

# Disfuncion endotelial en la angina inestable de evolucion favorable'

JORGE O. VILARIINO\*<sup>t</sup>, JOSE L. CACHARRON<sup>#</sup>, ROGELIO A. MACHADO<sup>§§</sup>,  
CARLOS A. INGINO<sup>f§</sup>, CARLOS A. GARCIA GUIFJAZU<sup>t§</sup>, EULALIO BEREZIUK<sup>§</sup>,  
ALBERTO L. BOLAIVO, DANIEL H. SUAREZ", RICARDO J. ESPER<sup>tt§</sup>

## RESUMEN

### Introduccion

La disfunción endotelial puede contribuir a la inestabilidad de los cuadros vasculares coronarios agudos. La función endotelial se puede evaluar por ultrasonografía de alta resolución considerando el grado de vasodilatación posisquemica de la arteria humeral. El objeto del presente estudio es el de evaluar la función endotelial en pacientes con angina inestable utilizando ultrasonografía.

### Material y metodos

Se estudiaron 189 pacientes divididos en tres grupos. Grupo I (control): conformado por 60 sujetos, considerados sanos y sin factores de riesgo. Grupo II: constituido por 105 sujetos sanos, sin evidencia de enfermedad coronaria, pero con factores de riesgo (hipercolesterolemia, hipertension arterial, tabaquismo, diabetes y obesidad). Grupo III: integrado por 24 pacientes con angina inestable de bajo riesgo y rapidamente estabilizada. Todos fueron sometidos a la prueba de vasodilatación posisquemica de la arteria humeral, en la cual se midió el cambio posisquemico del diametro y el flujo arterial.

### Resultados

Los resultados se expresan como porcentaje de cambio respecto de los valores basales. Los sujetos de los grupos I y II aumentaron el diametro de sus arterial un 19,1% y un 11,9%, respectivamente, mientras que los pacientes del grupo III solo incrementaron el diametro un 1,2% ( $p < 0,002$  y  $0,0001$ , respectivamente). El flujo calculado no se diferenci6 en forma significativa en los grupos I y II (63,1% y 43,0%) pero fue notablemente mas bajo en el grupo III (0,2%,  $p < 0,0001$  versus grupos I y II). En 9 pacientes del grupo III se pudieron repetir los estudios 4 semanas despues de la estabilizacibn de los sintomas y se observaron parametros semejantes a los del grupo II.

### Conclusiones

Los pacientes con angina inestable presentan disfunción endotelial severa en comparacibn con los sujetos controles y los portadores de factores de riesgo. Es interesante destacar que una vez estabilizados recuperaron su función en solo 4 semanas. REV ARGENT CARDIOL 2000; 68:37-44.

*Palabras clave* Aterosclerosis - Disfunción endotelial - Angina inestable - Enfermedad coronaria - Endotelio - Factores de riesgo - Ultrasonografía

---

Servicio de Cardiología, Hospital Militar Central, Buenos Aires, Servicio de Cardiología, Hospital Alejandro Gutiérrez, Venado Tuerto, Santa Fe\*, y Escuela de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador  
Trabajo presentado como Tema Libre del XXVI Congreso Argentino de Cardiología  
O Texto completo publicado en Internet.

<sup>t</sup> FACC

<sup>§</sup> Miembro Titular SAC

<sup>||</sup> Para optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 5/99 Aceptado: 7/99

Dirección para separatas: Ricardo J. Esper - Virrey Loreto 2111, (1426) Buenos Aires, Argentina - Tel. /Fax: (54 11) 4781-8278 / (54 11) 4784-3243 - [E-mail: ricardo.esper@mundomail.net](mailto:ricardo.esper@mundomail.net)

## INTRODUCCION

Durante muchos años, el manejo clínico y la evaluación del riesgo de la enfermedad coronaria estuvieron condicionados principalmente por los hallazgos anatómicos, es decir, por el grado de obstrucción coronaria y el número de vasos comprometidos. Sin embargo, en las últimas décadas se empezó a considerar la importancia de los aspectos dinámicos de la fisiología vascular, en especial el papel primordial del endotelio vascular. (1)

