

Nueva técnica angiocoronariográfica fundamentada en la beta-inactivación ortosimpática con propranolol

R. CORELL, E. HUESO y R. LLORET

Cátedra de Farmacología Experimental de la Facultad de Medicina
(Prof. J. A. Salvá), Valencia (España)

INTRODUCCION

Todas las técnicas angiocoronariográficas pretenden hacer la fase diastólica de la revolución cardíaca lo más prolongada posible y realizar durante la misma la visualización del árbol vascular miocárdico. Para ello se ha empleado la pausa diastólica provocada con acetilcolina (**Arnulf**, 1956) la hipotensión controlada con Arfonad bajo anestesia general (**Pinet**, 1959), la maniobra de Valsalva o la hipoperpresión intra bronquial por intubación bajo anestesia (**Nordenström**, 1959), el relleno diastólico por cateterismo selectivo de cada una de las arterias coronarias combinado con cineradiografía (**Sones**, 1959), la creación y uso de un inyector que opacifique repetida y exclusivamente dichos vasos durante la diástole (**Mitchell, Jefferson**, 1962) o la oclusión de ambas venas cavas por sondaje derecho con catéter especial con balón terminal insuflable combinado con el izquierdo por donde inyectan el contraste (**Murad**, 1963).

Aunque parezca que se han agotado todos los recursos, como el ingenio humano no tiene límites, hemos dado un nuevo paso, aprovechando la acción cronotropa negativa producida por inhibición beta-adrenérgica con propranolol, que condiciona una diástole prolongada dentro de un marco fisiológico y hemodinámico adecuado.

MATERIAL Y METODO

Hemos empleado 20 perros vagabundos supuestos sanos, de razas indeterminadas y sexo distinto, jóvenes y fuertes, para evitar la influencia que pueda tener la desnutrición y la vejez en el resultado. Son sabidas, por los que tienen experiencia, las frecuentes arritmias espontáneas, intolerancia anestésica e incisos que pueden solapar la brillantez y clarividencia de la marcha de las deducciones que se persiguen.

En todos los casos la anestesia ha consistido en la perfusión por vía safena de la mezcla cloralosa-uretano, a la dosis de 1.46 c.c./kg. de peso, mantenida a una temperatura de 37° C no sólo para lograr su homogeneización sino también para garantizar su tolerancia.

Disecamos y dejamos canalizada la safena izquierda tanto para introducir el anestésico como para que nos sirva de vía expedita para la administración de otros fármacos.

También disecamos la femoral derecha para obtener de la misma el registro quimográfico de la presión arterial durante el curso de todo el experimento. Empleamos el clásico manómetro de mercurio en U. Con ello seguimos la evolución hemodinámica.

Sujetamos el animal a un tablero de madera fabricado exprofeso, con un cuadro metálico donde sujetamos el tórax del animal con el propósito de que las radiografías obtenidas tengan la nitidez apropiada. Inmovilizamos el animal de manera que quede en incidencia oblicua anterior izquierda. Preferimos esta posición porque es la mejor para poner de manifiesto las ramas coronarias y evitar la superposición de la aorta torácica contrastada (figs. 5 y 6).

Para la visualización angiocoronariográfica nos valemos del efecto farmacodinámico que ejerce la inactivación beta-adrenérgica. Empleamos un inhibidor de los beta-receptores ortosimpáticos, el Propranolol (Sumial). Lo introducimos por vía safena a dosis de 1/4, 1/2, 1, 2 y 3 mg/kg, pero de la solución de dicho fármaco a la concentración de 1 mg/c.c.

Obtenemos así una bradicardia cuyas fases diastólicas prolongadas nos permiten la perfusión del medio opaco durante ellas, lo cual constituye el primum movens de nuestra innovación.

Inyectamos la sustancia de contraste a través de un catéter de paredes de plástico finas cuyo calibre adaptamos a las dimensiones de la carótida derecha, por donde lo introducimos previa liberación anatómica y hemisección del vaso.

Procuramos, por tanto, que la luz de la sonda sea la óptima a la vez que adecuada para que su progresión intraarterial sea fácil, ya que en muchas ocasiones hemos trapezado con la dificultad de que el «abrazo espasmódico» con que el vaso recibe la sonda es un impedimento o motivo de lesión de la íntima vascular.

La radioopacidad de la misma para seguir su curso fluoroscópicamente hasta su meta yuxtapsigmoidea la conseguimos manteniéndola llena de substancia de contraste.

En muchas ocasiones, el tránsito de la carótida a la aorta nos ha creado dificultades porque, dada su flexibilidad e inconsistencia, la embolada sistólica intraaórtica la arrastraba hacia la aorta torácica, teniendo que provechar el momento diastólico para lograr que siguiera el curso contra corriente de la aorta ascendente (fig. 5).

Todos los perros han sido heparinizados a la dosis de 5 mg/kg de peso (Heparina Alonga 150 mg) con el fin de evitar obstrucciones trombóticas de los mecanismos utilizados durante la experiencia.

Nos hemos hecho fabricar un inyector donde se aprovecha la fuerza impulsora de una botella de presión de oxígeno que va conectada a un manómetro indicador de las atmósferas potenciales que contiene, el cual va unido a otro manómetro que facilita la graduación de la presión de salida y que siempre proporcionamos a la presión aórtica suprasigmoidea en cada animal. Esto va adicionado a un sistema bivalvular que permite no sólo mantener la presión graduada, reteniéndola, sino también su salida diastólica oportuna, por lanzamiento instantáneo.

táneo, disparando el émbolo de la jeringuilla metálica al que está empalmado y en la que el contraste está dosificado de la manera adecuada.

Como medio opaco siempre hemos empleado productos yodados hidrosolubles, que no se destruyen en el organismo liberando yodo inorgánico y que se eliminan como tales por el gran «clearance» renal que poseen, excretándose íntegramente por vía urinaria. Por sistema utilizamos únicamente los derivados triyodados del ácido benzoico. En concreto, la solución al 74 % de la mezcla de sales 3-acetilamino-2, 4, 6-tri-yodobenzoato sódico y N-metilglucamínico (Angiobraine Dagra). Procuramos entibiarlo para facilitar la inyección y difusión hemática, siendo las dosis empleadas de 1 a 1.5 c.c./kg de peso.

Hemos obtenido los roentgenogramas con un equipo Tridoros de Siemens, ajustándolo a las siguientes características: 400 mA., entre 60-70 Kv., según el espesor y oblicuidad del animal, con tiempos muy cortos, entre 0.03-0.05 segundos, a fin de evitar cualquier borrosidad por la viva motilidad cardiorrespiratoria.

