

# Respuesta endotelial en pacientes coronarios e hipercolesterolemicos bajo los efectos de simvastatina y/o enalapril administrados en forma aislada o conjunta

RICARDO J. ESPER<sup>1,2</sup>, ROGELIO MACHADO<sup>1,2</sup>, JORGE VILARINO<sup>3,t</sup>, JOSE L. CACHARRON<sup>2</sup>, CARLOS A. INGINO<sup>2</sup>, CARLOS A. GARCIA GUINAZU<sup>1,2</sup>, EULALIO BEREZIUK<sup>1,2</sup>, ALBERTO L. BOLANO<sup>1</sup>, DANIEL H. SUAREZ<sup>1</sup>

## RESUMEN

### Introduccion

La disfunción endotelial es la primera etapa de la enfermedad aterosclerotica y precede por largo tiempo a las manifestaciones clinicas de sus complicaciones. Su valoracion facilita el reconocimiento de los pacientes con riesgo y de su respuesta al tratamiento. En el presente estudio se evaluo la funcion endotelial en pacientes con coronariopatía cronica estable e hipercolesterolemia y la respuesta a la terapia con simvastatina y/o enalapril, administrados en forma aislada o conjunta, en un estudio aleatorizado, doble ciego, con dos periodos cruzados.

### Material y metodos

Se estudiaron 38 pacientes separados en dos grupos. El grupo I, constituido por 18 pacientes, 3 de ellos mujeres, con edad promedio de  $63 \pm 6,0$  años, recibio 10 mg/día de simvastatina durante 8 semanas, y se le agrego 5 mg/día de enalapril por otras 8 semanas. El grupo II, formado por 20 pacientes, 3 de ellos mujeres, con edad promedio de  $64 \pm 5,8$  años, recibio 5 mg/día de enalapril durante 8 semanas y se le agrego 10 mg/día de simvastatina por otras 8 semanas. A todos se les midio el diametro de la arteria humeral por ultrasonografia antes de hiperemia inducida por isquemia, provocada por compresion braquial durante 5 minutos, y despues de ella y se compararon los resultados obtenidos en condiciones basales, despues de 8 y 16 semanas.

### Resultados

El colesterol y su fracción LDL disminuyeron significativamente bajo los efectos de simvastatina sola o cuando se asocio con enalapril. El diametro arterial basal en el grupo I fue de  $5,24 \pm 1,25$  mm y en el grupo II fue de  $4,83 \pm 0,99$  mm (NS). En el grupo I, despues de 8 semanas con simvastatina, la vasodilatacion endotelio-dependiente aumento significativamente (control 4,4%, 8 semanas 7,6%,  $p < 0,001$ ), y luego de las 16 semanas, con el agregado de enalapril, se incremento nuevamente (8,6%,  $p < 0,05$  versus 8 semanas). En el grupo II, luego de 8 semanas de tratamiento con enalapril, la vasodilatacion aumento significativamente (control 4,3%, 8 semanas 5,8%,  $p < 0,01$ ), y luego de las 16 semanas con el agregado de simvastatina, se observo un nuevo incremento (9,1%,  $p < 0,001$  versus 8 semanas). Despues de administrar nitroglicerina oral, la vasodilatacion en el grupo I en los estudios control, 8 y 16 semanas fue del 17%, el 17,5% y el 18%, respectivamente (NS), mientras que en el grupo II fue del 21%, el 21% y el 22%, respectivamente (NS).

<sup>1</sup> Hospital Militar Central, Buenos Aires. <sup>2</sup> Universidad del Salvador, Buenos Aires. <sup>3</sup> Hospital Alejandro Gutierrez, Venado Tuerto, Provincia de Santa Fe

t Para optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicacion: 4/8/00. Aceptado: 4/10/00

Dirección para separatas: Dr. Ricardo J. Esper - Virrey Loreto 2111, (1426) Buenos Aires, Argentina - Tel./Fax: (54-11) 4781-8278 / (54-11) 4784-3243 - [E-mail: ricardo.esper@mundomail.net](mailto:ricardo.esper@mundomail.net)

### Conclusiones

La vasodilatación **endotelio-dependiente provocada por isquemia se incrementó significativamente en los pacientes coronarios hipercolesterolemicos con simvastatina, tanto sola como en combinación con enalapril. En forma similar, la vasodilatación aumentó bajo los efectos de enalapril y mas cuando se agregó simvastatina, lo cual sugiere un efecto aditivo beneficioso.**

REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 34-41.

