

## Determinación no invasiva del efecto de atorvastatina en la microvasculatura coronaria y la función endotelial periférica de pacientes dislipémicos

Juan P. Tomás<sup>a</sup>, José L. Moya<sup>a</sup>, Raquel Campuzano<sup>a</sup>, Vivencio Barrios<sup>a</sup>, Alicia Megías<sup>a</sup>, Soledad Ruiz<sup>a</sup>, Paz Catalán<sup>a</sup>, Manuel Alonso Recarte<sup>a</sup> y Alfonso Muriel<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Enfermedades del Corazón. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

<sup>b</sup>Unidad de Bioestadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

**Introducción y objetivos.** La monitorización del efecto de las estatinas se ha estudiado fundamentalmente en el ámbito arterial periférico. Es posible estudiar la microcirculación coronaria mediante la evaluación de la reserva coronaria (RC) con ecocardiografía transtorácica. El objetivo del estudio fue evaluar, de forma no invasiva, el efecto de atorvastatina en la función endotelial periférica y la microvasculatura coronaria en pacientes dislipémicos.

**Pacientes y método.** Se incluyó a 21 pacientes dislipémicos sin antecedentes de aterosclerosis clínica (edad,  $64,9 \pm 11$  años; mujeres, 61,9%). Se valoraron, basalmente y a los 3 meses de tratamiento con 20 mg/día de atorvastatina, el perfil lipídico, el grosor mediointimal (GMI) carotídeo, la vasodilatación dependiente del endotelio (VDE) y la reserva coronaria (RC) de la arteria descendente anterior (DA). Los estudios se realizaron con ecocardiografía.

**Resultados.** Simultáneamente con la mejoría del perfil lipídico se apreció un incremento del 43% de la VDE (el  $4,3 \pm 4,4\%$  frente al  $6,2 \pm 3,8\%$ ;  $p = 0,07$ ) y un 25% de mejoría de la RC ( $2,5 \pm 0,6$  frente a  $3,1 \pm 0,8$ ;  $p = 0,002$ ). El incremento de la VDE se correlacionaba con la edad ( $r = -0,60$ ;  $p = 0,004$ ), el GMI carotídeo ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,029$ ), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) basal ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,05$ ) y con la VDE basal ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,002$ ). El incremento de la RC se correlacionaba con el cLDL final ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,04$ ).

**Conclusiones.** El tratamiento a corto plazo con atorvastatina mejora no sólo el perfil lipídico, sino también la función microvascular coronaria y la vasodilatación periférica dependiente del endotelio. Es posible su monitorización de manera no invasiva con ecocardiografía.

**Palabras clave:** Endotelio. Microcirculación. Hipercolesterolemia.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 903-5

Correspondencia: Dr. J.L. Moya Mur.  
Laboratorio de Ecocardiografía. Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: jmoya.hrc@salud.madrid.org

Recibido el 27 de enero de 2004.  
Aceptado para su publicación el 15 de junio de 2004.

### Noninvasive Assessment of the Effect of Atorvastatin on Coronary Microvasculature and Endothelial Function in Patients With Dyslipidemia

**Introduction and objectives.** The effect of statins has been monitored mainly in peripheral arteries. It is now possible to study coronary microcirculation by analyzing coronary reserve with transthoracic echocardiography. The aim of this study was to use this noninvasive technique to evaluate the effect of atorvastatin on peripheral endothelial function and on the coronary microvasculature in patients with dyslipidemia.

**Patients and method.** We included 21 patients with dyslipidemia but no clinical antecedents of atherosclerosis. Mean (SD) age was 64.9 (11) years, and women made up 61.9% of the group. All patients were treated with 20 mg atorvastatin during 3 months. Lipid profile, carotid intima-media thickness, endothelium-dependent vasodilation and coronary flow reserve were determined at baseline and at the end of treatment. All studies were performed with echocardiographic techniques.

**Results.** Together with improvements in the lipid profile, we found a 43% increase in endothelium-dependent vasodilation ( $4.3 [4.4]$  to  $6.2 [3.8]$ ;  $P=.07$ ) and a 25% increase in coronary flow reserve ( $2.5 [0.6]$  vs  $3.1 [0.8]$ ;  $P=.002$ ). The increase in endothelium-dependent vasodilation correlated with age ( $r=-0.60$ ;  $P=.004$ ), intima-media thickness ( $r=-0.47$ ;  $P=.029$ ), low-density lipoprotein level before treatment ( $r=-0.43$ ;  $P=.05$ ), and baseline endothelium-dependent vasodilation ( $r=-0.63$ ;  $P=.002$ ). The increase in coronary flow reserve correlated with low-density lipoprotein level after treatment ( $r=-0.51$ ;  $P=.04$ ).

