

Artículo original

Disfunción endotelial tras infarto de miocardio con elevación del segmento ST y evolución a largo plazo: un estudio con tonometría arterial periférica e hiperemia reactiva



Jasveen J. Kandhai-Ragunath^a, Carine J.M. Doggen^b, Harald T. Jørstad^c, Cees Doelman^d, Bjorn de Wagenaar^e, Maarten J. IJzerman^b, Ron J.G. Peters^c y Clemens von Birgelen^{a,b,*}

^a Department of Cardiology, Thoraxcentrum Twente, Medisch Spectrum Twente, Enschede, Países Bajos

^b Department of Health Technology and Services Research, MIRA – Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, University of Twente, Enschede, Países Bajos

^c Department of Cardiology, Academisch Medisch Centrum, Ámsterdam, Países Bajos

^d Medlon Laboratory Diagnostics, Medisch Spectrum Twente, Enschede, Países Bajos

^e MESA+, Institute for Nanotechnology, University of Twente, Enschede, Países Bajos

Historia del artículo:

Recibido el 18 de agosto de 2015

Aceptado el 4 de diciembre de 2015

On-line el 5 de abril de 2016

Palabras clave:

Función (disfunción) endotelial
Tonometría arterial periférica con hiperemia reactiva
Infarto de miocardio
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
Intervención coronaria percutánea primaria
Enfermedad coronaria

RESUMEN

Introducción y objetivos: Escasean datos a largo plazo sobre la relación entre disfunción endotelial tras infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y futuros eventos clínicos adversos. El objetivo de este estudio es evaluar de manera no invasiva si la disfunción endotelial 4–6 semanas tras una intervención coronaria percutánea primaria por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST predice la aparición futura de eventos clínicos.

Métodos: Este estudio prospectivo de cohortes se llevó a cabo en 70 pacientes del ensayo aleatorizado RESPONSE, a los que se evaluó de manera no invasiva la función endotelial 4–6 semanas después de la intervención coronaria percutánea primaria. Se determinó la función endotelial por el método de tonometría arterial periférica con hiperemia reactiva; la disfunción endotelial se identificó por un índice $< 1,67$.

Resultados: El índice de tonometría arterial periférica con hiperemia reactiva fue en promedio $1,90 \pm 0,58$. Un total de 35 (50%) pacientes presentaban disfunción endotelial y 35 (50%) tenían función endotelial normal. Las «complicaciones» periintervención (como *shock* cardiogénico o bloqueo auriculoventricular completo) fueron más frecuentes entre los pacientes con disfunción endotelial que entre quienes no la presentaban (el 25,7 frente al 2,9%; $p < 0,01$). Durante un seguimiento medio de $4,0 \pm 1,7$ años, 20 pacientes (28,6%) presentaron eventos adversos cardiovasculares mayores: se produjeron eventos de este tipo en 9 pacientes (25,7%) con disfunción endotelial y 11 (31,5%) con función endotelial normal ($p = 0,52$). Se observó asociación entre la prevalencia basal de diabetes mellitus y la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores durante el seguimiento (análisis univariable, *hazard ratio* = 2,8; intervalo de confianza del 95%, 1,0–7,8; $p < 0,05$) e incluso en los análisis multivariable el riesgo parecía aumentar, aunque sin alcanzar significación estadística (análisis multivariable, *hazard ratio* = 2,5; intervalo de confianza del 95%, 0,8–7,5).

Conclusiones: En esta serie de pacientes que habían sobrevivido a un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la disfunción endotelial evaluada mediante tonometría arterial periférica con hiperemia reactiva 4–6 semanas tras el infarto de miocardio, no predijo los eventos clínicos futuros en una media de seguimiento de 4 años.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Endothelial Dysfunction After ST-segment Elevation Myocardial Infarction and Long-term Outcome: A Study With Reactive Hyperemia Peripheral Artery Tonometry

ABSTRACT

Introduction and objectives: Long-term data on the relationship between endothelial dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction and future adverse clinical events are scarce. The aim of this study was to noninvasively assess whether endothelial dysfunction 4 to 6 weeks after primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction predicts future clinical events.

Methods: This prospective cohort study was performed in 70 patients of the RESPONSE randomized trial, who underwent noninvasive assessment of endothelial function 4 to 6 weeks after primary

Keywords:

Endothelial function (dysfunction)
Reactive hyperemia peripheral artery tonometry
Myocardial infarction
ST-segment elevation myocardial infarction
Primary percutaneous coronary

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, Thoraxcentrum Twente, Koningsplein 1, 7512 KZ Enschede, Países Bajos.
Correo electrónico: c.vonbirgelen@mst.nl (C. von Birgelen).

intervention
Coronary artery disease

percutaneous coronary intervention. Endothelial function was measured by the reactive hyperemia peripheral artery tonometry method; an index < 1.67 identified endothelial dysfunction.

Results: The reactive hyperemia peripheral artery tonometry index measured on average 1.90 ± 0.58 . A total of 35 (50%) patients had endothelial dysfunction and 35 (50%) patients had normal endothelial function. Peri-procedural "complications" (eg, cardiogenic shock, total atrioventricular block) were more common in patients with endothelial dysfunction than in those without (25.7% vs 2.9%; $P < .01$). During 4.0 ± 1.7 years of follow-up, 20 (28.6%) patients had major adverse cardiovascular events: events occurred in 9 (25.7%) patients with endothelial dysfunction and in 11 (31.5%) patients with normal endothelial function ($P = .52$). There was an association between the prevalence of diabetes mellitus at baseline and the occurrence of major adverse cardiovascular events during follow-up (univariate analysis: hazard ratio = 2.8; 95% confidence interval, 1.0-7.8; $P < .05$), and even in multivariate analyses the risk appeared to be increased, although not significantly (multivariate analysis: hazard ratio = 2.5; 95% confidence interval, 0.8-7.5).

