

---

**INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

---

*Estudio de la función endotelial mediante tomografía por emisión de positrones en pacientes con hipercolesterolemia*

Erick Alexánderson Rosas,<sup>\*,\*\*</sup> Aloha Meave González,<sup>\*</sup> <sup>\*\*\*</sup> Leonardo García-Rojas Castillo,<sup>\*</sup> Mónica Rodríguez Valero,<sup>\*</sup> Pedro Alberto Lamothe Molina,<sup>\*</sup> José Antonio Talayero Petra,<sup>\*</sup> Carlos Sierra Fernández,<sup>\*</sup> Patricio Cruz García-Villa,<sup>\*</sup> Hugo Gerardo Rodríguez Zanella,<sup>\*</sup> María Barrera Pérez,<sup>\*</sup> Rocío Elisa Carrera Cerón,<sup>\*</sup> Rodrigo Calleja Torres,<sup>\*</sup> Alfonso Martínez García,<sup>\*</sup> Alejandro Ricalde Alcocer,<sup>\*\*</sup> José Luis Romero Ibarra,<sup>\*</sup> Graciela Alexánderson Rosas<sup>\*\*\*\*</sup>

**Resumen**

La hipercolesterolemia predispone al desarrollo de disfunción endotelial (DE) y la DE precipita la aterogénesis. La DE ocurre temprano en el curso de la aterogénesis y es considerada un marcador pronóstico para el desarrollo de cardiopatía isquémica. **Objetivo:** Evaluar la función endotelial (FE) mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de pacientes asintomáticos con dislipidemia sin antecedente de cardiopatía isquémica ni tratamiento hipolipemiente previo. **Material y métodos:** Se estudiaron catorce pacientes asintomáticos con diagnóstico reciente (< 6 meses) de dislipidemia mediante un perfil lipídico, glucosa en sangre y un estudio de <sup>13</sup>N-amonio PET en tres fases: reposo, prueba presora con frío (CPT) y estrés farmacológico con adenosina. Se evaluó su FE mediante el cálculo de la reserva de flujo coronario (RFC), índice de vasodilatación endotelio-dependiente (IVED) y porcentaje del incremento del flujo coronario en CPT (% Δ FC). **Resultados:** El 79% de los pacientes tuvieron disfunción endotelial (DE), y todos los valores de los pacientes con dislipidemia fueron menores a los parámetros normales previamente publicados: flujo coronario (FC) en reposo (FCR)

**Summary**

ENDOTHELIAL FUNCTION ASSESSMENT BY POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

Hypercholesterolemia prompts to endothelial dysfunction (ED) and ED predisposes to atherogenesis. ED appears early in the course of atherogenesis and it is considered a coronary artery disease (CAD) marker. **Objectives:** To assess endothelial function (EF) using Positron Emission Tomography (PET) in asymptomatic patients with recent dyslipidemia diagnosis and without history of ischemic heart disease and previous hypolipemiant treatment. **Material and methods:** Fourteen asymptomatic patients with recent dyslipidemia diagnosis (< 6 months) were studied by obtaining a lipid profile, blood glucose, and a three phase <sup>13</sup>N-ammonia PET scan: rest, cold pressor test (CPT) and pharmacologic stress with adenosine. EF was assessed by calculating the coronary flow reserve (CFR), endothelial-dependant vasodilatation index (EDVI), and coronary blood flow increase percentage in CPT (% Δ CF). **Results:** 79% of patients with dyslipidemia had ED and all their values were lower than those previously pub-

\* Unidad PET/CT Ciclotrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\* Cardiología Nuclear, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

\*\*\* Resonancia Magnética, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

\*\*\*\* Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Erick Alexánderson Rosas. Departamento de Cardiología Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.). Teléfono: 5573-2911 Ext: 1238 Fax: 5513-3740 Correo electrónico: alexanderick@yahoo.com

Recibido: 9 de enero de 2008

Aceptado: 14 de marzo de 2008

0.44 ± 0.12 vs 0.57 ± 0.147 ( $p = 0.002$ ), FC en CPT 0.57 ± 0.17 vs 0.88 ± 0.26 ( $p = 0.001$ ), FC en estrés (FCE) 1.24 ± 0.05 vs 1.81 ± 0.35 ( $p = 0.005$ ), IVED 1.28 ± 0.25 vs 1.53 ± 0.24 ( $p 0.017$ ), RFC 2.79 ± 0.94 vs 3.15 ± 0.48 ( $p 0.198$ ) y % Δ FC 29.08 ± 24.62% vs 53 ± 24.60% ( $p 0.022$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes asintomáticos en etapas tempranas de dislipidemia tienen mayor prevalencia de DE que puede ser identificada mediante  $^{13}\text{N}$ -amonio PET.

lished as normal: rest coronary flow 0.44 ± 0.12 vs 0.57 ± 0.147 ( $p = 0.002$ ), CPT coronary flow 0.57 ± 0.17 vs 0.88 ± 0.26 ( $p = 0.001$ ), stress coronary flow 1.24 ± 0.05 vs 1.81 ± 0.35 ( $p = 0.005$ ), EDVI 1.28 ± 0.25 vs 1.53 ± 0.24 ( $p 0.017$ ), CRF 2.79 ± 0.94 vs 3.15 ± 0.48 ( $p 0.198$ ) and % Δ CF 29.08 ± 24.62% vs 53 ± 24.60% ( $p 0.022$ ).