**Conclusions.** Short-term treatment with atorvastatin improved the lipid profile, coronary microvascular function and endothelium-dependent vasodilation in the peripheral circulation. The noninvasive assessment of coronary reserve is feasible with transthoracic echocardiography.

**Key words:** Endothelial function. Coronary microcirculation. Hypercholesterolemia.

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

**ABREVIATURAS**

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II.  
 DA: descendente anterior.  
 Disf. E: disfunción endotelial.  
 GMI: grosor mediointimal.  
 RC: reserva coronaria.  
 VDE: vasodilatación dependiente del endotelio o dilatación mediada por flujo.

**INTRODUCCIÓN**

El endotelio es una monocapa de células altamente especializadas que secreta diversas sustancias que intervienen en el mantenimiento de la hemostasia vascular<sup>1</sup>.

El término disfunción endotelial (Disf. E) hace referencia a cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de las funciones reguladoras que éste realiza y se considera la causa principal del desarrollo y la progresión del proceso aterosclerótico<sup>2</sup>. Es probable que el estado de la función endotelial pueda reflejar la propensión de un individuo a desarrollar enfermedad aterosclerótica clínica<sup>3</sup>. Está aceptado que la Disf. E se produce en respuesta a la presencia de factores de riesgo coronario<sup>4</sup>, fundamentalmente a los valores anormales de lípidos circulantes, que se asocian a la producción de radicales libres y a la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico<sup>5-7</sup>. Los factores de riesgo no sólo ocasionan disfunción de los grandes vasos, sino también de la microcirculación tanto coronaria como periférica, es decir, que la Disf. E representa un desorden sistémico que afecta a la vasculatura en general<sup>8,9</sup>. Habitualmente se utiliza la alteración de la vasorreactividad dependiente de endotelio como sinónimo de Disf. E<sup>10</sup>. Cuando la dilatación vascular se produce en respuesta a agentes que estimulan la secreción de óxido nítrico, se designa como vasodilatación dependiente del endotelio (VDE), mientras que la respuesta a relajantes directos del músculo liso vascular se denomina vasodilatación no dependiente de endotelio.

Esta alteración de la función endotelial es reversible farmacológicamente y hay estudios que han demostrado que el tratamiento hipolipemiante con estatinas mejora la Disf. E en pacientes hipercolesterolémicos con y sin enfermedad coronaria<sup>11-14</sup>. En los últimos años han surgido diversas técnicas no invasivas para la evaluación de la función endotelial coronaria y periférica. Entre ellas, se encuentran las realizadas con ecocardiografía Doppler y que consisten fundamentalmente en detectar las alteraciones de la vasorreactividad arterial ante distintos estímulos fisiológicos y farmacológicos<sup>15,16</sup>.

El objetivo principal del presente estudio fue evaluar de manera no invasiva el efecto a corto plazo del tratamiento con atorvastatina en la respuesta vasodilatadora a nivel vascular periférico y de la microcirculación coronaria en pacientes dislipémicos sin enfermedad aterosclerótica clínica manifiesta. El objetivo secundario fue evaluar la presencia de posibles factores predictores de una mejor respuesta al tratamiento.

**PACIENTES Y MÉTODO**

Se incluyó en el estudio a 21 pacientes dislipémicos sin diagnóstico clínico ni sospecha de enfermedad aterosclerótica. La edad media de los pacientes fue de  $64,9 \pm 1$  años con un porcentaje de mujeres del 61,9%. Las características basales de la población se exponen en la tabla 1.

Se definió como dislipémico al paciente con un colesterol total mayor de 250 mg/dl o colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mayor de 160 mg/dl. Los pacientes no habían recibido tratamiento hipolipemiante en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio. Se consideró hipertenso al paciente diagnosticado como tal, con una presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg o que había recibido tratamiento antihipertensivo en los últimos 3 meses. Para definir a los pacientes diabéticos se utilizaron los criterios de la American Diabetes Association 2002 (glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl en más de 2 determinaciones). Se consideró fumador al sujeto que había consumido cualquier cantidad de tabaco en el último mes.