El endotelio vascular interviene tanto en la génesis como en las manifestaciones clínicas de las afecciones coronarias y vasculares periféricas. La depresión de su función, conocida habitualmente como disfunción endotelial, depende esencialmente de la capacidad de producción y liberación de óxido nítrico (ON), gas volátil de muy corta vida media que induce la relajación del músculo liso de la pared arterial y provoca vasodilatación pero, además, disminuye la adhesividad leucocitaria, la agregación plaquetaria, la proliferación y la migración celular, tiene funciones antitrombóticas y fibrinolíticas, estabiliza los sistemas "redox" reduciendo la oxidación tisular y humoral, y estimula la expresión de citoquinas antiaterogénicas, todas actividades que evitan la producción de placas ateromatosas y previenen sus accidentes. (2) Su déficit invierte el equilibrio en favor de los efectos opuestos, es decir, proaterogénicos y precipitadores de los accidentes vasculares. (3, 4) De esta manera, la disfunción endotelial favorece la inestabilidad de la placa aterosclerosa contribuyendo a la producción del accidente vascular. (5) De igual forma, los factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes y el sedentarismo, también generan disfunción endotelial, cuya magnitud es proporcional a la cuantía del riesgo considerado y/o al padecimiento conjunto de varios de ellos. (6)

Inicialmente, la disfunción endotelial se valoraba por cinecoronariografía a través del grado de vasodilatación coronaria provocada por la inyección intracoronaria de diversas concentraciones de acetilcolina. (5) Recientemente se ha desarrollado un método para evaluar la función endotelial sobre la base de la vasodilatación de las arterias de conducción provocada por la liberación endógena de ON, lo que se conoce como vasodilatación endotelio dependiente, o por la administración de fármacos dadores de esa molécula, es decir endotelio independiente, medida por ultrasonografía de alta resolución, (7) y ha demostrado una correlación estrecha con las técnicas angiográficas. (8, 9)

El objeto del presente trabajo es el de evaluar la función endotelial sobre la base de la dilatación endotelio dependiente e independiente de la arteria

humeral medida por ultrasonografía, en pacientes con angina inestable de bajo riesgo rápidamente estabilizada y compararla con la de sujetos clínicamente sanos pero portadores de uno o más factores de riesgo cardiovascular y con controles normales y sin factores de riesgo cardiovascular.

## MATERIAL Y METODOS

### Pacientes y controles

Veinticuatro pacientes con angina inestable y 165 sujetos clínicamente sanos se distribuyeron en tres grupos. **Grupo I** (grupo control): conformado por 60 sujetos, 32 varones y 28 mujeres, con edad promedio de  $45 \pm 17$  años (límites 17-80), asintomáticos y sin los factores de riesgo cardiovascular considerados para el estudio, en los cuales el examen físico, el electrocardiograma, la ergometría, el ecocardiograma, la telerradiografía del tórax y los análisis de laboratorio de rutina no mostraron anomalías. Estos sujetos se consideraron controles y se reclutaron principalmente entre los miembros de los Servicios de Cardiología donde se realizó el estudio y sus familiares. **Grupo II** (grupo factores de riesgo): constituido por 105 sujetos, 55 varones y 50 mujeres, con edad promedio de  $56 \pm 15$  años (límites 25-85), asintomáticos y portadores de por lo menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad y diabetes. Excepto estos factores, en todos ellos el examen físico, el electrocardiograma, la ergometría, el ecocardiograma, la telerradiografía del tórax y los análisis de laboratorio de rutina no mostraron anomalías. Ningún paciente recibía medicación cardiovascular, antihipertensivos o hipolipemiantes. **Grupo III** (grupo angina inestable): compuesto por 24 pacientes, 22 varones y 2 mujeres, con edad promedio de  $58 \pm 6$  años (límites 42-72), que manifestaron dolor precordial típico y presentaron alteraciones isquémicas características en el segmento ST y la onda T del electrocardiograma dentro de las 24 horas previas al estudio. En todos los pacientes, la precordialgia cedió espontáneamente o con el uso de nitroglicerina sublingual en menos de 20 minutos y luego permanecieron asintomáticos, y ninguno de ellos elevó significativamente las enzimas miocárdicas. Se les diagnosticó angina inestable rápidamente estabilizada y, salvo 2 pacientes, tenían factores de riesgo cardiovascular.

Se excluyeron todos aquellos pacientes que padecieron infarto de miocardio, angina inestable, accidente vascular encefálico, accidente isquémico cerebral transitorio, hipertensión incontrolable, angioplastia coronaria o cirugía de revascularización miocárdica en los 6 meses previos al ingreso en el estudio.