La distancia foco-placa ha sido siempre la misma, para soslayar deformaciones geométricas y agrandamientos innecesarios. De ordinario hemos practicado radiografías únicas, de conjunto, «ad libitum». Cuando hemos querido recoger aspectos sucesivos y próximos del relleno coronario nos hemos valido de un seriador automático capaz de escamotear y filmar cuatro fases en un chasis de 18/24 cm, procurando que el corazón del perro quedase enmarcado, por lo que seleccionábamos su tamaño. Los materiales empleados han sido de gran calidad.

Todas las fases del experimento, tanto farmacológicas como angiotoracorriográficas, han sido seguidas y sancionadas electrocardiográficamente. Para ello nos hemos valido de un electrocardiógrafo portátil de un canal tipo Cardioline, modelo Epsilon (Magnetofoni-Castelli), de inscripción directa y papel termosensible. Hemos empleado electrodos subcutáneos especiales. Registramos únicamente las derivaciones bi y monopolares de los miembros y, aunque preferimos la DII, de entre ellas escogemos la menos parasitada (manipulaciones, tierra imperfecta) y más fácil de interpretar.

RESULTADOS

Pasemos a realizar un análisis descriptivo e interpretativo de los resultados obtenidos tanto farmacológicos como arteriográficos. Para ello nos valdremos de los registros electrocardiográficos y tensionales practicados y de las angiotoracorriografías conseguidas en cada animal.

Las modificaciones del trazado electrocardiográfico las agruparemos y describiremos en dos apartados. Primero, las correspondientes a la farmacodinamía de la inhibición beta-simpática; en segundo lugar, las inherentes a la introducción del radiocontraste. Haremos mención de las mismas en su momento.

Las curvas del electrocardiograma resultantes de dos variables han sido calibradas y standarizadas en las ordenadas con desplazamientos de 1 cm/1 mv y en las abscisas con tiempo de recorrido del papel de 25 mm/segundo para todas las derivaciones, de las que hemos preferido la más legible.

Partiendo de una frecuencia eléctrica inicial, que en el perro es por lo general alta, su reducción es inmediata pero no brusca sino progresiva, llegando a

su máximo y estabilizándose entre los 20 a 30 minutos. Dura hasta los 45 minutos, empezando a recuperar sus cifras originales entre los 50 a 70 minutos. Existe una variabilidad subjetiva en cada animal, sin embargo los hechos son prácticamente superponibles en todos los casos. Esta disminución de la frecuencia es directamente proporcional a la dosis empleada; no obstante, hemos observado que la relación dosis-efecto suele agotarse precisamente a los 2 mg/kg. Cuantitativamente podemos expresar el enlentecimiento del pulso condicionado con los siguientes valores promedios respectivos: 12.5 % — (1/4 mg/kg), 25 % — (1/2 mg/kg), 35 % (1 mg/kg) y 45 % (2 mg/kg) (fig. 1).

El auriculograma sufre variaciones mínimas consistentes en un aumento del voltaje y duración de la onda P, que se hace más picuda y ancha. También la duración de P-R está proporcionalmente incrementada.

El ventriculograma no modifica su morfología, tan sólo aumenta algo su voltaje e inapreciablemente su duración. El segmento ST y el punto J permanecen isoelectrinos. El QTc sigue paralelo a las variaciones del resto de la curva, que parece como si se estirara al disminuir la frecuencia. Las ondas T no se alteran. No hemos registrado ondas U en caso alguno. Sin embargo, el intervalo R-R se ha afectado sobremanera.

Interpretando electrofisiológicamente el impacto farmacodinámico sobre la duración del potencial de acción transmembrana, evidenciamos un aumento del período refractario, una disminución del batmotropismo sinusal y de la velocidad de conducción. Esto permite deducir una acción moderadora de la actividad del nódulo keithiano. Es decir, logramos un cronotropismo negativo al bloquear competitivamente las catecolaminas beta-miméticas. En definitiva, el aumento del intervalo R-R representa su firme acción ritmo-frenadora y por consiguiente una prolongación del momento diastólico (figs. 1 y 3).

Debemos preguntarnos ahora qué repercusión hemodinámica tienen estos hechos tanto para la mecánica cardíaca como para la circulación coronaria.

El simpático ejerce, normalmente, una acción directa sobre la fuerza contrátil del miocardio y modifica también el calibre de las arterias coronarias. Ambas acciones están mediatisadas exclusivamente por los receptores beta-adrenérgicos de las terminaciones del gran simpático, que inerva tanto el músculo estriado cardíaco (tono muscular miocárdico) como el músculo liso vascular (tono muscular arterial).

Su estimulación directa por la administración de aminas naturales o sintéticas específicas acelera el ritmo cardíaco, potencia la contracción muscular y exagera el consumo de energía y de oxígeno.

Al mismo tiempo aumenta el tono muscular arterial, angostando su luz, tanto en la periferia como en las coronarias, dando una reacción hipertensiva. Ahora bien, al incrementar la velocidad de la sangre intracoronaria, y por tanto el flujo por unidad de tiempo para reponer las energías malgastadas, aparece hemodinámicamente un efecto coronariodilatador realmente falso. Se trata, pues, de un mecanismo intrínseco de la autoregulación de la circulación coronaria que aclara la vieja idea de que fuera constrictor distal y dilatador central.

No será, por tanto, descabellado el propósito de inactivar estos efectos **beta-adrenérgicos** administrando substancias cuya farmacodinamia dé como resultado un efecto **beta-adrenérgico**.

