

Producción de prostaciclina en arteria radial de diabéticos: Comparación con la vena safena y arteria mamaria interna y su relevancia en el pronóstico de estos *bypass* coronarios

Mauricio Guivernau¹, Miguel Berr².

Prostacyclin production in internal mammary and radial arteries and saphenous veins of diabetic and non diabetic subjects

Background: Myocardial revascularization surgery has used several vessels as coronary grafts including internal mammary and radial arteries which have a better prognosis than saphenous vein. Their long-term patency has been associated with the release of endothelium vasodilator and anti-aggregating products such as prostacyclin. Diabetes induces endothelial dysfunction and a high number of diabetics require revascularization. **Aim:** To assess the capacity to synthesize prostacyclin of different vessels from diabetics. **Material and methods:** Internal mammary and radial arteries and saphenous veins obtained from 10 diabetic and 10 non diabetic patients subjected to coronary artery bypass surgery were studied. The capacity to synthesize prostacyclin was assessed in these vessels measuring its hydrolysis product, the 6-keto-PGF1 α by radioimmunoassay. **Results:** Internal mammary arteries and saphenous veins from diabetics synthesized a lower amount of prostacyclin than those from non-diabetics. The radial artery produced similar amounts of prostacyclin in both groups. This response was associated with an increase of the conversion of the precursor arachidonic acid to prostacyclin. The saturating concentrations of this acid required to achieve the maximal stimulation were higher in the radial artery (20 μ M) than in the internal mammary artery and saphenous vein (10 μ M), suggesting that the enzymatic activity of the radial artery was not affected by diabetes. **Conclusions:** The radial artery appears as the best replacement vessel for coronary surgery in diabetics. Its favorable biochemical profile and potential lower long-term occlusion rate may be relevant for a better prognosis of myocardial revascularization in these patients (Rev Méd Chile 2008; 136: 823-30).

(Key words: Diabetes complications; Coronary artery disease; Epoprostenol; Mammary arteries; Radial artery)

Recibido el 12 de septiembre, 2007. Aceptado el 10 de marzo, 2008.

¹Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile. ²Hospital DIPRECA, Santiago de Chile.

Correspondencia a: Dr. Mauricio Guivernau. Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Independencia 1027, Casilla 70.000, Santiago 7, Chile. Fax: (56-2) 7372783. Fono: (56-2) 9786056. E mail: mguivern@med.uchile.cl

La búsqueda de *bypass* coronarios óptimos para la revascularización del miocardio ha representado un desafío permanente en cirugía cardiovascular. El primer vaso utilizado fue la vena safena; sin embargo, estudios a largo plazo han evidenciado un mal pronóstico debido a su elevada tasa de oclusión¹. Posteriormente, se han utilizado conductos arteriales, tales como las arterias mamaria interna, epigástrica inferior y radial, que han mostrado un mejor pronóstico². Diversos estudios muestran que estas arterias sintetizan cantidades mayores de prostaciclina que la vena safena³. Trabajos nuestros evidencian resultados similares⁴, destacando que la arteria radial es capaz de producirla en cantidades similares a las otras dos arterias señaladas⁵. Últimamente, ha renacido el interés por la arteria radial⁶, particularmente en revascularización lograda mediante el uso simultáneo de dos o más conductos arteriales⁷.

El éxito de la cirugía coronaria depende de la permeabilidad a largo plazo de estos conductos; los mecanismos bioquímicos y moleculares responsables de su inoclusión se han relacionado con la liberación en el endotelio vascular de mediadores vasoactivos, tales como la prostaciclina y tromboxano⁸, y el óxido nítrico⁹, que participan en los mecanismos responsables de la integridad y disfunción endotelial¹⁰. La prostaciclina es un potente modulador de las interacciones vasos-plaquetas, flujo sanguíneo tisular y efectos agregantes del tromboxano, además de inhibir la hiperplasia de la íntima y la activación de las plaquetas y acelerar la regeneración del endotelio¹¹. Una producción disminuida de prostaciclina o aumentada de tromboxano expondrá la superficie de los vasos a una acumulación de plaquetas y liberación de factores endógenos que estimulan la proliferación de células musculares lisas en la pared vascular, iniciando la secuencia de eventos que culminan en aterosclerosis¹². La prostaciclina es el principal eicosanoide sintetizado por el endotelio de los vasos. El primer paso en su biosíntesis consiste en la liberación de su precursor, el ácido araquidónico, desde los fosfolípidos de la membrana celular por acción de la enzima fosfolipasa A2, lugar donde este ácido graso esencial se almacena después de ser ingerido a través de la dieta. Una vez liberado, su conversión es iniciada por la enzima ciclooxigenasa (COX),

