

## ASPECTOS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LA VENA SAFENA HUMANA UTILIZADA COMO PUENTE AORTO-CORONARIO EN LA CIRUGIA DE REVASCULARIZACION MIOCARDICA

VERONICA MILESI<sup>1</sup>, ALEJANDRO REBOLLEDO<sup>3</sup>, ALICIA GOMEZ ALVIS, NORA SANZ, JUAN TOMMASI, ADOLFO DRAGO, JESICA RAINGO<sup>3</sup>, GUSTAVO J. RINALDI<sup>4</sup>, ANGELA O. GRASSI DE GENDE<sup>4</sup>

*Departamento de Ciencias Biológicas. Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital San Juan de Dios, La Plata, Provincia de Buenos Aires*

**Resumen** La vena safena humana (VSH) se utiliza como puente en la cirugía de revascularización coronaria y de otros lechos arteriales, especialmente de miembros inferiores. Dado que los puentes de VSH presentan un porcentaje considerable de obliteración, numerosos estudios han investigado los factores que promoverían la producción de la estenosis en los mismos. Este artículo describe resultados sobre las condiciones estructurales y funcionales que confluyen para producir la obstrucción de los puentes de VSH. Se analiza la reactividad de la VSH a agonistas fisiológicos, incluidos los factores contrayentes y relajantes derivados del endotelio, por su importancia en determinar el vasoespasmo y en modificar la expresión de factores de crecimiento tisular y/o promotores de procesos trombóticos y ateromatosis. Se describen mecanismos involucrados en la regulación del estado contráctil de los miocitos lisos, en particular la actividad de canales de K<sup>+</sup> de la membrana.

**Palabras clave:** vena safena humana, puente aorto coronario, músculo liso vascular, canales de potasio

**Abstract** *Structural and functional aspects of the human saphenous vein used as aorto-coronary graft in myocardial revascularization.* The human saphenous vein (HSV) is currently used as a graft in coronary revascularization as well as in some other vascular beds, namely those of the inferior limbs. Since a significant proportion of HSV grafts develop stenosis, many studies have focused on the factors that could promote graft failure. This article reviews the results on structural and functional features that might be concurrent in the production of saphenous vein graft stenosis. The reactivity of HSV to several physiological agonists is analyzed, including those derived from the endothelium with contractile or relaxing properties, since these are relevant inducers of graft spasm and/or modifiers of the expression of graft factors involved in either tissue growth or thrombotic-atherosclerotic processes. Mechanisms that regulate vascular smooth muscle contractile state, in particular the activity of K<sup>+</sup> channels of the plasma membrane, are described.

**Key words:** human saphenous vein, aorto-coronary graft, vascular smooth muscle, potassium channels

Uno de los tratamientos quirúrgicos para mejorar la irrigación sanguínea del miocardio, publicado en 1969, utilizaba segmentos de vena safena (VS) del mismo paciente cuyos extremos libres eran suturados por un lado a la aorta y por el otro al vaso coronario cuyo flujo se intentaba restablecer<sup>1</sup>. Mediante la evaluación angiográfica realizada a las dos semanas de implantado el puen-

te, un estudio realizado entre 1971-1974 demostró que los puentes de VS de 85 pacientes operados en los dos primeros años de este período seguían permeables en el 84% de los casos; intentando mejorar este registro de permeabilidad se comenzó a utilizar la arteria mamaria interna (AMI) como vaso alternativo a la VS humana y en los dos años siguientes del estudio se registró una permeabilidad del 99% en los puentes arteriales de 113 pacientes<sup>2</sup>. En la experiencia de ese grupo VS y AMI eran igualmente eficaces para restituir el flujo a los vasos coronarios y respondían en forma similar a drogas vasoactivas administradas en forma sistémica<sup>3</sup>. Estudios posteriores demostraron diferencias entre estos dos tipos de vasos tanto en los resultados de permeabilidad del puente como en los de reactividad contráctil frente a diversos agonistas fisiológicos y farmacológicos.

En los segmentos de VS humana interpuestos en un lecho arterial se desarrolla la 'enfermedad del puente

Recibido: 2-IX-2000

Aceptado: 20-IV-2001

<sup>1</sup> Becaria Postdoctoral de ANPCYT

<sup>2</sup> Becario de formación Superior de la UNLP

<sup>3</sup> Becaria de iniciación de la UNLP

<sup>4</sup> Miembros de la Carrera del Investigador Científico del CONICET.

**Dirección postal:** Dra. Angela O. Grassi de Gende, Casilla de Correo 219, Correo Central, 1900 La Plata, Argentina

Fax: (54-0221) 4223409 e-mail: agrassi@nahuel.biol.unlp.edu.ar

venoso', patología consistente en aterosclerosis que se inicia luego del implante y que es responsable del 50% de las oclusiones observadas a los 10 años de realizada la revascularización coronaria<sup>4</sup>. En la búsqueda de vasos que mantuvieran su permeabilidad durante mayor tiempo que la VS, diversas arterias como la radial, la gastroepiloica, la epigástrica, la esplénica y la subescapular fueron utilizadas como puentes adicionalmente a la AMI; sin embargo ésta última es la que presenta la mayor permeabilidad a largo plazo, 90-100% a los 5 años para el implante *in situ* y sigue siendo el vaso de primera elección para la revascularización miocárdica<sup>4</sup>. Sin embargo, el uso de VS tiene aún criterios de indicación en la cirugía de revascularización miocárdica dado que, comparada con la AMI, tiene ventajas desde el punto de vista del procedimiento quirúrgico (mayor tamaño, menor dificultad de disección, mayor longitud útil) y funcional (menor reactividad espas-módica).

La VS es un vaso de elección para revascularizar otros lechos vasculares además del coronario. El tratamiento de la patología obstructiva de miembros inferiores interponiendo puentes de VS en el lecho arterial infrainguinal salva de la amputación a pacientes con isquemia crítica y los provee de capacidad funcional y de una buena calidad de vida<sup>5</sup>. Una revisión de los resultados del uso de vena safena en la revascularización de las arterias pélicas describió un salvataje de miembros del 78% a los 5 años en 213 pacientes<sup>6</sup>.

Otros usos de la VS han sido la reconstrucción de arterias carótidas con aneurismas extracraneales<sup>7</sup>, la comunicación entre arteria axilar y segmentos distales a la obstrucción de arterias carótidas primitivas<sup>8</sup>, la colocación como puente vascular de acceso para la hemodiálisis<sup>9</sup>, el tratamiento quirúrgico de aneurismas aórticos tóraco-abdominales<sup>10</sup>, el tratamiento de la obstrucción de la vena cava superior<sup>11</sup> y la corrección quirúrgica de la deformidad del pene en la enfermedad de Peyronie<sup>12</sup>.

