



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Colegio de Ciencias y Humanidades  
Unidad Académica de los Ciclos Profesionales y Posgrado  
Instituto de Investigaciones Biomédicas

EFFECTOS DE ALGUNOS FARMACOS  
ANTIANGINOSOS EN EL PREPARADO  
MODIFICADO DE STARLING

T E S I S

Que para optar por el título de  
MAESTRO EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

p r e s e n t a

EDUARDO MARCOS SALINAS STEFANON

México, D. F. 1987

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

Resumen	4
Organización de la Tesis	5
I. Introducción	6
A. Objetivos	7
B. Hipótesis	7
II. Conceptos actuales sobre la fisiología de la circulación coronaria	9
A. Anatomía	
1. Arteria coronaria izquierda	10
2. Arteria coronaria derecha	11
3. Sistema venoso coronario	11
4. Capilares	11
B. Factores que modifican el flujo coronario	
1. Presión de perfusión	12
2. Presión auricular derecha	12
3. Resistencias	
a. Factores vasculares	14
b. Factores extravasculares	
1. Presión intramural	15
2. Presión intracavitaria	16
C. Autoregulación	17
1. Teoría miogénica	19
2. Teoría metabólica	19
3. Teoría nerviosa	23
D. Factores que determinan el consumo de oxígeno miocárdico	24
III. Cardiopatía isquémica.	25
A. Cardiopatía isquémica aguda	
1. Características clínicas	28
2. Fisiopatología	29
3. Tratamiento	30
B. Cardiopatía isquémica crónica	
1. Angor pectoris	32
2. Angina inestable	35
3. Angina variante o de Prinzmetal	36
IV. Modalidades recientes de la terapia antianginosa:	
Antagonistas del canal lento	
1. Antecedentes electrofisiológicos	38
2. Tipos de antagonistas	39

V. Estudio experimental	40
A. Antecedentes	43
B. Metodos	48
C. Resultados	58
D. Discusión	64
E. Conclusiones	

VI. Bibliografía	66
------------------	----

### PREFACIO

La farmacología cardiovascular se encuentra ahora, con una gran disposición de nuevas sustancias, que se ofrecen al médico para su aplicación clínica. Dentro de estas sustancias, llaman la atención las desarrolladas para paliar los efectos provocados por la isquemia cardiaca. Esta tesis trata de resolver un problema que se encuentra frecuentemente en el hombre: el angor pectoris. Esta patología que fue descrita hace más de dos siglos por un médico inglés, Haberdén y que desde entonces ha sido motivo de una gran cantidad de estudios, no ha podido ser erradicada.

Es bien conocido que el desarrollo farmacológico otorga nuevas posibilidades al estudio de procesos fisiológicos y el científico cuenta con un arsenal más para sus estudios en los seres vivos. Este trabajo analiza la fisiología y la fisiopatología de la circulación coronaria así como algunas de las sustancias que se han empleado para modificar el riego sanguíneo bajo condiciones que le son adversas al corazón. En la primera parte se analizan los antecedentes y los conceptos actuales que se tienen de la circulación e insuficiencia coronaria, para proseguir con el diseño experimental empleado; éste consiste en el preparado cardiopulmonar de Starling y modificado posteriormente por Simman y Favaz (1968). Este preparado nos permite examinar casi en su totalidad el funcionamiento de la circulación coronaria. Posteriormente, se analizan los resultados experimentales y se discuten, para finalizar con las conclusiones.

Es importante hacer énfasis que este estudio no podría llevarse a cabo sin condiciones académicas y experimentales óptimas como las que me fueron ofrecidas en el Instituto Nacional de Cardiología, a través del director de investigación, Dr. Emilio Kabela y de la D. en C. Laura Bárcenas que con la suficiente paciencia, discutieron y analizaron este trabajo. También quisiera agradecer a mis compañeros de trabajo su ayuda inestimable para el presente estudio. Mi agradecimiento al D. en C. Rubén Budelli por la lectura crítica de este manuscrito, así como a mi esposa Ana María Márquez, por su comprensión y apoyo infinito para la realización de esta tesis.

RESUMEN.

En el presente trabajo se revisan la fisiología y fisiopatología de la cardiopatía isquémica y se estudian las alternativas terapéuticas para esta patología. En la actualidad no se cuenta con evidencia experimental sólida acerca de los efectos de algunos fármacos empleados recientemente para el tratamiento de la insuficiencia coronaria. En este estudio experimental se analizan los efectos de dos fármacos inhibidores del canal lento de las células excitables, que se han propuesto como una alternativa terapéutica para los sujetos que sufren de esta patología. Sin embargo, hasta este momento no se cuenta con la evidencia experimental sólida sobre sus efectos en preparaciones "in-vivo". Con este objeto se empleó el preparado de corazón-pulmón de Starling modificado; que permite la cuantificación de la contractilidad cardíaca, el consumo de oxígeno y el flujo coronario. En este trabajo se reportan los resultados de 7 grupos experimentales. Tres grupos fueron tratados con nifedipina, a las siguientes dosis: 5 mcg (n= 11), 10 mcg. (n= 9) y 25 mcg. (n= 11) Otros tres con verapamil: 50 mcg. (n= 7), 100 mcg. (n= 9) y 200 mcg. (n= 8). Otro grupo experimental sirvió como control (n= 10). Todas las dosis mencionadas fueron elegidas de acuerdo a las concentraciones plasmáticas que se han reportado en enfermos tratados con estos fármacos. En relación a los efectos de la nifedipina se determinó que: 1. La nifedipina no afecta la contractilidad cardíaca. 2. Aumenta el flujo coronario significativamente (  $p < 0.001$ ). 3. Disminuye el consumo de oxígeno ( $p < 0.001$ ) con las primeras dos dosis; con la tercera esta significancia es menor ( $p < 0.01$ ). Para el verapamil: 1. Afecta la contractilidad significativamente ( $p < 0.001$ ). 2. No aumenta el flujo coronario. 3. Aumenta el consumo de oxígeno del corazón ( $p < 0.001$ ). Se concluye que los dos inhibidores del canal lento del calcio tienen efectos muy distintos sobre el preparado y podrían estar relacionados con los probables efectos de la nifedipina sobre el músculo liso y el metabolismo cardíaco.

## . ORGANIZACION DE LA TESIS.

Esta tesis esta organizada de tal manera que primero se planteen los objetivos y la hipótesis, para después revisar los conceptos actuales de la fisiología y fisiopatología de la circulación coronaria y los factores intrínsecos y extrínsecos que modifican el flujo coronario y su autorregulación. Posteriormente, analizaremos la fisiopatología de las diversas modalidades de la insuficiencia coronaria, así como sus características clínicas. Finalmente en esta primera parte, se discuten algunas características de los fármacos con actividad antianginosa, particularmente el propranolol, un agente bloqueador de los receptores beta-adrenérgicos y el verapamil y la nifedipina, fármacos inhibidores de la corriente lenta de entrada. En la segunda parte se discute el método empleado; se describe el protocolo experimental; se presentan y analizan los resultados, análisis de éstos y finalmente se extraen las conclusiones relevantes.

## I. INTRODUCCION

Desde que Haberdern en 1876 describió la entidad patológica conocida como angina de pecho ("angor pectoris"), pasaron más de 100 años durante los cuales la terapéutica de esta patología permaneció casi sin alteraciones. La angina de pecho es el resultado de una insuficiencia coronaria y se caracteriza por un desequilibrio entre la relación demanda-aporte de oxígeno al tejido miocárdico (Pitt y col., 1969, Berne, 1960, Katz, 1978, Zingone y col., 1984, Bertrand y col., 1983).

El angor pectoris es el síndrome asociado con la enfermedad isquémica del corazón que se presenta con mayor frecuencia y durante los últimos años se han intensificado las investigaciones sobre los fármacos que pueden ser de utilidad en su terapéutica (Meyer, 1983, Bertrand y col., 1983).

En las últimas décadas se han introducido algunos grupos de medicamentos con características específicas para el tratamiento del angor pectoris. De éstos, los más importantes son: los bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos (Powell y Slater, 1958) y los inhibidores de la corriente lenta de las células excitables (Fleckenstein, 1977).



## A. OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es el de analizar algunas de las características que presentan algunos fármacos empleados actualmente en la terapia de la insuficiencia coronaria en el preparado modificado de Starling.

## B. HIPOTESIS

Se ha propuesto que el empleo de algunos fármacos antianginosos y en especial los inhibidores del canal lento de calcio, pueden ser de utilidad en el tratamiento de la insuficiencia coronaria (Milner y Parmley, 1984, Ambroso y col., 1984, Shwartz y Triguie, 1984). El mecanismo de acción de estos fármacos se está estudiando intensamente (Meyer, 1983, Opie, 1984). Está claro, que una parte del efecto de estos agentes es secundario a sus acciones hemodinámicas periféricas, las que resultan de una disminución tanto de la precarga como en la postcarga. Estos cambios disminuyen la tensión sobre las paredes ventriculares y así, reducen el consumo de oxígeno del corazón. Se ha sugerido que a pesar de los efectos hemodinámicos de estos compuestos los

cambios que se observan no son de la suficiente magnitud como para explicar los efectos terapéuticos de estos agentes. Se propone que el otro componente del efecto antianginoso de estos medicamentos podría estar relacionado con un efecto modificador del metabolismo cardíaco ya que por una parte, afectan el flujo coronario, actuando sobre la musculatura lisa de los vasos coronarios (Elirhodit y col., 1980) y por otra, aparentemente, disminuyen la demanda de oxígeno de los miocitos cardíacos (Simman y Fawaz, 1980). Sin embargo, hasta la fecha, no se cuenta con estudios experimentales sólidos sobre los efectos de estos agentes en preparaciones "in vivo".

Para estos estudios se ha elegido el modelo de Starling modificado que permite estudiar simultáneamente la contractilidad cardíaca, el consumo de oxígeno y el flujo coronario del corazón (Jerusalem y Starling, 1910).

## II. CONCEPTOS ACTUALES SOBRE LA FISILOGIA DE LA CIRCULACION CORONARIA

### A. ANATOMIA

En el corazón humano, las dos arterias coronarias (derecha e izquierda) nacen de la arteria aorta, por arriba de la válvula aórtica, en el seno de Valsalva.

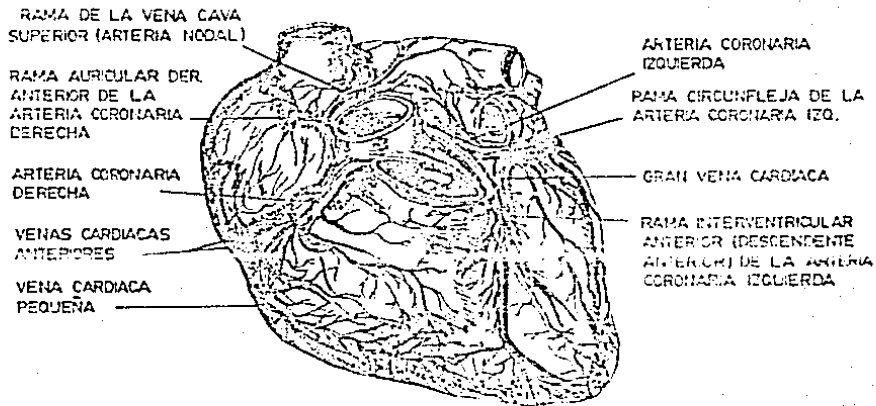


Figura 2. Anatomía del árbol coronario. En este diagrama se muestra la circulación arterial (en blanco) y la circulación venosa (en negro). Vista Posterior.

### 1. Arteria coronaria izquierda.

Esta arteria corre hacia abajo y a la izquierda por el surco interventricular, entre la arteria pulmonar y la orejuela izquierda. Se divide en una rama llamada circunfleja, con longitud variable que oscila entre 2 y 40 mm, y en una rama descendente anterior que corre a lo largo del surco interventricular para llegar al ápex y perfundirlo junto con el músculo ventricular adyacente, derecho e izquierdo y parte del septum (Fig.1).

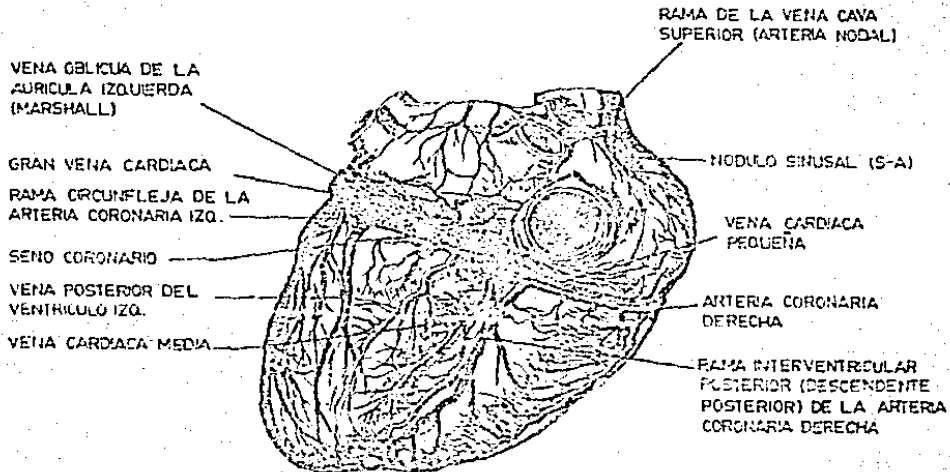


Figura 1. Anatomía del árbol coronario, que muestra de manera esquemática, la circulación arterial (en blanco y venosa (en negro). Vista anterior.)