que lo transforma primeramente en los endoperoxidos cíclicos (PGG2 y PGH2), los que a su vez son convertidos en fracción de segundos por enzimas tisulares locales en prostaciclina. La prostaciclina tiene una vida media muy corta y se degrada espontáneamente por hidrólisis no enzimática en su metabolito estable, el 6-ceto-PGF1 α , que representa un índice de la prostaciclina formada y que se cuantifica por técnicas analíticas de radioinmunoensayo⁸.

Por otra parte, la asociación entre diabetes y aterosclerosis es bien conocida, existiendo un elevado porcentaje de diabéticos que requieren revascularización del miocardio¹³. Estos pacientes muestran una baja actividad de las enzimas responsables de la síntesis de prostaciclina¹⁴, acompañada de un aumento del tromboxano y de la agregación plaquetaria¹⁵, eventos claves en el desarrollo de la enfermedad tromboembólica. Algunos trabajos muestran una producción disminuida de prostaciclina en la arteria mamaria interna de diabéticos¹⁶, no habiéndose estudiado en este tipo de pacientes el comportamiento de otras arterias utilizadas como *bypass* coronarios. Interesantemente, se ha comunicado que el efecto protector vascular de la prostaciclina es más intenso en la arteria radial que en la mamaria interna¹⁷.

En este estudio se investigó la producción de prostaciclina en biopsias de segmentos distales que son rutinariamente descartados en este tipo de cirugía, de las arterias mamaria interna y radial y vena safena obtenidos de pacientes diabéticos sometidos a revascularización miocárdica, comparándola con la de no diabéticos. Nuestra hipótesis de trabajo planteó la posibilidad de que en diabéticos la arteria radial sea capaz de sintetizar mayores cantidades de prostaciclina que la mamaria interna; en atención a que este último factor juega un papel clave en el desarrollo de oclusión o reestenosis de los *bypass* coronarios, surge la posibilidad que la arteria radial represente un conducto complementario de mejor elección en diabéticos, lo cual se traduciría en un pronóstico a largo plazo más óptimo de la revascularización de miocardio.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio. Las arterias mamaria interna y radial, así como la vena safena, se obtuvieron de

10 pacientes diabéticos y 10 no diabéticos sometidos a cirugía coronaria electiva de revascularización del miocardio en el Hospital DIPRECA. La edad promedio de los pacientes fue de 58 ± 7 años. Pacientes con historia de falla cardíaca o renal crónica, enfermedad vascular periférica o sometidos a cirugía coronaria de urgencia fueron excluidos de este estudio. Los pacientes fueron informados previamente en detalle de la naturaleza del estudio de acuerdo a protocolos institucionales para el uso de tejidos humanos; los participantes dieron su consentimiento por escrito y el protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución. Es importante destacar que lo anterior se aplicó a pesar de que en todos los casos se utilizaron segmentos distales de estos vasos que son rutinariamente descartados en este tipo de cirugía.

Con el fin de conservar la funcionalidad del endotelio vascular, las biopsias obtenidas de los vasos antes mencionados se depositaron en forma inmediata en una solución de Krebs-Henseleit gasificada con 95% de O_2 y 5% de CO_2 y se congelaron y almacenaron a una temperatura de $-70^\circ C$ durante 48 h después de las cuales se incubaron en la forma que se describe en el párrafo siguiente para estudiar su producción de prostaciclina.

