

Función endotelial en segmentos arteriales previamente sometidos a angioplastia coronaria

Joan Antoni Gómez-Hospital, Manel Sabaté Tenas, Ángel Cequier Fillat, Josefina Alió Bosch, Josepa Mauri Ferré, Emili Iràculis Soteres, Bruno García del Blanco, Eduard Fernández-Nofrerías, Francisco Jara Sureda y Enrique Esplugas Oliveras

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona.

Introducción y objetivo. La angioplastia coronaria comporta una denudación endotelial y una posterior reendotelización. El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar el estado de la función endotelial en segmentos coronarios sometidos a angioplastia y sin reestenosis.

Métodos. Se analizó la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio en 12 pacientes con enfermedad de un vaso a los 6 meses de practicada la angioplastia mediante la infusión intracoronaria selectiva a dosis crecientes de acetilcolina (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M) en la arteria previamente tratada. Siete pacientes con arterias coronarias normales o con mínimas irregularidades y sin factores de riesgo constituyeron el grupo control. La respuesta vasomotora a las diferentes dosis de acetilcolina se analizó mediante angiografía coronaria cuantitativa.

Resultados. El estudio de la función endotelial demostró una respuesta global vasodilatadora en el segmento dilatado a la máxima dosis de acetilcolina (incremento del diámetro del $3,6 \pm 3,5\%$), similar a la respuesta observada en el grupo control (incremento del diámetro del $3 \pm 6\%$; $p = \text{NS}$). En particular, se observó una función endotelial normal en 8 pacientes (67%) y una respuesta vasoconstrictora en 4 enfermos (33%). Se ha detectado una correlación positiva entre la respuesta a la máxima dosis de acetilcolina y la lesión residual a los 6 meses de evolución ($r = 0,67$; $p = 0,02$).

Conclusiones. En pacientes que han sido tratados mediante angioplastia y que no presentan reestenosis, los segmentos dilatados muestran frecuentemente una función endotelial normal. Un mayor grado de estenosis residual en las zonas dilatadas se asocia a una menor alteración de la función endotelial.

Palabras clave: Angioplastia coronaria. Endotelio. Acetilcolina.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1467-1473)

Endothelial Function in Coronary Segments Previously Treated with Balloon Angioplasty

Background. Coronary angioplasty leads to endothelial disruption and a further reendothelialization. The aim of our study was to determine the status of endothelial function in previously dilated coronary segments without restenosis.

Methods. Endothelium-dependent vasomotion was analysed in twelve patients with single vessel coronary disease six months after angioplasty by selective intracoronary doses of acetylcholine (10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M) in the previously treated artery. The control group was made up of seven patients with no evidence of significant coronary stenosis and without risk factors. Vasomotor response at the different doses of acetylcholine was determined by quantitative coronary angiography.

Results. Endothelial function showed a global vasodilator response in the dilated segment at the maximum dose of acetylcholine (increase in lumen diameter $3.6 \pm 3.5\%$), similar to the response observed in the control group (increase of luminal diameter $3 \pm 6\%$; $p = \text{NS}$). In particular, 8 patients (67%) showed a normal endothelial function, while 4 patients (33%) showed a vasoconstrictor response. A positive correlation was detected between the response to the maximum dose of acetylcholine and the percent of residual stenosis at 6 months of follow-up ($r = 0.67$; $p = 0.02$).

Conclusion. In patients treated with coronary angioplasty without restenosis, the dilated segments frequently showed normal endothelial function. Greater residual stenosis at the dilated segment was associated with less impairment in endothelial function.

Key words: Coronary angioplasty. Endothelial function. Acetylcholine.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1467-1473)

Trabajo subvencionado en parte por la Beca FISS 96/1416 y por Ajuts a Projectes d'Investigació de la Societat Catalana de Cardiologia.

Correspondencia: Dr. J.A. Gómez-Hospital. Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet del Llobregat. Barcelona. Correo electrónico: jagomez@csb.scs.es

Recibido el 3 de agosto de 1999.

Aceptado para su publicación el 19 de mayo del 2000.

