

# 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

José González-Costello, Emili Iràculis, Joan A. Gómez-Hospital, Jaume Maristany, Francesc Jara, Enric Espulgas y Àngel Cequier

Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

**Introducción y objetivos.** En pacientes con un infarto agudo de miocardio con elevación del ST tratado con trombolisis, se ha documentado una disfunción endotelial precoz de la arteria que causa el infarto, así como una mejoría de ésta a largo plazo. Nuestro objetivo fue valorar el grado de disfunción endotelial después de una angioplastia primaria y en comparación con la trombolisis.

**Métodos.** La función endotelial fue valorada 9 días después del infarto infundiendo acetilcolina a concentraciones crecientes y luego nitroglicerina en la arteria origen del infarto de 16 pacientes tratados con angioplastia primaria e implante de *stent* metálico. La función endotelial fue comparada con la de un grupo de 16 pacientes tratados con trombolisis en otro momento. Evaluamos los cambios medios en el diámetro de los segmentos distales a la lesión causal o tratada, mediante angiografía coronaria cuantitativa.

**Resultados.** Las características basales fueron similares en ambos grupos, a excepción del tratamiento con clopidogrel en el grupo de angioplastia primaria y la estenosis residual de la arteria origen del infarto (del 3% en el grupo de angioplastia primaria frente al 62% del grupo de trombolisis). Con la concentración máxima de acetilcolina, el grupo tratado con angioplastia primaria mostró menor vasoconstricción que el grupo tratado con trombolisis ( $-4 \pm 5\%$  frente a  $-20 \pm 21\%$ ;  $p = 0,018$ ).

**Conclusiones.** Los pacientes con un infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria e implante de *stent* metálico tienen menor vasoconstricción precoz dependiente del endotelio que los tratados con trombolisis.

**Palabras clave:** Endotelio. Infarto de miocardio. Angioplastia coronaria. Trombolisis.

## Endothelial-Dependent Vasoconstriction in the Infarct-Related Artery Early After Myocardial Infarction Is Smaller Following Primary Angioplasty than Thrombolytic Therapy

**Introduction and objectives.** In patients with ST-elevation acute myocardial infarction treated by thrombolysis, both early endothelial dysfunction and long-term improvement in the infarct-related artery have been reported. Our aims were to assess the degree of endothelial dysfunction present after primary angioplasty and to compare it with that after thrombolysis.

**Methods.** Endothelial function was assessed 9 days after infarction by infusing acetylcholine, at an increasing concentration, and subsequently nitroglycerine into the infarct-related artery in 16 patients who had undergone primary angioplasty and bare-metal stent implantation. In addition, endothelial function was compared with that in a group of 16 patients treated by thrombolysis in a different time period. The mean change in the diameters of segments distal to the culprit lesion or the treated lesion were evaluated by quantitative coronary angiography.

**Results.** Baseline characteristics were similar in the two groups, except that patients in the primary angioplasty group were treated with clopidogrel and there were differences in residual stenosis in the infarct-related artery (3% in the primary angioplasty group compared with 62% in the thrombolysis group). At the maximum acetylcholine concentration, the degree of vasoconstriction was less in the primary angioplasty group than in the thrombolysis group ( $-4 \pm 5\%$  vs.  $-20 \pm 21\%$ ;  $P = .018$ ).

**Conclusions.** Early endothelium-dependent vasoconstriction in the infarct-related artery was lower in acute myocardial infarction patients treated by primary angioplasty and bare-metal stent implantation than in those treated by thrombolysis.

**Key words:** Endothelium. Myocardial infarction. Coronary angioplasty. Thrombolysis.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 797-9

Estudio patrocinado en parte por una beca de la Sociedad Española de Cardiología.

Correspondencia: Dr. J. González-Costello.  
Servei de Cardiologia. Hospital Universitari de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: jgcostello@hotmail.com

Recibido el 1 de noviembre de 2007.  
Aceptado para su publicación el 13 de marzo de 2008.

## ABREVIATURAS

AP: angioplastia primaria.  
CK-MB: fracción MB de la creatincinasa.  
SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.  
TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

## INTRODUCCIÓN

La angioplastia primaria (AP) ha demostrado ser más efectiva que la trombolisis en el tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), ya que consigue un flujo final de grado 3 según la clasificación Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) en la arteria origen del infarto en aproximadamente el 90% de los casos. También, en comparación con la trombolisis, reduce las tasas de mortalidad, reinfarto e isquemia recurrente, la necesidad de nueva revascularización y la incidencia de hemorragia intracraneal<sup>1</sup>.

