan la comparación entre grupos. Para comparar las diferencias en la DMF según el tratamiento debería conocerse la situación basal. Sin embargo, nuestro estudio sólo pretende conocer el re-

sultado de las medidas terapéuticas iniciadas por los cardiólogos sobre la DMF en la práctica clínica. Dadas la amplia gama de fármacos usados en la práctica y la heterogeneidad clínica del enfermo coronario, necesitábamos una muestra muy amplia de pacientes. Resultaba éticamente imposible suspender el tratamiento que seguían por indicación de su médico para valorar la DMF basal y, con posterioridad, reiniciarlo. Sabemos que, globalmente, los enfermos coronarios presentan una disfunción endotelial de grado similar, con independencia de la situación clínica del paciente. De hecho, pacientes ateroscleróticos coronarios y pacientes con angina sin lesiones coronarias presentan grados similares de disfunción endotelial<sup>56</sup>. Además, corregimos este sesgo mediante análisis multivariante ajustando el efecto del tratamiento con el perfil de factores de riesgo, que sí parece relacionarse con el grado de disfunción endotelial basal<sup>31</sup>. Por ello, creemos que estas limitaciones metodológicas sólo restan parcialmente validez y nunca interés a nuestros resultados. Además, los pacientes en tratamiento farmacológico, especialmente con IECA, antagonistas del calcio y estatinas, presentaban un mayor número de acontecimientos cardíacos previos y un perfil de factores de riesgo más adverso que el grupo control, lo que confirmaría aún más su efecto beneficioso. Aunque en el análisis univariante el efecto de IECA sobre la función endotelial fue superior al del tratamiento con estatinas y claramente superior a los otros 2 grupos de tratamiento y control, al ajustar con el nivel de riesgo, el beneficio adjudicable al tratamiento con IECA existía, pero era inferior al obtenido con terapia hipolipemiante. Por último, el estímulo vasodilatador es el aumento de la velocidad de flujo, y éste fue superior en los pacientes que seguían tratamiento con bloqueadores beta o antagonistas del calcio, lo que confirma aún más las diferencias encontradas en la DMF a favor de los IECA y las estatinas.

Otra limitación es la variabilidad en los resultados obtenidos en la DMF. Los valores de la DMF y la DMN en nuestra muestra pueden revelar diferencias en valor absoluto con las presentadas por otros autores. Esto se puede explicar por los diferentes intervalos de isquemia de 3-5 min, las dosis de nitroglicerina administrada (200-800 µg) y el tiempo hasta la recogida de las imágenes tras la hiperemia o nitroglicerina<sup>57</sup>, según algunos estudios. Además, las muestras de pacientes pueden ser heterogéneas entre las distintas publicaciones y la mayoría incluye a pacientes de menor riesgo que la nuestra. Esta variabilidad explicaría la ausencia de puntos de corte para considerar la DMF patológica, por lo que derivamos una valor del 4% basándonos en nuestra experiencia previa<sup>31</sup>. Además, ha obligado recientemente a la introducción de guías para su realización con el fin de intentar uniformizar los resultados<sup>29</sup>.

## Aportaciones del estudio

Hemos confirmado la posibilidad de aplicar, en la práctica clínica, una técnica de aproximación al estado de la función endotelial. Si bien los datos actuales no confirman la utilidad pronóstica de la DMF, es posible que en un futuro pueda ser un instrumento para el seguimiento de los enfermos coronarios. En este caso, nuestros datos indican su utilidad para controlar el efecto de las terapias empleadas.

