

Cátedra de Farmacología
Facultad de Medicina
Valencia

Acción de un inhibidor de la MAO sobre la circulación coronaria

por

S. Lluch, V. Marco, E. Hueso y J. Esplugues

(Recibido para publicar el 10 de febrero de 1966)

Los inhibidores de la MAO han sido estudiados especialmente por la escuela mejicana de farmacología cardiovascular y empleados clínicamente en los estados deficitarios de oxígeno del miocardio. El mecanismo de acción de estos fármacos que explique los éxitos en la administración terapéutica permanece todavía oscuro. Por ello nos ha parecido interesante estudiar experimentalmente la acción de un inhibidor de la MAO, el Niamid (*) en preparaciones de corazón *in situ* y con canulación de vasos coronarios a tórax abierto.

Material y métodos **

Hemos utilizado seis perros de 10 a 24 kg de peso, anestesiados con la mezcla cloralosa-uretano y heparinizados con 10 mg de heparina/kg peso. Todos los perros fueron sometidos a respiración artificial constante utilizando aire de la habitación.

La distribución anatómica del sistema venoso coronario del perro es tal, que aproximadamente un 80-85 % de la san-

gre aportada por la arteria coronaria izquierda drena en el seno venoso coronario; el 20-25 % del flujo restante drena directamente en el ventrículo derecho y cavidades izquierdas por las venas thebesianas y los «luminal vessels». Puesto que la coronaria derecha sólo representa un 2-5 % del drenaje del seno venoso (DSV), la sangre procedente del mismo puede ser considerada, mediante un simple cálculo, como fiel exponente del flujo correspondiente a la arteria coronaria izquierda. En dos perros se utilizó esta técnica empleando un catéter en Y. Por una de sus ramas va conectado a la vena yugular izquierda, que recoge la sangre procedente del seno coronario a través de una brecha abierta en la orejuela derecha.

En tres experiencias se emplearon conjuntamente el drenaje del seno venoso y una modificación de la técnica de Gregg.

* Agradecemos a Pfizer, S. A., las muestras de Niamid preparadas para la administración parenteral.

** Con la asistencia técnica de las Srtas. Sue Riddle y Paz Crespo.

Para la canulación por vía interna de la arteria coronaria izquierda a través de la subclavia (Gregg) se emplearon cánulas metálicas de una forma particular y de diversos calibres según el tamaño del corazón. La carótida izquierda fue conectada a la coronaria principal izquierda interponiendo un aparato de medida semejante al empleado en la técnica de paso de burbuja.

En la última preparación se utilizó exclusivamente la técnica de Gregg.

Los datos recogidos en estas experiencias incluyeron: frecuencia cardíaca (HR), presión arterial (PA), flujo coronario (FC) correspondiente al corazón izquierdo medido en cc/min/100 g y contenido de oxígeno de la sangre arterial y venosa coronaria.

El consumo de oxígeno (qO_2) por el corazón izquierdo se obtuvo a partir de la fórmula:

$$\frac{\text{Dif. (A-V)}O_2 \times \text{FC}}{100} \text{ en cc/min/100 g}$$

La frecuencia cardíaca se registró con un electrocardiógrafo Elema y la presión arterial femoral mediante quimógrafo con papel ahumado. El DSV se recogió en un cilindro graduado durante períodos de treinta segundos a partir de la rama central del catéter dispuesto para tal fin. El flujo arterial del corazón izquierdo fue medido teniendo en cuenta la velocidad de paso de una burbuja de aire inyectada en el dispositivo de medida que consiste, en esencia, en un serpentín de vidrio de volumen conocido. Cuanto menor sea el tiempo de paso de la burbuja (TPB) mayor será la cantidad de sangre que irriga el corazón izquierdo.

El contenido de O_2 de la sangre se determinó con el aparato de Van Slyke; las muestras de sangre arterial procedían de la carótida y las venosas del seno coronario. Se hicieron determinaciones del oxígeno arterial y venoso coronario pre-

viamente a la inyección de Niamid y durante el período de mayor respuesta. En cuatro experiencias se determinó igualmente el contenido de oxígeno de la sangre a los 25 minutos de la inyección.

El Niamid, en solución salina, fue administrado por vía venosa a dosis únicas de 10 mg/kg. El flujo coronario se midió a intervalos de 1-2 minutos durante el período de mayor respuesta al fármaco y luego a intervalos de 3-5 minutos hasta finalizar la experiencia.