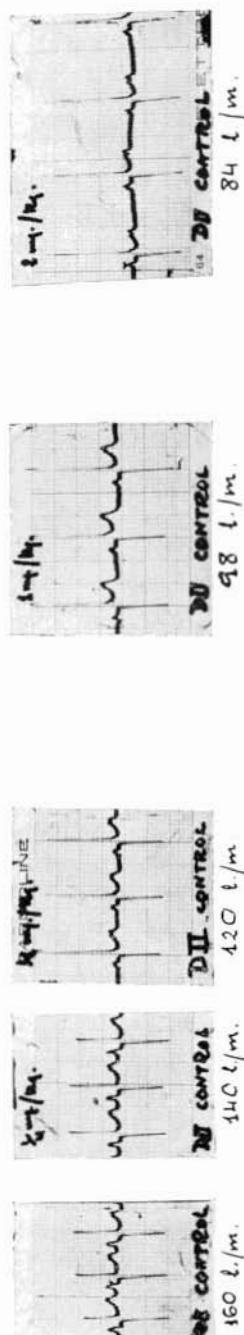
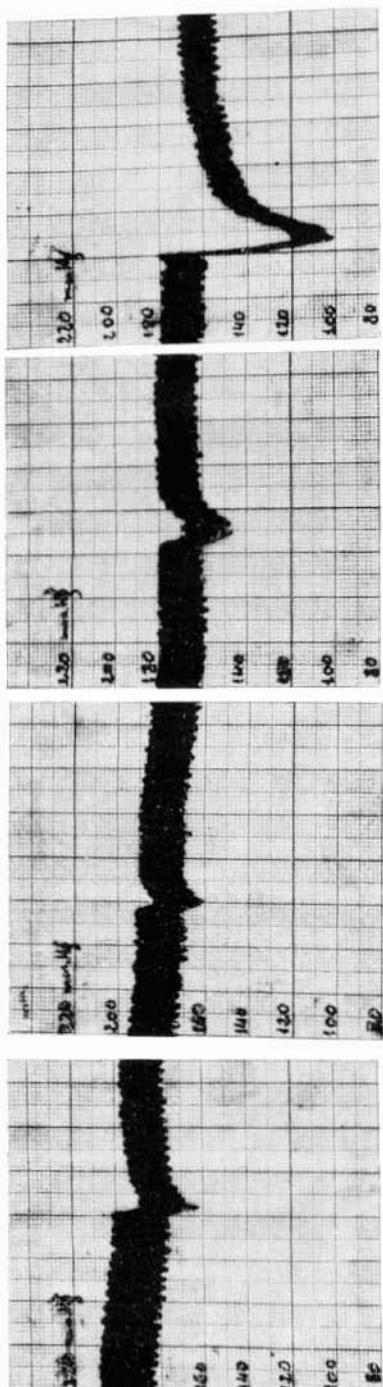


FIG. 1

FIG. 1. Curvas de presión y electrocardiograma de un mismo animal a distintas dosis de propranolol. Evidencian la vagotonia inicial transitoria y el *inotropismo negativo* independientes entre sí y proporcionales a aquellas.

FIG. 2. Registro electrocardiográfico per *y* postangiocoronariográfico en el mismo animal. Simula una insuficiencia coronaria subepicardica *y* en la instantánea recuperación una bradicardia y bifasismo de la onda *T*.

FIG. 2

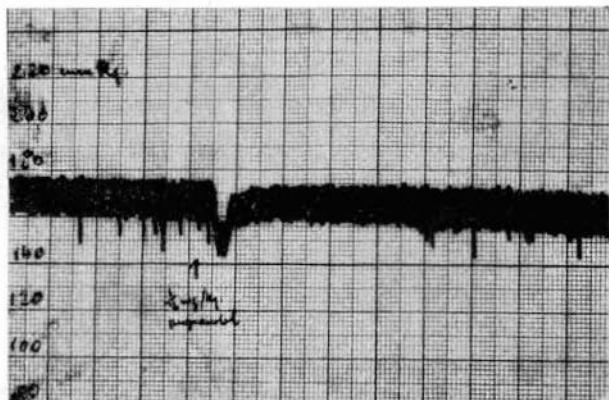


FIG. 3. Registro de presión y electrocardiograma, manifestando el cronotropismo negativo progresivo y estabilizado a los 30 minutos; también el inotropismo leve y persistentemente negativo y la eficiencia hemodinámica (dosis 1/2 mg/kg).

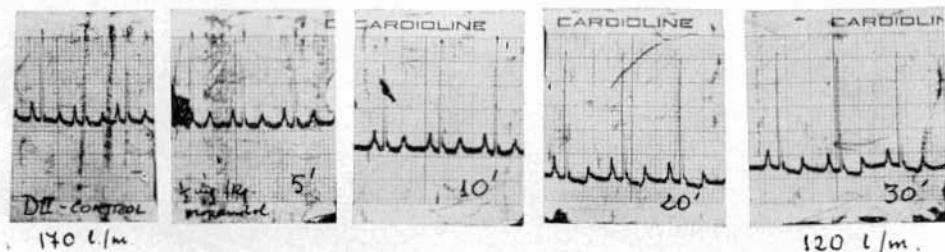


FIG. 3

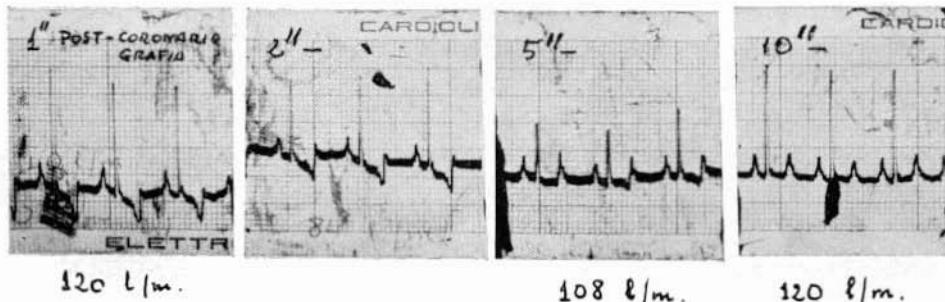


FIG. 4

FIG. 4. Alteraciones del electrocardiograma pre y postangiocoronariográfico en el mismo animal. Mimetiza un efecto digitalico que da entrada a una bradicardia, pasando con rapidez a la normalización.

Estudiando las gráficas de la presión sanguínea arterial tomada a lo largo de cada experimento, llaman la atención las siguientes observaciones.

Los valores de comienzo, estabilizados, inmediatamente después de administrar el propranolol sufren una brusca caída vertical cuya intensidad y duración es proporcional a la dosis empleada. A partir de este «fastigium» negativo empieza la recuperación menos brusca hasta llegar a un valor algo inferior al del principio. Hay que resaltar que el curso horizontal que sigue el tramo inicial se hace leve y persistentemente descendente en el tramo de recuperación o retorno.

Estas variaciones, por cierto mínimas, que sufre la presión no tienen relación directa ni van paralelas a las observadas en el electrocardiograma en lo que se refiere al efecto ritmo-frenador; más bien se cruzan. O sea que la bradicardia empieza inmediatamente, aumenta de modo progresivo, se estabiliza y vuelve a su frecuencia normal. No obstante, la hipotensión después de un accidente brusco y breve se recupera sin retornar a la normalidad, puesto que continúa descendiendo con suavidad aún después de que la frecuencia cardíaca ha logrado sus valores iniciales (figs 1 y 3).

Los promedios porcentuales correspondientes a cada dosis reflejando el escaso descenso tensional podemos resumirlos así: 10 % — (1/4 mg/kg); 15 % — (1/2 mg/kg); 20 % — (1 mg/kg); 25 % — (2 mg/kg).

Después de su descripción intentemos interpretar estos hallazgos.

Fisiológicamente existe siempre una adaptación entre la función del corazón como bomba y los vasos como tuberías de conducción hemática. Su regulación está supeditada a los requerimientos metabólicos. Habrá por tanto situaciones de hiper o hipoinotropismo miocárdico y de hiper o hipotonía vascular y en todas existirá un equilibrio neurovegetativo de compensación.

