



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN



V N A M

FALLA DE ORIGEN

“REVISION BIBLIOGRAFICA SOBRE  
LOS FARMACOS QUE REDUCEN EL  
TAMAÑO DEL INFARTO Y LOS  
MODELOS EXPERIMENTALES PARA  
INDUCIR INFARTO MIOCARDICO”

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIA DEL PILAR CHAVEZ SANCHEZ

DIRECTOR DE TESIS

M. EN C. LUISA MARTINEZ AGUILAR

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 1991



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

RESUMEN	Pág.
1) INTRODUCCION.	1
2) OBJETIVOS.	4
3) GENERALIDADES.	
3.1.  Aparato Cardiovascular	5
3.2.  Infarto Miocardico.	11
3.3.  Incidencia.	19
3.4.  Pronóstico.	21
3.5.  Mortalidad.	21
3.6.  Factores de Riesgo.	22
3.6.1.  Hiperlipidemia.	23
3.6.2.  Hipertension Arterial..	24
3.6.3.  Diabetes Mellitus.	25
3.6.4.  Tabaquismo	26
3.6.5.  Sexo.	27
3.6.6.  Herencia.	27
3.6.7.  Hábitos.	28
3.7.  Estimación del Tamaño del Infarto.	
3.7.1.  Electrocardiograma.	28
3.7.2.  Enzimas Cardiacas.	29
3.7.3.  Radionucleotidos.	29

**4) FARMACOS QUE REDUCEN EL TAMAÑO DEL INFARTO.**

4.1.	Bloqueadores Beta Adrenérgicos.	30
4.2.	Bloqueadores del Canal Lento de Calcio.	37
4.2.1.	Mecanismo de Acción de los bloqueadores del Canal Lento de Calcio.	37
4.3.	Nitratos.	48
4.4.	Agentes Esteroidales.	51
4.4.1.	Mecanismo de Acción de los Agentes Esteroidales	51
4.5.	Agentes No Esteroidales.	53
4.5.1.	Mecanismo de Acción de la Aspirina	55
4.6.	Agentes Trombolíticos.	61
4.6.1.	Mecanismo de Acción de la Estreptoquinasa y Uroquinasa	62
4.7.	Agentes Atrapadores de Radicales Libres.	65

**5) MODELOS EXPERIMENTALES PARA INDUCIR EL INFARTO MIOCARDICO.**

5.1.	Modelo en Rata.	68
5.2.	Modelo en Perro.	79

**6) CONCLUSIONES.** 89

**7) BIBLIOGRAFIA.** 90

## INDICE DE FIGURAS.

	Pág
Fig. 1.- Ciclo que se presenta ante la oclusión de una arteria coronaria	12
Fig. 2.- Oclusión de una arteria coronaria por la formación de un trombo.	14
Fig. 3.- Formas funcionales de la insuficiencia coronaria provocada por vasoespasmos de los troncos de las arterias coronarias epicárdicas.	16
Fig. 4.- Formulas químicas estructurales de varios agentes bloqueadores beta adrenergicos utilizados para reducir el tamaño del infarto miocárdico	31
Fig. 5.- Formulas químicas estructurales de varios agentes bloqueadores beta adrenergicos utilizados para reducir el tamaño del infarto miocárdico	32
Fig. 6.- Efectos producidos por los bloqueadores beta adrenergicos ( efecto cardioprotector ).	34
Fig. 7.- Mecanismo de acción de los bloqueadores beta adrenergicos.	36
Fig. 8.- Formulas químicas de agentes bloqueadores del canal lento de calcio.	38
Fig. 9.- Formulas químicas de un agente bloqueador del canal lento de calcio.	39

Fig. 10.- Vasodilatacion por calcio antagonismo	41
Fig. 11.- Regulacion de la actividad contractil del musculo liso vascular dependiente de calcio.	42
Fig. 12.- Efecto de los calcio antagonistas sobre la celula miocárdica.	44
Fig. 13.- Mecanismo de accion de verapamil	46
Fig. 14.- Estructura quimica de la nitroglicerina (nitrato).	49
Fig. 15.- Estructura quimica de la metilprednisolona.	52
Fig. 16.- Mecanismo de acción de los glucocorticoides.	54
Fig. 17.- Estructura quimica de agentes no esteroideales	55
Fig. 18.- Estructura quimica de un agente no esteroideal.	57
Fig. 19.- Mecanismo de acción de la aspirina	59
Fig. 20.- Mecanismo de acción de la estreptoquinasa y la uroquinasa	64
Fig. 21.- Técnica para inducir infarto miocárdico en rata segun Johns y Olson y Seyle y col.	75
Fig. 22.- Esquema de la tincion para diferenciar el Area infartada de la no infartada segun Johns y Olson Seyle y col.	77

## RESUMEN.

Existe una gran variedad de fármacos que tienen la característica de reducir el tamaño del infarto miocárdico experimental, algunos de ellos han sido utilizados en casos clínicos. Dentro de ellos tenemos a; los bloqueadores beta adrenérgicos, como ejemplo están el propranolol, sotalol, metoprolol y timolol; dentro de otro grupo tenemos a los bloqueadores del canal, lento de calcio como el verapamil, nifedipina y diltiazem; otro serían los nitratos como la nitroglicerina y nitroprusiato sódico; otros agentes son los esteroidales como la metilprednisolona y dexametasona; otros son los agentes no esteroidales como la aspirina, piroxicam, ibuprofen e indometacina; así como los agentes trombolíticos, como la estreptoquinasa, uroquinasa y activador plasminogénico tisular; y agentes atrapadores de radicales libres como alopurinol, catalasa, manitol y superóxido dismutasa.

Los mecanismos de acción precisos de la mayoría de estos agentes no están claramente dilucidados pero incluyen; mejorar la relación entre el aporte y demanda de oxígeno, ya sea por el incremento del flujo coronario, por la reducción de la demanda, o bien por ambos; incrementar el transporte de sustratos para la producción de energía en el tejido isquémico; y proteger contra los procesos autolíticos y heterolíticos que son capaces de preservar al miocardio isquémico.

Los modelos experimentales son muy útiles para darnos una idea

reproductiva de lo que sucede en un infarto miocárdico en el humano, aunque cabe aclarar que no existe un modelo ideal, ya que los animales de laboratorio tienen esencialmente arterias coronarias normales, mientras que la mayoría de los pacientes muestran síntomas de infarto miocárdico y algunas de sus arterias muestran un grado de estrechamiento coronario.

La mayor parte de los estudios se utiliza la rata y al perro, por motivos de disponibilidad, además de que permiten la reproducción y cuantificación de modo consistente y económico, aunque cabe aclarar que cada uno presenta ventajas y desventajas.

El modelo en rata permite ventajas, ya que la oclusión quirúrgica es fácil de realizar, no requiere equipo elaborado o laboratorios grandes para su estudio, además de que las ratas son económicas y fáciles de conseguir y mantener. Sus corazones son pequeños y todo puede ser muestreado, en toda su extensión, con pocos cortes histológicos, y la cuantificación del infarto se completa con mayor sencillez. El modelo en perro, la ligación de la arteria coronaria requiere facilidades de laboratorio relativamente grandes, y procedimientos quirúrgicos laboriosos. Estos infartos que resultan de la ligación en sitios similares de la misma arteria varían grandemente en tamaño, de modo que se requieren grandes cantidades de estos animales relativamente costosos para alcanzar resultados estadísticamente significativos.



## 1) INTRODUCCION.

El infarto agudo del miocardio ó necrosis isquémica resulta de un severo desequilibrio entre el aporte y demanda del oxígeno causado por la oclusión de una arteria coronaria. Esta oclusión puede existir como consecuencia de una interacción compleja de lesiones ateroscleróticas, vasoespasmos o bien por factores que activan a las plaquetas creando las condiciones necesarias para la formación de trombos en la arteria coronaria (1).

Actualmente, se ha propuesto una serie de fármacos para reducir el tamaño del infarto como son:

Los bloqueadores beta adrenérgicos que reducen el consumo de oxígeno miocárdico, la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la presión sanguínea y la concentración de las catecolaminas en el corazón isquémico, produciéndose una distribución favorable del flujo sanguíneo coronario (2).

Los antagonistas del calcio, pueden mejorar la irrigación miocárdica, aliviando el espasmo coronario, o mejorando el flujo sanguíneo colateral, reduciendo así las demandas de energía del miocardio isquémico, ya sea reduciendo la frecuencia o la contractilidad cardíaca. (3)

El grupo de nitratos tiene la función de reducir la precarga y postcarga por medio de la vasodilatación venosa y arterial, lo cual quizá reduzca el consumo de oxígeno del miocardio. Además, estos agentes dilatan el árbol de las arterias

coronarias epicárdicas (4).

Los fármacos de tipo esteroide inhiben la síntesis de colágena (5) y acumulación de neutrófilos y macrófagos en tejidos dañados (6).

Los fármacos de tipo no esteroide muestran un aumento en el adelgazamiento de cicatrices en pacientes que sufren ruptura septal ventricular (7-9). Además, se ha encontrado que son inhibidores de la agregación plaquetaria. (10).

