



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
REGULACIÓN DE LA CIRCULACIÓN
CORONARIA

Autor: Raquel Izquierdo Carrasco

Fecha: 19 de julio de 2019

Tutor: Belén Climent Florez

ÍNDICE

1 RESUMEN	3
2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
3 OBJETIVOS	8
4 METODOLOGÍA	8
5 RESULTADOS	9
6 CONCLUSIÓN	19
7 BIBLIOGRAFÍA	20

1 RESUMEN

Es necesario que el corazón supla sus propias necesidades y demandas mediante la circulación coronaria. La regulación de esta es complicada, ya que está determinada por múltiples factores que entrelazan sus vías y están correlacionados. Para el correcto funcionamiento del corazón es necesario que exista un equilibrio entre la demanda y el suministro miocárdico de oxígeno. Este suministro está principalmente determinado por las resistencias vasculares coronarias, que cuando aumentan provocan un descenso del flujo sanguíneo coronario, y viceversa. Los principales factores que afectan a las resistencias vasculares coronarias son factores mecánicos, como la compresión extravascular ejercida principalmente durante la sístole; y factores hemodinámicos entre los que se encuentra el control miogénico, metabólico, endotelial, nervioso y humoral. Todos estos mecanismos actúan a través de canales iónicos, principalmente canales de Ca^{2+} tipo L y canales de K^{+} dependientes de ATP. Aun así, el estudio de todos los factores que afectan a la circulación coronaria continúa, debido a la dificultad de extrapolar los datos a *in vivo*.

ABSTRACT

It is necessary for the heart to supply its own needs and demands through coronary circulation. The regulation of this is complicated, as it is determined by multiple factors that intertwine their pathways and are correlated. For the correct functioning of the heart it is necessary to have a balance between the demand and the myocardial supply of oxygen. This supply is mainly determined by coronary vascular resistances, which when they increase cause a decrease in coronary blood flow, and vice versa. The main factors affecting coronary vascular resistance are mechanical factors, such as extravascular compression exerted mainly during systole; and hemodynamic factors including myogenic, metabolic, endothelial, nervous and humoral control. All these mechanisms act through ionic channels, mainly Ca^{2+} type L channels and K^{+} channels dependent on ATP. Even so, the study of all factors affecting coronary circulation continues, due to the difficulty of extrapolating the data to *in vivo*.

2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

- EL CORAZÓN Y SUS CAPAS

El corazón es el órgano que se encarga a través de las arterias de distribuir la sangre, es decir los nutrientes y el oxígeno necesarios a todos los tejidos del organismo, y a su vez, de recoger los productos de desecho que se forman en los diferentes órganos.

Está dividido en cuatro cavidades: aurícula derecha e izquierda (cavidades superiores) y ventrículo derecho e izquierdo (cavidades inferiores). Las aurículas reciben la sangre a través del sistema venoso y la transfieren a los ventrículos, de donde se exporta al resto del cuerpo a través de la circulación arterial.

La pared del corazón está dividida en tres capas: el epicardio, la capa más externa que recubre al corazón; el miocardio, es el tejido muscular propiamente dicho que se encarga de la contracción, y el que más grosor tiene, aunque su distribución no es homogénea, su anchura es mayor en el ventrículo izquierdo; y el endocardio, la capa que recubre el interior del corazón está formado por una capa endotelial en contacto con la sangre que continúa en el endotelio de los vasos.

- CIRCULACIÓN CORONARIA

La circulación coronaria se entiende como el flujo de la sangre a través de los propios vasos coronarios, con el objetivo de transportar los nutrientes necesarios para el corazón.

Es importante tener en cuenta que el corazón presenta un metabolismo principalmente aerobio, por lo que el aporte coronario de oxígeno al miocardio debe ser constante, además el miocardio irrigado por las arterias coronarias es el determinante de la presión arterial y del flujo sanguíneo en distintos tipos de tejidos del organismo.

Algunas manifestaciones funcionales y estructurales que afectan a la circulación coronaria pueden producir una reducción del flujo sanguíneo coronario (FSC) (isquemia coronaria), la cual es una de las principales causas de mortalidad en los países occidentales (1).

En cuanto a las consideraciones anatómicas de la circulación coronaria, las arterias coronarias que irrigan el miocardio surgen de los senos de Valsalva detrás de dos de las cúspides de la válvula aórtica en la raíz de la aorta.

La arteria coronaria principal izquierda se subdivide en la arteria circunfleja que suministra sangre a la aurícula izquierda y a la pared lateral del ventrículo izquierdo; y la arteria coronaria descendente anterior izquierda que se encarga del suministro de sangre a la superficie anterior del ventrículo izquierdo, a la porción anterior de la rama del haz izquierdo, a la porción media de la rama del haz derecho y al miocardio septal anterior.

La arteria coronaria principal derecha da lugar a numerosas ramas marginales agudas, que proporcionan sangre a la aurícula derecha y a la pared libre del ventrículo derecho.

La arteria coronaria descendente posterior, se origina en la mayoría de la población, en la arteria coronaria derecha e irriga una parte de la porción inferior de los ventrículos y el tercio posterior del tabique interventricular (2).

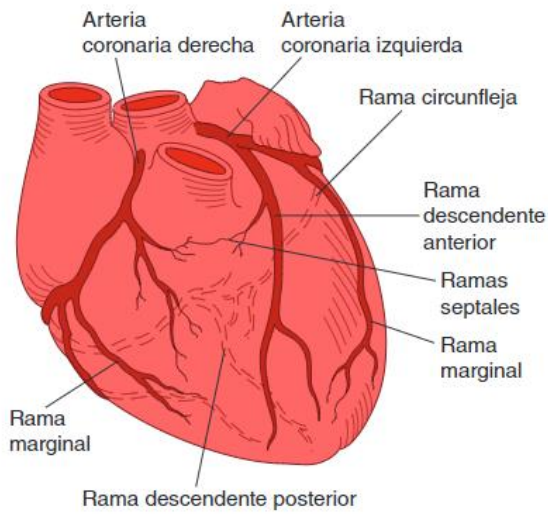


Figura 1. Arterias coronarias y sus ramas principales (3)

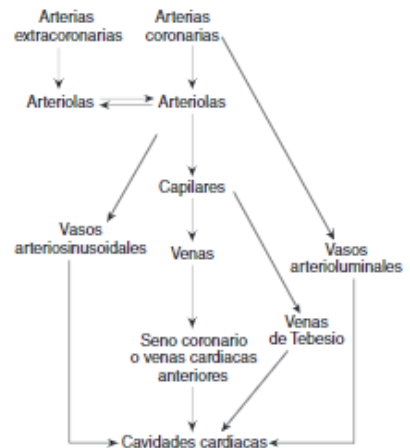


Figura 2. Diagrama de la circulación coronaria (3)

Después del suministro de sangre al miocardio, la vasculatura coronaria debe devolver la sangre desoxigenada y sin nutrientes a la circulación sistémica. Aproximadamente, el 55% del retorno de sangre al seno coronario se realiza por la vena interventricular y la vena cardiaca, facilitando el retorno venoso principalmente al ventrículo izquierdo. El 35% de la sangre regresa directamente a la aurícula derecha por medio de las venas cardiacas anteriores. El 10% restante retorna a través de las venas de Tebesio, las cuales son más numerosas en los ventrículos, permitiendo el retorno venoso coronario directamente en el ventrículo izquierdo.