*Palabras clave* Endotelio - Hipercolesterolemia - Enfermedad coronaria - Aterosclerosis - Simvastatina  
Enalapril - Vasodilatación

## INTRODUCCION

La aterosclerosis deprime la actividad protectora del endotelio abarcando desde la reducción de la vasodilatación endotelio-dependiente inicial, que se observa en las hipercolesterolemias, hasta la pérdida total de capacidad de vasodilatación que se encuentra en las arterias severamente danadas con aterosclerosis diagnosticable por los estudios angiográficos. (1) La depresión de la respuesta vasodilatadora endotelio-dependiente, que se observa tanto en los vasos de conductancia como en los de resistencia en los sujetos hipercolesterolemicos, se detecta mucho antes del desarrollo de lesiones histopatológicamente comprobables. (2-6) Las terapias hipolipemiantes, tanto producidas por dieta, (7, 8) modificación de los estilos de vida, (9, 10) o por drogas, (11-13) demostraron que restauran y mejoran la vasodilatación endotelio-dependiente previamente deprimida. En este sentido la administración de los inhibidores de la enzima hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) probó que estas drogas mejoran notablemente la vasomotilidad endotelio-dependiente de arterias de conductancia y de resistencia. (11-14)

Por otra parte, multiples estudios experimentales y clinicos evidenciaron los efectos antiateroscleróticos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA), los cuales son independientes de su capacidad hipotensora, de la reducción de la presión arterial y de la disminución del colesterol serico y sus fracciones, y que compendia una actividad combinada de inhibición de la formación de angiotensina II y de la degradación de bradiquinina. (15) Los grandes ensayos de largo plazo de los inhibidores de la ECA demostraron su capacidad de reducción de los accidentes isquémicos cardiacos (16,17) y de la mejora de la respuesta vasodilatadora endotelio-dependiente en pacientes con enfermedad coronaria normotensos, normolipidémicos y sin evidencias de insuficiencia cardiaca. (18)

El objetivo del presente estudio fue el de valorar la respuesta vasodilatadora endotelio-dependiente mediada por flujo y provocada por isquemia transitoria de la arteria humeral, en pacientes con enfermedad coronaria crónica estable e hipercolesterolemia tratados con un inhibidor de la HMG-CoA re-

ductasa (simvastatina) y un inhibidor de la ECA (enalapril), administrados separadamente y combinados, en un estudio aleatorizado, doble ciego, con dos periodos cruzados.

## MATERIAL Y METODOS

### Población

Se estudiaron 38 pacientes de ambos sexos, todos con enfermedad coronaria estable, probada por el cuadro clínico y los estudios complementarios, e hipercolesterolemia. Se excluyeron los que padecían diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>) y con intolerancia a la simvastatina o al enalapril. También se excluyeron los que hubieran padecido episodios de angina inestable, infarto de miocardio o que hubieran sido sometidos a procedimientos de revascularización por cateter o quirúrgicos en los últimos 6 meses. Durante el estudio, los pacientes no cambiaron sus hábitos de vida y no recibieron aspirinas o antiinflamatorios no esteroides. Las mujeres no recibían terapia hormonal estrogénica supletoria.

Se consideró hipercolesterolemia cuando la fracción LDL del colesterol fue > 130 mg/dl (3,35 mmol/dl), y siempre que el nivel serico de los triglicéridos no fuera > 350 mg/dl (3,97 mmol/dl).

Los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos: **grupo I**, constituido por 18 pacientes (15 hombres, edad promedio 63 ± 6,0 años, límites 55-73), a quienes se les administró 10 mg de simvastatina por la noche, antes de acostarse, y un placebo por la mañana en ayunas durante 8 semanas, seguidos por otras 8 semanas, momento en que el placebo se cambió por 5 mg de enalapril. **Grupo II**, formado por 20 pacientes (17 hombres, edad promedio 64 ± 5,8 años, límites 49-72), que recibieron enalapril 5 mg por la mañana en ayunas y un placebo por la noche, antes de acostarse, por el término de 8 semanas, seguido por otras 8 semanas, momento en que el placebo se sustituyó por 10 mg de simvastatina. De esta manera, cada uno de los grupos recibió una de las drogas durante las primeras 8 semanas y ambas drogas las siguientes 8 semanas. Se suprimió toda medicación que pudiera influir la vasomotilidad arterial por el tiempo necesario para su lavado antes del estudio.

No se modificaron la dieta ni el estilo de vida de los pacientes durante el estudio.

