

Efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa en la adaptación del flujo coronario a la taquicardia

Félix Pérez-Villa, Francisco Epelde, Eulalia Roig, Magda Heras, Montserrat Rigol, Salvador Díez-Aja, M.^a Jesús Zurbano*, Ginés Escolar* y Ginés Sanz

Instituto de Enfermedades Cardiovasculares y *Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona.

Introducción y objetivos. El papel de los diferentes mediadores vasoactivos derivados del endotelio en la regulación de la circulación coronaria durante la taquicardia se conoce de forma incompleta. Con la intención de dilucidar el papel de la prostaciclina en la adaptación del flujo coronario a la taquicardia, se analizó el efecto del meclofenamato, un inhibidor de la ciclooxigenasa, sobre el flujo coronario durante la estimulación auricular, en un modelo porcino.

Métodos. En un grupo de 17 cerdos, se aumentó la frecuencia cardíaca 20 lat/min cada 5 min. Se midieron el flujo coronario y la presión arterial, calculándose la resistencia coronaria en condiciones basales y con cada frecuencia de estimulación, antes y después de administrar suero salino (n = 6), 5 mg/kg de meclofenamato i.v. (n = 7) o 35 mg/kg meclofenamato i.v. (n = 4).

Resultados. Ni el suero salino ni el meclofenamato modificaron el incremento normal del flujo coronario provocado por la taquicardia ($163 \pm 28\%$ de aumento antes en comparación con $172 \pm 29\%$ después de salino; $159 \pm 21\%$ antes y $161 \pm 22\%$ después de meclofenamato a dosis baja y $201 \pm 39\%$ antes y $172 \pm 36\%$ después de meclofenamato a dosis alta). No hubo diferencias en la respuesta de la resistencia coronaria a la taquicardia antes y después de meclofenamato (el 44% de reducción frente al 40%, respectivamente).

Conclusiones. La inhibición de la ciclooxigenasa no modifica la respuesta de la circulación coronaria a la estimulación auricular rápida, sugiriendo que la prostaciclina no desempeña un papel limitante en la regulación del flujo coronario durante la taquicardia en este modelo.

Palabras clave: *Circulación. Taquicardia. Prostaglandinas.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 59-65)

Effect of Cyclooxygenase Inhibition on the Adaptation of Coronary Blood Flow to Tachycardia

Background. The role of different endothelium-derived vasoactive substances in the regulation of coronary circulation during tachycardia is not well defined. In order to elucidate the contribution of prostacyclin to the adaptation of coronary blood flow to tachycardia, the effect of meclofenamate, a cyclooxygenase inhibitor on the coronary blood flow response to rapid atrial pacing was analyzed in a porcine model.

Methods. A group of seventeen pigs were instrumented for coronary blood flow, aortic pressure and atrial pacing. Heart rate was increased by 20 beats every 5 minutes. Coronary blood flow and aortic pressure were measured, and coronary resistance calculated, basally and at each pacing interval, before and after saline serum (n = 6), meclofenamate 5 mg/kg, i.v. (n = 7) or meclofenamate 35 mg/kg, i.v. (n = 4).

Results. Neither saline nor meclofenamate modified the normal increase of coronary blood flow provoked by rapid atrial pacing ($163 \pm 28\%$ increase before versus $172 \pm 29\%$ after saline; $159 \pm 21\%$ increase before versus $161 \pm 22\%$ after meclofenamate low dosis and $201 \pm 39\%$ before vs 172 ± 36 after meclofenamate high dosis). There were no differences in the response of coronary vascular resistance to tachycardia before and after meclofenamate (44% reduction vs 40% respectively).

Conclusion. Cyclooxygenase blockade does not modify the response of coronary circulation to rapid atrial pacing, suggesting that prostacyclin does not play a limiting role in the regulation of coronary blood flow during tachycardia in this model.

Key words: *Circulation. Tachycardia. Prostaglandins.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 59-65)

Correspondencia: Dr. F. Pérez-Villa.
Instituto de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido el 27 de enero de 1999.
Aceptado para su publicación el 25 de mayo de 1999.