## 2. Arteria coronaria derecha.

Inmediatamente después de su origen esta arteria corre hacia el margen derecho del corazón. Termina por debajo del surco ventricular posterior, dando origen en este punto, a una arteria que desciende por la pared posterior del corazón (Fig. 2).

## 3. Sistema venoso coronario.

El drenaje venoso del ventrículo izquierdo se inicia en la vena interventricular que corre paralela a la arteria descendente anterior izquierda. Al nivel de la bifurcación del tronco principal de la coronaria izquierda, la vena interventricular corre paralela a la arteria circunfleja por el surco aurículoventricular.

## 4. Capilares.

Los corazones normales humanos, tienen una densidad capilar de aproximadamente de 3300 por mm<sup>2</sup> (Wearn, 1940). Existe aproximadamente un capilar por cada fibra muscular (Palade, 1961). En los estudios de cortes seccionales, se ha observado que existe una distancia intercapilar de aproximadamente 17-20  $\mu$ m (Forbes y col., 1977); tomando la superficie de área seccional, los capilares miocárdicos son 15 veces más efectivos que los capilares del músculo

esquelético, para el intercambio de pequeñas partículas (Domenech y col., 1949). El área de difusión capilar en el hombre, es de aproximadamente 1184 cm<sup>2</sup>. Algunos autores como Greg y col., (1945) y Berne (1980), han sugerido que no todos los capilares funcionan permanentemente y que bajo ciertas circunstancias éstos se abren para permitir un intercambio gaseoso más eficaz.

#### B. FACTORES QUE MODIFICAN EL FLUJO CORONARIO

1. Presión de Perfusión: La presión de perfusión en corazones normales está determinada por el gradiente de presión entre la arteria aorta y la presión de la aurícula derecha. Esta presión determina la presión de llenado de las coronarias. Por lo tanto, las modificaciones de la presión aórtica también modifican el flujo coronario. En condiciones normales el flujo coronario casi no varía entre rangos muy amplios de presión arterial (80-180 mmHg); sin embargo, cuando la presión aórtica sale de este rango, la perfusión coronaria varía de forma lineal.

2. Presión Auricular Derecha: La presión de la aurícula derecha, generalmente se mantiene muy baja, comparada con la cabeza de presión en las arterias coronarias; ésto

permite, como ya lo mencionamos, que la presión de perfusión se mantenga en un rango muy estable. Si aumenta la presión en la aurícula derecha el gradiente de presión de perfusión disminuye.

### 3. Resistencias:

a. Resistencia vascular: En el corazón, como en todos los órganos de los mamíferos, la cantidad de sangre que llega a ellos está determinada por la resistencia del vaso para conducir la sangre y por la viscosidad de la sangre. Esta relación sigue a la ecuación de Poiseuille para flujo laminar en tubos rígidos.

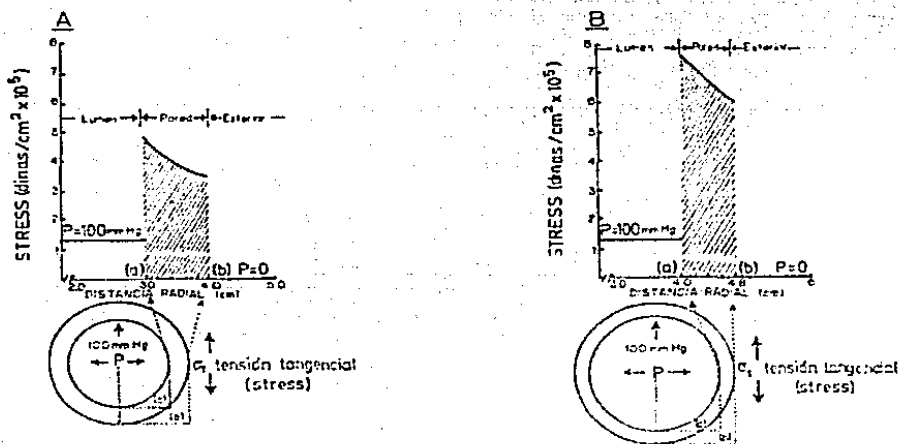


Figura 3. Esquema que muestra la relación entre la presión ejercida sobre la pared de un cilindro, la cual está sometida a una presión de 100 mmHg (A) y el mismo cilindro en la parte (B), el cual se encuentra "dilatado", la tensión de la pared en este último se ha incrementado. (tomado de Feigl, E.O., 1974)

$$\text{Flujo} = \frac{(P_1 - P_2)r^4}{8ln}$$

Donde P1 y P2 son el gradiente de presión; r es el radio; l es la longitud del vaso y n la viscosidad del líquido. Teniendo en cuenta que el sistema vascular es elástico, ramificado y varía constantemente su diámetro,

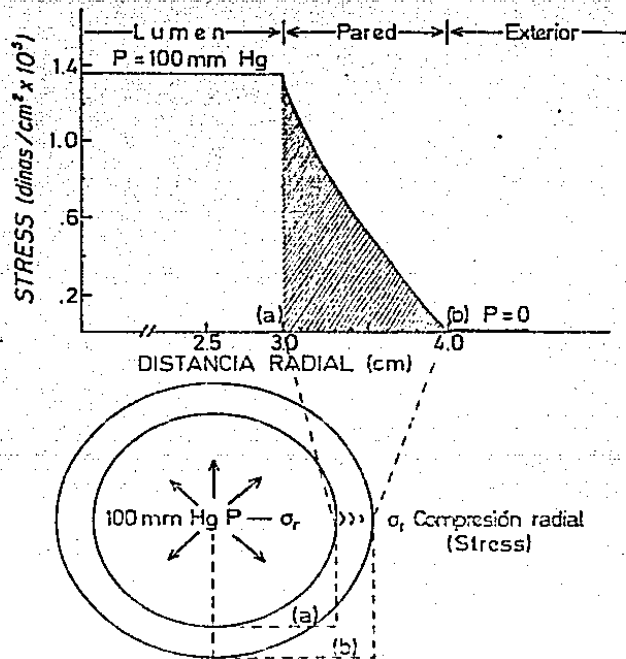


Figura 4. Tensión calculada en dirección radial de un cilindro con un radio interno de 3 cm y un diámetro externo de 4 cm. La presión dentro del cilindro es de 100 mmHg. y por fuera de 0. (Cusado de Feigl, E.O., 1974).



la ecuación antes mencionada nos proporciona bastante información. En general, en el corazón la viscosidad, la presión y la longitud permanecen constantes; por lo cual, el factor más importante que determina las variaciones de la resistencia de los vasos coronarios es su diámetro (García-Ramos y col., 1950). (Fig. 3 y Fig. 4).

#### b. Factores Extravasculares:

1. **Presión Intramural:** La resistencia de los vasos intramurales está determinada por la fuerza contractil del corazón (Brutsaert y col., 1990).

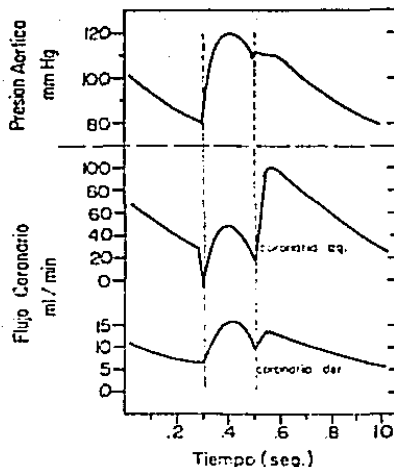


Figura 5. Diagrama que muestra el registro poligráfico de la presión aórtica (arriba), y los flujos coronarios izquierdo (medio), y derecho (inferior). Note la relación distinta de flujos en el tiempo. (Ver texto). (Modificado de Barce y Levy, 1977).

Durante la sístole ventricular las fibras miocárdicas comprimen los vasos coronarios, provocando una disminución en el diámetro de éstos, por lo tanto el flujo sanguíneo disminuye de manera importante. Como se puede apreciar en la figura 5, el flujo sanguíneo coronario es mucho más abundante durante la diástole (relajación) cardiaca. Durante el ciclo cardiaco existe una relación de flujo distinto para cada coronaria. La coronaria derecha tiene su máximo flujo durante la sístole, debido a la menor tensión a la que está sometida esta pared y siendo por lo tanto, el calibre de los vasos poco afectado. La izquierda, en contraste, alcanza un flujo máximo durante la diástole, cuando la pared ventricular izquierda se encuentra relajada (Sabiston y Gregg, 1957, Kirk y Honing, 1964, Moir, 1972, Berne, 1980).

2. Presión Intracavitaria: La presión intracavitaria, genera un aumento en la resistencia al flujo coronario, ya que va a determinar el gradiente de presión entre el endocardio y el subendocardio (Moir, 1972). Como se puede apreciar en la figura 4, los gradientes de presión generados durante el ciclo cardiaco determinan la presión epi-subendocárdica. Es muy probable que durante la sístole, el flujo sanguíneo subendocárdico se interrumpa casi en la totalidad, generando un efecto de rebote vasodilatador.

Durante la diástole el gradiente de presión de la arteria aorta hacia las coronarias es de 90 mmHg, lo cual hace que el llenado coronario en este período de tiempo sea muy abundante (Moir, 1972, Barry y Proctor, 1974).

### C. AUTORREGULACION

Como hemos venido señalando, el corazón posee características propias en cuanto a su función y mantenimiento fisiológico. Una de estas características es la autorregulación del flujo coronario. Se entiende por autorregulación coronaria el mantenimiento de un flujo constante de sangre hacia el corazón sin importar los cambios en la presión arterial. En el corazón, este comportamiento se pierde por debajo de 60 mmHg y por arriba de 180 mmHg; por fuera de estos dos extremos, las curvas de presión versus flujo coronario se relacionan de manera lineal (Feigl, 1984).

Este margen tan amplio de presiones donde está presente la autorregulación, permite al corazón tener un aporte constante de flujo. Hay que señalar que esta propiedad, como su nombre lo indica, es independiente de cualquier

Intervención externa al corazón, es decir, depende totalmente de mecanismos intrínsecos (Berne, 1958, 1964, 1980). Desde principios de siglo, Evans y Hatzouka (1910) y, poco tiempo después Hilton y Eicholtz (1925), habían postulado que el flujo sanguíneo coronario dependía del estado metabólico del corazón. Actualmente este concepto ha sido corroborado y se ha podido demostrar que a mayor trabajo cardíaco, mayor flujo coronario y viceversa (Berne, 1964, 1980, Folkow y Neil, 1971, Bott y col., 1984).

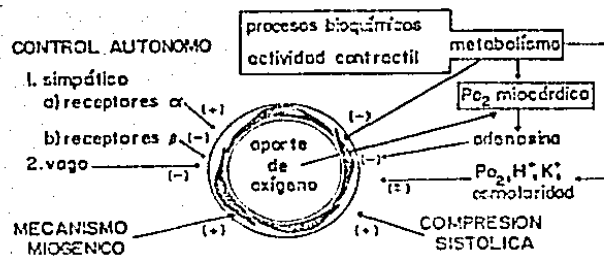


Figura 6. Diagrama que muestra las influencias a las que está sometido un vaso sanguíneo coronario. (-) = vasodilatación. (+) = vasoconstricción. (Modificado de Berne y Rubio, 1977).

El mecanismo de la autorregulación coronaria es muy complejo y probablemente incluye varios procesos. Sin embargo, parece claro que ninguno de ellos puede, por sí solo explicar este fenómeno.

### 1. Teoría Micaénica.

Esta teoría fué propuesta originalmente por Bayliss en 1902. Este investigador observó que cuando un trozo de arteria era dilatada, ésta respondía contrayéndose. Esta hipótesis trasladada a las arterias coronarias se explicaría de la siguiente manera: cuando aumenta la presión de perfusión se dilata el músculo liso arterial el que entonces reacciona contrayéndose y por lo tanto reduce el flujo coronario. Folkow y Neil (1971), demostraron que este principio actuaba en numerosos lechos vasculares, incluyendo el coronario.