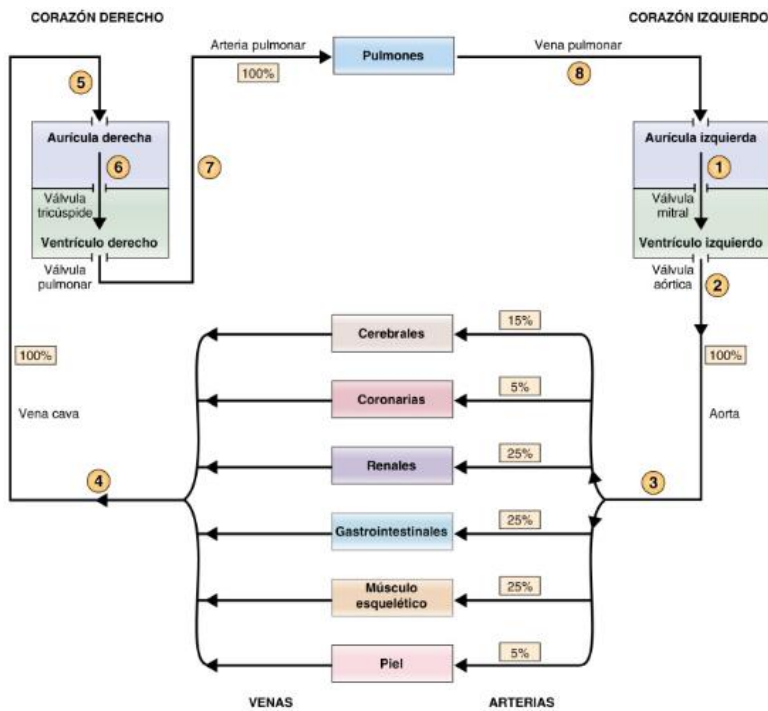


Figura 3. Esquema del funcionamiento del ciclo cardiovascular (24).

También existe la denominada circulación coronaria colateral, que proporciona conexiones entre las arterias como una vía alternativa para la sangre. Existen dos tipos de vasos principales: colaterales intercoronarios e intracoronarios. Los colaterales intracoronarios nacen de dos ramas diferentes de una misma arteria principal; en cambio, los colaterales intercoronarios conectan dos ramas de diferentes arterias principales, como se muestra en la figura.

- FACTORES QUE AFECTAN AL CORRECTO FUNCIONAMIENTO DEL CORAZÓN

Para la correcta función del corazón es necesario que el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio se encuentren en equilibrio. Las demandas miocárdicas de oxígeno dependen del ritmo cardiaco, la contractilidad del corazón, y la actividad interna y externa del organismo. El suministro de oxígeno depende principalmente del flujo sanguíneo coronario y la capacidad de carga de oxígeno de los vasos. Como veremos en la parte de resultados de este trabajo, el FSC está influenciado por la fase diastólica y principalmente por la resistencia vascular coronaria, la cual a su vez está influida por factores mecánicos y hemodinámicos.

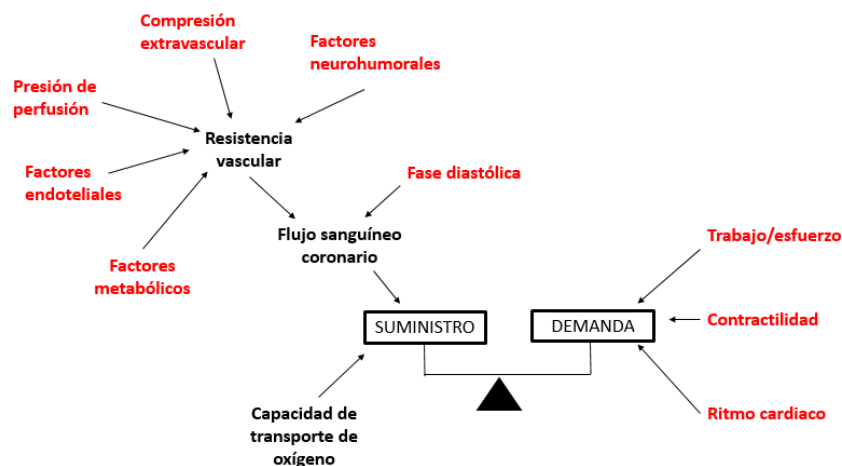


Figura 4. Diagrama de los principales factores que influyen en el equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno al miocardio (2). (Modificado)

- FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO

El flujo sanguíneo coronario se realiza a través de las arterias coronarias principales, izquierda y derecha, que nacen en los senos de Valsalva (por detrás de la válvula aórtica).

En condiciones basales el FSC total es 250-300ml/min, lo que equivale a un consumo miocárdico de O₂ de 8-15 ml/min/100g de tejido, es decir, que a pesar del poco peso corporal que supone el corazón, consume el 7% del O₂ del cuerpo en reposo, y esto es debido a que el miocardio está continuamente funcionando y por ello gasta mucha más energía. El miocardio extrae entre el 60-80% de O₂ de la sangre en condiciones de reposo, y para obtener más O₂ es necesario que aumente el FSC. El flujo coronario representa solo el 5% del GC total, sin embargo esto es mucho en proporción al peso del tejido, porque el corazón solo representa el 0.3% del peso corporal total. Por todo ello, la función cardiaca es altamente dependiente de una correcta regulación del flujo coronario (4).