La presencia de enfermedad aterosclerótica se descartó mediante una anamnesis cuidadosa y una exploración física detallada. Se excluyó a cualquier paciente

**TABLA 1. Características basales de los pacientes**

	Media $\pm$ desviación estándar
Edad (años)	64,9 $\pm$ 11,2
Colesterol total (mg/dl)	251,4 $\pm$ 39,3
cHDL (mg/dl)	52,7 $\pm$ 13,3
cLDL (mg/dl)	171,6 $\pm$ 32,3
Triglicéridos (mg/dl)	128,1 $\pm$ 56,3
PAS (mmHg)	135,2 $\pm$ 17,6
PAD (mmHg)	81,9 $\pm$ 7,1
Glucemia (mg/dl)	95,2 $\pm$ 12,7
Riesgo cardiovascular	19,7 $\pm$ 13,4
	<b>n (%)</b>
Sexo (mujer)	13 (61,9%)
Hipertensión	13 (61,9%)
Diabetes	2 (9,5%)
Tabaquismo	2 (9,5%)
Hipertrigliceridemia	3 (14,3%)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

con sintomatología dudosa que pudiera relacionarse con manifestaciones clínicas de aterosclerosis.

Se realizó un estudio basal ecocardiográfico con un equipo ATL HDI 5000 (Phillips, USA), en el cual se evaluó el grosor mediointimal (GMI) carotídeo, la función endotelial periférica en la arteria braquial y la reserva coronaria (RC) a nivel distal de la arteria descendente anterior (DA). Además, se obtuvo una muestra de sangre para realizar una analítica que incluyó perfil lipídico y glucemia. Después de la evaluación basal, se inició el tratamiento con 20 mg/día de atorvastatina durante 3 meses. No se modificó ningún otro tratamiento en ese período. Al finalizar el tratamiento se realizó la evaluación final que incluyó un estudio ecocardiográfico y analítico. Los estudios fueron realizados por el mismo ecocardiografista experto. El protocolo de los estudios basal y final fue el mismo. Consistió primeramente en un período de preparación del paciente que acudió en ayunas, sin haber fumado ni haber recibido su medicación habitual en las últimas 12 h. Las condiciones de temperatura de la sala de estudio se mantuvieron constantes. Todos los pacientes dieron su consentimiento escrito para el estudio.

### Estudio analítico

Una vez colocado el paciente en decúbito supino, se procedió a la canalización de una vía venosa y se obtuvo una analítica completa que incluyó glucemia y perfil lipídico. Tras dejar en reposo al paciente 10 min, se obtuvo una medición de la presión arterial basal y se procedió, en este orden, a la medición de los siguientes parámetros.

#### *Medición del GMI carotídeo*

Basándonos en los estudios clásicos de Pignoli et al<sup>17</sup> y Salonen y Salonen<sup>18</sup>, con el paciente en reposo y en decúbito supino, se realizó con un escáner la exploración de la arteria carótida derecha común con un transductor lineal de 12 MHz. Una vez optimizada la imagen, se localizó la bifurcación en la carótida interna y externa y se introdujo el zoom del ecocardiógrafo. Se procedió a la medición del GMI carotídeo entre la bifurcación y 1 cm proximal a ella. Para ello se midieron al menos 5 puntos en el segmento de estudio y se repitió la medición completa en 2 ocasiones. Se obtuvo así un valor de GMI medio de la carótida derecha común. Se repitió el procedimiento en la carótida izquierda y con ambos valores se obtuvo el valor medio carotídeo.

#### *Medición de la función endotelial en la arteria braquial*

Se siguió un protocolo similar al de las guías recientemente publicadas a tal efecto<sup>19</sup>. Se utilizó un trans-

ductor lineal de 12 MHz. Tras un período de 10 min de reposo en decúbito, se localizó la arteria braquial entre 3 y 5 cm por encima del pliegue cubital en un plano longitudinal, con un programa optimizado y constante de ganancia y profundidad. Una vez obtenida una imagen óptima, se mantuvo esta posición con un fijador externo adosado al brazo del paciente y se realizó una medición basal (que resulta de la media de 2 mediciones con al menos 5 puntos medidos en cada una de ellas) del diámetro arterial y de la velocidad del flujo por ella. Posteriormente, se colocó una compresión en el antebrazo de 300 mmHg durante 4 min. Al soltar la compresión se midió la hiperemia reactiva (cambio de la velocidad del flujo) y 1 min después, el nuevo diámetro y la velocidad de flujo de la arteria. El cambio porcentual entre el diámetro al soltar la compresión ( $D_2$ ) y el basal ( $D_1$ ) se denominó VDE

$$VDE = [(D_2 - D_1)/D_1] \cdot 100$$

Diez minutos después, cuando la arteria volvía a su situación basal, se administraban 300 g de nitroglicerina y 4 min después se observaba la nueva dilatación de la arteria. El cambio porcentual entre el diámetro tras la nitroglicerina ( $D_3$ ) y el basal ( $D_1$ ) se denominó vasodilatación independiente del endotelio o dependiente de la nitroglicerina. Así

$$VDNitro = [(D_3 - D_1)/D_1] \cdot 100$$

#### *Medición de la reserva coronaria con dipiridamol*

Inmediatamente después del estudio de función endotelial, se comenzó con el estudio de la RC<sup>20</sup>. La administración de nitritos, que se realizó en el estudio de función endotelial, asegura que las arterias epicárdicas estén con dilatación máxima durante todo el estudio. Al no modificarse la sección de la DA, el cociente de velocidades obtenido se puede extrapolar al cociente de flujos, aproximándose aún más a la RC real.

