

## Estudio del perfil lipídico y del grosor íntima-media de la carótida en pacientes en hemodiálisis tratados con atorvastatina

J. Núñez<sup>a</sup>, E. Cortejoso<sup>b</sup>, M. Santos<sup>a</sup>, D. Martín<sup>a</sup>, J. Bustamante<sup>a</sup>

A STUDY OF THE LIPIDIC PROFILE AND THE INTIMA-MEDIA THICKNESS OF THE CAROTID ARTERY IN HEMODIALYSIS PATIENTS TREATED WITH ATORVASTATIN

**Summary.** Introduction. *Is well known that treatment with statins, not only reduces cholesterol plasmatic level, but improves patient morbi-mortality. Statins reduces risk for acute cerebrovascular events and improves progression of atherosclerosis. The measurement of intima-media thickness on carotid artery have been shown a predictor of cardio-vascular and cerebrovascular events. Moreover, it has been reported that an association exist between total plasmatic cholesterol level and carotid artery atherosclerosis. Also, it have been reported that treatment with pravastatin and atorvastatin diminish common carotid artery intima-media thickness. Patients and methods. 15 hemodialysis patients with arteriosclerosis has been studied, divided in two groups: A, 8 patients with serum lipidic changes, and B, 7 patients without lipidic changes. Both groups were treated with atorvastatin on a 40 mg/day oral dose during a year. In both groups were determinated plasma total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, and plasmatic homocysteine level, at the beginning, 6 month and 12 month of start study. At study onset and 12 month, measurement on common carotid artery intima-media thickness was made by doppler-ultrasonography. Results. In both groups, cholesterol and LDL-cholesterol values shows a significant decrease ( $p < 0,005$ ) at 6 and 12 months relate to basal values. Triglyceride levels and HDL-cholesterol decrease alone the year, but not in a significant form. Plasmatic homocysteine raise during the study, but not in a significant form. Carotid artery mio-intimal (intima-media) thickness decrease, from its basal level to 12 month, in a significant form ( $p < 0,005$ ). Conclusions. Treatment with oral atorvastatin, on a 40 mg/day schedule, significantly reduces carotid artery intima-media thickness, with a clear benefit for atherosclerotic patients on HD. Also, there are a significant decrease in cholesterol and LDL-cholesterol levels in those patients. [DyT 2004; 25: 225-34]*

**Key words.** Atorvastatin. Cardiovascular morbimortality. Carotid artery. Hemodialysis patients with arteriosclerosis. Plasmatic cholesterol.

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología.

<sup>b</sup> Servicio de Radiología.  
Hospital Universitario de Valladolid. Valladolid, España.

Correspondencia:

Dr. Jesús M. Núñez García.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de Valladolid. Ramón y Cajal, 3. E-47011 Valladolid.  
E-mail: nefclin@yahoo.es

© 2004, SEDYT

### Introducción

Es un hecho bien demostrado que el tratamiento con estatinas, además de reducir los niveles de colesterol plasmático, mejoran la morbimortalidad [1]. Las estatinas descienden el riesgo de acciden-

tes cerebrovasculares agudos al mejorar la arteriosclerosis [2]. La medición de la íntima-media (IM) en la arteria carótida ha demostrado ser un predictor de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares [2,3]. Se ha comprobado igualmente [4,5] que existe una asociación

entre la tasa de colesterol total y la arteriosclerosis de la arteria carótida.

Aparte de los efectos hipolipemiantes de las estatinas, éstas poseen propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas, y se ha comprobado [6] que disminuyen los marcadores biológicos cardíacos, como la concentración de troponina T y una disminución de los enzimas cardíacos en los pacientes que, previamente a la dilatación de las arterias coronarias, toman estatinas.

En esta misma línea, Chan [7] comprueba que los pacientes sometidos a dilataciones coronarias que previamente tomaban estatinas tenían niveles de proteína C reactiva (PCR) más baja e incidencia perioperatoria menor de infartos de miocardio que los pacientes que no la tomaron.