## Factores de riesgo

Para el presente estudio se consideraron los siguientes factores de riesgo: hipercolesterolemia, cuando la fracción LDL fuera  $> 4,12$  mmol/L (160 mg/dl) y los triglicéridos  $< 3,97$  mmol/L (350 mg/dl); hipertensión arterial, cuando con esfigmomanómetro y en condiciones basales la presión arterial superaba los 140/90 mm Hg; tabaquismo, cuando se fumara uno o más cigarrillos diarios; obesidad, cuando el índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{M}^2$ ) fuera  $> 30$ ; y diabetes, si la glucemia en ayunas excediera los 140 mg/dl. De los 105 sujetos del grupo II, 48 tenían un solo factor de riesgo, 30 tenían dos factores, 22 presentaban tres, uno tenía cuatro y solo 4 padecían los cinco factores de riesgo. De los 24 pacientes del grupo III, con angina inestable, 2 no tenían factores de riesgo, 3 tenían un solo factor, 4 tenían dos factores, 8 tenían tres factores y 7 presentaban cuatro factores de riesgo.

## Protocolo

Los pacientes de los tres grupos fueron sometidos a la medición de la vasodilatación posisquémica de la arteria humeral con un procedimiento descrito previamente. (10) En breve, luego de un reposo en posición supina de por lo menos 10 minutos, se midió el diámetro interno de la arteria humeral al final de la diástole, sobre el comienzo del complejo QRS del electrocardiograma, y la velocidad de su flujo arterial con Doppler continuo, ubicando el volumen de muestreo en el medio de la luz arterial con un ángulo  $< 70^\circ$ , utilizando un equipo de ecocardiografía Toshiba 140 (Japón), con un transductor de 7,5 Mhz situado 2 a 4 cm por encima del pliegue del codo. Luego se provocó isquemia del antebrazo con un manguito de presión colocado en el

brazo e insuflado a 200 mm Hg (o 30 mm Hg más que la presión arterial sistólica del sujeto) durante 5 minutos. Apenas desinflado el manguito, se midió nuevamente la velocidad de flujo, tratando de hacerlo en los primeros latidos, y el diámetro arterial a los 30 y 60 segundos posdesinflado. Se dejó en reposo al paciente por lo menos 10 a 15 minutos y se administró 0,3 mg de nitroglicerina sublingual, repitiéndose la medición de diámetro y velocidad de flujo en iguales condiciones luego de 2 minutos.

En todos los casos se tuvo la precaución de mantener el transductor en el mismo lugar del antebrazo y de no modificar los controles de ganancia del equipo, para lograr mediciones comparables. Las mediciones se realizaron en por lo menos 3 ciclos en cada ocasión y sus resultados se promediaron. El flujo se calculó como el producto de la integral de velocidad por el área de la luz de la arteria obtenida a partir del diámetro ( $n \times \text{diámetro}^2/2$ ). Los resultados se expresan como porcentaje de variación respecto de los valores basales. En los pacientes de los grupos I y II, los estudios se realizaron con 12 horas de ayuno y con la precaución de no haber fumado ni ingerido café u otras bebidas ricas en cafeína, ni estar bajo el efecto de drogas vasoactivas por lo menos 12 horas antes del procedimiento.

Los pacientes del grupo III, con angina inestable, se encontraban estabilizados en el momento del estudio, sin molestias precordiales ni otro tipo de sintoma. Las restricciones antes señaladas para los grupos I y II fueron respetadas en todo lo posible en este grupo de enfermos. Cuatro semanas después, 9 de ellos que tuvieron una evolución favorable, sin síntomas, pudieron ser reestudiados con idéntico procedimiento. De estos 9 pacientes, uno no tenía factores de riesgo cardiovascular, tres tenían solo un

Tabla 1  
Resultados de la vasodilatación y el incremento de flujo posisquémicos en la arteria humeral en los tres grupos estudiados

