

Función endotelial en la arteria que causa el infarto: ¿es importante la modalidad del tratamiento de reperfusión?

José A. Barrabés

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

El endotelio desempeña un papel fundamental en el control de la homeostasis circulatoria mediante la secreción de sustancias con efectos vasoactivos, como el óxido nítrico, la prostaciclina o la endotelina, la expresión de moléculas de superficie que modulan la adhesión y activación de leucocitos y plaquetas y la liberación de factores reguladores de la proliferación celular¹. La disfunción endotelial es uno de los eventos iniciales de la aterosclerosis —y de la cardiopatía isquémica en particular—, y podría tener un papel causal en la aparición y la progresión de la enfermedad. A favor de esta potencial influencia, es bien conocido que la función endotelial está alterada en la mayor parte de las situaciones con riesgo de aterosclerosis, como la edad avanzada, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes o la menopausia, y que algunos cambios en el estilo de vida o intervenciones farmacológicas que disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares también mejoran la función endotelial¹. Además, abundantes datos de laboratorio indican que el endotelio influye en la quimiotaxis de los leucocitos, la oxidación de las lipoproteínas y la trombogénesis, todos ellos aspectos clave en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis¹.

El método más comúnmente utilizado para valorar la función endotelial coronaria es el análisis de la respuesta a la infusión intracoronaria de acetilcolina, que en condiciones normales produce vasodilatación mediada por la liberación de óxido nítrico, mientras que en pacientes con factores de riesgo o con enfermedad coronaria establecida, frecuentemente desencadena una respuesta vasoconstrictora^{1,2}. La infusión de acetil-

colina también induce en individuos sanos un aumento del flujo coronario y una disminución de la resistencia vascular distal, y se considera que estos efectos son indicadores de la función endotelial microvascular². El análisis ultrasonográfico de los cambios de diámetro de la arteria braquial durante la hiperemia reactiva y la pletismografía de oclusión venosa son técnicas menos agresivas y más asequibles para estudiar la función endotelial, cuyos resultados en manos expertas se correlacionan bastante bien con los de la angiografía coronaria con acetilcolina¹. Finalmente, también se han utilizado para evaluar indirectamente la función endotelial las determinaciones sanguíneas o urinarias de sustancias liberadas por el endotelio normal o disfuncionante, como metabolitos de óxido nítrico, factor de von Willebrand, algunos marcadores inflamatorios o la forma soluble de algunas moléculas de adhesión¹.

La función endotelial está deteriorada en el infarto agudo de miocardio. En modelos experimentales, la hipoxia y la acidosis alteran la función de las células endoteliales en cultivo³, y durante la reperfusión tras una oclusión coronaria prolongada hay una reducción de la respuesta vasodilatadora coronaria a la acetilcolina⁴ y de la función microvascular, tanto en la arteria causal⁵ como a distancia⁶. Son varios los mecanismos implicados en la disfunción endotelial postisquémica, desde el estrés oxidante propio de los primeros minutos de la reperfusión hasta el depósito de leucocitos y plaquetas que tiene lugar durante las horas y los días siguientes, con la ulterior liberación de sustancias vasoconstrictoras por estas células. En pacientes con infarto agudo de miocardio, se ha demostrado una respuesta vasodilatadora coronaria disminuida, tanto en la arteria causal como a distancia⁷. Hace pocos años, Iràculis et al⁸ observaron, en 16 pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con éxito con trombolíticos en el Hospital Universitario de Bellvitge, que la infusión de acetilcolina en la arteria causal 9 ± 2 días después del infarto producía una acentuada respuesta vasoconstrictora, que era significativamente mayor que la observada en un grupo control de pacientes con cardiopatía isquémica estable y cuya magnitud se correlacionaba con el tamaño del infarto. Al cabo de 1 año se repitió la exploración en los pacientes en que fue posible, y se observó una importante mejoría de la respuesta a la acetilcolina⁸.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 817-24

Correspondencia: Dr. J.A. Barrabés.
Servicio de Cardiología. Hospital Vall d'Hebron.
Pg. de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jabarrabes@vhebron.net

Full English text available from: www.revespcardiol.org

La cuestión de si las distintas estrategias de reperfusión aplicables en el infarto agudo de miocardio pueden afectar de forma diferente a la función endotelial coronaria es pertinente, y hasta hace poco no había ninguna información al respecto. Obata et al⁹ analizaron recientemente la respuesta a la infusión de acetilcolina a las 2 semanas del infarto en 29 pacientes sometidos a intervencionismo percutáneo primario, y observaron que en los tratados con *stent* liberador de sirolimus se producía una respuesta vasoconstrictora más acusada y un menor aumento del flujo coronario que en aquellos a quienes se había implantado un *stent* metálico⁹. Los autores atribuyeron estas diferencias a una menor secreción de factor de crecimiento endotelial vascular en el territorio reperfundido de los pacientes con *stent* liberador de fármaco⁹.