### 2. Teoría Metabólica.

Como ya se mencionó, uno de los principales factores que regulan la circulación coronaria es el estado metabólico del corazón. La relación entre el estado metabólico y el flujo coronario durante muchas décadas era desconocido. A lo largo de los últimos años se ha propuesto a varios metabolitos como eslabones entre el trabajo cardíaco y el flujo coronario. Uno de los que se ha mencionado con mayor insistencia es el oxígeno (Rubio y Berne, 1969): cuanto mayor es el consumo de oxígeno, mayor es el flujo

coronario. Como es bien sabido, diversas situaciones que aumentan el consumo de oxígeno (aumento de la contractilidad, aumento del trabajo, etc.) producen cambios paralelos en el flujo coronario. Hilton y Eicholtz (1925), fueron los primeros en proponer que el oxígeno era el regulador metabólico más importante en la circulación coronaria. En sus experimentos observaron que al disminuir el aporte de oxígeno de la sangre arterial, el flujo coronario aumentaba considerablemente. Estos autores también demostraron que el bióxido de carbono y el ácido láctico ejercen muy poco efecto sobre el flujo coronario.

**Adenosina:** Desde los trabajos de McKenzie en 1927, en los cuales mencionaba que los productos de degradación del adenosín trifosfato (ATP), pudieran funcionar como vasodilatadores de los vasos coronarios, se han estudiado algunos de sus metabolitos. Actualmente, es bien conocida la potente acción vasodilatadora del ATP sobre el lecho vascular coronario (Berne, 1930). Casi todos los metabolitos del ATP poseen esta acción vasodilatadora, pero sólo uno de ellos puede difundir fuera de la célula: la adenosina. La adenosina es formada por la desfosforilación del AMP y difunde libremente hacia afuera de la célula, lo cual permite que alcance fácilmente los capilares coronarios. La relajación que este agente produce sobre el músculo liso

vesicular dilata las arterias coronarias aumentando así el flujo coronario y por lo tanto el aporte de oxígeno. Al aumentar el oxígeno disponible, aumenta la fosforilación oxidativa y disminuye la producción de adenosina (Berne, 1980). Este mecanismo de retroalimentación pudiera ser el enlace entre el estado metabólico y el flujo coronario.

Como puede verse en la figura 7, (diagrama que muestra de forma esquemática las vías metabólicas que sigue el ATP) se contempla un posible receptor para la adenosina, que ha sido propuesto por Burnstock y col., (1983). Además de los datos ya relatados, existe evidencia experimental que muestra una relación lineal entre la producción de adenosina y el flujo coronario (McKenzie y col., 1980). McKenzie realizó una serie de experimentos en perros conscientes a los que había insertado una cánula en el espacio pericárdico por la que extraía muestras de líquido pericárdico y determinaba el contenido de adenosina de éste, tanto en condiciones control como en situaciones de aumento de trabajo. Sus resultados muestran un aumento del flujo coronario paralelo al trabajo realizado y a la producción de adenosina del corazón (McKenzie y col., 1980).

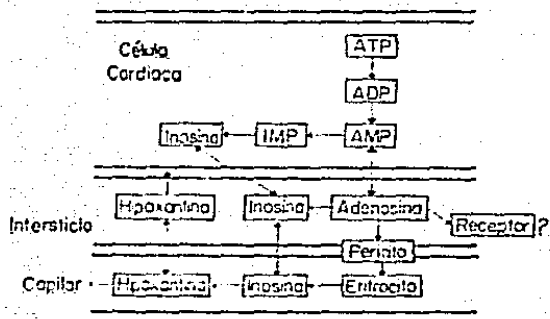


Figura 7. Esquema que muestra parte del metabolismo que seguiría el adenosín trifosfato (ATP), para formar adenosina. La adenosina posiblemente se uniría a un receptor y como efecto provocaría la dilatación del vaso. (Ver texto). (Modificado de Berne y Rubio, 1979).

Resumiendo lo anterior, en la actualidad se propone que la adenosina llena los requisitos para ser aceptada como el regulador metabólico del flujo coronario. Las bases en las que se apoya esta propuesta, incluyen que la adenosina es un potente vasodilatador, sigue un camino metabólico fisiológico, difunde fácilmente a través de las membranas celulares, aumenta su producción cada vez que se requiere de una mayor necesidad de oxígeno por las células cardíacas, se inactiva rápidamente y por último, puede servir como mediador de otros procesos metabólicos que coadyuvan a controlar el flujo sanguíneo coronario (Fig.7)



### 2. Terapia Nerviosa.

El sistema nervioso autónomo no parece tener un papel muy importante en la regulación del flujo coronario. A pesar de que tanto el parasimpático y el simpático ejercen acciones sobre los vasos coronarios, los cambios que producen son discretos y fugaces por lo que los mecanismos de autorregulación enmascaran casi por completo los efectos de la estimulación autonómica. Por esta razón, en esta sección sólo se discutirán muy brevemente algunos de estos efectos ya que no parecen ser de importancia ni en la fisiología ni en la fisiopatología de la circulación coronaria (Alquist, 1949; Berne, 1920; Berne, 1958). La estimulación de las terminaciones nerviosas del vago, en el perro, producen una vasodilatación coronaria, efecto mediado por la liberación de la acetilcolina (Feigl, 1924). En perros sin anestésico, la estimulación de los nervios del seno carotídeo produce un aumento inicial de la resistencia coronaria, seguido de una caída sostenida (Feigl, 1924). La vasoconstricción inicial parece implicar la participación de receptores alfa adrenérgicos (Berne, 1956), mientras que la vasodilatación sostenida representa una relajación mediada por los mecanismos autorregulatorios, secundaria al aumento del consumo de oxígeno que produce la estimulación de los

receptores beta del corazón y la consecuente taquicardia y aumento de la contractilidad que esta estimulación ocasiona.

#### D. FACTORES QUE DETERMINAN EL CONSUMO DE OXIGENO MIOCARDICO

El consumo de oxígeno del corazón está determinado por tres factores principales: La contractilidad del miocardio; la frecuencia cardiaca y la tensión que la sangre ejerce sobre las paredes del corazón. El tamaño del corazón y la presión que ejerce el ventrículo izquierdo, determinan la presión ejercida sobre las paredes cardiacas, que es uno de los factores primordiales en la determinación del consumo de oxígeno por el corazón (Honig y Bourdeau-Marlini, 1974). Esta tensión que se ejerce sobre las paredes cardiacas, de acuerdo a la ley de Laplace, es proporcional a la diferencia entre la presión ventricular y la pericárdica y, al tamaño del ventrículo, esto es, a mayor radio ventricular mayor presión ejercida sobre la pared. La ley de Laplace (Kirk y Honig, 1964), establece que la fuerza de la pared ( $\sigma$ ) es directamente proporcional a la presión intracavitaria (P) y al radio (r), por lo que :

$$\sigma = P \cdot r$$

Eficiencia cardíaca. Es uno de los mejores índices de los que se dispone para correlacionar el oxígeno consumido con el trabajo realizado.

$$E = W / \text{Consumo de } O_2 \times 2$$

Donde E es la eficiencia, W el trabajo realizado, y 2 es la energía equivalente de 1 ml de oxígeno consumido y expresado en Kgm. Los valores de eficiencia que se obtienen con esta ecuación son de alrededor del 10% (Coleman y col., 1969).

### III. CARDIOPATIA ISQUEMICA

La cardiopatía isquémica es el resultado de un desequilibrio entre el aporte de oxígeno al tejido miocárdico y la cantidad requerida por las células miocárdicas. La severidad del cuadro de cardiopatía isquémica depende de la cantidad de tejido expuesto a la restricción de oxígeno. Cuando sobreviene la insuficiencia,

Los miocitos cardiacos no reciben oxigenación en cantidades adecuadas y por lo tanto la función de bomba del corazón se deteriora (Katz, 1973, Koiwaya y col., 1982, Eott y col., 1984). Se sabe actualmente que existen varios factores que pueden contribuir a desarrollar esta patología, tales como la aterosclerosis del lecho coronario, émbolos, etc. (Atman y col., 1980). Cuando la cantidad de tejido involucrado en la isquemia es muy extenso, el ventrículo izquierdo puede disminuir considerablemente la fuerza contráctil necesaria para expeler la sangre al sistema arterial, por lo tanto, el corazón cae en insuficiencia cardiaca, lo que puede llevar al sujeto a la muerte (Clark y col., 1977, Katz y Toda, 1972, Zingone y col., 1984, Hollman y col., 1983).

Cuando se usan métodos invasivos (coronariografía) para analizar las posibles causas de cardiopatía isquémica, se observa que un 80% de los sujetos con insuficiencia, presentan alteraciones del árbol coronario debidas a la aterosclerosis; en el resto de los sujetos el árbol coronario es aparentemente normal (Pitt y col., 1969, Braunwald, 1971, Hollman y col., 1983).

Hasta hace unos años, se trataba de explicar el episodio de la cardiopatía isquémica argumentando que ésta era

consecuencia de un estrechamiento progresivo de la luz de los vasos por la aterosclerosis que, finalmente terminaba por cerrarse totalmente, lo cual provocaba el ataque (Yassue y col., 1976). Recientemente el grupo de L'Abbate y Masseri (1979) han demostrado en estudios experimentales "in-vivo", que en ciertas condiciones el episodio de isquemia es provocado por espasmo de alguna de las ramas coronarias. Esta forma de presentación de la isquemia pudiera explicar que algunos individuos presenten este cuadro sin tener alteraciones demostrables del árbol coronario. El mecanismo de producción de los espasmos pudiera ser un aumento de la sensibilidad de las células musculares lisas de los vasos coronarios. Este mecanismo puede coexistir con otras patologías. En un estudio realizado por Eriksson (1982) y analizado después por el grupo de Bertrand y col. (1983), se estudian dos mil sujetos con cardiopatía isquémica, y en casi la mitad de ellos, no se encuentran alteraciones demostrables del árbol vascular coronario. Los autores concluyen que probablemente en los casos "normales" la alteración pudiera ser un espasmo coronario. La cardiopatía isquémica, se clasifica desde el punto de vista clínico en dos grandes grupos:

1. cardiopatía isquémica aguda.

## 2. cardiopatía isquémica crónica.

### A. CARDIOPATIA ISQUEMICA AGUDA

La cardiopatía isquémica aguda (infarto) provoca, invariablemente, la muerte celular de la región cardiaca que se ve privada del flujo coronario en forma brusca. El daño y la extensión de la lesión dependen de la rama coronaria obstruida. La obstrucción de la arteria coronaria se debe en la gran mayoría de los casos a trombos generados por un proceso aterosclerótico y también, como lo hemos mencionado anteriormente, a un espasmo de alguna arteria coronaria (Katz y Messineo, 1981, Braunwald, 1971, Bertrand y col., 1983).

1. Características clínicas: La característica clínica principal del infarto agudo del miocardio es el dolor precordial. El dolor es de tipo punzante y/o compresivo; está localizado en la pared anterior del tórax, en la región precordial y puede irradiarse en varias direcciones, más frecuentemente hacia el hombro y mano izquierda, pero también hacia la mandíbula inferior y el hombro derecho. Su duración es mayor de 15 minutos y puede extenderse por varios días; no obstante, si bien este pléyade de síntomas

son patognomónicos del infarto cardiaco, puede existir éste sin dolor o bien, con sólo ligeras molestias (Roughgarden y Newman, 1979). El sujeto presenta en la mayoría de los casos: obnubilación, palidez acompañada por cianosis, hipotensión arterial, disnea y en no pocas ocasiones, pérdida del conocimiento. Pueden también agregarse otros signos, como la insuficiencia cardiaca, provocada en la mayoría de los casos por un infarto que comprometa una zona amplia de tejido muscular. El examen electrocardiográfico muestra una serie de alteraciones que están relacionadas con el complejo QRS (despolarización ventricular) y con la onda T (repolarización ventricular) (Bisteni, 1976), sin embargo, el tipo de lesión, registrada electrocardiográficamente, depende de la localización del infarto y de la cantidad de tejido involucrado. Los hallazgos más sobresalientes son: Ondas Q profundas, anchas y empastadas; desnivel positivo del segmento ST; e inversión de la onda T (Bisteni, 1976).

2. Fisiopatología: La fisiopatología se relaciona directamente con la perturbación del metabolismo aeróbico provocado por la interrupción del aporte de oxígeno; los efectos de esta falta de aporte a los miocitos cardiacos se manifiesta en alteraciones hemodinámicas, bioquímicas y electrofisiológicas (Katz, 1978). Los datos más interesantes

se refieren a las alteraciones electrofisiológicas de los miocitos afectados; el potencial de acción cardíaco, se altera fundamentalmente en la fase dos (meseta) y no presenta alteraciones notables en el potencial de reposo ni en la amplitud (Katz, 1978, Senges y col., 1980, Myerberg y col., 1979). Cuando la cantidad de tejido involucrado es muy grande, la función de bomba del ventrículo izquierdo está deprimida; el gasto cardíaco, el volumen latido y la presión arterial se encuentran disminuídos. Si la situación se prolonga por mucho tiempo, sobreviene la insuficiencia cardíaca masiva, que puede llevar al sujeto a la muerte (Hurst y col, 1978).