Asimismo, se ha comprobado [8] que la utilización de pravastatina y atorvastatina reduce el grosor de la IM de la pared de la arteria carótida. La arteriosclerosis cardiovascular es la primera causa de morbimortalidad en pacientes en hemodiálisis (HD). En estos pacientes, el grosor de la íntima-media de la arteria carótida es superior a la población general [9], al ver que los pacientes en prediálisis ya presentan un incremento del grosor de la íntima-media de la arteria carótida [10,11].

Los pacientes en hemodiálisis presentan un incremento en el grosor de la íntima-media de las arterias coronarias [12,13]. Estos hechos sugieren que sea la uremia y los trastornos metabólicos los que hacen que los pacientes en hemodiálisis sufran una arteriosclerosis acelerada.

Estudios epidemiológicos demuestran que el grosor de la IM en la arteria carótida se asocia a un mayor riesgo de infarto de miocardio y a accidentes cerebrales agudos en la población general [2,3] y en los pacientes en hemodiálisis [14].

Teniendo en cuenta estos hechos, se ha estudiado la modificación de la IM de la arteria carótida en pacientes en hemodiálisis tratados con atorvastatina con el fin de ver la repercusión que puede tener dicho tratamiento sobre el fenómeno arteriosclerótico de la pared vascular.

## Pacientes y métodos

Se han estudiado 15 pacientes en HD, divididos en dos grupos: grupo A, que engloba pacientes con arteriosclerosis y alteraciones lipídicas séricas, y grupo B con pacientes con arteriosclerosis y sin alteraciones lipídicas.

*Grupo A.* Ocho pacientes en HD, con una edad media de 65,5 años (37-82), con un tiempo medio en HD de 50,87 meses. Todos presentaban hipertensión arterial (HTA).

*Grupo B.* Siete pacientes en HD, con una edad media de 62,1 años (39-80), con un tiempo medio en HD de 53,33 meses. El 83% presentaba HTA.

En ambos grupos se realizó la analítica sérica, y se determinó colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL y homocisteína plasmática, al comienzo del estudio, a los seis y a los 12 meses.

Al comienzo del estudio y a los 12 meses se les midió por eco-Doppler el

Tabla I. Datos obtenidos en el grupo A.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip.
colesterol pre	8	159	218	183,88	23,871
triglicéridos pre	8	64	161	104,13	36,282
HDL pre	8	32	78	54,25	15,899
LDL pre	8	81	146	105,63	21,267
homocisteína pre	8	20,60	58,77	31,0500	12,93407
ECO (mm)	8	1,2	1,8	1,500	,1927
colesterol 6 m	8	105	198	153,13	38,472
triglicéridos 6 m	8	52	169	89,13	43,489
HDL 6 m	8	41	76	59,75	15,040
LDL 6 m	8	35	111	75,75	30,499
homocisteína 6 m	8	22,56	70,37	34,2138	16,44978
colesterol post	8	104	205	139,63	36,225
triglicéridos post	8	48	149	87,13	32,830
HDL post	8	40	72	56,50	10,529
LDL post	8	40	102	60,75	23,499
homocisteína post	8	20,46	62,35	34,9800	13,97485
N válido (según lista)	8				

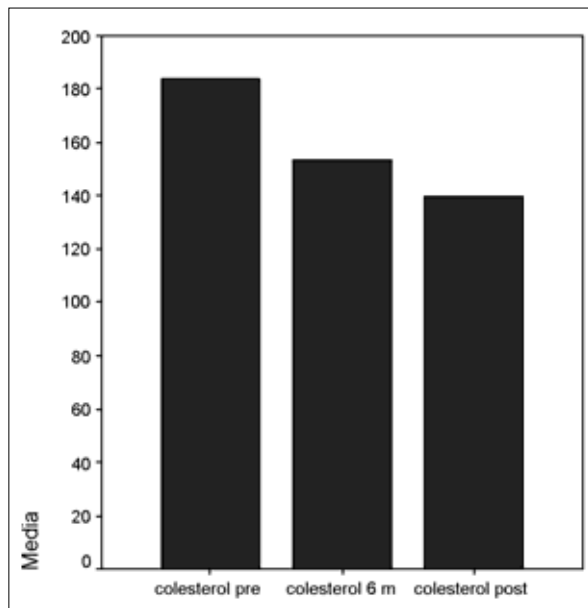


Figura 1. Colesterol total (mg/dL) del grupo A.

espesor miointimal (capa íntima-media) de la arteria carótida común en su zona distal, aproximadamente a 1 cm antes de la bifurcación, y que estuviera exenta de placas de ateroma complejas. Se consideró hipertrofia de la misma los valores superiores a 1 mm.