Los fármacos con función de atrapar los radicales libres reducen significativamente la cantidad de daño causado, reduciendo así el tamaño de necrosis resultante.(4).

Los agentes trombolíticos su función resulta en la recanalización de una arteria coronaria ocluida y la posterior irrigación de la zona isquémica salvando el miocardio isquémico.(4).

Por otro lado, el infarto miocárdico es un padecimiento cardiovascular que constituye un problema de salud pública y es uno de los motivos principales de muerte en los países desarrollados, es causa frecuente de mortalidad precoz y de invalidez en la época productiva de la vida y su incidencia va en aumento (1).

Además la mayoría de los conocimientos de las consecuencias por la oclusión de la arteria han sido obtenidos utilizando animales de laboratorio (4). En este tipo de estudios, los modelos experimentales mas utilizados son el perro y la rata

los cuales se utilizan como animal completo, en donde se lleva a cabo una oclusión coronaria a unos milímetros distantes de su origen, de tal manera que al transcurrir un período corto se presenta infarto y cambios celulares en la zona afectada ( isquemia, lesión y necrosis ). Presentándose así efectos similares a los observados en el humano (4).

El modelo de oclusión coronaria experimental tanto en rata como en perro, ha sido útil para determinar el efecto de fármacos sobre la reducción de la extensión del infarto (192).

Los resultados obtenidos por la inducción de infarto miocárdico experimental por las intervenciones farmacológicas ha sido en base a: a) la reducción de la demanda del oxígeno; b) el mejoramiento de aporte de este elemento; c) del incremento en el transporte de los sustratos para la producción de energía en el tejido isquémico y; d) la protección contra los procesos autolíticos o heterolíticos ( miocitosis ) que son capaces de salvar el miocardio isquémico ( 11,12). Varias de éstas intervenciones farmacológicas han sido aplicadas a casos clínicos (4).

## 2) OBJETIVOS

- A) Recopilar la información de algunos grupos de fármacos que tengan la capacidad de reducir las dimensiones de la magnitud del infarto miocárdico.
- B) Reunir la información sobre los modelos experimentales utilizados para inducir infarto miocárdico.
- C) Determinar la importancia de la selección de un modelo experimental para probar la efectividad de un compuesto que pudiera tener la característica de reducir la necrosis miocárdica, ante la oclusión de una arteria coronaria.

### 3) GENERALIDADES.

#### 3.1. Aparato Cardiovascular.

El sistema cardiovascular o circulatorio es el encargado de asegurar a todas las células el aporte de materiales indispensables para su funcionamiento. Este sistema transporta a la sangre, que circula por dos circuitos (200): a) un circuito aórtico o circulación mayor que comienza en el ventrículo izquierdo del corazón y termina en la aurícula derecha; b) un circuito pulmonar o circulación menor que va desde el ventrículo derecho del corazón hasta la aurícula izquierda (201).

El sistema cardiovascular está constituido por dos porciones esenciales (201): a) un órgano propulsor o bomba (202), el corazón; b) un sistema canalicular que transporta la sangre y que corresponde a los vasos (arterias, capilares, venas) (205).

Estructura del músculo cardíaco. Debe considerarse el músculo cardíaco o miocardio contractil propiamente dicho y el músculo cardíaco especializado o sistema de conducción (188).

Miocardio contractil. Las fibras del miocardio propiamente dicho o contractil son estriadas longitudinal y transversalmente (188).

La ultraestructura del miocardio se compone: a) miofibrillas, que constituyen el material contractil, están formadas por unidades llamadas sarcómeros, limitados por las líneas Z y se componen de dos tipos de miofilamentos, actina (filamento delgado) y miosina (filamento grueso); b) el sistema tubular transversal o tubulos T, invaginación de la membrana plasmática, red que

penetra desde dicha membrana hasta la profundidad; c) el retículo sarcoplásmico, que es una malla de conductos intracelulares que forman el sistema tubular longitudinal; d) la membrana plasmática o celular o sarcolema, de estructura común con las otras membranas celulares; e) las mitocondrias contenidas en el citoplasma o sarcoplasma, donde tienen lugar los procesos energéticos del miocardio (188). Las proteínas contractiles del miocardio son la actina y la miosina; durante la contracción muscular los sarcómeros se acortan pero ni la actina ni la miosina lo hacen, sino que los dos juegos de filamentos se deslizan uno sobre otro (201,206), debido a la formación de puentes cruzados entre los mismos, y dicho deslizamiento acerca a las líneas Z. Existen además dos proteínas moduladoras (207) de las contractiles, la tropomiosina y troponina (188). El sistema longitudinal forma el más importante depósito interno de calcio. En las mitocondrias se almacena igualmente calcio en cantidades no despreciables (198).

Musculo cardiaco especializado. Se refiere a los tejidos en los cuales nace y se propaga el impulso que origina la contracción cardiaca y se comprende las formaciones que siguen denominadas sistema de conducción (201,203,204): a) Nódulo sinoauricular; b) Nódulo auriculoventricular; c) Los haces internodales, anterior, medio y posterior; d) El haz de His; e) fibras de Purkinje (204).

Regulación nerviosa del corazón. El corazón está inervado por el

sistema nervioso autónomo, existiendo un sistema cardioinhibidor, el vago, y un sistema cardioestimulador, el simpático (204).

El sistema nervioso simpático gobierna la actividad del corazón, vasos sanguíneos y arteriales coronarios, los cuales se encuentran inervados a dicho sistema por terminales nerviosas (208,209).

Cuando un impulso nervioso que avanza por un nervio alcanza su terminaciones provoca una respuesta característica en las células efectoras ( p.ej. miocito ) como la contracción (209); ahora bien, la transmisión de este impulso desde las citadas terminaciones a las células efectoras se realiza por intermedio de sustancias denominadas neurotransmisores como la noradrenalina (208). Este neurotransmisor es sintetizado en las terminales nerviosas, generalmente en el citoplasma y se almacena en las vesículas sinápticas (210). Cuando el impulso nervioso alcanza la terminación nerviosa se libera y atraviesa por difusión la hendidura sináptica y se une con receptores específicos de la membrana de la célula efectora (210).

Las catecolaminas ( p. ej. noradrenalina y adrenalina ) se unen a receptores adrenérgicos beta 1 y beta 2. (189).

En el corazón las catecolaminas se unen principalmente a receptores adrenérgicos beta 1, causando un aumento en la frecuencia cardíaca, conducción, fuerza de contracción, gasto cardíaco. En los vasos sanguíneos arteriales causa vasodilatación (211,212).

La unión del neurotransmisor con los receptores de la membrana

de la célula efectora da lugar al aumento de la permeabilidad del ión sodio (despolarización), lo que es seguido de la salida de potasio (repolarización) (213). En este momento se produce la entrada también del ión calcio a través de la membrana celular, así como su liberación simultánea del retículo sarcoplásmico y con ello el aumento de la concentración de calcio en el citoplasma de la célula miocárdica. El calcio se une a las zonas de unión de la troponina- C. El complejo troponina-tropomiosina, varía de posición de modo que la miosina interactúa con la actina con utilización energética de ATP. Los finos filamentos actínicos son introducidos en dirección al centro del sarcómero entre los filamentos de miosina. Con ello se acorta la longitud del sarcómero y da lugar a la contracción (sístole) (198).

En la relajación (diástole) el calcio es bombeado de nuevo a los depósitos del sistema longitudinal y a través de la membrana celular hacia el exterior, el potasio vuelve a penetrar, mientras que el sodio es expulsado. La falta de calcio a nivel del sarcómero libera el complejo tropomiosina-troponina que inhibe la interacción actina-miosina provocando la relajación muscular (198).

Este tipo de mecanismos se dan homeostáticamente. El sistema nervioso es el que regula este estado de equilibrio y cuando hay stress manda una respuesta inmediata para regularlo (197).

Otro tipo de mecanismo homeostático que se hace presente a



este nivel es cuando las células se lesionan o dañan (187). Cabe aclarar que se presenta también lesión celular cuando un vaso o arteria presenta; oclusión debida a placas arteroescleróticas, vasoespasmo o trombos (1).

Esta lesión da origen a una respuesta inflamatoria y ocasiona la pérdida de la función del área lesionada (187).

La lesión celular, procesos degenerativos y necróticos, produce como reacción inmediata, síntesis y liberación de prostaglandinas, liberación de histamina, la cual va permitir la permeabilidad y vasodilatación en esta zona, permitiéndose así el paso de neutrófilos, fagocitos, linfocitos, leucocitos y agregación plaquetaria ( regulada por tromboxano  $A_2$  ) (221). Cuando los neutrófilos mueren sus lesiones liberan numerosas enzimas (proteasas) que ocasionan descomposición de las células lesionadas (188). Además interviene el factor XIII de la coagulación que se activa en contacto con superficies extrañas producidas por las lesiones celulares ( fibras de colágena ) provocando la cadena de coagulación que produce la transformación de fibrinogeno en fibrina, la cual forma una red fina ( coágulo ) el cual atrapa todo desecho tóxico que pueda dañar a las células normales (188).

Este desecho es eliminado por neutrófilos adicionales que ingeren estos desechos resultantes (193).

Posteriormente se presenta proliferación de fibroblastos y capilares para llegar a la reparación del daño (188).