#### Protocolo

Todos los pacientes fueron sometidos a una prueba de vasodilatación posisquémica mediada por flujo sobre la arteria humeral en tres oportunidades: previo a la administración de la medicación (control) y después de las 8 y 16 semanas. La técnica se describió en detalle previamente; (19, 21) en resumen, la prueba se realizó en horas de la mañana, con el paciente en decubito dorsal con un manguito de presurometría colocado en el brazo en estudio, y se dejó que reposara durante unos 10-15 minutos hasta que alcanzara sus condiciones cardiocirculatorias basales. En estas condiciones se registró la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Luego se midió el diámetro interno de la arteria humeral al final de la diástole (en coincidencia con el comienzo del QRS del electrocardiograma) con ecografía bidimensional, para lo cual se utilizó un transductor de 8 MHz, y el flujo arterial con el volumen de muestreo del Doppler pulsado ubicado en el centro del lumen con un ángulo de incidencia  $< 70^\circ$ , con el empleo de un equipo Toshiba "Core Vision" (Japón).

Posteriormente se produjo isquemia del antebrazo con el insuflado del manguito de presión a un nivel estándar de 200 mm Hg, o 30 mm Hg mayor que la presión sistólica del paciente, durante 5 minutos. Una vez desuflado el manguito se registró inmediatamente el flujo arterial y, a los 60 segundos, se midió nuevamente el diámetro arterial. Estos valores se consideraron endotelio-dependientes.

Diez a 15 minutos más tarde se administró al paciente 0,3 mg de nitroglicerina sublingual y 3 minutos después se repitieron las mediciones de flujo y del diámetro arterial, valores estos que se consideraron endotelio-independientes. (21) En todos los casos se tuvo la precaución de realizar las mediciones en el mismo lugar de la arteria manteniendo sin modificación la posición del transductor. Las mediciones se realizaron siempre por lo menos sobre 5 latidos, considerándose el promedio de los valores cuando estos no fueron iguales. Todos los estudios los realizó un médico que ignoraba que drogas tomaba el paciente. Los pacientes fueron instruidos para que suprimieran el café y otras infusiones con cafeína por lo menos durante 12 horas previas a cada estudio. La sensibilidad y la reproducibilidad de la técnica fueron establecidas previamente por otros autores con una variabilidad intraobservadores e interobservadores de aproximadamente el 1,5%. (22)

Los procedimientos se efectuaron en tres oportunidades: antes de administrar las drogas (control) y después de las 8 y 16 semanas. Los resultados de las 8 semanas corresponden a una de las drogas, simvasta-

tina o enalapril, mientras que los de las 16 semanas corresponden a la suma de las dos drogas. Paralelamente, se midieron el colesterol total, sus fracciones LDL y HDL y los triglicéridos por la mañana con 12 horas de ayuno, en los mismos días en que se realizaron los procedimientos. La fracción LDL se obtuvo por el método de Friedwald y colaboradores. (23)

El estudio fue conducido con la aprobación del Comité de Ética del Departamento de Docencia, Investigación y Desarrollo del Hospital Militar Central, Buenos Aires, y con el consentimiento de cada uno de los pacientes.

#### Análisis estadístico

Los resultados se expresan como variación porcentual respecto de los valores basales y se presentan como promedios  $\pm$  una desviación estándar (DE). Las diferencias entre los grupos se evaluaron con la prueba de la *t* de Student para muestras no apareadas. Las diferencias entre las medias del mismo grupo en las diferentes etapas se evaluaron con la prueba de la *t* de Student para muestras apareadas, con comparaciones múltiples aplicando la corrección de Bonferroni (p. ej., control *versus* 8 semanas, y 8 semanas *versus* 16 semanas). El nivel de significación estadística se consideró cuando el valor de *p* era menor de 0,05.

## RESULTADOS

#### Edad y sexo

Los dos grupos tuvieron edades y sexos semejantes sin diferencias estadísticas.

#### Perfil lipídico

Los valores del colesterol total, sus fracciones LDL y HDL y de triglicéridos séricos se resumen en la Tabla 1. En el grupo I, después de las primeras 8 semanas de tratamiento solamente con simvastatina, se observó una reducción significativa del colesterol total y su fracción LDL, así como un incremento del HDL, que se mantuvo con el agregado de enalapril hasta el final de las 16 semanas. Los triglicéridos tendieron a descender pero sin alcanzar diferencias significativas. En el grupo II, durante las primeras 8 semanas de tratamiento solo con enalapril, ninguno de los parámetros del perfil lipídico mostró cambios significativos, pero luego de las 16 semanas, con el agregado de simvastatina, se redujeron significativamente el colesterol total, su fracción LDL y los triglicéridos, y aumento el HDL. La frecuencia cardíaca y la presión arterial no se modificaron significativamente durante todo el estudio.