Numerosos estudios "*in vitro*" han intentado dilucidar cuáles aspectos estructurales y funcionales pueden incidir en el mantenimiento de un flujo sin obstrucción cuando los segmentos de VS son colocados como puentes en un lecho arterial. El propósito de esta revisión es hacer una puesta al día de los conocimientos logrados sobre estos aspectos en vena safena humana (VSH).

### Aspectos estructurales

Algunos autores sostienen que el mantenimiento de la permeabilidad de los vasos utilizados como puentes para restablecer el flujo coronario se relaciona con la estructura anátomo-histológica del vaso. La VSH es una vena superficial larga para la que se han comunicado rangos de 3,1 a 8,5 mm de diámetro externo, 0,18 a 0,65 mm

de espesor parietal<sup>13</sup> y 1,9 a 4,1 mm de diámetro interno<sup>14</sup>. De acuerdo a estos valores los puentes de VSH son de mayor diámetro que las arterias coronarias nativas a las cuales son suturados y esto causa que el flujo sanguíneo se enlentezca antes de su ingreso a la circulación coronaria favoreciendo el desarrollo de trombosis en el vaso implantado.

El espesor de la túnica media de la VSH, formada principalmente por fibras de colágeno y fibras dispersas de músculo liso dispuestas en forma circular, es mayor que el de la íntima y el de la adventicia, y ha sido propuesto que esta estructura de la túnica media es responsable de que la pared de la VSH posea poca distensibilidad en el rango de presiones arteriales<sup>13</sup>. Un rasgo especial de la VSH es el de tener fibras de músculo liso longitudinales tanto en la parte interna de la túnica media como en su parte externa, estas últimas en ocasiones incluídas en la túnica adventicia. También las fibras de colágeno y de elastina del subendotelio y las de colágeno de la adventicia tienen una orientación preferencialmente longitudinal<sup>13</sup>. Estas fibras longitudinales están sujetas a tracción cuando el puente, en ubicación epicárdica, es estirado por los cambios de volumen del corazón entre sístole y diástole. El estiramiento longitudinal puede lesionar el endotelio e iniciar fenómenos de oclusión, así como desencadenar procesos que conducen a cambios estructurales del puente. En experimentos *in vitro* los segmentos de VSH fueron estirados longitudinalmente y se demostró que la maniobra aumenta la expresión de metaloproteinasas, enzimas que degradan la matriz extracelular, y de los receptores para estas enzimas, además de estimular la proliferación celular, especialmente en la adventicia<sup>15</sup>. Los factores de crecimiento y las metaloproteinasas actúan en conjunto favoreciendo la formación de la neoíntima; las metaloproteinasas degradan la sustancia extracelular en la cual están embebidas las células de músculo liso y las liberan del soporte que las mantiene en un estado de latencia, con baja velocidad de reproducción, facilitando así su migración y proliferación. También se observó que la actividad aumentada de las metaloproteinasas coincide con la proliferación de células de músculo liso y con la formación de neoíntima en puentes de VS de cerdo colocados en la circulación carotídea<sup>16</sup>. La sobreexpresión de un inhibidor de metaloproteinasas mediante técnica de adenovirus logró reducir el engrosamiento de la neoíntima en segmentos de VSH cultivados<sup>17</sup> y en vena safena de cerdo interpuesta en la circulación carotídea<sup>18</sup>. Las metaloproteinasas, que son sintetizadas por las propias células de músculo liso, poseen inhibidores endógenos producidos por células del tejido conectivo. El marimastat es un inhibidor sintético de las metaloproteinasas y su aplicación a segmentos de VSH cultivados durante 14 días impide el aumento de la actividad de metaloproteinasas

y el engrosamiento de la pared venosa debido a la formación de neointima<sup>19</sup>.

La VS está sometida a un cierto manipuleo durante su extracción e implante como puente, como es su distensión mediante la perfusión con solución fisiológica a presión alta para localizar sus ramas colaterales, ligarlas y poder seleccionar los segmentos que serán utilizados como puentes. En VSH, distendida experimentalmente con la misma presión que se utiliza previa a la selección del segmento a ser implantado (350 mmHg durante 2 minutos), se describió el aumento de la expresión del ARN mensajero para genes que inducen la producción de factores de crecimiento celular<sup>20</sup>. La inhibición de la expresión de estos genes en segmentos de VS de cerdo, antes de colocarlos como puentes en la arteria carótida, disminuye la formación de la neointima en los primeros meses del implante<sup>21</sup>.

El manipuleo quirúrgico podría dañar el endotelio alterando su producción de factores relajantes. El óxido nítrico (ON), además de producir la relajación vascular, promueve cambios que inhiben la proliferación celular. En segmentos de VSH mantenidos en cultivo durante 14 días, la proliferación de la íntima es reducida significativamente con la transferencia genética de la sintetasa de ON por adenovirus<sup>22</sup>. Por otra parte, segmentos de VSH mantenidos durante una hora en presencia de ketotifeno, una sustancia estabilizadora de la membrana de los mastocitos, aumentó la expresión de la enzima que sintetiza ON sugiriendo su utilidad para prolongar la permeabilidad de los puentes implantados<sup>23</sup>.

Una vez realizada la conexión entre la aorta y una arteria coronaria, el flujo en el puente de VS es de tipo pulsátil, a valores de presiones arteriales; se ha demostrado que estas dos condiciones hemodinámicas promueven cambios histológicos y funcionales en la pared venosa que favorecen el desarrollo de estenosis. En puentes colocados en el lecho coronario y posteriormente extraídos por presentar una estenosis superior al 75% en el diagnóstico angiográfico, se observaron modificaciones típicas que se atribuyen a la arterialización del vaso: hiperplasia de la íntima, lesiones con placas ateroscleróticas, calcificación y trombosis. El número de células dendríticas, que participan en los mecanismos mediante los cuales se desarrollan las placas ateroscleróticas, fue mayor en los puentes afectados por un grado alto de estenosis que en segmentos de VS controles extraídas para ser implantadas como puentes femoro poplíteos<sup>24</sup>. En los puentes de VS interpuestos en la circulación femoral se observó mayor actividad proliferativa de células de músculo liso en la capa media y en la zona de los microvasos de la adventicia con respecto a la íntima<sup>25</sup>. Un estudio sobre los factores mecánicos asociados con estos cambios estructurales demostró que el engrosamiento de la media en venas safenas

de perro interpuestas en la carótida es producido por la deformación circunferencial debida a la presión alta del lecho arterial y consideró este engrosamiento homologable al que ocurre en las paredes arteriales por la enfermedad hipertensiva<sup>26</sup>. En el mismo trabajo la hiperplasia de la íntima en los puentes venosos fue relacionada con la disminución del esfuerzo de roce (shear stress) debido al enlentecimiento del flujo<sup>26</sup>. En puentes de VS que se obstruyen a la semana de implantados se ha observado una pérdida de células endoteliales y de células de músculo liso de la túnica media<sup>27</sup>. En un estudio de 47 pacientes reoperados por oclusión del puente venoso se demostró que el 19% de las oclusiones presentaba trombos fibrosos organizados y el 81% engrosamiento miointimal, con acumulación de células espumosas y trombos intramurales<sup>28</sup>. Otros autores han observado que la mayor parte de las células en la estenosis primaria del puente de VS son miocitos lisos, y al comparar con estenosis ateroscleróticas de arterias coronarias nativas concluyeron que ambas tienen un engrosamiento similar de la íntima, pero en la VS predomina el crecimiento de la media<sup>29</sup>. El estudio de puentes venosos sin y con angioplastia ha demostrado que las lesiones que presentan son similares; en base a esta observación se postuló que el tejido del puente está en un estado "reestenótico" del mismo tipo que el desarrollado por los vasos luego de la angioplastia y que la injuria que ésta puede ocasionar en ellos implica una mínima acentuación del mismo<sup>30</sup>.