El coagulo sanguineo formado una vez que ha llevado su funcion homeostatica se redisuelve (215). Este proceso consiste en que la fibrina( insoluble ) es lisada por la accion de una enzima presente en el plasma sanguineo que es la plasmina, que desdobra la fibrina para dar lugar a peptidos o productos de degradacion de la fibrina o FDP (215).

La plasmina existe normalmente es estado inactivo como plasminogeno y es activada por un complejo fibrinolitico (215).

Los tejidos contienen un activador directo del plasminogeno que es una enzima proteolitica que existe asi mismo en el endotelio vascular (215); por otra parte el plasma sanguineo posee un proactivador inactivo, que es transformado por el factor XII activado (215), que se forma durante la coagulacion sanguinea. Por otra parte la plasmina tambien es capaz de lisar el fibrinogeno (215).

### 3.2. Infarto Miocárdico.

Se entiende por infarto al miocardio como la interrupción del aporte de oxígeno acompañado de acumulación de metabolitos a consecuencia de un descenso en la perfusión tisular (13). Este padecimiento cardíaco define una serie de eventos de etiología diversa cuyo factor común es un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno al miocardio; este desequilibrio generalmente se relaciona con una reducción absoluta en el flujo coronario, o bien con incapacidad para aumentarlo de acuerdo a las necesidades metabólicas de la célula miocárdica (14)(Fig. 1).

La mayoría de los pacientes que desarrollan infarto al miocardio (MI) tienen lesiones obstructivas ateroscleróticas de una o más arterias coronarias(14). Algunos de los mecanismos que precipitan la oclusión coronaria completa, con o sin trombos incluyen.

- 1.- Daño superficial de las placas ateroscleróticas con afcción de las capas endoteliales y subendoteliales, lo que conduce a la adhesión y agregación plaquetaria y la generación de trombina, que a su vez promueve mayor agregación plaquetaria y polimerización de fibrina con formación de trombos (14).(Fig. 2).
- 2.- Daño profundo de las placas, con ulceración y exposición

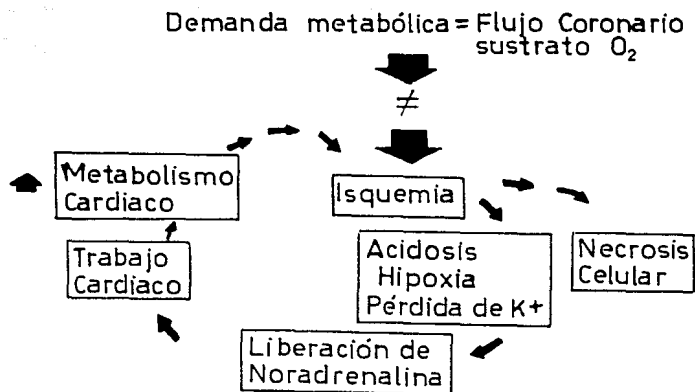


Fig. 1.- Ciclo que se presenta ante la oclusión de una arteria coronaria. Debido a esto, aparece una acidosis, hipoxia y pérdida de potasio en la célula miocárdica. A consecuencia de estos tres factores se incrementa la liberación de catecolaminas en sangre. Estas son almacenadas en los miocitos, y si estos son vaciados provocan un incremento en el trabajo cardíaco, con lo que aumenta la demanda metabólica del miocito, y a su vez un incremento en la isquemia. Si esto continua se presenta el infarto miocárdico, término que describe el daño celular irreversible ( necrosis celular ) (15).

de colágena. formación de trombos in situ ó embolización distal de material ateromatoso.

- 3.- Hemorragia en la placa debida a daño del tejido perivascular, que lleva a oclusión de la luz arterial ó mediante la formación de trombos por exposición de colágena al flujo sanguíneo (14).
- 4.- Incremento en el tono vasomotor ( espasmo coronario ) en la vecindad de una placa aterosclerótica, que induce disminución marcada del flujo sanguíneo con formación de trombos ó agregados plaquetarios, los que a su vez puede perpetuar el vasoespasmo por liberación de tromboxano  $A_2$  ( 14). (Fig. 3).

Estos factores productores de espasmo coronario no se han aclarado: se argumentan algunos como la actividad alfa adrenergica excesiva, alteraciones en la síntesis de prostanglandinas, y aumento en el ingreso de iones de calcio a los miocitos en respuesta a cambios en el pH y en las presiones parciales de los gases sanguíneos ( 15-17 ).

La demanda de oxígeno por el miocardio está determinada por un grupo integrado de variables, y el suministro está directamente relacionado con el flujo coronario. Normalmente, el llenado coronario ocurre durante la diástole y es distribuido uniformemente a través de la pared ventricular por autorregulación local. Cuando existe obstrucción de un gran vaso, esto cambia drásticamente, y en esas condiciones la

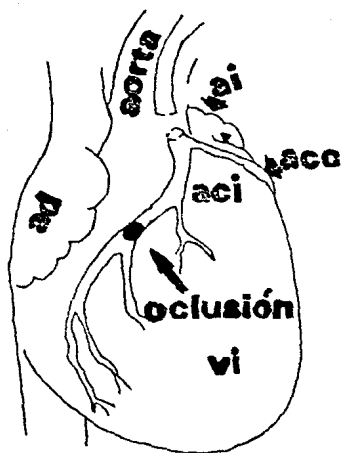


Fig. 2. - Oclusión de una arteria coronaria por la formación de un trombo. ad: aurícula derecha, ai: aurícula izquierda, aci: arteria coronaria izquierda, acc: arteria coronaria circunfleja, vi: ventrículo izquierdo (modificado 1977).

autorregulación provoca una vasodilatación coronaria máxima así, el flujo es determinado por la presión de perfusión coronaria efectiva, la cual para las capas subendocárdicas es la diferencia entre la presión diastólica aórtica y la presión de llenado del corazón (18).

Debido a que la duración de la diástole se relaciona inversamente con la frecuencia cardíaca, esta determina el flujo, y consecuentemente la perfusión coronaria (18).

De esta manera, la frecuencia cardíaca juega un papel crítico tanto en el suministro como en la demanda de oxígeno al miocardio (18).

Probablemente, el factor más importante que regula el consumo de oxígeno es la tensión de la pared ventricular que está determinada por el producto de la presión sistólica y el volumen ventricular (1). La contractilidad es mucho menos importante, y su papel puede ser impredecible cuando se produce cambios en el tamaño del corazón que alteran significativamente la tensión de la pared (1).

El problema básico en la isquemia miocárdica es la reducción en el oxígeno disponible para su metabolismo. En condiciones normales el corazón extrae aproximadamente 75% del oxígeno presente en la sangre arterial, dejando un pequeño remanente para situaciones de estrés. Sin embargo, como ocurre en otros tejidos, bajo condiciones de isquemia el metabolismo miocárdico requiere de un mecanismo de glucólisis anaeróbica para la

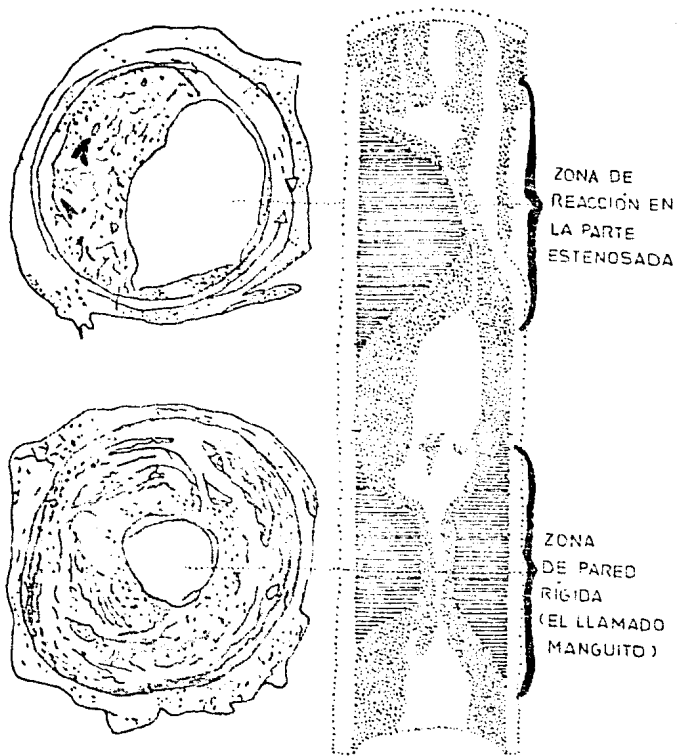


Fig. 3.- Formas funcionales de la insuficiencia coronaria provocada por vasoespasmos de los troncos de las arterias coronarias epicárdicas (198).



obtención de energía, está desafortunadamente es escasa en relación a los grandes requerimientos del corazón. También se utilizan enormes cantidades de glucosa sanguínea, y en la misma medida se produce ácido láctico responsable en parte de dolor cardíaco (19).

En la isquemia coronaria el ATP se degrada en ADP , AMP y adenosina. Se cree que la adenosina liberada es una de las sustancias que causan dilatación arteriolar durante la hipoxia, pero cuando la isquemia se prolonga mas de 30 minutos esta respuesta no es suficiente para mantener viable a la célula miocárdica. (19).