Aunque se obtiene una mejor reperfusión coronaria con la AP que con la trombolisis después de un SCACEST, la función endotelial no ha sido estudiada en detalle después de un episodio de isquemia-reperfusion en pacientes tratados con AP, a pesar de que se ha descrito disfunción endotelial en modelos experimentales durante episodios de isquemia-reperfusion después de una oclusión coronaria<sup>2,3</sup>. Recientemente, se ha descrito la disfunción endotelial precoz en la arteria origen del infarto y su recuperación 1 año después en pacientes con un SCACEST tratados con trombolisis. Estos resultados indican que hay un componente de endotelio aturcido en los primeros días después de un infarto<sup>4</sup>. También se ha demostrado que la reserva de flujo coronario mejora 6 meses después de una AP, en comparación con el obtenido inmediatamente después de la angioplastia<sup>5</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar si la función endotelial en la arteria origen del infarto después de un SCACEST depende del tipo de reperfusión. Evaluamos el grado de función endotelial en la arteria origen del infarto en los primeros días después de un SCACEST tratado con AP y lo comparamos con los resultados obtenidos en un grupo similar de pacientes tratados con trombolisis.

## MÉTODOS

### Pacientes

Inicialmente incluimos en nuestro estudio a 37 pacientes con un SCACEST de menos de 6 h de evolución tratados con AP entre 2003 y 2004. Todos los pa-

cientes recibieron aspirina (250 mg, vía oral) antes del cateterismo y se administró un bolo de heparina (100 UI/kg, vía intravenosa) durante el procedimiento. El uso de *stent* directo o de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se dejó al criterio del cardiólogo responsable. Se implantó un *stent* metálico en todos los pacientes: 7 Vision® (Guidant Corp., Santa Clara, California, Estados Unidos); 4 Driver® (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos); 4 Sonic® (Cordis Corp., Miami Lakes, Florida, Estados Unidos), 2 Liberté® (Boston Scientific Corp., Natick, Massachusetts, Estados Unidos), y se recetó aspirina y clopidogrel durante al menos 1 mes después del procedimiento. Los criterios de exclusión fueron: historia de infarto agudo de miocardio en el mismo territorio coronario; clase Killip IV; edad de más de 75 años; revascularización coronaria previa; diabetes mellitus insulino dependiente; insuficiencia renal; hipertensión arterial severa; angina que requiriera tratamiento con vasodilatadores, y enfermedades del tejido conectivo. Además, los pacientes debían dar su consentimiento para un segundo cateterismo cardiaco de forma electiva, aproximadamente 9 días después de la revascularización inicial. Otros criterios de exclusión fueron características angiográficas como: un flujo en la arteria origen del infarto con un grado TIMI < 3, enfermedad de tronco común, enfermedad coronaria difusa e imposibilidad de realizar el estudio de función endotelial en la arteria origen del infarto.

Como grupo control para realizar comparaciones, utilizamos a otros 16 pacientes con SCACEST reperfundidos con trombolisis entre 1997 y 1998, en quienes se evaluó la función endotelial siguiendo el mismo protocolo 9 días después del infarto. Dichos pacientes provenían de un estudio previo nuestro y habían sido tratados con aspirina (250 mg) y estreptocinasa (1,5 M UI) o con el activador tisular del plasminógeno recombinante (100 mg de forma acelerada) más heparina intravenosa. Se incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes del estudio previo, y los criterios de exclusión fueron los mismos que en el grupo tratado con AP<sup>4</sup>.

### Criterios de reperfusión

Se midió el tiempo entre inicio del dolor y la apertura de la arteria origen del infarto en el grupo tratado con AP. Se valoró en ambos grupos el tiempo hasta la resolución de la elevación del segmento ST > 50%, la remisión del dolor torácico, el número de nuevas ondas Q y las arritmias de reperfusión. En el grupo tratado con trombolisis, se midió el tiempo entre el inicio del dolor, el inicio de la trombolisis y la remisión del dolor. El tiempo hasta la reperfusión se valoró midiendo valores sucesivos de la fracción MB de la creatincinasa (CK-MB) y la mioglobina, tal como se ha descrito previamente<sup>4</sup>.