Tras colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo, se comenzó el estudio con una sonda de 5-8 MHz utilizando un plano de 4 cámaras apical, de manera que se registrara el ápex de ambos ventrículos y se apreciara el triángulo grasoso del surco interventricular, por donde discurre la DA. Se utilizó una frecuencia de pulso de 2.000 Hz, con el área de color centrada en el surco interventricular. Se apreció la DA como una pequeña estructura circular de color rojo que aparece en diástole. Es en este plano donde se analizó el flujo con Doppler pulsado. Se intentó conseguir la mejor alineación del Doppler con el flujo de la DA. No corregimos las determinaciones del Doppler pulsado por el ángulo entre ambos ejes. El estudio con Doppler pulsado se realizó en apnea postrespiratoria no forzada, y se anotó la velocidad pico. Para el estudio de la RC se determinó el flujo en la DA en situación basal y tras infundir

0,84 mg/kg de dipiridamol en 6 min. Se utilizó la medida promedio de 3 determinaciones. El cociente entre las velocidades diastólicas pico final y basal se consideró como la RC en la DA. En todos los casos se usaron ecopotenciadores (SonoVue®-Rovi) para homogeneizar los resultados.

La analítica, el GMI y la VDE se determinaron en todos los pacientes. La evaluación de la RC no se realizó en 6 pacientes. En 2 casos no se intentó por enfermedad bronquial asociada, en 2 casos se suspendió por un cuadro de hipotensión arterial y bradicardia tras los nitritos y la infusión de dipiridamol, y en los otros 2 casos los registros obtenidos no fueron de calidad.

### Análisis estadístico

Las características basales se presentan como media y desviación típica para las variables continuas, y frecuencia y porcentaje para las discretas. Se utilizó la prueba de la t de Student para los datos apareados para valorar el efecto de la atorvastatina en la VDE y en la RC. Se realizaron las correlaciones de Pearson para estudiar la relación entre variables continuas. Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple utilizando como variables dependientes el incremento de RC y de VDE. Las variables independientes en cada modelo se seleccionaron entre las variables clínicas que pudieran afectar a la VDE o la RC (edad, diabetes, tabaco) y las significativas en el análisis bivariado.

Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS 10.0. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Las cifras de colesterol total, cLDL y triglicéridos se redujeron en forma significativa (el 27,1, el 36,5 y el 24,2%, respectivamente) después del tratamiento con atorvastatina con respecto a las basales, mientras que el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) aumentó ligeramente (el 9,6%) (tabla 2).

El GMI no se modificó significativamente al final del seguimiento (de 0,972 a 0,943 mm;  $p = 0,41$ ) y se

TABLA 2. Comparación de medias basales y finales\*

	Basal	Final	p
Colesterol total (mg/dl)	251,4 ± 39,3	183,5 ± 25,6	0,001
cHDL (mg/dl)	52,7 ± 13,3	57,8 ± 12,8	0,330
cLDL (mg/dl)	171,6 ± 32,3	109,0 ± 24,6	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	128,1 ± 56,3	97,4 ± 36,4	0,009
GMI (mm)	0,972 ± 3,3	0,943 ± 2,7	0,417
VDE (%)	4,3 ± 4,4	6,17 ± 3,8	0,073
RC	2,5 ± 0,6	3,10 ± 0,8	0,002

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GMI: grosor mediointimal carotídeo; RC: reserva coronaria; VDE: vasodilatación dependiente del endotelio.

\*Prueba de la t de Student.