Ademas se ha demostrado, la liberación de tromboxano A , prostaciclina, así como prostanglandinas de la serie A, E y F durante los episodios de isquemia miocárdica, especialmente en la etapas iniciales del infarto, pero el significado de esta liberación no está bien establecido ( 20,21 ).

Desde el punto de vista eléctrico, los cambios característicos de la isquemia miocárdica ocurren en el proceso de repolarización; inversión de la onda T y desplazamientos del segmento ST en el electrocardiograma. Otra consecuencia importante es la inestabilidad eléctrica que lleva a diversos tipos de arritmias incluida la taquicardia y fibrilación ventricular (1, 193).

Desde el punto de vista mecánico, la isquemia transitoria, que se traduce clínicamente como angina, induce depresión

reversible de la función miocárdica, la isquemia prolongada, que conduce a infarto, provoca un área de necrosis que a su vez crea pérdida irreversible de la contractilidad de esa zona y deterioro en la función de la bomba del corazón. Cuando este deterioro es severo, puede provocar reducción en el gasto y una inadecuada perfusión tisular. La caída en el gasto cardíaco inicia una serie de mecanismos intrínsecos y extrínsecos no cardíacos para mantener la hemostasis circulatoria. Los cambios en la función de la bomba que se presentan en el infarto miocárdico, sin embargo no son uniformes. En pacientes con infarto miocárdico no complicado y sin evidencia clínica de insuficiencia cardíaca, el gasto cardíaco y la presión de llenado en el ventrículo izquierdo permanecen dentro de límites normales (4). Con insuficiencia cardíaca clínica el gasto cardíaco, tiende a disminuir y la presión de llenado ventricular aumenta. En pacientes con insuficiencia cardíaca está marcadamente reducido y la presión de llenado ventricular muy aumentada (22).

La relación entre la trombosis coronaria y la aterosclerosis en la patogénesis del infarto agudo del miocardio se ha reportado en una serie de estudios que la trombosis coronaria tiene como consecuencia un 80% de tejido necrótico ( 23 ).

El daño que sufre el miocardio ante la obstrucción de una arteria coronaria, es irreversible y la muerte celular comienza

de los 20 a 40 min. desarrollandose primero en la región subendocárdica del miocardio y subsecuentemente una extensión exterior para que la última llegue a ser transmural. El proceso empieza en el subendocardio porque esta parte es el área en donde hay más demanda de oxígeno y de mucho suministro de sangre ( 24, 25 ).

Las complicaciones presentadas por el infarto agudo del miocardio son las arritmias cardiacas, dolor repetido, disfunción ventricular, estado hipotensivo reversible, shock cardiogenico, detención cardiaca no arritmica, pericarditis, trombosis en las venas y embolias en el sistema arterial, ruptura septal ventricular, disfuncion y ruptura del músculo papilar, ruptura cardiaca externa, y una respuesta emocional anormal (177). De hecho, la muerte secundaria al infarto agudo del miocardio esta asociada a su complicación más temible, las arritmias cardiacas, entre ellas tenemos , la taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, alteraciones del nodo sinusal, extrasistole auricular, taquicardia auricular, flutter auricular, fibrilación auricular, alteraciones en la conducción AV, extrasistoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular (por lo general esta última conduce a la muerte) (177, 194).

### 3.3. Incidencia.

El infarto agudo al miocardio (IAM) es la principal causa de

muerte en países desarrollados(177). De los que mueren por este padecimiento cardiovascular son del 30 al 50% en las primeras horas como resultado de fibrilación ventricular (26,27). De los sobrevivientes que llegan al hospital el grado de miocardio que permanece viable es una determinante importante de la mortalidad a largo o corto plazo (28,29).

La enfermedad coronaria causa cerca de 800,000 nuevos ataques de corazón cada año. 450,000 se vuelven a repetir. El predominio en hombres es mínimo en lo que respecta a la angina de pecho, ya que la angina en el hombre ocurre más frecuentemente después de un infarto, como una enfermedad inicial. Solamente el 20% de ataques coronarios procede de una angina (177).

Serías manifestaciones de la enfermedad coronaria se han presentado en infartos repentinos de muerte súbita en mujeres premenopáusicas, aunque esta aumenta precipitadamente después de la menopausia (177).

La relación del sexo e incidencia es estrecha y progresiva con el avance de la edad (177).

Los infartos miocárdicos no conocidos comunmente ascendientes de mínimo de un año a cuatro. La mitad son silenciosos y el resto son atípicos, así que el paciente no tiene la posibilidad de un tratamiento médico (177).

Particularmente en ambos sexos los diabéticos e hipertensos son susceptibles a infartos silenciosos o desconocidos (177).

Con el advenimiento de las unidades de cuidado coronario la oportunidad para tratar arritmias a menudo mortales ha hecho disminuir la mortalidad en hospitales de otras causas de reinfarcto, fallo cardiaco o shock cardiogenico (23).

#### 3.4. Pronóstico.

El pronóstico de supervivencia del período agudo del infarcto miocárdico es serio, y nos relata morbilidad y mortalidad de 3 a 7 períodos en la población en general (31).

La proporción de casos de reinfarcto, muerte súbita, angina pectoris, descuido cardiaco y ataque, el riesgo es absoluto y relativo de igual manera en hombres y mujeres (32).

Durante 6 años el 22% en hombres y 28% en mujeres vuelve a ocurrir el infarcto miocárdico, el 33% en hombres y 30% en mujeres desarrolla angina. Alrededor del 20% se presenta un descuido cardiaco y 11-15% en ataques. De muerte súbita se presenta 13% en hombres y 6% en mujeres (32).

Aunque alrededor del segundo al tercer paciente con infarcto miocárdico no se tiene una completa recuperación, el 68% debajo de 65 años de edad es capaz de retornar a sus ocupaciones usuales (32).

#### 3.5. Mortalidad.

La enfermedad coronaria es la causa principal de muerte en adultos en América, la mayoría de la primera a la cuarta parte

de personas mayores de 35 años (33). En 1988 hubo 524,000 muertes coronarias. El rango de edad es de 35-68 años, el 68% es por muerte cardiaca incluyendo; hipertensión, reumatismo, causas pulmonares, muertes por descuidos cardiacos, endocarditis, cardiopatias, desórdenes en el ritmo cardiaco y otras causas relacionadas (177).

La mortalidad por enfermedad cardiaca incrementa con la edad y prominentemente causa muerte en adultos en la cima productiva (177).

Muchas muertes prematuras del corazon vienen después de un pequeño aviso de la enfermedad coronaria (177).

La proporción de muertes coronarias y muertes subitas es mas baja en mujeres que en hombres y más bajo en hombres ancianos que en jóvenes (32).

Aproximadamente, el 80% de mortalidad coronaria en personas más por debajo de 65 años ocurre durante un ataque coronario inicial (32).

A pesar del alto riesgo de muerte en el ataque coronario, muchas muertes coronarias populares no presentan síntomas de enfermedad coronaria (177).

El infarto agudo del miocardio es más reconocible en mujeres (40%) que en hombres (26%). Siguiendo la complicación de angina pectoris, el cuadro de sobrevivencia es menor a los 65 años en hombres y casi es igual el reconocimiento de infarto (32).

### 3.6. Factores de Riesgo.

Los factores de riesgo van relacionados con la aterosclerosis y tiene una asociación clínica epidemiológica con las manifestaciones de la enfermedad (14).

La característica diferencial de los factores de riesgo más importante consiste en que cumplen papeles múltiples como: iniciadores ( aquellos que lesionan la integridad del endotelio de las arterias); promotores ( los que aumentan los depósitos de lípidos en la pared arterial); potenciadores ( los que favorecen la agregación plaquetaria o aumentan la trombosis) y precipitadores ( los que desencadenan eventos clínicos agudos ) del proceso de Aterogénesis coronaria (34). Dentro de los muchos factores los que se consideran importantes son: hiperlipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, sexo, diabetes mellitus, herencia y hábitos. (34-38, 40,41,177,183).

#### 3.6.1. Hiperlipidemia.

La dieta de lípidos esta considerada entre una de las más importantes y responsables de la arterosclerosis por su alta frecuencia en la enfermedad. La asociación de grasas saturadas incrementa su incidencia, y se establece cuando la concentración de colesterol en plasma es muy elevada. Como siempre las contribuciones específicas de colesterol, grasas saturadas, grasa polisaturadas y grasas totales en la arterosclerosis son repentinas y no claras (35-37,177).

Debido a que muchos estudios recientes han dado una demostración equivocada entre la relación de una dieta de colesterol y su concentración en plasma (35-37) el Instituto Nacional de Salud estableció nuevas normas en relación a las lipoproteínas y el colesterol en plasma. Todas las lesiones individuales serán medidas como parte de una rutina de exámenes físicos. Los niveles de colesterol por debajo de 200 mg/dl son considerados normales, 200 a 240 mg/dl son considerados en el límite y deberán ser tratados con una modificación en la dieta, y niveles superiores a 240 mg/dl deberán ser tratados con una terapia con fármacos. Simultáneamente niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) mayor o igual a 190 mg/dl son considerados normales, 130 a 159 mg/dl en el límite y superiores a 150 mg/dl requieren de un tratamiento (37).