## Protocolo de estudio de la función endotelial

El estudio se hizo según las recomendaciones de la declaración de Helsinki y el comité ético del hospital aprobó el protocolo. Toda medicación anticoagulante y vasoactiva fue suspendida por lo menos 48 h antes del cateterismo. La angiografía coronaria se realizó aproximadamente 9 días después del SCACEST, con técnica estándar por acceso femoral, y se administraron 2.500 UI de heparina al inicio del procedimiento. Se realizaron angiogramas coronarios selectivos y ventriculografía izquierda, y se evitó administrar nitroglicerina. Tras identificar la arteria origen del infarto, se administraron 2.500 UI adicionales de heparina y se seleccionaron para análisis las dos proyecciones ortogonales que mostraran mejor la trayectoria de la arteria. Se avanzó sobre la guía un catéter de infusión de 2,5/3 Fr (Transit, Cordis®, Miami, Florida, Estados Unidos), que se colocó proximal al *stent* en el grupo tratado con AP y proximal a la lesión infartante en el grupo tratado con trombolisis. La guía se retiró entonces para evitar el espasmo inducido por la guía. Para determinar la respuesta vasomotora basal, se infundió suero salino fisiológico durante 1 min a través del catéter y se realizó un angiograma. Para valorar la respuesta vasomotriz coronaria dependiente del endotelio, se infundieron en la arteria origen del infarto dosis seriadas de acetilcolina de forma selectiva, a 2 ml/min usando una bomba de inyección de precisión (Harvard, Southnatick, Massachusetts, Estados Unidos). Las concentraciones de acetilcolina preparadas fueron de 1, 10 y 100  $\mu\text{mol/l}$ , y las concentraciones finales en sangre fueron estimadas en 0,01, 0,1 y 1  $\mu\text{mol/l}$ , asumiendo que el flujo en la arteria coronaria era de 80 ml/min<sup>6</sup>. Se realizaron angiogramas con idénticas proyecciones ortogonales y características radiográficas después de la infusión de cada dilución de acetilcolina. Debido a que la acetilcolina produce una relajación dependiente del endotelio de la arteria en modelos experimentales y en humanos, una vasoconstricción paradójica de la arteria después de la infusión de acetilcolina es un indicador de disfunción endotelial<sup>7</sup>. Finalmente, para valorar la función vasomotriz independiente del endotelio, se administraron a través del catéter guía 2 mg de nitroglicerina en bolo y se realizó otro angiograma.

## Análisis coronario cuantitativo

Se realizó angiografía coronaria cuantitativa después de la perfusión de suero salino fisiológico, al final de cada infusión de acetilcolina y después de la nitroglicerina. Los angiogramas fueron realizados en las dos proyecciones ortogonales que mejor mostraban la arteria de interés. Las imágenes fueron captadas con un sistema digital de rayos X (Siemens, Múnich, Alemania) a 25 fotogramas/s y se usaron para un posterior

análisis por ordenador. Los fotogramas telediastólicos fueron utilizados para cuantificación por medio de un análisis cuantitativo coronario de detección de bordes totalmente automatizado que ha sido validado previamente<sup>8</sup>. La calibración del sistema se basa en las dimensiones del catéter guía sin contraste. Los diámetros medios lumbales de los segmentos distales a la lesión causal o con *stent* de la arteria origen del infarto fueron promediados para las dos proyecciones de forma basal, después de la infusión de dosis crecientes de acetilcolina y después de nitroglicerina. El diámetro medio luminal se determinó en dos o tres segmentos, dependiendo de la localización de la lesión (proximal o media), cada uno de 15-20 mm de longitud y en relación con puntos anatómicos de referencia. Se documentó el porcentaje de cambio en el diámetro luminal medio después de cada infusión respecto al basal. Todas las mediciones cuantitativas fueron realizadas después por el mismo investigador, que desconocía el protocolo del estudio. Se definió disfunción endotelial como una vasoconstricción del segmento arterial superior a la variabilidad del método de análisis (> 4%), a dosis máxima de acetilcolina, tal como describimos previamente<sup>4</sup>.

## Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones entre grupos se hicieron con el test de la *t* de Student para variables continuas y el de la  $\chi^2$  o el exacto de Fisher para variables categóricas cuando fue necesario. Las comparaciones de diámetros de segmentos coronarios a las diferentes dosis de acetilcolina fueron realizadas usando el análisis de la varianza para medidas repetidas, que se basa en un modelo lineal-general para medidas repetidas, con múltiples comparaciones emparejadas y corregidas por el método de Tukey para valorar el efecto de pertenecer al grupo tratado o al control. Fueron evaluadas las interacciones entre grupo y diámetro coronario y entre grupo y porcentaje de cambio en los diámetros coronarios después de la infusión de acetilcolina. Se realizó análisis de residuales (dfbeta y dfbeta tipificado) y se determinaron las correlaciones entre variables cuantitativas con el coeficiente de correlación de Pearson. Se definió como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se usó el *software* SPSS (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos) para todos los análisis.