Existe una ley para todos los órganos sometidos funcionalmente a impulsos neuroautónomos, tanto vagales como simpáticos, que son siempre antagonistas, que dice así: «La respuesta orgánica equivaldrá a la suma algebraica de la influencia y carácter estimulante o inhibidor de dichos impulsos.» Si se suprime o bloquea la función de uno se excitará y provocará el predominio del otro.

Partiendo de estas premisas podremos sentar estas conclusiones:

1.^a La inhibición parcial del simpático por el beta-antagonismo del propranolol incita una vagotonía inmediata secundaria. Esta es idéntica a la condicionada al administrar acetilcolina en lo que se refiere a la tensión arterial, ya que sufre una caída vertical instantánea aunque sólo análoga respecto a su efecto ritmo-frenador que es mayor. Este predominio vagal desaparece con rapidez por la labilidad bioquímica de su hormona que es destruida enzimáticamente por la acetilcolinesterasa, reduciendo su exceso a un nivel de equilibrio patente en la curva de tensión y en la frecuencia cardíaca.

2.^a La beta-inactivación, al mismo tiempo, supone una alfasimpaticotonia, que no tiene influjo dominante alguno sobre la tensión arterial puesto que la curva no patentiza una reacción ascendente hipertensiva que le es propia; únicamente amortigua la hipotensión vagomimética refleja y favorece su restauración sin que las cifras alcanzadas sean las normales y estables, ya que se mantienen subnormales y paulatinamente descendentes. Sobre el ritmo sí tiene una acción predominante, imponiendo su acción bradisfígmica progresiva, que se estabiliza

hasta regresar a la frecuencia de comienzo, e indudablemente complementada por la colinergia secundaria existente.

3.º Teniendo bloqueados los receptores beta-adrenérgicos, después de un predominio vagal inicial fugaz, se establece un equilibrio colinérgico y alfa-adrenérgico que gobierna entonces la función cardiocirculatoria.

a) Si administramos acetilcolina, potenciaremos la vagotonía inicial. Obtenremos una bradiarritmia que puede llegar a la asistolia y una hipotensión mayor. Todo dependerá de la dosis y del tiempo que dure su total desintegración fermentativa.

b) Si administramos noradrenalina o metoxamina, reforzaremos el alfametismo existente. Lograremos una bradiarritmia sinusal más intensa o extrasistólica compleja. Entonces anularemos la vagotonía refleja y en vez de hipotensión se produce una reacción hipertensiva cuya intensidad y duración está en relación con la dosis empleada, habida cuenta de su rápida destrucción.

c) Si administramos atropina, el parasimpático quedará bloqueado. Entonces aparecerá hipotensión y aumentará la frecuencia cardíaca sin llegar a sus límites normales. No quedan imperativos más que los receptores alfa-simpáticos que son bradicardizantes e hipertensores. Habremos abolido el factor hipotensor y la participación ritmo-frenadora del vago, quedando patente sólo la acción ritmo-frenadora autóctona de los alfa-receptores. Queremos destacar este concepto porque se ha generalizado la idea de que la bradicardia producida por el propranolol tiene un origen exclusivamente vagal reflejo y apoyan esta concepción precisamente en que la atropina restaura la frecuencia cardíaca, cuando sólo la restablece de modo parcial.

Resumiendo los conceptos expuestos, podemos asegurar que el propranolol ocasiona un marcado efecto sobre la frecuencia cardíaca, reduciéndola por adición algebraica de la abolición de la acción ritmo-aceleradora beta-simpática y la permanencia de las acciones ritmo-frenadoras alfa-simpática y parasimpática. Es decir condiciona un cronotropismo negativo.

El propranolol también produce una disminución de la contractilidad porque reduce el tono muscular cardíaco.

Fisiológicamente el volumen minuto normal resulta aditivamente del volumen de expulsión o latido, el cual está subordinado a la frecuencia cardíaca. La taquiarritmia mantiene eficiente dicho volumen minuto disminuyendo el volumen latido. La bradiarritmia lo logra a expensas de aumentar cada volumen de expulsión, potenciando el momento sistólico y prolongado el momento diastólico en cada latido. Hay, probablemente, una intervención máxima si no exclusiva durante la sístole y mínima o inexistente durante la diástole de los receptores beta-adrenérgicos.

Con nuestros medios tan rudimentarios como imperfectos, hemos podido comprobar un franco inotropismo negativo, debilitamos la contracción sistólica dado el estado beta-simpaticoprivo. Y como existe un cronotropismo negativo, la suficiencia del volumen minuto será restringida.

Hemodinámicamente, pues, los límites aunque normales son estrechos puesto que al ritmo enlentecido añadimos la merma de la fuerza contráctil. Pero estos factores son independientes, no interdependientes como se había supuesto, ya que el efecto sobre la frecuencia es inmediato y el efecto sobre la potencia es más

tardío en empezar y en retornar, como hemos visto en las curvas eléctricas y de presión (fig. 1 y 3).

El tono vascular periférico también está relajado. No obstante, los registros de presión mantienen, con las salvedades apuntadas, unas cifras fisiológicas; lo mismo que el tono coronario que, aunque reduzca su flujo por la disminución del consumo de energía y oxígeno consiguientes al cronotropismo e inotropismo negativos patentes, no representa una vasoconstricción.

Después de describir e interpretar el estudio fisiofarmacodinámico del propranolol, no reparamos en afirmar que hemos logrado una diástole prolongada y fisiológica durante la cual podremos realizar la práctica de la angioperfusión.

Pero antes de pasar a detallar los resultados de la misma, queremos hacer unas sugerencias más comparativas que críticas sobre los otros métodos creados hasta ahora.

Con la acetilcolina estimulamos el parasimpático, quedando inmovilizada la viscera cardíaca y detenida la corriente sanguínea intravascular. La parada diastólica y la intensa hipotensión instantánea (crono e inotropismo negativos absolutos y vasodilatación), junto con su acción broncoespástica y mixorreica, no tienen nada de fisiológicas ni son recomendables apriorísticamente. Esta acción es, sin embargo, efímera y revierte fisiológicamente por su labilidad bioquímica gracias a la acetilcolinesterasa, o farmacológicamente dando atropina que paraliza las fibras postganglionares vagales y bloquea la acción muscarínica descrita.