INTRODUCCIÓN

El consumo miocárdico de oxígeno y el flujo coronario discurren íntimamente relacionados en corazones sanos, por consiguiente, los cambios en las demandas metabólicas conllevan cambios adecuados en la

resistencia vascular coronaria¹. La taquicardia incrementa las demandas miocárdicas de oxígeno, produciendo dilatación de los vasos de resistencia, un aumento proporcional en el flujo coronario y, como consecuencia, dilatación de las grandes arterias coronarias epicárdicas².

Aunque la dilatación de las arterias normales en respuesta al aumento del flujo coronario fue descrito por primera vez en 1933³, el papel de las células endoteliales como mediadores de la dilatación dependiente del flujo ha sido demostrado de forma más reciente⁴⁻⁸. Hoy día parece claro que el aumento en las fuerzas de cizallamiento secundario al incremento en el flujo coronario estimula la liberación de mediadores vasoactivos del endotelio, principalmente prostaciclina y óxido nítrico, los cuales producen vasodilatación arterial⁹.

Durante la última década, se han realizado considerables esfuerzos para dilucidar el papel del óxido nítrico derivado del endotelio en la regulación del flujo coronario, y se ha sugerido que una anormal liberación de óxido nítrico es el principal mecanismo de la disfunción endotelial observada en pacientes con aterosclerosis¹⁰⁻¹². Por contra, el papel de la prostaciclina en la regulación del flujo coronario en estas circunstancias está menos definido. Con la inhibición de la ciclooxigenasa en estudios experimentales en animales se han observado resultados contradictorios, con escasa o nula vasoconstricción en arterias coronarias normales caninas^{13,14}. Sin embargo, en arteriolas cremastéricas de rata, es la prostaciclina y no el óxido nítrico la que parece mediar la dilatación dependiente del flujo¹⁵. De forma similar, en perros anestesiados toracotomizados, la aspirina y la indometacina disminuyen el flujo coronario e inhiben la hiperemia reactiva¹⁶. Por tanto, la importancia de la prostaciclina como mediador en la regulación del flujo coronario en estas condiciones sigue siendo discutida. En cuanto al papel de los mediadores vasoactivos derivados del endotelio en la adaptación del flujo coronario a la taquicardia, es totalmente desconocido.

Nuestra hipótesis es que la inhibición de la ciclooxigenasa mediante meclofenamato podría ayudar a identificar el papel de la prostaciclina en la respuesta del flujo coronario a la taquicardia. Así, si la administración de meclofenamato, con la consiguiente inhibición de la síntesis de prostaciclina, principal producto final de la acción de la ciclooxigenasa en el endotelio vascular, impidiera de forma significativa el aumento del flujo coronario provocado por la taquicardia, quedaría patente el papel decisivo de la prostaciclina como agente regulador del flujo coronario, cuando menos en esta situación experimental.

Utilizamos en nuestro estudio un modelo porcino, que guarda similitudes notables en cuanto a la circulación coronaria (ausencia de flujo colateral, respuestas vasculares-endoteliales similares) en relación con las condiciones en el humano.

MÉTODOS

Se emplearon 17 cerdos, machos y hembras, de una mezcla de Landrace y Large White, con una edad de 3-4 meses y un peso de 36 ± 12 kg (rango: 18-45 kg). Fueron obtenidos de granjeros locales y alimentados con pienso normal. Todos los procedimientos fueron realizados de acuerdo con las normas y regulaciones para el uso de animales en laboratorios experimentales publicadas por la American Physiological Society y las normas de nuestra institución.