## CONCLUSIÓN

El análisis de la DMF es una técnica factible y de control en el seguimiento de los enfermos coronarios. A pesar de las limitaciones comentadas, el tratamiento con IECA y estatinas es la medida farmacológica que más normaliza la DMF, en la práctica clínica, en los enfermos coronarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle of acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimure S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
- Roldan Schilling V, Marín Ortuno F, Pineda Rocamora J, Climent Paya VE, Martínez Martínez JG, Marco Vera P, et al. Marcadores de hipercoagulabilidad y daño endotelial en pacientes con disfunción sistólica de origen isquémico. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1155-60.
- Zeiber AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991;83:391-401.
- Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Bellini O, Ghio S, De Servi S, et al. Morphologic changes induced by acetylcholine infusion in normal and atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993;71:1382-90.
- 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;81:491-7.
- Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:844-50.
- Juanatey JR, Ezquerro EA, Vidal JV, Caro JL, Acuna JG, Maqueda IG. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:139-49.
- 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;24:471-6.
- Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, Hignite CE, Watanabe IS. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:529-33.
- Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction: potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992;85:1927-38.
- Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
- Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:635-41.
- Novo E, Balaguer J, Jiménez ME, Chaparro M, García Lledó A, Urgel C, et al. Relación de la función endotelial con la aparición de complicaciones coronarias agudas. *Rev Esp Cardiol* 1998;51 (Supl 5):79.
- Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow up in patients with small coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-54.
- Schachinger V, Britten MB, Zeiber AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. Framingham Heart Study. National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association. *Circulation* 1991;83:356-62.
- Sacks F, Pfeiffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients average cholesterol events (The CARE Study). *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- 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; 339:1349-57.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators: effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Mancini GBJ, 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: the TREND study. *Circulation* 1996;94: 258-65.
- Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Théroux 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: 3227-33.
- 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;340:1111-5.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
- Furberg CD, Byington RP, Crouse JR, Espeland MA. Pravastatin, lipids, and major coronary events. *Am J Cardiol* 1994;73: 1133-4.
- Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97: 1195-206.
- The CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H. Differential effects of quinapril and enalapril of endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2842-8.
- Correti M, Anderson T, Benjamín E, Celermajer D, Charbonneau F, Creager M, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of



- endotelial-dependent flor-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
30. Novo E, Balaguer J, Jiménez ME, Chaparro M, García Lledó A, García Segovia J, et al. Determinant factors of endothelial function in a mediterranean population with a low prevalence of coronary artery disease [abstract]. *Eur Heart J* 1999;20:417.
  31. Novo E, Balaguer J, Jiménez ME, Chaparro M, García Lledó A, García Segovia J, et al. Determinant factors of endothelial function in a mediterranean population with a low prevalence of coronary arterial disease. *International Proceedings Division. Italy-MediMond: Monduzzi Editore*, 1999.
  32. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
  33. Schroeder S, Enderle M, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation as a screening test for coronary artery disease: Pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999;138:719-31.
  34. Cooke JP, Rossitch E, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest* 1991;88:1663-71.
  35. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K<sup>+</sup> current in endothelial cells. *Nature* 1988;331:168-70.
  36. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries *in vivo*. *Circulation* 1995;91:1314-9.
  37. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Connetta JA, Shesely EG, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice. *Cir Res* 1999;85:288-93.
  38. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:60-6.
  39. Lichtlen PR, Hugenholtz PG, Rafflenbeul W, Hecker H, Jost S, Deckers JW. INTACT Group Investigators. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the International Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy (INTACT). *Lancet* 1990;335:1109-13.
  40. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. PREVENT investigators. Effect of amlodipin on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000;102:1503-10.
  41. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancía G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel
  42. Von Zur Muhlen B, Millgard J, Lind L. Divergent effect of different beta-blocking agents on endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm. *Blood Press* 2000;9:287-92.
  43. Julios BK, Vassalli G, Mandinov L, Hess OM. Alpha-adrenoceptor blockade exercise-induced vasoconstriction of stenotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1499-505.
  44. Yue TL, Wang X, Gu JL, Ruffolo RR Jr, Feuerstein GZ. Carvedilol prevents low-density lipoprotein enhanced monocyte adhesion to endothelial cells by inhibition of LDL oxidation. *Eur J Pharmacol* 1995;29:585-91.
  45. Ritter JM. Nebivolol: endothelium-mediated-vasodilating effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38(Suppl 3):S13-6.
  46. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002;62:265-84.
  47. Pfeffer MA. ACE inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:118-20.
  48. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, Pouleur H, Alem D, Kostis J, et al. Effects of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992;340:1173-8.
  49. Stroes ES, Koomans HA, De Bruin TW, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995;346:467-71.
  50. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 moth. *Circulation* 1997;95:1126-31.
  51. 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 patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
  52. Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
  53. Gómez J, Martínez J, Babín F, Montoya T, Espejo J. Jornada de Análisis de Dislipemias en España (Estudio JADE). *Clin Drug Invest* 2000;19:131-3.
  54. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Aterosclerosis. *Clin Invest Aterosclerosis* 2000;1:12.
  55. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1329-445.
  56. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nobel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989;79:1235-41.
  57. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997;78:22-7.