Con el Arfonad (canforsulfonato de trimetafan) interrumpimos el paso del impulso a través de los ganglios simpáticos autónomos. Disminuye el tono vascular y junto con su acción directa vasodilatadora arteriolar potencia una brusca caída de la tensión. Esta hipotensión establece una fuerte dilatación venosa y una reducción del retorno venoso al corazón derecho y al mismo tiempo un estancamiento de la sangre arterial. El corazón reacciona con una taquicardia adrenérgica defensiva (cronotropismo positivo) a través de los presoreceptores carotídeos. Como libera histamina, es alergizante. Se utiliza para producir hipotensión controlada bajo anestesia en cirugía, peligrosamente. Como sólo interrumpe la transmisión pero no bloquea los neuroefectores periféricos, estimulando éstos con catecolaminas contrarrestaremos las alteraciones producidas.

Con la maniobra de Valsalva o la hiperpresión intrabronquial elevamos natural o artificialmente la presión intratorácica, dando como resultado un aumento de la presión en las cavidades derechas que mengua retrógradamente o detiene el aflujo a la aurícula derecha. Esto ocasiona también una hipotensión menos intensa que la de los agentes anteriores y una variación de la frecuencia cardíaca (cronotropismo negativo y positivo).

Con la interrupción mecánica total del flujo venoso en las cavas se establece una hemoadinamia con la consiguiente hipotensión brusca, la cual estimula los broncoreceptores y cuya respuesta adrenérgica acelera el ritmo (cronotropismo positivo).

Así, pues, con la acetilcolina obtenemos una cardioangioplejía, es decir, una asistolia en diástole y una marcada hipotensión; con el Arfonad, por angioparesia, y con la maniobra de Valsalva, su sucedáneo, y la oclusión de las cavas por he-

moaldinamia se crea una hipotensión y una hipoistolia que se aprovecha para la introducción del contraste.

Aunque tengan la ventaja de ser transitorios y reversibles, indiscutiblemente desde el punto de vista diagnóstico añaden a la fisiopatología de la coronariopatía en estudio otra transgresión fisiológica y complicaciones técnicas o anestésicas desventajosas.

Respecto al cateterismo selectivo es de admirar la pericia y entrenamiento que requiere la aventura de engastar la sonda en cada ostium coronárico en su justa medida. Si la introducción es excesiva provocará una obstrucción coronaria con sus tristes consecuencias cardiopléjicas o fibrilatorias; si es insuficiente, la opacificación coronaria es incompleta por reflujo del contraste hasta los senos de Valsalva. Nos preguntamos a su vez el tiempo que se malgastará hurgando y el «stress» que supone para el que está realizando la técnica y para el desafortunado que necesita de su aplicación. Por otra parte, esta intrepidez no tiene más ventaja que la diagnóstica. Creemos que el riesgo que se corre sería más aceptable si su utilidad fuera terapéutica, bien quirúrgica, reemplazando la tromboendarteriectomía coronaria por la tromboextracción como practica **Fogarty** en los vasos periféricos, bien farmacológica, administrando vasodilatadores coronarioactivos o trombolíticos directamente. La arteriografía selectiva de las coronarias también excluye el estudio de lo que llamamos por su configuración radiológica «muñón aórtico», que integra las anomalías coronarias ostiales congénitas o luéticas, la patología de las sigmoideas aórticas, que tan estrecha relación tienen con la circulación coronaria y que tanta orientación dan para su corrección quirúrgica, y de la porción ascendente y cayado de la aorta (estrikturas, fenestraciones, disecciones, tromboateromas, etc.).

En cuanto se refiere al inyector especial que permite la inyección de la substancia opaca sola y sucesivamente en la fase diastólica sería, por su perfección, el complemento ideal de nuestra técnica y es muy superior al improvisado por nosotros. Quizás esté superado en las modernísimas instalaciones con perfecta coordinación electrónica entre inyección, filmación cinematográfica a gran velocidad y posición del sujeto. No ofrece más reparos que la exclusión del componente sistólico y el que la propulsión del contraste sea demasiado violenta si se quiere obtener un relleno suficiente que permita la interpretación, dada la brevedad de la diástole a una frecuencia rítmica normal, con el consiguiente peligro de deformación morfológica del vaso o la movilización de un trombo. Por ello, el contar con una bradicardia tan intensa como hemodinámicamente fisiológica y proporcionar la fuerza impulsora del inyector a las presiones intraaórticas nos parece lo más prudente.

Hechas estas consideraciones vamos a abordar la exposición de los resultados angiográficos.

Para la buena visualización del árbol coronario las cavidades cardíacas no han de estar opacificadas. Para obviar dicho impedimento, en vez de introducir el contraste por punción directa o en aurícula izquierda siguiendo la técnica de Ross, lo que sería más fisiológico, es preferible el cateterismo aórtico retrógrado

con la técnica de Seldinger por cualquier vía, procurando que el extremo de la sonda se sitúe junto a los «ostia coronaria», y que sea pluriorificial, recto o espiral para que esté favorecida la salida y dispersión del medio radioopaco.

Aunque parezca que la inyección sea a contracorriente, no es así, puesto que del remanso sigmoideo nace la circulación coronaria, mayormente durante la diástole. Estando cerradas las sigmoideas no hay embolada ventricular y los senos de Valsalva expandidos obran como cangilones. Mientras que en la sístole, al replegarse casi cubren los orificios coronarios y la bocanada ventricular turbulenta envía la sangre hacia el trayecto aórtico. Esta realidad anatomofuncional confiere al flujo coronario un carácter de intermitencia a favor de la diástole. De ahí que aprovechemos ese momento para la repleción con el contraste.

La angioperfisiología obtenida ha de permitir su interpretación. Sin la nitidez de la imagen radiográfica y una opacificación suficiente y completa la valoración será dudosa.

No todo dependerá sin embargo del arteriograma; sino también de la experiencia del intérprete, que nunca sobre o subestimará lo que aquél ponga de manifiesto. No hay que confundir un espasmo con una estenosis: el estrechamiento concéntrico y generalizado del primero es diferente del irregular y localizado de la lesión.

Cuanto más completo sea el estudio y mayor el número de roentgenogramas en todas las posiciones más firmes serán las conclusiones. Hemos podido comprobar que las posiciones laterales extremas derecha e izquierda provocan por la acción de la gravedad una falta de relleno de la coronaria contralateral; es decir logramos una imagen superponible a la del cateterismo selectivo sin correr sus avatares.

No obstante, salvo en los casos en que anatómica o patológicamente exista un «predomino coronario derecho», siempre tiene más interés la coronaria izquierda. De ahí que prefiramos la posición oblicua anterior izquierda, la cual tiene la ventaja de permitir estudiar todo el cayado aórtico y excluir su aposición sobre la imagen cardiocoronaria.

La anatomía radiográfica aortocoronaria, puesta de manifiesto en oblicua anterior izquierda, podemos sistematizarla topográficamente como sigue:

El arco superior del cayado aórtico acaba en el seno de Valsalva derecho y de su convexidad surge el coronariograma derecho superior y posteriormente. Este adopta una morfología falciforme de concavidad inferior hasta perderse en el surco interventricular posterior.