3. Tratamiento: La terapéutica del infarto agudo del miocardio, está encaminada a: 1. aliviar el dolor; 2. tratar las alteraciones hemodinámicas del sujeto; 3. tratar las arritmias cuando éstas se presentan y 4. medidas de orden general. 1. El tratamiento del dolor se efectúa a base de analgésicos narcóticos, como la morfina o la meperidina, administradas por vía endovenosa en la fase aguda del dolor; el tratamiento del dolor también cumple una función psicológica, ya que tranquiliza y relaja al paciente. 2. El tratamiento de las alteraciones hemodinámicas, cuando éstas se presentan, va encaminado a preservar la función de bomba del corazón. Sin embargo, en algunos casos puede



presentarse la insuficiencia cardiaca coincidente con el infarto. Durante esta condición, el empleo de fármacos inotrópico positivos deberá evaluarse muy detenidamente ya que éstos aumentan la demanda de oxígeno del corazón. Los vasodilatadores generales son comúnmente empleados para reducir el trabajo cardíaco; estos fármacos reducen la pre y la postcarga del corazón, disminuyendo de esta forma la demanda de oxígeno del corazón. Los más frecuentemente usados son los nitritos y sus derivados. El empleo de bloqueadores beta adrenérgicos es ahora generalizado en sujetos con infarto del miocardio no complicados, es decir, que no coexisten con insuficiencia cardiaca o con bloqueo A-V (Wall-Manning, 1976). Su empleo clínico se basa fundamentalmente en el bloqueo de los receptores beta del corazón que, al disminuir la fuerza contráctil y la frecuencia cardíaca reduce la demanda de oxígeno (Williams, 1966).

3. Arritmias: Una complicación frecuente del infarto del miocardio son las arritmias. En general las arritmias se clasifican en tres grupos: i. Aquellas debidas a los trastornos en la generación del impulso ii. Aquellas debidas a la conducción anormal del impulso y iii. una combinación de las anteriores. En el sujeto con infarto lo más frecuente son las arritmias por reentrada pertenecientes al segundo grupo. En esta tesis no se detallará el

tratamiento de las arritmias cardiacas. (Para revisión sobre este punto ver: James, 1969, Lown y Kosowaky, 1969, Rosen y Witt, 1974, Katz, 1978,).

### B. Cardiopatía isquémica crónica.

Este grupo se divide a su vez en tres entidades clínicas.

#### 1. Angor Pectoris.

Esta patología se caracteriza por un desequilibrio entre la relación demanda-aporte de oxígeno al miocardio. Aunque esta enfermedad fué descrita hace mucho tiempo (Haberden, 1876), la sistematización del conocimiento que se tiene ahora sobre el angor pectoris, ha permitido clasificarla en tres tipos fundamentales:

1. Angina estable.
2. Angina inestable.
3. Angina de Prinzmetal.

1. Angina Estable: Por este nombre se reconoce el dolor anginoso que se presenta de forma constante, generalmente por situaciones conocidas por el paciente, tales como el ejercicio, comidas abundantes, angustia, etc. La

característica principal de este padecimiento es el dolor precordial; este dolor puede ser distinto en cada paciente, en general, es de tipo punzante, opresivo, que provoca una sensación de angustia o bien de muerte inminente. Este dolor empieza en forma leve y va creciendo en intensidad hasta alcanzar un máximo, después desaparece y coincide con la cesación de la situación que lo provocó, su duración es en promedio de 30 minutos (Braunwald, 1971, Schroeder y Ginsberg, 1983). En una gran mayoría de los casos, estos cuadros se asocian con enfermedades que comprometen el funcionamiento arterial, como la aterosclerosis, arteritis, enfermedad valvular, etc. La angina también puede ser causada por reducciones en el aporte coronario provocadas por espasmos coronarios (Lown, 1979, Schroeder y Ginsberg, 1983). Los hallazgos electrocardiográficos, en estos sujetos, se presentan generalmente sólo en la crisis y, en un 25% de los casos el electrocardiograma es anormal; las alteraciones que se presentan con mayor frecuencia involucran cambios en los segmentos ST y en la onda T. Sin embargo, éstos son poco específicos y coinciden muchas veces con alteraciones del sistema de conducción, particularmente con bloqueos completos o incompletos de la rama izquierda del haz de His (Pistoni, 1976). El dato más relevante en estos sujetos lo constituye el desnivel negativo del

segmento ST, que algunos autores han tomado como índice de la severidad de la angina (Lown, 1979, Massini y col., 1982).

El tratamiento de la angina de pecho estable incluye tres aspectos fundamentales: i. Evitar factores que desencadenen la crisis anginosa. ii. Modificar los hábitos higiénico-dietéticos y iii. Tratamiento farmacológico. En este apartado nos referiremos exclusivamente al tratamiento farmacológico del angor pectoris. Los fármacos usados en la angina incluyen: Los nitratos, los bloqueadores beta adrenérgicos y los antagonistas del canal lento del calcio. Los derivados nitrados: son los fármacos más frecuentemente empleados para tratar la angina. Desde que en 1867, Brunton describió la efectividad del nitrito de amilo, se han desarrollado una larga serie de compuestos derivados de éstos, que son usados actualmente, tal como la nitroglicerina que es el más empleado de este grupo. La efectividad de estos medicamentos se explica por sus aspectos relajantes del músculo liso vascular (Goldstein y col., 1971, Lee y Belpaire, 1972). En los sujetos con angina, los nitratos disminuyen tanto la precarga como la postcarga. Esto resulta en una disminución de la tensión ejercida sobre las paredes y por lo tanto del consumo de oxígeno. Estudios realizados por Livesley y col., (1973),

Nadelman y col., (1976), demostraron que los nitrilos no ejercían ningún efecto sobre el tejido cardíaco. Los bloqueadores beta adrenérgicos han mostrado ser de gran utilidad en el tratamiento profiláctico de la angina. Su mecanismo depende de la reducción que producen sobre la frecuencia y la fuerza de contracción del miocardio y de la importante disminución del consumo de oxígeno (Pepine y col., 1984). Los inhibidores del canal lento serán tratados al final de este capítulo.

2. **Ángina inestable:** Esta patología también se designa con los nombres de angina preinfarto, o síndrome coronario intermedio. Es un fenómeno íntimamente relacionado con el infarto agudo del miocardio y la muerte súbita (Endo y col., 1975). Las características clínicas del dolor en este tipo de angina, son similares al dolor de la angina estable, pero su duración es mucho mayor; es más intenso y generalmente se irradia hacia nuevos lugares. El dolor puede presentarse en reposo o incluso durante el sueño. Algunos autores han sugerido que cuando el dolor se extiende más allá de 45 minutos, el diagnóstico tiene que enfocarse a un episodio de infarto agudo del miocardio (Frick, 1975, Hegluell, 1963).

Los hallazgos electrocardiográficos en estos pacientes son muy similares a los cambios encontrados en la angina

estable. Las alteraciones del segmento ST y la inversión de la onda T siempre están presentes, sólo que su duración después de una crisis es mayor.

La terapéutica de la angina inestable incluye: i. reposo en cama ii. sedación del paciente. iii. tratamiento del dolor anginoso con sedantes y analgésicos narcóticos. iv. administración de nitratos y v. administración de bloqueadores beta adrenérgicos. El empleo de los derivados nitrados ha sido de gran ayuda y en general previene, en el 75% de los casos, ataques severos de isquemia. Se ha reportado también que la combinación de nitrilos y betabloqueadores ha sido de gran ayuda para prevenir o bien para reducir la frecuencia de las crisis (Fisch y col., 1973).

2. Angina Variante o de Prinzmetal: En 1959, Prinzmetal describe un cuadro de dolor torácico que se presenta casi exclusivamente durante el reposo y que no era precipitado por el ejercicio (Prinzmetal y col., 1960). En este tipo de angina, el electrocardiograma es de gran importancia para el diagnóstico. Cuando se obtiene un registro en el momento de la crisis anginosa, se puede apreciar un desnivel positivo del segmento ST, disturbios de la conducción y arritmias. El complejo QRS puede estar afectado a expensas de una mayor

amplitud de la onda R y algunos autores han reportado alteraciones de la onda Q (Muller y Gunther, 1978). Los síntomas de la angina variante, no son debidos a un aumento de los requerimientos de oxígeno por el miocardio, sino a una disminución en el aporte sanguíneo coronario (Braunwald y col., 1967, Endo y col., 1975, Bott y col., 1984). Este mismo autor ha demostrado, usando Talio 201 para perfundir las coronarias, que el fenómeno fundamental es la reducción del flujo secundario a un espasmo de alguna arteria coronaria. En general, se puede decir que el mecanismo de instalación de la angina variante es un espasmo de la musculatura lisa arterial y que, de acuerdo con la intensidad de dicho espasmo, las manifestaciones electrocardiográficas y clínicas variarán en intensidad (Balasubramanian y Narayan, 1976, Schroeder y Ginsberg, 1983). Para el tratamiento de este tipo de angina se cuenta con los derivados nitrados de los cuales los más usados son: el dinitrato de isosorbide, la nitroglicerina y el pentasitrato de eritritol. El empleo de fármacos beta bloqueadores adrenérgicos es controversial (Davies y Tente, 1968. Sin embargo, se ha reportado (Waters y col., 1983) una notable mejoría y una disminución en la frecuencia de los ataques anginosos con esta terapéutica. El empleo de un nuevo grupo de fármacos, conocidos como inhibidores del

canal lento del calcio, ofrece una excelente posibilidad terapéutica. En estudios recientes, el grupo de Besse (1979), ha demostrado que el empleo de uno de estos fármacos, la nifedipina, ha sido de gran efectividad en el 75% de los sujetos. Otros autores (Bertrand y col., 1983), han demostrado que el empleo de estos fármacos en forma crónica, reduce la frecuencia de episodios anginosos, debidos al espasmo coronario. En la actualidad estos fármacos representan el tratamiento de elección (Pepini y col., 1984).

#### IV. MODALIDADES RECIENTES DE LA TERAPIA ANTIANGINOSA.

##### ANTAGONISTAS DEL CANAL LENTO.

Recientemente se ha introducido a la terapéutica antianginosa un grupo de fármacos llamados bloqueadores del canal lento del calcio. El estudio de este tipo de fármacos es reciente (Flackenstein, 1977, McDonald y col., 1980).

1. Antecedentes Electrofisiológicos: El acoplamiento del proceso de excitación-contracción en los diferentes tipos de músculos, está mediado por el  $Ca^{++}$  (Katz, 1979). El



potencial de acción cardíaco está constituido por cuatro fases cinéticamente distintas (Fayet, 1978, 1980). La fase cero del potencial está mediada por la corriente rápida de iones de sodio; la fase uno o repolarización temprana, se debe a la salida de iones de cloro y la fase dos o meseta, es el resultado de una entrada de iones de calcio (Reuter, 1974, 1977, Nabata, 1979). Esta entrada de calcio permite a la célula cardíaca abastecer sus depósitos intracelulares de calcio, el que más tarde será empleado como calcio activador para producir, al unirse a la troponina C, la contracción muscular (Lee y col., 1984). El canal lento de calcio, permite el paso de iones de calcio y también sodio (Ellrodt y col., 1980). Este canal tiene cinéticas de activación, de inactivación y de recuperación lentas y su umbral de activación se encuentra en potenciales de  $-40$  mV (Lee y col., 1984).

2. Tipos de antagonistas del canal lento: Existen fundamentalmente tres: 1).- Nifedipina 2).- Verapamil. 3).- Diltiazem. Estos tres fármacos se encuentran ahora en estudio, tanto clínico como experimental.

La nifedipina fue primeramente descrita por Kronenberg en 1979. Su acción farmacológica más importante en el sistema cardiovascular es la reducción de la precarga y la postcarga

del corazón, con una consecuente reducción del trabajo cardíaco y del consumo de oxígeno (Kronenberg y Krebs, 1980). Estos efectos son producidos por el bloqueo de entrada de calcio a las células musculares lisas y cardíacas. De los agentes estudiados hasta ahora la nifedipina es la que tiene la mayor actividad relajante sobre el músculo liso vascular (Ellrodt y col, 1980, Herse y col, 1984, Vey y col, 1984, Opie, 1984). El verapamil posee casi los mismos efectos sobre el sistema cardiovascular que la nifedipina (Bayer, 1975, Mayler y McInnes, 1968), sólo que tiene una marcada acción sobre la conducción aurículo-ventricular. (Attheros y col., 1979, Ellrodt y col, 1980, Opie y col, 1983). El diltiazem fue descrito primeramente por Kukucanz en 1977, como un antianginoso de síntesis. Este fármaco es el menos estudiado de los tres, sin embargo su acción se asemeja más a la del verapamil que a la nifedipina; Deprime la conducción aurículo-ventricular y ejerce una marcada acción relajante sobre el músculo liso vascular (Kawai y col, 1981, Perrat y Coker, 1983, De Jong y col, 1984).