	Diámetro arterial	Flujo arterial	Diámetro arterial (NTG)	Flujo arterial (NTG)
Grupo I	19,1% $\pm$ 15,7 I 0,002	63,1% $\pm$ 90,4 I 0,1	26,3% $\pm$ 8,72 I 0,5	74,4% $\pm$ 60,6 I NS
Grupo II	11,9% $\pm$ 9,5 I 0,0001	43,0% $\pm$ 46,9 I 0,0001	18,8% $\pm$ 12,1 I 0,001	56,4% $\pm$ 16,2 I 0,005
Grupo III	1,2% $\pm$ 0,2 I 0,0001	0,2% $\pm$ 0,6 I 0,001	10,1% $\pm$ 7,3 I 0,005	18,4% $\pm$ 14,8 I 0,005
Grupo III (reestudiado)	11,1% $\pm$ 7,6	34,2% $\pm$ 38,9	17,2% $\pm$ 9,7	61,3% $\pm$ 22,4

Grupo I (control): Sujetos sanos sin factores de riesgo. Grupo II (factores de riesgo): Sujetos sanos con factores de riesgo cardiovascular. Grupo III (angina inestable): Pacientes con angina inestable. Grupo III (reestudiado): Los 9 pacientes del grupo III reestudiados 4 semanas después de la estabilización de la angina inestable. Los resultados se expresan como promedio  $\pm$  DE del porcentaje de cambio respecto de los valores basales. NTG: Nitroglicerina sublingual. La significación estadística se encuentra entre las flechas. NS: No significativo.

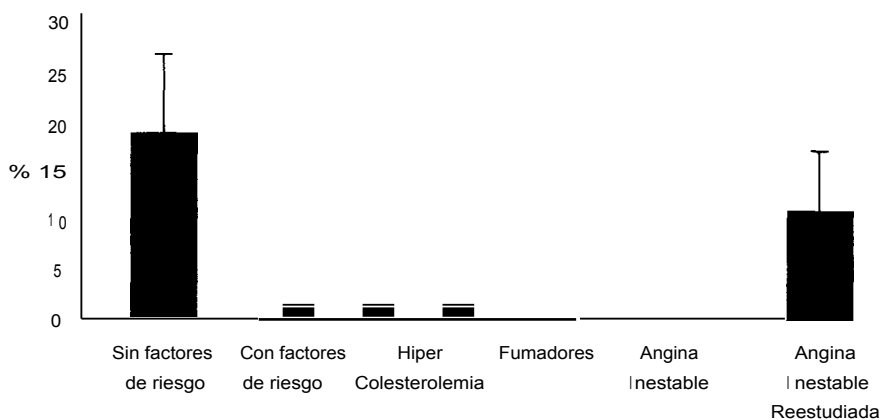


Fig. 1. Variación de la vasodilatación posisquémica de la arteria humeral, expresada como porcentaje de cambio respecto de los valores basales, en sujetos controles *sin factores de riesgo* (grupo I), sujetos sanos *con factores de riesgo* (grupo II), sujetos sanos con solamente *hipercolesterolemia*, sujetos sanos solamente *fumadores*, pacientes con *angina inestable* (grupo III) y los 9 pacientes del grupo III que se mantuvieron asintomáticos y estables y fueron *reestudiados* 4 semanas después de la estabilización del cuadro agudo.

factor, un paciente tenía 2 factores y 4 pacientes tenían 4 factores de riesgo cardiovascular.

El estudio fue aprobado, controlado y evaluado por el Comité de Ética del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Militar Central, Buenos Aires.

#### Análisis estadístico

Los datos se expresan como media  $\pm$  desvío estándar (DE) y se analizaron mediante ANOVA, utilizando el paquete estadístico SPSS. El nivel de significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Los resultados se expresan como porcentaje de variación respecto de los valores basales. En los 60 sujetos del grupo I (control), el diámetro y el flujo de la arteria humeral posisquemia se incrementaron  $19,1\% \pm 15,7\%$  y  $63,1\% \pm 90,4\%$ , respectivamente (Tabla 1).

Los sujetos del grupo II, con factores de riesgo, mostraron una respuesta atenuada con respecto al grupo I, con un aumento del diámetro arterial del  $11,9\% \pm 9,5\%$  y del flujo del  $43,0\% \pm 46,9\%$  respecto de los valores basales (Tabla 1).

Los pacientes del grupo III, con angina inestable, prácticamente no mostraron cambios tanto del diámetro arterial ( $1,2\% \pm 0,2\%$ ) como del flujo ( $0,2\% \pm 0,6\%$ ), con diferencias significativas respecto de los resultados de los grupos I y II ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 1 y Figura 1).