Después aparece una leve escotadura que corresponde a la iniciación del seno de Valsalva anterior, ciego o anostial, el cual acaba en una incisura donde comienza el seno de Valsalva izquierdo para continuarse con el arco inferior del cayado aórtico.

El coronariograma izquierdo está constituido por un tronco principal que pronto se ramifica, dando una bifurcación en forma de horquilla de concavidad inferior, cuya rama derecha corresponde a la coronaria descendente anterior o interventricular y la rama izquierda a la circunflexa de curso lateroposterior (fig. 6).

Desde el punto de vista clínico la imagen que ofrecemos sería suficiente para descartar en una cardiopatía isquémica seria si están afectados conjunta o separadamente los troncos principales derechos o izquierdos y si se trata de una obs-

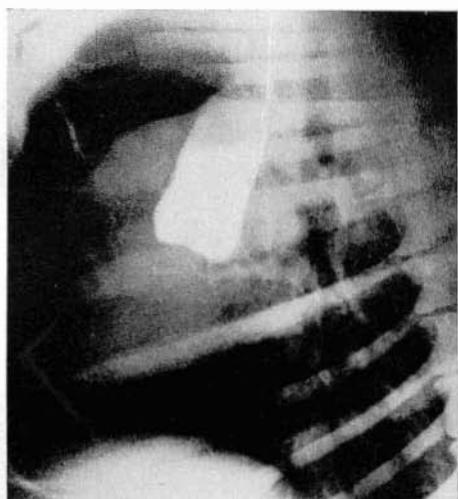


FIG. 5

FIG. 5. Demostración de la posición yuxtaproximal de la sonda y del momento diástolico.

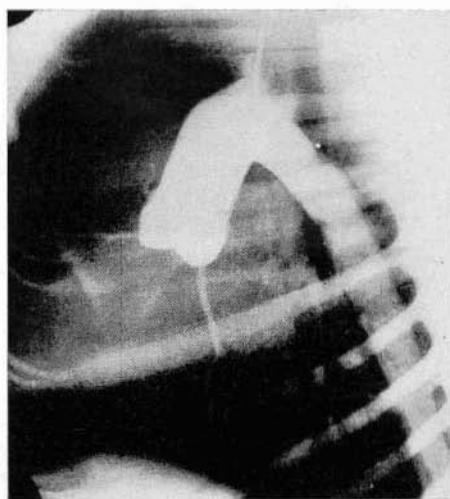


FIG. 6

FIG. 6. Angiocoronariografía durante la diástole prolongada provocada con propranolol.

trucción generalizada o de una lesión mínima localizada, sobre todo cuando clínica o electrocardiográficamente esta diferenciación resulta imposible.

La angiocioroniografía tiene el singular interés clínico-diagnóstico de discriminar el tipo y grado de lesión, la participación pluri o univascular y si la alteración es proximal o distal, orientando específicamente la conducta terapéutica a seguir, médica o quirúrgica, pertinente en cada caso.

También tiene interés anatómico. Con ella quedan patentes los patrones de «predominio derecho o izquierdo». Si se hace un estudio seriado permite desentrañar la intrincada estructura vascular del miocardio, sus conexiones extracardíacas, sus anastomosis vicariantes. También las especiales comunicaciones coronariocavitarias, como el drenaje venoso-thebesiano en el ventrículo derecho que es diferente del izquierdo arteriocavitorio a través de los sinusoides.

La determinación de las variaciones del diámetro de las arterias coronarias es de la mayor importancia para el estudio de las drogas coronarioactivas. Nosotros la hemos standarizado como «test» farmacológico de los vasodilatadores. Hemos demostrado que unos afectan más los troncos gruesos y otros más las arteriolas; que unos son más fugaces y otros poseen una acción más duradera. Incluso hemos comprobado que algunos no lo eran a pesar de que por otros métodos en general artificiosos en boga lo parecieran.

Y qué duda cabe de que, desde el punto de vista fisiológico, tanto en investigación animal como en la valoración funcional de las insuficiencias coronarias (respuesta al esfuerzo, a la medicación, a la cirugía), resulta ser en la actualidad la prueba más fehaciente para seguir las variaciones del flujo coronario.

No nos queda ya más que hacer constar las alteraciones generales y electrocardiográficas que hemos observado al introducir el medio de contraste en el árbol coronario.

Las sales mejor toleradas son las triyodadas, dado que no existe la substancia ideal que tenga las mismas propiedades físicas que la sangre. En otras ocasiones hemos empleado derivados monoyodados, derivados del ácido metanosulfónico y derivados diyodados de la piridona. La poca calidad de la opacificación y sus reacciones peligrosas (hipotensión cardiogénica) nos han obligado a desecharlos.

Excepcionalmente, no obstante, al inyectar unos centímetros para conocer la posición supravalvular de la sonda el animal, aún bajo anestesia barbitúrica, entra en un «estado epileptiforme». También se ha establecido, quizás por sobreindicación, si hemos repetido la angioperfusion coronaria cinco o seis veces en el mismo animal o si le hemos aplicado distintos preparados radioopacos de modo sucesivo (fig. 5).

Rara u ocasionalmente se ha producido la muerte súbita del animal por parada diastólica definitiva previa fibrilación ventricular.

Es curioso el control electrocardiográfico de estos fenómenos. El estado convulsivo no ejerce influencia alguna sobre el trazado, salvo el parasitismo ocasionado por el temblor muscular, y en la muerte repentina cambia con brusquedad el ritmo sinusal a fibrilo-flúter ventricular terminal sin fase extrasistólica previa monitoria.

Estos accidentes de intolerancia no dependen directamente de la composición química, de la concentración, viscosidad y riqueza yódica ni de la velocidad de inyección, aunque como es natural tengan una influencia indirecta. Como son esporádicos e individuales, dependen más de la idiosincrasia o diátesis del animal. Es un problema capilarotóxico disreactivo. Las sales muy hipertónicas y predominantemente sódicas suelen ser peor toleradas.

A parte de estos incisos desagradables, la opacificación coronaria provoca también ciertos cambios detectables sólo por el electrocardiograma, ya que por su fugacidad no tienen mayor repercusión.

La invasión del radiocontraste desencadena una disminución de la resistencia vascular coronaria, por la brusca expansión segmentaria que supone. Sobreañadimos al flujo coronario normal el líquido radioopaco. Existirá, pues, una real pero insignificante vasodilatación e hipotensión coronarias como respuesta al estímulo que provoca sobre los receptores volumétricos locales.