Resultados y discusión

Los datos de los seis experimentos están representados en el Cuadro I y se incluyen los valores previos a la administración de Niamid y las máximas respuestas en la frecuencia cardíaca, flujo coronario, dif. (A-V) O_2 y consumo de oxígeno. Las diferencias entre los valores control y las máximas respuestas están expresadas en porcentajes de incrementos positivos o negativos. En cuatro experiencias figuran, además, los datos de las determinaciones llevadas a cabo a los 25 minutos de inyectado el fármaco.

Un hallazgo típico en todas las experiencias es que la frecuencia del pulso no se modificó ostensiblemente. Igualmente la presión arterial se mantuvo constante hasta finalizada la experiencia.

Después del Niamid el FC sufrió cambios poco importantes: En tres experiencias las respuestas máximas oscilaron entre 5 y 12 % de aumento con respecto al valor control; en las tres restantes, el FC permaneció prácticamente inmodificado. Las medidas practicadas 25 minutos después de la administración del preparado produjeron un ligero descenso del FC del orden del 2 al 13 %.

El contenido de oxígeno de la sangre venosa coronaria aumentó en 5 experiencias y en una permaneció constante. En la figura 1 aparece esta disminución de

CUADRO I

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Expo. n.º	Peso perro Kg.	PCI g.	Control HR	(HR)	Control FC (Gregg) cc/m/100 g.	Máx. resp. (FC)	ΔFC	% $\Delta \pm$	Control DCV cc/m/100 g.	Al mismo t. que col. 7 (DSV)	ΔDSV	% $\Delta \pm$	Control (A-V)O ₂	Al mismo t. que col. 7 (A-V)O ₂	$\Delta(A-V)O_2$	% $\Delta \pm$	Control qO ₂	Al mismo t. que col. 7 (qO ₂)	ΔqO_2	% $\Delta \pm$
1	12,6	78	80	85 90	33	33 29	4	— 12 —	30 26	30 26	4	— 13 —	13,2	13,34 13,34	0,14 0,14	1 + 1 +	4,35	4,40 3,86	0,05 0,49	1 + 11 —
2	19	107	170	170					40	38	2	5 —	13,02	12,04	0,98	8 —	5,20	4,57	0,67	12 —
3	24,4	125	150	145	44	42	2	4,5 —	46	45	1	2 —	11,17	11,60	0,43	3,8 +	4,91	4,87	0,04	0,8 —
4	19	98	140	145 140	60	67 64	7 4	11,6 + 6,6 +	56	60 60	4 4	7 + 7 +	11,7	10,80 11,00	0,90 0,70	7,6 — 5,9 —	7,02	7,23 7,04	0,21 0,02	2,9 + 0,28 +
5	10,2	70	152	126 132	57	60 55	3 2	5,2 + 3,5 +					12,4	10,80 11,30	1,60 1,10	12,9 — 8,8 —	7,06	6,48 6,21	0,58 0,85	8 — 12 —
6	13,6	87	155	160 160					48	54 46	6 2	12,5 + 4 —	12,5	11,10 11,57	1,40 0,83	11 — 6,6 —	6	5,99 5,26	0,01 0,64	0,16 — 10 —

Los datos de los seis experimentos están representados en este cuadro. PC = peso de la porción de corazón irrigada por la arteria coronaria en cc/min/100 g ; Máx. resp. = máxima respuesta después de la administración de Niamid ; % $\Delta \pm$ = porcentaje de aumento o disminución del parámetro considerado ; DSV = flujo coronario vasculado según el drenaje del seno venoso ; (A-V)O₂ = diferencia arteriovenosa de oxígeno en volumen por ciento ; qO₂ = consumo de oxígeno en cc/min/100 g.

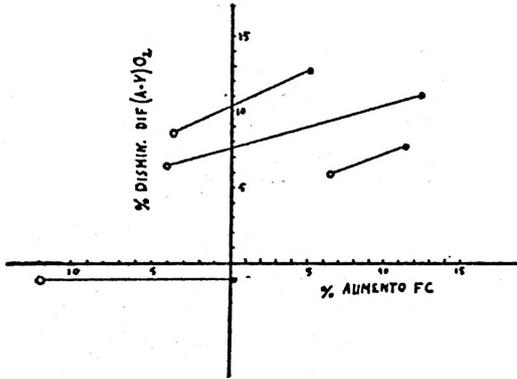


FIG. 1. Disminución de la dif. (A-V) O_2 en correspondencia con el flujo coronario. Los puntos negros indican los valores máximos alcanzados y los círculos los valores obtenidos a los 25 minutos de la administración de Niamid.