## V. ESTUDIO EXPERIMENTAL.

### A. Antecedentes

La alteración fundamental en la cardiopatía coronaria la constituye el desequilibrio entre el aporte y el consumo de

oxígeno por las células cardíacas. El aporte de oxígeno está determinado por: 1) El flujo coronario 2) Por la distribución endo-apicárdica del flujo sanguíneo y 3) Por la diferencia arterio-venosa de oxígeno. A su vez el consumo está determinado por: 1) El estado contráctil del miocardio, 2) La tensión ejercida sobre las paredes cardíacas, (Ley de Laplace) y 3) Por la frecuencia cardíaca. Recientemente se ha propuesto que los bloqueadores del calcio pueden ser de utilidad en el tratamiento de la cardiopatía coronaria, fundamentalmente en la entidad conocida como angor pectoris (Goldberg y col., 1978). Algunos investigadores (Golberg y col, 1978, Meyer, 1980, Heidland y col, 1983) los han usado con éxito en la angina variante de Prinzmetal, tanto terapéuticamente como en la prevención de los ataques. El efecto farmacológico más importante de todos estos agentes es el de disminuir la entrada de calcio a través del canal lento. La entrada de  $Ca^{++}$  es un evento importante en el proceso de acoplamiento entre la excitación y la contracción, tanto en el músculo liso como en el cardíaco. La disminución de esta corriente de entrada tiene efectos muy marcados sobre el proceso contráctil de ambos (Schumann, 1975, Opie, 1984, Schwarzl y Trygale, 1984). De acuerdo con estos conceptos, este grupo de sustancias bloqueadoras del canal del calcio, tendrá como efectos farmacológicos

principales, una acción inotrópica negativa y una vasodilatación generalizada. La utilidad de estos compuestos en el tratamiento de algunas formas de cardiopatía isquémica se explica como resultado de la disminución en el consumo de oxígeno, que se produce al disminuir tanto la contractilidad cardíaca como la precarga y la postcarga. A pesar de que todavía no se cuenta con evidencia experimental sólida, los diversos agentes de este grupo se emplean indistintamente y se los estudia y discute como si todos tuvieran las mismas características farmacológicas. Solo recientemente se ha sugerido que existen ciertas diferencias en la afinidad de los diversos tipos de tejidos por los distintos compuestos (Henry, 1980, Meyer, 1983).

En vista de que los efectos farmacológicos de estos agentes son potencialmente muy peligrosos, en el presente trabajo se estudian la acción de dos de estos compuestos, el verapamil y la nifedipina, sobre las características de un preparado cardiopulmonar modificado, que permite la valoración de la función contráctil del corazón, así como la determinación del flujo coronario y del consumo de oxígeno del corazón.

## B. Material y Métodos.

Todos los experimentos fueron hechos utilizando el preparado cardiovascular modificado, en perros de uno u otro sexo, que pesaban entre 10 y 18 kg. Los animales fueron anestesiados por vía intravenosa con 30-35 mg/kg de pentobarbital sódico. El procedimiento experimental seguido consta de dos partes. En la primera, se monta el preparado cardiopulmonar de Starling (1910), y una vez que éste funciona adecuadamente, se llevan a cabo las modificaciones que se describirán más adelante (Simann y Fawcett, 1968). La tráquea de los animales fue conectada a una bomba de respiración artificial (Palmer) y el corazón fue expuesto a través de una toracotomía esternal media y suspendido en un saco pericárdico. El preparado cardiopulmonar clásico, consiste esencialmente en un circuito integrado por el corazón y los pulmones. Estos últimos, cumplen la función de oxigenar la sangre que fluye por el sistema. Un reservorio venoso con una capacidad de 600 ml contiene la sangre que, por presión hidrostática, pasa a la aurícula derecha, por medio de una cánula insertada en la vena cava superior. La sangre recorre la circulación pulmonar, desembocando en la aurícula y en el ventrículo izquierdo y mediante una cánula insertada en el tronco braquiocefálico pasa a una resistencia artificial fija a unos 20 mm de Hg y

de esta a un medidor de flujo ("stromuhr").

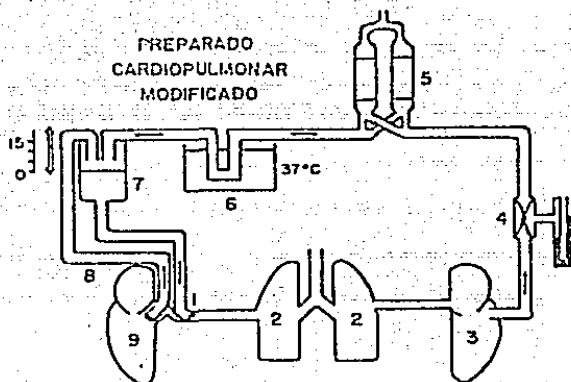


Figura 8. Arreglo experimental seguido para el preparado cardiopulmonar modificado. 1. Cánula de la arteria pulmonar 2. Pulmones 3. Corazón izquierdo 4. Resistencia de Starling 5. Medidor de flujo 6. Baño maría 7. Reservorio venoso 8. Cánula porcararia.

Se completa el circuito con un sistema de calentamiento a 36.5 C desde el cual, regresa al reservorio. El sistema es llenado con sangre desfibrinada obtenida de otro perro. La modificación utilizada consistió en la sustitución de la cánula de vena cava superior, la cual se cierra, y por un par de cánulas en la arteria pulmonar. Una de ellas lleva la sangre directamente del reservorio venoso a la arteria pulmonar y a los pulmones, mientras que la otra recoge la

sangre del ventrículo derecho y la lleva al reservorio. La altura de éste puede variarse y así aumentar el retorno venoso. El cierre de la cánula de la vena cava superior en estas condiciones, hace que toda la sangre que llega al ventrículo derecho sea sangre venosa coronaria y, ésta a su vez representa el 90% del flujo coronario. Esta modificación permite la medida directa del flujo coronario y la obtención de muestras para medir el consumo de oxígeno (Fig. 8). En estos experimentos se midieron los siguientes parámetros: 1) Gasto sistémico, medido con el stromuhr; 2) flujo coronario, medido con una probeta graduada y un cronómetro; 3) gasto total, que representa la suma del gasto sistémico más el flujo coronario; 4) presión de la aurícula izquierda, medida a través de una cánula insertada en la punta de la orejuela izquierda y conectada a un transductor de presión (Statham) y a un monitor (Electronics for Medicine, modelo M-4102); 5) presión aórtica medida en un brazo lateral de la cánula del tronco braquiocefálico en igual forma que el anterior; 6) Electrogramas epicárdicos ventriculares, registrados también en un monitor; y 7) porcentaje de saturación de oxígeno en sangre arterial y venosa. Estos datos fueron obtenidos con una modificación del método espectrofotométrico de Falholt (1963) para medir oxihemoglobina. En todos los experimentos el nivel del

reservorio venoso se mantuvo a una altura constante de 10 cm. por arriba del corazón. A este nivel, se le denomina, como referencia cero y equivale a condiciones de reposo. Para estudiar la capacidad del corazón para responder a un mayor "retorno venoso", el nivel del reservorio se eleva a varios centímetros por encima del cero.

En los sesenta y cinco experimentos que se incluyen en este trabajo se siguió un protocolo experimental semejante, que consistió de las siguientes fases: 1) Una vez que se completaba el montaje de la preparación, se esperaba el tiempo necesario para que tanto los valores de presión venosa como los de gasto total fueran estables. Una vez que se alcanzaba esta condición, se procedía con el experimento; 2) La primera fase experimental consistía en la obtención de curvas de Starling, elevando el reservorio venoso desde su nivel 0, a 5, 10 y 15 cm. por arriba de éste. En cada altura del reservorio se determinaron los distintos parámetros y se tomaron muestras de sangre para determinar el consumo de oxígeno; 3) La segunda fase consistió en la administración del compuesto por estudiar para, 30 minutos después, volver a repetir todas las determinaciones a las diversas alturas del reservorio. En todos los grupos experimentales se administró el fármaco dentro del reservorio venoso. En el grupo de animales control, se



inyectó la solución salina y se esperaron los mismos tiempos entre las determinaciones. En este trabajo se reportan los resultados obtenidos en 7 grupos de experimentos. De éstos, tres se realizaron con nifedipina, un grupo de 11 con 5 mcg., otro de 9, con 10 mcg. y el tercero de 11, con 25 mcg. Otros tres grupos de preparados fueron expuestos a dosis de 50 (n=7), 100 (n=9) y 200 mcg. (n=8) de verapamil. El otro grupo de experimentos sirvió como control (n=10). Las dosis que se emplearon en estos estudios fueron elegidas de acuerdo a las concentraciones plasmáticas que se han reportado en enfermos que recibían las dosis terapéuticas recomendadas (Fleckenstein, 1977, Fox y col, 1980). Las tres dosis estudiadas corresponden al rango terapéutico de concentraciones plasmáticas.

Todos los experimentos fueron analizados por medio de la prueba "t" de Student para muestras pareadas y por el coeficiente de correlación lineal. Todos los procedimientos estadísticos que se emplearon para el análisis de estos resultados fueron llevados a cabo en una micromputadora Tektronix 4051, usando los programas de la biblioteca Tektronix de Estadística.

## D. RESULTADOS

Acciones de los diversos compuestos sobre la contractilidad. Las gráficas de la figura 9, resumen los resultados obtenidos en el grupo control y tres grupos experimentales y muestran la relación entre el volumen de eyección sistólica y la presión auricular izquierda.

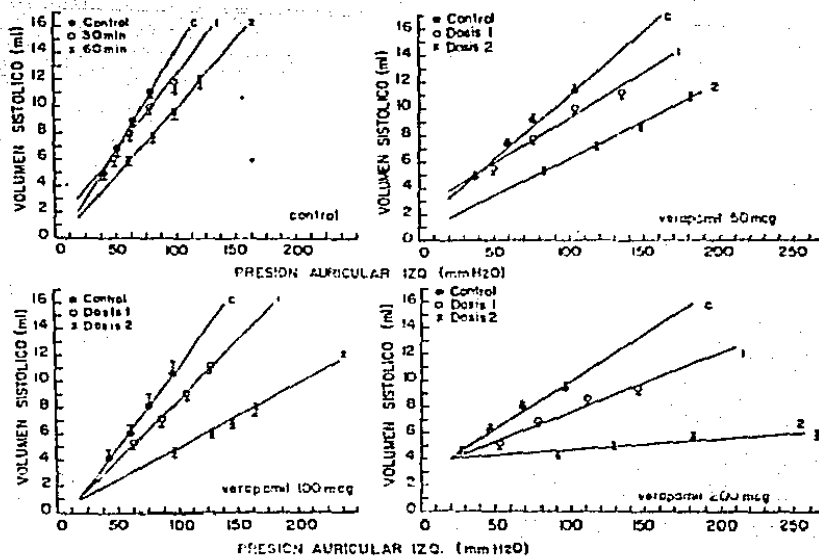


Figura 9. La gráfica muestra la relación entre el volumen sistólico y la presión auricular izquierda con tres dosis de verapamil. El panel superior izquierdo muestra los valores control. (Ver texto).

Los símbolos de cada curva representan los promedios y errores estándar de los datos obtenidos a cada altura del reservorio, en las distintas fases del protocolo experimental. Las líneas corresponden a las regresiones lineales de cada una de las fases experimentales. En todos los casos, las regresiones tuvieron un coeficiente de correlación mayor de 0.96 y una  $p < 0.001$ .

Arriba y a la izquierda se presentan los resultados obtenidos en el grupo de experimentos control. Los valores marcados con "c" corresponden a las determinaciones control obtenidas en la primera fase experimental, los que se señalan con "1" fueron medidos 30 minutos después y los identificados con "2" representan las determinaciones a los 60 minutos después del control. Como puede observarse, las curvas de Starling correspondientes al control son muy semejantes a las obtenidas 30 minutos después, pero en las determinaciones de los 60 minutos, se empieza a observar un cierto grado de insuficiencia. Las otras gráficas de la figura resumen los efectos de 50, 100, y 200 mcg de verapamil sobre la contractilidad de estos corazones. Los valores marcados con "c" corresponden a las determinaciones control. Los señalados con "1" fueron medidos 30 minutos después de haberse administrado la primera dosis de verapamil. Los marcados con el "2" ilustran las mediciones

30 minutos después de una segunda dosis de verapamil. Las gráficas muestran claramente, que todas las dosis de verapamil producen una marcada disminución de la contractilidad y grados progresivos de insuficiencia cardiaca, de acuerdo con la dosis utilizada. Se puede notar que la primera administración de 50 mcg de verapamil (curva 1) produce una ligera insuficiencia mayor que la que se observa en el grupo control y la segunda dosis de 50 mcg produce una franca insuficiencia, con un claro aumento de las presiones auriculares y una disminución en el volumen de eyección sistólico. Cuando se utilizaron dosis de 100 y 200 mcg de verapamil, esta disminución de la contractilidad es mucho más acentuada, llegando a una insuficiencia mucho más severa con la dosis de 200 mcg de verapamil (curva 2 panel D).