Las alteraciones de la curva electrocardiográfica corresponden a deformaciones del segmento ST y de la onda T. Morfológicamente consisten en desplazamientos por encima y por debajo de la línea isoeléctrica del punto J y del segmento ST y en la negativización o bifasismo (—, +) de la onda T. Igual son superponibles a los patrones de insuficiencia o isquemia coronaria subepicárdica o subendocárdica que a los de la acción o intoxicación digitálica (fig. 2 y 4).

Las consideraremos, pues:

1.º Inespecíficos. Son respuesta a la leve hipoxia que supone la mezcla sangre-contraste que en esos momentos irriga el miocardio.

2.º Arbitrarios. Ya que no hay identidad en su aparición en igualdad de condiciones.

3.º Inconstantes. Mientras en unas veces se hacen ostensibles, en otras faltan. Incluso en el mismo animal en una demostración angiocoronariográfica surgen y están ausentes en otra u otras consecutivas.

Además de estos cambios morfológicos, queremos destacar no sólo el que el resto de la curva permanece intacta sino también que el complejo QRS sufre ligeras variaciones de voltaje y, sobre todo, que el ritmo se enlentece como reacción defensiva frente al incremento del caudal coronario (figs. 2 y 4).

Quizá con un estudio vectorcardiográfico o electrocardiográfico más amplio y completo que el nuestro se puedan especificar mejor las variaciones descritas.

DISCUSIÓN

La adaptación del gasto coronario a las necesidades miocárdicas tiene una regulación autónoma metabólica y, por tanto, independiente del sistema nervioso vegetativo, aunque en su autoregulación adaptativa si que influye secundariamente sobre la vasomotilidad vascular, lo mismo que otros factores mecánicos extracoronarios, por ejemplo el distinto momento de la revolución cardíaca. No ocurre lo mismo en la fase de contracción sistólica miocárdica que en la relajación diastólica; y tampoco tiene la misma influencia sobre la arteria coronaria izquierda que sobre la derecha.

Durante la sístole ambas coronarias se hacen más flexuosas y la potente compresión miocárdica del ventrículo izquierdo expresa el vaso reduciendo al mínimo el flujo coronario, que para algunos llega a invertir su curso, mientras que el ventrículo derecho de paredes más delgadas afecta poco al contraerse el flujo de su arteria correspondiente.

Estos cambios debimétricos se han comprobado por fluximetría electromagnética, viéndose con claridad en las curvas correspondientes a cada coronaria las diferencias expuestas.

El componente sistólico del flujo coronario es siempre muy reducido y sólo suficiente para mantener el riesgo de los troncos epicárdicos y nulo para las ramas intramurales.

El momento preciso de irrigación coronaria plena es la diástole. La relajación muscular favorece el paso de la sangre dentro del vaso distendido. Además, la duración de esta fase del ciclo cardíaco es mayor y al estar cerradas las sigmoides, por su forma y posición, juegan un papel semejante al de los cangilones de una noria en el abastecimiento hemático coronario. Por ello, la perfusión coronaria no sólo estará en razón directa de la presión media aórtica sino que también el ventrículo ejerce en esta fase diastólica una acción aspirativa que asegura el cierre valvular hermético y empuja la sangre acelerando su tránsito intracoronario, como ya hemos demostrado experimentalmente.

Analizados estos factores extravasculares, vamos a interpretar la intervención que tienen sobre la circulación coronaria los factores vegetativos y hormonales intrínsecos, para poder fundamentar fisiopharmacológicamente la beta-inactivación simpática, base en la que apoyamos nuestro trabajo.

Mientras para unos el vago es coronarioconstrictor, para otros es vasodila-

tador. Histológicamente no se ha encontrado inervación pneumogástrica del árbol coronario. Como produce bradicardia, el metabolismo cardíaco se reduce, el gasto coronario también y el contenido en oxígeno del seno coronario está incrementado. Vistas así las cosas, puede considerársele vasodilatador. Además, la vagoestimulación libera su transmisor bioquímico, la acetilcolina, que es vasodilatadora por su acción sobre los receptores gama o muscarínicos parasimpáticos.

Respecto al simpático no existen dudas sobre su distribución anatómica en las arterias coronarias. Se le ha considerado vasodilatador. Su estimulación libera sus hormonas neurotransmisoras tanto para los receptores alfa como para los beta.

En efecto, aumentan el gasto coronario. Sin embargo, el contenido en oxígeno del seno coronario disminuye, por lo que es lógico admitir que la vasodilatación puede obedecer a un aumento del metabolismo que provocan, enmascarando así su efecto realmente vasoconstrictor. Esta interpretación la confirma el hecho de que al bloquear la acción cronotropa e inotropa positiva del simpático dicha supuesta acción vasodilatadora no se transforma en constrictora.

El papel del simpático y el de sus transmisores es, pues, vasoconstrictor, debiéndose considerar la vasodilatación observada como una consecuencia metabólica incrementada.

Parece ser que sobre el corazón no existen más que receptores beta-simpáticos.

Podemos definir como receptor, desde el punto de vista farmacológico, aquellas estructuras moleculares biológicas que reaccionan con las moléculas de cualquier droga, fármaco u hormona con especificidad molecular. Estos receptores tienen aproximadamente el tamaño de la molécula con la que interaccionan.

En cuanto exista una concentración adecuada en la vecindad del receptor, tendrá lugar la interacción receptor-substancia. Y por lo general es una reacción física reversible.

De todas maneras, el concepto de receptor sólo es una hipótesis de trabajo que permite presentar de forma ordenada hechos experimentales conocidos sin una base histológica demostrada y diferenciada.

Ello nos permite asegurar, pues, que la misma manera que la anatomía nace de las manos del disector estamos descubriendo una neuroanatomía que no tiene más bisturí que el fisiofarmacológico.

Así se ha visto que los receptores alfa-adrenérgicos provocan hipertensión y bradicardia, mientras que si estimulamos los betareceptores simpáticos provocamos hipotensión y taquicardia.

Hasta hace poco contábamos sólo con inhibidores alfa-adrenérgicos. Sin embargo, recientemente se han sintetizado drogas capaces de inactivar los betareceptores, entre ellas el propranolol, que no tiene efectos secundarios como sus predecesores y que es diez veces más activo por su potente acción bradicardizante.

Tenemos también otros en estudio, como el KÖ-592 Boehringer, la hidrobutamina y el isoptin, para comprobar su acción bloqueadora de los betareceptores, si es de tipo competitivo, su duración y sus diferencias.

También si su efecto cronotropo negativo es el primero en aparecer o no y si la acción dromotropa e inotropa negativa son interdependientes o secundarias a dicha acción cronotropa primaria o si existen receptores diferentes para cada una

de dichas acciones e incluso con diferente distribución segmentaria de los mismos en cada rama coronaria.