Protocolo experimental

Los cerdos fueron sedados con 2 mg/kg de azaperona intramuscular. Se canuló una vena de la oreja siendo administrados 4 mg/kg de metomidato R 7315. Los animales fueron intubados y ventilados mecánicamente con un ventilador de presión (Bird Mark 8, Palm Spring, California, EE.UU.); se administraron 30 mg/kg de tiopental sódico i.v. y la anestesia fue mantenida con perfusión continua i.v. de tiopental. Se disecó la arteria femoral derecha insertándose una cánula arterial. Treinta minutos después de la intubación se obtuvo una gasometría para ajustar los parámetros ventilatorios si era necesario. Se efectuaron gasometrías de control cada hora hasta la finalización del experimento. Se monitorizaron el electrocardiograma y la presión arterial durante todo el procedimiento. Tras realizar una esternotomía media, las costillas fueron separadas con un retractor torácico y el corazón quedó expuesto. La hemostasia fue cuidadosa durante toda la intervención. Se abrió el pericardio y se consiguió una buena exposición de la arteria descendente anterior (DA). La DA fue cuidadosamente disecada en su segmento medio, donde se colocó una sonda electromagnética (rango 1,5-2,5 mm; Nihon-Koden MFV 3200, Tokio, Japón) para medir el flujo instantáneo en ml/min. Antes de colocar el medidor de flujo, se administraron de forma periadventicial 200 µg de nitroglicerina, para prevenir el potencial espasmo coronario durante la manipulación. A continuación se administraron 5.000 U de heparina sódica por vía i.v. Esta dosis de heparina fue repetida cada dos horas. El electrocatéter fue suturado alrededor de la aurícula derecha y conectado a un aparato electroestimulador (Devices Ltd., Hertford, Inglaterra). El ECG, presión arterial, pico y media del flujo sanguíneo coronario (FSC) fueron registrados de forma continua en un polígrafo (Hewlett-Packard 7754 B System, EE.UU.) y las curvas fueron impresas en papel (Mingograph 710 System, Siemens Elema AB, Suecia) para mediciones posteriores.

Después de concluir la preparación quirúrgica, se esperó durante treinta minutos para permitir la estabilización de la presión arterial, frecuencia cardíaca y flujo coronario. Entonces el FSC y la presión arterial

fueron registrados a la frecuencia cardíaca basal. A continuación se inició la estimulación a 80 lat/min. La frecuencia fue elevándose 20 lat/min cada 5 min hasta que se produjo un bloqueo auriculoventricular 2: 1 o la aparición de un descenso mantenido en el flujo coronario.

Grupos de intervención

Después de efectuar la primera estimulación y una vez que los parámetros hemodinámicos hubieron vuelto a sus valores basales, los animales fueron distribuidos de forma aleatoria en tres grupos de estudio:

Grupo 1. Los seis cerdos de este grupo, con un peso de 38 ± 8 kg (media \pm desviación estándar) recibieron un bolo i.v. de suero salino al 0,9%. Después de registrar los valores basales de FC, presión arterial y FSC, se repitió la estimulación auricular utilizando el mismo protocolo descrito anteriormente.

Grupo 2: Siete cerdos (peso 26 ± 5 kg) recibieron una dosis de meclofenamato de 5 mg/kg de peso, en forma de bolo i.v. A continuación se realizó la segunda estimulación.

Grupo 3. En cuatro cerdos (peso 34 ± 3 kg) se administró una dosis de meclofenamato de 35 mg/kg de peso, en bolo i.v., seguida de la estimulación.

Dosificación de meclofenamato

La dosis de meclofenamato de 5 mg/kg ha sido la misma empleada para inhibir la síntesis de prostaglandina en otros modelos experimentales^{17,18} y representa una dosis terapéutica. Previamente al estudio, se analizó la capacidad del meclofenamato para interferir la síntesis vascular de PGI₂ en el cerdo, utilizando arterias femorales obtenidas de 2 animales no tratados. Se añadió ácido araquidónico (0,5 mM) a alícuotas de 3 ml de un tampón que contenía tres porciones diferentes del mismo vaso. En las alícuotas de tampón había meclofenamato (0,14 mM), una concentración similar a la obtenida en plasma tras administrar una dosis de 5 mg/kg de peso, ácido acetilsalicílico (0,5 mM) o un volumen equivalente de tampón. Los segmentos arteriales fueron incubados 10 min a 37 °C. Inmediatamente después, la reacción fue parada añadiendo 5 mM de aspirina. Se recogió el sobrenadante claro para extraer eicosanoides y los vasos incubados se secaron y pesaron. Se realizó la extracción de eicosanoides en una minicolumna de fase invertida (Sep Pack) y se realizó una determinación de 6-ceto-PGF_{1 α} mediante radioinmunoanálisis¹⁹. La producción de 6-ceto-PGF_{1 α} fue de 1.661,7 pg/ml de peso seco en la arteria control y se redujo hasta 311,2 pg/ml de peso seco y 417,0 pg/ml de peso seco en aquellos tratados con aspirina y meclofenamato, respectivamente. Por tanto, la inhibición de 6-ceto-

PGF_{1 α} fue similar con aspirina y meclofenamato siendo mayor del 75% en este modelo porcino.