El metabolismo oxidativo, es decir las tasas de las demandas miocárdicas de oxígeno, producen unas diferencias del patrón de flujo coronario entre el ventrículo izquierdo (0.5-1 mL/min/g de tejido) y el ventrículo derecho (0.3-0.6 mL/min/g) de un corazón adulto típico. El flujo sanguíneo coronario viene determinado por la ley física de Hagen-Poiseuille:

$$FSC = \frac{\textit{Presión de perfusión}}{\textit{Resistencia vascular coronaria}}$$

La presión de perfusión coronaria se define como la diferencia entre la presión diastólica en la raíz de la aorta, generada por el propio corazón, y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (4). La resistencia vascular coronaria se define como la dificultad que opone un vaso sanguíneo al paso de la sangre a su través. Por tanto, el FSC aumenta cuando disminuye la resistencia vascular coronaria o aumenta la presión de perfusión. Los mecanismos vasodilatadores son necesarios para disminuir la resistencia vascular coronaria, y por tanto, aumentar el FSC en situaciones en las que las demandas miocárdicas de O₂ (MVO₂) están aumentadas, con el objetivo de mantener una función cardiaca normal.

- RESISTENCIA VASCULAR CORONARIA

La regulación del flujo coronario es llevada a cabo por múltiples mecanismos que regulan continuamente la resistencia vascular coronaria (RVC) con la finalidad de aportar la suficiente cantidad de oxígeno y nutrientes en respuesta a cualquier cambio en la demanda del tejido cardiaco. La RVC está determinada por muchos factores tanto locales como globales. Los factores relacionados con el vaso y el fluido son a) la viscosidad de la sangre, la cual ejerce una fuerza que se opone al movimiento del fluido, por lo que aumenta la resistencia vascular; b) el radio del vaso, la RVC es inversamente proporcional al radio del vaso, es decir, cuando hablemos de vasoconstricción, la RVC aumentará y por tanto el FSC será menor, y al contrario, si hablamos de vasodilatación, la RVC será menor y el FSC mayor.

El resto de factores permiten modificar el diámetro de las arteriolas, para aumentar o disminuir el flujo sanguíneo coronario. Existen cuatro tipos principales, que se desarrollarán posteriormente en el punto de resultados:

1. Determinantes mecánicos del FSC
 - a. Compresión extravascular
 - b. Distribución transmural del flujo
2. Determinantes hemodinámicos del FSC
 - a. Control miogénico y autorregulación
 - b. Regulación metabólica
 - c. Regulación nerviosa
 - d. Regulación humoral
 - e. Regulación dependiente del endotelio

3 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los factores que afectan al flujo coronario, tanto los factores mecánicos como hemodinámicos, en condiciones basales, así como su mecanismo de actuación y su nivel de importancia en la circulación coronaria.

4 METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica descriptiva utilizando principalmente bases de datos como PubMed, Web of Science, SciFinder. Como buscador bibliográfico se ha recurrido también al buscador BUCEA de la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid, y libros en formato electrónico como Ganong y Guyton Hall. Las palabras clave en la búsqueda ejercida en las bases datos anteriormente mencionadas han sido principalmente: "circulation coronary", "coronary blood flow".

5 RESULTADOS

FACTORES MECÁNICOS

- COMPRESIÓN EXTRAVASCULAR

En la gran mayoría de los órganos, las fuerzas de compresión del tejido son constantes, y por tanto, ejercen una contribución mínima al gradiente de presión. Sin embargo, en el corazón, debido a su continuo bombeo se producen variaciones en la presión intramiocárdica a lo largo del ciclo, que hace que el flujo sanguíneo esté influido por la compresión extravascular. A lo largo del ciclo cardiaco las variaciones en la compresión extravascular influyen en las RVC, y por tanto en el FSC. Esto es responsable de que el FSC se describa mejor como un flujo fásico, ya que durante la sístole, se produce una compresión del tejido miocárdico, lo que produce una disminución del FSC, el cual durante esta fase puede llegar a ser casi nulo en las arteriolas del subendocardio. Durante esta fase la contracción del músculo y el aumento de la presión intracavitaria comprimen las arteriolas de resistencia, produciendo un aumento en la resistencia vascular. Al comienzo de la diástole el FSC aumenta de manera brusca y más tarde, disminuye con lentitud a medida que se reduce la presión aórtica.

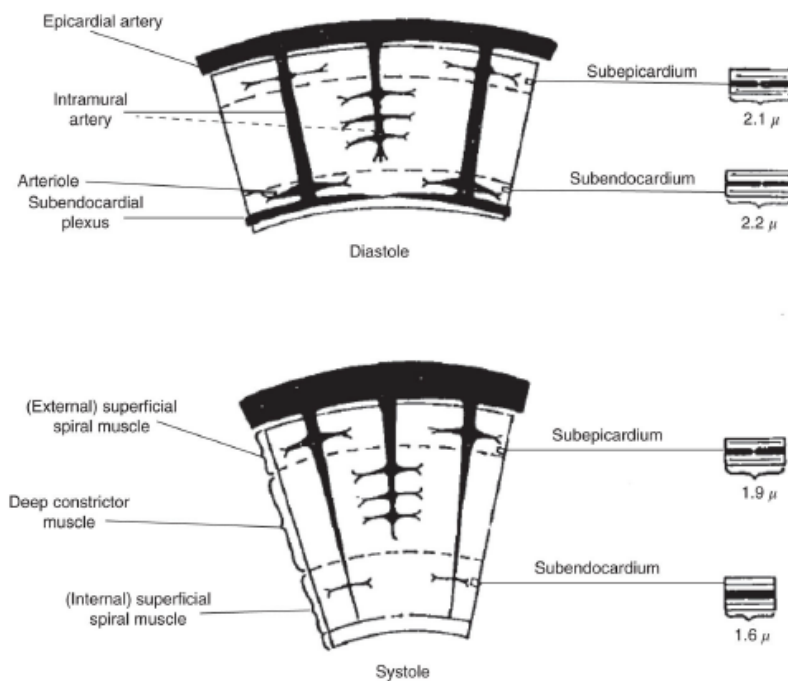


Figura 5. Sección transversal de la pared miocárdica al final de la sístole y la diástole (2)

- **DISTRIBUCIÓN TRANSMURAL DEL FLUJO.**

Además el FSC también varía a lo largo de las diferentes capas de la pared del corazón durante el ciclo cardiaco. En el subendocardio se produce un flujo intermitente a lo largo del ciclo cardiaco, observándose un flujo prácticamente nulo durante la sístole, puesto que sus arterias están totalmente comprimidas por la compresión extravascular. Sin embargo, en la superficie del miocardio la compresión es menor. De este modo, el endocardio recibe sangre sólo durante la diástole. Aun así en el total del ciclo cardiaco (sístole y diástole) se observa un flujo ligeramente mayor en el subendocardio frente al epicardio, debido a la extensa red microvascular existente en esta capa y a una menor resistencia vascular en el endocardio vs el epicardio ya que las arteriolas están más relajadas que las de las capas superiores para contrarrestar la compresión del tejido, favoreciendo así el FSC.