La figura 10 resume los resultados obtenidos en otros tres grupos de experimentos, pero ahora con el otro antagonista del calcio, la nifedipina, en comparación con el grupo de experimentos control ya descritos para la figura 9. Al igual que en la figura anterior, las gráficas ilustran los efectos de este compuesto sobre la relación volumen sistólico y presión auricular izquierda, y los símbolos representan los promedios y errores estándar de los datos obtenidos a las diversas alturas del reservorio y en las distintas fases del

protocolo experimental. Las líneas representan otra vez las regresiones lineales de estos valores y en este caso los coeficientes de correlación fueron siempre mayores de 0.95 y los valores de  $p < 0.001$ .

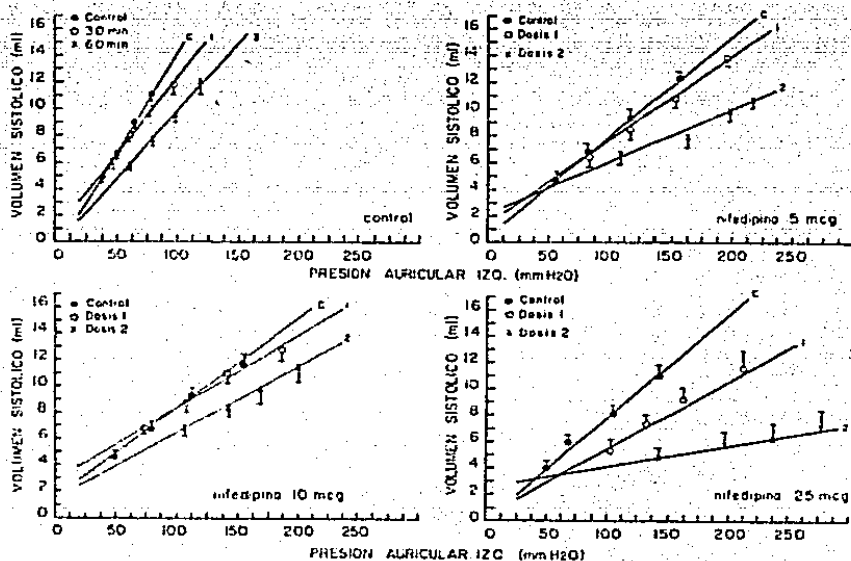


Figura 10. Relación entre volumen sistólico y presión auricular izquierda, el panel superior izquierdo muestra los registros en condiciones control.

Arriba y a la izquierda se incluyen nuevamente los resultados del grupo control, para facilitar la comparación de los efectos de la nifedipina. Se muestran además los

datos obtenidos con los grupos tratados con 5, 10 y 25 mcg de nifedipina, respectivamente. Como en la figura anterior, los valores control se señalan con una "c", los obtenidos 30 minutos después de una primera dosis están marcados con "1" y los correspondientes a 30 minutos después de una segunda dosis con "2". Se puede observar que la primera dosis de 5 mcg de nifedipina no afecta a la contractilidad y que la segunda produce una ligera disminución. La primera administración de 10 mcg del compuesto sólo produce un ligero efecto depresor, pero la segunda produce una marcada insuficiencia. Al administrar 25 mcg del agente, se produce un claro efecto depresor sobre la contractilidad.

Efectos de la nifedipina y el verapamil sobre el gasto sistémico y el flujo coronario.

La figura 11, resume los efectos de los diversos compuestos estudiados sobre los distintos gastos medidos en estos experimentos. Todos los valores que se muestran en la figura, fueron obtenidos a la altura cero del reservorio venoso. Los datos a otras alturas del reservorio venoso, se comportaron de manera muy semejante a éstos. En todos los casos, la amplitud total de las barras representa el promedio de los gastos totales con su error estándar. La parte negra de las barras señala los promedios del flujo

coronario, con su error estandard, hacia abajo, y en blanco. La parte clara de las barras corresponde a los valores del gasto sistémico, con su error estandard.

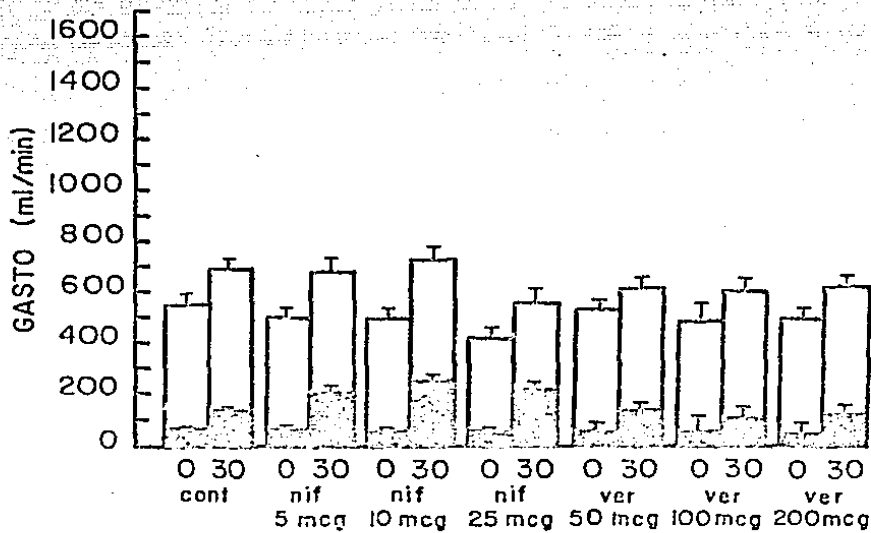


Figura II. La gráfica muestra los valores obtenidos para el flujo coronario (parte negra de las barras), flujo sistémico (parte blanca) y flujo total (totalidad de la barra) a la altura cero del reservorio. (Ver texto).

El primer par de barras muestra los valores durante las primeras dos fases experimentales en el grupo de animales control. En estos experimentos, el gasto total aumenta como resultado de un aumento del flujo coronario, sin que se

modifique de manera importante el gasto sistémico.

Los siguientes tres pares de barras resumen los efectos con 5, 10 y 25 mcg de nifedipina. Estas producen un aumento en el gasto total que refleja un incremento en el flujo coronario, sin que el gasto sistémico se afecte de manera importante. Los aumentos en el flujo coronario que producen estas dosis del compuesto son significativamente mayores que las que se encuentran en el grupo control. El efecto producido por la dosis de 10 mcg parece ser máximo, ya que la inyección de 25 mcg no produjo un aumento mayor. Con la dosis de 25 mcg también puede observarse que el gasto total ha disminuído, lo que trae como consecuencia una disminución del gasto sistémico. Los tres pares de barras que siguen, corresponden a los resultados de los experimentos 50, 100 y 200 mcg de verapamil. Como puede observarse claramente, ninguna de estas concentraciones del fármaco tuvo efectos significativos sobre el flujo coronario, cuando son comparados con el grupo control.

Efectos de la nifedipina y el verapamil sobre la relación trabajo del corazón, consumo de oxígeno.

Las siguientes dos figuras incluyen varias gráficas organizadas y expresadas de manera semejante a las figuras que mostraban los efectos sobre las curvas de Starling, pero



estas ilustran los efectos que los diversos compuestos ejercen sobre la relación consumo de oxígeno y trabajo del corazón. La figura 12 resume los resultados obtenidos en el grupo de experimentos control y los efectos de 50, 100 y 200 mcg de verapamil.

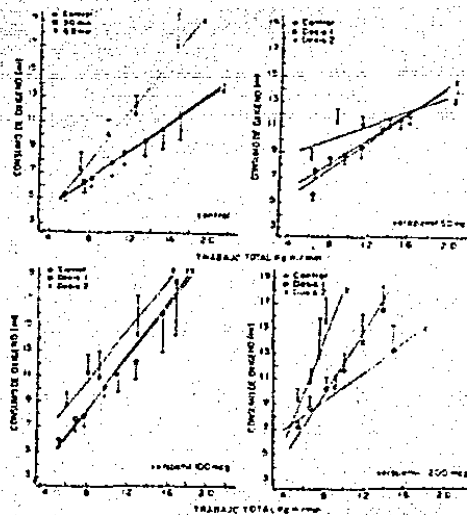


Figura 12. Relación entre el consumo de oxígeno y el trabajo total, para tres dosis de verapamil. La parte superior izquierda muestra los valores control.

Todas las regresiones lineales de esta figura tuvieron coeficiente de correlación mayores de 0.94 y una  $p < 0.001$ .

En los datos de los experimentos control, la relación entre el trabajo total que desarrollan estos corazones y su consumo de oxígeno, no se modifica durante las dos primeras fases experimentales (Curvas "c" y "1"), pero sí lo hay cuando se observa la curva 2, en estas condiciones, cuando el corazón tiende a la insuficiencia estos corazones consumen una mayor cantidad de oxígeno para desarrollar un trabajo semejante. Puede observarse que las dosis de 50 y 100 mcg de verapamil no alteran importantemente esta relación, mientras que la dosis de 200 mcg (panel D), produce un marcado efecto depresor.

En la figura 13, se presentan nuevamente los resultados del grupo control y los correspondientes a los efectos de 5, 10 y 25 mcg de nifedipina, respectivamente. La regresión lineal para la curva "2", para una dosis de 25 mcg mostró un coeficiente de correlación de 0.84 y una  $p < 0.01$ . El resto de las regresiones de esta figura tuvieron coeficientes de correlación mayores de 0.96 y una  $p < 0.001$ . En contraste con el verapamil (Figura 12), la primera dosis de 5 y 10 mcg de nifedipina, produce una mejora en esta relación. Esto implica que el corazón puede llevar a cabo el mismo trabajo con un menor consumo de oxígeno y en algunos casos, puede realizar mayor trabajo y consumir menos cantidad de oxígeno.

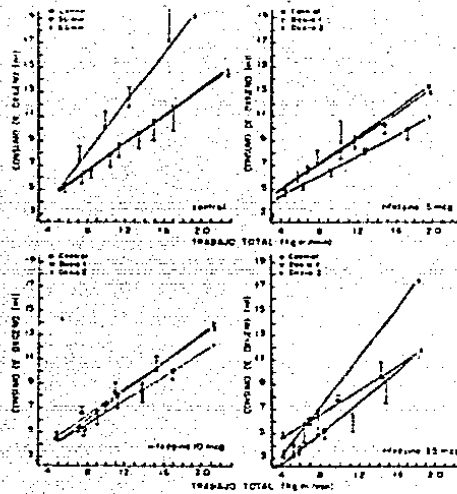


Figura 12. La gráfica muestra la relación entre consumo de oxígeno y trabajo total del corazón, para tres dosis de nifedipina. La parte superior izquierda muestra los registros para las condiciones control. (Ver texto)

La primera dosis de 25 mcg de nifedipina, también disminuye el consumo de oxígeno de estos corazones, pero la segunda dosis ya no produce ningún efecto.

#### D. DISCUSION

Los resultados de estos experimentos demuestran que los efectos de los dos compuestos inhibidores del canal lento, la nifedipina y el verapamil, son completamente diferentes y que éstos a su vez tienen acciones muy distintas a las del propranolol (Waal-Manning, 1976). Estas diferencias no sólo son de carácter cuantitativo sino que parecen representar acciones cualitativamente diferentes.

A pesar de que ninguno de los dos compuestos estudiados produjo cambios significativos en la frecuencia cardiaca, en los experimentos con dosis altas de verapamil se observa una discreta disminución del ritmo sinusal (6 a 8 latidos por minuto), lo que no llega a tener significación estadística. Con el objeto de eliminar la posible influencia que pudiera ejercer este efecto sobre las curvas de Starling, los resultados fueron analizados en términos de volumen de eyección sistólica en lugar de gasto total.

El análisis de los datos relacionados con la contractilidad de estas preparaciones proporciona la siguiente información: En el grupo control, la contractilidad cardiaca no sufre ningún cambio significativo durante las dos primeras fases experimentales, pero en las determinaciones obtenidas a los 60 minutos del control,

presenta un grado muy moderado de insuficiencia cardiaca. Las tres dosis de verapamil estudiadas producen un marcado efecto inotrópico negativo, mientras que la nifedipina sólo produce una disminución importante de la contractilidad cuando se administra la dosis más alta (25 mcg.).

Estos hallazgos muestran que a dosis terapéuticas equivalentes, la nifedipina y el verapamil producen efectos completamente diferentes sobre la contractilidad miocárdica. Mientras que el verapamil demuestra siempre un efecto inotrópico negativo muy marcado, la nifedipina sólo produce una disminución de la contractilidad cuando se administra la dosis más alta. Estos resultados no concuerdan con algunos trabajos publicados sobre este problema (Henry, 1980, Hashimoto y col., 1983, Kawai y col., 1981). En éstos se propone que todos los compuestos de este grupo de fármacos tienen acciones muy similares y basan esta observación en dos líneas básicas de evidencia.

Por un lado, se ha demostrado que en preparaciones aisladas de corazón es posible producir un desacople completo de la excitación y la contracción, con los dos fármacos estudiados (Simman y Fawas, 1980, Fleckenstein, 1977). El problema con estos experimentos ("in-vitro") es que no se toma en cuenta ni la relación entre las

concentraciones terapéuticas del compuesto y los que se añaden a la solución Tyrode que baña al tejido, ni tampoco el grado de unión de los diversos compuestos a las proteínas plasmáticas. Esto da como resultado que no sea posible extrapolar los resultados obtenidos en preparaciones aisladas a lo que sucede en el hombre o en el animal íntegro. Lo único que se puede afirmar en base a este tipo de experimentación, es que si se da una dosis lo suficientemente elevada, se podrá producir un desacople completo entre la excitación y la contracción en el animal intacto (Fleckenstein, 1977).