Para completar el estudio del efecto del meclofenamato, se administró a los animales del grupo 3 una dosis elevada de este inhibidor de la ciclooxigenasa, equivalente a siete veces la dosis terapéutica.

Fármacos

Azaperona (Stresnil, Laboratorios Dr. Esteve, Barcelona); R 7315 Metomidato (Nokemyl, Laboratorios Dr. Esteve, Barcelona); tiopental sódico (Pentotal, Laboratorios Abbot, Madrid; nitroglicerina (Solinitrina, Berenguer-Infale, Sant Just Desvern, Barcelona), y meclofenamato (Parke-Davis, El Prat de Llobregat, Barcelona).

Definiciones, cálculos y análisis estadístico

Las diferencias entre los valores de la FC, presión arterial y resistencia vascular coronaria (RVC) antes y después de cada intervención fueron calculados en porcentajes de variación sobre los valores iniciales ($100 \times [\text{valor después del tratamiento} - \text{valor inicial}] / \text{valor inicial}$). Esta transformación hace la variabilidad entre sujetos más homogénea, al ajustar las amplias diferencias fisiológicas observadas en estos valores. El porcentaje de aumento en el FSC fue calculado como FSC máximo alcanzado durante la estimulación/FSC basal, antes y después del tratamiento. La RVC media fue calculada como presión arterial media/FSC medio.

Para comprobar la distribución normal de los valores en cada grupo de intervención, se empleó el test no paramétrico de Kolmogorov-Smirnoff. La homogeneidad de las variancias entre los grupos fue determinada mediante el test de Levene. Se utilizó el análisis de variancia para analizar la hipótesis nula de no diferencia entre los grupos tratados. Se realizaron tests de contraste a posteriori para cada pareja de grupos, incluyendo una corrección del valor de p para comparaciones múltiples (test de Scheffé).

Las diferencias entre los grupos se consideraron estadísticamente significativas a un nivel del 95% ($p < 0,05$).

Los cálculos fueron realizados en el Instituto Municipal de Investigación Médica de Barcelona, usando el paquete estadístico SPSS/PC.

RESULTADOS

Presión arterial y frecuencia cardíaca

Aunque en el grupo 1 la presión arterial media basal era ligeramente inferior que en los otros grupos, probablemente debido al azar, de hecho no hubo diferencias significativas en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial media basal entre los tres grupos. El

TABLA 1. Valores basales de presión arterial media y frecuencia cardíaca antes y después de la intervención (los valores se expresan como media ± DE)

	Salino	Meclofenamato	
		5 mg/kg	35 mg/kg
Frecuencia cardíaca (lat/min)			
Antes de intervención	66 ± 22	83 ± 18	71 ± 20
Postintervención	71 ± 19	84 ± 19	72 ± 7
Presión arterial media (mmHg)			
Antes de intervención	65 ± 10	79 ± 33	74 ± 24
Postintervención	68 ± 10	79 ± 24	107 ± 21*

*p = 0,002 frente a salino.

efecto de la intervención sobre los valores basales de frecuencia cardíaca y presión arterial se expone en la tabla 1. No se observaron cambios de estos parámetros con salino ni con meclofenamato a dosis baja (5 mg/kg). Después de meclofenamato a dosis alta (35 mg/kg) no hubo cambio en la frecuencia cardíaca pero hubo un aumento significativo en la presión arterial (107 ± 21 frente a 74 ± 24 mmHg; p = 0,002 frente a salino).