#### Diámetro arterial

Al comienzo del estudio, los diámetros basales de

Tabla 1  
Valores promedio de los lípidos séricos basales, 8 y 16 semanas (mg/dl)

Grupo I	Colesterol	LDL	HDL	Triglicéridos
Basal	275 1 0,001 T	206 1 0,001 T	37 1 0,005 T	157 1 NS T
8 semanas (S)	230(-16%) 1 0,005 T	164(-20%) 1 0,001 T	38(3%) 1 0,05 T	141(-10%) 1 NS T
16 semanas (S+E)	220(-20%)	154(-25%)	39(5%)	137(-13%)
Grupo II	Colesterol	LDL	HDL	Triglicéridos
Basal	270 1 NS T	194 1 NS T	40 1 NS T	178 1 NS T
8 semanas (E)	271 1 0,001 T	195 1 0,001 T	40 1 0,001 T	180 1 0,001 T
16 semanas (E+S)	224(-17%)	152(-22%)	42(6%)	148(17%)

HDL: Fracción HDL del colesterol. LDL: Fracción LDL del colesterol. Entre paréntesis los porcentajes de variación respecto de los valores basales. E: Enalapril. S: Simvastatina. NS: No significativo.

los dos grupos no mostraron diferencias significativas (**grupo I:**  $5,24 \pm 1,25$  mm, **grupo II:**  $4,83 \pm 0,9$  mm, NS). Los valores de vasodilatación endotelio-dependiente posisquémica y endotelio-independiente posnitroglicerina, expresados como porcentaje de cambio respecto de los valores basales, se sintetizan en la Tabla 2. En el **grupo I**, luego de las primeras 8 semanas de tratamiento solo con simvastatina, la vasodilatación se incrementó significativamente respecto de los valores control (control 4,4%, 8 semanas 7,6%,  $p < 0,001$ ). Al final de las 16 semanas, con el agregado de enalapril, se observó un nuevo aumento de la vasodilatación (8 semanas 7,6%, 16 semanas 8,6%,  $p < 0,05$ ). En el **grupo II**, luego de las primeras 8 semanas de tratamiento solamente con enalapril, se observó un aumento significativo de la vasodilatación endotelio-dependiente (control 4,3%, 8 semanas 5,8%,  $p < 0,01$ ). Después de las 16 semanas con el agregado de simvastatina, la vasodilata-

ción aumentó en un grado mayor (8 semanas 5,8%, 16 semanas 9,1%,  $p < 0,001$ ). Con respecto a los valores observados, el incremento de la vasodilatación endotelio-dependiente con simvastatina fue del 73% en el **grupo I** (4,4% a 7,6%) y del 57% en el **grupo II** (5,8% y 9,1%). De igual manera, el aumento con enalapril fue del 13% en el **grupo I** (7,6% a 8,6%) y del 35% en el **grupo II** (4,3% a 5,8%).

La vasodilatación endotelio-independiente después de la nitroglicerina en los procedimientos control, 8 y 16 semanas en el **grupo I** fue del 17%, el 17,5% y el 18%, respectivamente, sin que alcanzara diferencias significativas, mientras que en el **grupo II** fue del 21%, el 21% y el 22%, respectivamente, también sin diferencias significativas.

## DISCUSION

En el presente estudio se evaluaron los efectos del inhibidor de la HMG-CoA reductasa simvastatina y

Tabla 2  
Valores promedio basales, 8 y 16 semanas de vasodilatación arterial endotelio-dependiente posisquémica y endotelio-independiente posnitroglicerina expresada en porcentaje de aumento del diámetro arterial

Vasodilatación	Basal	8 semanas	16 semanas	NTG basal	NTG 8 semanas	NTG 16 semanas
Grupo I	4,4%	(S)7,6%'	(S+E) 8,6%+	17%	17,5%	18%
Grupo II	4,3%	(E) 5,8%"	(E+S) 9,1%§	21%	21%	22%

E: Enalapril. NTG: Nitroglicerina. S: Simvastatina. El porcentaje de aumento del diámetro arterial con nitroglicerina fue similar en los controles basales, 8 y 16 semanas, y en todos los casos significativamente mayor que el registro basal ( $p < 0,001$ ). \*  $p < 0,001$  versus basal; '  $p < 0,05$  versus 8 semanas (S);"  $p < 0,01$  versus basal; §  $p < 0,001$  versus 8 semanas (E).