La deformación circunferencial pulsátil induce cambios en la expresión genética dirigidos a adaptar al segmento a las nuevas condiciones de flujo pero que a la vez conducen al desarrollo de la patología del puente venoso. La colocación experimental de un "encamisado" de malla metálica sobre la superficie externa del puente impide su deformación circunferencial y evita tanto los cambios precoces en la expresión genética de factores que favorecen las modificaciones de la pared del puente como el desarrollo tardío de hiperplasia en la íntima<sup>31</sup>.

Los diferentes factores descritos producen cambios estructurales en los puentes venosos implantados que reducen su permeabilidad en forma progresiva. Una evaluación de pacientes con revascularización miocárdica publicada en 1989 describió oclusión desarrollada en el 50% en los puentes venosos a los 10 años de implantados<sup>32</sup>. En 1998 un estudio con evaluación angiográfica de implantes vasculares, a los dos años de ser colocados en 91 pacientes con 194 puentes arteriales y 204 puentes venosos, demostró una persistencia de permeabilidad en el 92% de los primeros y en el 87% de los segundos<sup>33</sup>. En un estudio multicéntrico la oclusión precoz de puentes venosos en 703 pacientes se estimó en alrededor del 10%<sup>34</sup>.

## Aspectos funcionales de la VSH

Otro factor que es considerado como desencadenante de mecanismos que llevan a la producción de aterosclerosis es el vasoespasmo<sup>35</sup>. La injuria del vasoespasmo se atribuye a que la contracción del músculo liso de la capa circunferencial produce estenosis que altera el flujo y consecuentemente daña al endotelio. Por otra parte, la contracción del músculo liso longitudinal daña por tensión a la túnica íntima, especialmente en los sitios de ramificación. El daño del endotelio es, como lo señalamos para la injuria por el manipuleo quirúrgico, un paso inicial en la producción de cambios estructurales y funcionales en la pared vascular que conducen a la oclusión del vaso por placas de ateroma. Estudios en diferentes arterias y en diferentes especies, incluida la humana, han descrito lesiones en las túnicas íntima y media luego de la producción de vasoespasmos. En pacientes con angina inestable se han identificado mediante angioscopia lesiones de la íntima posteriores al vasoespasmo demostrado por arteriografía. Por otra parte, resultados de estudios experimentales<sup>36</sup> y clínicos<sup>37</sup> indican que la administración de antagonistas cálcicos atenúa la producción de vasoespasmo en vasos humanos<sup>36</sup> y este efecto aumenta la regresión y/o reduce la presentación de lesiones de aterosclerosis en arterias coronarias<sup>37</sup>. Numerosos factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis tienen como denominador común el estimular la reactividad vascular in vivo<sup>35</sup>. En nuestro laboratorio hemos estudiado la incidencia de la hipertensión arterial sobre la reactividad contráctil de la VSH; los resultados obtenidos muestran que segmentos venosos de pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, con respecto a los de pacientes normotensos, tienen una respuesta contráctil mayor cuando son estimulados por noradrenalina (NA) y por despolarización de la membrana celular<sup>38</sup>; estos resultados sugieren que la hipertensión arterial puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de obstrucción en los puentes venosos por poseer éstos mayor actividad espasmódica.

### Mecanismos de contracción en el músculo liso vascular

En la Figura 1 se esquematizan los mecanismos mediante los cuales una célula de músculo liso vascular se puede contraer y se señala la activación de algunos de ellos por vasoconstrictores fisiológicos al unirse a sus receptores de membrana.

El aumento del  $Ca^{2+}$  intracelular, fenómeno desencadenante de la contracción, se puede producir porque: 1) entra desde el medio extracelular a través de canales y transportadores, 2) lo liberan depósitos intracelulares a través de canales o 3) se inhiben transportadores ac-

tivos que lo expulsan hacia el exterior o hacia depósitos internos.

Dependiendo del aumento del  $Ca^{2+}$  intracelular se fosforila una proteína reguladora de la contracción llamada cadena liviana de la miosina (MLC) cuya desfosforilación la produce una fosfatasa. El nivel de contracción depende de cuánta MLC hay fosforilada, determinada por la concentración de calcio intracelular y por la actividad de su fosfatasa. El desarrollo de fuerza está entonces asociado a los mecanismos que permiten aumentar el  $Ca^{2+}$  intracelular e inhibir la actividad de la mencionada fosfatasa, mientras que la relajación está asociada a los mecanismos que permiten disminuir el  $Ca^{2+}$  intracelular y aumentar la actividad de la fosfatasa.

Varios de los agonistas con efectos vasoconstrictores sobre la VSH se unen a sus receptores específicos pero poseen en común al menos una vía de señalización intracelular para modificar el estado contráctil de los miocitos lisos, la que resulta de la activación de la fosfolipasa C (PLC) de la membrana. Al estimularse la actividad de esta enzima aumentan en el citosol la concentración de inositol trifosfato, que abre canales de  $Ca^{2+}$  en el retículo sarcoplásmico, y de diacilglicerol, que activa una proteína quinasa C, inhibidora de la fosfatasa de la MLC. Por otra parte, los agonistas vasoconstrictores pueden tener un componente de entrada de  $Ca^{2+}$  desde el medio extracelular al citosol mediado por alguna de las vías alternativas de ingreso de  $Ca^{2+}$  a la célula que se muestran en la Figura 1.

No se consideran en este esquema intercambiadores iónicos que regulan el pH intracelular y que pueden determinar cambios en la contracción muscular, tema que ha sido recientemente revisado por Cingolani y col.<sup>39</sup>

Catecolaminas y sustancias coliberadas en la neurotransmisión noradrenérgica: El puente de VSH implantado puede ser estimulado por la adrenalina (A) y la noradrenalina (NA) circulantes de origen endógeno o exógeno. En la VSH la respuesta vasoconstrictora a las catecolaminas está mediada por receptores adrenérgicos de tipo  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ <sup>40</sup>. La estimulación por campo eléctrico de segmentos de VSH produce liberación de neurotransmisores presentes en las terminales nerviosas simpáticas del vaso. Estas contracciones y las inducidas por exposición de los segmentos de VSH a NA resultaron limitadas en su desarrollo por la liberación de ON desde el endotelio<sup>41</sup>.