## RESULTADOS

Se realizó AP a 86 pacientes durante el período de estudio, de los que 37 no tenían ningún criterio de exclusión e inicialmente fueron incluidos en el estudio. Sin embargo, antes de poder realizar el estudio de fun-

**TABLA 1. Características basales y angiográficas en el momento de analizar la función endotelial, 9 ± 2 días después del infarto agudo de miocardio**

Características basales y angiográficas	Tras AP (n = 16)	Tras trombolisis (n = 16)	p
Edad (años)	59 ± 11	65 ± 8	NS
Varones	15 (94)	14 (87)	NS
Hábito fumador	10 (62)	7 (44)	NS
Hipertensión arterial	6 (37)	6 (37)	NS
Diabetes mellitus no insulino dependiente	2 (12)	3 (19)	NS
Dislipemia	7 (44)	4 (25)	NS
Tiempo a la AP (arteria abierta) o la trombolisis (min)	230 ± 178	140 ± 60	NS
Máximo valor de CK-MB (μkat/l)	7,9 ± 6,9	6,06 ± 3,21	NS
Número de vasos enfermos	1,4 ± 0,6	1,2 ± 0,7	NS
Arterias valoradas			
Descendente anterior	8 (50)	10 (63)	
Coronaria derecha	7 (44)	5 (31)	
Circunfleja	1 (6)	1 (6)	
Estenosis (%) 9 días tras el IAM	2,7 ± 2,1	62 ± 30	0,0001
Flujo TIMI 3, 9 días tras el IAM	16 (100)	16 (100)	NS
FEVI tras el IAM (%)	57 ± 12	50 ± 17	NS
Tratamiento > 48 h antes del estudio			
Estatinas	14 (87)	3 (19)	0,001
IECA	8 (50)	7 (43)	NS
Bloqueadores beta	12 (75)	4 (25)	0,001

AP: angioplastia primaria; CK-MB: fracción MB de la creatinina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina; NS: no significativo; TIMI: estudio Thrombolysis In Myocardial Infarction. Los datos se presentan como media ± desviación estándar. Los porcentajes de cada grupo están en paréntesis.

ción endotelial, 1 murió, 1 presentó un accidente cerebrovascular, 1 tuvo una hemorragia gastrointestinal, 4 tuvieron leves complicaciones en la zona de acceso femoral después de la AP y 14 rehusaron un nuevo cateterismo cardiaco. Se evaluó la función endotelial en los 16 pacientes restantes. El grupo tratado con trombolisis también estaba compuesto de 16 pacientes, y de ellos, 11 (69%) habían sido tratados con activador tisular del plasminógeno y 5 con estreptocinasa<sup>4</sup>. La tabla 1 muestra las características basales de los pacientes en los dos grupos de tratamiento. No había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuestión de edad, sexo, prevalencia de factores de riesgo, tiempo hasta la reperfusión y extensión del infarto. Dado que se trataba de dos grupos estudiados en momentos diferentes, sí que había una diferencia significativa en el tratamiento con estatinas y bloqueadores beta. Por protocolo, todo fármaco que pudiera influir en la valoración de la función endotelial fue retirado 48 h antes, a excepción de la aspirina y el clopidogrel que llevaban todos los pacientes del grupo de AP y de la aspirina o la ticlopidina que llevaban todos los pacientes del grupo de trombolisis.

### Angioplastia primaria

Los pacientes tratados con AP recibieron abciximab antes o durante el procedimiento en 12 (75%) casos. Se objetivó una oclusión coronaria con trombo en todos los pacientes, excepto en uno que presentó trombo

con flujo TIMI grado 2. Se trataron dos lesiones en 2 (12,5%) pacientes, y en los demás sólo se trató una lesión. Se obtuvo una revascularización completa en 11 (68,8%). Se implantó un *stent* directo sin predilatación en 9 (56,3%). El diámetro medio de los *stents* usados fue de 3,22 ± 0,26 mm y la longitud media fue 21,75 ± 5,69 mm. Se evidenció fenómeno de no reflujo en 2 (12,5%) pacientes y persistió una imagen de trombo después del procedimiento en 3 (18,8%). Se obtuvo un flujo TIMI grado 3 en la arteria origen del infarto en todos los pacientes.

### Estudio de función endotelial

La evaluación de la función endotelial fue realizada a los 9 ± 2 días del infarto en ambos grupos. Las características angiográficas se muestran en la tabla 1. La tabla 2 muestra el diámetro de las arterias después de la infusión intracoronaria de acetilcolina y nitroglicerina en ambos grupos. La infusión intracoronaria de acetilcolina produjo una respuesta vasoconstrictora dependiente de la dosis, indicativa de disfunción endotelial en ambos grupos estudiados. El cambio porcentual del diámetro coronario después de la dosis máxima de acetilcolina en el grupo de AP fue de -4 ± 5%, comparado con -20 ± 21% en el grupo de trombolisis (p = 0,018), lo que indica menor grado de disfunción endotelial en la arteria origen del infarto después de la AP que con la trombolisis. Se observó vasodilatación en respuesta a la nitroglicerina en am-