del inhibidor de la ECA enalapril sobre la vasodilatación endotelio-dependiente posisquemica mediada por flujo en pacientes coronarios e hipercolesterolemicos. El agregado de simvastatina incremento la vasodilatación arterial el 73% (4,4% a 7,6%) y el 57% (5,8% a 9,1%) en los grupos I y II, respectivamente, mientras que el enalapril la aumento el 13% (7,6% a 8,6%) y el 35% (4,3% a 5,8%) en ambos grupos, respectivamente. Dado que el monto de la vasodilatación se encuentra en relación con el diametro de los vasos, es importante senalar que ambos grupos tuvieron diametros arteriales basales comparables, sin diferencias significativas. (7,19-22)

La mejora de la *funcion* endotelial valorada por el aumento de la vasodilatación en la enfermedad coronaria se describio con todo tipo de tratamientos hipolipemiantes, ya sean estos en base a dieta, (7, 8) cambios de estilos de vida (9, 10) o a drogas, incluidas las estatinas. (11-14) Paralelamente, tambien se comunico la mejora de la funcion endotelial con la administracion de inhibidores de la ECA. (15), pero solo unos pocos estudios consideraron los efectos de la suma de ambos tipos de drogas. Recientemente se llevo a cabo un cuidadoso estudio en pacientes hipertensos e hipercolesterolemicos a quienes se les administro enalapril o simvastatina y luego ambas drogas en forma conjunta, con evaluaci6n de la reactividad vascular total y regional frente al estres, y los autores presentan evidencias de un efecto aditivo de ambas drogas, resultado que concuerda y apoya nuestros hallazgos. (24)

Se estableci6 ampliamente la estrecha relacion entre hipercolesterolemia y aterosclerosis y en la genesis de enfermedad coronaria, (25, 26) y que la hipercolesterolemia aislada deprime la vasodilatación endotelio-dependiente sin la presencia de otros factores de riesgo coronario. (2-6) La disfuncion endotelial se recupera rapidamente con el descenso de los niveles de colesterol y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa la mejoran en corto plazo. (27)

La angiotensina II es un peptido vasoactivo potente que produce vasoconstricci6n local y sistémica y contribuye cr6nicamente al proceso ateroscleroso. Los inhibidores de la ECA interrumpen la formaci6n de angiotensina II y simultaneamente reducen la degradaci6n de la bradiquinina, lo cual conduce a un aumento de la concentraci6n de bradiquinina, que estimula la producci6n de NO y prostaciclina. Los efectos protectores de los inhibidores de la ECA pueden deberse a una acci6n combinada de reducci6n de la actividad de la angiotensina II y a un incremento de la producci6n de NO y otras sustancias vasodilatadoras. La mejora de la *funcion* endotelial quedo demostrada en el estudio TREND, (18) el cual se realizo en pacientes con enfermedad coronaria por el termino de 6 meses. La mejora que

se observo con el quinapril parecio que era independiente de su efecto antihipertensivo.

En el presente estudio, pacientes con enfermedad coronaria estable e hipercolesterolemia fueron aleatorizados en dos grupos que recibieron simvastatina y enalapril para evaluar los efectos sobre la vasodilatación arterial de cada una de estas drogas, y luego juntas en combinaci6n. En el grupo I, durante las primeras 8 semanas, la simvastatina redujo el colesterol total en un 16%, el LDL en el 20%, mientras que elevo el HDL en un 3%. Estos efectos persistieron y se incrementaron ligeramente durante las segundas 8 semanas cuando se agrego enalapril (-20%, -25% y 5%, respectivamente). Los trigliceridos mostraron cambios de menor cuantia aunque al final de las 16 semanas se logro un descenso del 13%. En el grupo II, los pacientes recibieron enalapril durante las primeras 8 semanas y los lipidos no se modificaron significativamente. Sin embargo, en las segundas 8 semanas, con el agregado de simvastatina, el colesterol total se redujo en el 17%, el LDL en el 22% y los trigliceridos en el 17%, mientras que el HDL se incremento un 6%. En ambos grupos, la modificaci6n de los lipidos sericos fue similar a lo descrito en la literatura medica. (28-31) En el grupo I, luego del descenso significativo de los niveles lipidicos con simvastatina en las primeras 8 semanas, hubo una reducci6n mayor con el agregado de enalapril. Dado que el enalapril no tiene efecto alguno sobre los niveles lipidicos sericos, es logico suponer que el descenso extra se debi6 al mayor tiempo de exposici6n terapeutica con simvastatina. Existe la posibilidad de que el cambio de dieta y de estilo de vida de los pacientes pueda haber influido en la reducci6n de los lipidos, pero ello no fue asi ya que se instruyo a los pacientes para que durante el estudio mantuvieran las mismas condiciones de vida y dieta.