INTRODUCCIÓN

El endotelio es un órgano encargado de la protección de la pared vascular frente a una serie de estímulos mediante la síntesis del factor de relajación derivado del endotelio¹, que se ha identificado como el óxido nítrico². Esta protección se consigue gracias a una se-

rie de propiedades detectadas del óxido nítrico: una actividad vasodilatadora, propiedades antitrombóticas-anticoagulantes y la inhibición de la proliferación de las células musculares lisas³. Se han identificado una serie de situaciones capaces de alterar la función normal del endotelio, como la aterosclerosis coronaria⁴⁻⁷, la hiperglucemia⁸, la hipercolesterolemia⁹⁻¹³, la hipertensión arterial¹⁴⁻¹⁷, la angina microvascular¹⁸, el infarto de miocardio^{19,20} o la insuficiencia cardíaca congestiva²¹. Diferentes estudios han demostrado que esta alteración de la función endotelial es potencialmente reversible, como puede ser mediante la reducción de las cifras de colesterol elevadas gracias a tratamiento hipolipemiente intenso²²⁻²⁵ o el control de las cifras de la presión arterial por medio de inhibidores de la enzima de conversión^{25,26}.

La angioplastia coronaria percutánea es un tratamiento aplicado en presencia de lesiones coronarias significativas^{27,28}. El mecanismo de acción principal de la angioplastia coronaria es la rotura de la placa arteriosclerótica, con la consecuente denudación del endotelio vascular^{29,30}. Esta disrupción de la capa íntima y media es «reparada» mediante la proliferación celular y de fibras conectivas. Estudios en animales de experimentación han conseguido demostrar que el endotelio neoformado tras la agresión mediante un balón de angioplastia presenta una función normal^{31,32}, aunque este hecho no se ha documentado en humanos. El objetivo de nuestro estudio ha consistido en analizar la función endotelial en segmentos arteriales previamente sometidos a angioplastia coronaria en una serie de pacientes en ausencia de reestenosis angiográfica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Selección de los pacientes

Se incluyeron prospectivamente pacientes consecutivos diagnosticados de cardiopatía isquémica con enfermedad coronaria que afectase de forma significativa a una sola arteria coronaria principal, con un diámetro de referencia superior a los 2,5 mm y en el que se hubiera practicado una angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con buen resultado angiográfico y sin complicaciones mayores posprocedimiento. Las lesiones situadas en la arteria coronaria derecha o en una arteria circunfleja dominante fueron excluidas por el potencial efecto de la acetilcolina sobre la conducción auriculoventricular. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaran un infarto agudo de miocardio previo por las posibles alteraciones producidas sobre el endotelio debido a la oclusión-reperusión de dicha arteria. Los pacientes a los que se les implantó un *stent* intracoronario fueron también excluidos por la alteración que pueden presentar sobre la respuesta a la acetilcolina.

Protocolo de estudio

Tras la práctica de una angioplastia con balón se realizó un seguimiento clínico durante los primeros 6 meses de practicada la ACTP, con la práctica de una prueba de esfuerzo a los 5 meses de evolución para la detección de la recurrencia de isquemia clínica o silente. Se llevó a cabo una coronariografía y una ventriculografía sistemática a los 6 meses de evolución. La presencia de reestenosis angiográfica definida por la aparición de una estenosis con reducción del diámetro del vaso superior al 50% en la coronariografía de seguimiento fue también un criterio de exclusión, debido a la dificultad del análisis de las variaciones de calibre ante la presencia de lesiones severas, y por la influencia de dichas lesiones sobre la respuesta vasodilatadora en los segmentos postestenóticos³³. Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento escrito para la realización del estudio.

Estudio de la función endotelial

Cuarenta y ocho horas antes de practicar la coronariografía de control se les suspendió toda medicación vasoactiva que pudiera afectar al estudio de la función endotelial. Se analizó en primer lugar la vasodilatación dependiente del endotelio mediante la infusión selectiva de acetilcolina. Se tomó una ampolla de acetilcolina al 1% (Lab. Cusí, Barcelona, España) disolviéndola en suero glucosado hasta obtener concentraciones de 10^{-6} M (M6), 10^{-5} M (M5) y 10^{-4} M (M4). La concentración intracoronaria de acetilcolina se estimó de 10^{-8} M, 10^{-7} M y 10^{-6} M, asumiendo un flujo coronario de 80 ml/min³⁴. Se cateterizó el ostium de la arteria coronaria correspondiente con un catéter guía de 8 F, a través del cual se deslizó un catéter de infusión (Cordis® 3 F/2,5 F) sobre una guía hasta el segmento proximal de la arteria a estudiar. Una vez situado el catéter de infusión se retiró la guía para evitar la inducción de espasmo coronario por la misma. Se llevó a cabo una inyección basal control de suero glucosado al 5% para posteriormente realizar sucesivas infusiones a concentraciones crecientes de acetilcolina durante 2 min (10^{-6} M, 10^{-5} M y 10^{-4} M) mediante bomba de inyección (Harvard, Southnatick, Mass, Aparatus 11). Tras la infusión de cada concentración, se realizó una coronariografía mediante inyección manual. Posteriormente se analizó la vasodilatación no endotelio-dependiente mediante la infusión de un bolo de 200 µg de nitroglicerina y se repitió una nueva coronariografía.