Medición de prostaciclina. La producción vascular de prostaciclina se midió por técnicas analíticas de radioinmunoensayo (RIA) de su producto estable de hidrólisis espontánea no enzimática, el 6-ceto-PGF 1α , utilizando un *kit* comercial (Cayman Chemical Company, ANN Arbor, MI, USA, n $^\circ$ catálogo 416011), cuyo límite de detección fue de 3 pg/ml. Las muestras de segmentos distales de arterias mamaria interna y radial y de vena safena fueron lavadas con solución salina, liberadas de tejido graso y conectivo y cortadas manualmente para obtener anillos de aproximadamente 2 mm de ancho. Tres a cinco de estos anillos, con un peso total aproximado de 2 a 3 mg, se incubaron en presencia y ausencia de suplementación del medio de incubación con ácido araquidónico, el precursor de la prostaciclina, en frascos sellados a $37^\circ C$ en 3 ml de una solución de Krebs-Henseleit de la siguiente composición (mM/l): NaCl, 118; KCl, 5,4; $MgSO_4$, 1,0; CaCl 2, 2,5; $NaHPO_4$, 1,1; $NaHCO_3$, 25 y glucosa, 10. Esta solución fue burbujeada con una mezcla de dióxido de carbo-

no 5% y oxígeno 95%, y el pH final se ajustó a 7,4. Después de diversos tiempos de incubación (5, 15 y 30 min), se extrajeron las fracciones líquidas del medio –libres de tejido vascular– conteniendo la prostaciclina sintetizada y se congelaron a $-70^\circ C$ en espera de las mediciones, las cuales se realizaron procesando todas las muestras con un mismo *kit* de RIA. Las alícuotas fueron diluidas al 1:15 y 1:30 para lograr concentraciones de prostaciclina, que se ubicaran en la parte lineal de la curva del RIA y dentro del rango de detección del *kit* de radioinmunoensayo cuyo límite es de 14 picogramos. La reactividad cruzada del anticuerpo con otras prostaglandinas fue menor de 0,015%. Los valores se expresaron en nanogramos de prostaciclina producidos por miligramo de tejido en los diferentes tiempos de incubación señalados (ng/mg/min). La descripción detallada de esta metodología se puede encontrar en trabajos publicados anteriormente por los autores de este trabajo¹⁸.

Estadística. Los resultados se expresaron como promedio \pm error estándar (E.E.). La significación estadística de las diferencias entre los vasos de los grupos diabéticos y no diabéticos se analizó por el test *t* de Student y cuando fue pertinente por ANOVA o por test post hoc Neuman-Keuls. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Pacientes no diabéticos: En estos pacientes, los segmentos distales de las arterias mamaria interna (AMI) y radial (AR) sintetizaron en condiciones basales cantidades equivalentes de prostaciclina. En cambio, cuando se compararon con la vena safena (VS), ambas arterias produjeron cantidades significativamente mayores, como se puede observar en la Tabla 1. En efecto, cuando anillos de estos vasos se incubaron en solución de Krebs-Henseleit, las diferencias entre ellos medida por radioinmunoensayo del 6-ceto-PGF 1α , metabolito de hidrólisis no enzimática de la prostaciclina, se evidenciaron tanto a los 5, como a los 15 y 30 min de incubación de los tejidos; la producción de prostaciclina observada en todos los casos fue proporcional a la cantidad de tejido vascular utilizada.

Tabla 1. Producción basal de prostaciclina en la vena safena y arterias mamaria interna y radial obtenidas de pacientes no diabéticos

Vasos	Tiempo de incubación (min)		
	5	10	30
Vena safena	0,4 ± 0,1	2,4 ± 0,4	3,7 ± 1,2
Arteria mamaria interna	1,6 ± 0,3	6,3 ± 1,5	12,3 ± 2,6* NS
Arteria radial	1,8 ± 0,5	6,0 ± 1,3	11,7 ± 2,0* NS

La prostaciclina se midió por radioinmunoensayo de su producto estable 6-ceto-PGF1 α . Los valores corresponden al promedio \pm error estándar (E.E.) y se expresan en ng/mg de tejido/tiempo de incubación. *p <0,01 para las comparaciones entre tejido venoso y arteriales; NS = No significativo para las comparaciones entre las arterias mamaria interna y radial; n = 10 incubaciones para cada uno de los tres vasos estudiados y obtenidos de igual número de biopsias.

Esta mayor producción de prostaciclina en las dos arterias, comparada con la vena safena, se acentuó cuando el medio de incubación fue suplementado con 10 μ M de ácido araquidónico precursor de prostaciclina, una concentración capaz de producir la máxima estimulación de la síntesis de esta prostaglandina. Los resultados fueron: VS = 6,2 \pm 1,9; AMI = 19,3 \pm 2,3; AR = 18,6 \pm 3,2; (ng/mg tejido/30 min); p <0,01; n =10 incubaciones para cada uno de los tres vasos estudiados y obtenidos de igual número de biopsias.