Para ello se utilizó un modelo Toshiba Powervision 2000, con el empleo de una sonda lineal, TSA de 9 MHz.

Ambos grupos recibieron atorvastatina (Cardyl) en dosis de 40 mg diarios por vía oral durante el año del estudio, con un seguimiento analítico de pruebas de función hepática mensuales

### Estudio estadístico

En ambos grupos de pacientes se utilizaron pruebas no paramétricas. Se utilizó el test de Friedman para datos relacionados para analizar los datos en las tres muestras analíticas que se realizaron a lo largo del tiempo de estudio. Se utilizó el test de Wilcoxon para datos relacionados en el estudio de las medidas que se obtuvieron mediante eco-Doppler al inicio y final del estudio.

### Resultados

En el grupo A (Tabla I) se produce un descenso significativo ( $p < 0,008$ ), a los seis y 12 meses, de los niveles de colesterol total y LDL (Figs. 1 y 2). Los triglicéridos descienden pero no de forma significativa (Fig. 3). La HDL y la homocisteína no se modifican significativamente (Figs. 4 y 5). El grosor de la IM de la arteria carótida disminuye significativamente ( $p < 0,011$ ); pasa de una media de 1,5 mm a 1,025 mm (Tabla II, Fig. 6).

En el grupo B (Tabla III), el colesterol total y la LDL descienden significativamente ( $p < 0,009$ ) (Figs. 7 y 8). Los triglicéridos y la homocisteína también descienden pero no de forma significativa (Figs. 9 y 10), y la HDL

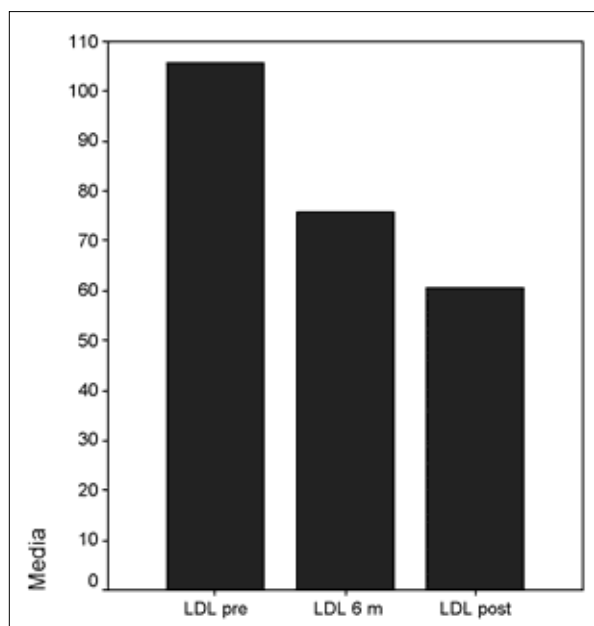


Figura 2. LDL (mg/dL) del grupo A.

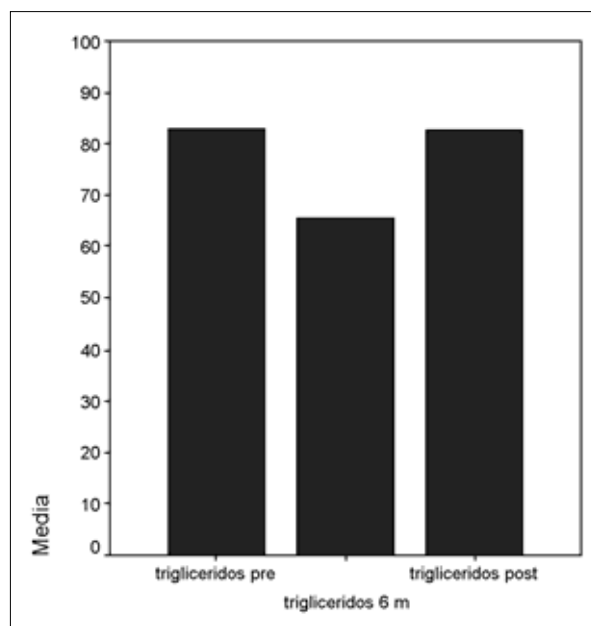


Figura 3. Triglicéridos (mg/dL) del grupo A.