FACTORES HEMODINÁMICOS

A) CONTROL MIOGÉNICO Y AUTORREGULACIÓN CORONARIA

Además de la compresión extravascular tenemos otros mecanismos que controlan la RVC. Entre los cuales se encuentra la respuesta miogénica la cual se define por la capacidad del músculo liso vascular para contraerse de manera refleja en respuesta a un incremento en la presión transmural. Del mismo modo, una disminución de la presión intravascular lleva a una disminución en el diámetro provocando dilatación y retornando el flujo a los valores iniciales.

La respuesta miogénica es una propiedad intrínseca del MLV, sin embargo, esta respuesta no es uniforme a lo largo de la vasculatura sino que ésta es mayor cuanto menor es el diámetro del vaso, siendo máxima en las arteriolas de diámetros inferiores a 100 μm y con respuestas más modestas en arterias en torno a 400 μm . Por tanto desempeña un papel importante en el control del tono vascular en las arterias de resistencia.

Puesto que la respuesta miogénica restaura el FSC de vuelta a los niveles originales, se cree que es un mecanismo clave en la autorregulación coronaria. La autorregulación coronaria se caracteriza por la capacidad de la vasculatura de mantener el flujo sanguíneo relativamente constante frente a cambios en la presión de perfusión dentro del rango de presiones entre 60 y 120 mmHg y se lleva a cabo mediante cambios en la resistencia vascular. Estos mecanismos permiten que cuando la presión aumente, la RVC disminuya; mientras que cuando exista una respuesta vasodilatadora excesiva, se produzca una respuesta vasocoronaria que normalice el FSC. Este suceso también denominado efecto Bayliss, se caracteriza por un aumento de la presión de perfusión y en consecuencia, el estiramiento del músculo liso vascular, provocando una contracción muscular y aumentando la resistencia, lo que hace que el FSC vuelva a la normalidad a pesar de la elevada presión de perfusión.

Los ensayos que establecen cuál es la contribución de la respuesta miogénica a la autorregulación del flujo son confundidos por numerosos mecanismos metabólicos y endoteliales que también influyen en la RVC en respuesta a los cambios en la presión de perfusión.

- MECANISMOS DE AUTORREGULACIÓN CORONARIA

La autorregulación está estrechamente relacionada con la PO_2 coronaria, ya que estos mecanismos sólo se observan cuando la PO_2 es menor de 32 mmHg (2).

Al estudiar la contribución de los compuestos derivados del endotelio en la autorregulación coronaria se determinó que la inhibición de la enzima óxido nítrico sintasa no influyó en el FSC dentro del rango autorregulador, sin embargo, redujo significativamente los límites de la respuesta miogénica, es decir, aumento la presión a la que el FSC se convierte en dependiente de la presión (45-61 mmHg) (2,4).

No están del todo claras los procesos moleculares por los que se produce la extensión de la pared vascular generando despolarización y por tanto, constricción; aunque se incluyen entre los posibles efectos los canales iónicos. Se sugiere que los canales permeables al Ca^{2+} y al Na^+ en el músculo liso se activan en función del esfuerzo de la pared vascular (12). El estiramiento de la pared celular provoca un influjo de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} tipo L, principalmente, y/o de canales catiónicos activados mecánicamente por el estiramiento.

Se cree que los canales de K^+ también juegan un papel importante en los mecanismos autorreguladores del FSC. A través del acoplamiento electromecánico con los canales de Ca^{2+} tipo L, los canales de K^+ abiertos producen la hiperpolarización de la membrana, la inhibición de los canales de Ca^{2+} tipo L y por tanto, relajación del músculo liso vascular coronario.

Además, los canales de K^+ activados por Ca^{2+} (IKCa) de conductancia intermedia también podrían modular la autorregulación coronaria por su influencia en la producción de óxido nítrico (13).

- VARIACIONES TRANSMURALES

La capacidad de autorregulación también varía a lo largo de la pared del corazón. El rango de presiones en las que funciona la autorregulación es significativamente menor en el endocardio que en el epicardio. A medida que la presión de perfusión disminuye los vasos sanguíneos tanto del subepicardio como del subendocardio se van dilatando con la finalidad de disminuir la RVC y con ello, mantener el flujo, sin embargo, los vasos del subendocardio parten de un mayor estado de dilatación, alcanzando por tanto su máximo antes que los del subepicardio. Por lo que el epicardio no puede mantener el FSC por debajo de 25mmHg, sin embargo, el subendocardio hasta presiones mínimas de 40mmHg. Este aspecto pone al subendocardio en una posición más vulnerable a la isquemia en una situación de estenosis coronaria.

B) CONTROL METABÓLICO

El corazón es un tejido con unas demandas metabólicas muy altas por lo que es esencial que existan mecanismos para asegurar que se mantiene el equilibrio entre el metabolismo miocárdico (demanda) y el suministro de oxígeno miocárdico. Los aumentos de MVO_2 deben ser compensados principalmente por aumentos en el FSC (14, 15,16). Esta relación persiste aun con el corazón denervado, lo que indica que la regulación metabólica tiene un papel más importante que la regulación nerviosa (4). Si asumimos que los valores de PO_2 venoso coronaria reflejan los niveles de PO_2 de tejido miocárdico (2,16), se observa que los mecanismos que producen vasodilatación coronaria metabólica se activan progresivamente a medida que la PO_2 de tejido miocárdico cae por debajo de un valor umbral crítico.

Cuando aumentan las MVO_2 se producen metabolitos vasodilatadores que reducen las RVC y por tanto aumentan el FSC. Feigl en su revisión clásica de la circulación coronaria en 1983 (16) estableció unos criterios que debían cumplir estos metabolitos:

- Debe liberarse en las condiciones adecuadas y puede recuperarse del tejido en esas mismas condiciones.
- La inducción artificial de ese metabolito en el tejido diana debe imitar la respuesta fisiológica.
- Los mecanismos bioquímicos para la producción del metabolito están presentes en el tejido.
- Los mecanismos para la inactivación y/o absorción del metabolito está presente en lugares adecuados.
- La acción de varios inhibidores o bloqueadores de la síntesis, liberación, función del receptor o inactivación del metabolito deben tener efectos consistentes con la hipótesis planteada.
- Los estudios cuantitativos deben indicar que la cantidad y el tiempo de liberación del metabolito en condiciones fisiológicas son apropiadas para dar el efecto indicado.

Aunque muchas sustancias cumplen algunos de estos criterios, muy pocas pueden satisfacer completamente todos estos puntos.