Conclusions: In this series of patients who survived an ST-segment elevation myocardial infarction, endothelial dysfunction, as assessed by reactive hyperemia peripheral artery tonometry 4 to 6 weeks after myocardial infarction, did not predict future clinical events during a mean follow-up of 4 years.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

ICPp: intervención coronaria percutánea primaria

MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores

TAP-HR: tonometría arterial periférica con hiperemia reactiva

INTRODUCCIÓN

La disfunción endotelial de los vasos de resistencia y conductancia coronarios, que se observa con mayor frecuencia en presencia de determinados factores de riesgo cardiovascular, contribuye significativamente al proceso de aterogénesis¹⁻⁵ y puede causar isquemia miocárdica⁶⁻⁸. La mejora de la evolución clínica en respuesta a la modificación de los factores de riesgo puede ser consecuencia principalmente de la recuperación funcional de la función vasomotora coronaria deteriorada, mientras que las alteraciones estructurales del vaso aterosclerótico se mantienen sin cambios⁹. En estudios previos se ha demostrado que la disfunción endotelial se asocia a aumento del riesgo en los pacientes sin lesiones coronarias obstructivas¹⁰⁻¹⁴, así como a aumento del riesgo de reestenosis tras el implante de *stents* en pacientes sin infarto de miocardio^{15,16}. Durante un seguimiento medio de 14 meses, una población de pacientes con infartos de miocardio no complicados mostró un aumento del riesgo de eventos clínicos si presentaban tanto diabetes mellitus como disfunción endotelial¹⁷.

Sin embargo, hasta el momento, los datos clínicos a largo plazo sobre la evolución clínica de los pacientes en relación con la función endotelial tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) son escasos¹⁸. La mayor parte de los estudios antes citados utilizaron técnicas no invasivas para evaluar la función endotelial en arterias periféricas, y se ha demostrado que esta se correlaciona con la función endotelial coronaria^{19,20}. Mientras que los métodos basados en ultrasonidos para evaluar la dilatación de la arteria humeral mediada por el flujo requieren formación y experiencia considerables, la tonometría arterial periférica con hiperemia reactiva (TAP-HR) es un método independiente del operador que se ha validado por comparación con el método basado en ultrasonidos y con la evaluación de la función endotelial coronaria basada en acetilcolina²¹⁻²³. Además, se ha demostrado que el índice de TAP-HR de la función endotelial

periférica está reducido en presencia de disfunción endotelial coronaria confirmada²³.

En el presente subestudio prospectivo del ensayo RESPONSE²⁴, se examinó a pacientes con IAMCEST usando la TAP-HR 4-6 semanas tras el tratamiento con intervención coronaria percutánea primaria (ICPp), con objeto de evaluar la hipótesis de que la disfunción endotelial medida a las 4-6 semanas de la ICPp puede predecir la evolución clínica a largo plazo después de un IAMCEST.

MÉTODOS

Población en estudio y diseño

Este estudio prospectivo de cohorte se llevó a cabo en 70 pacientes con IAMCEST del ensayo RESPONSE²⁴ tratados con ICPp por IAMCEST (≤ 12 h tras el inicio de los síntomas) a los que se evaluó la función endotelial de manera no invasiva por el método de TAP-HR al cabo de 4-6 semanas. Las intervenciones de ICPp se llevaron a cabo entre octubre de 2007 y diciembre de 2008 en el *Thoraxcentrum Twente*. De un total de 75 pacientes con IAMCEST del ensayo RESPONSE con determinaciones de TAP-HR disponibles, 71 tenían registros de TAP-HR analizables y, excepto 1 caso, se dispuso del seguimiento de todos esos pacientes, con lo que la población del presente estudio fue de 70 pacientes. Los participantes fueron objeto de seguimiento hasta la aparición de un primer evento adverso cardiovascular mayor (MACE) o, de no producirse MACE alguno, hasta el final del estudio en mayo de 2013. Desde el momento de inclusión en el estudio hasta el final del periodo de seguimiento, se documentaron los siguientes eventos adversos: revascularización del vaso diana, revascularización arterial coronaria, intervenciones realizadas por una enfermedad arterial periférica obstructiva, ictus y muerte por cualquier causa. El ensayo aleatorizado RESPONSE cuantificó qué repercusión en el riesgo cardiovascular tenía un programa de prevención práctico, de base hospitalaria y coordinado por enfermería, integrado en la asistencia clínica habitual de los pacientes dados de alta tras un síndrome coronario agudo, en comparación con la asistencia habitual sola. Se clasificó entonces el control de los factores de riesgo, basándose en el número de factores de riesgo sobre los que se pretendía actuar²⁴. De manera resumida, los pacientes debían tener entre 18 y 80 años de edad y no debía haberse programado ninguna intervención quirúrgica ni otras ICP adicionales en las 8 semanas siguientes a la ICPp; además, no debían presentar insuficiencia cardíaca congestiva de clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* y su esperanza de vida debía ser ≥ 2 años.

Dado que los procesos de inflamación y reparación del infarto de miocardio podrían haber alterado las mediciones de la función endotelial durante las primeras semanas siguientes al IAMCEST y la disfunción endotelial podría no haberse recuperado por completo durante el tratamiento médico, la función endotelial se determinó 4-6 semanas después de la ICPp²⁵⁻²⁷. Todos los pacientes se visitaron en la clínica ambulatoria y en el departamento de investigación del *Thoraxcentrum Twente*, donde se realizaron las determinaciones no invasivas de la función endotelial aplicando unas reglas estrictas en un laboratorio específicamente dedicado a ello²⁸. No se evaluó sistemáticamente mediante angiografía de seguimiento. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito tanto para la participación en el ensayo RESPONSE como para su inclusión en el subestudio. El ensayo y el subestudio se atuvieron a las normas establecidas en la Declaración de Helsinki para la investigación en el ser humano, y los aprobó el Comité de Ética Médica de Twente en Enschede (Países Bajos).