**Conclusions:** Asymptomatic patients in early stages of dyslipidemia showed a greater ED prevalence that was detected by  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET scan.

(Arch Cardiol Mex 2008; 78: 139-147)

**Palabras clave:** Tomografía por emisión de positrones. Disfunción endotelial. Dislipidemia.

**Key words:** Positron emission tomography. Endothelial dysfunction. Dyslipidemia.

### Introducción

El término dislipidemia se usa para describir un grupo de enfermedades que se caracterizan por un nivel alterado de lípidos en sangre, como hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. En México su prevalencia estimada es de 26.5%.<sup>1</sup> El nivel elevado de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterogénesis y cardiopatía isquémica, además de ser la lipoproteína con mayor potencial aterogénico;<sup>2-7</sup> éste se observa principalmente en las formas genéticas de hipercolesterolemia.<sup>8</sup> Los niveles de LDL óptimos se definen como < 100 mg/dL, ya que en pacientes con cualquier valor mayor existe riesgo de aterogénesis, así como con un nivel de colesterol total mayor a 200 mg/dL.<sup>9-12</sup> Según el "Adult Treatment Panel III" (ATP III) los niveles de colesterol total deseables se definen como < 200 mg/dL, limítrofes 200-239 mg/dL y elevados > 240 mg/dL.<sup>9</sup> Los valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL) por debajo de 40 mg/dL son también un factor mayor de riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica<sup>13</sup> y aumentan la mortalidad causada por esta entidad.<sup>14,15</sup> Una disminución de 1% de los niveles de HDL en sangre se asocia con un aumento del 2 al 3% del riesgo para el desarrollo de cardiopatía isquémica.<sup>14</sup> Se cree que las HDL juegan un papel directo en la aterogénesis: existe evidencia de que las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de estas moléculas inhiben la aterogénesis.<sup>16-18</sup> Los niveles de colesterol en adultos jóvenes son un factor pronóstico para el desarrollo de cardiopatía isquémica más adelante en la vida.<sup>19,20</sup> Por otro lado, aunque los niveles elevados de

triglicéridos (TAG) se han asociado a cardiopatía isquémica, no se ha podido demostrar si contribuyen de manera independiente y se cree que su papel principal es complementario con el colesterol LDL.<sup>21,22</sup>

Se sabe que la hipercolesterolemia precipita a la aterogénesis<sup>9</sup> y que esta entidad cursa o predispone al desarrollo de disfunción endotelial (DE), inclusive sin existir alteraciones estructurales en las arterias coronarias.<sup>23-29</sup> La disfunción endotelial ocurre temprano en el curso de la aterogénesis antes de desarrollarse la placa de aterosclerosis y es considerada un marcador pronóstico para el desarrollo de cardiopatía isquémica. En los estudios *in vitro*, la DE se atribuye específicamente a una disminución en la liberación de óxido nítrico (ON) por el endotelio, a la presencia de radicales libres de oxígeno (LDL oxidadas) y a la combinación de ambas,<sup>30,31</sup> que pueden ser responsables del aumento en el tono periférico y contribuir a las alteraciones hemorreológicas y perfusorias tisulares, generando así diversas condiciones clínicas patológicas.<sup>32,33</sup> Uno de los mejores y más eficientes métodos para evaluar la DE es a través de la tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés "Positron Emission Tomography").<sup>34,35</sup> La importancia de detectarla radica tanto en la posibilidad de prevenir un evento coronario agudo, como en la de monitorear el tratamiento de enfermedades que repercuten en la función endotelial (FE) como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS) y dislipidemia.<sup>35</sup>

Mediante PET, con la utilización del radiotrazador  $^{13}\text{N}$ -amonio, es posible valorar de manera no invasiva la perfusión miocárdica y la cuan-

tificación del flujo coronario (FC) en mL/g/min tanto en forma basal, como tras la estimulación farmacológica con adenosina o dipiridamol.<sup>36,37</sup> Ante el estímulo con estos fármacos se observa una respuesta vasodilatadora mediada por la relajación del músculo liso, aunado al efecto intrínseco del óxido nítrico liberado por las células endoteliales.<sup>38-40</sup> La medición cuantitativa del FC se obtiene a través de imágenes dinámicas que generan curvas tiempo-actividad del flujo sanguíneo miocárdico. La evaluación de la FE se debe realizar mediante técnicas que eliminen la participación del músculo liso en la vasodilatación coronaria; para tal objeto, se ha descrito la Prueba Presora con Frío (CPT por sus siglas en inglés "Cold Pressor Test"), que genera una vasodilatación coronaria dependiente del endotelio a través de la activación del sistema simpático-adrenérgico, inducido a través de un estímulo nociceptivo, el frío.<sup>35,40,41</sup> La cuantificación del FC obtenido en esta fase hace posible el cálculo del índice de vasodilatación endotelio-dependiente, con el que es posible, de manera objetiva y no invasiva, evaluar la FE.<sup>37</sup> Schelbert et al. demostraron que esta técnica tiene una alta reproducibilidad, una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100% para la detección de enfermedad arterial coronaria (EAC).<sup>42</sup>

