

INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD CARDIACA SOBRE EL FLUJO CORONARIO Y EL CONSUMO DE OXIGENO DEL CORAZON *

Influence of heart activity on coronary flow and oxygen consumption

RAÚL DOMENECH, MARÍA L. CAYUELA, FERNANDO PUIG y JAIME TALESNIK

*Cátedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina, Universidad de Chile,
Casilla 6510, Santiago, Chile*

Recibido para su publicación el 20 de Julio de 1963.

RESUMEN

En la preparación de corazón aislado de gato se registró en forma continua el consumo de O_2 , el flujo coronario, el ECG y la actividad mecánica del corazón. La producción de hiperactividad cardíaca por medio de estimulación eléctrica o de noradrenalina produce aumento del consumo de O_2 . Este persiste elevado después que la actividad del corazón se ha normalizado. El aumento de actividad del corazón determina elevación del flujo coronario que es mayor cuando aumenta la amplitud de las contracciones cardíacas. La tendencia a la recuperación del flujo coronario es más tardía que la del consumo de O_2 . La onda T del ECG se altera durante la hiperactividad cardíaca. La normalización del ECG se produce cuando el flujo coronario ha llegado al máximo de elevación, aunque el consumo de O_2 se encuentra aumentado.

Estos experimentos sugieren que la hipoxia no es el factor primordial que adapta el flujo coronario frente a aumentos de los requerimientos del corazón.

INTRODUCCIÓN

La posibilidad que aumente la actividad contráctil del corazón depende del aporte de oxígeno (O_2) al miocardio. Normalmente, en condiciones de reposo corporal, el corazón extrae aproximadamente 75% de la oferta de O_2 (15-17 volúmenes %) de modo que ante mayores requerimientos es indispensable el aumento del flujo coronario. La capacidad de adaptación del

sistema coronario constituye, por consiguiente, el factor limitante en la producción de energía de contracción. Cuando el aumento de los requerimientos de O_2 no se acompaña de un aumento adecuado del flujo coronario, se produce el estado de "insuficiencia coronaria". Es posible que los mecanismos de adaptación del flujo coronario ante mayores requerimientos metabólicos del corazón se perturben. Así se podría explicar la falta de correlación que comúnmente se observa entre la magnitud del daño anatómico de las coronarias y las manifestaciones clínicas de insuficiencia coronaria.

Para estudiar los mecanismos de los trastornos funcionales de la irrigación del corazón es indispensable dilucidar los factores que intervienen en la regulación normal del flujo coronario. El objetivo del presente trabajo es tratar de establecer la influencia del incremento de los requerimientos metabólicos en la adaptación del flujo coronario en el corazón privado de influencias extracardíacas neurógenas o humorales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron corazones de gato (peso corporal 2.500-3.000 g). Los animales se anestesiaron por vía intraperitoneal con ácido dialilbarbitúrico (Dial "Ciba" 0,08 g/kg de peso corporal). Se aislaron los vasos del corazón de modo que la perfusión del sistema coronario se efectuó según el método general de Langendorff (1). El flujo coronario se co-

* "Esta investigación fue financiada por la Facultad de Medicina, Universidad de Chile (Proyecto Nº 61-33) y por la Fundación Rockefeller (Grant 63015), bajo un programa conjunto".

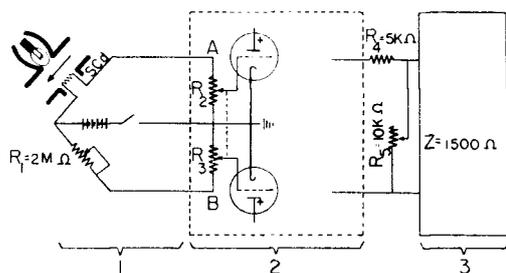


FIG. 1. Representación esquemática del Oxímetro utilizado. 1. Puente de Wheatstone; 2. Sistema de amplificación, Philips G. M. 4531; 3. Inscriptor Texas Recti/riter; S Cd, célula fotoresistente del sulfuro de cadmio; R_1 , control de equilibrio del puente; R_2 y R_3 , resistencias de entrada del amplificador; R_4 y R_5 , resistencias de acoplamiento del amplificador al inscriptor; Z , impedancia del inscriptor.