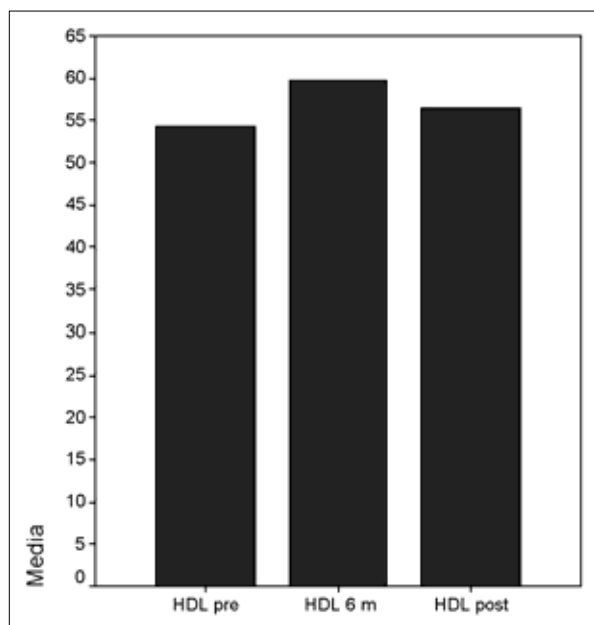


Figura 4. HDL (mg/dL) del grupo A.

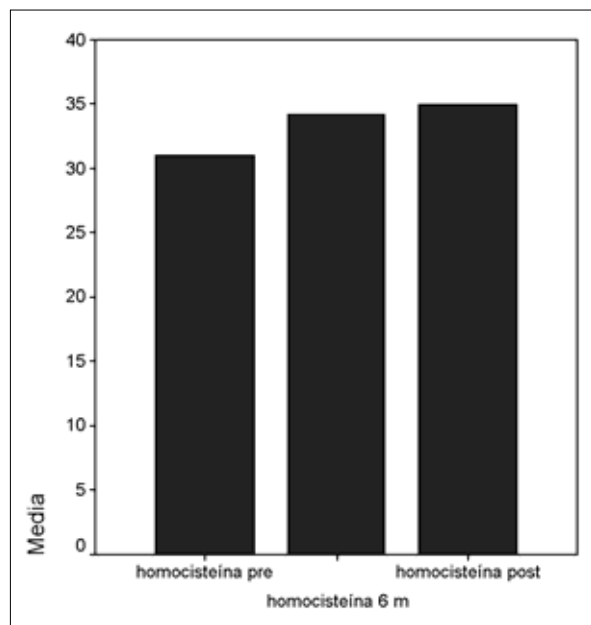


Figura 5. Homocisteína (mg/dL) del grupo A.

no se modifica a lo largo del año del estudio (Fig. 11). El grosor de la IM disminuye de forma significativa ( $p < 0,027$ ); las medias pasan de 1,483 mm a 0,950 mm (Tabla IV, Fig. 12).

## Discusión

En pacientes en HD, el incremento de la IM de la arteria carótida parece ser un predictor de mortalidad cardiovas-

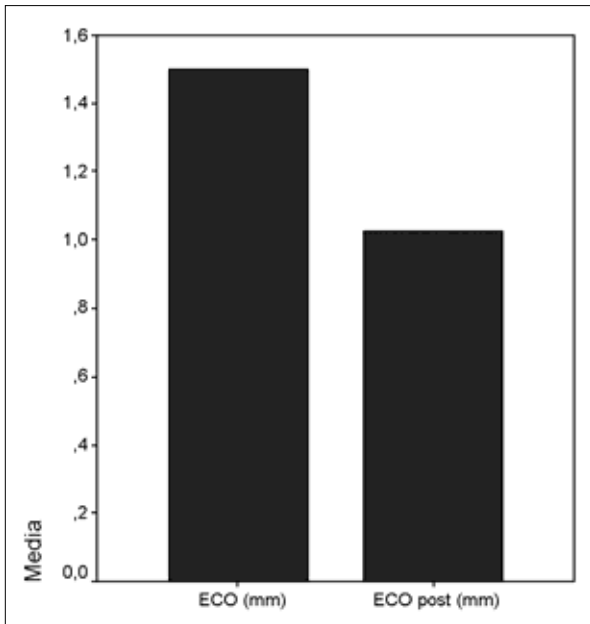


Figura 6. Estudio eco-Doppler del grosor de la íntima-media (mm) del grupo A.

