

Acciones de la prostaglandina E1 (PGE1) sobre parametros hemodinámicos y la duración de la fases del ciclo cardíaco

Dres. CARLOS A. FELDSTEIN, ANTONIO O. OLIVIERI, ANTONIO R. VILCHES, ALBERTO A. COHEN
MIGUEL A. GOMEZ y MARTIN MIHURA

RESUMEN

Se estudiaron las acciones de la inyección intraventricular izquierda de la prostaglandina E₁ (PGE₁) sobre parámetros hemodinámicos, la duración de las fases de la sístole electromecánica y la frecuencia cardíaca en perros, con un modelo experimental que permite modificar independientemente la presión y el flujo aórticos. Se comprobó una reducción significativa del volumen sistólico ventricular izquierdo a los 30 segundos ($x: 22,5 \text{ ml}; x_1: 14,7 \text{ ml}; s: 6,2; p < 0,05$). Al minuto y a los dos minutos el volumen sistólico se elevó por encima de los valores basales, aunque esa diferencia no resultó significativa. El período preeyectivo se redujo

significativamente ($x: 106 \text{ mseg.}; x_1: 95 \text{ mseg.}; s: 17,5; n: 88; p < 0,01$) y el eyectivo se prolongó sustancialmente ($x: 272 \text{ mseg.}; x_1: 286 \text{ mseg.}; s: 28,7; n: 88; p < 0,05$). La sístole electromecánica y la frecuencia cardíaca no se alteraron significativamente. La contractilidad ventricular izquierda, por acción de la PGE₁ aumentó en forma significativa ($x: 24,4; x_1: 34,2; n: 88; s: 7,5; p < 0,02$).

De la investigación surge, además, que las alteraciones del volumen sistólico inducidas

* Centro de Investigaciones Fisiopatológicas y Cirugía Experimental. Facultad de Medicina de Buenos Aires.

por la PGE₁ no dependen de modificaciones de la resistencia sistémica controlada artificialmente y que las variaciones de la frecuencia cardíaca, señaladas por otros autores, son de origen reflejo.

Desde las primeras experiencias con prostaglandinas (1, 2, 3, 4, 5) se ha sostenido que ellas pueden desempeñar un papel importante en la regulación del flujo sanguíneo regional y en la homeostasis tensional sistémica. No obstante, no existen hasta el presente pruebas concluyentes de que las prostaglandinas participen fisiológicamente en la regulación de la circulación. Una de las características del extracto crudo de prostaglandina es que reduce la presión sanguínea al ser inyectado por vía intravenosa a conejos, gatos y perros (3, 6). Las experiencias llevadas a cabo con prostaglandinas en forma cristalina permitieron comprobar que la PGE₁ posee acciones cardiovasculares más manifiestas que las otras prostaglandinas (6). Sin embargo, las conclusiones obtenidas por diferentes autores acerca de sus efectos hemodinámicos son divergentes. Estas diferencias se han comprobado entre las diversas especies estudiadas, así como también sobre los distintos sectores del sistema cardiovascular.

En perros, los estudios efectuados por Steinberg y col. (7), Carlson y Orö (8) y Carlson (9) mostraron que la infusión intravascular de PGE₁ produce un aumento de la frecuencia cardíaca y una reducción de la presión arterial. El aumento de la frecuencia cardíaca no se produjo al realizar pretratamiento con reserpina o bloqueantes ganglionares. Carlson y Orö (8) comprobaron que la administración de bloqueadores beta adrenérgicos no modifica la caída de la presión sanguínea al inyectar PGE₁ en perros. Por otra parte, Nakano y Cole (10) observaron que la PGE₁ reduce las resistencias vasculares sistémica y pulmonar en el perro. Naka (11) y Hollenberg y col. (12) comprobaron que la inyección intracoronaria de PGE₁ aumenta el estado inotrópico y el flujo coronario. Estos resultados fueron confirmados por Nutter y Crumly (13) en lo referente a la circulación coronaria. Sin embargo, Higgins y col. (14) observaron que la PGE₁ inhibe la vasodilatación coronaria inducida por la norepinefrina, el Cl₂ Ca y el diazóxido.

Las acciones de la PGE₁ sobre el volumen minuto cardíaco han sido poco es-

tudiadas y los resultados fueron controlados (15, 16).