Grupo control

Siete pacientes afectados de dolor torácico y arterias coronarias normales o con mínimas irregularidades constituyeron el grupo control. Se realizó un estudio de la función endotelial con idéntico protocolo al descrito.

Angiografía coronaria cuantitativa

Se obtuvieron dos proyecciones ortogonales que permitieran una mejor evaluación de la lesión a estudiar mediante un equipo biplano (Bicor, Siemens), lo cual permitió no modificar las características radiológicas de cada adquisición. Las diferentes coronariografías obtenidas fueron analizadas tras el procedimiento por un mismo operador, mediante la técnica de la detección automática de bordes y utilizando la medida del catéter guía en cada proyección como referencia conocida. Se analizaron los cambios de diámetro arterial en la zona dilatada, tomando como referencia las ramas laterales de la arteria. También se analizaron las distintas modificaciones de los diámetros en el segmento proximal (que correspondía al segmento coronario comprendido entre el final del catéter de infusión y la lesión dilatada) y distal de la arteria dilatada (tras la segunda diagonal en la descendente anterior o tras la segunda marginal en la circunfleja). Se tomó como referencia la arteria contralateral de la coronaria izquierda, que no había sido dilatada y que tampoco recibió acetilcolina. Se analizó la variabilidad intraobservador mediante la repetición de las mediciones de 20 estudios con más de tres meses de diferencia (200 mediciones en total). Las diferencias observadas (media \pm 2 desviaciones estándar) en el diámetro luminal fueron las siguientes: del $2,0 \pm 3,9\%$ para los valores basales, del $1,8 \pm 4,0\%$ para la máxima dosis de acetilcolina y del $1,7 \pm 3,8\%$ tras nitroglicerina. Los coeficientes de correlación intraclase para las medidas repetidas fueron de 0,95 para los valores basales, de 0,96 para la máxima dosis de acetilcolina y de 0,98 para los valores tras nitroglicerina. Por ello, se consideró como disfunción endotelial una vasoconstricción a la máxima dosis de acetilcolina superior a la variabilidad del método de análisis ($> 4\%$).

Para intentar determinar factores relacionados con el grado de disfunción endotelial se analizaron 15 variables clínicas, 12 variables angiográficas, 17 variables de procedimiento y 11 variables de seguimiento.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se han expresado como valor absoluto y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se han expresado como media \pm desviación estándar. Para el estudio de las diferentes variables se ha utilizado el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL). La comparación de las variables cualitativas se ha efectuado mediante el estadístico χ^2 , mientras que para las variables cuantitativas se ha utilizado el test de la t de Student para datos apareados. El análisis de las diferentes variaciones a las sucesivas infusiones de acetilcolina se ha realizado con el test ANOVA. El coeficiente de correlación de Pearson se ha usado para determinar la relación existente entre

TABLA 1. Características basales de los 12 pacientes incluidos en el estudio y de los 7 pacientes del grupo control

Variable	Grupo ACTP (n = 12)	Grupo control (n = 7)
Edad	62 \pm 6	61 \pm 10
Sexo varón	11 (92)	6 (84)
Factores de riesgo		
Fumador	8 (65)	3 (43)
Hipercolesterolemia	6 (50)	0
Hipertensión arterial	6 (50)	0
Diabetes mellitus	2 (17)	0
Indicación de la angioplastia		
Angina estable	4 (33)	
Angina inestable	8 (67)	
Arteria dilatada		
Descendente anterior	10 (83)	
Circunfleja	2 (17)	
Fracción de eyección	62 \pm 10	63 \pm 9

Las variables cualitativas están expresadas como número de pacientes y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas están expresadas como media \pm desviación estándar.

variables cuantitativas. Se ha tomado un valor de $p < 0,05$ como significación estadística.