● OXÍGENO Y DIÓXIDO DE CARBONO

En diferentes estudios, Hilton y Eicholtz (2) y Gremels y Starling (2) demostraron que el FSC aumenta al reducir progresivamente la PO_2 arterial (hipoxemia). Este aumento corresponde a aumentos en la presión arterial, en la frecuencia cardiaca y en las MVO_2 que ocurren a través de la activación refleja del SNS; y va acompañado de un aumento en la extracción de O_2 miocárdico.

Jackson y Duling propusieron que la vasodilatación hipóxica resulta de la activación de sensores de oxígeno en arteriolas terminales y capilares.

La hipoxia está estrechamente relacionada con el aumento en la liberación de adenosina, la cual también tiene un papel vasodilatador. Durante la hipoxia se induce la activación de canales de K^+ dependientes de ATP produciéndose una hiperpolarización de la membrana de las células del músculo liso coronario, lo que a su vez inhibe la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo L, produciéndose vasodilatación coronaria.

Los inhibidores de estos canales de K^+ tales como la glibenclamida, han demostrado la importancia de estos en la regulación de la circulación coronaria (2,17).

Por otro lado, la hipoxia activa la corriente KIR sensible al Ba^{2+} en los miocitos coronarios, y este catión bloquea la vasodilatación inducida por la hipoxia.

Por tanto, el papel del O_2 en la regulación coronaria es apreciable principalmente en condiciones fisiopatológicas que inicien una isquemia.

Los estudios de Case (2) relacionaron de forma inversa la resistencia vascular coronaria y los aumentos de los niveles de CO_2 venoso coronario, sin embargo, esta vasodilatación se atribuyó posteriormente a acidosis (3). La producción metabólica de CO_2 está asociada a acidosis, la cual dilata las arterias coronarias al abrir los canales de K^+ dependientes de ATP. Además los canales de Ca^{2+} tipo L disminuyen su disponibilidad en los miocitos coronarios debido a la disminución del pH. Por tanto, aunque el CO_2 se considere vasoactivo no está claro que su papel sea relevante en la vasodilatación coronaria metabólica.

- POTASIO

El catión K^+ es un vasodilatador a dosis bajas, pero sin embargo a concentraciones más elevadas (>20 mmol/L) puede producir vasoconstricción. Los iones K^+ pueden influir en el FSC mediante la activación de la Na^+/K^+ -ATPasa y/o del aumento de las corrientes KIR, lo cual produce la hiperpolarización de la membrana desencadenando una vasodilatación metabólica inducida por K^+ , lo cual produce un aumento del FSC. Por tanto, el potasio puede tener un papel transitorio al inicio de la vasodilatación metabólica, pero es improbable que contribuya a un aumento constante del FSC en respuesta a los aumentos del metabolismo miocárdico.

- ADENOSINA

Berna propuso una hipótesis en la que la adenosina es un metabolito vasodilatador que se libera del miocardio en respuesta a los aumentos en el metabolismo oxidativo miocárdico y/o a las reducciones en la oxigenación del mismo (14). Bajo estas condiciones el ATP se degrada en AMP y ésta en adenosina, que se libera desde las células cardiacas y estimula los receptores A1 vasculares. Esta estimulación disminuye la entrada de Ca^{2+} a través de los canales tipo L, a la vez que aumenta la conductancia al K^+ , a través de los canales dependientes de ATP, en las células del músculo liso vascular. El resultado de estos fenómenos es la hiperpolarización del potencial de membrana, la reducción de la concentración del ión calcio intracelular y una vasodilatación de las arterias coronarias, principalmente de <50 μm de diámetro (4). Sin embargo, muchos estudios sostienen que los niveles de adenosina en condiciones fisiológicas permanecen por debajo de una concentración umbral crítica necesaria para obtener vasodilatación (18). En un contexto de isquemia miocárdica la adenosina sí contribuye a la regulación del FSC, ya que se ha demostrado que la inhibición farmacológica de la adenosina reduce las respuestas coronarias cuando se compromete la entrada de oxígeno al miocardio (19).

- NUCLEÓTIDOS DE ADENINA

Los nucleótidos de adenina influyen de una forma diferente a la adenosina. Mediante un proceso de retroalimentación negativa, un estímulo hipóxico, en el que la PO_2 y la saturación de hemoglobina están reducidos por un aumento en las demandas miocárdicas de oxígeno, produce una liberación de ATP, el cual se descompone en ADP y AMP. El ADP se une a receptores del endotelio P2Y1, produciendo una vasodilatación mediada por la liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular.

La concentración de ATP aumenta durante el ejercicio y el bloqueo de los receptores purinérgicos disminuye el equilibrio entre el suministro coronario y la demanda de oxígeno del miocardio (2,20). El ATP actúa inhibiendo los canales de Cl^- de células endoteliales coronarias, y activando los canales BKCa y liberando el Ca^{2+} almacenado en los miocitos coronarios.

El bloqueo combinado de los receptores de óxido nítrico sintasa y P2Y1 disminuye el equilibrio entre el FSC y el metabolismo miocárdico (2, 20).

A pesar de esto, actualmente este modelo carece de evidencia definitiva en la regulación del FSC, puesto que al bloquear estos receptores la vasodilatación coronaria mediada por el ejercicio no se ve afectada, por lo que nos indica que estas vías no son estrictamente necesarias para el control metabólico del FSC (2).

- ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Chilian (2) propuso que la fuga de electrones de los complejos mitocondriales miocárdicos es proporcional a la magnitud de la utilización miocárdica de ATP y resulta en la producción de superóxido. Este anión se convierte rápidamente en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por la acción de la enzima superóxido dismutasa. El H_2O_2 administrado exógenamente es un vasodilatador (21) y su producción aumenta al estimular los cardiomiocitos. El H_2O_2 produce una vasodilatación coronaria a través de la modificación dependiente de redox de los canales de K^+ del músculo liso vascular. Los canales de K^+ dependientes de voltaje son los canales con un papel más importante en esta vasodilatación inducida por H_2O_2 , lo cual está demostrado mediante su inhibición a través de aminopiridina (2,22).

C) CONTROL NERVIOSO

- DISTRIBUCIÓN DE LOS RECEPTORES

La vasculatura coronaria está altamente inervada por neuronas colinérgicas y adrenérgicas, principalmente las arterias pequeñas y las arteriolas. En cuanto a la distribución adrenérgica, las principales vías simpáticas se encuentran localizadas en el epicardio junto a las arterias coronarias con penetración transmural para inervar el resto del miocardio; y las principales vías parasimpáticas son epicárdicas hasta que cruzan el surco auriculoventricular donde penetran en el miocardio para ubicarse principalmente en el subendocardio ventricular.