Después de la administración de nitroglicerina, el diámetro y el flujo arterial aumentaron en los tres grupos, sin diferencias significativas entre los grupos I y II (diámetro arterial  $26,3\% \pm 8,72\%$  versus  $18,8\% \pm 12,1\%$ , flujo arterial  $74,4\% \pm 60,6\%$  versus  $56,4\% \pm 16,2\%$ ). En el grupo III, después de la nitroglicerina, el aumento fue significativamente menor que en los grupos I y II ( $p < 0,001$  y  $p < 0,005$ , respectivamente) (Tabla 1).

En cuanto a las mediciones realizadas en los pacientes del grupo III, 4 semanas después del cuadro de angina inestable, con evolución favorable y asintomáticos, se observó un aumento de la dilatación arterial ( $11,1\% \pm 7,6\%$ ) y del flujo ( $34,2\% \pm 38,9\%$ ) posisquemia y luego de la administración de nitroglicerina ( $17,2\% \pm 9,7\%$  y  $61,3\% \pm 22,4\%$ ), respuesta de menor magnitud y con diferencias significativas respecto de los controles (grupo I), pero los valores se asemejaban a los de los sujetos portadores de factores de riesgo (grupo II) (Figura 1).

### DISCUSION

En el presente estudio, los pacientes con angina inestable (grupo III) mostraron una reducción marcada de la respuesta vasodilatadora y del aumento del flujo arterial a pesar de su rápida estabilización. La disfunción endotelial en este grupo fue más pronunciada que la del grupo II, con factores de riesgo cardiovascular. Esto sugiere la presencia de un mecanismo adicional, probablemente asociado con el proceso inflamatorio subyacente en todo accidente vascular agudo, donde sustancias vasoactivas y moléculas inflamatorias generadas y/o liberadas por la placa accidentada contribuyen a deteriorar la respuesta vasodilatadora, previamente afectada por la alta prevalencia de los factores de riesgo entre los pacientes con angina inestable, aunque no se puede descartar la posibilidad de la existencia previa de disfunción endotelial de magnitud que haya precipitado el accidente en una placa vulnerable. Es destacable el hecho de que los 9 pacientes que pudieron ser reestudiados del grupo III estabilizaron su cuadro y se mantuvieron asintomáticos, mostrando una respuesta comparable a la de los del grupo II, portadores de factores de riesgo.

#### Disfunción endotelial

La célula endotelial funciona como una dupla receptora y efectora, reconociendo estímulos a los que

responde con la producción y liberación de una cantidad enorme de elementos activos, semejando una gran glándula autocrina, paracrina y endocrina, con la característica de que siempre elabora sustancias con actividades antagonicas. (11)

La función normal del endotelio es el resultado de un balance apropiado entre agonistas y antagonistas que se equilibran, de acuerdo con las circunstancias, para mantener la homeostasis del medio. De esta manera, vasodilatadores y vasoconstrictores, estimulantes e inhibidores del crecimiento, trombogénicos y antitrombogénicos, fibrinolíticos y antifibrinolíticos, factores inflamatorios y antiinflamatorios, citoquinas proaterogénicas y antiaterogénicas, oxidantes y antioxidantes y muchas otras sustancias se contrapesan balanceando la estabilidad. (12) Múltiples variables, físicas y químicas, pueden alterar esta función e iniciar una cascada de eventos que conducen a la inestabilidad de la placa y al accidente vascular agudo. (13, 14)

Todos los estímulos vasodilatadores, físicos o químicos, expresan la actividad de la enzima ON-sintetasa, la cual a partir del aminoácido L-arginina genera ON. Este gas volátil, con una vida media medible en segundos, degrada el trifosfato de guanosina liberando monofosfato cíclico de guanosina (GMP), el cual regula la concentración del  $Ca^{2+}$  citosólico de las células musculares lisas de la pared arterial provocando vasodilatación. El estímulo físico de mayor envergadura que provoca la génesis de ON es la presión de rozamiento de la corriente sanguínea (*shear-stress*). El aumento de flujo posisquemia provoca un incremento pronunciado de la presión de rozamiento y, con ello, de liberación de ON y la consecuente vasodilatación. (15) Luego, la vasodilatación posisquemia es la respuesta inmediata al aumento de flujo y endotelio dependiente, ya que depende de la capacidad del endotelio de producir ON. Cualquier mecanismo que altere el endotelio repercutirá en una vasodilatación menor.