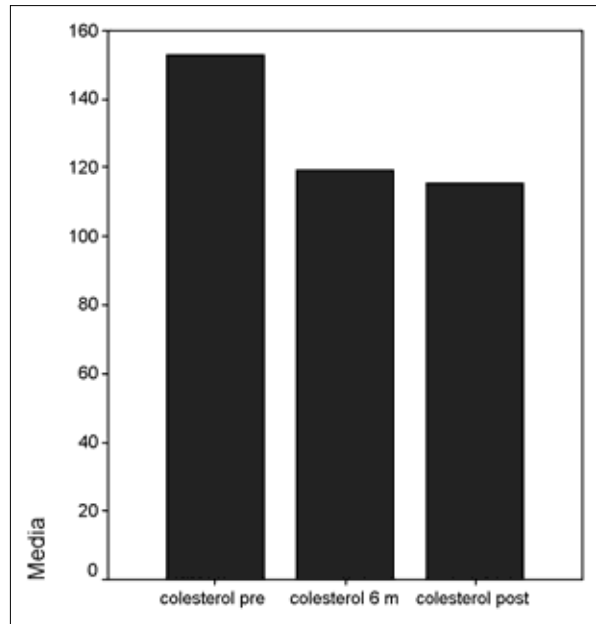


Figura 7. Colesterol total (mg/dL) del grupo B.

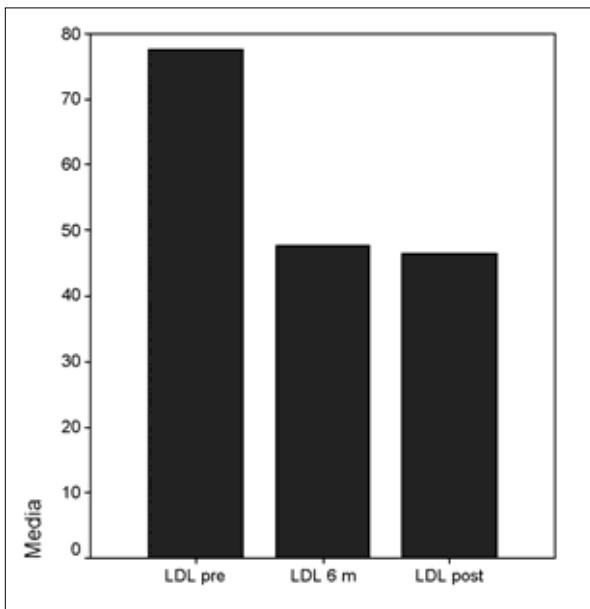


Figura 8. LDL (mg/dL) del grupo B.

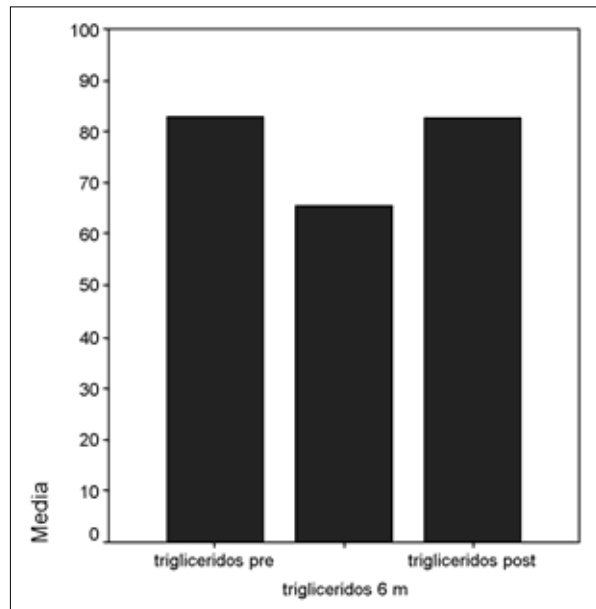


Figura 9. Triglicéridos (mg/dL) del grupo B.

cular independiente de otros factores [15]; se ha comprobado que un incremento de 0,1 mm en la IM produce un 27% más de mortalidad cardiovascular.