RESULTADOS

Fueron incluidos inicialmente 25 pacientes, a los que se realizó seguimiento clínico y coronariografía de control a los seis meses de seguimiento. En dicha coronariografía se detectaron 13 reestenosis angiográficas en el estudio visual, por lo que fueron retirados del estudio. Por tanto, el grupo final de estudio lo formaron 12 pacientes. Las características basales de dichos pacientes y las del grupo control se exponen en la tabla 1. En el grupo ACTP, el diámetro basal de referencia fue de $3,0 \pm 0,5$ mm, mientras que el diámetro del segmento estenótico fue de $1,2 \pm 0,4$ mm, lo cual suponía una estenosis del $63 \pm 10\%$. Inmediatamente después de la ACTP el diámetro luminal mínimo se incrementó hasta los $2,1 \pm 0,4$ mm ($p = 0,001$), que expresado en porcentaje de estenosis supuso un $28 \pm 8\%$ ($p < 0,001$). La relación balón-arteria empleada fue de $0,9 \pm 0,1$ y se realizaron un promedio de 4 ± 1 inflados a una presión media de 9 ± 1 atmósferas. Todos los pacientes presentaron, inmediatamente después de la ACTP, estenosis inferiores al 50%, sin imagen de di-seción y sin presencia de trombo.

Durante el seguimiento, un paciente reingresó a los 5 meses por angina inestable, mientras que los 11 restantes permanecieron asintomáticos. Se practicó una prueba de esfuerzo a los 5 ± 1 meses de seguimiento en 9 pacientes, siendo en seis de ellos negativa, en dos indeterminada por no alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima teórica y en un paciente positiva tardía en la zona contralateral a la arteria dilatada.

TABLA 2. Análisis de la función endotelial de los 12 pacientes incluidos en el estudio y de los 7 pacientes del grupo control

	Segmento dilatado	Proximal	Distal	Referencia	Grupo control
Basal	1,84 ± 0,50	3,1 ± 0,6	1,95 ± 0,56	2,51 ± 0,9	1,92 ± 0,4
M6	1,87 ± 0,50	2,73 ± 0,89	1,84 ± 0,6	2,57 ± 0,8	1,90 ± 0,5
M5	1,77 ± 0,50	2,65 ± 0,8	1,91 ± 0,54	2,49 ± 0,9	1,88 ± 0,4
M4	1,87 ± 0,5	3,08 ± 0,6	2,02 ± 0,55	2,58 ± 0,9	1,98 ± 0,5
NTG	2,04 ± 0,6	3,07 ± 1,09	2,24 ± 0,7	2,91 ± 1,08	2,07 ± 0,6

Las medidas están expresadas en milímetros (mm). M6, M5, M4 corresponden a las diferentes concentraciones de acetilcolina infundidas: 10⁻⁶, 10⁻⁵ y 10⁻⁴ Molar, respectivamente. NTG: nitroglicerina.

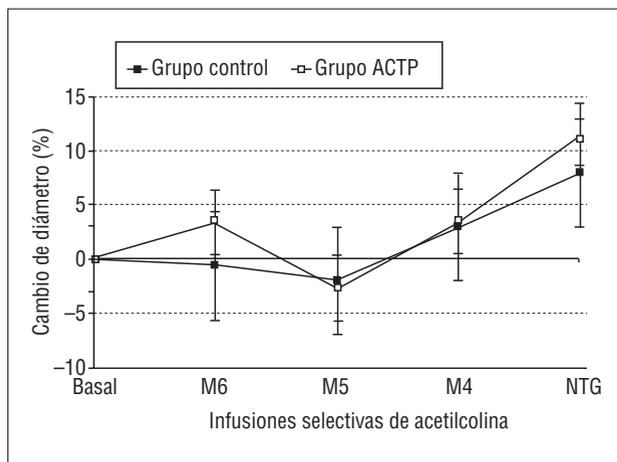


Fig. 1. Cambio de diámetro experimentado por los pacientes del estudio y los 7 pacientes del grupo control a las sucesivas dosis crecientes de acetilcolina y de nitroglicerina. M6, M5 y M4 corresponden a las diferentes concentraciones de acetilcolina infundidas: 10⁻⁶, 10⁻⁵ y 10⁻⁴ Molar, respectivamente. NTG: nitroglicerina.

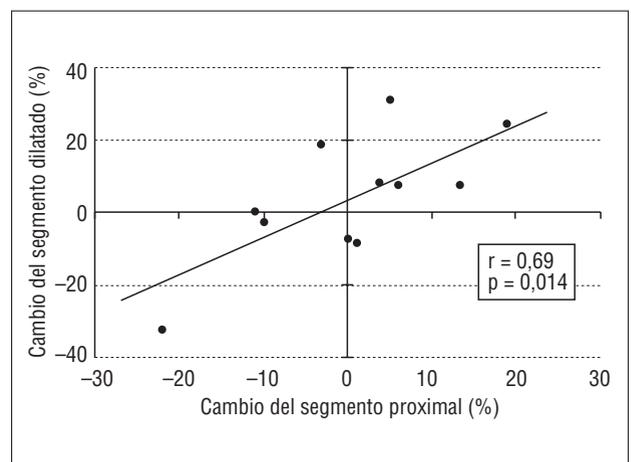


Fig. 2. Correlación existente entre el cambio de diámetro en el segmento proximal de la arteria analizada y el cambio de diámetro en la lesión dilatada a la máxima dosis de acetilcolina.