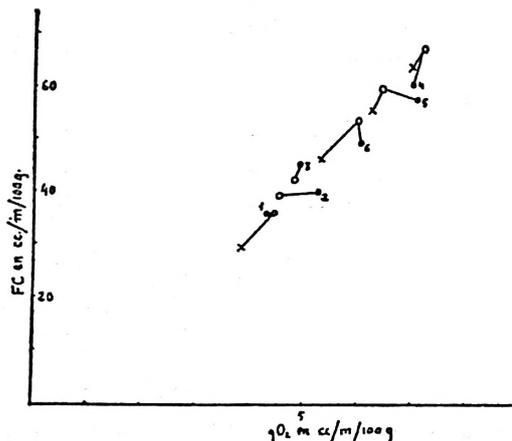


FIG. 2. Relación entre el consumo de oxígeno y el flujo coronario. Los puntos negros se refieren a los valores control; los círculos corresponden a la máxima respuesta; las cruces indican los valores obtenidos a los 25 minutos de la administración de Niamid.

la dif. (A-V) O_2) en correspondencia con el FC. Los puntos negros indican los valores máximos alcanzados en cuatro experiencias y los círculos los valores obtenidos a los 25 minutos de la administración de Niamid. Se advierte una ma-

yor duración de los efectos sobre el aumento de la oxigenación de la sangre que los producidos en el FC.

En la figura 2 está representada la relación entre el qO_2 y el FC de las seis experiencias; cuatro están señaladas con tres puntos que corresponden al valor control, a la máxima respuesta y al valor obtenido 25 minutos después de inyectado el fármaco. La ligera disminución del qO_2 aparecida en cinco de los seis experimentos fue más evidente a los 25 minutos, debido a la mayor duración de los efectos sobre la oxigenación venosa coronaria.

Resumen

Se ha estudiado la acción del Niamid sobre el flujo coronario y el metabolismo oxidativo del corazón empleando dos técnicas, que siendo distintas en su fundamento, permiten conocer el flujo correspondiente al corazón izquierdo. Aunque la nialamida aumenta la eficiencia coronaria por la ligera disminución aparecida en el qO_2 , no parece esto suficiente para explicar su mecanismo de acción en los pacientes con angina de pecho. Por otro lado, las dosis empleadas en las preparaciones experimentales son superiores a las empleadas en administración terapéutica.

Summary

Action of a MAO inhibitor on coronary circulation

We have studied the action of Nyamide on the coronary flux and the oxidative metabolism of the heart, using two techniques which, though they are fundamentally different, permit us to know the flux of the left-hand heart. Although the nyalamide increases the coronary efficiency through the slight decrease which appears in qO_2 , this does not seem sufficient to explain its action mecha-

nism on patients suffering from angina pectoris. On the other hand, the doses employed in the experimental preparations are greater than those used in therapeutic administration.

Bibliografía

- (1) CASE, R. B., SARNOFF, S. J., WAITHE P. E. and SARNOFF, L. C.: *J. Am. J. Med. Assoc.*, 152, 208, 1953.
- (2) ERLIJ, D. y MÉNDEZ, R.: Symposium Panamericano sobre Farmacología y Terapéutica, Vol. II, N.º 1, junio 1962.
- (3) ESPLUGUES, J.: *Rev. Clín. Esp.*, volumen LXXXIII, 3, 1961.
- (4) FEINBERG, H., KATZ and BOYD, L. N.: *Amer. J. Physiol.*, 202, 45, 1962.
- (5) FRIESINGER, G. C., SCHAEFER, J., GAERTNER, A. R. and ROSS, R. S.: *Amer. J. Physiol.*, 206, 57, 1964.
- (6) GREGG, D. E.: Proc. Symp. Held, London, 1963.
- (7) GREGG, D. E., LENGINO, F. H., GREEN, P. A. and CZERWONKA, L. J.: *Circulation*, III, 1, 1951.
- (8) KATZ, L. N. and FEINBERG, H.: *Circulation Res.*, 6, 656, 1958.
- (9) MÉNDEZ, R., ACEVES, J. y PULIDO, P.: Ed. Interamericana, México, 1960.