lectó en la arteria pulmonar. Se registraron las variaciones de amplitud y frecuencia de las contracciones cardiacas mediante palanca isotónica en papel ahumado y el electrocardiograma (ECG), captado desde la superficie del pericardio con electrodos bipolares, con un Viso-Cardiette Sanborn. La afluencia y el gasto coronario total se registraron por medio de reógrafos, según modelo ya descrito (1). La perfusión se practicó con Tyrode tamponado en el cual se suspendieron glóbulos rojos lavados de vacuno (2) ajustando el hematocrito a aproximadamente 10%. La presión de perfusión fue de 40 mm Hg y la temperatura de 38°C.

La medición del consumo de O_2 se efectuó mediante un oxímetro de diseño original en el cual se empleó una célula fotoresistente de

sulfuro de cadmio la cual constituía uno de los brazos de un puente de Wheatstone. La celda era estimulada por una luz de intensidad constante (Figura 1). La sangre que fluía de la arteria pulmonar, al interponerse entre la luz y la celda, determinaron variaciones de luminosidad produciendo un desequilibrio de potenciales entre los dos extremos del puente de Wheatstone de acuerdo con el grado de reducción de la hemoglobina. Las diferencias se amplificaron (amplificador Philips GM 4531) y registraron en un inscriptor Texas recti/riter. El oxímetro se calibró haciendo fluir muestras de sangre con diversos grados de reducción de la hemoglobina mediante ditionito de sodio ante la célula fotoresistente. El contenido de O_2 de estas muestras se determinó en el aparato manométrico de Van Slyke-Neill. Los valores de O_2 de estas muestras y las variaciones de potencial observadas en el oxímetro se expresaron gráficamente, lo cual permitió interpolar los valores registrados en el inscriptor. El consumo de O_2 del corazón se calculó en base a la ecuación: Consumo de O_2 (μ l/min) = diferencia A-V de O_2 x flujo coronario (ml/min) x 10.

Denominaremos "índice de actividad cardiaca" al producto de la amplitud media por la frecuencia de las contracciones expresadas en la unidad de tiempo.

La actividad del corazón se modificó mediante estimulación eléctrica (estimulador Grass) de la región del marcapaso sinusal o por administración de noradrenalina (Levo-fed Winthrop) en dosis únicas o en infusión lenta.

TABLA I

Comparación de la influencia relativa del incremento de la frecuencia y amplitud de las contracciones sobre el consumo de oxígeno del corazón de gato aislado según Langendorff, en diversos experimentos

Exp. N°	Estímulo	Aumento índice de actividad cardiaca %	Aumento frecuencia %	Aumento amplitud %	Aumento consumo de O_2 %
XII 12	Eléctrico	+ 170,0	+ 130,0	- 17,0	+ 18,0
XII 32	Noradrenalina	+ 175,0	+ 38,0	+ 66,0	+ 200,0
XI 5	Eléctrico	+ 46,0	+ 110,0	+ 0,4	+ 50,0
XI 25	Noradrenalina	+ 36,0	+ 30,0	+ 54,0	+ 40,0

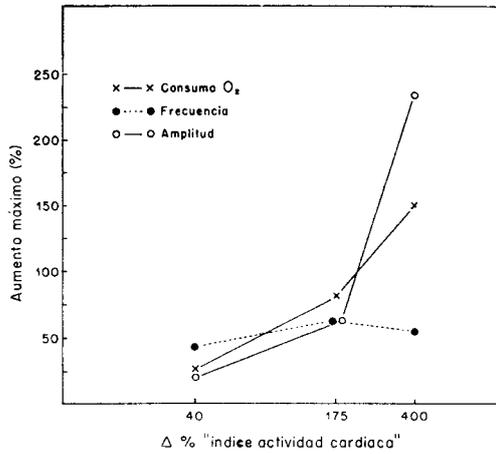


FIG. 2. Aumento del consumo de O₂, de la frecuencia cardíaca y de la amplitud de las contracciones, en relación con el aumento de la actividad cardíaca ocasionado por dosis de 0,01; 0,05 y 0,5 μg de Noradrenalina en un experimento de corazón aislado según Langendorff. Los aumentos están expresados en tanto por ciento del valor básico.