La otra línea de experimentación ha sido el estudio de las acciones de estos compuestos en el animal intacto. En estos trabajos se ha concluido que la nifedipina y el verapamil tienen efectos semejantes sobre la contractilidad. Sin embargo, como la nifedipina produce una mayor vasodilatación periférica que el verapamil, inicia un reflejo simpático más acentuado, lo que permite que la contractilidad cambie poco (Opie y col., 1983). 1984). La dificultad en la interpretación de estos resultados es que la única manera de determinar si esta hipótesis es verdadera es usando anticolinérgicos, bloqueadores alfa y bloqueadores beta, para de esta manera lograr disecar la respuesta. Desgraciadamente, en estos trabajos no se usa ninguna de

estas herramientas experimentales y por lo tanto es imposible decidir qué es lo que en realidad está sucediendo. Por otro lado, el trabajo con el animal íntegro produce una serie de variables no controlables que dificultan de manera importante la interpretación de los resultados obtenidos. La ventaja más importante que ofrece el preparado cardiopulmonar modificado es que permite el estudio de un corazón perfundido con sangre y trabajando normalmente, en el se pueden controlar todas las variables que afectan la función ventricular (precarga, postcarga, frecuencia, etc) y no se tiene la influencia del sistema nervioso o de las hormonas circulantes. Por estas razones, la evidencia obtenida en este trabajo es, en nuestra opinión, de mayor validez que la que se discute arriba.

Los efectos de los dos agentes antagonistas del calcio sobre el flujo coronario proporciona la demostración más evidente de la marcada diferencia entre estos dos compuestos, ya que mientras que las tres dosis de nifedipina que se estudiaron, produjeron efectos muy marcados en el flujo coronario, el verapamil fue inefectivo. El gran contraste entre las acciones de estos dos compuestos, junto con las diferencias ya señaladas en sus efectos sobre la contractilidad permiten proponer que estas diferencias están reflejando distintas afinidades de los compuestos por los

canales lentos del músculo liso vascular y los del tejido cardiaco.

Los resultados mas sorprendentes que se obtuvieron en este trabajo se refieren al consumo de oxígeno. Los experimentos del grupo control muestran una relación que no se modifica en las dos primeras fases del protocolo experimental pero que se desplaza a la izquierda en la curva obtenida 60 minutos después del control. Como se ilustra en la figura 13, en este tiempo, el preparado ya ha desarrollado un cierto grado de insuficiencia, lo que seguramente explica el aumento del consumo de oxígeno que se observa en la curva "2". Este aumento está reflejando el efecto, que tiene el incremento en la tensión sobre las paredes ventriculares en el corazón insuficiente (Braunwald, 1971). Los efectos del verapamil sobre esta relación trabajo-consumo de oxígeno, seguramente tienen la misma explicación que se dió para la curva "2" del grupo control, ya que en todos los casos, el verapamil sólo afecta esta relación desplazándola hacia la izquierda, cuando está produciendo insuficiencia cardiaca.

Contrastando dramáticamente con estos efectos, la administración de nifedipina, produce un desplazamiento de la relación trabajo-consumo de oxígeno hacia la derecha. Esto



quiere decir que estos corazones son capaces, después de la administración de nifedipina, de desarrollar más trabajo, consumiendo una menor cantidad de oxígeno. Vale la pena resaltar, que en estos preparados, esta disminución en el consumo de oxígeno no puede ser secundaria a los cambios de frecuencia, precarga o postcarga, ya que todos estos factores se mantienen constantes. También es importante hacer énfasis en que esta disminución no puede ser secundaria a una disminución de la contractilidad, ya que por un lado se tienen curvas de Starling que demuestran que este no es el caso, y por otro, la disminución en el consumo de oxígeno que se produce, va acompañada de un aumento en la cantidad de trabajo desarrollado y no de una disminución.

De estas consideraciones se desprende que la única explicación posible para este efecto de la nifedipina, sería que la droga está interviniendo de alguna manera en el metabolismo de las células cardíacas .

Finalmente, en la introducción se señala que estos compuestos podrían estar actuando ya sea por disminución del consumo de oxígeno del corazón o por aumento del aporte de éste. La disminución en el consumo de oxígeno puede lograrse por la disminución de la contractilidad, de la precarga y de la postcarga. En este contexto, el verapamil

estaría actuando a través de una disminución en el consumo de oxígeno, secundaria a un efecto inotrópico negativo, mientras que la nifedipina probablemente esté ejerciendo sus efectos a través de por lo menos tres mecanismos diferentes:

- a. disminución de la precarga
- b. Aumento o redistribución del flujo coronario
- c. alteración del metabolismo cardíaco haciéndolo más eficiente.

#### E. CONCLUSIONES.

Las conclusiones más importantes de este trabajo son: La nifedipina:

- a. Produce un aumento del flujo coronario.
- b. No produce cambios en la contractilidad dentro del margen de concentraciones terapéuticas.
- c. Aumenta el trabajo cardíaco.
- d. Disminuye el consumo de oxígeno.
- e. Aumenta la eficiencia de los corazones.

En contraste con lo anterior, el verapamil:

- a. Indica poco o ningún cambio sobre el flujo coronario.
- b. Tiene un efecto marcado sobre la contractilidad.

c. Produce un aumento ligero del consumo de oxígeno.

d. disminuye la eficiencia cardiaca.

Por último queremos señalar que existen diferencias marcadas entre los efectos de los dos antagonistas del calcio aquí estudiados; la nifedipina parece tener una mayor influencia sobre el músculo liso de las coronarias y el metabolismo cardiaco. Mientras que el verapamil ejerce un efecto muy marcado sobre la contractilidad miocárdica.

## BIBLIOGRAFIA.

Ahlquist R (1948): A study of the adrenotropic receptors. *J. Amer. Physiol* 153:586-599

Amoroso A, Lanciotti G, Mammarella A, (1984): Calcium antagonists. Properties and current indications. *Recent. Prog. Med.* 25:353-360

Atman EM, Stone PA, Muller JE (1980): Calcium Channel Blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I. Basic and clinical electrophysiological effects. *Ann. Int. Med.* 93:875-890.

Attherog JH, Ekelund LG, Fox K, Harlock P (1979): The effects of nifedipine on acute experimental myocardial ischemia and infarction in dogs. *Circ. Research.* 44:16-23

Balasubramanian V, Narayan GR (1976): Verapamil in ischemic heart disease. *Postgrad. Med. J.* 52:143-146

Baroldi G, Mantero O, Scomozoni G (1956): The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ. Res.* 4:23-27

Bayer R (1975): Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D-600 in mammalian myocardium. II. Pattern of inotropic effects of the optical isomers. *Naunyn. Arch. Pharmacol.* 220:69-73

Bayliss WM (1902): On the local reaction of arterial wall to changes in arterial pressure. *J. Physiol. (London)* 28:220-228

Becker L, Pitt B (1971): Regional myocardial blood flow, ischemia, and antianginal drugs. *Ann. Clin. Res.* 3:353-357

Becker LCN, Fortuin J, Pitt B (1971): Effects of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ. Res.* 28:263-267

Berne R (1980): The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ. Res.* 42:6-10

Berne R (1964): Regulation of coronary blood flow. *Physiol. Exptl.* 44:1-75

Berne R (1958): Effect of epinephrine and norepinephrine in coronary circulation. *Circ. Res.* 6:644-645

Berne R, DeGeest H, Levy MN (1965): Influence of the cardiac nerves on coronary resistance. *Amer. J. Physiol.* 208:763-773

Berne R, Sperelakis N, Greiger S (1979): *The Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Section II. The Heart.* Ed. R. Berne. The American Physiological Soc. Bethesda, MD. pp: 873-972.

Bertrand ME, Lablanche JM, Tilman PY, Themeleux FA, (1983): Coronary artery spasm. *Archiv. Mal. Coeur.* 26:713-721

Bisteni, A. (1976): La lesion y la isquemia miocardica. *Ed. La Prensa Medica Mex.* pp 37-55.

Bott S, Silverman C, Heupler F, (1984): What is the long term prognosis of patients with coronary spasm an normal coronary arteries. *Int. J. Cardiol.* 6:112-116.

Barry HW, Brooker JZ (1974): Changes in diastolic stiffness and tone of the left ventricle during angina pectoris. *Circulation* 49:255-259

Branunwald E (1971): Control of myocardial oxygen consumption: Physiological and clinical considerations. *Amer. J. Cardiol.* 22:416-420

Braunwald E, Ross J, Sonnenblick LR (1967): Mechanism of contraction of normal and failing heart. *New. Eng. J. Med.* 222:794-813

Brutszert, D.L., Housman, PR, Goethals, MA. (1980): Dual control of relaxation. *Circ. Res.* 42:637-652.

Burnstock, G., Gusack, ML, Hills, JM, McKenzie, I, Meghji, P. (1983): Studies on the stereoselectivity of the P-POurinoceptor. *Br. J. Pharmacol.* 28:907-913.

2

Clark RE, Ferguson TB, West PW, Weiss ES, Sobel BE (1977) Pharmacological preservation of the ischemic heart. *Ann. Thorac. Surg.* 24:307-314

Cranenfield D (1973): Calcium membrane interaction in the myocardium. *Amer. J. Cardiol.* 21:193-197

Coleman HN, Sonnenblick EH, Braunwald E (1969): Myocardial

oxygen consumption associated with external work: The Fenn Effect. *Amer. J. Physiol.* 212:291-295

Davies L, Temte H (1968): Effects of propranolol on the transmembrane potential of ventricular muscle and purkinje fibers of the dog. *Circ. Res.* 22:661-666

DeJong JH, Harmsen E, De Tombe PP, (1984): Diltiazem administered before or during myocardial ischemia ischemia decreased adenine nucleotide catabolism. *J. Molec. Cell. Cardiol.* 16:363-360

Domenech RJ, Henson JR, Subijanto H (1969): Total and regional coronary blood flow measurement by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dogs. *Circ. Res.* 25:581-590

Eckelund E, Oro L, (1976): Antianginal efficacy of adalat with and without beta-blockers. *3th International Adalat Symposium*. Ed. Adib Domingos. Paul Lichten, Amsterdam. pp:11-18

Eckenhoff JE, Hafkenstein JH, Landmesser CM, Hermel M (1977): Cardiac oxygen metabolism and control of the coronary circulation. *Amer. J. Physiol.* 149:634-641

Ellrodht G, Cristopher YC, Chew MB, Brama N, (1980): Therapeutic implications of slow channel blockade in cardiocirculatory disorders. *Circulation* 42:4-12

Endo M, Kanda I, Hasodo S, Hayashi H, Hirokaw K, Konnu S, (1975): Prinzmetal's variant form of angina pectoris: Re-evaluations of mechanism. *Circulation* 52:33-38

Falhot W, (1963): Blood oxygen saturation determined spectrophotometrically. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 15:67-70

Fawas G, Simman J, (1979): The cardiodynamic and metabolic effects of verapamil on the isolated dog heart. *Archiv. Pharmacol.* 310:139-147

Feigl EO, (1984): The coronary circulation. *Physiol. Rev.* 44:1-211

Fisch S, Gurlin R, Herman MV, (1973): The intermediate coronary syndrome: clinical, angiographic and therapeutic aspects. *New Engl. J. Med.* 288:1193-1194

Fisher R A, (1944): Statistical methods for research workers. Ed. F.A.E. Crew. Oliver and Boyd Ed. Edinburgh,

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

London. Chapter IV: pp 78-113.

Fleckenstein, A. (1977): A specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17:149-166.

Folkow B, Neil E, (1971): *Circulation*. Ed. B. Folkow. Oxford University Press. Chapter 23.

Forbes MJ, Rennels ML, Nelson E, (1977): Ultrastructure of pericytes in mouse heart. *Amer. J. Anat.* 142:47-59

Fox, K., Jonathan, A, Selwin, A. (1980): Combined high dosage administration of nifedipine and propranolol in patients with angina pectoris. In: *New Therapy of ischemic heart disease.* :147-143. Ed. P. Puech and R. Krebs. Excerpta Medica. Amsterdam.

Franklin D, Millard RW, Nagao T, (1980): Responses of coronary collateral flow and dependent myocardial mechanical function to the calcium antagonist, diltiazem. *Chest* 78 (Supp IV):1-12

Frick M, (1975): *Coronary heart diseases. Methods and early diagnosis: Quantitative of coronary blood flow in intact man.* Novel antianginal therapy with adalat. Ed. Rosmarie Alstaedter. Cologne (FDR). pp 56-72

Garcia-Ramos J, Alanis J, Rosenblueth A, (1950): Estudios sobre la circulacion coronaria: Los factores extravasculares. *Archiv. Inst. Nac. Cardiol. Mex* 20:474-486

Gregg, DE, Khoury, EM, Rayford, CR. (1965): Systemic and coronary energetics in the resting unanesthetized dogs. *Circ. Res.* 16: 114-120.

