

## Disfunción endotelial y estatinas

J.M. Mostaza y C. Lahoz

Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III. Madrid.

---

La disfunción endotelial podría ser definida como aquella situación, local o generalizada, caracterizada por un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias vasoactivas de origen endotelial que conlleva la existencia de un vaso con tendencia a la agregación plaquetaria, la trombosis, la inflamación y/o la vasoconstricción. Desde un punto de vista clínico, la evaluación de la función endotelial se realiza mediante el estudio de la vasomotricidad arterial en respuesta a diversos estímulos, físicos o químicos. Utilizando esta aproximación se ha demostrado que numerosos factores de riesgo se acompañan de disfunción endotelial y que ésta precede al desarrollo de arteriosclerosis manifiesta<sup>1</sup>. Dentro de estos factores de riesgo el que ha concitado una mayor atención es la hipercolesterolemia.

La disfunción endotelial asociada a la hipercolesterolemia se debe, al menos en parte, a un incremento en la concentración sérica de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas que favorece una reducción en la biodisponibilidad de óxido nítrico a través de la inhibición de la actividad de la óxido nítrico sintasa<sup>2</sup>, de un incremento en la degradación del óxido nítrico<sup>3</sup>, de la inhibición competitiva de su formación mediada por concentraciones elevadas en plasma de dimetilarginina asimétrica (ADMA)<sup>4</sup>, un inhibidor endógeno cuyos valores se encuentran elevados en los pacientes hipercolesterolémicos, o de una combinación de todos estos factores. También se ha descrito que la hipercolesterolemia se acompaña de un incremento en la concentración de endotelina<sup>5</sup> y de un incremento en el número de receptores de angiotensina II<sup>6</sup>, circunstancias que favorecen un estado proconstrictor arterial.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que la reducción del colesterol con estatinas mejora la función endotelial. Esta mejoría ha sido demostrada tanto en el territorio arterial coronario como el

periférico y es ya evidente después de cuatro semanas de tratamiento. En el trabajo publicado en este número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, Meco et al han demostrado cómo en un grupo homogéneo de pacientes con cardiopatía isquémica y con hipercolesterolemia como único factor de riesgo cardiovascular, el tratamiento durante 24 semanas con 40 mg de pravastatina mejoró la función endotelial en el territorio braquial. La mejoría consistió en una mayor dilatación de dicha arteria a la hiperemia reactiva, sin modificaciones favorables en el flujo arterial, hecho observado en la mayoría de estudios previos. Dado que no se introdujo un grupo control, no puede descartarse que parte del beneficio obtenido fuera debido al efecto de la dieta y/o a un incremento de la actividad física, intervenciones también asociadas a una mejoría de la función endotelial<sup>7,8</sup>, sobre todo considerando el gran ascenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) obtenido<sup>9</sup>. A su vez, la ausencia de grupo control y los criterios empleados en la inclusión, permiten sospechar que pudiera existir un fenómeno de regresión a la media, dado que fueron seleccionados sólo aquellos pacientes con una función endotelial ya alterada y, por tanto, con tendencia espontánea hacia la mejoría en un segundo test.

Parte del beneficio de las estatinas sobre la función endotelial es, sin duda, debido al propio descenso del colesterol. De hecho, otras medidas hipolipemiantes mejoran también la vasomotricidad arterial. Sin embargo, las estatinas ejercen acciones directas sobre el endotelio que pueden también contribuir a mejorar la función endotelial. Este hecho explicaría la ausencia de correlación entre el descenso del colesterol y el incremento en la respuesta vasodilatadora, observado tanto en el presente trabajo como en otros previos. Estudios experimentales han demostrado cómo las estatinas aumentan la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial, revirtiendo el descenso inducido por LDL oxidadas, e incrementan, en consecuencia, la producción endotelial de óxido nítrico<sup>10,11</sup>. A su vez, estos fármacos reducen de forma directa la expre-

---

Correspondencia: Dr. J.M. Mostaza Prieto.  
Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III.  
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid.  
Correo electrónico: jmostazap@medynet.com

sión del ARNm de la pre-pro-endotelina-1 y la producción de endotelina por parte de las células endoteliales<sup>10</sup>. También se ha descrito de forma reciente que la reducción del colesterol con estatinas descende el número de receptores de angiotensina II expresados en la superficie plaquetaria<sup>6</sup>.

La importancia relativa que las acciones independientes del descenso del colesterol pudiera tener en la justificación de la mejoría global de la función endotelial no está cuantificada, si bien existen estudios que indican que estas acciones son relevantes *in vivo*. En un estudio realizado en monos a los que se les había inducido arteriosclerosis coronaria mediante una dieta aterógena, se pudo observar que aquellos que posteriormente recibían tratamiento con estatinas respondían con una dilatación de sus arterias coronarias a la infusión intraarterial de acetilcolina. En aquellos animales que únicamente recibían dieta, aun manteniendo valores similares de colesterol, la respuesta coronaria era vasoconstrictora<sup>12</sup>.

Independientemente de si la eficacia de estos fármacos es directa o mediada por su acción hipolipemiente, la trascendencia de los resultados pasa por dar respuesta a dos preguntas: ¿indica la mejoría de la función endotelial periférica cambios también favorables en la circulación coronaria? y ¿cuál es el significado pronóstico de la mejoría en los parámetros de función endotelial?

Con relación a la primera pregunta, en los estudios que han evaluado paralelamente la función endotelial coronaria y periférica se han obtenido resultados contradictorios. En algunos existe una correlación adecuada<sup>13</sup> y en otros ésta es inexistente<sup>14</sup>. Con relación a si la mejoría de la función endotelial pudiera relacionarse con un descenso en la morbilidad y mortalidad coronarias, no existen estudios que permitan aventurar una respuesta. Se ha demostrado que la mejoría de la función endotelial asociada a estatinas incrementa la perfusión miocárdica<sup>15</sup> lo que pudiera explicar la reducción en el número de episodios de isquemia miocárdica silente observados con su uso<sup>16</sup>. Sin embargo, es posible que el efecto beneficioso de las estatinas sobre la morbimortalidad se relacione más con modificaciones en la progresión de la arteriosclerosis, la estabilización de la placa de ateroma o cambios favorables en la hemostasia.

## Bibliografía

1. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 833-843.
2. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324.
3. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-18.
4. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847.
5. Mangiáfico RA, Malatino LS, Santonocito M, Spada RS, Polizzi G, Tamburino G. Raised plasma endothelin-1 concentrations in patients with primary hypercholesterolemia without evidence of atherosclerosis. *Int Angiol* 1996; 15: 240-244.
6. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100: 2131-2134.
7. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454-460.
8. Tomaino RM, Decker EA. High-fat meals and endothelial function. *Nutr Rev* 1998; 56: 182-185.
9. Zehier AM, Schächinger V, Hohnloser SH, Saubier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2525-2532.
10. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C et al. Effects of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101: 2711-2719.
11. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 234-241.
12. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 684-691.
13. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delarange D et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-1241.
14. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Gimelli A, Di Bello V, Talarico L, Corchia A et al. Myocardial and forearm blood flow reserve in mild-moderate essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1997; 15: 667-673.
15. Mostaza JM, Gómez MV, Gallardo F, Salazar ML, Martín-Jadraque R, Plaza-Celemín L et al. Cholesterol reduction improves myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 76-82.
16. Andrews TC, Raby K, Barry J, Naimi CL, Allred E, Ganz P et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997; 95: 324-328.