Los nitritos por vía oral, sublingual, transdérmica o parenteral, suministran moléculas de ON independientes del endotelio, provocando una vasodilatación endotelio independiente. Por esta razón, la reducción de la vasodilatación provocada por algún factor adverso no altera la respuesta a los nitritos, lo cual constituye una prueba de que la pérdida de la capacidad vasodilatadora se debe a la incapacidad endotelial de liberar ON y no a otro motivo. (15) Por ello, en el presente estudio se evaluó la vasodilatación endotelio dependiente y se puede afirmar que su origen se debió a la falta de ON por el mantenimiento de la respuesta vasodilatadora independiente con nitroglicerina sublingual.

Se ha descrito reducción de la respuesta endotelio dependiente por la acción de los factores de ries-

go cardiovascular, en especial con la hipercolesterolemia. (16, 17) Este hecho puede explicar la reducción de la respuesta vasodilatadora de los sujetos del grupo II, con valores semejantes a los comunicados en otras publicaciones previas con el mismo tipo de pacientes. (7, 16, 18) El valor  $> 160$  mg/dl de la fracción del colesterol LDL aceptado en este estudio para ser considerado hipercolesterolemia podría parecer demasiado alto, especialmente en los varones mayores de 45 años, y de acuerdo con los lineamientos aconsejados en la actualidad. (19) Pero dado que todos los estudios previos que se realizaron para valorar la función endotelial en la hipercolesterolemia tomaron como límite los 160 mg/dl, se aceptó esta cifra para disponer de valores comparables. (6, 7, 10, 17)

Los sujetos del grupo II eran de mayor edad que los del grupo I ( $56 \pm 15$  años *versus*  $45 \pm 17$  años, respectivamente) y este hecho puede explicar la diferente respuesta vasodilatadora, ya sea por la reducción fisiológica de la edad o por los mayores grados de aterosclerosis que acompañan a la edad. Sin embargo, los pacientes del grupo III tenían una edad similar a los del grupo II ( $58 \pm 6$  años *versus*  $56 \pm 15$  años, respectivamente) y esto permite suponer que la reducción de la vasodilatación que se observó en el grupo III se debe a otros factores independientes de la edad o de los factores de riesgo. Mas aun, dos de los pacientes del grupo III no tenían factores de riesgo.

La mejora de la respuesta de los pacientes del grupo III reestudiados 4 semanas después de su estabilización podría explicarse por la medicación recibida durante este lapso: nitritos, inhibidores de la enzima convertidora, hipolipemiantes, bloqueantes betaadrenérgicos, aspirina y otros que, a pesar de haberse suspendido 24 horas antes, puedan haber influido en un incremento en la respuesta vasodilatadora. Es probable que esto pueda haber ocurrido pero, de todos modos, se alcanzó una vasodilatación semejante a la del grupo II, que portaban factores de riesgo.

Resulta atractivo comparar el endotelio con el miocardio y considerar que los pacientes del grupo III, con angina inestable, tenían el *endotelio atontado*, mientras que los del grupo II, con factores de riesgo, tenían el *endotelio hibernado*, y por esta razón, la rápida mejora de los pacientes con angina inestable, muy probablemente espontánea con la estabilidad del cuadro, y el beneficio más lento y progresivo de los portadores de factores de riesgo que se someten a la supresión o la terapéutica adecuada de estos.

#### **Selección de pacientes con angina inestable**

La primera pregunta que surge al observar estos resultados es si ocurre lo mismo con el infarto de

miocardio, el accidente cerebrovascular isquémico u otro cuadro agudo con accidente o inestabilidad de placa. Es antietico posponer la terapia probada y aceptada en un cuadro agudo donde los minutos significan miocardio o tejido encefalico salvado, por lo que el metodo de estudio utilizado en el presente trabajo dificilmente resulta aplicable en esas circunstancias. Lo mismo ocurre en el caso de la angina inestable de dificil estabilizacion o de alto riesgo. Los pacientes de este estudio tuvieron cuadros de inestabilidad, probada clínicamente y electrocardiograficamente, sin movilización enzimática significativa, que se estabilizaron rapidamente y cuando fueron examinados no habfan recibido medicación alguna que alterara la vasodilatación endotelio dependiente, salvo nitritos de corta acción. Es decir, cuadros inestables de bajo riesgo donde el estado de los pacientes permitio realizar el estudio de la función endotelial sin comprometer su evolución ni su pronóstico. Es posible que la misma respuesta vasodilatadora se observe en los otros cuadros vasculares agudos, pero en el momento actual no se puede probar por este tipo de metodología sin comprometer la salud del paciente.