Algunos autores comunicaron que el enalapril no produjo mejoría en la vasodilatación endotelio-dependiente en tratamientos de corto plazo y en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por el contrario, demostraron eficacia con otro inhibidor de la ECA, el quinapril, y supusieron que ello se debía a una mayor afinidad tisular de esta última droga. (32,33) Sin embargo, la eficacia de un inhibidor de la ECA depende de varios factores, como la interacción con los extremos amino o carboxi de la enzima, el organo en el cual se evalúa, las características genotípicas del sujeto y/o la presencia de diabetes. (34) Por otra parte, el enalapril endovenoso (enalaprilat) incrementa la vasodilatación endotelio-dependiente e incrementa el flujo coronario. (35) En el presente estudio, el enalapril se administro por un corto periodo de 8 y 16 semanas -no se permiti6 la utilizaci6n de aspirina y antiinflamatorios no esteroides para evitar el bloqueo de la enzima ciclooxigenasa- y en

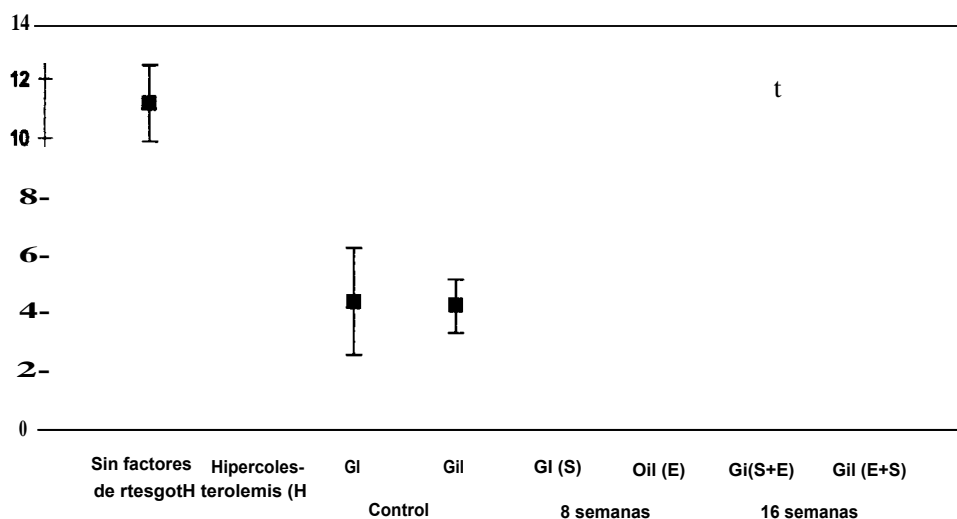


Fig. 1. Vasodilatación endotelio-dependiente posisquemica expresada como porcentaje de aumento del diámetro arterial respecto de los valores basales (media  $\pm$  DE). E: Enalapril. GI: Grupo I. GII: Grupo II. S: Simvastatina. \*  $p < 0,001$  versus valor basal. t  $p < 0,01$  versus valor basal, t  $p < 0,05$  versus 8 semanas, §  $p < 0,001$  versus 8 semanas. (') Referencia 20.

dosis baja para evitar hipotensiones indeseables que enmascararan la evaluación de la vasodilatación. También es posible considerar que el deterioro de la vasodilatación endotelio-dependiente de los pacientes estudiados pudo deberse a otros factores no relacionados directamente con la función endotelial, pero la respuesta endotelio-independiente bajo los efectos de la nitroglicerina se mantuvo con una intensidad similar en los tres procedimientos realizados durante el estudio y en ambos grupos, con valores de vasodilatación semejantes a los observados en otros estudios, descartándose esa posibilidad. (20,33)