Blacher [16] indica que las calcifi-

caciones en las arterias aorta, coronarias, femoral o carótida tienen un índice de predicción de mortalidad cardiovascular similar al engrosamiento de la IM de la arteria carótida.

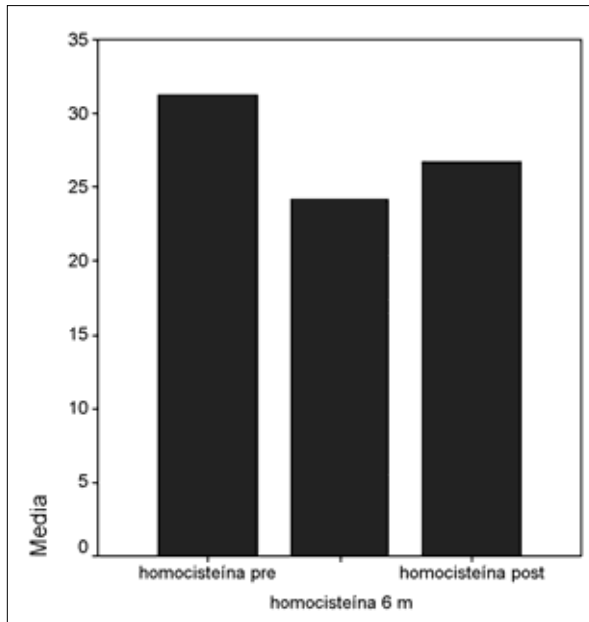


Figura 10. Homocisteína (mg/dL) del grupo B.

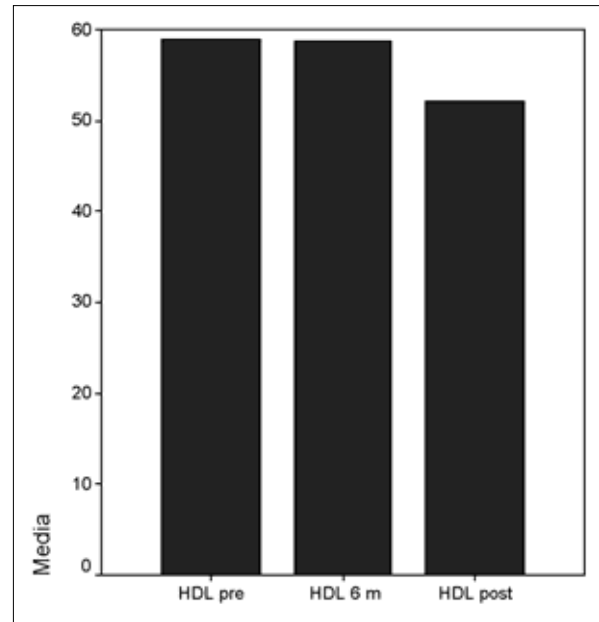


Figura 11. HDL (mg/dL) del grupo B.

Las calcificaciones arteriales se consideran un marcador independiente de los incidentes cardiovasculares en la población general [17].

En el estudio Framingham, las calcificaciones abdominales se asocian a un incremento de la insuficiencia cardíaca congestiva [18] y de la morbilidad vascular [17].