Junto con la NA se almacenan en las terminales nerviosas simpáticas dos sustancias vasoconstrictoras, el ATP y el neuropéptido Y (NPY), las cuales pueden también ser liberadas por la estimulación eléctrica. En la VSH, 50 nM de NPY potencia las contracciones producidas por NA por inducir la liberación de troboxano  $A_2$  ( $TXA_2$ ) desde el endotelio<sup>42</sup>. Con respecto al agonista

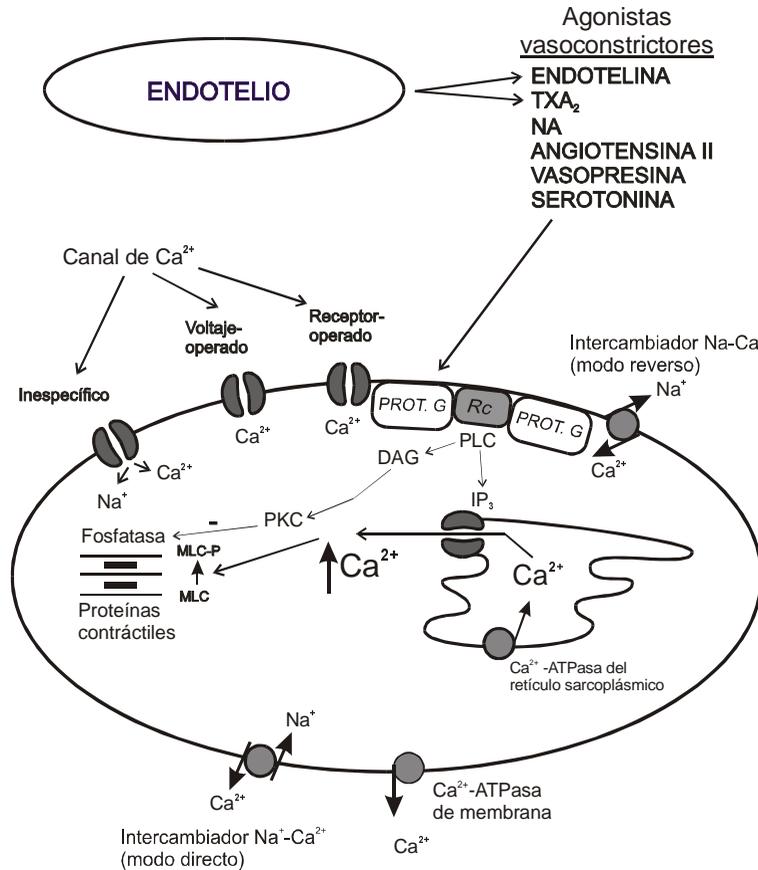


Fig. 1.- esquema de una célula de músculo liso vascular indicando algunos mecanismos mediante los cuales agonistas fisiológicos pueden aumentar la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular y el nivel de fosforilación de las cadenas livianas de la miosina (MLC); ambas condiciones promueven que el miocito liso pase del estado de relajación al de contracción. Rc= receptor; PROT G= proteína G, que acopla el receptor unido a un agonista con enzimas de membrana. PLC= fosfolipasa C, que degrada fosfoinosítidos de membrana.  $IP_3$ = inositol trifosfato, producto de la degradación de fosfoinosítidos que activa canales de  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplásmico. DGA= diacilglicerol, producto de la degradación de fosfoinosítidos que activa la proteína quinasa C (PKC); esta enzima inhibe a la fosfatasa que desfosforila a la MLC. Los mecanismos que permiten la entrada de  $Ca^{2+}$  al citosol están ilustrados en la mitad superior de la célula y aquéllos que extruyen  $Ca^{2+}$  del citosol en la inferior.

ATP, la VSH tiene receptores del tipo  $P2X_1$  y  $P2X_7$ , y ambos están involucrados en la respuesta contráctil a este neurotransmisor<sup>43</sup>.

**Angiotensina II**: el puente venoso implantado puede ser contraído por la angiotensina II circulante y posiblemente por angiotensina II sintetizada en la pared de la VSH, ya que en otros tipos de venas humanas se ha comprobado la producción local de este vasoconstrictor<sup>44</sup>. Segmentos de VSH, responden con contracciones máximas similares a angiotensina II y a sus dos metabolitos, angiotensina III y angiotensina IV; sin embargo, la sensibilidad a angiotensina II es 16 veces mayor que a angiotensina III<sup>45</sup>. En el mismo estudio se demostró que los receptores que median el efecto vasoconstrictor son del tipo  $AT_1$  y que la taquifilaxia que se manifiesta para la angiotensina II no se produce en el caso de sus dos

metabolitos. Los autores que demostraron que la inhibición del cotransporte  $Na^+/K^+/2Cl^-$  con furosemida impide el desarrollo de las contracciones por angiotensina II en segmentos de VSH<sup>46</sup> sugirieron un efecto beneficioso con el uso de esta droga para mantener la permeabilidad de los puentes implantados. El uso de losartan, un antagonista de los receptores de angiotensina del tipo  $AT_1$ , reduce la respuesta vasoconstrictora a angiotensina y, con menor potencia, a un agonista de receptores de  $TXA_2$  en VSH<sup>47</sup>.

**Endotelina**: El péptido endotelina producido por las células endoteliales contrae la VSH al unirse a receptores de tipo  $ET_A$  y  $ET_B$  ubicados en las células de músculo liso; las células endoteliales de la VSH expresan receptores de tipo  $ET_B$ <sup>48</sup>. Existe una diferencia de género en la expresión de estos receptores siendo la relación

ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> de 3:1 en el hombre y de 1:1 en la mujer, y la respuesta contráctil dos veces mayor en el hombre que en la mujer<sup>48</sup>. Estos resultados pueden justificar la mayor frecuencia de obstrucción de los puentes venosos en el hombre con respecto a la mujer en relación con la mayor respuesta contráctil a ET<sub>1</sub> mediada por receptores ET<sub>A</sub> en el sexo masculino. En la VSH no hay alteración en la expresión de los receptores a endotelina ni modificación en la relación ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> en la túnica media de puentes implantados con respecto a segmentos venosos controles<sup>49</sup>; en cambio se comprobó que la sensibilidad a la endotelina aumenta con la edad del puente y lo hace especialmente sensible a los niveles aumentados de ET<sub>1</sub> presentados por los pacientes con enfermedad cardiovascular. Una particularidad de la VSH es la de ser más sensible a la contracción evocada por ET<sub>1</sub> que las arterias mamaria interna, femoral y gastroepiloica humanas<sup>50</sup>. La sensibilidad a ET<sub>1</sub> de anillos de VSH no es modificada por la remoción del endotelio<sup>51</sup>.