RESULTADOS

Se analizan 13 experimentos que se seleccionaron por presentar un flujo coronario inicial superior a 8 ml/min que la experiencia demostró ser adecuado para realizar las mediciones que se describen a continuación.

1. *Relación entre hiperactividad cardíaca y consumo de oxígeno.* Al estimular

eléctricamente la región del nódulo sinusal se produce hiperactividad cardíaca que se manifiesta principalmente por un aumento de la frecuencia de las contracciones. Al administrar, en cambio, noradrenalina aumentan tanto la amplitud como la frecuencia de las contracciones. El incremento del consumo de O₂ es más notable cuando el "índice de actividad cardíaca" aumenta a expensas de la amplitud de las contracciones que cuando lo hace exclusivamente por aumento de la frecuencia. En la Tabla I se compara la influencia relativa del incremento de frecuencia y amplitud de las contracciones sobre el consumo de O₂ en diversos experimentos. En el experimento que se muestra en la Figura 2 se puede apreciar la relación que existe entre las modificaciones del "índice de actividad cardíaca" y los cambios de consumo de O₂, amplitud y frecuencia de las contracciones.

El procedimiento empleado para obtener la hiperactividad cardíaca también influye sobre el tiempo de recuperación del nivel de consumo de O₂ previo a la estimulación. En la Tabla II se observa que aunque los aumentos máximos de la actividad cardíaca debidos a noradrenalina son menores que los producidos por estimulación eléctrica, en este último caso

TABLA II

Comparación de los tiempos de recuperación del consumo de oxígeno después de terminado el período de hiperactividad cardíaca inducido por estimulación eléctrica o por noradrenalina

Exp. N°	Estímulo	Aumento máximo índice actividad cardíaca	Tiempo de recuperación del consumo de O ₂ (seg)
IX 32	Eléctrico (60'')	360	60
XII 12	Eléctrico (60'')	375	15
XI 5	Eléctrico (60'')	600	55
III 22	Noradrenalina	110	40
II 5	Noradrenalina	200	55
III 32	Noradrenalina	330	75

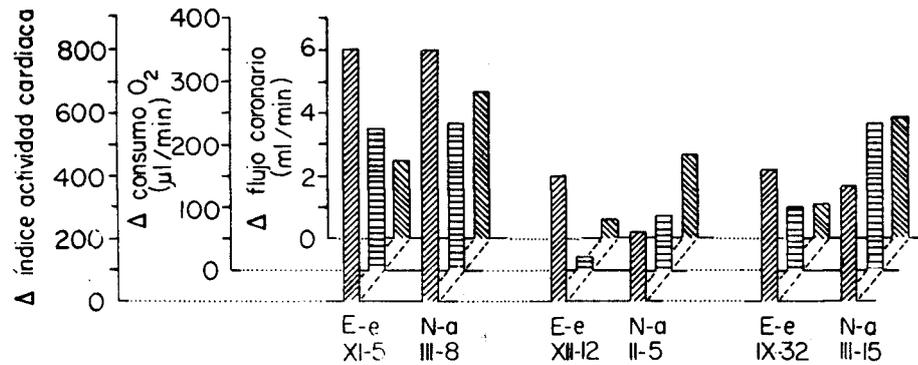


FIG. 3. Tres ejemplos de comparación entre los aumentos máximos de la actividad cardíaca, del flujo coronario y del consumo de O₂, producidos por estimulación eléctrica (E-e) y por Noradrenalina (N-a) en el corazón de gato según Langendorff.

se produce una recuperación más veloz del consumo de O₂. Una vez normalizada la actividad cardíaca el consumo de O₂ persiste elevado durante un cierto tiempo, lo cual indica que el miocardio ha contraído una deuda de O₂; ésta es mayor cuando la hiperactividad cardíaca aumenta principalmente a expensas de la amplitud de las contracciones.

2. *Relación entre hiperactividad cardíaca y flujo coronario.* En la Figura 3 se comparan algunos experimentos que evidencian que el aumento del "índice de actividad cardíaca" se acompaña de elevación del flujo coronario; la magnitud del incremento de flujo coronario es mayor cuando aumenta el "índice de actividad cardíaca", especialmente cuando se emplea noradrenalina.