Pacientes diabéticos: En este grupo se observó un patrón de producción de prostaciclina distinto al obtenido en pacientes no diabéticos. En efecto, se observó que en condiciones basales la vena safena y la arteria mamaria interna sintetizaron cantidades signifi-

cativamente menores de prostaciclina que la producida por estos dos vasos en pacientes no diabéticos. En cambio, la arteria radial de diabéticos produjo cantidades similares de prostaciclina a la sintetizada por esta arteria en no diabéticos, sugiriendo que la capacidad biosintética de la arteria radial no se vio afectada por la presencia de esta enfermedad. Los resultados obtenidos se pueden observar en la Figura 1.

Suplementación con ácido araquidónico. Cuando se suplementó el medio de incubación con concentraciones de 10 a 50 μ M de este ácido se pudo observar que entre los vasos obtenidos de pacientes diabéticos, la que reaccionó mejor frente a la suplementación del medio fue la arteria radial. En efecto, 10 μ M de este ácido potenció la síntesis de prostaciclina en las

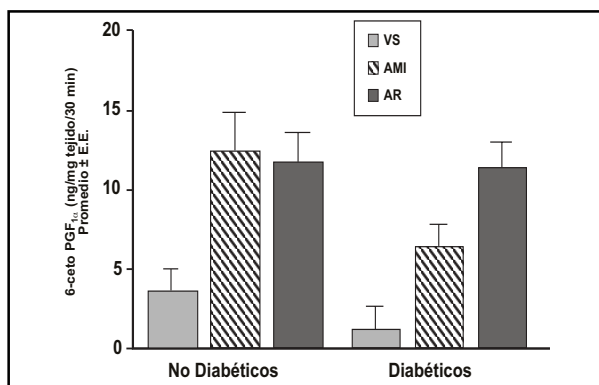


Figura 1. Comparación de la capacidad de la vena safena (VS) y arterias mamaria interna (AMI) y radial (AR) para sintetizar prostaciclina medida por radioinmunoensayo del 6-ceto-PGF1 α en pacientes diabéticos versus no diabéticos. Los valores corresponden al promedio \pm error estándar (E.E.) y se expresan en ng/mg de tejido/30 min. p <0,01 para todas las comparaciones de los vasos entre no diabéticos y diabéticos; n =10 incubaciones para cada uno de los tres vasos estudiados y obtenidos de igual número de biopsias de cada grupo de pacientes.

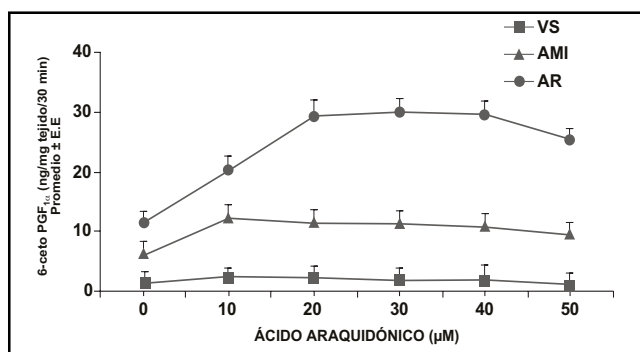


Figura 2. Conversión de diversas concentraciones de ácido araquidónico en prostaciclina en arterias mamaria interna y radial y vena safena obtenidas de diabéticos. Los valores corresponden al promedio \pm error estándar (E.E.) y se expresan en ng/mg de tejido/30 min. $p < 0,01$ para todas las comparaciones; $n = 10$ incubaciones para cada uno de los tres vasos estudiados.