**Vasopresina (AVP):** este agonista contrae segmentos de VSH por activar receptores de tipo V<sub>1</sub>, siendo este efecto vasoconstrictor 10 veces menor que el de una concentración equimolar de NA. La contracción no está limitada por la liberación de ON pero sí por liberación endotelial de prostaciclina<sup>52</sup>.

**Serotonina:** la respuesta máxima a la 5-HT en segmentos de VSH es similar a las de fenilefrina, NA y U46619, un análogo del TXA<sub>2</sub><sup>53</sup>. La desendotelización de los anillos de VSH ha dado resultados contradictorios con respecto a su influencia sobre la contracción producida por 5-HT ya que por un lado se demostró que no la aumenta<sup>54</sup> y por otro que sensibiliza y aumenta la respuesta máxima a este agonista<sup>55</sup>.

En nuestra experiencia, los segmentos de VSH que han sido distendidos para la preparación quirúrgica se contraen por: alto potasio externo, NA, A, ET<sub>1</sub>, AVP e inhibidores de los canales de potasio<sup>39, 56, 57</sup>.

**Vasodilatadores fisiológicos:** La Figura 2 es un esquema de los mecanismos que utilizan los diferentes factores derivados del endotelio para producir relajación del músculo liso vascular.

Tres factores relajantes derivados del endotelio, el ON, la prostaciclina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) y el factor hiperpolarizante (EDHF) han sido identificados como moduladores de la función contráctil en la VSH. La producción de estos factores relajantes por el endotelio es incierta en las venas safenas sometidas al manípulo quirúrgico de extracción, distensión previa al implante e implante, ya que el endotelio es sensible a la injuria mecánica resultante de estas maniobras. La acetilcolina, que libera ON del endotelio, relaja en un 22% las contracciones produci-

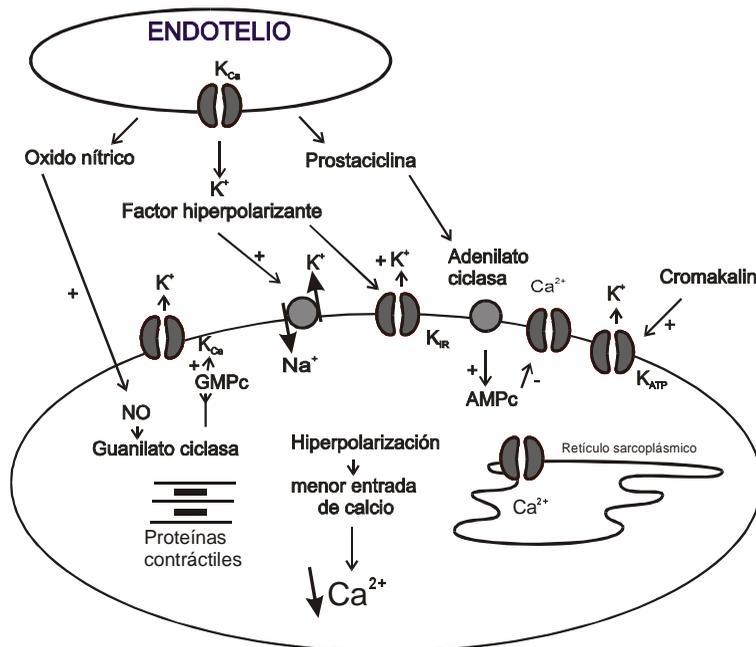


Fig. 2.- Esquema de una célula de músculo liso vascular indicando los mecanismos mediante los cuales los factores relajantes derivados de endotelio pueden producir disminución del calcio intracelular y relajación involucrando a diversos tipos de canales de potasio, a la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa y a canales de Ca<sup>2+</sup> en la membrana plasmática. GMPc= guanosil monofosfato cíclico; AMPc= adenil monofosfato cíclico. El eflujo de K<sup>+</sup> a través de los canales K y de la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa hiperpolariza la célula e inhibe la entrada de Ca<sup>2+</sup> dependiente de la despolarización. En los miocitos lisos la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA) fosforila el canal de Ca<sup>2+</sup> operado por voltaje e inhibe la entrada de Ca<sup>2+</sup>.

das por NA en segmentos de VSH<sup>58</sup>. El efecto relajante de acetilcolina sobre las contracciones producidas por la fenilefrina es antagonizado por el pretratamiento con lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox)<sup>55</sup>. Recientemente se demostró que segmentos precontraídos de VSH y de arteria mamaria humana son relajados en forma similar por un derivado permeable de GMPc<sup>59</sup>. Estos resultados sugieren que la VSH tiene mecanismos de respuestas al GMPc de igual potencia que la arteria mamaria humana. Sin embargo el mismo trabajo reportó niveles de GMPc basales y estimulados con acetilcolina o nitroglicerina significativamente menores en VSH que en arteria mamaria humana<sup>59</sup>. El efluente de la perfusión de segmentos de VSH y de arteria mamaria humana relaja vasos coronarios "in vitro" y esta respuesta se inhibe con la desendotelización y el tratamiento con inhibidores de la síntesis de ON<sup>60</sup>.

Otra sustancia fisiológica que tiene efectos relajantes por producir ON es la bradiquinina para la cual se ha descrito capacidad de inhibir las contracciones inducidas por NA y por ET<sub>1</sub> en la VSH<sup>51</sup>.

Los miocitos lisos de la VSH tienen receptores para péptido natriurético atrial y para péptido natriurético de tipo C; ambos aumentan la actividad de la guanilato ciclasa y elevan los niveles de GMPc intracelular, siendo la respuesta mayor al péptido natriurético C<sup>61</sup>.

La relajación dependiente de ON inducida por histamina en arterias mamaria interna y gastroepiploica humanas no se produce en la VSH; este vaso responde a la histamina contrayéndose sin que la desendotelización modifique su respuesta<sup>62</sup>.

La producción de PGI<sub>2</sub> también ha sido comprobada en células endoteliales y en células de músculo liso de VSH. En forma similar a lo descrito para ON, la VSH produce menos prostaciclina que las arterias mamaria interna<sup>63</sup> y gastroepiploica<sup>64</sup>.

### Los canales de K<sup>+</sup> en la VSH

Los canales de K<sup>+</sup> de la membrana del músculo liso vascular pueden controlar el valor del potencial de membrana (Vm) ya que permiten el paso de corrientes salientes de K<sup>+</sup> que llevan cargas positivas fuera de la célula y por lo tanto tienden a repolarizar o hiperpolarizar la membrana celular. Como los canales de Ca<sup>2+</sup> operados por voltaje se abren si la membrana se despolariza y se cierran si la membrana se repolariza, la despolarización producida por el bloqueo de los canales de K<sup>+</sup> contrae el músculo liso y la repolarización causada por activación de los canales de K<sup>+</sup> relaja el músculo liso. Varios tipos de canales de K<sup>+</sup> han sido identificados en las células de músculo liso vascular: los activados por el aumento del Ca<sup>2+</sup> intracelular (K<sub>Ca</sub>), los activados por la disminución del ATP intracelular (K<sub>ATP</sub>), los activados en

forma tardía por la despolarización (K<sub>DR</sub>) y los activados por la hiperpolarización (K<sub>IR</sub>) (Figura 2). En vasos humanos se han identificado corrientes llevadas por canales de K<sub>Ca</sub> en arteria mesentérica<sup>65</sup> y coronaria<sup>66</sup>, y en vena safena<sup>66</sup>.