3. *Relación entre consumo de oxígeno y flujo coronario.* En la Figura 3 se observa que a mayores incrementos del flujo coronario corresponden también mayores incrementos del consumo de O₂ lo cual coincide con elevaciones del "índice de actividad cardíaca" que se efectúan particularmente a expensas de la amplitud de las contracciones.

En las Figuras 4, 5 y 6 se puede apreciar la relación de tiempo que existe en-

tre el momento que se alcanza el máximo de actividad cardíaca, de aumento de flujo coronario y de consumo de O₂. Cuando se administra noradrenalina en dosis aisladas (Figura 4) o en infusión lenta (Figura 5) el aumento del flujo coronario y del consumo de O₂ se inician después que la hiperactividad cardíaca ha llegado al máximo. Cuando la hiperactividad se produce por estimulación eléctrica (Figura 6) el aumento del flujo coronario aparece sólo después que cesa la estimulación. Este hecho es más evidente cuando la taquicardia ha sido muy acentuada. El incremento de consumo de O₂ durante el período de taquicardia se efectúa por exageración de la diferencia A-V de O₂ como lo representan las columnas al pie de la Figura 6. Al cesar la taquicardia y elevarse bruscamente el flujo coronario, la diferencia A-V de O₂ tiende a regresar al nivel previo a la estimulación.

En general, la velocidad de recuperación del consumo de O₂ es mayor que la del flujo coronario, como se puede apreciar por las pendientes de ambas curvas; sólo hicieron excepción dos experimentos en que las pendientes fueron semejantes.

4. *Modificaciones del electrocardiograma durante la hiperactividad cardíaca.* La hiperactividad cardíaca inducida por nor-

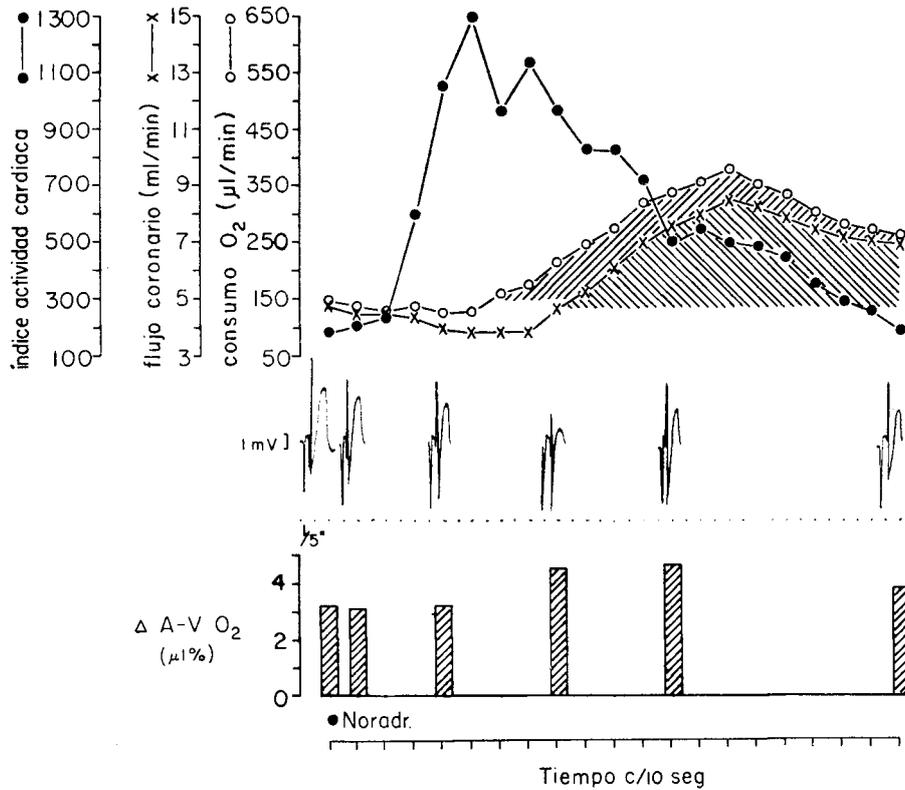


FIG. 4. Modificaciones de la actividad cardiaca, del consumo de O₂, del flujo coronario, del electrocardiograma y de la diferencia arterio-venosa de O₂, ocasionados por la administración de una dosis única de Noradrenalina (0.5 μg) en un corazón aislado de gato según Langendorff.