arterias mamaria interna y radial, no así en la vena safena; sin embargo, cuando se agregó al medio concentraciones mayores, se observó que sólo la arteria radial estimuló su producción de prostaciclina, no así la arteria mamaria interna y la vena safena que fueron incapaces de sintetizar mayores cantidades de prostaciclina (Figura 2). En el caso de estos dos últimos vasos, la máxima producción de prostaciclina se logró con 10 μ M de ácido araquidónico; en cambio, en el caso de la arteria radial se requirieron concentraciones entre 20 y 30 μ M para lograr la estimulación máxima. Consecuentemente, estos resultados evidencian que las concentraciones saturantes de este ácido fueron mayores en la arteria radial (20-30 μ M) que en la mamaria interna (10 μ M), sugiriendo que la presencia de diabetes indujo una disminución de la capacidad sintética de producir prostaciclina en este último vaso, inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa u otras enzimas participantes en la síntesis de esta prostaglandina. No ocurrió lo mismo con la arteria radial que probablemente debido a sus características morfológicas y funcionales distintas a la mamaria interna, conservó intacta esa capacidad.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que segmentos distales de la arteria mamaria interna y la vena safena de pacientes diabéticos sintetizan menores cantidades de prostaciclina que las de no diabéticos; en cambio, la arteria radial se comportó en forma distinta, pues produjo cantidades similares en ambos grupos. Esta acción se asoció con un aumento de la conversión del

ácido araquidónico en prostaciclina cuando se suplementó el medio de incubación con distintas concentraciones de este ácido precursor de prostaciclina. En efecto, sus concentraciones saturantes fueron mayores en la arteria radial (20 μ M) que en la mamaria interna y vena safena (10 μ M), sugiriendo que su capacidad biosintética no fue afectada por la presencia de diabetes.

La cirugía convencional de revascularización utiliza una combinación de conductos venosos y arteriales, siendo los más usados la vena safena y la arteria mamaria interna¹⁹. Lamentablemente, la primera presenta una pobre permeabilidad a largo plazo, sufriendo reestenosis y aterosclerosis²⁰. Aproximadamente 50% de los *bypass* con vena safena se ocluyen durante los primeros 10 años, en cambio con la arteria mamaria interna, ello ocurre sólo en 5%²¹. Estudios recientes muestran que la arteria radial constituye un excelente *bypass* coronario²², particularmente como conducto secundario o alternativo²³, evidenciando buenos resultados clínicos²⁴ que se asocian con una menor tasa de oclusión a los 6 meses²⁵, 1 año²⁶ y 5 años de la cirugía coronaria²⁷ y con elevados índices de sobrevivencia después del tercer año de revascularización².

El endotelio vascular ejerce importantes funciones en la homeostasis circulatoria liberando sustancias vasodilatadoras, a saber, la prostaciclina y el óxido nítrico y vasoconstrictoras como el tromboxano y la endotelina. Estos productos endoteliales regulan el tono vascular, agregación plaquetaria, migración y proliferación de células musculares lisas y la adhesión de leucocitos al endotelio²⁸, habiéndose planteado que la disfunción endotelial representa un factor clave en la permeabilidad y comporta-

miento a largo plazo de los *bypass* coronarios. Los mecanismos responsables de estos últimos se han relacionado mayoritariamente con su capacidad de sintetizar prostaglandinas vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarias, tales como la prostaciclina²⁹. La relajación de las arterias coronarias a la hipoxia es dependiente de prostaglandinas³⁰ y el balance entre prostaciclina y tromboxano es de gran importancia para lograr conductos vasculares que no se ocluyan a corto plazo¹⁰. Por otra parte, las arterias son capaces de sintetizar mayores cantidades de prostaciclina que las venas, tanto en las células endoteliales como en las musculares lisas³.

La diabetes induce disfunción endotelial³¹, factor clave en la tendencia a la reestenosis de los *bypass* coronarios. Los diabéticos muestran una alta incidencia de eventos postoperatorios desfavorables, incluyendo una disminución de la permeabilidad de los conductos implantados³². La vena safena de diabéticos sintetiza menos prostaciclina que la de no diabéticos debido a una deficiencia de la enzima ciclooxigenasa³³, habiéndose observado un deterioro de su respuesta vasodilatadora y de la íntima vascular, incluyendo placas ateroscleróticas calcificadas³⁴. Por otra parte, la arteria mamaria interna muestra una menor relajación y producción de prostaciclina que la de no diabéticos, determinando cambios a largo plazo de estos conductos coronarios¹⁶. Se ha postulado que alteraciones de las prostaglandinas sintetizadas por la ciclooxigenasa participan en la disfunción endotelial inducida por la diabetes. En efecto, la relajación a la hipoxia de la arteria radial es mayor que la de la mamaria interna y se acompaña de un aumento de prostaciclina; en cambio, la producción de tromboxano vasoconstrictor y agregante plaquetario es mayor en esta última que en la primera³⁵. La resistencia a insulina reduce en el endotelio la actividad de la enzima prostaciclina sintetasa³⁶ y la hiperglicemia aumenta la expresión de la ciclooxigenasa determinando un aumento del tromboxano¹⁴.