Los valores de la reserva de flujo coronario (RFC) se han relacionado también con la presencia de DE y se ha demostrado que disminuye en pacientes con hipercolesterolemia, DM, HAS y síndrome antifosfolípido.<sup>25,26,43-48</sup> También se ha demostrado que a través del uso de estatinas es posible mejorar la vasodilatación dependiente de endotelio, aumentar la RFC y disminuir el riesgo cardiovascular.<sup>49-53</sup>

### Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, de casos y controles durante el período de 2004-2006, en el cual se estudiaron a 14 pacientes con diagnóstico de dislipidemia (9 mujeres y 5 hombres). A cada uno de los pacientes se les realizó un estudio PET con <sup>13</sup>N-amonio para la valoración del flujo coronario en fase basal, CPT y estrés farmacológico mediante estimulación con adenosina. Los pacientes dislipidémicos cumplieron con los criterios del ATP III para niveles altos de colesterol total (Col-T), colesterol LDL (Col-LDL), triglicéridos (TAG), y/o niveles bajos de colesterol HDL (Col-HDL).<sup>9</sup> Nin-

gún paciente había recibido tratamiento hipolipemiente previo.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años de edad.
2. Pacientes con diagnóstico reciente de dislipidemia, no mayor a 6 meses, tomando en cuenta los siguientes niveles séricos como parámetros de laboratorio: Col-T superior a los 200 mg/dL; Col-LDL mayor a 100 mg/dL; TAG mayores a 150 mg/dL; y Col-HDL menor a 40 mg/dL.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de infarto previo demostrado mediante electrocardiograma.
2. Pacientes con diagnóstico de DM (glucosa  $\geq$  126 mg/dL en ayuno).
3. Pacientes con diagnóstico de HAS.
4. Pacientes con historia de angina.
5. Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad vascular cerebral.
6. Pacientes con enfermedades autoinmunes, enfermedad renal y/o hepatopatías.
7. Pacientes que utilizan anticonceptivos orales.
8. Embarazo o lactancia.
9. Antecedente de abuso y/o dependencia a sustancias en los 6 meses previos al estudio.
10. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de las sustancias utilizadas durante el estudio (<sup>13</sup>N-amonio, adenosina).
11. Anormalidades en el protocolo de adquisición del PET.

Los valores obtenidos del grupo de pacientes dislipidémicos se compararon con los valores preestablecidos de voluntarios sanos por un estudio previamente realizado por nuestro grupo de investigación. Todos los voluntarios sanos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión arriba citados y no tenían diagnóstico de dislipidemia ni de cualquier otra enfermedad o factor de riesgo para cardiopatía isquémica.

El Comité de Ética de la Unidad PET-CT de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) estuvo de acuerdo con la realización de este protocolo y se obtuvo por escrito el consentimiento informado de todos los pacientes. Antes de cada estudio con PET, se obtuvo la historia clínica, examen físico y exámenes de laboratorio de cada paciente.

### Procedimiento

Previo estado de ayuno de 8-12 horas y de haber evitado en las 48 horas previas al estudio cualquier alimento o bebida que contuviera metilxantinas (café, chocolate, refrescos de cola, té, etc.), a todos los pacientes se les realizó un estudio dinámico inicial con  $^{13}\text{N}$ -amonio PET en donde se cuantificó el flujo coronario en mL/g/min, y se les midió Col-T, Col-LDL, Col-HDL, TAG y glucemia.

### PET: reposo, CPT y adenosina

El protocolo para la adquisición de las imágenes constó de tres fases, una de flujo coronario en reposo (FCR), otra de flujo coronario durante el estímulo con CPT (FC-CPT) y finalmente otra de flujo coronario durante estrés farmacológico (FCE) con 140 microgramos/kg/min de adenosina administrada por vía intravenosa durante 6 minutos. Para cada una de las fases se aplicaron 20 mCi de  $^{13}\text{N}$ -amonio. Para la adquisición de imágenes se utilizó el sistema ECAT EXACT HR+ (CTI-Siemens, Knoxville, Tenn. EUA), que adquiere 47 cortes transaxiales.<sup>54</sup> La adquisición de imágenes se llevó a cabo durante 20 minutos, se realizó emisión y transmisión para la corrección de atenuación. Después de cada inyección intravenosa de  $^{13}\text{N}$ -amonio (20 mCi) se adquirieron imágenes transaxiales seriales durante las fases de reposo, CPT y estrés farmacológico. Se utilizó la misma secuencia de adquisición de imágenes durante las tres fases. Seguida de la adquisición durante el reposo, se realizó el CPT como sigue: la mano izquierda del paciente se sumergió en agua fría (3 °C) durante 60 segundos antes de que se inyectara la segunda dosis de  $^{13}\text{N}$ -amonio, la estimulación con frío de la mano izquierda se mantuvo durante un minuto más después de la inyección de  $^{13}\text{N}$ -amonio para permitir su captación en el miocardio; el tiempo total de la estimulación con frío fue de 120 segundos. Finalmente, 30 minutos después de terminar el CPT y monitoreando los signos vitales, se inyectó una infusión de 140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de adenosina intravenosa durante 6 minutos. El  $^{13}\text{N}$ -amonio (20 mCi), se inyectó al final del tercer minuto de la infusión de adenosina y se obtuvieron las imágenes dinámicas con la misma secuencia. El estudio completo con PET tomó un tiempo de una hora y treinta minutos. Los signos vitales y el ECG de 12 derivaciones se supervisaron continuamente a lo largo del estudio.