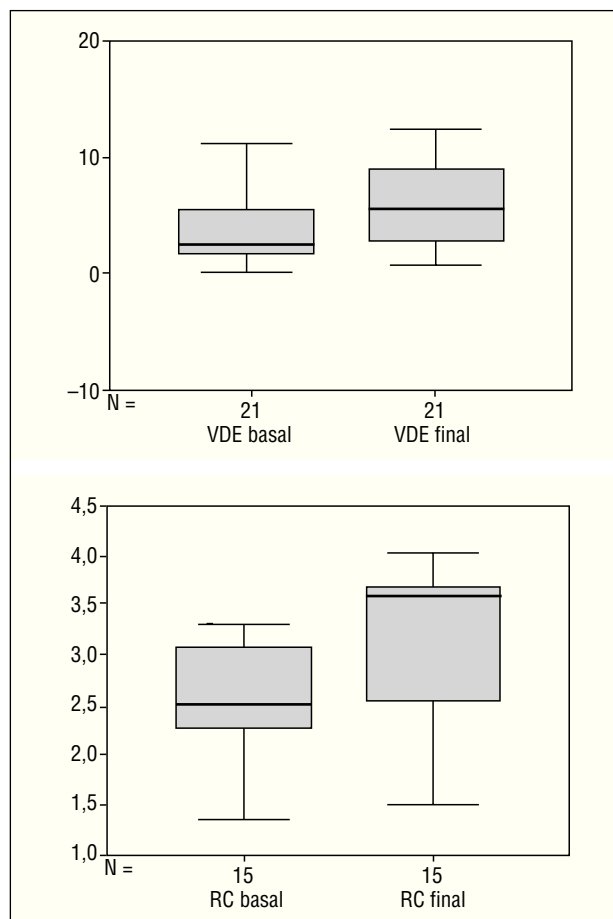


Fig. 1. Valores de reserva coronaria (RC) y de vasodilatación dependiente del endotelio (VDE) antes y después del tratamiento.

observó una buena correlación entre los estudios basal y final ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,001$ ).

Al analizar la VDE se observó un aumento del 43% con respecto a la basal (de  $4,3 \pm 4,4$  a  $6,2 \pm 3,8$ ) que no alcanzó significación estadística ( $p = 0,07$ ) (fig. 1). No se encontró correlación entre los estudios de la VDE basal y final ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,18$ ). La RC aumentó un 25% con respecto al basal a los 3 meses de seguimiento (de  $2,5 \pm 0,6$  a  $3,1 \pm 0,8$ ;  $p = 0,002$ ), lo que evidencia una buena correlación entre ambos estudios ( $r = 0,53$ ;  $p = 0,04$ ) (tabla 2).

El análisis de correlación entre la RC y la VDE basales, finales y sus incrementos mostró los siguientes resultados: RC y VDE basales:  $r = 0,11$ ,  $p = 0,60$ ; RC y VDE finales:  $r = 0,45$ ,  $p = 0,09$ ; incrementos de la VDE y la RC:  $r = -0,32$ ,  $p = 0,23$ . Los pacientes con VDE basal más elevado no incrementan su valor y sí lo hacen aquellos con VDE menor. Sin embargo, los pacientes incrementan su RC de forma homogénea, y en el estudio final tienden a correlacionarse los resultados de ambos estudios.

En el análisis bivariado se observó que el incremento de la VDE se correlacionaba significativamente y de

forma negativa con la edad, el GMI basal y el cLDL basal, de modo que mejoraba más la VDE en los pacientes más jóvenes, con menor GMI y menor cLDL basales. También se incrementaba la VDE en aquellos con menor VDE en el estudio inicial. El incremento de la RC sólo mostraba correlación negativa con el cLDL al final del tratamiento de manera que a menor cLDL final, mayor fue el incremento de la RC (tabla 3).

El análisis de regresión lineal múltiple mostró que variables clínicas como la diabetes y el consumo de tabaco no modificaban el resultado final. Al considerar el incremento de VDE, la VDE basal era la única variable que resultó significativa en el modelo final ( $B = -0,64$ ;  $p = 0,002$ ). Al considerar el incremento de RC, el cLDL final era la única variable que resultó significativa en el modelo final ( $B = -0,014$ ,  $p = 0,02$ )

## DISCUSIÓN

Estos resultados muestran que tras 3 meses de tratamiento con 20 mg/día de atorvastatina en pacientes dislipémicos sin aterosclerosis clínica, además de la mejoría del perfil lipídico, se apreció una mejoría significativa de la RC y una mejoría de la VDE, aunque esta última no alcanzó significación estadística. Como era de esperar, la medición del GMI no mostró modificación tras el tratamiento. El porcentaje de descenso de las cifras de colesterol y triglicéridos, así como el ligero ascenso del cHDL, fueron similares a los descritos en la literatura<sup>21</sup>.

El GMI es un marcador de aterosclerosis y se ha asociado a la prevalencia de enfermedad cardiovascular<sup>22,23</sup>. Es sabido que mínimas reducciones del GMI obtenidas con las estatinas pueden tener trascendencia en el pronóstico cardiovascular<sup>24</sup>. Sin embargo, nuestro estudio no se diseñó para evaluar el efecto de las estatinas en el GMI. Se utilizó la medición del GMI para determinar de manera no invasiva el grado de afección aterosclerótica de los pacientes<sup>25,26</sup>.