Desafortunadamente, hay un grado de variación de individuo a individuo, en términos de no tomar dieta de grasas y niveles de colesterol en plasma en un tratamiento diario (37).

Hay también una variación intrínseca de los niveles de colesterol en plasma entre individuos que consumen la misma dieta, pero que reaccionan diferente (37).

### 3.6.2. Hipertensión Arterial.

Tradicionalmente, la hipertensión arterial se consideraba como un factor de riesgo más importante cuando se valoraba en forma aislada, se ha registrado una relación inversa y



significativa con la obesidad; para niveles comparables de presión arterial, los hipertensos obesos presentan un riesgo significativamente menor de enfermedad cardiovascular que los hipertensos delgados (34). Se ha identificado mayor frecuencia de nefroesclerosis y papiledema en hipertensos delgados o con peso normal, que en los obesos; la obesidad se acompaña de aumento del gasto cardíaco (34). Por lo tanto, a niveles comparables de presión arterial, el aumento en las resistencias periféricas es probablemente índice importante para predecir lesiones en órganos vitales (34).

Al parecer así actúan mecánicamente sobre la pared de los vasos, favorece el daño del endotelio vascular y la formación de placas ateromatosas, especialmente en los sitios de bifurcación de las arterias (16).

### 3.6.3. Diabetes Mellitus.

Este factor de riesgo se asocia con el incremento de incidencia en la arteriosclerosis, este puede actuar como iniciador o promotor (177). El mecanismo en este caso, es poco entendible. Desafortunadamente, no existe una evidencia la cual nos revele la elevación de la concentración en plasma de colesterol y lipoproteínas, tal como ocurre con la elevación en la concentración de glucosa en sangre y en orina, la cual se puede identificar y prudentemente se regula (177).

Se dice que el riesgo de la enfermedad cardiovascular ligado

a la diabetes, es mayor en mujeres que en varones; en efecto, las pacientes diabeticas presentan niveles muy bajos de lipoproteinas de baja densidad con elevación moderada del colesterol total, lo que puede anular la protección que tienen en comparacion con los varones. Sin embargo en estudios epidemiológicos, la diabetes con lleva el mismo riesgo para ambos sexos en sujetos de 40 años o mas (34,38,39).

#### 3.6.4. Tabaquismo.

Particularmente, el tabaquismo es un factor potenciador y precipitador de eventos agudos. Está comprobado su efecto adverso sobre la autorregulación del flujo coronario debido a que provoca reducción del flujo a nivel del seno coronario, aumenta así la resistencia vascular e incrementa la demanda de oxígeno por el miocardio. A su vez, el acto de fumar provoca liberación transitoria de tromboxano  $A_2$  potente vasoconstrictor, y disminución en la producción de prostaciclina, potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria (40)

Por otro lado, Becker y col ( 41) identifico agentes que derivan del cigarro y que pueden afectar o dañar las paredes de las arterias. La inhalación continua de cigarro puede ocasionar que las celulas arteriales puedan sufrir una transformación mutágena en las celulas del musculo liso donde puede haber una estimulación de proliferación. Al disminuir la

inhalación decrece el riesgo del desarrollo en la secuela clínica de la arterosclerosis y un posible aumento en la regresión de la lesión (41).

Las recientes investigaciones requieren de una identificación clara acerca de los factores del humo de cigarro los cuales además de ser responsables de los daños cardiovasculares, determinan con exactitud el mecanismo que altera el metabolismo celular (177).

### 3.6.5. Sexo.

En varios estudios se dice que uno de los factores de riesgo en la arterosclerosis coronaria es el sexo masculino (177).

La incidencia en la mujer esta sujeta en un decremento por la función protectora que ejercen los estrógenos (177).

Paradójicamente y desafortunadamente, largas dosis de hormonas estrógenas, no son muy útiles para combatir o disminuir la mortalidad e infartos miocárdicos en hombres. Consecuentemente la diferencia de sexo no es muy clara aún. ( 34 ).

### 3.6.6. Herencia.

Presupone un factor genético que predispone al paciente a padecer arterosclerosis (193).

### 3.6.7. Hábitos.

La vida sedentaria, la dieta y la tensión emocional muestran una influencia estadística en el desarrollo de esta enfermedad.

## 3.7. Estimación del Tamaño del Infarto.

### 3.7.1. Electrocardiograma.

La perspectiva que dieron Wilson y col. en 1933 sobre el electrocardiograma durante el infarto miocárdico es que en general, ellos encontraron que esta prueba es muy provechosa en el diagnóstico de la oclusión coronaria, pero en realidad es de menor valor que la historia clínica (177).

McGuines y col. evaluaron a 400 pacientes con infarto agudo del miocardio y encontraron que un diagnóstico definido de esta enfermedad fue hecha sobre el electrocardiograma inicial en un 51% de pacientes estudiados, mientras que el otro 27% tuvo un probable infarto miocárdico diagnosticado. Electrocardiogramas en serie aumentaron el diagnóstico de infartos a un 84% (177).

En el modelo animal la manifestación temprana del electrocardiograma seguido de la oclusión coronaria, es el desarrollo de la onda T anormal (177), mientras que en la mayoría de los infartos clínicos los cambios en la onda T no son registrados, lo cual no puede servir como diagnóstico. Generalmente el diagnóstico inicial de la manifestación electrocardiográfica, es el desplazamiento del segmento ST.

Generalmente una onda Q no se presenta al inicio del registro ( despues del dolor de pecho ) ( 177).

### 3.7.2. Enzimas Cardiacas.

Tradicionalmente la detección enzimática del infarto miocárdico ha sido basada en las elevaciones de los niveles de la transaminasa glutámico oxalacética, deshidrogenasa láctica y creatin cinasa. Comunmente la técnica enzimática preferida es medir los niveles de creatin cinasa, y en particular las isoenzimas CK-MB "miocardio específicas". La actividad de la creatin cinasa sérica se incrementa más rápido que otras enzimas seguidas del infarto miocárdico. Sin embargo puede pasar 6 hrs para que su actividad sérica aumente de los rangos normales. En consecuencia la medición enzimática puede diagnosticar una evolución del infarto miocárdico solo despues del suceso (193).

### 3.7.3. Radionucleotidos.

Otras técnicas no invasivas que han sido utilizadas para estimar el tamaño del infarto incluyen los estudios con talio, tomografía, computarizada y recientemente la magnetoterapia (4).

#### 4) FARMACOS QUE REDUCEN EL TAMAÑO DEL INFARTO

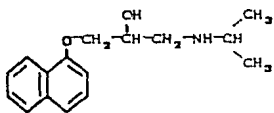
##### 4.1. Bloqueadores Beta Adrenergicos

Los bloqueadores beta adrenergicos , en especial el propranolol, han sido ampliamente utilizados en ensayos experimentales para reducir el tamaño de infarto (44). ( Fig. 4 y 5 ).

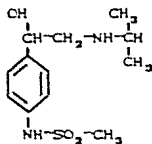
Estudios iniciales por Reimer y Jennings utilizando la oclusión de la arteria coronaria circunfleja registro que el propranolol significativamente reduce la necrosis, evaluado por analisis histologico del musculo papilar posterior (45,46). La acción del propranolol en la reducción del tamaño de infarto esta relacionada presumiblemente a la reducción del consumo de oxigeno miocárdico resultando del bloqueo de las influencias simpáticas sobre la frecuencia cardiaca y la contractilidad. El efecto benéfico del propranolol tambien puede estar relacionado a la redistribución del flujo sanguineo del epicardio al endocardio en el miocardio isquemico (47). ( Fig. 5 ).

Por otro lado, es posible que el mecanismo saludable de la acción del propranolol este relacionado a un efecto favorable en mitocondria, mostrando que mejora la función de este organelo en el miocardio isquemico (48). En varios estudios piloto se ha sugerido que los bloqueadores beta adrenergicos pueden ser efectivos en pacientes con infarto agudo del miocardio (48).

El efecto adrenoprotector provoca reducción del consumo de



PROPRANOLOL



SOTALOL

Fig. 4. - Fórmulas químicas estructurales de varios agentes bloqueadores beta adrenérgicos utilizados para reducir el tamaño del infarto miocárdico (187).

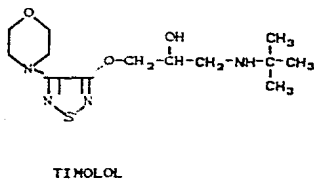
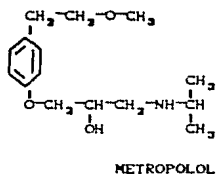


Fig. 5.- Formulas químicas estructurales de varios agentes bloqueadores beta adrenérgicos utilizados para reducir el tamaño del infarto miocárdico (187).



oxígeno miocárdico por la reducción de la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la presión sanguínea (4). Seguido al bloqueo beta, se reduce el flujo sanguíneo coronario total, sin embargo quizá este sea un efecto secundario causado por la reducción en el consumo de oxígeno en el miocardio (Fig. 7). El bloqueo de los receptores adrenérgicos beta también reduce las concentraciones de catecolaminas en corazón isquémico (2), y produce una distribución favorable del flujo sanguíneo coronario (49,50). Se ha informado que el bloqueo de los receptores adrenérgicos beta disminuyen la elevación del segmento ST (44), el desarrollo de la onda Q (51), la liberación de enzimas (49), y el tamaño de infarto (46,51) en animales sujetos a oclusión de la arteria coronaria (46,51).