Intervención coronaria y tratamiento médico concomitante

Los pacientes recibieron tratamiento en la ambulancia con un bolo intravenoso de 5.000 UI de heparina no fraccionada, una dosis de carga ≥ 300 mg de ácido acetilsalicílico (por vía oral o intravenosa) y una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel por vía oral. A 50 pacientes (71,4%) se les administró un bolo intracoronario de abciximab en dosis ajustadas por el peso, tras visualizar la arteria coronaria responsable. Las ICPp se llevaron a cabo por lo general por vía femoral empleando vainas de 6 Fr. El tratamiento farmacológico, el uso de catéteres de aspiración, la preparación de la lesión (frente a implante directo de *stents*) y la posdilatación del *stent* se realizaron según lo indicado en las guías actuales y según el juicio y criterio del operador. Tras la ICPp, un equipo de cardiología evaluó las angiografías coronarias y, en caso necesario, se trató otras lesiones coronarias de los pacientes con nuevas ICP por etapas, por lo general 1-2 semanas tras la ICPp.

Evaluación no invasiva de la función endotelial con el método de tonometría arterial periférica con hiperemia reactiva

La función endotelial se evaluó con el método de TAP-HR. Se determinó la amplitud de la onda de pulso digital con el dispositivo sensor EndoPAT-2000 y sondas de pletismografía digital (Itamar Medical; Caesarea, Israel), tanto en la situación basal como durante la hiperemia inducida por la isquemia. Todas las determinaciones se realizaron a primera hora de la mañana en un laboratorio dedicado específicamente a ello, después de que los pacientes hubieran permanecido en ayunas durante un mínimo de 8 h. Los pacientes debían evitar también el consumo de caféina, fumar o tomar medicaciones vasoactivas. Al menos 15 min antes de las determinaciones, se realizaba una lectura de la presión arterial y se extraía una muestra de sangre en el brazo de control. Antes de realizar medición alguna, los pacientes pasaban por un periodo de aclimatación de 20 min en una sala en silencio, tendidos en una cama de hospital y a una temperatura ambiente de 21-23 °C.

El método de TAP-HR se ha descrito detalladamente con anterioridad^{28,29}. Resumidamente, las determinaciones se realizaron usando sondas en los dedos índice del brazo en estudio y el brazo de control. Se registraron determinaciones basales durante 5 min antes de la inducción de la isquemia; para ello se hinchaba el manguito de presión arterial en la parte superior del brazo en estudio durante 5 min hasta valores de presión suprasistólicos. Esto producía liberación de óxido nítrico por el endotelio funcional y, por consiguiente, vasodilatación, que los sensores del manguito digital registraban a través del análisis de la onda pulsada del dedo

latido a latido³⁰. Tras deshinchar el manguito de presión arterial, se calculaba el cociente de la amplitud del pulso en el dedo hiperémico respecto a la amplitud basal. A continuación, se dividía este cociente por el obtenido en el brazo de control, con objeto de calcular el índice de TAP-HR (en el que los valores altos indican buena función endotelial)³⁰. Recientemente, Hamburg et al³¹ han demostrado que cabe prever que se alcanza la respuesta hiperémica máxima a los 90-120 s de deshinchar el manguito. En consecuencia, en el presente estudio, el índice de TAP-HR reactiva se calculó mediante el cociente del análisis de la onda pulsada hiperémica media de un periodo de 30 s, empezando a los 90 s de deshinchar el manguito, dividido por el análisis de la onda pulsada basal (mediciones basales medias durante 3,5 min) y estandarizado respecto a las mediciones simultáneas realizadas en el brazo de control. La función endotelial se dividió en dos grupos: uno con disfunción endotelial (TAP-HR < 1,67) y otro con función endotelial normal (TAP-HR $\geq 1,67$)²⁹.

Características de los pacientes y definiciones

Se documentó la siguiente información: edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión arterial (presión arterial > 140/90 mmHg o tratamiento con medicación antihipertensiva), antecedentes de tabaquismo (ex fumador o fumador actual), antecedentes de infarto de miocardio o revascularización coronaria mediante ICP o cirugía de revascularización aortocoronaria, tiempo entre inicio de los síntomas e ICPp, presencia de diabetes mellitus (según la historia clínica del paciente o tratamiento con insulina o fármacos antihiper glucémicos) y antecedentes de hiperlipemia o tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

El objetivo fue el compuesto denominado MACE de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, revascularización coronaria, ictus y revascularización por enfermedad arterial periférica de nueva aparición.

Análisis estadísticos

Los datos se presentan en forma de frecuencias (%) o de media \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba de la χ^2 para las variables discretas y la de la *t* de Student para las variables continuas en las comparaciones de los pacientes con función endotelial normal frente a los pacientes con disfunción endotelial. Se elaboraron curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin MACE para ambos grupos de pacientes. Las diferencias entre las dos curvas se evaluaron mediante test de *log rank*. Se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox univariable y multivariable con objeto de evaluar el efecto de la disfunción endotelial en los MACE e introducir un ajuste respecto a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo). Se calcularon las *hazard ratio* con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa SPSS (versión 16.0).