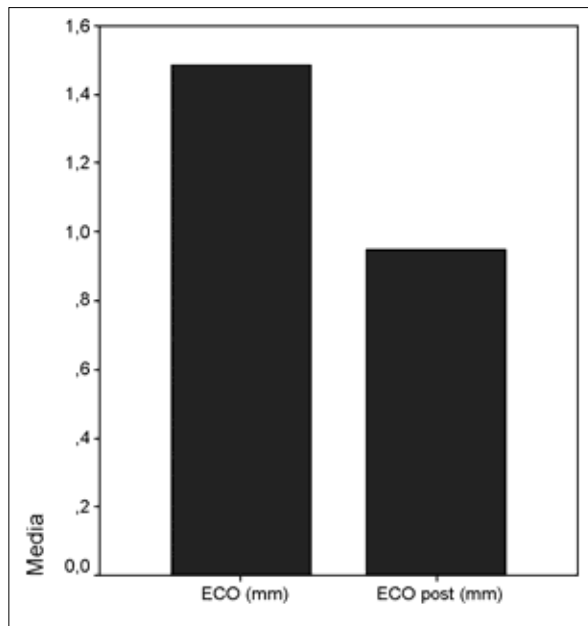
Los datos que se han obtenido en el presente trabajo sobre la disminución del grosor de la IM de la arteria carótida con tratamiento con atorvastatina pueden tener gran importancia en la reducción del riesgo cardiovascular que estos pacientes presentan. La hiperhomocisteinemia, con frecuencia, se asocia como un marcador del riesgo cardiovascular que estos pacientes presentan [19,20]. En el estudio que se ha realizado, la homocisteína está elevada con relación a los valores normales, pero no

Tabla II. Estudio eco-Doppler: grosor de la íntima-media (mm) del grupo A.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip.
ECO (mm)	8	1,2	1,8	1,500	,1927
ECO post (mm)	8	,8	1,2	1,025	,1165
N válido (según lista)	8				

Tabla III. Datos obtenidos en el grupo B.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip.
colesterol pre	7	113	202	160,00	30,865
triglicéridos pre	7	53	204	100,14	56,185
HDL pre	7	37	84	57,00	18,367
LDL pre	7	52	116	83,00	23,930
homocisteína pre	7	17,16	44,60	29,5371	10,07351
ECO (mm)	6	1,2	1,9	1,483	,2714
colesterol 6 m	6	92	165	119,33	26,074
triglicéridos 6 m	6	46	91	65,50	16,634
HDL 6 m	6	37	74	58,67	15,655
LDL 6 m	6	23	76	47,67	18,381
homocisteína 6 m	6	15,76	34,29	24,1950	7,41552
colesterol post	6	91	141	115,33	18,283
triglicéridos post	6	36	145	82,50	36,915
HDL post	6	27	83	52,17	20,478
LDL post	6	17	66	46,50	16,183
homocisteína post	6	14,06	42,46	26,7217	10,85227
N válido (según lista)	6				



**Figura 12.** Estudio eco-Doppler del grosor de la íntima-media (mm) del grupo B.

**Tabla IV.** Estudio eco-Doppler: grosor de la íntima-media (mm) del grupo B.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. tip.
ECO (mm)	6	1,2	1,9	1,483	,2714
ECO post (mm)	6	,8	1,1	,950	,1049
N válido (según lista)	6				

se produce una modificación significativa con el tratamiento. El proceso mantenido de inflamación, malnutrición y estrés oxidativo se asocian, en la hemodiálisis, a la aparición acelerada de una arteriosclerosis [21]; se encontró una correlación entre los niveles plasmáticos de albúmina, colesterol total y PCR en relación con el grosor de la IM de la arteria carótida. La disminución del grosor de la íntima-media de la pared de la arteria carótida tras el tratamiento se ha producido tanto en el grupo que presentaba elevado el colesterol total como en el que no.

Si se tiene en cuenta que existen estudios [22] en los que el grosor de la IM de la arteria carótida es un valor predictivo de muerte en pacientes en HD, la reducción del grosor de la íntima-media de la pared de la arteria carótida inducida por la atorvastatina puede tener un valor importante en la reducción de la morbimortalidad de estos pacientes.