#### **El estudio de la arteria humeral**

A primera vista, en los pacientes del grupo III, con angina inestable, hubiera sido deseable realizar la evaluación de la respuesta endotelial en las arterias coronarias, pero mediciones simultaneas de la función endotelial en las arterias coronarias y humerales han demostrado estrecha correlación, tanto por la respuesta a la acetilcolina como por otros metodos, lo que ha llevado a considerar a la arteria humeral "subrogante" de las coronarias. (8, 9, 20) En cuanto a la sensibilidad del metodo, utilizando transductores de 7,5 Mhz o mas, se pueden medir confiablemente cambios tan modestos como de 0,1 mm, y esta tecnica ha probado que es sensible y reproducible. (21) Incluso, las diferencias entre mediciones de observadores independientes familiarizados con esta metodología han sido  $\leq 0,1$  mm. (15, 21)

Estudios previos han demostrado que la disfunción endotelial es un fenomeno generalizado, detectable con igual magnitud en diferentes lechos arteriales en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, lo que reabre la duda de *si la disfunción endotelial es producto del accidente de placa o existia previamente y facilito el accidente en una placa vulnerable*. Es probable que citoquinas proaterogénicas, metaloproteinasas, enzimas y otras sustancias asociadas con el fenomeno inflamatorio de la ruptura de placa, o la serotonina y el tromboxano A<sub>2</sub> liberados por las plaquetas activadas e involucradas en la genesis del trombo, el incremento de la secreción de catecola-

minas característico de estos cuadros, sustancias liberadas por el miocardio isquémico, radicales libres oxidantes o el bloqueo de la actividad de la ON-sintetasa provocado por cualquiera o todos estos factores puedan ser los responsables de la disfunción endotelial pronunciada que se observe en los pacientes del grupo III, con angina inestable. (22-26) La disminución de la respuesta endotelio independiente a la nitroglicerina y su posterior recuperación seria una consecuencia de la acción nociva de estas sustancias sobre el endotelio manteniendolo en un estado *atontado*. De todas maneras, no se puede descartar que un endotelio previamente disfuncionante, *hibernado*, disminuya la protección de una placa vulnerable y permita su accidente.

#### **Limitaciones del estudio**

En el presente estudio no se investigaron sustancias vasoconstrictoras como catecolaminas, serotonina, tromboxano A<sub>2</sub>, (26) o inflamatorias como la proteína C reactiva y otras, (27, 28) o niveles de citoquinas, (22, 23) que pudieran ayudar a explicar esta disfunción endotelial marcada observada en un síndrome vascular agudo. Los autores no encontraron en la literatura medica a su alcance referencia alguna a este hallazgo ni hipótesis que se pudieran adecuar para su explicación. Consultados algunos especialistas en el tema, (29-30) expresaron su interés y recalcaron que reactiva la duda de *"si el accidente produjo la disfunción o la disfunción desprotegió a una placa vulnerable"*, estimulando la posibilidad de continuar con esta línea de investigación para desentrañar este interesante fenomeno.

#### **CONCLUSIONES**

El síndrome de angina inestable esta asociado con una disfunción del endotelio que practicamente anula la vasodilatación posisquémica endotelio dependiente y endotelio independiente, comportandose como un *endotelio atontado*, diferenciandose de la disfunción endotelial que provocan los factores de riesgo donde funciona como *endotelio hibernado*. En los pacientes con angina inestable que se mantuvieron asintomaticos y evolucionaron favorablemente, la función endotelial se recupero en pocas semanas. Estos hechos sugieren que durante la angina inestable se desarrolla una disfunción endotelial pasajera de magnitud, que tanto podria ser la consecuencia del accidente como la causa predisponente de este.

El estudio de la vasodilatación posisquémica de la arteria humeral es una tecnica incruenta y sensible que permite la evaluación no solo del estado de la función endotelial durante los procesos agudos sino de la evolución y las respuestas terapéuticas y que puede ayudar a comprender el mecanismo fisiopatológico de estos síndromes.