Es ampliamente conocido que la vasodilatación endotelio-dependiente decrece con la edad, los factores de riesgo y la aterosclerosis. (19, 20, 36, 37) Los pacientes del presente estudio tuvieron una baja respuesta vasodilatadora en los procedimientos control (grupo I: 4,4%, grupo II: 4,3%). La edad promedio fue de 63 años en el grupo I y de 64 años en el grupo II, y todos ellos con enfermedad coronaria estable e hipercolesterolemia, factores todos para tener en cuenta cuando se comparan con poblaciones diferentes. No obstante, en pacientes de edades semejantes estudiados por los autores, el promedio de vasodilatación endotelio-dependiente en sujetos libres de factores de riesgo fue del 11% en hombres y del 14% en mujeres, mientras que en los hipercolesterolemicos fue del 6,2%. (20) Por lo tanto, la respuesta vasodilatadora de los pacientes del presente estudio era razonablemente lógica en relación con los otros grupos previamente evaluados. Tanto con simvastatina como con enalapril se observó un incremento significativo de la capacidad vasodilata-

dora a las 8 semanas (7,6% versus 4,4% y 5,8% versus 4,3%, respectivamente) y un nuevo aumento se observó a las 16 semanas, cuando se administraron ambas drogas juntas, alcanzando valores del 8,6% en el grupo I y del 9,1% en el grupo II, valores más altos que los observados previamente por los autores en los pacientes hipercolesterolemicos de edad semejante (6,2%) y cercanos a los de los sujetos sin factores de riesgo (11%) (Figura 1).

### Limitaciones del estudio

La ausencia de un grupo control placebo podría representar una limitación para la evaluación de los efectos farmacológicos reales de las drogas, pero dado que se examinaron en relación con los valores basales y comparados entre sí, con claras diferencias en cuanto a los resultados parciales, es aceptable validar los resultados obtenidos.

Si bien el aumento de efectividad observado al final del estudio con ambas drogas puede explicarse simplemente por un tiempo mayor de exposición a la terapéutica de cada una de ellas aisladamente, la manera escalonada en que se produjo y el hecho de haberse observado con las dos drogas sugieren fuertemente la posibilidad de un efecto aditivo beneficioso. Sin embargo, serán necesarias nuevas experiencias por tiempos más prolongados para evaluar otras posibles interacciones farmacológicas entre ambas drogas.

### CONCLUSIONES

Múltiples ensayos demostraron la importancia del descenso de los niveles lipídicos con estatinas en pre-

vención primaria y secundaria, y de los efectos beneficios de los inhibidores de la ECA en pacientes con infarto de miocardio, los cuales pueden explicarse, en parte, por la mejora de la función endotelial. En el presente estudio, el tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria crónica estable e hipercolesterolemia con el inhibidor de la enzima HMG-CoA reductasa simvastatina y con el inhibidor de la ECA enalapril, se observó una mejora de la función endotelial con cada droga individualmente y un incremento del beneficio con su combinación. La mejora con la suma de estas dos drogas sugiere fuertemente un efecto aditivo y beneficioso para la prevención secundaria de enfermedad coronaria, lo cual crea la posibilidad de su consideración para la prevención primaria, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular y disfunción endotelial.

## SUMMARY

### ENDOTHELIAL RESPONSE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND HYPERCHOLESTEROLEMIA UNDER SINGLE DRUG OR COMBINED THERAPY WITH SIMVASTATIN AND ENALAPRIL

#### Background

**Endothelial dysfunction is an** early event in atherosclerotic disease that precedes clinical manifestations and complications. The non-invasive assessment of endothelial function in patients with risk factors undergoing clinical treatment is an important medical advance. In this setting, altered endothelial function in hypercholesterolemic coronary patients and its modifications by treatment with enalapril and simvastatin, either single or in combination, was assessed in the brachial artery in a randomized, double-blind, 2-period crossover study.

#### Material and methods

Thirty eight patients were divided into 2 groups. Group I (18 patients, 3 female, mean age  $63 \pm 6.0$  years old) received simvastatin 10 mg/d for 8 weeks and simvastatin plus enalapril 5 mg/d for another 8 weeks. Group II (20 patients, 3 female, mean age  $64 \pm 5.8$  years old) received enalapril 5 mg/d for 8 weeks and enalapril plus simvastatin 10 mg/d for another 8 weeks. All subjects underwent measurements of brachial artery diameter before and after post-ischemic hyperemia, with high-resolution ultrasound at basal conditions (control) and under the effects of the drugs at the end of 8 and 16 weeks.