Los objetivos del presente trabajo consistieron en determinar en el perro los efectos de la inyección intraventricular izquierda de la PGE₁ sobre: a) el volumen sistólico ventricular izquierdo, b) la contractilidad ventricular izquierda, c) la duración de las fases de la sístole electromecánica.

MATERIAL Y METODOS

El modelo experimental (fig. 1) que ha sido descrito en publicaciones anteriores (17) permite: 1) cambios independientes de la presión aórtica o del retorno venoso, mientras la otra variable se mantiene aproximadamente constante; 2) conservar la presión aórtica y el volumen sistólico dentro del rango observado en corazones intactos; 3) poseer una estabilidad suficientemente prolongada.

Se utilizaron 5 perros mestizos, cuyos pesos oscilaron entre 14 y 27 kg anestesiados con pentobarbital sódico (30 mg/kg) y mantenidos con intubación y respiración mecánica. A través de una toracotomía lateral se disecó y seccionó la aorta descendente, insertándose en cada uno de sus cabos uno de los extremos de un tubo plástico semicircular (con 2 ramas laterales). Este tubo permite: a) que circule un flujo sanguíneo continuo por su interior para mantener el flujo aórtico o, b) derivar el flujo a un reservorio por una de sus ramas laterales (ver fig. 1, PJ), retornando el flujo hacia la aorta distal a través de la otra rama, a la temperatura corporal, por medio de una bomba de circulación extracorpórea. Con este modelo se pueden obtener los siguientes propósitos: 1) modificar a voluntad la presión aórtica proximal, controlando la resistencia a la salida (FR de fig. 1); 2) el volumen de retorno hacia la aorta distal, y consecuentemente el retorno venoso al corazón, pueden también modificarse por medio de las variaciones en el flujo de la bomba.

Se estableció un cortocircuito arterial entre la salida de la bomba y el tronco braquiocefálico para mantener la presión de perfusión cerebral.

Las presiones ventricular izquierda y aórtica (a nivel sigmoideo) fueron medidas por transductores de adecuada sensibilidad (Statham P23 Db), por medio de