## SUMMARY

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN UNSTABLE ANGINA OF GOOD PROGNOSIS

*Background*

Endothelial dysfunction may contribute to symptoms of instability in patients with acute coronary syndromes. High-resolution external ultrasound assessment of the brachial artery responses allows non-invasive determination of endothelial function. The aim of this study was to assess endothelial function in patients with unstable angina using a non-invasive technique.

*Material and methods*

We studied 189 patients who were subdivided in 3 groups. Group I: 60 healthy subjects without cardiovascular risk factors or symptoms of coronary artery disease; Group II: 105 subjects with cardiovascular risk factors -arterial hypertension, hypercholesterolemia, cigarette smoking, diabetes and obesity, but no evidence of coronary artery disease; and Group III: 24 patients with unstable angina and chest pain at rest within the 24 hours previous to study entry. All patients underwent pre- and post-ischemic brachial artery test evaluation with measurements of internal arterial diameters and blood flow.

*Results*

Results are expressed as percentage changes from basal values. Subjects in Group I and II showed a diameter increase of 19.1% and 11.9%, respectively, whereas patients in Group III showed a diameter change of 1.2% ( $p < 0.002$  and  $< 0.0001$ , respectively). Calculated blood flow did not differ significantly in Group I and II (63.1% and 43.0%), but was markedly lower in Group III (0.2%,  $p < 0.0001$  vs. Groups I and II). In 9 patients of Group III the brachial studies were repeated 4 weeks after symptom stabilization and showed values comparable to those in Group II.

*Conclusions*

Patients with unstable angina showed endothelial dysfunction, compared to control individuals. Interestingly, in patients whose symptoms were stabilized by medical therapy 4 weeks after hospital discharge, endothelial function was restored.

**Key words** Atherosclerosis - Endothelial dysfunction - Unstable angina - Coronary disease - Endothelium - Risk factors - Echography

## BIBLIOGRAFIA

- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM y col. Atherosclerosis: basic mechanisms oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.
- Jones CJH, Kuo L, Davis MJ y col. Role of nitric oxide in coronary microvascular responses to adenosine and increased metabolic demand. *Circulation* 1996; 91: 1807-1813.
- Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 753-759.
- Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 87-104.
- Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL y col. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C y col. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1468-1474.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM y col. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerard MD y col. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-1241.
- Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 318-322.
- Vilarino JO, Cacharron JL, Suarez DH y col. EvaluaciOn de la funcion endotelial por eco-Doppler. Influencia de la edad, sexo y factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* 1998; 66: 523-532.
- Born GVR, Schwartz CJ (eds). *Vascular endothelium. Physiology, pathology, and therapeutic opportunities.* Stuttgart, Schattauer-Verlag 1997.
- Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 4): S1-S14.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
- Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
- Corretti MC, Plotnik GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268: H1397-H1404.
- Zeiber AM, Drexler H, Saurier B y col. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: Effect of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest* 1993; 92: 652-662.
- Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME y col. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-234.
- Esper RJ, Vilarino J, Cacharron JL y col. Endothelium-dependent arterial responses: Influence of age, sex and atherosclerosis risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl C): 264C (abstract).
- Esper RJ. The role of lipid-lowering therapy in multiple risk factor management. *Drugs* 1998; 56 (Suppl 1): 1-7.
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325-333.
- Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ y col. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: Accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247-253.
- Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G y col. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 874-877.
- Kacimi R, Long CS, Karliner JS. Chronic hypoxia modulates the interleukin-1 (3-stimulated inducible nitric oxide synthase pathway in cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 96: 1937-1943.
- Vita JA, Keane JF Jr, Raby KE y col. Low plasma ascorbic acid independently predicts the presence of an unstable

- coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 980-986.
25. Hoffmeister HM, Jur M, Ruf-Lehmann M y col. Endothelial tissue-type plasminogen activator release in coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 547-551.
  26. McFadden EP, Clarke GJ, Davies GJ y col. A effect of intra-coronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991; 324: 648-654.
  27. Kaski JC, Garcia-Moll X. Ateromatosis e inflamacion. En: Bertolasi CA (ed). *Cardiologia* 2000. Tomo 3. Buenos Aires, Ed Med Panamericana 1999; pp 1978-1987.
  28. Ridker PM. Inflammation, infection and cardiovascular risk. How good is the clinical evidence? *Circulation* 1998; 96: 1671-1674.
  29. Fuster V. Comunicacion personal, 1998.
  30. Kaski JC. Comunicacion personal, 1998.