### Cuantificación del flujo coronario

El FC regional se cuantificó en cada fase (reposo-CPT-adenosina) usando el Polar Flow Program de la UCLA. Se utilizaron curvas de tiempo-actividad para calcular el FC medio (mL/g/min) de las primeras 12 imágenes consecutivas adquiridas en eje corto después de asignar en tres ejes cortos medio ventriculares las regiones miocárdicas de interés de los territorios miocárdicos de la arteria descendente anterior (DA), arteria circunfleja (CX) y la arteria coronaria derecha (CD).<sup>36</sup> Tanto la reserva de flujo como las curvas de tiempo actividad miocárdicas se corrigieron para el decaimiento físico y se ajustaron al modelo del trazador cinético de 2 compartimentos, previamente validado para corregir la fuga de la actividad generada por el flujo miocárdico del ventrículo izquierdo.<sup>55</sup> Se calcularon la RFC, definida como el cociente de la división entre el FCE/FCB, el IVED, definido como el cociente de la división entre el FC-CPT/FCB, y el porcentaje de cambio del FC en respuesta al CPT ( $\% \Delta \text{FC}$ ).<sup>56</sup>

### Análisis estadístico

Los resultados que se obtuvieron en los pacientes con dislipidemia se compararon con los que se obtuvieron en los sujetos sanos. Se consideró DE cuando los parámetros IVED (normal  $\geq 1.5$ ), RFC (normal  $\geq 3.0$ ) y  $\% \Delta \text{FC}$  (normal  $\geq 50\%$ ) fueron menores que los valores medios obtenidos en los voluntarios sanos. Los datos se expresan como los valores medios  $\pm$  desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v.13, y la prueba no paramétrica de Wilcoxon fue utilizada para comparar y determinar la significancia estadística de las diferencias entre ambos grupos. Un valor de probabilidad ( $p$ ) menor o igual que 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

Se estudiaron 14 pacientes con diagnóstico reciente de dislipidemia, 9 mujeres y 5 hombres, con una edad promedio de 52 años ( $\pm 8.77$ ) con un índice de masa corporal medio de 27 ( $\pm 2.7$ ). Los valores medios del perfil de lípidos fueron los siguientes: Col-T  $253.57 \pm 80.94$ , Col-LDL  $156.29 \pm 86.29$ , Col-HDL  $46.36 \pm 11.93$ , TAG  $216.79 \pm 126.44$  (Tabla I).

Ninguno de los pacientes fue excluido del estudio ni del análisis y no se presentaron eventos adversos en la realización del protocolo. Los

**Tabla I.** Características demográficas basales de los pacientes con hipercolesterolemia y los pacientes sanos.

	Dislipidemia	Sanos (controles)
Número de pacientes	14	17
Edad (años)	52.29 ± 8.77	33.5 ± 13.03
Género (F, M)	9F, 5M	6F, 11M
IMC	27 ± 2.77	23.8 ± 2.7
FC basal (lpm)	70.6 ± 8.67	68 ± 6
TA basal (mmHg)	120.25 ± 14.19/73. ± 10.18	116 ± 2.6/72 ± 1.1
Colesterol total	253.57 ± 80.94	-
Colesterol LDL	156.29 ± 86.29	-
Colesterol HDL	46.36 ± 11.93	-
Triglicéridos	216.79 ± 126.44	-
Glucosa	96.86 ± 11.03	-

IMC: Índice de Masa Corporal; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; TA: Tensión Arterial.

signos vitales fueron monitoreados durante todo el estudio (*Tabla II*).

Los flujos de los pacientes dislipidémicos fueron significativamente menores a los parámetros normales previamente publicados; las medias de los FCR ( $0.44 \pm 0.12$  vs  $0.57 \pm 0.147$ ,  $p = 0.002$ ), FC en CPT ( $0.57 \pm 0.17$  vs  $0.88 \pm 0.26$ ,  $p = 0.001$ ) y FCE ( $1.24 \pm 0.05$  vs  $1.81 \pm 0.35$ ,  $p = 0.005$ ) generaron valores de DE: IVED  $1.28 \pm 0.25$  vs  $1.53 \pm 0.24$  ( $p 0.017$ ), RFC  $2.79 \pm 0.94$  vs  $3.15 \pm 0.48$  ( $p 0.198$ , *N.S.*) y  $\% \Delta$  FC  $29.08 \pm 24.62\%$  vs  $53 \pm 24.60\%$  ( $p 0.022$ ), de los pacientes dislipidémicos vs los sanos, respectivamente (*Tabla III*).

La prevalencia de DE en los pacientes con dislipidemia fue considerablemente alta (79%), con valores específicos de DE estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ). Igualmente, se evidenció una correlación clara en la alteración de los niveles del perfil de lípidos y los parámetros de DE; sin embargo, no se identificó mayor asociación de la DE con alguno de los valores del perfil lipídico.

### Discusión

El endotelio tiene un papel central como mediador y órgano blanco en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular. Los cambios en la FE normal ocurren en etapas tempranas de las enfermedades vasculares. La evaluación de la FE con  $^{13}\text{N}$ -amonio PET es útil tanto en la identificación como en la monitorización de la FE y por tanto, del daño endotelial vascular.