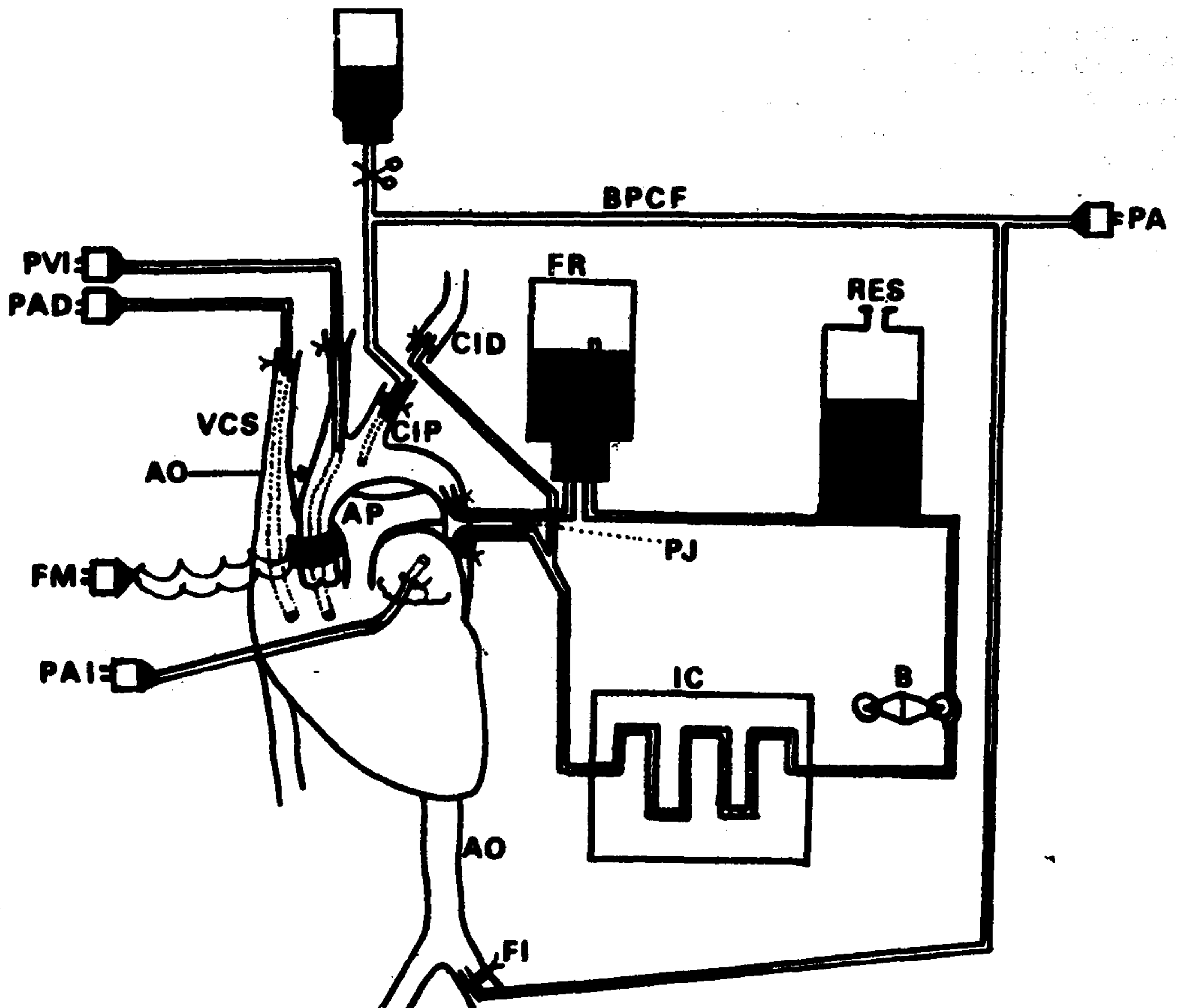


Fig. 1. — Esquema del preparado: La sangre que se recoge desde la aorta (AO) pasa a través de un frasco resistencia (FR) y un frasco reservorio (RES), de allí a una bomba rotatoria (B) y luego de transcurrir por un intercambiador de calor (IC) se reintroduce en la aorta, derivándose una parte al cabo distal de la carótida izquierda (CID). El "bypass" carótido-femoral (BPCF) se establece entre el cabo proximal de la carótida izquierda (CIP) y la arteria femoral izquierda (FI), esta conexión sirve además para controlar la presión aórtica (PA). Distintos catéteres colocados en el ventrículo y aurícula izquierdos y aurícula derecha controlan mediante transductores de adecuada sensibilidad la presión en dichas cavidades, siguiendo el mismo orden: (PVI), (PAI) y (PAD). Un "Flow-meter" electromagnético controla el flujo (FM) a la salida de la aorta. Vena cava superior (VCS).

catéteres introducidos a través de las arterias subclavia y femoral, respectivamente. El flujo aórtico (menos el flujo coronario) fue determinado con un medidor de flujo electromagnético (CME, modelo 301) en la aorta ascendente. Los registros se efectuaron en un Electronics for Medicine, DRS.

La primera derivada de la presión ventricular izquierda se obtuvo usando un circuito diferenciador de resistencia-capacitancia (con una constante de tiempo de 1,1 msec) conectado a la salida del canal ventricular. El catéter se conectó directamente al transductor externo. Este sistema convencional demostró ser lineal hasta un dp/dt máximo de 2.500 mm Hg/seg y tiene un error de 5-10 % entre 2.500 y 3.000 mmHg/seg, si se tiene cuidado

de eliminar artefactos de motilidad mediante una ubicación cuidadosa del extremo del catéter. Los registros se hicieron a 100 mm/seg.

La contractilidad ventricular izquierda se determinó con el índice dp/dt máximo / presión isovolumétrica sistólica máxima (PIVSM) que en estudios anteriores había mostrado su confiabilidad (17).

Para ello, se determinó esta relación en grupos de 5 latidos controles y a los dos minutos de la inyección intraventricular izquierda de PGE_1 (efectuando los registros a una velocidad de 100 mm/seg). La duración de las fases del ciclo cardíaco y su modificación por acción de la PGE_1 se realizó midiéndolos en grupos de 5 latidos en período control y a los dos minutos de esta forma: 1) el período

preeyectivo se midió desde el comienzo del QRS del ECG hasta la iniciación del ascenso rápido de la curva de presión momento de la apertura de la válvula aórtica; 2) el período eyectivo, desde el momento de la apertura de la válvula aórtica hasta la incisura; 3) La duración total de la sístole electromecánica se obtuvo sumando los períodos preeyectivo y eyectivo. La PGE₁ se inyectó por vía intraventricular izquierda a través del catéter, en dosis de 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$. El estudio estadístico se realizó empleando el test de Student, utilizando el nivel de 5 % de confiabilidad.