adrenalina o por estimulación eléctrica se acompaña de alteraciones del ECG. Estas alteraciones aparecen precozmente y se caracterizan por aplanamiento, inversión o bifasismo de la onda T (Figuras 4, 5 y 6). La recuperación de estas alteraciones comienza durante el período de hiperactividad cardiaca, cuando el consumo de O₂ y la diferencia A-V de O₂ se encuentran aumentados y en el momento en que el flujo coronario se eleva sobre el nivel inicial (Figuras 4, 5 y 6). La normalización del ECG se obtiene en general cuando el flujo coronario alcanza su incremento máximo o pocos segundos después, aunque el consumo de O₂ persista aumentado.

DISCUSIÓN

Trabajos anteriores de nuestro laboratorio permitieron concluir que las modi-

ficaciones coronarias que se observan debido a la administración de adrenalina o noradrenalina, dependen de un mecanismo indirecto que se encuentra en relación con la magnitud de la hiperactividad del miocardio (1). Estos resultados concuerdan con los de Berne (3) y de Duff *et al.* (4).

Son de interés las diferencias que se presentan en la magnitud de las reacciones coronarias cuando la hiperactividad cardiaca es producida por aceleración del marcapaso sinusal debido a estimulación eléctrica o a noradrenalina. Es evidente que al expresar la hiperactividad del corazón como el producto de la frecuencia por la amplitud de las contracciones se pueden obtener valores muy semejantes cuando sólo aumenta la frecuencia, como ocurre al estimular eléctricamente, o cuando aumentan simultáneamente la fre-

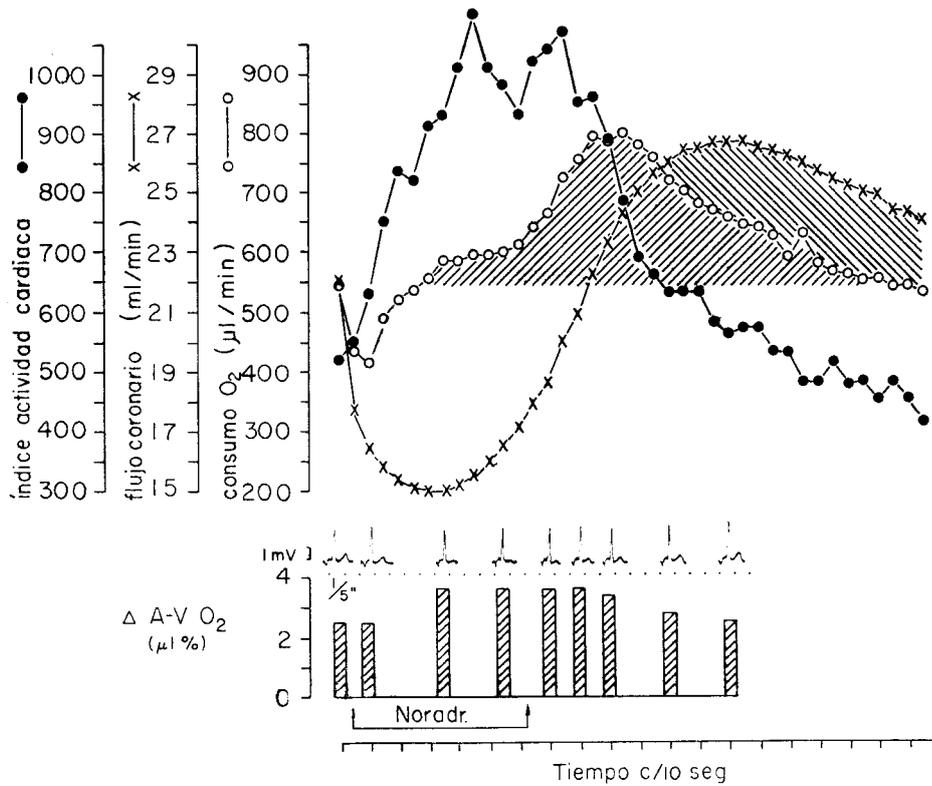


FIG. 5. Igual que FIG. 4: pero ocasionados por la administración de una inyección lenta de Noradrenalina (1.6 $\mu\text{g}/\text{min}.$).