La evaluación de la VDE en la arteria braquial brinda información de la función endotelial arterial periférica<sup>16</sup>, que se encuentra deteriorada en los pacientes dislipémicos y con otros factores de riesgo<sup>27</sup>; se considera normal una VDE  $> 4,5\%$ <sup>19</sup>. El valor medio de la VDE de nuestra serie estuvo por debajo de ese valor ( $4,3 \pm 4,4$ ) y, aunque se incrementó un 43% tras el tratamiento con atorvastatina, no tuvo significación estadística. Probablemente este incremento sería significativo con un tamaño mayor de la muestra. La pobre correlación entre la VDE basal y la obtenida a los 3 meses del tratamiento indica que no todos los pacientes responden igualmente al tratamiento.

La hipercolesterolemia afecta a la respuesta vasodilatadora al dipiridamol (RC) en pacientes de alto riesgo con coronarias epicárdicas presumiblemente normales<sup>28,29</sup> debido a la presencia de anomalías

**TABLA 3. Correlación de los incrementos de la vasodilatación dependiente del endotelio (VDE) y la reserva coronaria (RC) tras el tratamiento con distintas variables\***

	Incremento VDE	Incremento RC
<b>Basales</b>		
Edad	$r = -0,60$ ; $p = 0,004$	$r = -0,05$ ; $p = \text{NS}$
GMI	$r = -0,47$ ; $p = 0,029$	$r = -0,15$ ; $p = \text{NS}$
RC	$r = 0,23$ ; $p = \text{NS}$	$r = -0,27$ ; $p = \text{NS}$
VDE	$r = -0,63$ ; $p = 0,02$	$r = 0,42$ ; $p = 0,1$
Colesterol	$r = -0,35$ ; $p = \text{NS}$	$r = -0,26$ ; $p = \text{NS}$
cLDL	$r = -0,43$ ; $p = 0,05$	$r = -0,32$ ; $p = \text{NS}$
cHDL	$r = -0,32$ ; $p = \text{NS}$	$r = 0,22$ ; $p = \text{NS}$
<b>Finales</b>		
Colesterol	$r = 0,20$ ; $p = \text{NS}$	$r = -0,45$ ; $p = \text{NS}$
cLDL	$r = 0,15$ ; $p = \text{NS}$	$r = -0,51$ ; $p = 0,04$
cHDL	$r = -0,25$ ; $p = \text{NS}$	$r = 0,16$ ; $p = \text{NS}$
<b>Incrementos</b>		
Colesterol	$r = -0,41$ ; $p = \text{NS}$	$r = 0,25$ ; $p = \text{NS}$
cLDL	$r = -0,37$ ; $p = \text{NS}$	$r = 0,25$ ; $p = \text{NS}$
cHDL	$r = -0,17$ ; $p = \text{NS}$	$r = 0,05$ ; $p = \text{NS}$
VDE	—	$r = -0,32$ ; $p = \text{NS}$
RC	$r = -0,32$ ; $p = \text{NS}$	—

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; GMI: grosor mediointimal carotídeo. RC: reserva coronaria; VDE: vasodilatación dependiente del endotelio.

\*Prueba de Spearman.

microvasculares en una etapa temprana de aterosclerosis<sup>30</sup>. La hipercolesterolemia produce inflamación y disfunción microvascular, y transforma el fenotipo antiinflamatorio en proinflamatorio<sup>31</sup>. La RC en sujetos normales es mayor a 3 y disminuye en pacientes con lesiones epicárdicas y en pacientes con daño microvascular. La RC obtenida en nuestros pacientes fue baja, de 2,5. Al no tener estudio coronariográfico no podemos excluir la presencia de lesiones epicárdicas, pero las características de nuestra muestra sugieren que el bajo valor de la RC dependería exclusivamente del daño microvascular. Al analizar la evolución de la RC después de 3 meses de tratamiento se observó una significativa mejoría del 25% con respecto al basal. La buena correlación entre los valores de RC basales y los obtenidos tras el tratamiento indican, a diferencia de lo que ocurre con la VDE, que la mayoría de los pacientes responde de forma homogénea al tratamiento.

El incremento de la VDE tras 3 meses de tratamiento con atorvastatina fue mayor en los pacientes de menor edad, menor GMI carotídeo y valores más bajos de cLDL basal, es decir, en aquellos con menos carga aterosclerótica basal. También fue mayor en los pacientes con menor VDE basal, es decir, con mayor daño endotelial funcional. Se ha descrito una correlación inversa entre las cifras de LDL basal y la relajación máxima a la acetilcolina en la arteria braquial de pacientes hipercolesterolémicos<sup>32</sup>.