En la coronariografía practicada a los 6 ± 1 meses del seguimiento el diámetro de referencia fue de 2,7 ± 0,5 mm, mientras que en el segmento dilatado fue de 1,8 ± 0,6 mm, que expresado en porcentaje de estenosis correspondía al 31 ± 6%, que constituía un incremento no significativo respecto al porcentaje de estenosis inmediatamente posterior a la ACTP (p = 0,2).

El estudio de la función endotelial (tabla 2) puso de manifiesto una respuesta global vasodilatadora (sugestiva de función endotelial normal) en el segmento dilatado a la máxima dosis de acetilcolina (incremento del diámetro del 3,6 ± 3,5% con respecto al diámetro basal del segmento), igual que la respuesta que se obtuvo en el grupo control (incremento del diámetro arterial del 3 ± 6%) (fig. 1). De forma particular se documentó una función endotelial normal en 8 pacientes (67%), con un incremento del diámetro en el segmento previamente dilatado del 11 ± 12% respecto al diámetro basal, mientras que los cuatro pacientes restantes (33%) demostraron una respuesta vasoconstrictora sugestiva de alteración de la función endotelial, detectándose una reducción del calibre de la arteria del 11 ±

11% respecto al diámetro basal. Todos los pacientes tuvieron una respuesta vasodilatadora frente a la infusión de nitroglicerina, con un incremento del diámetro arterial del 9 ± 11%. Se ha analizado también la respuesta a la acetilcolina en los segmentos proximales y distales de la arteria sometida a angioplastia. Respecto al segmento proximal, 4 pacientes (25%) presentaron una respuesta vasodilatadora, mientras que en los ocho restantes (75%) se apreció una respuesta vasoconstrictora. El comportamiento de esta zona proximal puso de manifiesto una correlación con el segmento dilatado (r = 0,69; p = 0,014) (fig. 2). El segmento distal de la arteria demostró en 4 pacientes (25%) una respuesta vasodilatadora, siendo en los ocho restantes (75%) vasoconstrictora. A diferencia del segmento proximal, la respuesta de este segmento distal no tuvo ninguna correlación con la respuesta en el segmento dilatado (r = 0,19; p = 0,5) (fig. 3).

Entre las variables clínicas (edad, factores de riesgo, indicación del procedimiento), angiográficas, de procedimiento y de seguimiento analizadas para intentar detectar factores relacionados con el grado de disfun-

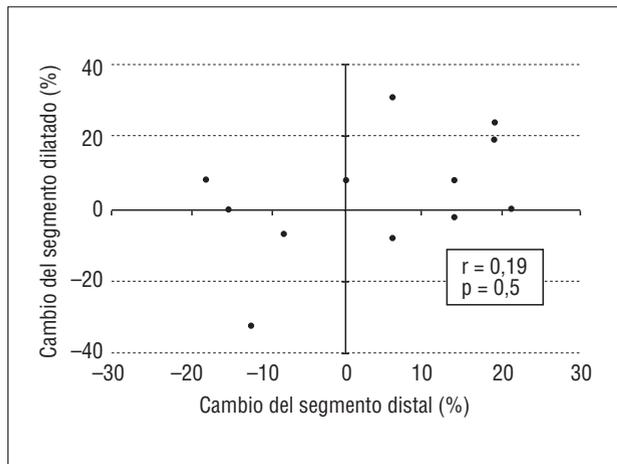


Fig. 3. Correlación entre el cambio de diámetro en el segmento distal de la arteria analizada y el cambio de diámetro en la lesión dilatada a la máxima dosis de acetilcolina.