Flujo sanguíneo coronario

Los FSC basales fueron de 41 ± 16, 50 ± 19 y 28 ± 6 ml/min para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. El valor más bajo del grupo 3 en condiciones basales probablemente se debió al azar. Los cambios en el FSC durante la estimulación, antes y después de cada intervención, se exponen en la tabla 2.

La primera estimulación produjo en los tres grupos un incremento progresivo del FSC, que fue máximo a frecuencias cardíacas entre 120 y 140 lat/min, seguido

de un descenso a frecuencias más elevadas. El incremento máximo del FSC fue de 163 ± 28%, 159 ± 21% y 201 ± 39% para los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los cambios con la segunda estimulación, después de la intervención, fueron los siguientes:

Grupo 1 (salino). La estimulación auricular rápida indujo un aumento similar en el flujo coronario antes y después de administrar suero salino (163 ± 28 frente a 172 ± 29%, NS; primera frente a segunda estimulación, respectivamente; tabla 3 y fig. 1). Las condiciones de frecuencia cardíaca, presión arterial y resistencia al flujo coronario, en el momento de alcanzar el valor máximo de FSC, fueron similares antes y después de infusión de salino (tabla 3).

Grupo 2. El meclofenamato produjo una ligera reducción del FSC basal, desde 50 ± 19 hasta 46 ± 17 ml/min. Sin embargo, el aumento máximo del FSC fue similar antes y después de administrar meclofenamato (159 ± 21 frente a 161 ± 22%, NS; la primera frente a la segunda estimulación, respectivamente; tabla 3 y fig. 1). Las condiciones de frecuencia cardíaca, presión arterial y resistencia al flujo coronario, en el momento de alcanzar el valor máximo de FSC, fueron similares antes y después de la administración de meclofenamato (tabla 3).

Grupo 3. El FSC basal fue similar antes y después de la intervención. El máximo aumento en el FSC no se redujo significativamente tras la administración de meclofenamato a dosis de 35 mg/kg (201 ± 39 frente a 172 ± 36%, NS; primera frente a segunda estimulación; tabla 3 y fig. 1).

El valor de presión arterial en el momento de alcanzar el máximo FSC fue significativamente mayor después de la administración de meclofenamato (73 ± 21

TABLA 2. Flujo sanguíneo coronario (FSC) en ml/min, para cada grupo de intervención y para cada frecuencia de estimulación (los valores se expresan como media ± DE)

	Frecuencia cardíaca basal	FSC (ml/min)			
		80 lat/min	100 lat/min	120 lat/min	140 lat/min
Grupo 1					
Primera estimulación	41 ± 16	41 ± 15	53 ± 14	58 ± 18	55 ± 18
Segunda estimulación	44 ± 19	44 ± 17	59 ± 18	68 ± 22	69 ± 21
N	6	4	6	6	6
Grupo 2					
Primera estimulación	50 ± 19	45 ± 16	67 ± 18	78 ± 27	81 ± 27
Segunda estimulación	46 ± 17	51 ± 19	56 ± 23	70 ± 28	74 ± 25
N	7	4	6	6	5
Grupo 3					
Primera estimulación	28 ± 6	33 ± 5	40 ± 6	52 ± 9	49 ± 9
Segunda estimulación	25 ± 7	36 ± 3	44 ± 8	47 ± 7	37 ± 4
N	4	4	4	4	2

TABLA 3. Máximo aumento (%) en el flujo coronario alcanzado durante la estimulación. Frecuencia cardíaca, presión arterial y resistencia vascular coronaria en el momento de alcanzar el máximo FSC (los valores se expresan como media ± DE)

	Salino	Meclofenamato		p*
		5 mg/kg	35 mg/kg	
Máximo FSC (%)				
Primera estimulación	163 ± 28	159 ± 21	201 ± 39	NS
Segunda estimulación	172 ± 29	161 ± 22	172 ± 36	
Frecuencia cardíaca (lat/min)				
Primera estimulación	130 ± 28	131 ± 34	125 ± 10	NS
Segunda estimulación	127 ± 16	123 ± 35	110 ± 12	
Presión arterial media (mmHg)				
Primera estimulación	62 ± 8	76 ± 29	73 ± 21	0,002
Segunda estimulación	68 ± 9	83 ± 34	113 ± 20**	
RVC (mmHg/ml/min)				
Primera estimulación	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,7	1,6 ± 0,6	0,002
Segunda estimulación	1,1 ± 0,4	1,3 ± 0,9	2,6 ± 0,6	