Nuestros resultados evidencian que en diabéticos, el comportamiento de la arteria radial y la mamaria interna es diferente, presentando esta última una reducción en la producción de prostaciclina, no así la radial que conservó su capacidad biosintética y produjo cantidades similares en diabéticos y no diabéticos. Consecuentemente, su relajación dependiente de prostaciclina es mayor que la de la mamaria interna y vena safena, sugiriendo que

la arteria radial representa un óptimo *bypass* complementario en diabéticos. Estas ventajas podrían estar relacionadas con algunas diferencias anatómicas entre ambas arterias³⁷, con una mayor producción de prostaciclina⁵ o con una sensibilidad mayor de la arteria radial a esta última. En cualquier caso, las propiedades favorables de los conductos radiales en diabéticos implicaría una menor tendencia a la aterosclerosis y oclusión a largo plazo.

Interesantemente, esta mayor capacidad de la arteria radial para sintetizar prostaciclina en diabéticos, se asoció con un aumento de la conversión de ácido araquidónico en esta prostaglandina. En efecto, nuestros resultados muestran que la suplementación del medio de incubación con distintas concentraciones de ácido araquidónico produjo efectos desiguales en estos vasos. La mayor producción de prostaciclina en la arteria radial se manifestó incluso después de suplementar el medio con ácido araquidónico en concentraciones saturantes de 20 μM ; en el caso de la safena y mamaria interna, la máxima producción de prostaciclina se logró con concentraciones de 10 μM . Es decir, la arteria radial conserva en diabéticos su capacidad para generar prostaciclina y esta acción se ejercería en un sitio de la vía biosintética posterior a la liberación del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana, probablemente a nivel de la enzima ciclooxigenasa. Esta evidencia no excluye la posibilidad de que esta arteria pueda liberar en forma más eficiente el ácido araquidónico, debido a la mayor cantidad de enzima fosfolipasa A2 de su tejido muscular. En otras palabras, la actividad intrínseca de las enzimas responsables de la síntesis de prostaciclina, a saber, fosfolipasa A2, ciclooxigenasa y prostaciclina sintetasa, sería mayor en la arteria radial de diabéticos que en los otros vasos los cuales carecerían de la batería enzimática necesaria para transformar concentraciones elevadas de ácido araquidónico en prostaciclina. Estos resultados despiertan el interés por investigar la participación de otros productos endoteliales, particularmente el óxido nítrico, en la permeabilidad a largo plazo de los conductos coronarios utilizados en pacientes diabéticos. Este tópico, que no representó el objetivo principal de este trabajo, representa sin duda una línea de investigación relevante a dilucidar en estudios futuros.

Es importante destacar que la prostaciclina fue escogida como blanco de esta investigación en atención a que constituye el principal eicosanoide sintetizado por el endotelio vascular, representando,

en conjunto con el óxido nítrico, los factores claves responsables del pronóstico a largo plazo que presentan los conductos utilizados como *bypass* coronarios. En efecto, la producción de prostaciclina asume gran relevancia en relación con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y tromboembólica debido a que constituye un potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria, además de ser un intenso vasodilatador y modulador del metabolismo del colesterol. Por otra parte, la proliferación del músculo liso vascular juega un importante papel en el desarrollo de aterosclerosis; la prostaciclina es capaz de inhibir dicha proliferación⁸. Estas acciones que confirman el rol protector cardiovascular de la prostaciclina se manifiestan en mayor medida en aquellos vasos que tienen mayor capacidad para sintetizarla, tales como la arteria radial en el caso de sujetos diabéticos de acuerdo a nuestros resultados. En conjunto con la prostaciclina, otro derivado del ácido araquidónico, el tromboxano sintetizado por las plaquetas participa en el control de la reactividad vascular. Este último presenta acciones exactamente opuestas a la prostaciclina; en efecto, es un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor, representando un agente de alto riesgo cardiovascular; el balance entre ambos eicosanoides es responsable en parte de la hemostasia vascular. Una producción vascular deficiente de prostaciclina expondrá localmente la superficie de los vasos a una acumulación de

plaquetas y a una producción exagerada de tromboxano y otros factores plaquetarios que estimularán la proliferación de células musculares lisas dentro de la pared, iniciando la secuencia de eventos que culminarán con la proliferación de la íntima, trombosis y aterosclerosis⁸. La posibilidad de manipular farmacológicamente el balance entre tromboxano y prostaciclina en favor de esta última sustancia representa, sin duda, un interesante mecanismo dirigido a optimizar el pronóstico de los conductos vasculares utilizados como *bypass* coronarios.