RESULTADOS

La administración de PGE₁ produjo una reducción significativa del volumen sistólico ventricular izquierdo a los 30 segundos (x : 22,5 ml; x_1 : 14,7 ml; s : 6,2; $p < 0,05$). A continuación se observó una elevación del volumen sistólico que alcanzó valores por encima del basal, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (x_1 min: 28,3 ml; x_2 min.: 29,3 ml) (fig. 2).

La contractilidad ventricular izquierda aumentó significativamente por acción de la PGE₁ (x : 24,4; x_1 : 34,2; n : 88; s : 7,5; $p < 0,02$).

El estudio de las variaciones de la duración de las fases del ciclo cardíaco producidas por la PGE₁ arrojó los siguientes resultados: el período preeyectivo se redujo significativamente (x : 106 msec.; x_1 : 95 msec; s : 17,5; n : 88; $p < 0,01$); el período eyectivo se prolongó en forma significativa (x : 272 msec; x_1 : 286 msec; s : 28,7; n : 88; $p < 0,05$); la sístole electromecánica no mostró cambios sustanciales (x : 278 msec; x_1 : 381 msec; n : 88; no significativo).

DISCUSION

Los estudios previos acerca de las acciones de la PGE₁ sobre los parámetros hemodinámicos son escasos y han mostrado profundas divergencias. Como señalan von Euler y Eliasson (6), hay marcadas diferencias cuanti y cualitativas en-