Estas acciones nos obligan a ser precavidos en su aplicación en los casos de insuficiencia cardíaca manifiesta o latente, en los casos de bloqueo atrionodal de distinto grado y también en los casos donde haya un componente broncoespástico, puesto que la beta-inactivación lo aumentaría dado que la beta-estimulación es broncodilatadora.

La acción cronotropa negativa que aprovechamos en nuestra técnica la logra regulando la repolarización y evitando el efecto de las beta-catecolaminas, que al ser taquicardizantes acortan los espacios R-R y Q-T del electrocardiograma. En su mecanismo de acción también se ha demostrado que reducen la depleción de potasio intracelular y los niveles de consumo de oxígeno, disminuyendo el metabolismo miocárdico y coadyuvando por tanto a esta acción específica ritmo-frenadora. Aunque se suele atribuir al vago esta acción brandicardizante, como una influencia refleja, hemos podido comprobar que no existe paralelismo entre la vagotonía inicial fugaz y la progresiva y duradera disminución de la frecuencia cardíaca. Al quedar bloqueados los beta-receptores se establece un equilibrio entre el vago y los alfa-receptores, que quedan exclusivamente sensibles a la acción de los transmisores bioquímicos correspondientes y cuyo resultado es precisamente la bradicardia existente. Esta sugerencia hipotética la hemos confirmado al comprobar que estimulado los alfa-receptores con noradrenalina o metoxamina existe una verdadera sinergia farmacodinámica obteniendo una disminución de la frecuencia exagerada.

Todos estos conceptos fisiológicos y farmacológicos nos han promovido a hacer útil esa prolongación de la fase diastólica, sin repercusión hemodinámica importante, siguiendo los pasos de la técnica descrita para realizar durante la misma la visualización angiocoronariográfica.

Con sinceridad queremos expresar que cuando uno considera que sus ideas son originales debe, antes que nada, de convencirse de la autenticidad de dicha innovación, persuadiéndose de que antes no se ha llevado a cabo y tener en cuenta después las dificultades y utilidad que entraña su realización.

Nos limitamos a presentar una idea hecha realidad. Exponemos un estudio preliminar experimental, sopesando los riesgos y ventajas que pueda implicar, con el mayor rigor científico y deontológico. El futuro y los demás decidirán el que se adopte como semiotécnica angiocoronariográfica en la clínica de las arterias coronarias.

CONCLUSIONES Y RESUMEN

Se expone un estudio fisio-farmacológico del propranolol, antagonista competitivo de los receptores beta-adrenérgicos puesto que su farmacodinamia da como resultado un efecto beta-adrenanérgico.

Como el concepto de receptor es una hipótesis sin base histológica demostrada y diferenciada, podemos asegurar que estamos descubriendo una anatomía neuroautónoma que no tiene más bisturí que el fisió-farmacológico.

Condiciona un cronotropismo negativo por adición algebráica de la abolición

ritmoaceleradora betasimpática y la permanencia de las acciones ritmofrenadoras alfasimpática y parasimpática.

La noradrenalina y metoxamina alfamiméticas obran sinérgicamente potenciando la bradicardia y anulando la transitoria hipotensión angotónica inicial.

La atropina vagoantagónica abole la participación ritmofrenadora parasimpática, quedando imperante la frecuencia cardíaca autóctona de los alfa-receptores, inferior a la normal.

Condiciona un inotropismo negativo que es independiente, no interdependiente, del cronotropismo negativo. El efecto sobre la frecuencia es inmediato y el efecto sobre la potencia es más tardío en empezar y en retornar.

El tono vascular periférico y coronario están relajados. Las cifras tensionales se mantienen, sin embargo, fisiológicas. Y aunque el flujo coronario se reduzca por disminuir el consumo de energía y de oxígeno consiguientes al crono e inotropismo negativos, no representa una vasoconstricción.

El propranolol condiciona una bradicardia tan intensa como hemodinámicamente fisiológica, con unas diástoles prolongadas, durante las cuales realizamos la práctica de la angiocoronariografía.

Efectuamos unas consideraciones, más comparativas que críticas, sobre otros métodos creados hasta ahora (acetilcolina, Arfonad, maniobra de Valsalva, cateterismo selectivo, inyector diastólico, oclusión de las cavas).

Realizamos una exposición de la anatomía radiográfica, sistematizándola topográficamente en incidencia oblicua anterior izquierda, que es la óptima. Describimos los coronariogramas derecho e izquierdo y lo que llamamos por su configuración radiológica «muñón aortovalvular».

Las posiciones extremas o laterales provocan una falta de relleno de la coronaria contralateral, dando una imagen superponible a la del cateterismo selectivo, sin correr sus avatares.

Resaltamos la importancia que la angiocoronariografía tiene desde el punto de vista clínico-diagnóstico y de orientación terapéutica, anatómico-radiológico, coronario-fisiológico y como «test» farmacológico de los vasodilatadores coronario-activos del que tanta experiencia tenemos acumulada.

Destacamos los incisos desagradables que ocasionalmente se producen durante la opacificación coronaria y los fugaces y reversibles que únicamente se detectan en el electrocardiograma.

Actualizamos los conceptos fundamentales sobre los factores mecánicos extravasculares y los factores vegetativos intramurales que intervienen en la auto-regulación de la circulación coronaria.

Nos limitamos a presentar una idea hecha realidad, sancionando sus riesgos y ventajas, científicas y deontológicas, para que pueda adoptarse como una nueva semiotécnica angiocoronariográfica.

SUMMARY

A new technic of coronary arteriography is described. The enlarged diastolic time consecutive to the decreased heart rate by means of the use of propranolol is considered. The propranolol acts as a B-sympathetic antagonist. A number of

20 dogs were studied. In all cases the catheter was inserted through the carotid artery until the supravalvular aorta. The drug produces a decreased heart rate with enlarged diastole. At this moment the contrast medium is injected. The X-Ray incidence used was in all cases the left anterior oblique.

Comparisons are made between this technic and other methods of coronary arteriography, such as, the use of acetylcholine, Valsalva's manuver, selective catheterism, diastolic injection, and caval occlusion. Coronary arteriographies obtained following this technic are presented. Complications of the procedure are commented. The advantages of this method are emphasized.

BIBLIOGRAFIA

CORELL, R.; HUESO, E.; LLORET, R.: *Angiocoronariografía experimental. Técnica original aprovechando la acción ritmo-frenadora de un nuevo beta-simpaticolítico: el propranolol.* Comunicación al Vº Congreso Hispano-Portugués de Cardiología, Madrid 1966.

Agradecemos a los Laboratorios ICI-FARMA la cortesía de habernos proporcionado el propranolol (Sumial) que hemos necesitado para nuestro trabajo.