Nuestro estudio sugiere que la mayoría de los pacientes con dislipidemia tienen DE (79%),

aun cuando dicha condición no ha sido evidenciada con sintomatología. Acorde con nuestros hallazgos, Dayanikli et al.<sup>26</sup> y Yokoyama et al.,<sup>25,45,46</sup> demostraron una relación inversa entre la RFC y los valores de lípidos en sangre, especialmente Col-LDL. Dicha evidencia fortalece la asociación que existe con la alteración de los niveles de lípidos y la DE en etapas tempranas y asintomáticas, tiempo en el que comienza el proceso aterogénico.

Los resultados presentados en este estudio demuestran la alteración funcional a nivel de la microvasculatura coronaria en etapas iniciales de la dislipidemia. La génesis en edades tempranas de la aterosclerosis es explicada en gran medida por el inicio de diversos insultos a nivel endotelial que generan consecuentemente DE. Los resultados fortalecen la evidencia sobre la relación que existe entre la condición pro-aterogénica de los pacientes dislipidémicos con la de los índices indicadores del estado de la FE; en este estudio, 11 de los 14 pacientes presentaron DE. Si bien no todos los valores tuvieron la misma fuerza estadística, todos ellos mostraron una disminución. La RFC, que traduce la capacidad máxima de aumentar el flujo coronario a través de distintos mecanismos no exclusivos del endotelio, tuvo una diferencia estadísticamente no significativa ( $p > 0.05$ ) debido a que la respuesta generada por la adenosina es mediada por factores neurohumorales a través del músculo liso y del endotelio, es decir, es una respuesta parcialmente mediada por el endotelio. A diferencia, el IVED y la  $\% \Delta$  FC, son indicadores exclusivos del endotelio, calculados a través de la liberación del ON endotelio-dependiente consecuencia del impulso simpático generado a partir del estímulo termonociceptivo del frío en la CPT.

La dislipidemia es una condición que genera un daño continuo a nivel endotelial y reduce la respuesta de hiperemia miocárdica inducida tanto por la adenosina como por la CPT, condición que refleja la alteración de la vasodilatación de la microvasculatura coronaria y contribuye a la fisiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares.

La vasodilatación endotelio-dependiente pudiera considerarse como uno de los parámetros importantes para la determinación del riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con condiciones de riesgo como: dislipidemia, DM, HAS, síndrome antifosfolípido, entre otros.

**Tabla II.** Frecuencia cardíaca (FC) y presiones arteriales de los pacientes dislipidémicos durante la monitorización de las tres fases del estudio.

	FC (lpm)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	TAM (mmHg)
Reposo	70.6 ± 8.67	120.25 ± 14.19	73 ± 10.18	88.75 ± 10.96
CPT 2 min	71 ± 12.85	131.17 ± 21.03	76.76 ± 9.83	94.90 ± 13
CPT 5 min	67.76 ± 9.08	122.64 ± 17.42	75.29 ± 8.56	91.07 ± 11.02
Esfuerzo, 2 min	78.82 ± 17.40	123.23 ± 16.48	74.11 ± 8.70	90.49 ± 10.96
Esfuerzo, 6 min	87.88 ± 21.09	124.70 ± 19.40	74.70 ± 8.74	91.37 ± 11.96

CPT: Cold Pressor Test; lpm: latidos por minuto; TAS: Tensión Arterial Sistólica; TAD: Tensión Arterial Diastólica; TAM: Tensión Arterial Media.

**Tabla III.** Flujos coronarios durante las tres fases e índices marcadores de la función endotelial con cálculo para la determinación de su significancia estadística.

FC (mL/min/g)	Dislipidemia	Voluntarios sanos	<i>p</i>	Significancia estadística
Reposo	0.44 ± 0.12	0.57 ± 0.147	0.002	S
CPT	0.57 ± 0.17	0.88 ± 0.266	0.001	S
Esfuerzo	1.24 ± 0.5	1.81 ± 0.359	0.005	S
IVED	1.28 ± 0.25	1.53 ± 0.24	0.017	S
RFC	2.79 ± 0.94	3.15 ± 0.48	0.198	NS
% Δ FC	29.08 ± 24.62	53 ± 24.60%	0.022	S

FC: Flujo Coronario; CPT: Cold Pressor Test; IVED: Índice de Vasodilatación Endotelio-Dependiente; RFC: Reserva de Flujo Coronario; % Δ FC: Porcentaje del cambio del Flujo Coronario en reposo y CPT; S: Significativo; NS: No significativo. Se consideró significancia estadística(s) en los casos cuando  $p < 0.05$ .

El ON, producido por el endotelio, es una sustancia indispensable en la regulación vasomotora, aunque también se le han atribuido funciones anti-inflamatorias, anti-apopticas, anti-mitogénicas y anti-trombóticas. La dislipidemia se ha relacionado con la disminución de factores antioxidantes y la producción de radicales libres de oxígeno, mismos que inactivan al ON. Es probable que en pacientes dislipidémicos exista una disminución en la cantidad e integridad de los factores endógenos atero-protectores dependientes del ON, situación de riesgo para el desarrollo de EAC. Dicha hipótesis fisiopatogénica contribuye con el rol que el Col-LDL tiene en el daño de la función de la microvasculatura coronaria, particularmente en su forma oxidada, en donde se daña la vasodilatación endotelio-dependiente al disminuirse la síntesis y reactividad al ON y se inicia la producción de aniones superóxidos.