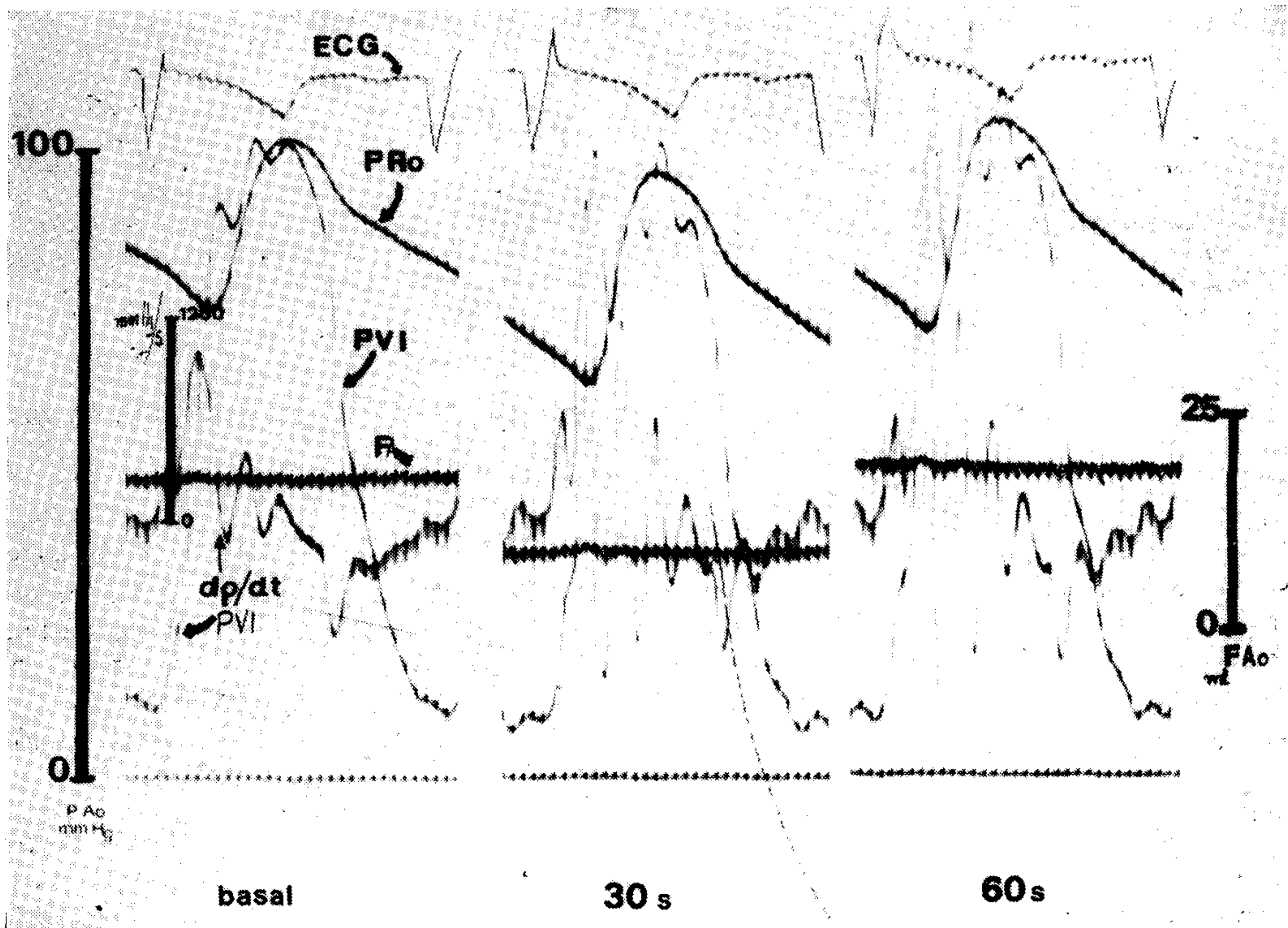


Fig. 2. — Efectos de la administración de las prostaglandina El sobre el volumen sistólico ventricular izquierdo: a los 30 seg. de la inyección a través del catéter ubicado en cavidad ventricular izquierda, se produjo una reducción significativa del gasto sistólico, aumentando a los 60 seg. a valores superiores (aunque no significativamente) a los comprobados durante el período basal.

tre las distintas especies estudiadas, así como entre los diversos sectores del sistema cardiovascular.

Aún cuando la mayoría de los autores concuerdan en señalar que la PGE₁ aumenta el estado contráctil ventricular izquierdo, no existe en cambio un criterio formado acerca del efecto de la PGE₁ sobre el volumen sistólico. En este aspecto las experiencias son escasas y con resultados controvertidos. Nakano y Mc Curdy (15) sostuvieron que el fármaco produce un aumento del gasto sistólico por administración intracoronaria, mientras que Rowe y Skoda (16) hallaron que la PGE₁ por inyección intracoronaria no modifica significativamente el volumen minuto cardíaco ni el trabajo sistólico ventricular izquierdo.

En nuestra investigación la PGE₁, por vía intraventricular, aumentó la contractilidad ventricular izquierda, determinada por nuestro índice dp/dt máximo / PIVSM. Esto se acompañó de una reducción sustancial del período preeyectivo y de una prolongación significativa del período eyectivo. Estas modificaciones de la duración de las fases de la sístole electromecánica sugieren, indirectamente, el aumento del estado contráctil. En efecto, Weissler y col. (18) señalaron que en las cardiopatías con diversos grados de insuficiencia ventricular izquierda hay una prolongación del período preeyectivo y un acortamiento del eyectivo. Por acción de la PGE₁ el volumen sistólico se redujo significativamente en los primeros 30 segundos, para aumentar y alcanzar valores mayores a los controles (aunque no significativos) al minuto y a los 2 minutos. Las modificaciones del volumen sistólico que comprobamos en nuestro modelo experimental, en el que la resistencia a la eyección ventricular izquierda se mantiene artificialmente constante, nos permiten inferir que el efecto de la PGE₁ no depende primitivamente de las alteraciones del tono arteriolar sistémico, sino probablemente, de la modificación del retorno venoso.

Existe acuerdo general en que la PGE₁ produce un aumento de la frecuencia cardíaca en el corazón canino intacto funcionando (7, 8, 9).

La ausencia de modificaciones de la frecuencia cardíaca como respuesta a la PGE₁, comprobada en nuestra investigación, refuerza la hipótesis de su origen reflejo, pues en nuestro modelo experi-

mental, la ligadura a nivel del tronco arterial braquiocefálico inhibe las modificaciones reflejas de la frecuencia cardíaca.