FSC: flujo sanguíneo coronario; RVC: resistencia vascular coronaria media; *análisis de variancia; **p = 0,001 frente a salino.

frente a 113 ± 20 mmHg; p = 0,002; primera frente a segunda estimulación, respectivamente; tabla 3). La resistencia vascular coronaria en el momento de máximo FSC se elevó significativamente después de meclofenamato a dosis de 35 mg/kg (1,6 ± 0,6 frente a 2,6 ± 0,6 mmHg/ml/min, p = 0,002; primera frente a segunda estimulación; tabla 3).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran que el meclofenamato a dosis de 5 mg/kg no modifica el flu-

jo basal ni la resistencia vascular coronaria en este modelo experimental. El aumento de la resistencia vascular coronaria con la dosis más elevada, no terapéutica, de meclofenamato, se justifica por el incremento de la presión arterial sistémica. Parece razonable, por tanto, concluir que la prostaciclina, que es el principal producto final de la acción de la ciclooxigenasa en el endotelio vascular, desempeña un papel limitado en el control basal del tono vasomotor coronario.

Tampoco alteró la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa la capacidad de la circulación coronaria para adaptar el flujo al aumento en la demanda mio-

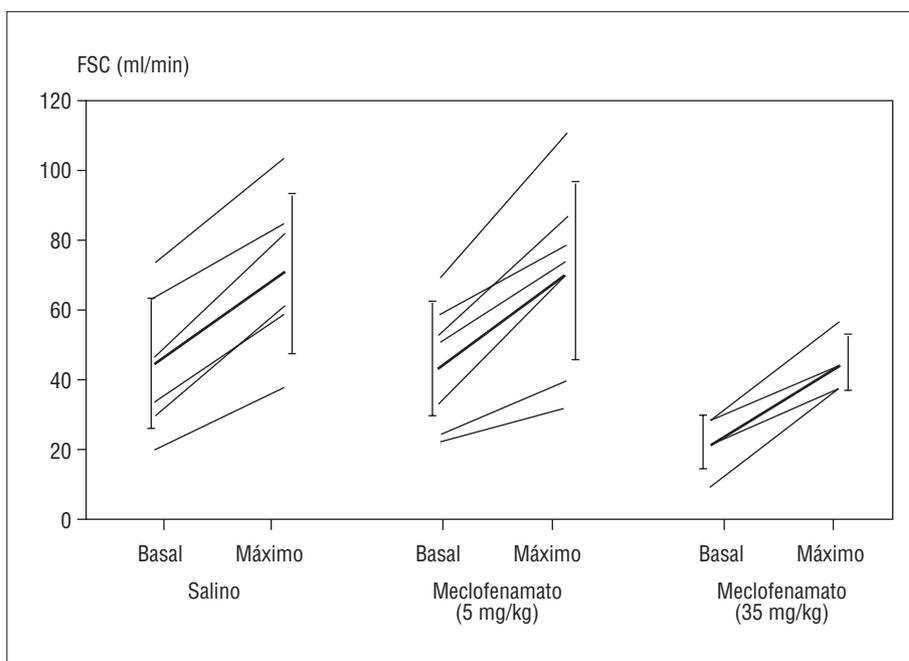


Fig. 1. Valores basales de flujo coronario, expresados en ml/min, y valores máximos alcanzados con estimulación, para cada una de las tres intervenciones. Cada línea representa un animal. Las líneas gruesas representan los valores medios para cada grupo de intervención. Las líneas verticales indican la DE. El aumento relativo en el flujo coronario con la estimulación es similar en animales tratados con salino y con las dos dosis de meclofenamato.

cárdica de oxígeno, provocado por la estimulación auricular rápida. Incluso con la dosis más elevada de meclofenamato, el incremento del FSC en respuesta a la taquicardia no se vio reducido. Esta observación sugiere que la prostaciclina no participa de forma significativa en la respuesta de los vasos coronarios a los cambios en las demandas de oxígeno, cuando menos en nuestro modelo experimental.