RESULTADOS

Características de los pacientes y de la intervención, curso clínico hospitalario y función endotelial

Del total de 70 pacientes (media de edad, $56,9 \pm 9,6$ años), 55 (78,6%) eran varones. Las ICPp se llevaron a cabo por vía femoral en todos los pacientes excepto 1 (98,4%); a 8 pacientes (11,4%) se les había tatado anteriormente con una intervención percutánea y 1 (1,4%) tenía antecedentes de implante de un injerto arterial

Tabla 1

Datos demográficos, características de los pacientes, parámetros de evolución clínica y deterioro ventricular izquierdo y medicación

	Todos los pacientes (n = 70)	Disfunción endotelial (n = 35)	Función endotelial normal (n = 35)	p
Varones	55 (78,6)	28 (80,0)	27 (77,1)	0,77
Edad (años)	57,4 ± 9,7	59,0 ± 8,6	55,8 ± 10,5	0,18
Fumador actual	28 (40,0)	12 (34,3)	16 (45,7)	0,33
Diabetes mellitus	9 (12,9)	6 (17,1)	3 (8,6)	0,28
Hipercolesterolemia	17 (24,3)	8 (22,9)	9 (25,7)	0,78
Hipertensión	20 (28,6)	8 (22,9)	12 (34,3)	0,29
IMC ^a	28,3 ± 4,4	27,8 ± 3,3	28,9 ± 5,3	0,31
Número de vasos afectados ^b				0,17
1	51 (73,9)	23 (67,6)	28 (80,0)	
2	15 (21,7)	8 (23,5)	7 (20,0)	
3	3 (4,3)	3 (8,8)	0 (0,0)	
Creatinina máxima ^b				0,22
< 500 U/l	22 (31,9)	8 (22,9)	14 (41,2)	
500-1.000 U/l	17 (24,6)	11 (31,4)	6 (17,6)	
1.000-2.000 U/l	14 (20,3)	6 (17,1)	8 (23,5)	
> 2.000 U/l	16 (23,2)	10 (28,6)	6 (17,6)	
FEVI por ecocardiografía ^b				0,25
> 50%	62 (89,9)	32 (94,1)	30 (85,7)	
40-50%	7 (10,1)	2 (5,9)	5 (14,3)	
Insuficiencia cardíaca ^b				0,57
NYHA 1	66 (95,7)	33 (97,1)	33 (94,3)	
NYHA 2	3 (4,3)	1 (2,9)	2 (5,7)	
NYHA 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
NYHA 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Medicación en el momento del alta ^c				
Ácido acetilsalicílico	64 (95,5)	32 (97,0)	32 (94,1)	0,57
Clopidogrel	62 (92,5)	30 (90,9)	32 (94,1)	0,62
Bloqueadores beta	57 (85,1)	28 (84,8)	29 (85,3)	0,96
Anticoagulante oral	3 (4,5)	2 (6,1)	1 (2,9)	0,54
IECA	33 (49,3)	15 (45,5)	18 (52,9)	0,54
ARA-II ^c	9 (13,4)	7 (21,2)	2 (5,9)	0,07
Antagonistas del calcio	12 (17,9)	6 (18,2)	6 (17,6)	0,95
Estatinas	63 (94,0)	31 (93,3)	32 (94,1)	0,97

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Los porcentajes se calculan en función de los valores conocidos.

^a Dos no disponibles.

^b Uno no disponible.

^c Tres no disponibles.

coronario; se realizó aspiración manual del trombo en 38 pacientes (62,3%), implante directo de *stent* en 36 (51,4%) y posdilatación del *stent* en 56 (93,3%). En el momento del alta, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estaba preservada (> 50%) en 62 pacientes (89,9%). Las tablas 1 y 2 muestran información adicional sobre la población en estudio, las técnicas empleadas en la intervención y el curso clínico hospitalario.

Tras 4-6 semanas de la ICPp, se identificó disfunción endotelial (índice de TAP-HR < 1,67) en 35 pacientes (50%); los otros 35 presentaban función endotelial normal (índice de TAP-HR ≥ 1,67). En el grupo de pacientes con disfunción endotelial, la media del índice de TAP-HR determinado fue 1,48 ± 0,12 (1,10-1,65). En los pacientes con función endotelial normal, la media de TAP-HR fue 2,31 ± 0,56 (1,67-3,63).

Entre estos dos grupos de pacientes no hubo diferencias en los siguientes parámetros: datos demográficos y características de los pacientes, tipo de *stent* (p. ej., uso de *stents* farmacoactivos), frecuencia de uso de intervenciones en etapas y otros muchos

parámetros relacionados con la intervención y medicación prescrita al alta (tabla 2). Las diferencias significativas entre los grupos consistieron en menor tiempo de isquemia total, mayor frecuencia de complicaciones periintervención como *shock* cardiogénico y mayor uso de antagonistas de los receptores de glucoproteína IIb/IIIa en los pacientes con disfunción endotelial (tabla 2).

Seguimiento a largo plazo y eventos adversos cardiovasculares mayores

La duración media del seguimiento respecto a los MACE fue de 4,0 ± 1,7 años hasta la aparición del (primer) MACE o la supervivencia libre de eventos. De los 70 pacientes, 50 se mantuvieron sin eventos de este tipo, mientras que 20 (28,6%) presentaron MACE. Fallecieron 4 pacientes, 2 con disfunción endotelial y 2 con función endotelial normal (p = 0,69). De los 13 pacientes a los que se practicaron intervenciones de revascularización coronaria, 7 presentaban

Tabla 2
Datos de la técnica de la intervención e información de la angiografía coronaria