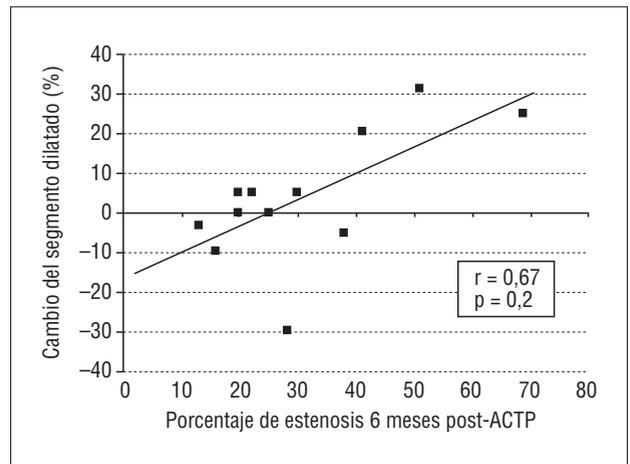


Fig. 4. Correlación entre el porcentaje de estenosis coronaria a los seis meses de seguimiento y el cambio de diámetro en el segmento previamente dilatado a la máxima dosis de acetilcolina.

ción endotelial en la zona dilatada, no se hallaron diferencias. Se ha observado una correlación positiva entre la respuesta a la máxima dosis de acetilcolina en la zona previamente dilatada y el porcentaje de estenosis residual a los seis meses de evolución ($r = 0,67$; $p = 0,02$) (fig. 4). Los pacientes que presentaban una función endotelial normal a la máxima concentración de acetilcolina tuvieron un mayor incremento de la estenosis en la coronariografía de control a los seis meses en la zona dilatada que los pacientes con respuesta vasoconstrictora (+65 frente a -14%, respectivamente; $p = 0,021$), lo que corresponde a una mayor estenosis residual a los 6 meses de seguimiento (41% frente al 24%; $p = 0,07$).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio documenta que en pacientes sin reestenosis post-ACTP, el segmento previamente dilatado presenta con frecuencia una función endotelial normal. Existen pocos estudios que hayan analizado la función endotelial en los segmentos previamente sometidos a angioplastia coronaria. El-Tamimi et al³⁵ estudiaron la función endotelial a los 8 días de practicada la angioplastia en los segmentos dilatados y en los segmentos distales a la lesión tratada. Los resultados demostraron una vasoconstricción como respuesta a la acetilcolina en el segmento dilatado, siendo ésta más intensa en los segmentos distales a la zona dilatada. Es conocido que el proceso de reendotelización de un segmento sometido a angioplastia coronaria no está completado hasta transcurrido un mes de practicada la angioplastia coronaria, por lo que los resultados de este segmento no pueden compararse con los obtenidos en nuestro trabajo. Hamon et al³⁶ realizaron también un estudio de la función endotelial en el segmento previamente someti-

do a angioplastia y en los segmentos proximales y distales de la arteria a los seis meses de practicada la angioplastia. Cabe resaltar que el estudio se realizó mediante la infusión de ergonovina, y que se detectó una hipersensibilidad del segmento sometido a angioplastia. Este hecho puede ser debido a que en el proceso de reparación tras una angioplastia se produce una migración de células musculares lisas provenientes de la capa media muscular de la arteria, por lo que se incrementa la sensibilidad a agentes vasoconstrictores. Por último, el estudio de Vasanelli et al³⁷ ha analizado la función endotelial mediante la infusión de acetilcolina en los segmentos sometidos a angioplastia y en los segmentos proximal y distal de la arteria a los 6 meses de practicada la angioplastia. Los autores observaron una vasoconstricción en todos los segmentos estudiados, aunque cabe resaltar que en este estudio se incluyeron hasta un 40% de pacientes que presentaban el antecedente de infarto de miocardio que, como hemos mencionado, puede alterar la función endotelial incluso en fases crónicas¹⁹.

En nuestro estudio se observa que la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina se ha producido con preferencia en los pacientes que presentaron un mayor incremento de la lesión residual, lo cual hace suponer que la reendotelización que se produce se hace principalmente por un endotelio normofuncionante. Los segmentos arteriales en los que se observó una mayor respuesta proliferativa (mayor porcentaje de estenosis en el seguimiento) son los que presentan una mayor vasodilatación, mientras que los pacientes en que la lesión residual no se había incrementado (menor neoproliferación intimal) son los que presentan una respuesta endotelial aún alterada (vasoconstricción). La explicación de este hallazgo es especulativa. Sin embargo, Coats et al³⁸ han documentado una menor cantidad de

colágeno en las lesiones reestenóticas, sugiriendo un menor grado de rigidez de la pared arterial permitiendo una mayor respuesta del vaso ante estímulos vasodilatadores.