**TABLA 2. Respuesta vasomotriz coronaria, valorada como diámetro luminal medio (mm), 9 ± 2 días tras el infarto**

	Tras AP (n = 16)	Tras trombolisis (n = 16)
Basal	2,52 ± 0,6	2,55 ± 0,5
Acetilcolina 0,01 μmol/l	2,47 ± 0,6	2,46 ± 0,4
Acetilcolina 0,1 μmol/l	2,45 ± 0,5	2,43 ± 0,4
Acetilcolina 1 μmol/l	2,41 ± 0,6*	2,01 ± 0,5
Nitroglicerina	2,84 ± 0,6	2,95 ± 0,5

AP: angioplastia primaria.

\*p = 0,06 respecto a los valores basales tras la AP y p &lt; 0,01 respecto a los valores después de aplicar acetilcolina 1 μmol/l tras la trombolisis.

bos grupos (el 13 ± 7% en el grupo de AP y el 16 ± 3% en el grupo de trombolisis; no significativo), lo que indica que la vasodilatación no dependiente del endotelio estaba conservada (fig. 1). Dadas las diferencias en ambos grupos respecto a la edad y la fracción de eyección, aunque no fueran estadísticamente significativas, se construyó un modelo de regresión múltiple que demostró que dichas variables no actuaban como variables de confusión ni de interacción en la relación entre el grupo de intervención (AP o trombolisis) y el cambio porcentual del diámetro coronario a dosis máxima de acetilcolina. No hubo cambios significativos en la presión arterial o frecuencia cardíaca durante la administración de acetilcolina. No hubo complicaciones clínicas durante los procedimientos. La figura 2 muestra un ejemplo de valoración de disfunción endotelial en ambos grupos.

## Correlaciones con la respuesta vasomotriz dependiente del endotelio

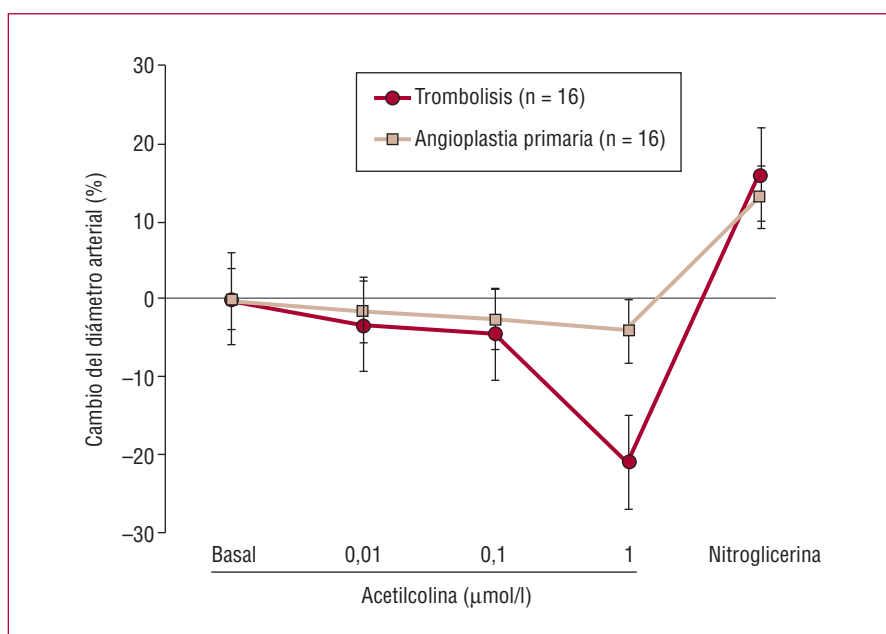
La disfunción endotelial en el grupo de AP no se correlacionó con el tiempo hasta la reperusión, el uso de abciximab, el *stent* directo o la extensión del infarto. El porcentaje de cambio de diámetro arterial a la dosis máxima de acetilcolina en el grupo tratado con AP sólo mostró una tendencia a la correlación con la concentración de colesterol total ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,07$ ) y la de lipoproteína de baja densidad al ingreso ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,056$ ). Asimismo, el porcentaje de cambio de diámetro arterial a dosis máxima de acetilcolina en el grupo tratado con trombolisis sólo se correlacionó con parámetros indicativos de extensión del infarto: máximo valor de CK-MB ( $r = -0,53$ ;  $p = 0,05$ ), área bajo la curva de CK-MB ( $r = -0,49$ ;  $p = 0,05$ ) y número de nuevas ondas Q ( $r = -0,62$ ;  $p = 0,04$ ), tal como se ha descrito previamente<sup>4</sup>.