Mediante estudios de canal único se identificó en VSH un canal de alta conductancia (226 pS) sensible a la concentración de Ca<sup>2+</sup> intracelular, a tetraetilamonio (TEA) y a iberitoxina (IBTX), un bloqueante específico de canales de K<sup>+</sup> de tipo K<sub>Ca</sub><sup>67</sup>. El mismo trabajo demostró que segmentos intactos de VSH contraídos con NA desarrollan más contracción cuando se bloquean estos canales con TEA 0,1-3 mM; estos resultados indican que el eflujo de K<sup>+</sup> a través de este tipo de canales regula el potencial de membrana limitando la despolarización y por lo tanto el influjo de Ca<sup>2+</sup> a través de canales activados por voltaje<sup>67</sup>.

En nuestra experiencia los anillos de VSH se contraen por exposición a TEA 0,1 mM y a IBTX. Hemos demostrado, utilizando la técnica de "patch-clamp" en configuración de célula entera, que el 40% de la corriente total que fluye por la membrana de los miocitos lisos aislados de VSH es sensible a IBTX, y que este bloqueante específico despolariza las células de músculo liso de VSH en aproximadamente 30 mV<sup>66</sup>. Estos resultados en su conjunto muestran que en VSH los canales K<sub>Ca</sub> mantienen el Vm en estado de reposo y consecuentemente regulan el estado contráctil del segmento venoso.

Otros estudios han descrito la participación de éste y otros tipos de canales de K<sup>+</sup> en respuestas contráctiles de VSH a diversos factores. Ha sido sugerido que la mayor presión de perfusión despolariza las células de músculo liso vascular; esta despolarización activaría precozmente a canales de K<sup>+</sup> del tipo K<sub>DR</sub> y simultáneamente permitiría el influjo de Ca<sup>2+</sup> por los canales de Ca<sup>2+</sup> activados por voltaje; el aumento del Ca<sup>2+</sup> intracelular activa canales de K<sub>Ca</sub> induciendo una corriente que repolariza la membrana y favorece la relajación. En base a este mecanismo, el bloqueo de los canales K<sub>DR</sub> y K<sub>Ca</sub> potencia la respuesta contráctil al aumento de la presión de perfusión<sup>68</sup>. Un efecto opuesto se describió por activación de los canales de K<sub>ATP</sub> con cromakalim; el aumento del eflujo de K<sup>+</sup> resultante inhibió el desarrollo de fuerza inducido por NA o 5-HT en VSH y este efecto fue suprimido por la exposición a glibenclamida, un bloqueante específico de estos canales K<sub>ATP</sub><sup>69</sup>.

Como se muestra en la Figura 2 la activación de los canales de K<sup>+</sup> es uno de los mecanismos por los cuales el ON produce relajación del músculo liso vascular<sup>65</sup>. Dado que tanto la acetilcolina, que produce liberación de ON desde el endotelio, como el nitroprusiato, que es una fuente exógena de ON, son capaces de relajar la VSH<sup>53,58</sup> es posible postular que en este vaso habría canales de K<sup>+</sup> susceptibles de ser activados directamente

por ON o indirectamente por el aumento en la concentración de GMPc que produce el ON, para producir su relajación o inhibir sus respuestas vasoconstrictoras. De manera que las contracciones de VSH inducidas por agonistas que simultáneamente liberan ON pueden ser potenciadas por el bloqueo de los canales de  $K^+$ .

Recientemente se ha propuesto que el EDHF es el ión  $K^+$  que efluye de las células endoteliales a través de canales de  $K_{Ca}^{70}$ . Este aumento de  $K^+$  en el espacio extracelular que rodea a las células de músculo liso activa tanto a los canales de  $K^+$  rectificadores anómalos, como a la  $Na^+,K^+$ -ATPasa, causando en ambos casos hiperpolarización de la membrana (Figura 2). En la VSH se ha demostrado que en los segmentos sometidos a distensión no hay producción de EDHF, atribuyéndose a la ausencia de este factor relajante que el  $V_m$  de las células de músculo liso sea menos negativo en los segmentos distendidos<sup>71</sup>.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen la eficiente colaboración técnica de la Srta. Silvia Salemme. Este trabajo se realiza con apoyo económico de los subsidios PIP 4708 de CONICET y PICT 0263 de la ANPCYT.