En la administración por vía oral del atenolol (52,53), propranolol (30,54), metropolol (55), sotalol (56) y timolol (57), se reducen los niveles enzimáticos séricos en pacientes que recibieron la terapia en las 12 horas de inicio del dolor de pecho (30, 52-57).

Después del uso de los niveles enzimáticos para estimar el tamaño del infarto, el uso de los cambios electrocardiográficos con los bloqueadores beta también han sido investigados. La reducción de la elevación del segmento ST ha sido reportado con propranolol (58) practolol (59) y metropolol (60); consecuentemente otras alteraciones electrocardiográficas, tal como la preservación de la onda R con atenolol (52) y la

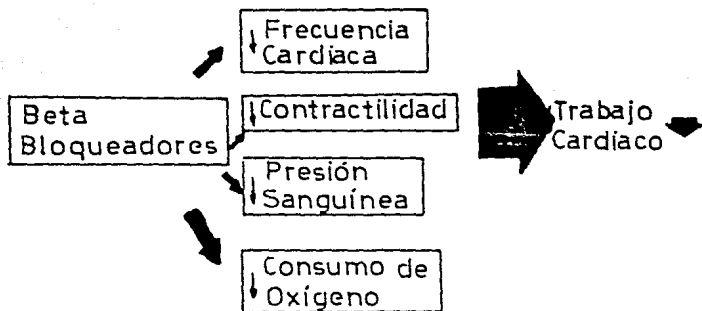


Fig. 6.- Efectos producidos por los bloqueadores beta adrenérgicos ( efecto cardioprotector ) (2.49.50)...

reducción en el desarrollo de las ondas Q, con propranolol (61) y timolol (57). Así usando análisis enzimáticos y electrocardiográficos, la evidencia sugiere que la administración temprana de un bloqueador beta reduce el tamaño de infarto (4).

En un estudio utilizando propranolol, el 98% de los pacientes tratados con placebo y 95% tratados con propranolol progresaron a IM (61). De esta cantidad de datos, los resultados sugieren que los bloqueadores beta adrenérgicos previenen la progresión de una amenaza de infartos o necrosis (61).

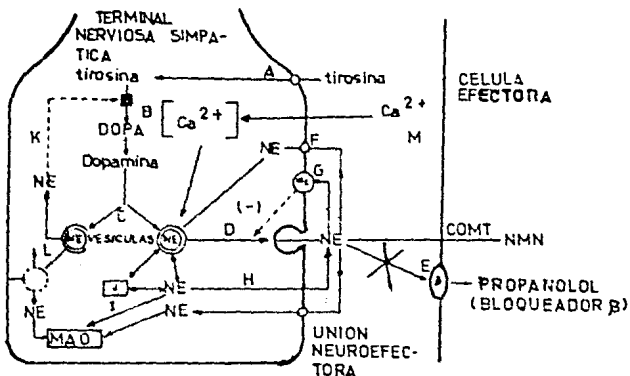


Fig. 7.- Mecanismo de acción de los bloqueadores beta adrenérgicos. Estos fármacos ocupan los receptores beta dando lugar a una respuesta inhibitoria sobre la unión de los neurotransmisores adrenérgicos con sus receptores. Dando como resultado un bloqueo de los efectos beta de las respuestas producidas por las catecolaminas ( modificado 190 ).

#### 4.2 Bloqueadores del Canal Lento de Calcio.

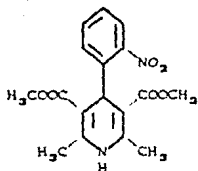
Dentro de los calcio antagonistas utilizados en la reducción del tamaño del infarto tenemos al verapamil, nifedipina y diltiazem. (187) ( Fig. 8 y 9 ).

##### 4.2.1. Mecanismo de Acción de los Bloqueadores del Canal Lento de Calcio ( 74 ).

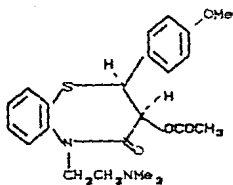
El Verapamil, nifedipina y diltiazem parecen compartir un mecanismo básico de acción, es decir, la inhibición del flujo de entrada transmembranal de iones, predominantemente de calcio, a través del canal lento durante el potencial de acción. Aunque generalmente se acepta que estos fármacos evitan la entrada de calcio a través de canales de pendientes de voltaje, y lo hacen en ciertas dosificaciones, es posible que en tejido enfermo, las dosis de calcio no necesariamente tienen que entrar a la célula a través de discontinuidades focales o a través de otras rutas (74).

Además, los sitios intracelulares adicionales se acción pueden ser excluidos y tales mecanismos potenciales se están investigando (74). La inhibición selectiva por calcio parece ser el resultado de :

- 1) La presencia de mecanismos diferentes de activación ( como el flujo de entrada de calcio y la liberación de calcio ).
- 2) La presencia de diferentes grupos de canales de calcio activados por diferentes estímulos ( como canales

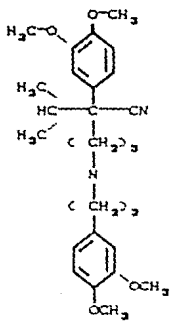


NIFEDIPINA



DILTIAZEM

Fig. 8.- Formulas químicas de agentes bloqueadores del canal de calcio (187).



VERAPAMIL.

Fig. 9.- Fórmula química de un agente bloqueador del canal de calcio (1977).

activados u operados por receptor y activados por potencial ) (74).

3) Distinción entre canales de calcio en diferentes tejidos ( como corazón y músculo liso ) (74).

4) Distinción entre los canales de calcio en diferentes músculos lisos vasculares ( como la arteria coronaria y la arteria carótida ) (74). ( Fig. 10 y 11 ).

El desacoplamiento electromecánico resultante, que presenta una relación con la dosis produce el efecto farmacológico final en el tejido muscular (92). ( Fig. 12 ).

Debido a que los antagonistas del canal lento de calcio causan vasodilatación periférica y coronaria ( 53 ), pueden disminuir la presión arterial sistémica, demanda de oxígeno y postcarga miocárdica. En respuesta a esto, puede ocurrir un incremento del reflejo en la resistencia vascular coronaria, que resultará en aumento, disminución o no cambio en el flujo sanguíneo coronario. (63). En músculo cardíaco aislado, cada uno de estos agentes disminuye la capacidad de contracción en una manera dependiente de la dosis ( 64 ), pero la magnitud de esta disminución en pacientes depende del antagonista de canal lento de calcio utilizado y la dosificación administrada, así como la magnitud de disminución en la postcarga, la cual, de ser prominente, puede enmascarar un efecto inotrópico negativo. Con reducciones de postcarga, puede haber un incremento en el tono somático del gasto cardíaco que permanece sin cambio o se incrementa



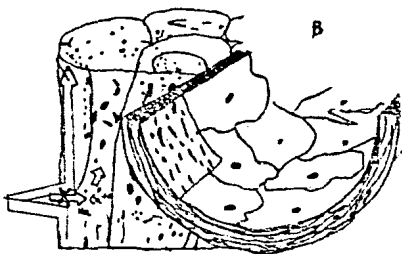
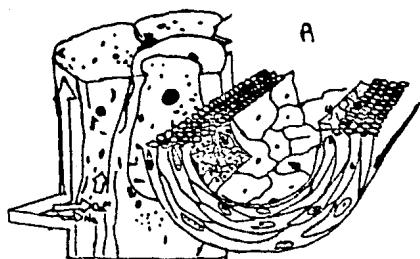


Fig. 10.- Vasodilatación por calcio antagonismo. A: Tono vascular elevado por flujo transmembranáceo de  $\text{Ca}^{++}$  aumentado. B: Vasodilatación por disminución ( X ) de la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  a través de la membrana después del tratamiento con un calcio antagonista (198).