## DISCUSIÓN

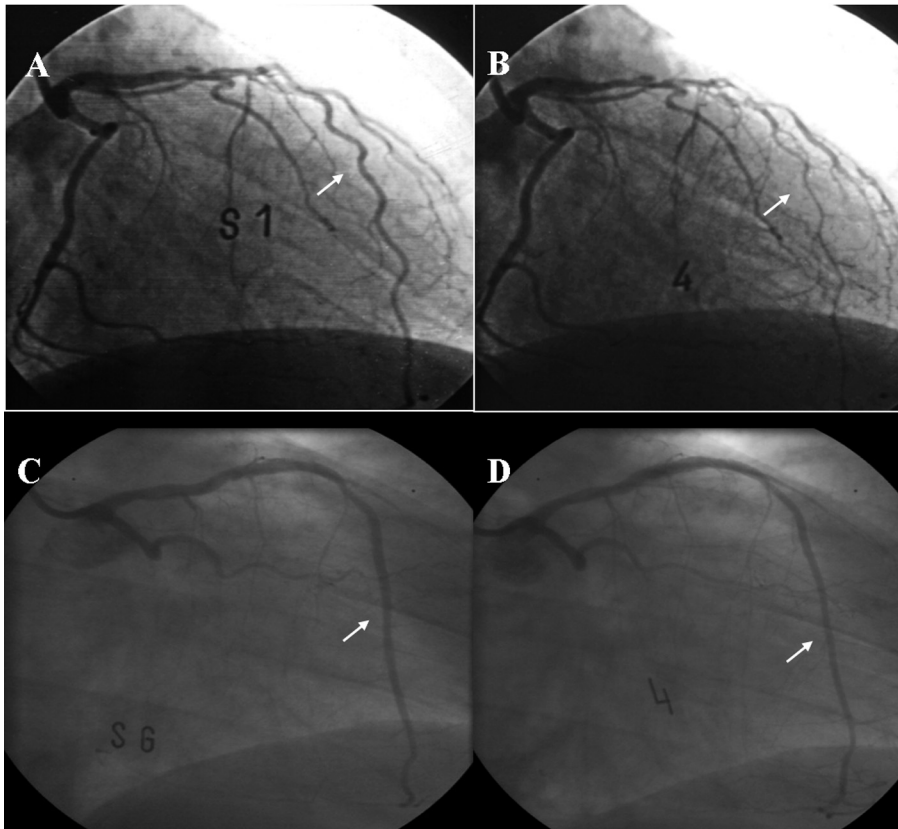
Nuestro estudio demuestra que, 9 días después de un SCACEST, los pacientes tratados con AP tienen una leve disfunción endotelial en la arteria origen del infarto en comparación con una disfunción endotelial más severa en la arteria origen del infarto de los pacientes tratados con trombolisis.

El endotelio tiene una participación crucial en la regulación del tono vascular a través de la liberación de sustancias vasoactivas como el óxido nítrico, endotelina, prostaciclina y angiotensina. Además, las células

**Fig. 1.** Porcentaje de cambio en el diámetro arterial a diferentes dosis de acetilcolina en pacientes tratados con angioplastia primaria o trombolisis después de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. A la concentración máxima de acetilcolina, los pacientes tratados con trombolisis mostraron una mayor vasoconstricción en la arteria del infarto que los tratados con angioplastia primaria ( $p = 0,018$ ). Ambos grupos mostraron una respuesta vasodilatadora a la nitroglicerina, indicio de que la vasodilatación no dependiente del endotelio está conservada.







**Fig. 2.** Ejemplos de valoración de la función endotelial. Los angiogramas A y B muestran un ejemplo de disfunción endotelial severa 9 días después de la trombolisis, con un porcentaje importante de cambio del diámetro arterial con la dosis máxima de acetilcolina (B), en comparación con el basal (A). Los angiogramas C y D muestran un ejemplo de disfunción endotelial ligera 9 días después de la angioplastia primaria, con un cambio mínimo del porcentaje de cambio del diámetro arterial con la dosis máxima de acetilcolina (D) en comparación con el basal (C). Las flechas indican la arteria origen del infarto.

endoteliales están implicadas en la modulación de la activación plaquetaria, la adhesión leucocitaria y la trombosis<sup>9</sup>. Estudios en animales experimentales han demostrado que la biodisponibilidad del óxido nítrico después de un infarto de miocardio es un determinante fundamental de la movilización de células endoteliales progenitoras, la neovascularización miocárdica, la disfunción ventricular izquierda y la supervivencia<sup>10</sup>. La biodisponibilidad del óxido nítrico en el endotelio depende no sólo de su producción por las enzimas de la óxido nítrico sintetasa, sino también de la prevención de su inactivación por radicales libres como el anión superóxido. Dentro de la fisiopatología del daño por isquemia-reperusión después de un infarto de miocardio, se ha demostrado que los neutrófilos son fundamentales en generar radicales libres, productos de desgranulación, metabolitos del ácido araquidónico y factores activadores de las plaquetas que interactúan con las células endoteliales induciendo lesión endotelial y neutralizando la capacidad vasodilatadora del óxido nítrico<sup>11</sup>.