La DE ocurre de manera temprana en el curso del proceso de aterogénesis y es probable que sea un factor de riesgo cardiovascular potencialmente modificable.<sup>39,57,58</sup> A pesar de que la DE es un proceso dinámico y tiene un papel importante en la enfermedad cardiovascular, casi to-

dos los métodos de imagen se han centrado en la evaluación anatómica de las consecuencias aterogénicas secundarias a DE de larga evolución y no a su detección temprana con el fin de prevenir el proceso aterogénico.

El desarrollo de nuevas tecnologías en diagnóstico cardiovascular ha hecho posible la detección y evaluación de los procesos subclínicos de la aterosclerosis; la ultrasonografía de arterias braquiales, que es actualmente la más utilizada, así como la tomografía multicorte de arterias coronarias, el índice tobillo-brazo, la ultrasonografía Doppler de arterias carótidas y la resonancia magnética son herramientas útiles para dicho fin; sin embargo, el PET ofrece ventajas sobre estos métodos en el sentido que es un método no operador dependiente, no invasivo, cuantitativo, reproducible, que evalúa la circulación arterial coronaria –y no arterial periférica– y que ofrece una capacidad de detección funcional previa a la estructural.

La detección oportuna de DE pudiera considerarse un recurso objetivo para la estratificación y seguimiento de la enfermedad vascular y brindar medios para su seguimiento y evaluación de la respuesta terapéutica.

Se ha evidenciado que la FE responde a las medidas terapéuticas instauradas para la condición que genera el daño endotelial. Diversos estudios clínicos prospectivos se han realizado con tal finalidad y se ha podido comprobar la eficacia de la terapéutica hipolipemiente e hipoglucesmiente en la mejoría de la RFC, alcanzando en ocasiones valores normales (> 3).

Por otro lado existe evidencia de que la DE afecta el pronóstico de los pacientes al aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares,<sup>59,60</sup> por lo que sería interesante evaluar a la FE como un factor capaz de re-estratificar a los pacientes en condiciones de riesgo.

De acuerdo a nuestros resultados y en coincidencia con Dayanikli et al.,<sup>26</sup> la cuantificación de flujos mediante PET con <sup>13</sup>N-amonio es un buen método no invasivo para evaluar la disfunción endotelial en pacientes con hipercolesterolemia, así como para establecer la relación entre los valores de colesterol en plasma y el flujo sanguíneo coronario. Aporta información valiosa para identificar a los pacientes asintomáticos de alto riesgo, así como para evaluar el tratamiento de pacientes dislipidémicos y la progresión o regresión del proceso de aterosclerosis.

## Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos durante la fase de CPT mediante PET con <sup>13</sup>N-amonio, podemos concluir que la mayoría de los pacientes con dislipidemia sin enfermedad cardiovascular sintomática tienen disfunción endotelial. La DE ocurre en una etapa temprana del proceso de aterogénesis y es probablemente un factor de riesgo cardiovascular modificable. La cuantificación de flujos coronarios mediante <sup>13</sup>N-amonio PET es un excelente método no invasivo que puede ser utilizado para monitorear la reactividad vascular y la progresión/regresión del proceso de daño endotelial y aterosclerosis coronaria después del tratamiento farmacológico y también capaz de identificar a aquellos pacientes asintomáticos de alto riesgo.

Aunque la población en este estudio fue reducida, los resultados obtenidos mediante <sup>13</sup>N-amonio PET demuestran que existe DE, por lo que es necesario continuar esta línea de investigación, ya que nos aporta un elemento valioso para valorar el impacto de la dislipidemia y la utilidad de la terapia antilipemiente.

Sugerimos que en los estudios en donde se requiera estimar la función endotelial se utilice al <sup>13</sup>N-amonio PET como método ideal para su evaluación.

## Referencias

1. Encuesta Nacional de Salud 2006. Secretaría de Salud. México.
2. KANNEL WB: *The Framingham Study: ITS 50-year legacy and future promise*. J Atheroscler Thromb 2000; 6(2): 60-66.
3. WILSON PWF, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHATZ H, KANNEL WB: *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation 1998; 97:1837-1847.
4. STAMLER J, WENTWORTH D, NEATON JD, for the MRFIT Research Group: *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA 1986; 256: 2823-2828.
5. *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I: Reduction in the incidence of coronary heart disease*. JAMA 1984; 251(3): 351-64.
6. MCGILL HC JR: *Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis*. Lab Invest 1968; 18: 465-467.
7. KEYS A, MENOTTI A, ARAVANIS C, BLACKBURN H, DJORDJEVIC BS, BUZINA R, ET AL: *The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years*. Prev Med 1984; 13: 141-54.
8. BROWN MS, GOLDSTEIN JL: *A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis*. Science 1986; 232: 34-47.
9. *Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. Adult Treatment Panel III.
10. MENOTTI A, KEYS A, BLACKBURN H, KROMHOUT D, KARVONEN M, NISSINEN A, ET AL: *Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up*. J Cardiovasc Risk 1996; 3(1): 69-75.
11. LAW MR, WALD NJ, THOMPSON SG: *By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?* BMJ 1994; 308: 367-72.