Hemos observado diferentes respuestas a la infusión de acetilcolina en los distintos segmentos arteriales analizados, observación ya descrita por otros autores^{39,40}. Si analizamos la respuesta en el segmento proximal de la arteria dilatada, detectamos en la mayoría de los casos una alteración de la función endotelial, documentándose una correlación entre esta respuesta a la acetilcolina y la del segmento sometido a angioplastia. La explicación radicaría en que en la mayoría de los casos la lesión se encuentra localizada en el segmento proximal o en el subsegmento proximal del tercio medio de la arteria, y la función endotelial parece comportarse de forma similar a los segmentos más cercanos. Por contra, al analizar la respuesta a la acetilcolina en el segmento distal (mucho menos próximo), detectamos que dicha respuesta no presentaba correlación ni con el segmento proximal ni con el sometido a angioplastia. Existen pocos estudios que hayan analizado la función endotelial en segmentos contiguos a la zona sometida a angioplastia. Mandinov et al³³ analizaron la respuesta en la zona distal a la lesión de forma inmediata, detectando una correlación entre la función endotelial y el porcentaje de estenosis pre-ACTP que sugería que la disfunción endotelial es proporcional al porcentaje de estenosis basal. Komaru et al⁴¹ analizaron la respuesta del endotelio a la sustancia P inmediatamente post-ACTP y a los tres meses, detectando una mejoría en dicha función y concluyendo que ésta estaba en relación con la disminución de la estenosis coronaria tras la ACP. Este estudio presenta también la limitación de que hasta un 40% de los pacientes presentaba el antecedente de infarto de miocardio, por lo que la respuesta a la acetilcolina debe interpretarse con cautela.

El presente estudio presenta una serie de limitaciones. La primera es que no se ha realizado el estudio de la función endotelial antes de la práctica de la ACP. Debido a la inestabilidad de los pacientes era de difícil justificación ética la retirada precoz de fármacos vasoactivos para poder evaluar correctamente el estado de la función endotelial. También, ante lesiones severas, es difícil la interpretación de los cambios de diámetro a la infusión de acetilcolina, así como la influencia que las lesiones severas ejercen en la respuesta vasodilatadora de los segmentos postestenóticos. Asimismo, la observación de que un mayor incremento en la lesión residual a los seis meses se asocia a una mejoría más importante de la función endotelial no puede confirmarse que sea debida a una mayor proliferación neointimal, al no haber realizado un análisis mediante ecografía intracoronaria que permitiera diferenciar si la pérdida de diámetro de la luz del vaso era debida a una proliferación de la capa

íntima, un retroceso elástico o a un remodelamiento negativo de la pared del vaso.

La dificultad de obtener un adecuado grupo de control es indudable; sin embargo, se ha incluido un grupo de pacientes afectados de dolor torácico y arterias coronarias normales o con mínimas irregularidades, prácticamente sin factores de riesgo y que no presentaban disfunción endotelial en el estudio practicado.

CONCLUSIÓN

En pacientes tratados mediante angioplastia coronaria que no presentan reestenosis durante el seguimiento, los segmentos previamente dilatados demuestran frecuentemente una función endotelial normal. Un mayor grado de estenosis residual en estas zonas se asocia a una menor alteración de la función endotelial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
2. Moncada S, Radomski MW, Palmer RMJ. Endothelium derived relaxing factor: identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 2495-2501.
3. Dupuis J. El endotelio y las paradojas de la cardiopatía. *Canadian CME* 1995; 1-7.
4. Ludmer P, Selwyn A, Shook T, Wayne R, Mudge G, Alexander W et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
5. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 287-291.
6. El-Tamimi H, Mansour M, Wargovich TJ, Hill JA, Kerensky RA, Conti CR et al. Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary artery disease: endothelial function revisited. *Circulation* 1994; 89: 45-51.
7. Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection on acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 482-490.
8. Makimatilla S, Virkamaki A, Groop PH, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94: 1276-1282.
9. Henry PD. Hyperlipidemic arterial dysfunction. *Circulation* 1990; 81: 697-699.
10. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish D, Yeung AC et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-497.
11. Tsurumi Y, Nagashima H, Ichikawa KI, Sumiyoshi T, Hosoda S. Influence of plasma lipoprotein (a) levels on coronary vasomotor response to acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1242-1250.