El incremento en la RC no se correlaciona con la edad ni con el GMI; tampoco lo hace con los valores lipídicos basales. La RC aumenta más en los individuos en los que, tras el tratamiento, se consiguen menores valores finales de LDL. Resultados similares se obtuvieron en un estudio realizado en pacientes dislipémicos con angiografía coronaria normal en quienes se evaluaron los vasos de resistencia coronaria con acetilcolina intracoronaria y Doppler intracoronario tras 6 meses de tratamiento con pravastatina<sup>33</sup>. También existen evidencias de mejoría de la respuesta vasodilatadora de las arterias epicárdicas a la acetilcolina relacionado con el valor de cLDL obtenido al final del tratamiento<sup>34</sup>.

El incremento de la RC fue más significativo y homogéneo que el de la VDE. Para interpretar estos diferentes comportamientos habría que tener en cuenta las diferencias estructurales entre ambos lechos. La arteria braquial es una arteria de conducción y la RC valora la microvasculatura coronaria. Si bien ambos territorios son resistentes a la arteriosclerosis, la arteria braquial presenta un engrosamiento intimal como respuesta adaptativa<sup>35,36</sup>, mientras que la microcirculación no presenta alteración anatómica evidente. Además, a pesar de la asociación entre la Disf. E en braquial y la extensión de la enfermedad coronaria<sup>37</sup>, algunos estudios demostraron que existe una débil correlación entre la función endotelial de los territorios coronarios y braquial<sup>37,38</sup>, y precisamente la arteriosclerosis debilitaría esta correlación<sup>38</sup>. Se ha sugerido que existen variaciones entre los mecanismos de Disf. en ambos lechos vasculares<sup>39</sup> y diferencias en la magnitud de la respuesta vasodilatadora en la microcirculación y en las arterias de conducción<sup>40</sup>. Por último, hay que tener en cuenta el diferente método utilizado para valorar la respuesta al tratamiento. A nivel braquial, medimos la dilatación en una sola arteria, mientras que al analizar la RC tenemos en cuenta el aumento de flujo que se produce al dilatar toda la red microvascular dependiente de la DA. Es posible que se obtenga una respuesta mayor y más homogénea a nivel coronario debido a que la microvasculatura apenas tiene daño estructural que pueda limitar la respuesta vasodilatadora y a que la técnica de evaluación de la RC al analizar el incremento de flujo en toda la red microvascular será más sensible a los cambios que la valoración de la VDE braquial.

Con este trabajo no se ha podido establecer que haya una dependencia de la mejoría de la RC con el cLDL. Esto podría depender de efectos simultáneos de las estatinas en la pared vascular, teniendo en cuenta que la microcirculación sería el principal órgano diana de las propiedades antiinflamatorias de las estatinas<sup>41</sup>.

Hay que destacar la importancia de poder evaluar directamente y de manera no invasiva la RC sin tener que extrapolar los resultados obtenidos en el ámbito braquial, como sugieren diversos estudios.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La ausencia de angiografía coronaria imposibilita confirmar la ausencia de lesiones coronarias y comparar la medición de la RC con métodos invasivos ya estandarizados. No lo consideramos necesario dado el carácter no invasivo de nuestro estudio.

A diferencia de la VDE y del GMI, la RC no se puede determinar en todos los pacientes. Se debe excluir a los pacientes con enfermedad bronquial y con trastornos de la conducción auriculoventricular. Es conocido que en aproximadamente el 10% de los casos la calidad del registro no permite sacar conclusiones, incluso cuando se utilizan ecopotenciadores. En nuestro trabajo se tuvo que suspender el estudio en 2 pacientes por hipotensión y bradicardia debido a la carga vasodilatadora a la que estaban sometidos (nitritos más dipiridamol a dosis alta). Uno de los pacientes se recuperó con infusión de suero salino y el otro requirió atropina.

## CONCLUSIONES

El tratamiento a corto plazo con atorvastatina, además de ejercer un efecto beneficioso y significativo en el perfil lipídico, se asocia a una mejoría de la VDE periférica y de la RC en la microvasculatura coronaria. El incremento de la RC tras el tratamiento hipolipemiante es más marcado y homogéneo que el aumento de VDE de la arteria braquial y su mejoría está relacionada con el cLDL alcanzado al final del tratamiento. Por el contrario, el aumento de la VDE a corto plazo a nivel periférico es menos marcado y más heterogéneo y su mejoría depende de factores que indican un menor compromiso ateroesclerótico y un mayor daño endotelial basal. Hay que resaltar que ambas estimaciones pueden ser monitorizadas de manera no invasiva en el laboratorio de ecocardiografía. Los comportamientos de uno y otro lecho vascular tras el tratamiento hipolipemiante no son superponibles, lo que sugiere que se debe ser cauto a la hora de extrapolar los resultados del estudio periférico a la microvasculatura coronaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Badimón L, Martínez González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:17-26.
2. Nuñez-Cortés J, Agudo de Blas P, Álvarez Noves G, Álvarez-Sala Walther L, Álvarez Rodríguez Y. Patogenia de la arteriosclerosis. Posibilidades actual y futura del tratamiento hipolipemiante. *Rev Clin Esp* 2002;202:17-28.
3. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
4. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Moll Cell Cardiol* 1999;31:23-37.
5. Jiménez AM, Millás I, Farré J, García-Méndez A, Jiménez P, Arriero MM, et al. Efecto de la inhibición de la HMG-CoA re-