Goldberg S, Reihger N, Muller J, Gunther S, Pastor JA, (1978): Nifedipine: A useful a new agent for therapy of variant angina. *Circulation* (Supl II 11):101-108

Goldstein RE, Douglas MD, Redwood RR, (1971): Clinical and circulatory effects of isosorbide dinitrate: Comparison with nitroglycerin. *Circulation* 43:629-633

Hashimoto H, Susuki K, Miyague S, Nakashima M, (1983): Effects of calcium antagonists on the electrical alternans of the ST segment and on associated mechanical alternans during acute coronary occlusion in dogs. *Circulation* 68:667-672

Hegttueit HA, (1965): La mort d'amour. *Amer. Heart. J.* 42:287.

Henry PD, (1960): Comparative pharmacology of calcium antagonists nifedipine, verapamil and diltiazem. *Amer. J. Cardiol.* 46:1047-1053

Herse DJ, Yamamoto F, Oshatvock MJ, (1984): Calcium antagonists and the hypothermia: The temperature dependent on the negative inotropic and antiischemic properties of verapamil in the rat heart. *Circulation* 20:54-64.

Heidland A, Heidbreder E, Horl WH, Shafer RM, (1983): Calcium antagonists in the therapy of hypertension. *Klin. Wchenschr.* 61:663-640.

Hilton, R, Eichholtz, F. (1925): The influence of chemical factors on the coronary circulation. *J. Physiol. (London.* 59): 413-425

Hollman J, Austin GE, Gruetzin AR, Douglas JS, (1983): Coronary artery spasm at the site of angioplasty in the first 2 months after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Noll. Cell. Cardiol.* 2:1039-1045.

Honning CR, Bourdeau-Martini R, (1974) Extravascular component of oxygen transport in normal and hipertrofied heart with special reference to oxygen therapy. *Circ. Res.* 35:Supp II:97-104

Hurst W, Logue B, Schlant R (1978): *The Heart Arteries and Veins*. Mc Graw-Hill. New York. pp 1094-1110

James TN, (1969): Pathogenesis of arrhythmias in acute myocardial infarction. *Circulation* 24:271-276

Jerusalem E, Starling H (1910): On the significance of carbon dioxide for the beat heart. *J. Physiol. (London* 40):279-289

Kabela E, (1980): Los antagonistas del calcio en la fisiologia del miocardio y del musculo liso. Relacion con su utilidad terapeutica. *Archiv. Ius. Mex. Cardiol.* Mex. 50:1-8

Katz AM (1978): *The Physiology of the Heart*. Raven Press. New York .pp:420-455

Katz AM (1973): Effects of the ischemia on the contractile process of the heart muscle. *Amer. J. Cardiol.* 21:193-201



Katz AM, Mescineo FC, (1981): Lipid membrane interactions and pathogenesis of ischemic damage in the myocardium. *Circ. Res.* 48:1-11

Katz AM, Toda M (1972): The "stone heart". A challenge to the mechanism of the heart contraction. *Amer. J. Cardiol.* 29:578-586.

Kawai C, Konishi T, Matsuyama E, Okasaki H, (1981): Comparative effects of three calcium antagonist, diltiazem, verapamil, and nifedipine, on the sinoatrial and atrioventricular nodes. *Circulation* 63:1035-1039

Kirk ES, Honing CR, (1964): An experimental and theoretical analysis of myocardial tissue pressure. *Amer. J. Physiol.* 202:361-367

Koiwaya I, Torii S, Takeshida A, Nakagaki O, Nakamura M. (1982): Postinfarction angina caused by coronary arterial spasm. *Circulation* 65:275-280

Kronenberg, G, Krebs, R. (1980): Pharmacology of nifedipine. In: *New Therapy of ischemic heart disease*:14-25. Ed. P. Puech and R. Krebs. Excerpta Medica. Amsterdam.

L'Abbate, J, Masseri, A. (1976): Antianginal and antiischemic agents. *Ann. Rep. Med. Chem.* 12:71-77.

Lee NH, Belpaire FM, (1972): Biotransformation of nitrate reductase. *Archiv. Int. Pharmacodyn. Ther.* 196:165-173

Livesley B, Catley PF, Cambell, (1973): Double blind evaluation of verapamil, propranolol and dinitrate isosorbide against placebo in the treatment of angina pectoris. *Br. Med. J.* 11:375-382

Lown B, (1979): Symposium of nifedipine and calcium flux inhibition in the treatment of coronary spasm and myocardial ischemia. *Amer. J. Cardiol.* 44:780-786

Lown B, Kosowaky BD, (1969): Pathogenesis, prevention and treatment of arrhythmias in myocardial infarction. *Circulation Supp* 4:261-269

Massini C, Iacabone G, Meme M, Punzo S, DePinlo S, Capestro S, Bucari S, Noera G. (1983): Coronary spasm following myocardial revascularization. *G. Ital. Cardiol.* 1:129-132

McDonald TF, Peltzer D, Trautwein W, (1980): On the mechanism of slow calcium channel block in the heart. *Archiv. Eur. Physiol. Pharmacol.* 385:175-182

McKenzie JE, Steffen RP, West ES, Haddy FJ, (1980): Myocardial adenosine content and coronary resistance in the exercising dog. *Eur. J. Pharmacol.* 38:1002

Meyer-J. , (1983): Use of calcium antagonists in the therapy of coronary heart disease. *Internist* 24(2):408-414.

Milnar, JA, Parmley, PM . (1984): Clinical pharmacology of calcium antagonists. *Met. Eio. Exp. Clin. Pharmacol.* 6: 11-20.

Moir TW, (1972): Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. *Circ. Res.* 30:621-624

Muller JE, Gunther SJ, (1978): Nifedipine therapy for Prinzmetal's angine. *Circulation* 52:137-143

Myerberg RS, Gelbland H, Nilsson K, (1977): Long term electrophysiological abnormalities resulting from experimental myocardial infarction in cats. *Circ. Res.* 41:73-77

Nabata H, (1979): Effects of calcium antagonistic coronary vasodilators on myocardial contractility and membrane potentials. *Jpn. J. Pharmacol.* 22:239-245

Naylor WG, McInnes I, (1968): Some effects of iproveratril (isoptin) on the cardiovascular system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 161:247-250

Opie, LH, Thomdroyen, FT, Ohans, CW, Muller, CA, Lloyd, EA, Gordon, D. (1983): Calcium antagonists and acutely ischemic heart: Experimental therapy in ventricular fibrillation and enzyme release. *Arch. Mal. Coeur.* 4: 93-100.

Opie, LH. (1984): Calcium antagonists. Mechanisms, therapeutic implications and observations: a review. *Quant. J. Med.* 53: 1-16.

Palade GE, (1961): Blood capillaries of the heart and others organs. *Circulation* 24:368-372.

Parrat, JR, Coker, SJ. (1983): Cardioprotection with calcium antagonists by suppression of early ischemia and reperfusion-induced arrhythmia. *Eur. Heart. J.* 4:Supp. C.

49-54.

Payet MD, (1978): Slow inward and outward currents of rat ventricular fibers under anoxia. *J Physiol* 24:31-42

Payet MD, (1980): Inhibitory activity of blockers of the slow inward current in rat myocardium. Study in steady state and rate of action potential. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 12:187-195

Pepine CJ, Feldman RL, Conti CR, (1984): Comprehensive drug management of angina pectoris. *Cardiovasc. Clin.* 14:139-154

Pitt A, Friesinger GC, Ross RS, (1969): Measurement of blood flow in the right and left coronary artery beds in humans and dogs using Xenon technic. *Cardiovas. Res.* 3:100-104

Pitt B, Elliot EC, Greg DE, (1967): Adrenergic receptor activity in the coronary arteries of nonanesthetized dog. *Circul. Res.* 21:75-81

Powell, CE, Slater, IH. (1958): Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 22: 480-488.

Prinzmetal M, Ekhmecki A, Kennamer R, Kwoczynski JK, Toyoshima H, (1960): Variant form of angina pectoris. Previously indelinated syndrome. *J.A.M.A.* 174:1794-1797

Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N, (1959): Angina pectoris I. A variant form of angina pectoris, preliminary report. *Amer. J. Med.* 22:375-381

Renkin EM, (1967): Blood flow and transcapillary exchange in skeletal and cardiac muscle. In: *International Symposium on the coronary circulation and energetics of the myocardium*:125-132. Ed. M. Manchetti and S. Taccardi. S. Karger, New York

Reuter H, (1974): Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium: mechanisms and physiological significance. *Circ. Res.* 34:5-12

Reuter H, (1977): A study of the selectivity and kinetic properties of the calcium dependent slow inward current in mammalian cardiac muscle. *J. Physiol.* 264:17-29

Rosen R, Witt A, (1974): Electrophysiology and pharmacology

of cardiac arrhythmias. *Amer. Heart J.* 3:380-386

Roughgarden JH, Newman EV, (1979): Circulatory changes during the pain of angina pectoris. *Amer. J. Med* 61:935-939

Rubio R, Berne RM, (1969): Release of adenosine by the normal myocardium in dogs and its relationship to the regulation of coronary resistance. *Circ. Res.* 25:407-412

Sabiston DC, Greg DE, (1957): The effects of cardiac contraction on coronary blood flow. *Circulation* 15:14-20

Schrader J, Rubio R, Berne RM, (1974): Inhibition of slow action potential of guinea pig atrial muscle by adenosine: a possible effect of  $Ca^{++}$  influx. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 2:427-433

Schrader J, Haddy FG, Gerlach E, (1977): Release of adenosine, inosine and hypoxanthine from the isolated guinea pig heart during hypoxia, flow, autoregulation and reactive hyperemia. *Flugs Archiv.* 362:1-7

Schwartz, A, Triggle, DJ. (1984): Cellular action of calcium channel blocking drugs. *Ann. Rev. Med.* 35: 325-339.

Schlesinger, MJ. (1940): An injection plus dissection study of coronary artery occlusions and anastomosis. *Am. Heart J.* 15: 528-568.

Schroeder JC, Ginsburg R, (1983): Provocation of coronary artery spasm. *Cardiovasc. Clin.* 13:371-383

Schumamm IIJ, (1975): Influence of papaverine, D-600, and nifedipine on the effects of noradrenaline and calcium on isolated aorta and mesenteric artery of the rabbit. *Archiv. Pharmacol.* 289:409-411

Senges S, Brachmann J, Peltzer D, (1980): Combined effects of glucose and hypoxia on cardiac automaticity and conduction. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 12:311-315

Shaper W, (1971): Pathophysiological of coronary circulation. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 14:275-279

Snayder R, Downey K, (1975): The active and passive components of extravascular coronary resistance. *Cardiovasc. Res.* 9:161-166

Sparks HV, Rooke T, (1980): Arterial CO<sub>2</sub>, Myocardial O<sub>2</sub>

consumption and coronary blood flow in the dog. *Circ. Res.* 42:217-221

Simman J, Fawas G, (1968): The cardiodynamic and metabolic effects of verapamil on the isolated dog heart. *Archiv. Pharmacol.* 31Q: 139-145.

Simman J, Fawas G, (1980): The mechanical efficiency of the Starling heart lung preparation. *Pflugers Archiv.* 392:123-127

Sybers HD, Moroko PR, Ashaf M, Libby P, Brawnwald E, (1973): The effects on cardiac ultrastructure following acute experimental coronary occlusion. *Amer. J. Cardiol.* 20:401-406

Vey, G, Wiese, KH, Schraum, A, Walter, S. (1984): Comparative study of the effects of the calcium antagonists nifedipine, the beta receptor blockers acebutolol and propranolol and their combination on electrophysiological parameters in the human. *Z. Kardiol.* 23: 101-105.

Waal-Maning HJ, (1976): Metabolic effects of beta adrenoceptors blockers. *Drugs* 11 Supp 1:1-22

Waters DD, Szlschnic J, Lette J, Theroux P, (1983): Objective evaluation of calcium antagonists in Prinzmetal's angine with the ergonovine test. *Archiv. Mal. Coeur* 26:33-40.

Wearn, JT. (1940): Morphological and functional alterations of the coronary circulation. *Harvey Lectures.* 35: 245-270.

Wendt RL, (1972): Systemic and coronary vascular effects of the 2- and 5- mononitrate esters of isosorbide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180:732-735

Williams V, (1966): Mode of action of beta receptor antagonists on cardiac muscle. *Amer. J. Cardiol.* 18:399-406

Yassue H, Touyamma M, Kato T, (1976): Prinzmetal coronary spasm: Documentation by coronary arteriography. *Amer. J. Cardiol.* 21: 148-155

Zingone B, Klugman S, Benussi B, Pappalardo A, Camerini F, Branchini B, (1984): Coronary spasm as mechanism of ischemic or myocardial necrosis immediately after coronary surgery. *G. Ital. Cardiol.* 14:145-152