En el estudio que se publica en el presente número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, González-Costello et al¹⁰, del Hospital Universitario de Bellvitge, inciden en esta cuestión al analizar la función endotelial coronaria en una serie de pacientes con infarto reperfundido con éxito mediante *stent* metálico y compararla con la de su serie histórica de pacientes tratados con trombolíticos⁸. Ambas series eran similares, tanto en el número de pacientes incluidos como en el momento en que se analizó la función endotelial y el protocolo de estudio utilizado. La respuesta vasoconstrictora a la acetilcolina fue significativamente menor en los pacientes tratados con *stent* que en la serie previa con trombolíticos ($-4\% \pm 5\%$ frente a $-20\% \pm 21\%$ de reducción del diámetro respecto al valor basal a la concentración máxima de acetilcolina evaluada). Los autores concluyen que la angioplastia primaria se acompaña de un menor grado de disfunción endotelial precoz que la trombolisis, lo que supone un argumento más a favor de dicha estrategia de tratamiento del infarto, y señalan que el estudio de la función endotelial coronaria podría ser útil para evaluar la eficacia de diferentes intervenciones terapéuticas en la fase aguda del infarto¹⁰.

La diferencia observada tiene gran interés fisiopatológico e incita a elucubrar sobre sus posibles explicaciones, abundando en la discusión de los resultados por los autores del estudio. La más elemental, que esta diferencia sea espuria debido al hecho de comparar dos series no extraídas por aleatorización y alejadas en el tiempo, parece improbable. Por un lado, el estudio parece exquisitamente realizado y los autores han tenido el mayor cuidado en seleccionar una muestra de pacientes parecidos a los de la serie previa, las mediciones se hicieron con desconocimiento del protocolo de estudio y está comprobado que el ajuste de los resultados por posibles variables de confusión no cambia las conclusiones. Además, es significativo que el grado ligero de vasoconstricción en los pacientes tratados con *stent* metálico fue muy parecido al descrito por Obata et al⁹ en el subgrupo de pacientes portadores del mis-

mo tipo de *stent* en su serie, lo que refuerza la validez de las mediciones. Tampoco parece que las series sean muy diferentes en el tiempo hasta la reperfusión ni en el tamaño del infarto, aunque en relación con este aspecto es enigmática la falta de correlación entre la función endotelial y el tamaño del infarto en los pacientes tratados con intervencionismo primario, en contraste con la serie de trombolisis. Tampoco es probable que, por sí mismos, los fármacos trombolíticos empeoren la disfunción endotelial que acompaña a la trombosis coronaria causante del infarto o que la agresión mecánica de la íntima inherente al intervencionismo primario la mejore^{11,12}. Los autores apuntan que la reperfusión más inmediata y permanente conseguida por la angioplastia primaria respecto a la trombolisis podría contribuir a explicar su aparente efecto protector de la función endotelial. Sin embargo, parece que a este respecto el endotelio se comporta de forma análoga al miocardio, cuyas posibilidades de sobrevivir tras una isquemia prolongada aumentan significativamente con una reperfusión escalonada¹³.

Ambas series se diferenciaron en dos aspectos que pueden afectar de forma crítica a la función endotelial. Por un lado, la severidad de la lesión —que puede permitir una estimación, siquiera aproximada, de la cantidad de trombo residual— fue, como era de esperar, mucho mayor en el grupo tratado con trombolíticos. Por otro lado, el tratamiento antiplaquetario concomitante fue mucho más agresivo en la serie de intervencionismo primario (además de la aspirina, clopidogrel en todos los pacientes y abciximab en un 73%). Existen amplias evidencias de que la trombosis y las plaquetas activadas inducen disfunción endotelial local y a distancia^{6,11,12}, así como del efecto beneficioso de diferentes fármacos antiplaquetarios en la función endotelial^{5,14,15}. Por lo tanto, es plausible que el sellado de la lesión con el *stent*, por un lado, y el tratamiento antiplaquetario agresivo, por otro, hayan contribuido significativamente a la relativa preservación de la función endotelial en estos pacientes. Ambas series también diferían en la frecuencia de uso de estatinas, con conocidos efectos protectores en el endotelio, pero estos fármacos fueron suspendidos 48 h antes del estudio, lo que minimiza su potencial influencia.