La expresión de los receptores adrenérgicos varía a lo largo del árbol coronario. Los receptores β_1 se expresan fundamentalmente en arterias epicárdicas de conducción, y los β_2 en las arterias pequeñas y arteriolas con un diámetro menor de 100 μm .

El sitio predominante de los receptores α_1 parece ser las arterias grandes por encima de 100 μm y α_2 en arterias pequeñas de menos de 100 μm , produciendo ambos contracción.

Los receptores muscarínicos que influyen en el FSC son los M1 y M2, y se encuentran principalmente en los vasos que tienen entre 50 y 400 μm de diámetro (2, 5).

- REGULACIÓN ADRENÉRGICA

Los terminales nerviosos simpáticos y la médula suprarrenal liberan catecolaminas: noradrenalina y adrenalina, respectivamente. Estos neurotransmisores del SNS regulan de forma directa los vasos coronarios e indirecta la actividad cardiaca, de manera que tienen efectos sobre: el metabolismo y la demanda de oxígeno del miocardio (gran influencia en el tono vascular), sobre el endotelio coronario y sobre el músculo liso coronario; por lo que su implicación en el FSC es compleja.

Determinar el efecto directo que tiene la actividad simpática sobre el control del FSC es complicado debido a que ésta actúa a tres niveles diferentes y opuestos. En primer lugar, tiene un efecto vasoconstrictor directo a través de la activación de los receptores α -adrenérgicos, los cuales están acoplados a una proteína Gq, activa una cascada de señalización por la cual se activa la fosfolipasa C, produciendo así un aumento de Ca^{2+} intracelular, el cual por unión a la calmodulina quinasa produce la fosforilación de las cadenas ligeras de la miosinquinasa, generando vasoconstricción, y por tanto disminución del flujo sanguíneo coronario. Este mecanismo depende del acoplamiento electromecánico de los canales de Ca^{2+} y K^+ en el músculo liso vascular. En segundo lugar, su activación media un efecto vasodilatador

indirecto, ya que media los incrementos en la contractilidad, en la frecuencia cardiaca y el MVO_2 que a su vez provocan la activación de mecanismos de control metabólico, que van a producir vasodilatación. Por último, la estimulación de los receptores β_2 acoplados a una proteína G_s produce una vasodilatación coronaria por activación de la adenilato ciclasa, la cual cataliza la conversión de ATP en AMPc. El aumento de AMPc conlleva la activación de canales de K^+ activados por Ca^{2+} . Este último mecanismo se cree que podría ser responsable de hasta el 25% de la hiperemia activa en respuesta al ejercicio. La presencia de vasoconstricción coronaria mediada por receptores alfa tanto en estados de salud como en enfermedad representa una paradoja puesto que su acción resulta en un aumento de la RVC y por lo tanto se opondría a la vasodilatación metabólica activada por el SNS.

- **REGULACIÓN COLINÉRGICA**

La estimulación del SNP produce la liberación de acetilcolina, la cual es un neurotransmisor que al unirse a los receptores muscarínicos de los vasos, produce la liberación de NO, el cual es un potente vasodilatador, y la inhibición de la adenilato ciclasa. Al inhibir esta enzima disminuyen los niveles de AMPc, lo que resulta en la activación de canales de K^+ (hiperpolarización de la membrana) e inhibición de los canales de Ca^{2+} . Esto resulta en un efecto vasodilatador, y por tanto aumentando el FSC (2,6).

Por otro lado, el sistema nervioso parasimpático produce un efecto cronotrope e inotropo negativo, por lo que produce una disminución de las demandas de oxígeno miocárdicas y por tanto una disminución del FSC de forma indirecta (6).

Los efectos del SNP en el control del FSC son muy modestos en la mayoría de las situaciones fisiológicas, e igual que en el caso anterior tiene un efecto vasodilatador, e indirecto vasoconstrictor porque disminuye el consumo de O_2 por parte del miocardio.

D) REGULACIÓN HUMORAL

Tres de las principales hormonas que tienen influencia sobre la circulación coronaria son: la angiotensina II, la vasopresina y la histamina.

La angiotensina II es un péptido que se origina por la degradación de la angiotensina I por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la cual se expresa en el corazón y en el endotelio coronario. Se ha demostrado que la administración intravenosa de angiotensina II produce un pequeño aumento del FSC, debido a un aumento de la presión sanguínea y una vasoconstricción periférica (al unirse a los receptores AT1, estimula una proteína Gq en las células del músculo liso vascular, activando un mecanismo dependiente de IP3, que produce un aumento del Ca^{2+} intracelular y por tanto contracción del músculo liso vascular). Todo esto produce un aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno, por lo que conlleva una estimulación de los mecanismos vasodilatadores metabólicos locales. Sin embargo, al administrar la angiotensina II vía intracoronaria se produce una vasoconstricción coronaria pronunciada (una reducción del 50% del FSC a dosis 30ng/kg), al no producirse estos efectos sistémicos confusos (2).

En el caso de la vasopresina u hormona antidiurética (ADH), también ejerce un papel diferente según el diámetro de la arteria. En arterias con un diámetro mayor de $100\mu m$ se produce una vasodilatación dependiente del endotelio (7), sin embargo en arterias con un diámetro menor de $90\mu m$ (la mayoría de ellas) produce vasoconstricción, dando lugar a una disminución de hasta un 40% del FSC en función de la dosis (8).

Por último la histamina puede actuar como neurotransmisor, al liberarse de las células inmunitarias, puede modular el tono vascular a través de dos receptores: receptor H1, el cual resulta en vasoconstricción, y receptor H2, el cual produce vasodilatación arteriolar vía AMPc.

De este modo, estas sustancias a pesar de que en estados patológicos, como en la isquemia reperfusión o en hipertensión, parecen tener un papel muy importante sobre el FSC, en estados fisiológicos sus efectos sobre el FSC son relativamente modestos. Por tanto, todavía se sabe muy poco de cuál es su papel en condiciones fisiológicas.

E) CONTROL ENDOTELIAL

El endotelio es una monocapa de células que recubre la pared luminal de los vasos sanguíneos y linfáticos, y que entre sus funciones, regula el tono vascular liberando sustancias vasodilatadoras como óxido nítrico (NO), prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF); o sustancias vasoconstrictoras como tromboxano A₂ y la endotelina.