Estos resultados concuerdan con las observaciones previas realizadas por Imaizumi et al en perros anestesiados toracotomizados pretratados con indometacina²⁰. En este modelo, el flujo coronario aumenta normalmente en respuesta al aumento en las demandas de oxígeno producido por la estenosis gradual de la aorta, a pesar de la inhibición en la producción de prostaciclina, demostrada por un significativo descenso en los valores en 6-ceto-PGF_{1 α} inmunorreactiva plasmática en la gran vena cardíaca.

Otra evidencia en contra del papel de la prostaciclina en el control del tono vasomotor en respuesta a la taquicardia viene de algunas observaciones en pacientes con enfermedad coronaria. Klein et al no pudieron demostrar un cambio consistente en la liberación de prostaciclina durante la estimulación rápida; los valores de prostaglandina no se relacionaban con la producción o la liberación de lactato por el miocardio²¹. Más recientemente, Gossinger observó la falta de aumento en los valores de 6-ceto-PGF_{1 α} durante la isquemia inducida por estimulación en 6 pacientes con enfermedad coronaria²². Ambos estudios sugieren que la adaptación de los vasos coronarios al incremento en las demandas de oxígeno producidas por la taquicardia no requiere obligatoriamente la activación de la vía de la ciclooxigenasa.

Los resultados de estas investigaciones, incluyendo nuestra propia observación, no descartan un papel fisiológico de la prostaciclina liberada por el endotelio en la regulación local del flujo coronario. En primer lugar, la estimulación auricular rápida sólo determina un modesto aumento en las demandas metabólicas²³; incrementos mayores en el consumo de oxígeno podrían desenmascarar un efecto de la inhibición de la prostaciclina. Por otro lado, existe la posibilidad de que la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa pueda compensarse por el aumento en la liberación de otros vasodilatadores, como el óxido nítrico o el factor hiperpolarizante derivado del endotelio. De hecho, Shimokawa et al demostraron en arterias aisladas de cerdos que la prostaciclina, además de sus propiedades antiagregantes y citoprotectoras, produce relajación directa de la musculatura lisa, acción sinérgica con el óxido nítrico, y estimula la liberación de este factor²⁴.

Limitaciones del estudio

Este estudio fue realizado en el modelo experimental descrito, y los resultados no pueden extrapolarse a

la circulación coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica y taquicardia. En efecto, se han descrito diferencias en la regulación del flujo coronario entre las diferentes especies animales^{25,26}. Por otra parte, la estimulación auricular rápida no es completamente similar a la taquicardia, ya que la estimulación simpática que acompaña a la taquicardia no está presente durante la estimulación auricular artificial²³. En este sentido, se ha sugerido que las prostaglandinas podrían desempeñar un papel en la modulación de la respuesta vascular coronaria ante la estimulación simpática²⁷.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra que la inhibición de la ciclooxigenasa no modifica el flujo coronario basal, ni afecta la capacidad de adaptación del flujo coronario ante la estimulación auricular rápida, sugiriendo que la prostaciclina no desempeña un papel limitante en la regulación del flujo coronario durante la taquicardia en este modelo experimental.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento a J. Cinca, D. García-Dorado, J. Soler-Soler y A. Carreño, del Hospital Vall d'Hebron, por su ayuda y asistencia experta.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoffman JIE. Determinants and predictors of transmural myocardial perfusion. *Circulation* 1978; 58: 381-391.
- Hoffman JIE. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29: 429-464.
- Schretzenmagyor A. Über Kreislanfregulatorische Vorgänge an den großen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pflügers Arch* 1933; 20: 743-748.
- Lie M, Sejersted OM, Kiil F. Local regulation of vascular cross section during changes in femoral arterial blood flow in dogs. *Circ Res* 1970; 27: 727-737.
- Holtz J, Giesler M, Bassenge E. Two dilatory mechanisms of anti-anginal drugs on epicardial coronary arteries in vivo: indirect, flow-dependent, endothelium-mediated dilation and direct smooth muscle relaxation. *Z Kardiol* 1983; 72 (Supl 3): 98-106.
- Hull SS, Kaiser L, Jaffe MD, Sparks HV. Endothelium-dependent flow induced dilation of canine femoral and saphenous arteries. *Blood Vessels* 1986; 23: 183-198.
- Lamping KG, Dole WP. Flow-mediated dilation attenuates constriction of large coronary arteries to serotonin. *Am J Physiol* 1988; 255: H1.317-H1.324.
- Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol* 1990; 259: H1.063-H1.070.
- Luscher TF. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: potential role in coronary artery disease. *Eur J Cardiol* 1989; 10: 847-857.
- Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/Nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85: 1.927-1.938.