cuencia y la amplitud de las contracciones, como sucede al emplear noradrenalina. En esta última condición el "índice de actividad cardíaca" se encuentra aumentado a expensas de la amplitud de las contracciones y la frecuencia aumenta menos que al estimular eléctricamente. Conviene recordar que a igualdad de incremento del índice de actividad cardíaca, al administrar noradrenalina se produce un aumento del flujo coronario mayor que al estimular eléctricamente el nódulo sinusal. De ésto se desprende que el aumento de la amplitud de las contracciones en el corazón aislado significa un compromiso de procesos metabólicos que inciden en el mecanismo de vasodilatación coronaria en forma más efectiva que el solo aumento de la frecuencia de las contracciones. Es de interés destacar que en condiciones en que el "índice" aumenta a expensas de la amplitud de las con-

tracciones, el consumo de O₂ del corazón también es más intenso.

Es sabido que al producirse una mayor actividad del corazón, aumenta el consumo de O₂ (6, 7, 8, 9, 10). Por otra parte diversos autores (5, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17) han relacionado el consumo de O₂ del corazón con el grado de tonus coronario. En condiciones diferentes a las empleadas en el presente trabajo se puso en evidencia que el incremento del consumo de O₂ se acompaña de una disminución del tonus coronario (1). Sin embargo, la falta de un método que permita obtener información de las modificaciones físicas del consumo de O₂ durante las variaciones de la actividad cardíaca han impedido que se forme un juicio más definido acerca de si la vasodilatación coronaria se produce en forma concomitante con el aumento del consumo de O₂, o si es una consecuencia del grado de hipoxia que se

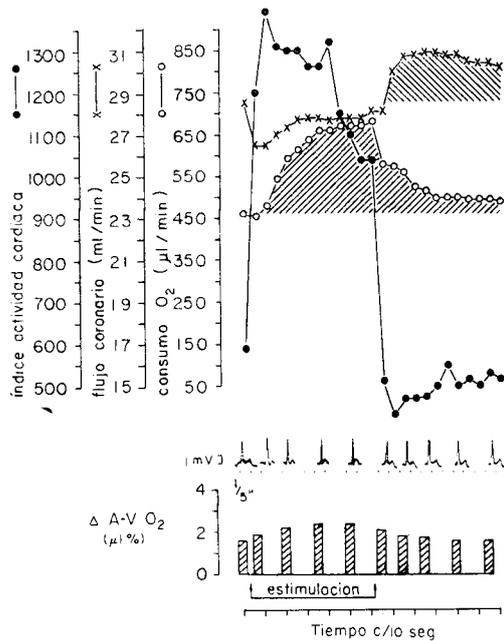


FIG. 6. Igual que FIG. 4: pero ocasionados por estimulación eléctrica del nódulo sinusal.

produciría al aumentar la actividad del corazón. La hipótesis que considera la hipoxia como factor responsable de la vasodilatación coronaria ha sido planteada en diversos trabajos (7, 18, 19, 20). Aunque es indudable que la disminución del aporte de O₂ determina aumento del flujo coronario (21, 22) tal como ocurre en otros territorios vasculares (23) no es menos cierto que esta explicación se torna difícil de aplicar cuando el aporte de O₂ es adecuado, de modo que el gradiente de O₂ sangre-miocardio se mantiene normal.

Midiendo en forma continua el consumo de O₂ del corazón se observó que al administrar noradrenalina, la vasodilatación coronaria se desarrolla simultáneamente con el aumento del consumo de O₂. Este incremento se produce en un primer momento a expensas de una exageración de la diferencia A-V de O₂. Cuando se eleva el flujo coronario la diferencia A-V de O₂ tiende a regresar al valor normal, aunque el flujo coronario persiste elevado durante un tiempo más prolongado. La

diferencia A-V normal es un índice que permite postular que la tensión parcial de O₂ en el miocardio también se encuentra dentro de límites normales. Nuestros resultados no favorecen la hipótesis que considera la hipoxia relativa como factor primario en la vasodilatación coronaria producida durante la hiperactividad del corazón aislado. En este sentido también son difíciles de interpretar las experiencias de Katz, Feinberg y Gerola (8, 5) quienes han demostrado que el aumento del "esfuerzo cardíaco" puede acompañarse de vasodilatación coronaria sin variaciones de la diferencia A-V de O₂.