- **ÓXIDO NÍTRICO**

El NO podría ser determinante en la regulación del tono vascular, debido a su potente acción vasodilatadora. El NO formado en el endotelio, gracias a la enzima óxido nítrico sintasa a partir del aminoácido L-arginina, difunde a las células del músculo liso donde activa la guanilato ciclasa, convirtiendo el GTPc en GMPc. El GMPc activa la proteína quinasa G (PKG) que fosforila el receptor inositol trifosfato (IP3R), produciéndose la inhibición de la liberación de Ca²⁺. Además la PKG también participa en la activación de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, de forma que rompe la unión actina-miosina, en consecuencia todo esto produce vasodilatación y relajación muscular (1).

La liberación de NO está estimulada por la fricción o cizallamiento ejercida por el flujo sanguíneo a lo largo de la capa endotelial de arterias epicárdicas y arteriolas grandes (>100-300 μm) que se conoce con el nombre de dilatación mediada por flujo, y también por algunos agonistas como la acetilcolina, la cual estimula los receptores muscarínicos M2. Se ha comprobado que al inhibir la síntesis de NO el diámetro de la arteria coronaria epicárdica en reposo disminuye, y que se suprime la dilatación mediada por flujo en arterias coronarias pequeñas (<160 μm de diámetro) (1).

Se ha postulado que la dilatación mediada por flujo podría comportarse como un sensor que coordina el incremento del FSC durante una demanda metabólica incrementada. Al aumentar las MVO₂ se liberan metabolitos vasodilatadores que en las arteriolas producen vasodilatación y por tanto un aumento del flujo. Este aumento de flujo se transmite hacia atrás a las arterias grandes epicárdicas, y se estimula la secreción de NO, lo cual favorece la vasodilatación y el aumento del FSC aún más de manera específica sólo a la región que lo necesita.

Por tanto, se cree que el NO tiene un efecto modesto en la regulación del FSC en condiciones basales, y que la dilatación mediada por flujo actuaría principalmente como un sensor entre arterias epicárdicas y arteriolas, pero esto aún no está demostrando siendo solamente una hipótesis.

- FACTORES RELAJANTES DERIVADOS DE LA COX

Los metabolitos de la COX tienen importantes efectos vasoactivos, entre los que se encuentra la PGI₂ con marcado efecto vasodilatador. La prostaciclina o prostaglandina I₂ (PGI₂) es un metabolito del ácido araquidónico que actúa como compuesto vasoactivo. La PGI₂ actúa sobre el receptor IP, que al activarse activa a su vez a la adenilciclasa, por lo que los niveles intracelulares de AMPc aumentan. Esto desencadena la activación de la PKA y de una cascada de señalización que da lugar a la recaptación de Ca²⁺ por parte del retículo sarcoplásmico, induciendo relajación muscular. A pesar de que existe una elevada evidencia de que las prostaglandinas ejercen un papel en la regulación del diámetro de las arterias epicárdicas, actualmente existe controversia sobre si las prostaglandinas contribuyen o no al control del FSC ya que numerosos estudios demuestran que el bloqueo de la COX con indometacina no afecta al FSC en reposo ni durante el ejercicio.

- FACTORES HIPERPOLARIZANTES DERIVADOS DEL ENDOTELIO (FHDE)

Por otro lado, las células endoteliales pueden sintetizar y liberar factores hiperpolarizantes (FHDE) que provocan la hiperpolarización del MLV subyacente y por ende, vasodilatación del mismo. Diversos compuestos han sido propuestos como FHDEs difusibles, entre los que se encuentran: el propio NO, las ROS como el H₂O₂, derivados de las CYP y endoperóxidos derivados de la COX. En este momento existe un consenso (2, 9) de que el H₂O₂ y los epóxidos de ácidos grasos (ETTs) derivados del endotelio son importantes reguladores del tono vascular coronario en respuesta al estiramiento, al estrés de cizallamiento y agonistas fisiológicos como bradicinina y acetilcolina (2,11). Estos FHDE median la vasodilatación mediante la hiperpolarización de las células del músculo liso vascular a través de la apertura de los canales K_{Ca}.

Además de estos factores difusibles FHDE, se contempla la conocida como respuesta hiperpolarizante derivada del endotelio (respuesta EDH). Esta respuesta consiste en la propagación de la hiperpolarización de las propias células endoteliales, tras la apertura de los canales K_{Ca} endoteliales, a las células del músculo liso vascular a través de uniones gap, lo que provoca la relajación del mismo.

- FACTORES CONSTRICTIVOS DERIVADOS DEL ENDOTELIO

A pesar de que la vía enzimática de síntesis de la prostaciclina y la prostaglandina H₂ coincide, se ha demostrado que la PGH₂ y sus productos derivados, prostaglandina F₂α y el tromboxano A₂, producen vasoconstricción coronaria. A pesar de esto, no se ha demostrado su papel en la regulación del tono vascular coronario en condiciones normales (2).

- ENDOTELINA

La endotelina es una proteína vasoconstrictora muy potente y de acción prolongada. Diferentes estudios muestran efectos dispares según el receptor que actúe. La unión de la endotelina-1 al receptor endotelial ETB estimula la producción de óxido nítrico y prostaciclina. Sin embargo, la unión a los receptores del músculo liso ETA o ETB produce una vasoconstricción prolongada de unos 40-60 minutos, reduciendo así el FSC. El mecanismo por el que actúa es la activación de corrientes de Ca^{2+} del tipo L en los miocitos coronarios, por lo que se produce una despolarización de la membrana y entrada de Ca^{2+} produciendo la contracción. Se ha demostrado (2) que el fenotipo ETA es predominante, por lo que el efecto vasoconstrictor es evidente. El bloqueo de los receptores de endotelina produce un aumento de la presión parcial de oxígeno venosa coronaria en condiciones de reposo sin producir ningún cambio en el FSC o las MVO_2 , por lo que el efecto general en la modulación del flujo sanguíneo coronario bajo condiciones fisiológicas normales es bastante moderado.

PAPEL DE LOS CANALES IÓNICOS

En todos estos mecanismos de regulación de la circulación coronaria es importante destacar el papel de los canales iónicos, principalmente de Ca^{2+} y K^+ . El Ca^{2+} es un regulador clave de la contracción en el músculo liso vascular coronario, ya que la contracción depende de la unión de este catión con la calmodulina. Para ello, es necesario que los cationes del espacio extracelular entren por difusión al interior, por lo que los canales de Ca^{2+} deben estar abiertos. Los canales de Ca^{2+} independientes de voltaje no tienen una función clara en la regulación del flujo sanguíneo coronario (2). Los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje en el músculo liso vascular coronario incluyen canales de tipo L en humanos, los cuales están estrechamente relacionados con el potencial de membrana y el tono vascular coronario mediante acoplamiento electromecánico con participación de los canales de K^+ . Si se bloquean los canales de Ca^{2+} tipo L se bloquea el tono miogénico en las arteriolas coronarias, y se elimina la autorregulación coronaria (2).