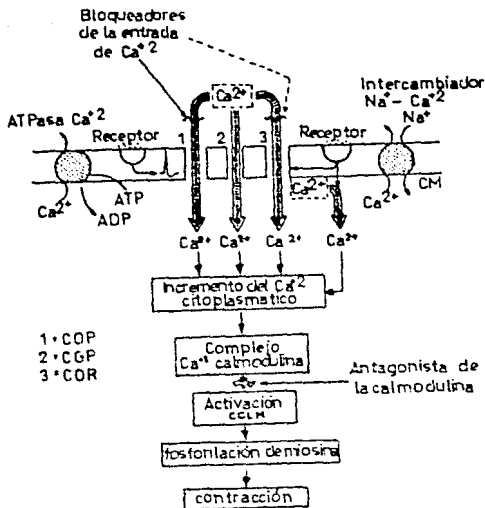


Fig. 11.- Regulación de la actividad contráctil del músculo liso vascular dependiente de calcio. Los niveles de calcio citoplasmático se incrementan por la entrada de calcio a través de canales operados por potencial (1, COP), una vía de "goteo" pasivo de calcio (2, CGP) (entrada de calcio que ocurre en condiciones de reposo) y canales de calcio accionados por receptor (3, COR). La ocupación del receptor por un agonista específico ( ) también puede inducir liberación de calcio a partir de almacenes intracelulares o puede despolarizar ( ) la membrana celular y activar los canales accionados por potencial. El calcio activa la cinasa de la cadena liviana de miosina (CCLM) al unirse a la calmodulina. La cinasa de la cadena liviana de la miosina activada, cataliza la fosforilación de la miosina, lo cual incrementa las interacciones entre la actina y la miosina dando como resultado la contracción. Los niveles de calcio citoplasmático disminuyen por la operación de bombas en la membrana celular incluyendo una ATPasa de calcio ( a la izquierda) y un cotransportador  $Na^+ / Ca^{2+}$  ( a la derecha) que promueve la salida de calcio ( modificada 199 ).

ligeramente, la frecuencia cardiaca también se incrementa de modo reflexivo ( 65, 66 ).

#### Nifedipina.

Particularmente este agente es efectivo en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiaca isquemica o hipotensión arterial sistémica (79-81). Además, se ha utilizado como agente de descarga en pacientes con fallo ventricular izquierdo (LV) grave (82), y puede reducir la presión y resistencia arterial en pacientes con hipertensión pulmonar ( 83, 84 ). A diferencia de verapamil, nifedipina no ejerce efecto sobre la conducción cardiaca, por lo tanto no es útil en el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares (82).

Su absorción es casi completa después de la administración oral o sublingual, el acceso o inicio de acción es en los primeros 20 minutos en dosis oral, y en los siguientes 5 minutos cuando se administra por vía sublingual ( 85 ). La duración del efecto es de 8 a 12 horas, dosis de hasta 160 mg día se han utilizado de manera segura. Su excreción es principalmente renal ( 85 ). Los efectos adversos que incluyen dolor de cabeza, mareos, fiebre y disestesias, ocurren en un 40% de pacientes, pero son suficientes y graves para que se requiera su suspensión en un solo 5 % aproximadamente ( 86, 87 ).

#### Diltiazem

Es útil en pacientes con enfermedad cardiaca isquemica, y también puede resultar efectivo en aquellos con taquicardia

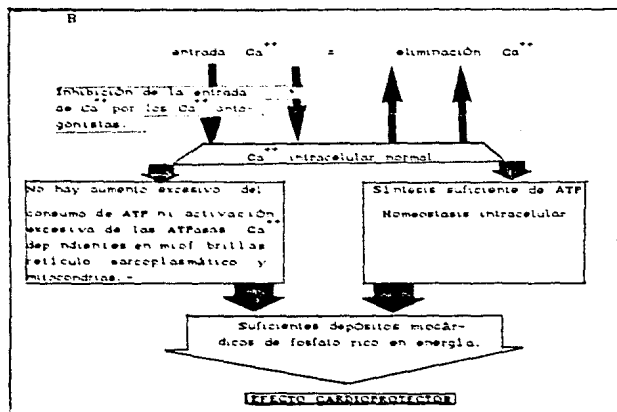
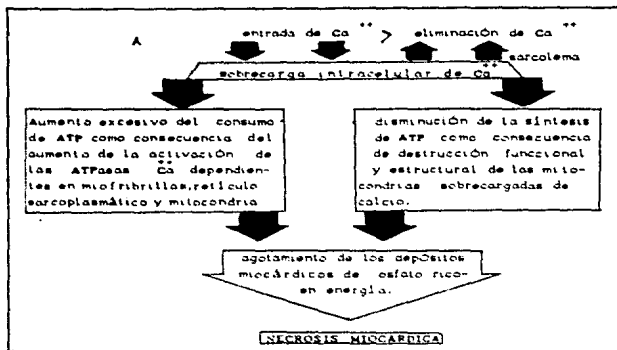


Fig. 12.- Efecto de los calcio antagonistas sobre la célula miocárdica. A: Esquema de la aparición de necrosis como consecuencia de sobrecarga intracelular de  $Ca^{++}$  en las fibras miocárdicas. B: Profilaxis de necrosis por calcio-antagonistas. (198).

supraventricular ( 88, 90 ). Al igual que el verapamil, diltiazem daña la conducción AV y disminuye la tasa de formación del impulso del seno nodal (63). Por lo tanto, la utilización concomitante con bloqueadores beta adrenérgicos puede ser peligroso en las personas con bradicardia de seno o enfermedad del sistema de conducción (63).

Diltiazem es bien absorbido oralmente con una dosis diaria de 180 a 360 mg administrados en 3 a 4 dosis (91).

Su inicio de acción es en los primeros 30 minutos de su administración, y su vida media en plasma es de 4 horas ( 91 ), su excreción es hepática. Son raros los efectos adversos e incluyen dolor de cabeza, mareos, fiebre, trastornos gastrointestinales y rubor de enfermedad (91).

#### V e r a p a m i l .

Se ha usado para el tratamiento de la enfermedad cardiaca isquémica y taquicardias supraventriculares desde la década de 1960 ( 67-70 ). Es bien absorbido oralmente, pero su biodisponibilidad se reduce sustancialmente por el metabolismo del primer paso en el hígado ( 71 ).

La dosificación diaria de verapamil varía de 240 a 480 mg administrados en 3 o 4 dosis. Se han utilizado dosificaciones tan altas como 720 mg/día sin efectos adversos (63).

Los efectos hemodinámicos de verapamil oral son evidentes de 1 a 2 horas y el efecto máximo es en 4 a 5 horas después de su administración (63).

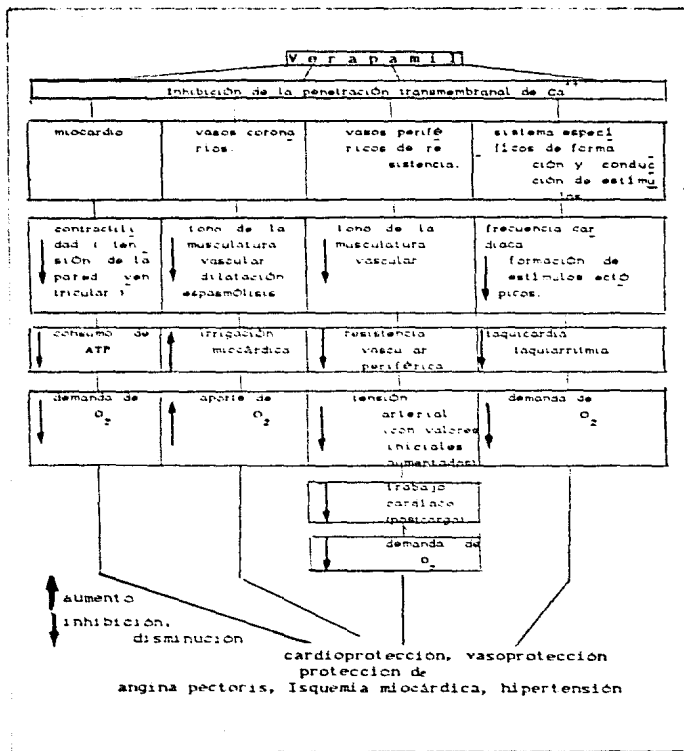


Fig. 13.- Mecanismo de acción de verapamil (198)..

La excreción de verapamil es principalmente renal ( 83 ).

Los efectos adversos de la administración de verapamil pueden incluir bradicardia marcada, vasodilatación periférica que lleva a hipotensión, dolor de cabeza o mareos y mortilidad reducida del musculo liso intestinal que lleva constipación o estreñimiento ( 72-77). Por lo tanto el verapamil debe ser administrado con precaución al paciente con bradicardia de seno " síndrome de seno enfermo " bloqueos AV, o mal funcionamiento ventricular izquierdo ( LV ) (72-77)..

La frecuencia de presentación total de efectos adversos afecta de 9 a 10 %; pero las reacciones graves requieren que haya suspensión de verapamil en 1 % de los pacientes ( 78 ) ( Fig. 13 ).

#### 4.3. Nitratos

Dentro de los nitratos utilizados para reducir el tamaño de infarto tenemos al nitroprusiato y nitroglicerina. ( Fig. 14 ).

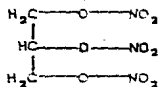
Los nitratos orgánicos, como la nitroglicerina y nitroprusiato de sodio reducen la precarga y postcarga por medio de la vasodilatación venosa y arterial, la cual quizá reduzca el consumo de oxígeno miocárdico. Además, dilatan el árbol, de las arterias coronarias del epicardio (4).

Hasta hace poco, se había contraindicado el uso de nitroglicerina en pacientes con infarto miocárdico agudo debido a los posibles efectos adversos de hipotensión y subsecuentemente taquicardia refleja, la cual sería difícil de revertir si se usaran preparaciones por vía oral (93).

Además algunos pacientes manifestaron una reacción de indisociación con bradicardia e hipotensión. Sin embargo, en un trabajo se investigó el efecto de la nitroglicerina sublingual en pacientes admitidos a una unidad de cuidado coronario en las siguientes seis horas desde el inicio del dolor en el pecho ( 93).