## Bibliografía

- Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58: 178-85.
- Geha AS, Krone RJ, McCormick JR, Baue AE. Selection of coronary bypass. Anatomic, physiological, and angiographic considerations of vein and mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 414-31.
- McCormick JR, Kaneko M, Baue AE, Geha AS. Blood flow and vasoactive drug effects in internal mammary and venous bypass grafts. *Circulation* 1975; 52: 172-80.
- Suma H. Arterial grafts in coronary bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5: 141-5.
- Seabrook GR, Cambria RA, Freischlag JA, Towne JB. Health-related quality of life and functional outcome following arterial reconstruction for limb salvage. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 279-86.
- Rhodes JM, Gloviczki P, Bower TC, Panneton JM, Canton LG, Toomey BJ. The benefits of secondary interventions in patients with failing or failed pedal bypass grafts. *Am J Surg* 1999; 178: 151-5.
- Zhang Q, Duan ZQ, Xin SJ, Wang XW, Dong YT. Management of extracranial carotid artery aneurysms: 17 years' experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 162-5.
- Archie JP Jr. Axillary-to-carotid artery bypass grafting for symptomatic severe common carotid artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 1999; 30: 1106-12.
- Berardinelli L, Vegeto A. Lessons from 494 permanent accesses in 348 haemodialysis patients older than 65 years of age: 29 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 7: 73-7.
- Bonardelli S, Tiberio GA, Belloni M, et al. Splanchnic aneurysms: 10 treated cases and review of the literature. *Ann Ital Chir* 1998; 69: 325-30.
- Doty JR, Flores JH, Doty DB. Superior vena cava obstruction: bypass using spiral vein graft. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1111-6.
- Lue TF, El-Sakka AI. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part I: technique. *J Urol* 1998; 160: 2047-9.
- Canham PB, Finlay HM, Boughner DR. Contrasting structure of the saphenous vein and internal mammary artery used as coronary bypass vessels. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 557-67.
- Chen AH, Nakao T, Brodman RF, et al. Early postoperative angiographic assessment of radial artery grafts used for coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1208-12.
- Meng X, Mavromatis K, Galis ZS. Mechanical stretching of human saphenous vein grafts induces expression and activation of matrix-degrading enzymes associated with vascular tissue injury and repair. *Exp Mol Pathol* 1999; 66: 227-37.
- Southgate KM, Mehta D, Izzat MB, Newby AC, Angelini GD. Increased secretion of basement-degrading metalloproteinases in pig saphenous vein into carotid artery interposition grafts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1640-9.
- George SJ, Baker AH, Angelini GD, Newby AC. Gene transfer of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 inhibits metalloproteinase activity and neointima formation in human saphenous veins. *Gene Ther* 1998; 5: 1552-60.
- George SJ, Lloyd CT, Angelini GD, Newby AC, Baker AH. Inhibition of late vein graft neointima formation in human and porcine models by adenovirus-mediated overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Circulation* 2000; 101: 296-304.
- Porter KE, Loftus IM, Peterson M, Bell PR, London NJM, Thompson MM. Marimastat inhibits neointimal thickening in a model of human vein graft stenosis. *Br J Surg* 1998; 85: 1373-7.
- Galea J, Armstrong J, Francis SE, Cooper G, Crossman DC, Holt CM. Alterations in *c-fos* expression, cell proliferation and apoptosis in pressure distended human saphenous vein. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 436-48.
- Mannion JD, Ormont ML, Magno MG, O'Brien JE, Shi Y, Zalewski A. Sustained reduction of neointima with c-myc antisense oligonucleotides in saphenous vein grafts. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1948-52.
- Cable DG, Cacciotolo JA, Caplice N, et al. The role of gene therapy for intimal hyperplasia of bypass grafts. *Circulation* 1999; 100: II392-II6.
- Vural KM, Oz MC, Liao H, Batirel HF, Pinsky DJ. Membrane stabilization in harvested vein graft storage: effects on adhesion molecule expression and nitric oxide synthesis. *Eur J Cardiothorac* 1999; 16: 150-5.
- Cherian SM, Bobryshev YV, Inder SJ, Lord RS, Reddi KH, Farnsworth AE et al. Involvement of dendritic cells in long-term aortocoronary saphenous vein bypass graft failure. *Cardiovasc Surg* 1999; 7: 508-18.
- Westerband A, Mills JL, Hunter GC, Gentile AT, Ihnat D, Heimark RL. Topography of cell replication in human vein graft stenoses. *Circulation* 1998; 98: II325-II30.
- Dobrin PB. Mechanical factors associated with the development of intimal and medial thickening in vein grafts subjected to arterial pressure. A model of arteries exposed to hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 38-43.
- Kockx MM, Cambier BA, Bortier HE, De Meyer GRY, Van Cauwelaert PA. The modulation of smooth muscle cell phenotype is an early event in human aorto-coronary saphenous vein grafts. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992; 420: 155-62.
- Kockx MM, Cambier BA, Bortier HE, et al. Foam cell replication and smooth muscle cell apoptosis in human saphenous vein grafts. *Histopathology* 1994; 25: 365-71.
- Garratt KN, Edwards WD, Kaufmann UP, Vlietstra RE,

- Holmes DR. Differential histopathology of primary atherosclerotic and restenotic lesions in coronary arteries and saphenous vein bypass grafts: analysis of tissue obtained from 73 patients by directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 442-8.
30. Nikol S, Huehns TY, Weir L, Wight TN, Höfling B. Restenosis in human vein bypass grafts. *Atherosclerosis* 1998; 139: 31-9.
  31. Powell JT, Gosling M. Molecular and cellular changes in vein grafts: influence of pulsatile stretch. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 453-8.
  32. Grondin CM, Campeau L, Thornton JC, Engle JC, Cross FS, Schreiber H. Coronary artery bypass grafting with saphenous vein. *Circulation* 1989; 76: 124-9.
  33. Manninen HI, Jaakkola P, Suhonen M, Rehnberg S, Vuorenniemi R, Matsi PJ. Angiographic predictors of graft patency and disease progression after coronary artery bypass grafting with arterial and venous grafts. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1289-94.
  34. Alderman EL, Levy JH, Rich JB, et al. Analysis of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter aprotinin graft patency experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 716-30.
  35. Gutstein WH. Vasospasm, vascular injury, and atherogenesis: A perspective. *Hum Pathol* 1999; 30: 365-71.
  36. Rinaldi G, Navia D, Vaccarino G, Segura E, Albertal J. Vasodilatadores en arterias radiales humanas. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 420-6.
  37. Borcherding SM, Meeves SG, Klutman EN, Howard PA. Calcium channel antagonists for prevention of atherosclerosis. *Ann Pharmacoter* 1993; 27: 61-7.
  38. Milesi V, Rebolledo A, Ayala Paredes F, et al. Mechanical properties of human saphenous veins from normotensive and hypertensive patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 455-61.
  39. Cingolani HE, Pérez NG, Camilión de Hurtado MC. De qué es culpable el intercambiador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> en cardiología. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 709-21.
  40. Rudner XL, Berkowitz DE, Booth JV, et al. Subtype specific regulation of human vascular  $\alpha_1$ -adrenergic receptors by vessel bed and age. *Circulation* 1999; 100: 2336-43.
  41. Fabi F, Argiolas L, Chiavarelli M, Del Basso P. Nitric oxide-dependent and -independent modulation of sympathetic vasoconstriction in the human saphenous vein. *Eur J Pharmacol* 1996; 309: 41-50.
  42. Fabi F, Argiolas L, Ruvoilo G, del Basso P. Neuropeptide Y-induced potentiation of noradrenergic vasoconstriction in the human saphenous vein: involvement of endothelium generated thromboxane. *Br J Pharmacol* 1998; 124: 101-10.
  43. Cario-Toumaniantz C, Loirand G, Ladoux A, Pacaud P. P2X<sub>7</sub> receptor activation-induced contraction and lysis in human saphenous vein smooth muscle. *Circ Res* 1998; 83: 196-203.
  44. Mizuno KS, Nimura S, Tani SM, Haga H, Inagami T, Fukuchii S. Direct proof of local generation and release of angiotensin II in peripheral vascular tissue. *Am J Hypertens* 1991; 4: 67S-72S.
  45. Feenstra Q-L, Pfaffendorf M, Eijnsman L, van Zwielen PA. Comparative vasoconstrictor effects of angiotensin II, III, and IV in human isolated saphenous vein. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29: 451-6.
  46. Stanke F, Devillier P, Bréant D, et al. Frusemide inhibits angiotensin II-induced contraction on human vascular smooth muscle. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 571-5.
  47. Tripodi F, Stanke-Labesque F, Devillier P, Chavanon O, Sessa C, Bessard G. Antagonistic effects of losartan on thromboxane A<sub>2</sub>-receptors in human isolated gastroepiploic artery and saphenous vein. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 734-40.
  48. Ergul A, Shoemaker K, Puett D, Tackett RL. Gender differences in the expression of endothelin receptors in human saphenous veins *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 511-7.
  49. Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin receptor expression and pharmacology in human saphenous vein graft. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 443-50.
  50. Cracowski JL, Stanke-Labesque F, Sessa C, Hunt M, Chavanon O, Bessard G. Functional comparison of the human isolated femoral artery, internal mammary artery, gastroepiploic artery, and human saphenous vein. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 770-6.
  51. Lüscher TF, Yang Z, Tschusi M, von Segesser L, Stulz P, Boulanger Ch, et al. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ Res* 1990; 66: 1088-94.
  52. Aldasoro M, Medina P, Vila JM, Otero E, Martínez-León JB, Lluch S. Endothelium-dependent relaxation of human saphenous veins in response to vasopressin and desmopressin. *J Vasc Surg* 1997; 25: 696-703.
  53. He G-W, Rosenfeldt FL, Angus JA. Pharmacological relaxations of the saphenous vein during harvesting for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1210-7.
  54. Yang ZH, Diederich D, Schneider K, et al. Endothelium-derived relaxing factor and protection against contractions induced by histamine and serotonin in the human internal mammary artery and in the saphenous vein. *Circulation* 1989; 80: 1041-8.
  55. Zhao L, Tackett RL. Oxidized low-density lipoprotein inhibits acetylcholine-induced vasorelaxation and increases 5-HT-induced vasoconstriction in isolated human saphenous vein. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284: 637-43.
  56. Milesi MA, Aiello EA, Rebolledo A, Gómez Alvis A, Grassi de Gende AO. Role of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> current in the maintenance of resting membrane potential of isolated human saphenous vein smooth muscle cells. *Eur J Physiol* 1999; 437: 455-61.
  57. Gómez Alvis A, Rebolledo A, Milesi V, Rinaldi G, Grassi A. The antineoplastic agent paclitaxel (Taxol) increases contractile activity in human saphenous veins and mammary arteries. *Cancer Investig* 2000; 18: 327-35.
  58. Lüscher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, von Segesser L et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 1988; 319: 462-7.
  59. Shapira OM, Xu A, Aldea GS, Vita JA, Shemin RJ, Keaney JF. Enhanced nitric oxide-mediated vascular relaxation in radial artery compared with internal mammary artery or saphenous vein. *Circulation* 1999; 100: II322-7.
  60. Pearson PJ, Evora PRB, Discigil B, Schaff HV. Hypoxia increases vasodilator release from internal mammary artery and saphenous vein grafts. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1220-5.
  61. Zhang LM, Castresana MR, McDonald MH, Johnson JH, Newman WH. Response of human artery, vein, and cultured smooth muscle cells to atrial and C-type natriuretic peptides. *Crit Care Med* 1996; 24: 306-10.
  62. Ochiai M, Ohno M, Taguchi J, et al. Responses of human gastroepiploic arteries to vasoactive substances: Comparison with responses of internal mammary arteries and saphenous veins. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 453-8.
  63. Chaikhouni A, Crawford FA, Kochel PJ, Olanoff LS,