12. LAW MR: *Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials*. Eur Heart J 1999; 1: S3-S8.
13. WILSON PWF, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHATZ H, KANNEL WB: *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation 1998; 97: 1837-1847.
14. GORDON DJ, PROBSTFIELD JL, GARRISON RJ, NEATON JD, CASTELLI WP, KNOKE JD, ET AL: *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies*. Circulation 1989; 79: 8-15.
15. ABBOTT RD, DONAHUE RP, KANNEL WB, WILSON PW: *The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study*. JAMA 1988; 260: 3456-3460.
16. VAN LENTEN BJ, HAMA SY, DE BEER FC, STAFFORINI DM, MCINTYRE TM, PRESCOTT SM, ET AL: *Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response: loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures*. J Clin Invest 1995; 96: 2758-2767.
17. NAVAB M, HAMA SY, ANANTHARAMAIAH GM, HASSAN K, HOUGH GP, WATSON AD, ET AL: *Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3*. J Lipid Res 2000; 41: 1495-1508.
18. NAVAB M, HAMA SY, COOKE CJ, ANANTHARAMAIAH GM, CHADDHA M, JIN L, ET AL: *Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1*. J Lipid Res 2000; 41: 1481-1494.
19. KLAG MJ, FORD DE, MEAD LA, HE J, WHELTON PK, LIANG K-Y, LEVINE DM: *Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease*. N Engl J Med 1993; 328: 313-80.
20. STAMLER J, DAVIGLUS ML, GARSIDE DB, DYER AR, GREENLAND P, NEATON JD: *Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity*. JAMA 2000; 284: 311-318.
21. BREUER H: *Hypertriglyceridemia: a review of clinical relevance and treatment options: focus on cerivastatin*. Curr Med Res Opin 2001; 17(1): 60-73.
22. GOTTO AM: *Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease*. Am J Cardiol 1998; 82(9A): 22Q-25Q.
23. CZERNIN J, BARNARD RJ, SUN KT, KRIVOKAPICH J, NITZSCHE E, DORSEY D, ET AL: *Effect of short-term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve*. Circulation 1995; 92: 197-204.
24. PITKÄNEN OP, RAITAKARI OT, NIINIKOSKI H, NUUTILA P, IIDA H, VOIPIO-PULKKI LM, ET AL: *Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia*. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1705-1711.
25. YOKOYAMA I, OHTAKE T, MOMAMURA S, NISHIKAWA J, SASAKI Y, OMATA M: *Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis*. Circulation 1996; 94: 3232-3238.
26. DAYANIKLI F, GRAMBOW D, MUZIK O, MOSCA L, RUBENFIRE M, SCHWAIGER 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: 808-817.
27. ZEIHNER AM, DREXLER H, WOLLSCHLAGER H, JUST H: *Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis*. Circulation 1991; 84: 1484-1492.
28. SEILER C, HESS OM, BUECHI M, SUTER TM, KRÄYENBUEHL HP: *Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries*. Circulation 1993; 88: 2139-2148.
29. ENGLER MM, ENGLER MB, MALLOY MJ, CHIU EY, SCHLOETTER MC, PAUL SM, ET AL: *Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) Trial*. Circulation 2003; 108: 1059-1063.
30. TANNER FC, NOLL G, BOULANGER CM, LUSCHER TF: *Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries: role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide*. Circulation 1991; 83: 2012-2020.
31. HEIN WH, KUO L: *LDLs impair vasomotor function of the coronary microcirculation: role of superoxide anions*. Circ Res 1998; 83: 404-414.
32. PITKANEN OP, NUUTILA P, RAITAKARI OT, RÖNNEMAA T, KOSKINEN PJ, IIDA H, ET AL: *Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM*. Diabetes 1998; 47: 248-54.
33. DI CARLI MF, BIANCO-BATILLES D, LANDA ME, KAZMERS A, GROEHN H, MUZIK O, ET AL: *Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus*. Circulation 1999; 100: 813-9.
34. TADDEI S, VIRDIS A, MATTEI P, GHIADONI L, SUDANO I, SALVETTI A: *Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients*. Circulation 1996; 94: 1298-1303.
35. LANDMESSER U, HORNING B, DREXLER H: *Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: Mechanism, pathophysiological importance and therapeutic interventions*. Semin Thromb Hemost 2000; 26: 529-538.
36. NITZSCHE EU, CHOI Y, CZERNIN J, HOH CK, HUANG SC, SCHELBERT HR: *Noninvasive quantification of myocardial blood flow in humans: a direct comparison of the [<sup>13</sup>N]ammonia and the [<sup>15</sup>O]water techniques*. Circulation 1996; 93: 2000-2006.
37. DE SILVA R, CAMICI PG: *The role of positron emission tomography in the investigation of coronary*