	Todos los pacientes (n = 70)	Disfunción endotelial (n = 35)	Función endotelial normal (n = 35)	p
Tiempo total de isquemia (min) ^a	155,9 ± 105,5 (20-600)	122,3 ± 69,7 (20-360)	191,6 ± 125,0 (50-600)	0,01
Aspiración de trombo ^a	38 (62,3)	22 (71,0)	16 (53,3)	0,12
Uso de anti-GPIIb/IIIa ^a	50 (71,4)	28 (93,3)	22 (68,8)	0,01
Dilatación ^a				0,44
Predilatación solamente	4 (6,7)	1 (3,3)	3 (10,0)	
Predilatación y posdilatación	20 (33,3)	9 (30,0)	11 (36,7)	
Posdilatación solamente	36 (60,0)	20 (66,7)	16 (53,3)	
Presión de hinchado del balón máxima (atm) ^a	15,9 ± 2,5	16,2 ± 2,4	15,7 ± 2,6	0,41
Longitud total del stent (mm) ^a	34,4 ± 23,9 (13-132)	32,4 ± 24,7 (13-132)	36,8 ± 23,2 (13-84)	0,48
Tipo de stent ^a				0,94
SFA (%)	18 (29,0)	9 (27,3)	9 (31,0)	
SMSR (%)	42 (67,6)	23 (69,7)	19 (65,5)	
SFA y SMSR (%)	2 (3,2)	1 (3,0)	1 (3,5)	
Intervención en etapas ^b	10 (14,5)	5 (14,7)	5 (14,3)	0,61
«Complicaciones» periintervención	10 (14,3)	9 (25,7)	1 (2,9)	0,01
Shock cardiogénico	3	3	0	
Trombo apical	1	1	0	
Bloqueo AV completo	2	2	0	
IM periintervención	1	1	0	
Hematoma	3	2	1	
Flujo TIMI inicial				0,22
0-1	37 (52,9)	22 (62,9)	15 (42,9)	
2	16 (22,9)	7 (20,0)	9 (25,7)	
3	17 (24,3)	6 (17,1)	11 (31,4)	
Flujo TIMI final después de la ICPp ^b				0,37
0-1	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,9)	
2	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,9)	
3	67 (97,1)	34 (100,0)	33 (94,3)	

Anti-GPIIb/IIIa: antagonista del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa; AV: auriculoventricular; ICPp: intervención coronaria percutánea primaria; IM: infarto de miocardio; SFA: stent farmacoactivo; SMSR: stent metálico sin recubrimiento; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

Los datos expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Los porcentajes se calculan en función de los valores conocidos.

^a De 6 a 10 valores no disponibles.

^b Un valor no disponible.

disfunción endotelial y 6, función endotelial normal ($p = 0,50$); 2 pacientes presentaron ictus y en ambos casos la función endotelial era normal ($p = 0,25$). De los 13 pacientes a los que se practicó una intervención de revascularización coronaria, el infarto agudo de miocardio fue el motivo para ello en 2 pacientes con disfunción endotelial y ninguno con función endotelial normal ($p = 0,25$). Requirieron tratamiento por enfermedad arterial periférica de nueva aparición 3 pacientes con función endotelial normal frente a ninguno con disfunción endotelial ($p = 0,12$).

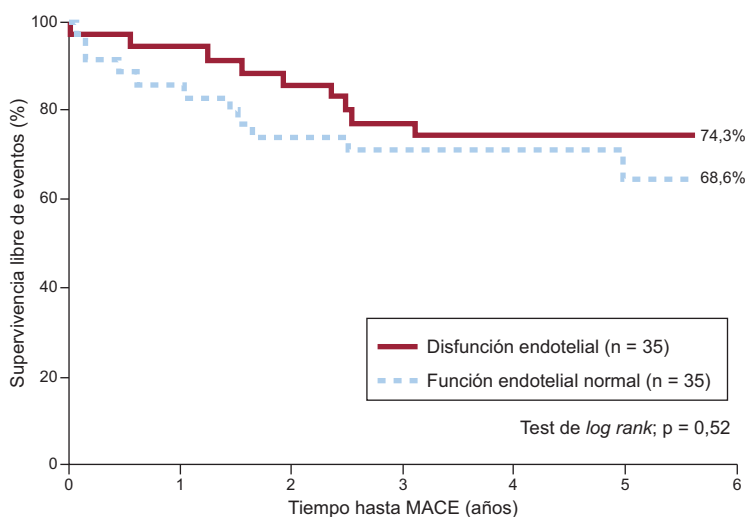
Disfunción endotelial, factores de riesgo cardiovascular tradicionales y evolución clínica

Durante el seguimiento, se produjeron MACE en 9 (25,7%) de 35 pacientes con disfunción endotelial y 11 (31,4%) de 35 con función endotelial normal ($p = 0,52$) (figura). No hubo diferencias significativas en el riesgo de MACE entre pacientes con disfunción endotelial y con función endotelial normal (*hazard ratio* = 0,8; intervalo de confianza del 95%, = 0,8; intervalo de confianza del 95%, 0,3-1,8). De los 51 pacientes con afeción de un solo vaso, 10 (19,6%) presentaron MACE en comparación con 9 (50%) de los 18 con enfermedad multivaso ($p < 0,05$), pero la presencia de enfermedad multivaso no mostró una relación significativa con la disfunción

endotelial ($p = 0,17$). De los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la diabetes mellitus (*hazard ratio* = 2,8; intervalo de confianza del 95%, 1,0-7,8) mostró asociación con los MACE en el análisis univariable (tabla 3); incluso en los análisis multivariable el riesgo parecía aumentar, aunque no de manera significativa (*hazard ratio* = 2,5; intervalo de confianza del 95%, 0,8-7,5) (tabla 4).

DISCUSIÓN

Aunque la disfunción endotelial es un componente clave de la aterogénesis que contribuye al desarrollo de la enfermedad cardiovascular y predice la evolución clínica de los pacientes con o sin enfermedad coronaria manifiesta¹⁻⁷, su importancia en la categoría de riesgo más alta (la de los pacientes con IAMCEST) está menos clara. En el presente estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo en pacientes con IAMCEST del ensayo RESPONSE, en el que se utilizó el tratamiento médico aplicando conceptos farmacológicos basados en la evidencia²⁴, la disfunción endotelial se asoció a mayor frecuencia de «complicaciones» periintervención agudas (como shock cardiogénico, bloqueo auriculoventricular completo o trombo ventricular izquierdo), pero no mostró relación alguna con la evolución clínica a largo plazo tras una ICPp. La tasa de MACE de los pacientes con disfunción endotelial fue similar a la de los



Número en riesgo	0	1	2	3	4	5	6
Función normal	35	33	30	27	26	13	0
Disfunción	35	30	26	25	25	8	0

Figura. Supervivencia sin eventos adversos cardiovasculares mayores de los pacientes con disfunción endotelial frente a los pacientes con función endotelial normal. Durante un periodo de seguimiento de $4,0 \pm 1,7$ años, 50 pacientes (de un total de 70) experimentaron algún evento adverso cardiovascular mayor. No hubo diferencias significativas en el riesgo de presentar un evento adverso cardiovascular mayor entre pacientes con función endotelial normal y pacientes con disfunción endotelial (*hazard ratio* = 0,8; intervalo de confianza del 95%, 0,3-1,8). MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores.

pacientes con función endotelial normal. Estas observaciones contradicen la hipótesis inicial de que la disfunción endotelial podría predecir la evolución clínica a largo plazo tras una ICPp para el tratamiento de un IAMCEST.