12. Shiode N, Kato M, Hiraoka A, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels in hypercholesterolemic patients. *Intern Med* 1996; 35: 89-93.
13. De Lombera F, Fernández S, Gascuena R, Lázaro M, Hernández P, Saavedra J et al. Hipertensión y dislipidemia. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 4): 24-35.
14. Brush JE Jr, Faxon DP, Salmon S, Jacobs AK, Rian TI. Abnormal endothelium-dependent vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 809-815.
15. Treasure CB, Manoukian SV, Klein JL, Vita JA, Nabel EG, Renwick EG et al. Epicardial coronary artery responses to acetylcholine are impaired in hypertensive patients. *Circ Res* 1992; 71: 776-781.
16. Casanovas JA, Serrano P, Ferreira IJ. Obesidad e hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 4): 15-18.
17. González I, Roldán I, Armada E, Pereira J, González I. Hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo hidrocarbono. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 4): 3-14.
18. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-1664.
19. 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: 222-227.
20. Heras M, Sanz G, Roig E, Pérez-Villa F, Recasens L, Serra A et al. Endothelial dysfunction of the non-infarct related, angiographically normal, coronary artery in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 715-720.
21. Cannan C, McGoon M, Holmes D Jr., Lerman A. Altered coronary endothelial function in a patient with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 1996; 53: 147-151.
22. Treasure CB, Klein J, Weintraub W, Talley J, Stillabouer M, Kossinski A et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487.
23. Ganz P, Creager M, Fang C, McConnell M, Lee R, Libby P et al. Pathogenetic mechanism of atherosclerosis: effect of lipid lowering on the biology of atherosclerosis. *Am J Med* 1996; 101/4 A: S10-S16.
24. Luscher T, Tanner F, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 234-240.
25. Luscher TF, Noll G. Endothelial function as an end-point in interventional trials: concepts methods and current data. *J Hypertens Suppl* 1996; 14/2: S111-S121.
26. Sawyer JW, Timmis AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10 (Supl 2): 631-637.
27. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
28. Landau C, Lange RA, Hills D. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 30: 981-993.
29. DiSciascio G, Johnson D, Cowley M. Histopathologic and angiographic analysis of coronary artery morphology six months after triple artery angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 70: 696-698.
30. Soward A, Essed C, Serruys PW. Coronary arterial findings after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1985; 56: 794-795.
31. Macdonald PL, Zhang J, Han H, Muizelaar JP. Angioplasty reduces pharmacologically mediated vasoconstriction in rabbit carotid arteries with and without vasospasm. *Stroke* 1995; 26: 1053-1060.
32. Angus JA. Role of the endothelium in the genesis of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23 (Supl 1): 16-22.
33. Mandinovi L, Kaufmann P, Staub D, Buckingham TA, Amann FW, Hess OM. Coronary vasomotion after percutaneous transluminal coronary angioplasty depends on the severity of the culprit lesion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 682-688.
34. Ganz W, Tamura K, Markus HS, Donoso R, Yosida S, Swan HJC. Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation* 1971; 44: 181-195.
35. El-Tamimi H, Davies GJ, Crea F, Maseri A. Response of human coronary arteries to acetylcholine after injury by coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1152-1157.
36. Hamon M, Bauters C, McFadden EP, Escudero X, Lablanche JM, Bertrand ME. Hypersensitivity of human coronary segments to ergonovine 6 months after injury by coronary angioplasty: a quantitative angiographic study in consecutive patients undergoing single-vessel angioplasty. *Eur Heart J* 1996; 17: 890-895.
37. Vassanelli C, Menegatti G, Zanoilla L, Molinari J, Zanoilla G, Zardini P. Coronary vasoconstriction in response to acetylcholine after balloon angioplasty: possible role of endothelial dysfunction. *Coronary Artery Disease* 1994; 5: 979-986.
38. Coats WD, Whittaker P, Cheung DT, Currier JW, Ham B, Faxon DP. Collagen content is significantly lower in restenotic versus nonrestenotic vessels after balloon angioplasty in the atherosclerotic rabbit model. *Circulation* 1997; 95: 1293-1300.
39. Hodgson JMcB, Marshall JJ. Direct vasoconstriction and endothelium-dependent vasodilation. Mechanism of acetylcholine effects on coronary flow and arterial diameter in patients with non stenotic coronary arteries. *Circulation* 1989; 79: 1043-1051.
40. Penny WF, Rockman H, Long J, Bhargava V, Carrigan K, Ibrahim A et al. Heterogeneity of vasomotor response to acetylcholine along the human coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1046-1055.
41. Komaru T, Isoyama S, Sekiguchi N, Akai K, Shiba N, Yasuda S et al. Coronary angioplasty ameliorates hypoperfusion-induced endothelial dysfunction in patients with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 30-37.