- circulatory function in man.* Cardiovasc Res 1994; 28: 1595-1612.
38. SAWADA S, MUZIK O, BEANLNADS R, WOLFE E, HUTCHINGS G, SCHWAIGER M: *Interobserver and inter study variability of myocardial blood flow an flow-reserve measurements with nitrogen-13-ammonia labele positron emission tomography.* J Nucl Cardiol 1995; 2: 413-422.
  39. ZEIHAR AM, DREXLER H, WOLLSCHLÄGER H, JUST H: *Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis.* Circulation 1991; 84: 1984-1992.
  40. ALEXANDERSON E, ROMERO J, RICALDE A, ALEXANDERSON G, MEAVE A: *Assessment of endothelial function by positron emission tomography.* Current Cardiology Reviews 2006; 2: 101-107.
  41. ZEIHAR AM, DREXLER H, WOLLSCHLÄGER H, SAURBIER B, JUST H: *Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium.* J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1181-1190.
  42. SCHELBERT H, WISENBERG G, PHELPS ME, GOULD KL, HENZE E, HOFFMAN EJ, ET AL: *Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation, VI: detection of coronary artery disease in man with intravenous 13-NH3 and positron computed tomography.* Am J Cardiol 1982; 49: 1197-1207.
  43. KAUFMANN P, GNECCHI-RUSCONE T, SCHÄFERS KP, LÜSCHER TF, CAMICI PG: *Low Density Lipoprotein Cholesterol and Coronary Microvascular Dysfunction in Hypercholesterolemia.* J Am Coll Cardiol 2000; 36: 103-109.
  44. PITKÄNEN O-P, NUUTILA P, RAITAKARI O, PORKKA K, IIDA H, NUOTIO I, ET AL: *Coronary Flow Reserve in Young Men With Familial Combined Hyperlipidemia.* Circulation 1999; 99(13): 1678-1684.
  45. YOKOYAMA I, YONEKURA K, INOUE Y, OHTOMO K, NAGAI R: *Long-term effect of simvastatin on the improvement of impaired myocardial flow reserve in patients with familial hypercholesterolemia without gender variant.* J Nucl Cardiol 2001; 8(4): 445-51.
  46. YOKOYAMA I, MURAKAMI T, OHTAKE T, MOMOMURA S, NISHIKAWA J, SASAKI Y, OMATA M: *Reduced coronary flow reserve in familial hypercholesterolemia.* J Nucl Med 1996; 37(12): 1937-42.
  47. PITKÄNEN O-P, RAITAKARI OT, RÖNNEMAA T, NIINIKOSKI H, NUUTILA P, IIDA H, ET AL: *Influence of cardiovascular risk status on coronary flow reserve in healthy young men.* Am J Cardiol 1997; 79: 1690-1692.
  48. RAITAKARI OT, PITKÄNEN O-P, LEHTIMÄKI T, LAHDENPERÄ S, IIDA H, YLÄ-HERTTUALA S, ET AL: *In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men.* J Am Coll Cardiol 1997; 30: 97-102.
  49. GOULD KL, MARTUCCI JP, GOLDBERG DI, HESS MJ, EDENS RP, LATIFI R, ET AL: *Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease.* Circulation 1994; 89: 1530-1538.
  50. CZERNIN J, BARNARD RJ, SUN KT, KRIVOKAPICH J, NITZSCHE E, DORSEY D, ET AL: *Effect of short-term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve.* Circulation 1995; 92: 197-204.
  51. GUETHLIN M, KASEL AM, COPPENRATH K, ZIEGLER S, DELIUS W, SCHWAIGER M: *Delayed response of myocardial flow reserve to lipidlowering therapy with fluvastatin.* Circulation 1999; 99: 475-481.
  52. BALLER D, NOTOHAMPRODJO G, GLEICHMANN U, HOLLZINGER J, WEISE R, LEHMANN J: *Improvement in Coronary Flow Reserve Determined by Positron Emission Tomography After 6 Months of Cholesterol-Lowering Therapy in Patients With Early Stages of Coronary Atherosclerosis.* Circulation 1999; 99: 2871-2875.
  53. SACKS FM, TONKIN AM, SHEPHERD J, BRAUNWALD E, COBBE S, HAWKINS CM, ET AL, for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group: *Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project.* Circulation 2000; 102: 1893-1900.
  54. WIENHARD K, DAHLBOM M, ERIKSSON L, MICHEL C, BRUCKBAUER T, PIETRZYK U, ET AL: *The ECAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron scanner.* J Comput Assist Tomogr 1994; 18: 110-118.
  55. KUHLE WG, PORENTA G, HUANG SC, BUXTON D, GAMBHIR SS, HANSEN H, ET AL: *Quantification of regional myocardial blood flow using [<sup>13</sup>N]ammonia and reoriented dynamic positron emission tomographic imaging.* Circulation 1992; 86: 1004-1017.
  56. CAMPISI R, DI CARLI M: *Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: A clinical perspective.* J Nucl Cardiol 2004; 11: 3-11.
  57. MCLLENACHAN JM, VITA J, FISH DR, TEASURE CB, COX DA, GANZ P, ET AL: *Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branching points.* Circulation 1990; 82: 1169-1173.
  58. ZEIHAR AM, DREXLER H, WOLLSCHLÄGER 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.
  59. HALCOX JPJ, SCHENKE WH, ZALOS G, MINCEMOYER R, PRASAD A, WACLAWI W MA, ET AL: *Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction.* Circulation. 2002; 106: 653-658.
  60. SCHÄCHINGER V, BRITTEN MB, ZEIHAR AM: *Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease.* Circulation 2000; 101: 1899-1906.