Los pacientes con diabetes mellitus en la situación basal presentaron una tasa de MACE significativamente superior durante el seguimiento. Incluso en los análisis multivariable el riesgo parecía aumentar, aunque no de manera significativa, lo cual podría estar relacionado con el pequeño número de pacientes incluidos. Además, no se puede descartar la posibilidad de que algunos pacientes que inicialmente no eran diabéticos pudieran

Tabla 3
Asociación entre factores de riesgo cardiovascular y eventos adversos cardiovasculares mayores

	Eventos, n (%)	HR (IC95%)	Valor de p (log rank test)
Total (n=70)	20 (28,6)	—	
Varones (n=55)	15 (27,3)	1	
Mujeres (n=15)	5 (33,3)	1,2 (0,4-3,3)	0,7
Edad (por año de aumento)		1,04 (0,99-1,09)	
No fumador (n=42)	12 (28,6)	1	
Fumador (n=28)	8 (28,6)	0,9 (0,4-2,3)	0,9
IMC < 25 (n=12)	1 (8,3)	1	
IMC 25,0-29,9 (n=37)*	11 (28,7)	4,0 (0,5-31,0)	
IMC ≥ 30 (n=19)*	8 (42,1)	6,6 (0,8-52,9)	0,12
Sin diabetes (n=61)	15 (24,5)	1	
Con diabetes (n=9)	5 (55,5)	2,8 (1,0-7,8)	<0,05
Sin hipercolesterolemia (n=53)	14 (27,4)		
Con hipercolesterolemia (n=17)	6 (35,3)	1,4 (0,5-3,6)	0,5
Sin hipertensión (n=50)	12 (24,0)		
Con hipertensión (n=20)	8 (40,0)	2,0 (0,8-4,8)	0,1

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal.
* Un valor no disponible.

haberla contraído (aún no detectada) durante los 4 años de seguimiento. No obstante, los datos indican que el tradicional factor de riesgo cardiovascular diabetes, junto con otros factores de riesgo, puede tener importancia para el pronóstico incluso en una población con conocido aumento del riesgo cardiovascular³². Los resultados del presente estudio pueden indicar que, en los pacientes con IAMCEST, que se corresponden con la etapa más avanzada de la aterosclerosis coronaria^{8,33}, el grado total de alteración de la pared vascular (es decir, el volumen de placa) y el número y la vulnerabilidad de las lesiones ateroscleróticas (es decir, las placas propensas a rotura), factores ambos que se sabe aumentados en los pacientes con diabetes³³, podrían tener más importancia que la disfunción endotelial por lo que respecta al riesgo cardiovascular total.

Estudios previos sobre la disfunción endotelial y la evolución clínica

Suwaidi et al¹⁰ fueron de los primeros en poner de manifiesto que los pacientes con enfermedad coronaria no obstructiva y disfunción endotelial grave (evaluada de manera invasiva con acetilcolina) presentaban un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares durante una media de seguimiento de 28 meses. Se demostró también que la disfunción endotelial coronaria en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva se asociaba de

Tabla 4
Análisis multivariable: riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores por la función endotelial, ajustado por factores de riesgo cardiovascular

Función endotelial (disfunción frente a normal)	HR (IC95%)
Hazard ratio bruta	0,8 (0,3-1,8)
Ajuste por edad (variable continua) y sexo	0,8 (0,3-2,0)
Ajuste por diabetes basal	0,6 (0,3-1,6)
Ajuste por IMC (variable discreta) basal	0,9 (0,4-2,3)
Ajuste por diabetes e IMC (variable discreta)	0,8 (0,3-2,0)
Ajuste por edad y sexo, diabetes e IMC (variable discreta)	0,8 (0,3-2,0)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal.

manera independiente a un aumento del riesgo cerebrovascular¹³. Schächinger et al¹¹ demostraron, mediante medición invasiva de la función endotelial, que el deterioro significativo de la reactividad vascular coronaria epicárdica dependiente de endotelio es un predictor independiente de la futura aparición de eventos cardiovasculares.

Otros grupos de investigación han evaluado la función endotelial periférica midiendo con métodos no invasivos la dilatación mediada por el flujo en la arteria humeral, y han observado que la disfunción endotelial predice de manera independiente la evolución cardiovascular a largo plazo en los pacientes con enfermedad arterial periférica¹². En dos estudios, la disfunción endotelial, evaluada con la dilatación mediada por el flujo, mostró una relación significativa con la reestenosis en el *stent* tras la ICP^{14,15}; los pacientes con disfunción endotelial presentaron también mayor número de eventos cardiovasculares durante los 12 meses de seguimiento¹⁵. Guazzi et al¹⁷, en un estudio de pacientes con infarto de miocardio no complicado (predominantemente casos de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST [80%]), observaron un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares durante una media de seguimiento de 14 meses si los pacientes presentaban a la vez disfunción endotelial y diabetes mellitus.