La apertura de los canales de K^+ produce una hiperpolarización de la membrana, desencadenando la inhibición de los canales de Ca^{2+} tipo L, y por tanto vasodilatación y aumento del FSC. Los canales de K^+ que principalmente se expresan en el músculo liso vascular coronario son: canales de K^+ dependientes de ATP (KATP); canales de K^+ activados por calcio (BKCa); canales de K^+ rectificadores internos (KIR) y canales de K^+ dependientes de voltaje (KV).

6 CONCLUSIÓN

El corazón es el único responsable de suministrarse así mismo la sangre a través de la circulación coronaria. La circulación coronaria está regulada por múltiples factores que aún están en estudio, puesto que muchos experimentos ofrecen resultados contradictorios. Además estas vías actúan de forma paralela y redundante, de modo que cuando se inhiben farmacológicamente o se ven afectadas por una enfermedad, se activan mecanismos compensatorios para evitar un desequilibrio entre la administración de oxígeno al miocardio y el metabolismo.

Esta circulación posee un alto nivel de autorregulación, por lo que el FSC se mantiene relativamente constante en un rango amplio de presiones de perfusión (60-120 mmHg). Esta capacidad autorreguladora es menor en el endocardio ventricular izquierdo que en el derecho. Aun así, el principal determinante del flujo sanguíneo coronario es la tasa de metabolismo oxidativo cardíaco. La mayoría de estos mecanismos necesitan canales iónicos, principalmente de Ca^{2+} tipo L y de K^+ , para activar cascadas de señalización que deriven en vasodilatación (disminución de las RVC y por tanto, aumento del FSC) o en vasoconstricción (aumento de las RVC, desencadenando una disminución del FSC).

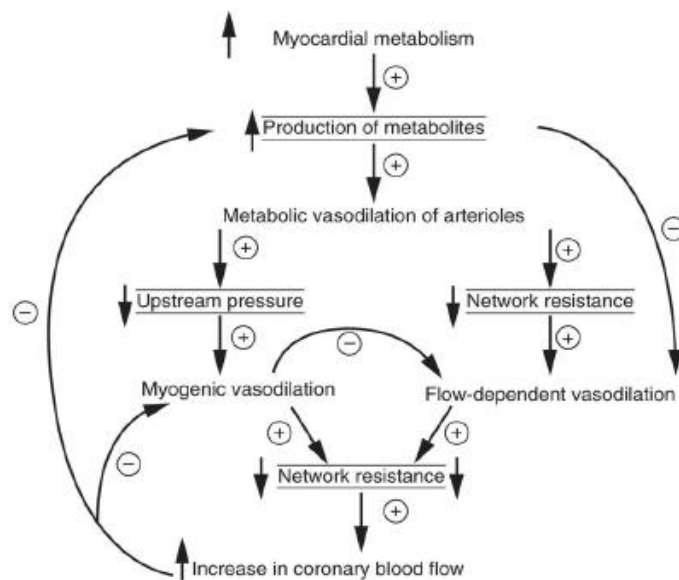


Figura 4: interconexión entre los mecanismos metabólicos y miogénicos en la regulación del FSC cuando aumenta el metabolismo miocárdico. (2)

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Ulf Simonsen D. García Sacristán, A. Regulación colinérgica y endotelial de la circulación coronaria de resistencia. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2005.
2. Goodwill A, Dick G, Kiel A, Tune J. Regulation of Coronary Blood Flow. *Comprehensive Physiology*. 2017;;321-382.
3. Ganong W, Barrett K. Ganong's review of medical physiology. New York: McGraw Hill Education; 2016.
4. Costanzo L. Fisiología. Philadelphia: Elsevier; 2018.
5. Tresguerres J, Ariznavarreta Ruiz C. Fisiología humana. México: McGraw-Hill; 2014
6. Carlson B, Beard D. Mechanical control of cation channels in the myogenic response. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2011;301(2):H331-H343.
7. Kurian M, Berwick Z, Tune J. Contribution of IKCachannels to the control of coronary blood flow. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(5):621-627.
8. Rubio R, Berne R. Regulation of coronary blood flow. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1975;18(2):105-122.
9. Braunwald E. Myocardial oxygen consumption: The quest for its determinants and some clinical fallout. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(5):45B-48B.
10. Feigl E. Coronary physiology. *Physiological Reviews*. 1983;63(1):1-205.
11. Daut J, Maier-Rudolph W, von Beckerath N, Mehrke G, Gunther K, Goedel-Meinen L. Hypoxic dilation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science*. 1990;247(4948):1341-1344
12. Richmond K, Tune J, Gorman M, Feigl E. Role of KATP + channels and adenosine in the control of coronary blood flow during exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2000;89(2):529-536.
13. BERWICK Z, PAYNE G, LYNCH B, DICK G, STUREK M, TUNE J. Contribution of Adenosine A2A and A2B Receptors to Ischemic Coronary Dilation: Role of KV and KATP Channels. *Microcirculation*. 2010;17(8):600-607
14. Gorman M, Rooke G, Savage M, Jayasekara M, Jacobson K, Feigl E. Adenine nucleotide control of coronary blood flow during exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010;299(6):H1981-H1989.
15. Rogers PA, Chilian WM, Bratz IN, Bryan RM Jr, Dick GM. H2O2 activates redox- and 4-aminopyridine-sensitive Kv channels in coronary vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292:H1404-H1411
16. Saitoh S, Zhang C, Tune J, Potter B, Kiyooka T, Rogers P et al. Hydrogen Peroxide. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(12):2614-2621.

17. Cardinali D, Dvorkin M, Iermoli R. Best and Taylor bases fisiológicas de la práctica médica. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana; 2010.
18. Feigl E. Neural Control of Coronary Blood Flow. *Journal of Vascular Research*. 1998;35(2):85-92.
19. Myers P, Banitt P, Guerra R, Harrison D. Characteristics of canine coronary resistance arteries: importance of endothelium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1989;257:H603-H610.
20. Khayyal M, Eng C, Franzen D, Breall J, Kirk E. Effects of vasopressin on the coronary circulation: reserve and regulation during ischemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1985;248:H516-H522.
21. Durand M, Gutterman D. Diversity in Mechanisms of Endothelium-Dependent Vasodilation in Health and Disease. *Microcirculation*. 2013;20:239-247.
22. Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2010;459(6):915-922.