- ductasa sobre la proteína inductora de disfunción endotelial en conejos hipercolesterolémicos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1151-8.
6. Dayanikli F, Grambaw D, Muzil O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiges M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994;90:808-17.
  7. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic interventions. *Semin Thromb Hemost* 2000 26:529-37.
  8. Bottcher M, Madsen MM, Refsgaard J, Buus NH, Dorup I, Nielsen TT, et al. Peripheral flow response to transient arterial forearm occlusion does not reflect myocardial perfusion reserve. *Circulation* 2001;103:1109-14.
  9. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75(Suppl B):71-4.
  10. Sitges M. Evidencia y ficción sobre la función endotelial: ¿una nueva herramienta para el clínico? *Rev Esp Cardiol* 2003;56:121-3.
  11. 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;332:512-21.
  12. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE trial. *Circulation* 1999;99:3227-33.
  13. Iraculis E, Cequier A, Sabaté M, Pintó X, Gómez-Hospital JA, Mauri J, et al. Mejoría de la función endotelial al reducir las concentraciones lipídicas en pacientes con hipercolesterolemia y arterias coronarias normales. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:685-92.
  14. Luscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:234-40.
  15. Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002;89(5A):31C-43C.
  16. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003;145:943-51.
  17. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall. A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
  18. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991;229:225-31.
  19. Corretti M, Anderson T, Benjamin E, Celermajer D, Charbonneau F, Creager M, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
  20. Moya Mur JL, Guzmán G, Catalán P, Megías A, Ruiz S, Barrios V, et al. Rendimiento de la ecocardiografía transtorácica con sonda de alta frecuencia en el estudio de la descendente anterior. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:16-21.
  21. Karalis DG, Ross AM, Vacari RM, Zarren H, Scott R and the CHALLENGE Study Investigators. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidaemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;89:667-71.
  22. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1787-92.
  23. Mannami T, Konishi M, Baba I, Nishi N, Terao A. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 1997;28:518-25.
  24. Byington R. Review of carotid ultrasound trials of lipid-lowering agents. *Q J Cardiol* 1999;4(Suppl A):4-13.
  25. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides A, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-50.
  26. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(Suppl II):56-65.
  27. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Salido L, Guzmán G, Tomás JP, et al. Asociación de la disfunción endotelial y el grosor mediointimal carotídeo con los factores de riesgo coronario en pacientes sin evidencia clínica de aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:546-54.
  28. Pitkanen OP, Raitakari OT, Niinikoski H, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki, et al. Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 1705-11.
  29. Yokoyama I, Ohtake T, Momamura S-I, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996; 94:3232-8.
  30. Huggins GS, Pasternak RC, Alpert NM, Fischman AJ, Gewirtz H. Effects of short-term treatment of hyperlipidemia on coronary vasodilator function and myocardial perfusion in regions having substantial impairment of baseline dilator reserve. *Circulation* 1998;98:1291-6.
  31. Stokes KY, Cooper D, Taylor A, Granger DN. Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide. *Free Radic Biol Med* 2002;33: 1026-36.
  32. John S, Schlaich M, Lagenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid lowering therapy hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998;98:211-6.
  33. Houghton JL, Pearson TA, Reed RA, Torosoff MT, Henches NL, Kuhner PA, et al. Cholesterol lowering with pravastatin improves resistance artery endothelial function. *Chest* 2000;118:756-60.
  34. Leung WH, Lau Ch-P. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 1993;34:1496-501.
  35. Quyyumi A. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003;91:19-24.
  36. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:318-22.
  37. 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;26:1235-41.
  38. Quyyumi AA, Husain S, Mulcahy D. Nitric oxide activity in the human coronary and peripheral circulations. *Circulation* 1995;92: 1769.
  39. Hirooka Y, Egashira E, Imaizumi T, Tagawa T, Kai H, Sugimachi M, et al. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium dependent vasodilatation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:948-55.
  40. Kuo I, Davis MJ, Chilian WM. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation* 1995;92:518-25.
  41. Scialia R, Stalker T. Microcirculation as a target for the anti-inflammatory properties of statins. *Microcirculation* 2002;9:431-2.