La AP es la opción preferida en el contexto del SCACEST<sup>1</sup>. Los resultados de nuestro estudio indican que hay menor disfunción endotelial precoz en la arteria origen del infarto después de una AP que en los pacientes tratados con trombolisis. Los mecanis-

mos que pudieran explicar este resultado diferente serían: primero, que una reperusión inmediata y más permanente después de la AP podría implicar menor isquemia en la arteria origen del infarto, en comparación con lo que ocurre en pacientes tratados con trombolisis, cuya arteria origen del infarto puede estar abriéndose y cerrándose durante un tiempo hasta que se consigue una reperusión estable<sup>12</sup>. Segundo, no había estenosis significativa en la lesión causal en el grupo tratado con AP al momento de analizar la función endotelial, en comparación con una estenosis residual del 62% en el grupo tratado con trombolisis, a pesar de que todos los pacientes tenían flujo de grado TIMI 3. El posible mecanismo de la menor disfunción endotelial en el grupo de AP en comparación con el grupo de trombolisis podría deberse a un incremento del estrés de pared, que puede inducir un incremento en la fosforilación de la óxido nítrico sintetasa del endotelio<sup>13</sup>. Tercero, usar *stents* metálicos, en comparación con los recubiertos de sirolimus, se asocia con una menor disfunción endotelial precoz de la arteria origen del infarto 2 semanas después de un SCACEST, lo que podría estar en relación con una reducción de la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular en arterias en las que se ha implantado un *stent* recubierto de sirolimus<sup>14</sup>. Cuarto, se

implantó un *stent* directo en el 53% de los casos. Esta estrategia puede reducir el daño microvascular<sup>15</sup>, aunque sus efectos en la función endotelial, en comparación con la predilatación, son desconocidos. Quinto, el uso de medicaciones adicionales en el grupo de AP (clopidogrel en todos los pacientes y abciximab en el 73% de los casos) pudo haber influido en las diferencias de función endotelial observadas entre ambos grupos. El bloqueo del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa puede atenuar selectivamente la disfunción endotelial microvascular después del implante de un *stent* coronario<sup>16</sup>. Este efecto beneficioso parece deberse, fundamentalmente, a un aumento de la actividad biológica del óxido nítrico<sup>17</sup>. El clopidogrel, *in vitro*, también incrementa la producción de óxido nítrico más que la aspirina<sup>18</sup>. Dada la diferencia temporal entre ambos grupos, había diferencias en el tratamiento con estatinas y bloqueadores beta entre los dos grupos. Sin embargo, consideramos que, dado que dichos fármacos habían sido iniciados escasos días antes y que se suspendieron 48 h antes por protocolo, su influencia en las diferencias de función endotelial encontradas es despreciable. Finalmente, una respuesta vasodilatadora disminuida podría deberse a alteraciones del sistema efector del óxido nítrico, como se observa en la formación reducida de guanosinmonofosfato cíclico en células musculares lisas de la aorta, en respuesta al nitroprusiato después de la inducción de un infarto de miocardio en modelos animales experimentales<sup>19</sup>. Parece que este mecanismo no está implicado en ninguno de nuestros grupos de estudio, ya que la respuesta vasodilatadora a la nitroglicerina fue similar en ambos grupos y similar a la de un grupo control de un estudio previo<sup>4</sup>.

Reducir la disfunción endotelial lo más precozmente posible en la arteria origen del infarto después de un SCACEST es un objetivo razonable, y parece que se puede conseguir mejor con la AP, conjuntamente con todos los tratamientos concomitantes. La disfunción endotelial parece predecir la progresión de la aterosclerosis y eventos coronarios en pacientes con enfermedad coronaria<sup>20</sup>. También parece que una mejoría de la función endotelial en respuesta a una intervención farmacológica identifica a un grupo de pacientes con un mejor pronóstico cardiovascular<sup>21</sup>. En pacientes que mantienen la arteria abierta después de la trombolisis, la disfunción endotelial en la arteria origen del infarto mejora drásticamente 1 año después del infarto<sup>4</sup>, lo que indica que el endotelio humano tiene la capacidad de recuperar su función después de un episodio de isquemia-reperusión. Parece razonable asumir que cuanto antes ocurra esto, mejor.