Tan solo un estudio, llevado a cabo por Wang et al¹⁸, ha examinado también la posible repercusión de la disfunción endotelial en la evolución clínica de los pacientes tras presentar un IAMCEST. En dicho estudio, que contó con un seguimiento de 1 año, la disfunción endotelial predijo de manera independiente los eventos cardiovasculares, además de la diabetes mellitus y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo¹⁸. En el estudio que se presenta, se identificó también la diabetes como significativo factor predictivo de eventos adversos, pero la función endotelial no tuvo valor predictivo por lo que respecta a la evolución clínica. El presente estudio tuvo múltiples diferencias respecto al estudio chino antes mencionado. Varias de estas diferencias pueden haber contribuido a producir las discrepancias en los resultados. Las principales diferencias entre los dos estudios son que sus poblaciones de pacientes fueran predominantemente caucásicas o chinas, una media de seguimiento de 4 frente a 1 año, el empleo de TAP-HR frente al método de dilatación mediada por flujo, el uso de nitratos (un 87% de los pacientes chinos recibían tratamiento con nitratos), y el momento en que se determinó la función endotelial, que fue 28–42 días frente a 5 días tras el IAMCEST. Esa determinación más temprana de la función endotelial en el estudio de Wang et al. implica un riesgo de modificación significativa como consecuencia de la inflamación que se asocia a la «reparación del miocardio» tras un IAMCEST, proceso este que en gran parte ha finalizado al cabo de 3 semanas, lo cual está más próximo al momento en que se llevaron a cabo las determinaciones de la función endotelial en el presente estudio. Anteriormente se ha demostrado que después de la ICP se produce mejoría de la función endotelial de los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST³⁴.

Limitaciones

Dado el pequeño tamaño de la población en estudio y el número de eventos, los resultados obtenidos deben interpretarse con precaución; no obstante, otros muchos estudios de la función endotelial han evaluado también poblaciones de pacientes relativamente pequeñas^{10,17}. El presente estudio piloto no permite extraer conclusiones respecto a los pacientes que no sobrevivieron durante las primeras 4–6 semanas tras el IAMCEST ni respecto a aquellos cuyo estado clínico impidió la inclusión en el estudio. El sistema empleado para realizar las determinaciones de la función endotelial podría no ser el ideal para identificar la disfunción endotelial de pacientes con un IAMCEST reciente. Además, la

presencia de lesiones no tratadas, con estenosis $\geq 50\%$ del diámetro en la intervención inicial, podría haber tenido influencia en la aparición de MACE, y este parámetro podría no ser un objetivo clínico óptimo en este contexto. Anteriormente se han presentado estudios de reproducibilidad realizados con la TAP-HR, pero no los llevaron a cabo laboratorios de estudio locales. Es posible que en el futuro sean necesarios nuevos estudios a gran escala, que empleen otras técnicas, para evaluar la posible repercusión de la disfunción endotelial presente tras una ICPp en la evolución clínica de los pacientes.

Además, en el estudio RESPONSE se evaluó la repercusión que tenían en el riesgo cardiovascular las clínicas de prevención secundaria llevadas por enfermeras en comparación con el uso de la asistencia estándar²⁴. No se puede descartar la posibilidad de que los profesionales de la salud puedan haber prestado más atención a la modificación óptima del estilo de vida y la prescripción del tratamiento farmacológico, según lo establecido en las guías. Por otra parte, el cumplimiento de los participantes en el ensayo puede haber sido superior a la media. En consecuencia, el tratamiento médico y la función endotelial podrían haber sido algo mejores que en los pacientes de la práctica clínica habitual.

Las determinaciones de la función endotelial se llevaron a cabo después de 4–6 semanas, cuando todos los pacientes recibían un tratamiento similar con medicación de prevención secundaria, que incluía estatinas y con frecuencia inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, lo cual puede haber tenido un efecto general favorable en la función endotelial de la población de este estudio^{35–38}. No obstante, no hubo diferencias significativas en el tratamiento médico de los pacientes con y sin disfunción endotelial. Sin embargo, la medicación utilizada se registró en el momento del alta, y no cuando se llevó a cabo la determinación de la función endotelial.

De hecho, la función endotelial coronaria después de un IAMCEST tiene un carácter dinámico, y puede verse deteriorada durante unas pocas semanas tras el IAMCEST. Anteriormente se ha demostrado que mejora entre el día 9 y el seguimiento al año de los pacientes a los que se ha administrado tratamiento trombolítico³⁹, pero la disfunción endotelial puede ser menor en los pacientes que han recibido tratamiento con ICPp⁴⁰. Los procesos de inflamación y reparación del miocardio que ha experimentado el infarto, que pueden alterar la función endotelial durante las primeras semanas, se han completado ya a las 4–6 semanas de la ICPp^{25–27}. Por consiguiente, cabe asumir que la mayor parte de los cambios de la función endotelial han finalizado al cabo de 4–6 semanas. Dado que la inmensa mayoría de los MACE se produjeron después de ese plazo, las determinaciones de la función endotelial realizadas en este estudio y la evaluación de su posible relación con la futura aparición de MACE debería tener relevancia clínica. No obstante, no se puede descartar la posibilidad de que la determinación de la función endotelial en un solo momento pueda no reflejar adecuadamente la función endotelial de todo el periodo. Para tener en cuenta el carácter dinámico de la función endotelial, sería de gran interés disponer de datos secuenciales sobre la función endotelial después de un IAMCEST.

Implicaciones del estudio

El presente estudio, con una media de seguimiento de 4 años, aporta unos datos únicos sobre la función endotelial y la evolución clínica a largo plazo de los pacientes con IAMCEST tratados con ICPp. Estos resultados indican que la determinación de la función endotelial basada en la técnica de TAP-HR (como posible marcador indirecto sustitutivo del riesgo cardiovascular) puede tener escasa utilidad para los pacientes que han tenido recientemente un IAMCEST. En dichos pacientes, los factores de riesgo tradicionales (como la diabetes) podrían tener mayor trascendencia que la disfunción endotelial por lo que respecta a la evolución clínica.

CONCLUSIONES

En esta serie de pacientes que sobrevivieron a un IAMCEST, la disfunción endotelial, evaluada mediante la TAP-HR 4-6 semanas después de la ICPp, no predijo la aparición futura de MACE durante un seguimiento medio de 4 años. Aún pueden ser necesarios futuros estudios a gran escala que empleen otras técnicas para determinar la disfunción endotelial después de la ICPp.