¿Cuáles pueden ser las implicaciones clínicas de estos resultados? Hoy en día hay acuerdo en que la angioplastia primaria realizada en condiciones adecuadas es superior a la trombolisis en cuanto a disminuir la recurrencia de eventos isquémicos, la necesidad de revascularización e incluso la mortalidad, y también están bastante bien delimitadas las situaciones en que la trombolisis puede seguir siendo preferible¹⁶. En consecuencia, que la función endotelial en la arteria que causa el infarto esté menos deteriorada después de la reperfusión con *stent* metálico que después del tratamiento trombolítico previsiblemente influirá poco a la hora de optar por una u otra estrategia de reperfusión.

Lo mismo podría decirse de las potenciales implicaciones clínicas del efecto de los *stents* farmacoactivos en la función endotelial poco después del infarto⁹, teniendo en cuenta que disponemos de amplias series que han comparado la incidencia de eventos clínicos graves con uno u otro tipo de *stent* o identificado los principales predictores de complicaciones de los *stents* liberadores de fármacos¹⁷.

Si se demostrara que la disfunción endotelial después del infarto predice de forma independiente la aparición de eventos adversos, incluidos los relacionados con los *stents*, su evaluación —especialmente si pudiera hacerse por métodos poco agresivos— sí podría ser muy útil, como apuntan González-Costello et al, para individualizar el manejo de los pacientes. Mientras tanto, nuestras decisiones terapéuticas en el infarto agudo de miocardio deben sustentarse en la amplia información clínica disponible. Experiencias recientes con fármacos como los estrógenos¹⁸, los antioxidantes¹⁹ o la L-arginina²⁰ obligan a una cierta precaución a la hora de extraer implicaciones clínicas de los estudios de función endotelial, al mostrar que la función del endotelio y el pronóstico de los pacientes no siempre corren por caminos paralelos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuvín JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation*. 2003;107:3243-7.
2. Halcox J, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653-8.
3. Agulló L, Garcia-Dorado D, Escalona N, Inserte J, Ruiz-Meana M, Barrabés JA, et al. Hypoxia and acidosis impair cGMP synthesis in microvascular coronary endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H917-25.
4. Tsao PS, Aoki N, Lefer DJ, Johnson G 3rd, Lefer AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during myocardial ischemia and reperfusion in the cat. *Circulation*. 1990;82:1402-12.
5. Barrabés JA, Garcia-Dorado D, Mirabet M, Inserte J, Agulló L, Soriano B, et al. Antagonism of selectin function attenuates microvascular platelet deposition and platelet-mediated myocardial injury after transient ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:293-9.
6. Barrabés JA, Mirabet M, Agulló L, Figueras J, Pizcueta P, Garcia-Dorado D. Platelet deposition in remote cardiac regions after coronary occlusion. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:939-46.
7. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, De Silva R, Davies GJ, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1994;331:222-7.
8. 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.
9. Obata JE, Kitta Y, Takano H, Kodama Y, Nakamura T, Mende A, et al. Sirolimus-eluting stent implantation aggravates endothelial vasomotor dysfunction in the infarct-related coronary artery in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1305-9.
10. González-Costello J, Iràculis E, Gómez-Hospital JA, Maristany J, Jara F, Espulgas 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.
11. Kashyap VS, Reil TD, Moore WS, Hoang TX, Gelabert HA, Byrns RE, et al. Acute arterial thrombosis causes endothelial dysfunction: a new paradigm for thrombolytic therapy. *J Vasc Surg*. 2001;34:323-9.
12. Barrabés JA, Garcia-Dorado D, Oliveras J, González MA, Ruiz-Meana M, Solares J, et al. Intimal injury in a transiently occluded coronary artery increases myocardial necrosis: effect of aspirin. *Pflügers Arch*. 1996;432:663-70.
13. Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Yellon DM, Deanfield JE, MacAllister RJ. Postconditioning protects against endothelial ischemia-reperfusion injury in the human forearm. *Circulation*. 2006;113:1015-9.
14. Heitzer T, Ollmann I, Köke K, Meinertz T, Munzel T. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves vascular nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:536-41.
15. Warnholtz A, Ostad MA, Velich N, Trautmann C, Schinzel R, Walter U, et al. A single loading dose of clopidogrel causes dose-dependent improvement of endothelial dysfunction in patients with stable coronary artery disease: results of a double-blind, randomized study. *Atherosclerosis*. 2008;196:689-95.
16. Batriu A. Importancia del factor tiempo en la elección de la terapia de reperfusión. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:791-3.
17. De la Torre-Hernández JM, Alfonso F, Hernández F, Elizaga J, Sanmartín M, Pinar E, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre TROMbosis de stents FARmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:986-90.
18. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-34.
19. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-92.
20. Schulman SP, Becker LC, Kass DA, Champion HC, Terrin ML, Forman S, et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;295:58-64.