11. Tschudi M, Richard V, Bühler FR, Lüscher TF. Importance of endothelium-derived nitric oxide in porcine coronary resistance arteries. *Am J Physiol* 1991; 260: H13-H20.
12. Hata H, Egashira K, Fukai T, Ohara Y, Kasuya H, Takahashi T et al. The role of endothelium-derived nitric oxide in acetylcholine-induced coronary vasoconstriction in closed-chest pigs. *Coron Art Dis* 1993; 4: 891-898.
13. Owen TL, Ehrhart IC, Weidner WS, Schott JB, Haddy FJ. Effects of indomethacin on local blood flow regulation in canine heart and kidney. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 149: 871-876.
14. Hintze TH, Kaley G. Prostaglandins and the control of blood flow in the canine myocardium. *Circ Res* 1977; 40: 313-320.
15. Koller A, Sun D, Kaley G. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. *Circ Res* 1993; 72: 1.276-1.284.
16. Miyajima S, Aizawa Y, Shibata A. Attenuation of reactive hyperemia caused by aspirin in canine coronary artery. *Angiology* 1989; 40: 824-829.
17. Jougasaki M, Aarhus LL, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr. Role of prostaglandins and renal nerves in the renal actions of adrenomedullin. *Am J Physiol* 1997; 272: F260-F266.
18. Fox GA, Paterson NA, McCormack DG. Cyclooxygenase inhibition and vascular reactivity in a rat model of hyperdynamic sepsis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 30-35.
19. Ramis I, Rosello-Catafau J, Artigot M, Bulbena O. Simultaneous reversed-phase extraction of lipooxygenase and cyclooxygenase metabolites of arachidonic acid in nasal secretions: methodological aspects. *J Chromatogr* 1990; 532: 217-225.
20. Imaizumi M, Ito Y, Ito T, Ogawa K, Satake T. Effects of acute pressure overload on prostacyclin release and myocardial blood flow in canine hearts: inhibition of prostacyclin synthesis with 15-hydroperoxy-eicosatetraenoic acid. *Heart Vessels* 1987; 3: 14-20.
21. Klein RC, Beckman J, Peake C. Absence of differential inhibition of thromboxane A2 and prostacyclin by low and high dose aspirin in coronary artery disease. *Can J Cardiol* 1987; 3: 288-292.
22. Gossinger HD, Speiser W, Siostrzonek P, Jung M, Kyrle PA, Heisteringer M et al. Pacing-induced myocardial ischemia does not affect the endothelial release of coagulant and fibrinolytic factors into the coronary circulation. *Clin Cardiol* 1991; 14: 250-256.
23. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. En: Braunwald E, editor. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Filadelfia: WB Saunders, 1988; 383-425.
24. Shimokawa H, Flavahan NA, Lorenz RR, Vanhoutte PM. Prostacyclin releases endothelium-derived relaxing factor and potentiates its action in coronary arteries of the pig. *Br J Pharmacol* 1988; 95: 1.197-1.203.
25. Bassenge E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 30: 349-380.
26. Reig J, Planas A, Petit M. Coronary perfusion: a classification based on the type and relative extension of coronary irrigation (II). An angiographic algorithm. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 766-71.
27. Neri Serneri GG, Gensini GF, Abbate R, Castellani S, Bonechi F, Dagianti A et al. Physiologic role of coronary PGI2 and PGE2 in modulating coronary vascular response to sympathetic stimulation. *Am Heart J* 1990; 119: 848-854.