CONFLICTO DE INTERESES

El departamento de investigación del *Thoraxcentrum Twente* ha recibido subvenciones de investigación financiadas por AstraZeneca, Biotronik, Boston Scientific y Medtronic. C. von Birgelen ha sido consultor para Boston Scientific y Medtronic y ha recibido pagos por conferencias de AstraZeneca. R.J.G. Peters ha sido consultor para Amgen, AstraZeneca y Sanofi y ha recibido pagos por conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Sanofi.

BIBLIOGRAFÍA

- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:29-37.
- 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;23:833-43.
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:325-33.
- Zeiber AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Modulation of coronary vascular tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1991;83:391-401.
- Vilahrú G, Padró T, Casaní L, Mendieta G, López JA, Streitenberger S, et al. El enriquecimiento de la dieta con polifenoles previene la disfunción endotelial coronaria mediante la activación de la vía de Akt/eNOS. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:216-25.
- Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes Jr DR, Higoano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation.* 1997;96:3390-5.
- Zeiber AM, Krause T, Schächinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelial-dependent vasodilatation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced ischemia. *Circulation.* 1995;91:2345-52.
- Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad arterial coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:139-44.
- Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into the prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation.* 1993;87:1781-91.
- Suwaidi JA, Hamasaki S, Higoano ST, Nishimura RA, Holmes Jr DR, Lerman A. Long term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2000;101:948-54.
- Schächinger V, Britten MB, Zeiber AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101:1899-906.
- Gokce N, Keaney Jr JF, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1769-75.
- Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higoano ST, Holmes Jr DR, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation.* 2003;107:2805-9.
- Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J.* 2010;31:1142-8.
- Patti G, Pasceri V, Melfi R, Goffredo C, Chello M, D'Ambrosio A, et al. Impaired flow-mediated dilatation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation.* 2005;111:70-5.
- Akcaoyun M, Kargin R, Tanalp AC, Pala S, Ozveren O, Akcay M, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events and restenosis in patients undergoing coronary stent implantation: a prospective study. *Coron Artery Dis.* 2008;19:337-43.
- Guazzi M, Reina G, Gripari P, Tumminello G, Vicenzi M, Arena R. Prognostic value of flow-mediated dilatation following myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2009;132:45-50.
- Wang X, Guo F, Li G, Cao Y, Fu H. Prognostic role of brachial reactivity in patients with ST myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2009;20:467-72.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1235-41.
- Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Kloor U, Schwarzacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997;129:111-8.
- Patvardan EA, Heffernan KS, Ruan JM, Soffler MI, Karas RH, Kuvin JT. Assessment of vascular endothelial function with peripheral arterial tonometry: information at your fingertips? *Cardiol Rev.* 2010;18:20-8.
- Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146:168-74.
- Bonetti PO, Pumper GM, Higoano ST, Holmes Jr DR, Kuvin JT, Lerman A. Non-invasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2137-41.
- Jørstad HT, von Birgelen C, Alings AM, Liem A, van Dantzig JM, Jaarsma W, et al. Effect of a nurse-coordinated prevention programme on cardiovascular risk after an acute coronary syndrome: main results of the RESPONSE randomised trial. *Heart.* 2013;99:1421-30.
- Blum A, Schneider DJ, Sobel BE, Dauerman HL. Endothelial dysfunction and inflammation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94:1420-3.
- Solheim S, Groggaard HK, Hoffmann P, Arnesen H, Seljeflot I. Inflammatory responses after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68:556-62.
- Sakabe K, Fukuda N, Wakayama K, Nada T, Shinohara H, Tamura Y. Time course differences for statin-induced pleiotropic effects in hypercholesterolemic patients. *Int J Cardiol.* 2004;94:111-7.
- Kandhai-Ragunath JJ, Jørstad HT, de Man FH, Peters RJ, von Birgelen C. Approaches for non-invasive assessment of endothelial function: focus on peripheral arterial tonometry. *Neth Heart J.* 2013;21:214-8.
- Kandhai-Ragunath JJ, Jørstad HT, de Wagenaar B, de Man FHAF, Stoel MG, van Es J, et al. Assessment of the relation between initial culprit vessel patency in acute ST-elevation myocardial infarction and endothelial function. *EuroIntervention.* 2014;10:784-91.
- Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol.* 2006;101:545-8.
- Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:2467-74.
- Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, Del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:98-106.
- Consuegra-Sánchez L, Melgarejo-Moreno A, Galcerá-Tomás J, Alonso-Fernández N, Díaz-Pastor A, Escudero-García G, et al. Importancia de la carga vascular previa en la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo de pacientes con infarto de miocardio y segmento ST elevado. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:471-8.
- Spiro JR, Digby JE, Ghimire G, Mason M, Mitchell AG, Ilsley C, et al. Brachial artery low-flow-mediated constriction is increased early after coronary intervention and reduces during recovery after acute coronary syndrome: characterization of a recently described index of vascular function. *Eur Heart J.* 2011;32:856-66.
- Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AJ, Carere RG, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trail on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation.* 1996;94:258-65.
- Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelial-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med.* 1995;332:488-93.
- John S, Delles C, Jacobi J, Schlaich MP, Schneider M, Schmitz G, et al. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1351-8.
- Iràculis 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.
- Iràculis E, Cequier A, Gómez-Hospital JA, Sabaté M, Mauri J, Fernández-Nofrerías E, et al. Early dysfunction and long-term improvement in endothelium-dependent vasodilation in the infarct-related artery after thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:257-65.
- González-Costello J, Iràculis E, Gómez-Hospital JA, Maristany J, Jara F, Espuigas E, et al. Menor vasoconstricción precoz dependiente del endotelio en la arteria que causa el infarto tras angioplastia primaria en comparación con trombolisis después de un infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:817-24.