SUMMARY

The effect of left intraventricular administration of Prostaglandin E₁ (PGE₁) on: haemodynamic parameters, heart rate and electromechanical systolic phases in dogs were studied. An experimental model which allowed us to modify, independently, aortic pressure and aortic flow was employed. A statistically significant reduction on left ventricular stroke work at 30 seconds was observed (x: 22,5 ml; x₁: 14,7 ml; s: 6,2; p < 0,05.) At 60 and 120 seconds stroke work reached higher values than the control ones although the difference was not statistically significant. The pre-eyective period presented a significant decrease (x: 106 msec.; x₁: 95 msec.; s: 17,5; n: 88; p < 0,01) and the eyective period increase was statistically significant (x: 272 msec.; x₁: 286 msec.; s: 28,7; n: 88; p < 0,05). The electromechanical systole and heart rate did not change significantly, but left ventricular contractility did increase significantly under the effect of PGE₁ (x: 24,4; x₁: 34,2; s: 7,5; n: 88; p < 0,02).

Besides our study indicates that the changes in stroke work induced by PGE₁ do not depend on variations of the artificially controlled systemic resistance, and that heart rate changes, pointed out by other authors, are reflex in origin.

BIBLIOGRAFIA

1. Euler, U. S.: Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. Arch. exp. Path. Pharmacol. 175: 78-84, 1934.
2. Euler, U. S.: Ueber die spezifische bludrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata und Samenblasensekretes. Klin. Wschr. 14: 1182-1183, 1935.
3. Euler, U. S.: On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). J. Physiol., Lond. 88: 213-234, 1936.
4. Goldblatt, M. W.: A depressor substance in seminal fluid. J. Soc. Chem. Ind., London 52: 1056-57, 1933.
5. Goldblatt, M. W.: Properties of human seminal plasma. J. Physiol. Lond. 84: 208-218, 1935.
6. Von Euler, U. S. and Eleasson, R.: Prostaglandins. Academic Press, 1967.
7. Stinberg, D.; Vaughan, M.; Nestel, P. J.; Bergström, S.: Effects of prostaglandin E opposing those of catecholamines on blood pressure and on triglyceride breakdown in adipose tissue. Biochem. Pharmacol. 12: 764-6, 1963.
8. Carlson, L. A. and Orö, L.: Effects of prostaglandin E₁ on blood pressure and heart rate in the dog. Acta Physiol. Scand. 67: 89-99, 1966.

9. Carlson, L. A.: Cardiovascular and metabolic effects of prostaglandins. *Progr. Biochem. Pharmacol.* 3: 94-109, 1967.
10. Nakano, J. and Cole, B.: Effects of prostaglandins E₁ and F₂ (ω) on systemic, pulmonary and splanchnic circulations in dogs. *Am. J. of Physiol.* 217: 222-227, 1969.
11. Nakano, J.: Effects of PGE₁, A¹ and F₂ (ω) in the coronary and peripheral circulation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 127: 1160-1163, 1968.
12. Hoilenberg, M.; Walker, R. S. and Mc Cormick, D. P.: Cardiovascular responses to intracoronary infusion of PGE¹, F₁ W and F₂ (ω). *Arch. Intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie* 174, 6673, 1968.
13. Nutter, D. O. and Crumly, H. J.: Canine coronary, vascular and cardiac responses to the prostaglandins. *Cardiovasc. Res.* 6: 217-225, 1972.
14. Higgins, C. B.; Vatner, S. F.; Franklin, D.; Patrick, T.; Braunwald, E.: Coronary dilatation with prostaglandin A¹. *Circulation Res.* 28: 638-648, 1971.
15. Nakano, J. and Mc Curdy: Prostaglandin E¹ and Circulation. *The J. of Pharmacol. and Exper. Therap.* 156; 538-547, 1967.
16. Rowe, G. and Skoda, A.: Systemic and coronary hemodynamic effects of intracoronary administration of prostaglandina E¹ and E₂. *Am. Heart J.* 88: 51-60, 1974.
17. Feldstein, C. A.: Estudio experimental de la función ventricular izquierda. Tesis de Doctorado. Facultad de Medicina. Buenos Aires, 1972.
18. Weissler, A. M.; Harris, S. W. and Schoenfeld, C. D.: Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Am. J. Cardiol.* 23: 516, 1969.