En el grupo tratado con AP no hubo correlación entre el grado de disfunción endotelial y el tamaño del infarto, el tiempo transcurrido hasta la AP o la función ventricular izquierda al alta. El uso de abciximab o *stent* directo no se correlacionó con la función endote-

lial, pero el bajo número de pacientes pudo haber influido en los resultados.

### Limitaciones del estudio

Nuestro estudio fue no aleatorizado y comparó dos grupos de pacientes consecutivos en dos períodos diferentes en un solo centro. Al tener unos criterios de exclusión muy específicos, estudiamos un grupo muy seleccionado de pacientes tratados con reperusión. Tal como se mencionó antes, las diferencias en los tratamientos entre ambos grupos, especialmente el tratamiento antiagregante, así como el grado de estenosis residual en la arteria origen del infarto previo al estudio de función endotelial pudieron haber influido en el grado de disfunción endotelial. Actualmente, el uso de clopidogrel asociado a la aspirina, así como la coronariografía precoz en pacientes reperfundidos con trombolisis, puede hacer que las diferencias en la función endotelial precoz no sean tan importantes como las que refleja nuestro estudio. Todas las otras medicaciones que hubieran podido influir en la función endotelial fueron suspendidas 48 h antes de la evaluación.

### Implicaciones clínicas

Este estudio aporta un mayor conocimiento de la fisiología vascular en pacientes con SCACEST reperfundido e indica que un menor grado de disfunción endotelial precoz obtenido después de una AP, en comparación con la trombolisis, es otro argumento a favor de la AP si se realiza en un plazo similar al de la trombolisis. Sería interesante saber si un menor grado de disfunción endotelial después de un infarto se asocia con más movilización de células progenitoras, neovascularización miocárdica e incremento de la función ventricular izquierda y de la supervivencia. La disfunción endotelial precoz en la arteria origen del infarto podría ser un modelo para evaluar la eficacia de diferentes intervenciones mecánicas o farmacológicas en la fase aguda del infarto de miocardio.

### CONCLUSIONES

El tratamiento mediante AP con *stents* metálicos de pacientes con SCACEST condiciona una vasoconstricción dependiente del endotelio en la arteria causal los primeros días tras el infarto menor que con la trombolisis. Las diferencias en la estenosis residual de la arteria origen del infarto y en el tratamiento antiagregante entre ambos grupos podrían explicar en parte esa diferencia.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda y el esfuerzo del personal del Laboratorio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista en la realización de los estudios de función endotelial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
2. Hasebe N, Shen YT, Vatner SF. Inhibition of endothelium-derived relaxing factor enhanced myocardial stunning in conscious dogs. *Circulation*. 1993;88:2862-71.
3. 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.
4. 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.
5. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Time course of impaired coronary flow reserve after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;10:1103-8.
6. Ganz W, Tamura K, Markus HS, Donoso R, Yoshida S, Swan HJ. Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation*. 1971;44:181-95.
7. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315:1046-51.
8. Haase J, Slager CJ, Keane D, Foley DP, Den Boer A, Doriot PA, et al. Quantification of intracoronary volume by videodensitometry: validation study using fluid filling of human coronary casts. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1994;33:89-94.
9. Kuvin J, Karas R. Clinical utility of endothelial function testing. Ready for prime time? *Circulation*. 2003;107:3243-7.
10. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann F, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2004;110:1933-9.
11. Quintana M, Kahan T, Hjemdahl P. Pharmacological prevention of reperfusion injury in acute myocardial infarction. A potential role for adenosine as a therapeutic agent. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:159-67.
12. Anderson HV, Willerson JT. Current concepts: Thrombolysis in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:703-9.
13. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107:3152-8.
14. Obata J, 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.
15. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Piechaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:15-21.
16. Aymong ED, Curtis MJ, Youssef M, Graham MM, Shewchuk L, Leschuk W, et al. Abciximab attenuates coronary microvascular endothelial dysfunction after coronary stenting. *Circulation*. 2002;105:2981-5.
17. 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 heart disease. *Circulation*. 2003;108:536-41.
18. Arrebola MM, De la Cruz JP, Villalobos MA, Pinacho A, Guerrero A, Sánchez de la Cuesta F. In vitro effects of clopidogrel on the platelet-subendothelium interaction, platelet thromboxane and endothelial prostacyclin production, and nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:159-67.
19. Bauersachs J, Bouloumie A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced superoxide production. *Circulation*. 1999;100:292-8.
20. Halcox J, Schenke W, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653-8.
21. Modena M, Bonetti L, Coppi F, Busi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:505-10.