Nuestros resultados demuestran que el corazón posee capacidad de establecer una cierta deuda de O₂ y que durante el período posterior a la hiperactividad el flujo coronario persiste elevado aunque el consumo de O₂ tiende a retornar más rápidamente hacia el valor normal. Este hecho permitiría postular que la vasodilatación coronaria se mantiene hasta la cancelación de la deuda de O₂.

Es muy debatida la posibilidad del corazón de establecer deuda de O₂. Efectivamente Gregg (24, 25), sostiene que el corazón incurre permanentemente en deuda de O₂ y que el flujo coronario contribuye a pagarla. Por otra parte Ballinger y Vollenweider (26) han puesto en evidencia que el corazón puede contraerse en anaerobiosis, lo cual determina una desviación hacia el metabolismo anaeróbico que se manifiesta por un descenso del cociente respiratorio y un aumento de la producción de lactato en vez de aumentar su utilización, como ocurre cuando el aporte de O₂ es adecuado. Por otra parte, si se considera el registro del ECG como un índice del grado de alteración miocárdica debido a la hipoxia, cabe notar que en la mayor parte de nuestros experimentos el ECG tiende a normalizarse aun cuando la diferencia A-V de O₂ se encuentra en su valor máximo y que la re-

cuperación total del ECG se alcanza cuando la diferencia A-V de O_2 se normaliza y el flujo coronario se encuentra elevado. Además, el aumento del flujo coronario se mantiene durante un tiempo prolongado después que el ECG se normaliza. Por consiguiente, en nuestras condiciones experimentales, el ECG no puede ser considerado como índice del grado de hipoxia ni de la deuda de O_2 .

En este trabajo se han dejado de considerar importantes factores que participan en la regulación del flujo coronario y aunque los resultados obtenidos en la preparación de corazón perfundido según Langendorff excluyen la participación de las modificaciones de las tensiones murales que se producen en el período pre-expulsivo y expulsivo de la sístole, la simplicidad de esta preparación permite poner en evidencia mecanismos que fácilmente podrían enmascarse al intervenir un número mayor de variables (1).

El comportamiento del sistema coronario al aumentar la actividad del corazón aislado pone de manifiesto la existencia de un mecanismo intracardiaco que regula el flujo coronario de tal manera que evitaría la producción de hipoxia; si esta última llega a producirse actuaría como un factor coadyuvante en la vasodilatación adaptativa del sistema coronario a los mayores requerimientos del corazón.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Winthrop Laboratories Inc. por la donación de Levofed® utilizado en estos experimentos.

SUMMARY

Continuous measurement of oxygen consumption (Fig. 1), coronary flow, electrocardiogram and "heart activity" of the isolated cat's heart was performed. The heart activity was increased by stimulating the sinus node region with electrical pulses or with noradrenaline.

Heart hyperactivity induced a progressive increase in oxygen consumption which continued to be high even after the heart returned to normal activity (Fig. 4, 5). These results indicate that during heart hyperactivity a certain oxygen debt has been established.

The increase in heart activity was followed by an elevation of coronary flow which persisted high after the activity of the heart has normalized. With noradrenaline an increased amplitude of contractions was obtained and the rise in coronary flow was larger than that seen when increase in heart frequency was induced by electrical stimulation (Table I). The restoration to normal coronary flow was more protracted than that of the oxygen consumption (Figs. 5, 6).

When hyperactivity of the heart was induced a flattened T wave of the electrocardiogram was regularly seen. The disappearance of this alteration began even when the A-V O_2 difference was still enhanced. The normal aspect of the electrocardiogram was obtained when the coronary flow reached its highest level and the oxygen consumption was augmented.

The experiments shown in this paper led us to postulate that the adaptation of the coronary flow to increased cardiac activity of the isolated heart are related with metabolic processes which are relatively independent of the oxygen consumption.