- Halushka PV. Human mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 88-91.
64. Oku T, Yamane S, Suma H, et al. Comparison of prostacyclin production of human gastroepiploic artery and saphenous vein. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 767-70.
65. Archer SL, Weir EK. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charibdotxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7583-7.
66. Bychkov R, Gollasch M, Steinke T, Ried Ch, Luft FC, Haller H. Calcium-activated potassium channels and nitrate-induced vasodilation in human coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 293-6.
67. Zhang H, Li P, Almassi H, Nicolosi A, Olinger GN, Rusch NJ. Single-channel and functional characteristics of a  $K_{Ca}$  channel in vascular muscle membranes of human saphenous veins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 611-7.
68. Szentiványi M, Bérczi V, Hüttl T, Reneman RS, Monos E. Venous myogenic tone and its regulation through  $K^+$  channels depends on chronic intravascular pressure. *Circ Res* 1997; 81: 988-95.
69. Soares de Moura R, Jasbik W. Actions of cromakalim in isolated human saphenous vein. *Hypertension* 1992; 19: 1121-4.
70. Edwards G, Dora KA, Gardener MJ, Garland CJ, Weston AH.  $K^+$  is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature* 1998; 396: 269-72.
71. Yang J-A, He G-W. Surgical preparation abolishes endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated hyperpolarization in the human saphenous vein. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 429-33.

-----

### Le malade imaginaire

*The great French dramatist Molière (1622-73) was confirmed hypochondriac as well as being a writer of genius and a talented actor. It was his habit to take the leading part in each of his major dramatic productions(...). Molière never missed an opportunity to attack members of the medical profession. Le malade imaginaire was one of his most entertaining pieces and his most savage attack on the doctors. Molière had been having chest pains and was convinced that he was having a heart attack. Although very worried about himself, he insisted on going on stage(...). As he staggered off the stage he felt terrible and was barely able to make his way home. Irony followed him to the last. There was nothing wrong with Molière's heart, as was soon to become apparent. That evening he began to cough blood and the flow of blood from his mouth rapidly increased to a severe hemorrhage. This became so severe that he was unable to breathe and he died from suffocation. The cause of his death remains obscure. Today, the most likely diagnosis would be cancer of the lung. Or Molière may have had tuberculosis or an aneurysm of a large artery that burst? He was said to have "consumption" but it would be unusual for tuberculosis to bring about death in this way. Whatever the cause, there is no possibility that any form of medical treatment could have been of any avail. Judging by the results, Molière was entirely justified in his opinion of the doctors.*

### El enfermo imaginario

El gran autor dramático Molière (1622-73) era un hipocondríaco confirmado, además de un escritor de genio y un actor talentoso. Era su hábito actuar en un rol principal en sus producciones dramáticas más importantes. Molière nunca perdía la oportunidad de atacar a los miembros de la profesión médica. *Le malade imaginaire* fue una de sus piezas más entretenidas y su más salvaje ataque a los médicos. Molière había tenido dolores de pecho y estaba convencido que eran debidos a un ataque cardíaco. Aunque muy preocupado por su salud, insistió en actuar en la obra. Al abandonar tambaleándose la escena se sentía muy mal y apenas fue capaz de volver a su casa. La ironía lo siguió hasta el final. No era el corazón lo que le fallaba, como pronto se pudo ver. Esa noche comenzó a toser con sangre y el flujo de sangre de su boca aumentó rápidamente hasta una grave hemorragia, que se agravó hasta impedirle respirar, y murió asfixiado. La causa de su muerte permanece oscura. Actualmente, el diagnóstico más probable sería cáncer pulmonar. ¿O podría haber sido tuberculosis o un aneurisma de una gran arteria que explotó? Se le dijo que tenía "consumción" pero habría sido raro que una tuberculosis llevara a la muerte en esa forma. Cualquiera haya sido la causa, ningún tratamiento médico hubiera resultado útil. Juzgando por los resultados, Molière estaba enteramente justificado en su opinión sobre los médicos.