En conclusión, este trabajo muestra que la arteria radial es capaz de sintetizar mayores cantidades de prostaciclina que la vena safena y arteria mamaria interna en pacientes diabéticos y que este efecto se asocia con un aumento de la conversión del ácido araquidónico precursor en esta prostaglandina vasodilatadora y antiagregante plaquetaria. En atención a que estas dos últimas acciones representan factores claves en la permeabilidad a largo plazo de los *bypass* coronarios, surge la posibilidad que la arteria radial represente un excelente conducto complementario en diabéticos. Sus propiedades favorables y potencial menor tasa de oclusión asumirían particular relevancia en relación con un pronóstico más óptimo de la cirugía de revascularización miocárdica realizada en estos enfermos.

REFERENCIAS

1. LYTLE BW, LOOP FD, COSGROVE DM, RATLIFF NB, EASLEY K, TAYLOR PC. Long-term serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 248-58.
2. ZACHARIAS A, HABIB RH, SCHWANN TA, RIORDAN CJ, DURHAM SJ, SHAH A. Improved survival with radial artery versus vein conduits in coronary bypass surgery with left internal thoracic artery to left anterior descending artery grafting. *Circulation* 2004; 109: 1489-96.
3. CHAKHOUNI A, CRAWFORD FA, KOCHER PJ, OLANOFF LS, HALUSHKA PV. Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 88-91.
4. BERR ML, GUIVERNAU M, FRANCK R, PIWONKA G, ZAMORANO J, EDWARDS A. Producción comparativa de prostaciclina en arteria epigástrica inferior, arteria mamaria interna y vena safena: Implicancias en el pronóstico de la revascularización miocárdica. *Rev Chil Cardiol* 1992; 11: 13-9.
5. GUIVERNAU M, BERR ML. Producción de prostaciclina en vasos usados en revascularización del miocardio. *Rev Chil Cardiol* 1999; 18: 143.
6. MANABE S, SUNAMORI M. Radial Artery Graft for Coronary Artery Bypass Surgery: Biological Characteristics and Clinical Outcome. *J Card Surg* 2006; 21: 102-14.
7. WEINSCHELBAUM EE, MACCHIA A, CARAMUTTI VM, MACHAIN A, RAFAELLI HA, FAVALORO MR ET AL. Myocardial revascularization with radial and mammary arteries: initial and mid-term results. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1378-83.
8. MONCADA S, VANE JR. Pharmacology and endogenous roles of prostacyclin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1979; 30: 293-331.
9. LLORENS S, JORDAN J, NAVA E. The nitric oxide pathway in the cardiovascular system. *J Physiol Biochem* 2002; 58: 179-88.
10. CHARDIGNY CI, VAN DER PERRE K, SIMONET S, DESCOMBES J, FABIANI J, VERBEUREN TJ. Platelet and prostacyclin in arterial bypasses: implications for coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 513-9.
11. CHENG Y, AUSTIN S, ROCCA B, KOLLER B, COFFMAN T,