### Bibliografía

- Herbert PR, Gosiano M, Chan KS, Heunekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality 1997; 278: 313-21.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340: 14-22.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharret AR. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and mayor risk factors. Am J Epidemiol 1997; 146: 483-94.
- Crause JR, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. Arch Intern Med 1997; 157: 1305-10.
- Alam R, Yatsu FM, Kosturi R, Bui G. Low and high density lipoprotein metabolism in atherothrombotic brain infarctation. Stroke 1992; 23: 1265-70.
- Halligan S, Hermann S, Lennon R. Prior treatment with statins decrease the expression of cardiac biomarkers rise in patients undergoing percutaneous coronary interventions. JAC of Cardiology 2003; 41: 45-7.
- Chan AW, Bhatt DL, Chew DP. Marked survival benefit associated with statin pretreatment prior to percutaneous coronary intervention is dependent upon the preprocedural inflammatory status. JAC of Cardiology 2003; 41: 84-90.
- MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H,

- Scott J, Simes J. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 1784-90.
9. Hojs R. Carotid intima-media thickness and plaques in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2000; 24: 691-695.
10. Shou T, Emoto M, Tabata T. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 2187-192.
11. Kennedy R, Core C, Fathi R. Does renal failure cause an atherosclerotic milieu in patients with end-renal kidney disease? *Am J Med* 2001; 110: 198-204.
12. Goodman WG, Goldin S, Kuizon BD. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
13. Oh J, Wunsch R, Turzer M. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-5.
14. Akihiko K, Takako T, Yuktaka M, Hiromichi K, Akira H. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 64: 1472-9.
15. Nishizawa Y, Shoh T, Maekawa K. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 76-9.
16. Blacher J, Guerrin AP, Paunier B. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
17. Wilson PFW, Kauppila LL, O'Donnell CJ. Abdominal aortic calcified deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001; 103: 1529-34.
18. Walsh CR, Cupples LA, Levy D. Abdominal aortic calcified deposits are associated with increased risk for congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2002; 144: 733-9.
19. Mallamoci F, Zoccali C, Tripepi G. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609-14.
20. Sakurabayashi T, Fujimoto M, Takaesu Y. Association between plasma homocysteine concentrations and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Jpn Circ J* 1999; 63: 692-6.
21. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490-6.
22. Blacher J, Paunier B, Guerin AP. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570-4.

*ESTUDIO DEL PERFIL LIPÍDICO Y DEL GROSOR ÍNTIMA-MEDIA  
DE LA CARÓTIDA EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS  
TRATADOS CON ATORVASTATINA*

**Resumen.** Introducción. *El tratamiento con estatinas, además de reducir los niveles de colesterol plasmático mejora la morbimortalidad de los pacientes, reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares y mejora la evolución hacia la aterosclerosis. La medida de la capa íntima-media de la carótida ha demostrado ser un predictor de accidentes cardio y cerebrovasculares. Asimismo, se ha comprobado una asociación entre el colesterol plasmático y la arteriosclerosis de la arteria carótida. También se ha publicado que el tratamiento con pravastatina y atorvastatina disminuye el grosor de la pared de la arteria carótida común. Pacientes y métodos. Hemos estudiado 15 pacientes en hemodiálisis con arteriosclerosis divididos en dos grupos: A. Ocho pacientes con cambios en lípidos séricos, y B. Siete pacientes sin cambios lipídicos. Ambos grupos se trataron con 40 mg/día de atorvastatina durante un año y se les determinó colesterol, triglicéridos, HDL-c, LDL-c y niveles de homocisteína plasmática, al inicio, a los seis meses y a los 12 meses de comenzar el estudio. Al comienzo y al final del estudio se estudió el grosor de la pared de la arteria carótida mediante Doppler. Resultados. En ambos grupos los niveles de colesterol y LDL-c mostraron una disminución significativa ( $p < 0,005$ ) a los 6 y 12 meses con relación a los basales. Los niveles de triglicéridos y HDL-c disminuyeron sólo al año, de forma no significativa. La homocisteína plasmática disminuyó al final del año de forma no significativa.*

*El espesor de la pared de la arteria carótida disminuyó a los 12 meses significativamente ( $p < 0,005$ ). Conclusión. El tratamiento con 40 mg/día de atorvastatina oral reduce significativamente el espesor de la arteria carótida en pacientes con arteriosclerosis en hemodiálisis. También se observa una disminución estadísticamente significativa en los niveles de colesterol y LDL-c de estos pacientes. [DyT 2004; 25: 225-34]*

**Palabras clave.** Arteria carótida. Atorvastatina. Colesterol plasmático. Morbimortalidad cardiovascular. Pacientes con arteriosclerosis en hemodiálisis.