#### Results

Cholesterol and LDL-cholesterol decreased significantly on simvastatin treatment alone or with enalapril. Mean baseline arterial diameter (mm)

was  $5.24 \pm 1.25$  in group I and  $4.83 \pm 0.99$  in group II (NS). In Group I after the first 8 weeks, endothelium-dependent vasodilatation increased significantly on simvastatin treatment (control: 4.4%, 8 weeks: 7.6%,  $p < 0.001$ ). After 16 weeks, with the addition of enalapril, a further increase in arterial diameter was seen (8.6%,  $p < 0.05$  vs. 8 weeks). In Group II, on enalapril treatment, an increase in vasodilatation with respect to control was seen (control: 4.3%, 8 weeks: 5.8%,  $p < 0.01$ ). After 16 weeks, with the addition of simvastatin, an additional increase in vasodilatation was seen (9.1%,  $p < 0.001$  vs. 8 weeks). After nitroglycerin, vasodilatation in Group I at control, 8 and 16 weeks was 17%, 17.5% and 18%, respectively. In Group II, nitroglycerin vasodilatation at control, 8 and 16 weeks was 21%, 21% and 22% respectively.

#### Conclusions

Simvastatin significantly increased the post-ischemic vasodilator response in hypercholesterolemic coronary patients, either as single treatment or added to enalapril. Similarly, the response was increased by enalapril, either alone or while simvastatin was being administered. Both drugs improve vasodilation and additive effects appear to be present.

*Key words* Endothelial function - Hypercholesterolemia - Coronary patients - Atherosclerosis - Enalapril - Simvastatin - Vasodilatation

#### Agradecimientos

Al Dr. Robert Vogel, Maryland, USA, por la revisión crítica del manuscrito, y al Dr. Omar Scapin, Roemmers Argentina, por la provisión del placebo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zeiher AM, Drexler H, Wollshlager H y col. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
2. Zeiher AM, Drexler H, Saurier B y col. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652-662.
3. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo: Focus on hypercholesterolemia. *Hypertension* 1991; 18 (Suppl II): 11-90-11-99.
4. Seiler C, Hess IM, Buechi M y col. Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 1991; 88 (Pt 1): 2139-2148.
5. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG y col. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-497.
6. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME y col. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-234.
7. Vogel RA, Correti MC, Gellman J. Cholesterol, cholesterol-lowering, and endothelial function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 117-136.
8. Leung W-H, Lau C-P, Wong C-K. Beneficial effects of cho-

- lesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993; 341: 1496-1500.
9. Horning B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210-214.
  10. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D y col. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88 (Pt 1): 2149-2155.
  11. Egashira K, Hirooka Y, Kai H y col. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-2524.
  12. Treasure CB, Klein L, Weintraub WS y col. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487.
  13. Stroes ESG, Koomans HA, De Bruin TWA y col. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication. *Lancet* 1995; 346:467-471.
  14. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F y col. Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation by humans. *Circulation* 1996; 93: 1647-1650.
  15. Pepine CJ, Pitt B, Bertrand M y col. Emerging role of ACE inhibitors in vascular protection. *J Myocard Ischemia* 1995; 7 (Suppl 1): 50-58.
  16. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C y col. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173-1178.
  17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA y col. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
  18. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C y col. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-263.
  19. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM y col. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
  20. Vilarino JO, Cacharron JL, Suarez DH y col. Evaluacion de la funcion endotelial por eco-Doppler. Influencia de la edad, sexo y factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 523-532.
  21. Correti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268 (Heart Circ Physiol 37): H1397-H1404.
  22. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ y col. Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: Accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247-253.
  23. Friedwald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein in plasma without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
  24. Nazzaro P, Manzari M, Merlo M y col. Distinct and combined vascular effects of ACE blockade and HMG-CoA reductase inhibition in hypertensive subjects. *Hypertension* 1999; 33: 719-725.
  25. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
  26. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
  27. Huggins GS, Pasternak RC, Alpert NM y col. 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: 1291-1296.
  28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering therapy in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
  29. Shepherd J, Cobbe SM, Isles CG y col. Prevention of coronary artery disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
  30. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y col, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients of average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
  31. Downs JR, Clearfield M, Weiss S y col, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
  32. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H y col. A comparison study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 1147-1154 (abstract).
  33. Horning B, Arakawa N, Haussmann D y col. Differential effects of quinapril and enalapril on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2842-2848.
  34. Zisman LS. Inhibiting tissue angiotensin-converting enzyme. A pound of flesh without the blood? *Circulation* 1998; 98: 2788-2790.
  35. Creager MA, Roddy MA. Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension* 1994; 24: 499-505.
  36. Esper RJ, Vilarino J, Cacharron JL y col. Endothelium-dependent arterial responses: Influence of age, sex and atherosclerosis risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1998; (Suppl C): 264C (abstract).
  37. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ y col. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-476.