- GROSSER T, LAWSON J. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science* 2002; 296: 539-41.
12. CONNOLLY E, BOUCHIER-HAYES DJ, KAYE E, LEAHY A, FITZGERALD D, BELTON O. Cyclooxygenase Isozyme Expression and Intimal Hyperplasia in a Rat Model of Balloon Angioplasty. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 393-8.
 13. TIMMIS AD. Diabetes: Relationship to ischaemic heart disease. *British Medical Bulletin* 2001; 59: 159-72.
 14. COSENTINO F, ETO M, DE PAOLIS P, VAN DER LOO B, BACHSCHMID M, ULLRICH V ET AL. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. *Circulation* 2003; 107: 1017-23.
 15. SANTILLI F, DAVI G, CONSOLI A, CIPOLLONE F, MEZZETTI A, FALCO A ET AL. Thromboxane-Dependent CD40 Ligand Release in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 391-7.
 16. POMPILIO G, ROSSONI G, ALAMANNI F, TARTARA P, BARAJON I, RUMIO C ET AL. Comparison of endothelium-dependent vasoactivity of internal mammary arteries from hypertensive, hypercholesterolemic and diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1290-7.
 17. CHARDIGNY C, JEBERA VA, ACAR C, DESCOMBES JJ, VERBEUREN TJ, CARPENTIER A, FABIANI JN. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation* 1993; 88: II115-II127.
 18. GUIVERNAU M, ARMIGO F, ROSAS R. Role of sulfhydryl groups in the stimulatory effect of captopril on vascular prostacyclin synthesis. *Eur J Pharmacol* 1991; 198: 1-6.
 19. VAN DER MEER J, HILLEGE HL, VAN GILST WH, BRUTEL DE LA RIVIERE A, DUNSELMAN PH, FIDLER V ET AL. A comparison of internal mammary artery and saphenous vein grafts after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1994; 90: 2367-74.
 20. MOTWANI JG, TOPOL EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: Pathogenesis, predisposition and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916-31.
 21. GRONDIN CM, CAMPEAU L, THORNTON JC, ENGLE JC, CROSS FS, SCHREIBER H. Coronary artery bypass grafting with saphenous vein. *Circulation* 1989; 79: 124-9.
 22. SAJJA LR, MANNAM G, PANTULA NR, SOMPALLI S. Role of radial artery graft in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 2180-8.
 23. MUSSA S, TAGGART DP. Radial artery conduits for coronary artery bypass grafting: Current perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 250-3.
 24. NEZIC DG, KNEZEVIC AM, MILOJEVIC PS, TUKANOVIC BP, JOVIC M, BORZANOVIC M, NEZKOVIC AN. The fate of the radial artery conduit in coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 341-6.
 25. AL-BUSTAMI MH, AMRANI M, CHESTER AH, LISLEY CJ, YACOB MH. *In vivo* early and midterm flow-mediated endothelial function of the radial artery used as a coronary bypass graft. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 573-7.
 26. DESAI ND, COHEN EA, NAYLOR CD, FREMES SE. A randomized comparison of radial artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 2004; 351: 2302-9.
 27. CAMERON J, TRIVEDI S, STAFFORD G, BETT N. Five-Year Angiographic Patency of Radial Artery Bypass Grafts. *Circulation* 2004; 110: II-23-II-26.
 28. GIMBRONE MA, TOPPER JN. Biology of the vessel wall: endothelium. En: K.R. Chien, Editor, *Molecular basis of heart disease*, Hardcourt Brace & Co, Troy, MO 1998, pp. 331-48.
 29. RUDIC D, BRINSTER D, CHENG Y, FRIES S, SONG W, AUSTIN S ET AL. COX-2-derived prostacyclin modulates vascular remodeling. *Circulation Research* 2005; 96: 1240-7.
 30. JIANG C, COLLINS P. Inhibition of hypoxia-induced relaxation of rabbit isolated coronary arteries. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 711-6.
 31. CALLES-ESCONDON J, CIPOLLA M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001; 22: 36-52.
 32. MAK KH, FAXON DP. Clinical studies on coronary revascularization in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2003; 24: 1087-103.
 33. BRUNKWALL JS, BERGGVIST D. Prostacyclin release from the human saphenous vein in diabetics is lower than in nondiabetics. *World J Surg* 1992; 16: 1141-5.
 34. LORUSSO R, PENTIRICCI S, RADDINO R, SCARABELLI TM, ZAMBELLI C, VILLANACCI V ET AL. Influence of type 2 diabetes on functional and structural properties of coronary artery bypass conduits. *Diabetes* 2003; 52: 2814-20.
 35. GUPTA SA, ZIAS EA, SARABU MR, WOLIN MS. Role of prostaglandins in mediating differences in human internal mammary and radial artery relaxation elicited by hypoxia. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 510-8.
 36. DU X, EDELSTEIN D, OBICI S, HIGHAM N, ZOU M, BROWNLEE M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and NOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 2006; 116: 1071-80.
 37. VAN SON JA, SMEDTS F, VINCENT JG, VAN LIER HJ, KUBAT K. Comparative anatomical studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 703-7.