REFERENCIAS

- 1.—DOUGLAS, R. C., ARMENGOL, V. y TALESNIK, J. — Acta physiol. latino-am. 10: 205, 1960.
- 2.—DOUGLAS, R. C. y TALESNIK, J. — Acta physiol. latino-am. 10:217, 1960.
- 3.—BERNE R. M. — Circulation Res. 6:644, 1958.
- 4.—DUFF, F., BERGLUND, E. y BORST, H. Am. J. Physiol. 183:611, 1955.

- 5.—KATZ, L. N. y FEINBERG, H. — *Circulation Res.* 6:656, 1958.
- 6.—BERGLUND, E., BORST, H. G., DUFF, F. y SCHREINER, G. L. — *Acta physiol. scandinav.* 42:185, 1958.
- 7.—CASE, R. B., SARNOFF, S. J., BRAUNWALD, E., STAINSBY, W. N. y TAYLOR, Z. — *Fed. Proc.* 15:32, 1956.
- 8.—FEINBERG, H., GEROLA, A. y KATZ, L. N. — *Circulation* 18:717, 1958.
- 9.—LAURENT, D., BOLENE - WILLIAMS, F. y KATZ, L. N. — *Am. J. Physiol.* 185:355, 1956.
- 10.—RAMÍREZ DE ARELLANO, J. y VERDUN DI CATOGNO, L. — *Arch. Inst. cardiol. México* 26:37, 1956.
- 11.—ALELLA, A., WILLIAMS, F. L., BOLENE-WILLIAMS, C. y KATZ, L. N. — *Am. J. Physiol.* 183:570, 1955.
- 12.—FEINBERG, H., GEROLA, A. y KATZ, L. N. — *Fed. Proc.* 17:45, 1958.
- 13.—GARCÍA RAMOS, J. y RAMÍREZ DE ARELLANO, J. — *Arch. Inst. cardiol. México* 21:205, 1951.
- 14.—KATZ, L. N., WILLIAMS, F. L., LAURENT, D., BOLENE-WILLIAMS, C. y FEINBERG, H. — *Fed. Proc.* 15:106, 1956.
- 15.—LAURENT, D., CHEVRIER, J. L., GANDEAU, S., VALON, M. y LEROY, J. — *Rev. Franc. études clin. et biol.* 4:242, 1959.
- 16.—LEIGHT, L., DE FAZIO, V., TALMERS, F. N., REGAN, T. J. y HELLEMS, H. K. — *Circulation* 14:90, 1956.
- 17.—VERDUN DI CATOGNO, L. y RAMÍREZ DE ARELLANO, J. — *Arch. Inst. cardiol. México* 28:81, 1958.
- 18.—SCKENHOFF, J. E., HAFKENSCHIEL, J. H. y LANDMESSER, C. N. — *Am. J. Physiol.* 183:611, 1955.
- 19.—GARCÍA RAMOS, J., ALANÍS, J. y ROSENBLUETH, A. — *Arch. Inst. cardiol. México* 20:474, 1950.
- 20.—HACKEL, D. B. y CLOVES, H. A. Jr. — *Am. J. Physiol.* 186:111, 1959.
- 21.—BERNE, R. M., BLACKMOND, J. R. y GARDNER, T. H. — *J. Clin. Invest.* 36:1101, 1957.
- 22.—BERNE, R. M., BLACKMOND, J. R. y GARDNER, T. H. — *Fed. Proc.* 14:12, 1955.
- 23.—ROSS, J. M., FAIRCHILD, H. M., WELDY, J. y GUYTON, A. C. — *Am. J. Physiol.* 202:21, 1962.
- 24.—GREGG, D. E. — "Coronary circulation in health and disease. P. 156. Lea & Febiger, Philadelphia, 1950.
- 25.—GREGG, D. E. — "Regulation of collateral and coronary circulation of the heart". Pp. 163-186 in *Circulation*, J. Mc Michael, ed. Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1958. Cit. s. Rushmer, R. F. *Cardiovascular Dynamics*. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1961.
- 26.—BALLINGER, W. F. y VOLLENDWEIDER, H. — *Circulation Res.* 11:681, 1962.