Generalmente, en las pruebas que investigan los efectos de nitroglicerina intravenosa en el tamaño del infarto los resultados concuerdan, en el tratamiento, si se inicia lo suficientemente pronto al comienzo de los síntomas ( en estas pruebas el retraso más grande fue de 10 horas ), con ello hay una reducción del tamaño de infarto observado por la estimación en la





NITROGLICERINA.

Fig.14.- Estructura química de la nitroglicerina (nitrate).

(187).

disminución en las concentraciones de creatinina (94-96,98).

Por otro lado, el estudio de Chiarrello y col. (97) demostraron que la nitroglicerina reduce la elevación del segmento ST en pacientes con infarto miocárdico anterior, mientras que el nitroprusiato de sodio aumenta la elevación del segmento.

Para aclarar estos hallazgos, se realizó oclusión coronaria en perros anestesiados. En esta serie de experimentos, la nitroglicerina disminuyó la elevación del segmento ST epicárdico e incremento en el flujo sanguíneo miocárdico regional a la zona isquémica, en contraste con el nitroprusiato. Tal parece, que la nitroglicerina a menudo produce efectos benéficos sobre el tamaño del infarto mientras que el nitroprusiato de sodio quizá en algunos casos sea dañino (97).

#### 4.4. Agentes Esteroidales

Dentro de los agentes esteroidales utilizados en la reducción del tamaño de infarto tenemos a la metilprednisolona(12)(Fig 15).

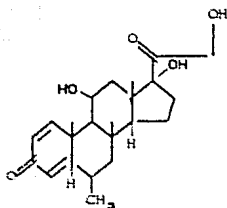
##### 4.4.1. Mecanismo de Acción de Glucocorticoides.

Los glucocorticoides son capaces de suprimir la respuesta inflamatoria de los tejidos disminuyendo la intensidad a saber la vasodilatación o hiperemia, exudación, edema, infiltración leucocitaria y fagocitosis. Inhiben la formación de fibroblastos, tejido de granulación, preservación de tejido epitelial y endotelio capilar ( 188, 198 ) (Fig. 16).

La mayoría de controversias en la utilización de agentes que reducen el tamaño de infarto son los glucocorticoides. Lo racional para la utilización de estos fármacos es que ellos; 1) estabilizan las membranas lisosomales y por lo tanto inhiben la liberación de enzimas lisosomales las cuales podían jugar un papel en la necrosis celular; 2) estabilizar otras membranas celulares y 3) disminuir la respuesta inflamatoria la cual existe durante el infarto miocárdico. En experimento en perro y rata, el tamaño del infarto fue reducido por glucocorticosteroides en algunos estudios (99-104), pero no en otros (105-106).

El efecto de los glucocorticosteroides en el curso de infarto miocárdico se ha estudiado en animales de laboratorio y en seres humanos (13).

La metilprednisolona se ha demostrado que reduce las



METILPREDNISOLONA

Fig. 15.- Estructura química de la metilprednisolona. Un glucocorticoide utilizado en experimentos para reducir el tamaño del infarto (1988).

concentraciones de la creatinina (107), la elevación del segmento ST epicárdico y limita el tamaño de infarto en animales (101). Sin embargo, algunos estudios, no se observaron efectos benéficos (105).

En investigaciones clínicas, también se informa de resultados positivos (4). La reducción en el tamaño de infarto (medida electrocardiográficamente) con metilprednisolona (108) y una reducción en la mortalidad con hidrocortisona (109), se han presentado en unos estudios, mientras que en otros no se han encontrado ningún efecto con este fármaco en la determinación del tamaño de infarto por electrocardiograma o por estudios enzimáticos (110-112).

Tal vez, los efectos más benéficos y más importantes de los glucocorticoides es en la fase curativa de infarto miocárdico.

Existen estudios de estos fármacos que demuestran que inhiben la síntesis de colágeno (113), y acumulación de neutrófilos y macrófagos en tejidos dañados, reduciendo el desarrollo de nuevos capilares necesarios para la cicatrización (6). También se ha documentado bien la disminución de herida en estudios experimentales y clínicos (114,115).

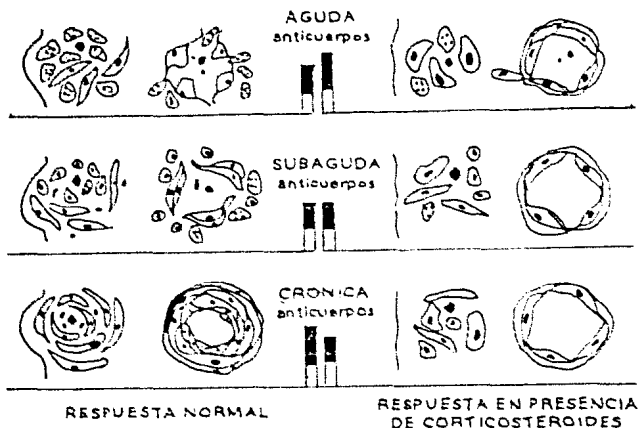


Fig.16.- Mecanismo de Acción de los glucocorticoides. En el esquema se muestra la inflamación y su modificación por los glucocorticoides; a la izquierda reacción inflamatoria; en la fase aguda, exudación y diapedesis de los neutrófilos; en la fase subaguda predominan los linfocitos; durante la fase crónica, proliferación de fibroblastos y fibrosis; a la derecha, acción de los esteroides antiinflamatorios; existe poca exudación y diapedesis y escasa fibroplasia y fibrosis; la tasa de anticuerpos es modificada por las altas dosis de los glucocorticoides que al comienzo producen una liberación de los mismos con disminución subsiguiente a supresión de su formación.

(186).

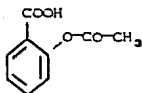
#### 4.5. Agentes No Esteroidales

Dentro de los agentes no esteroidales que reducen el tamaño de infarto tenemos a la Aspirina, piroxicán, ibuprofen indometacina (130). (Fig. 17 y 18).

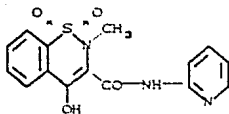
##### 4.5.1. Mecanismo de Acción de la Aspirina

La aspirina acetila irreversiblemente la ciclooxigenasa que convierte al ácido araquidónico a los endoperóxidos de prostaglandinas ( PGG<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> ). Ya que las plaquetas tienen poco o nula actividad para sintetizar proteínas no hay renovación de ciclooxigenasa, por lo tanto la aspirina puede inhibir la función plaquetaria por el tiempo necesario que se lleve el organismo para reemplazar las plaquetas afectadas. Así la función plaquetaria que depende exclusivamente del metabolismo de araquidonato ( ejemplo inducción por bajas concentraciones de colágena ) es inhibida por varios días, mientras que la respuesta a otros estímulos como la trombina, estímulos inmunes y factor de agregación plaquetaria ( PAF ), son menos afectadas por aspirina o no lo son en absoluto (198) (Fig.19).

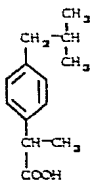
La mayor parte de las pruebas clínicas con aspirina y el infarto al miocardio se han concentrado en la mortalidad a largo plazo, más que en el tamaño de infarto. El efecto de la aspirina en la mortalidad de pacientes ya recuperados del infarto se han investigado en seis ensayos clínicos. Cinco de estos ensayos (116-120) muestran reducciones pequeñas, no significativas en la



ASPIRINA



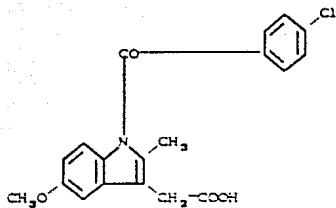
PIROXICAN



IBUPROFEN

Fig. 17.- Estructuras químicas de agentes no esteroideos.  
(197).





INDOMETACINA.

Fig. 18.- Estructura química de agentes no esteroídales.  
(187).

mortalidad, el sexto (121) muestra un aumento pequeño, no significativo en la mortalidad, se desconoce la razón pero quizá se relacione con las dosis usadas (0.8 - 1.0 g/dl).

Si se almacenan datos (122) parece que la aspirina reduce significativamente la mortalidad.

En estudios recientes, la aspirina causo reducción significativa en el reinfarto no mortal y la muerte (123).

Se ha encontrado que la aspirina es un inhibidor de la agregación plaquetaria (10) y tiene al menos dos efectos trombolíticos: a) la inhibición de la síntesis de tromboxano ( en las plaquetas ) y; b) la inhibición de la síntesis de prostaciclina ( en la pared vascular ) (125), el primero ocurre a dosis bajas, mientras que el segundo requiere de dosis altas para producirse (126).

Dosis de 325 mg de aspirina reducen 50% de incidencia de infartos del miocardio en un grupo de 22,001 hombres sanos físicamente según Estados Unidos (126), durante un promedio de 4.8 años en Salud Física (127).

Los infartos fatales y no fatales fueron significativamente reducidos con una baja incidencia de casos adversos gastrointestinales como son los fatales ataques hemorrágicos aunque en pequeños eventos (4).

Dentro de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos investigados se encuentran, la indometacina, ibuprofen y piroxican, después de ser administrados ( poco después de la

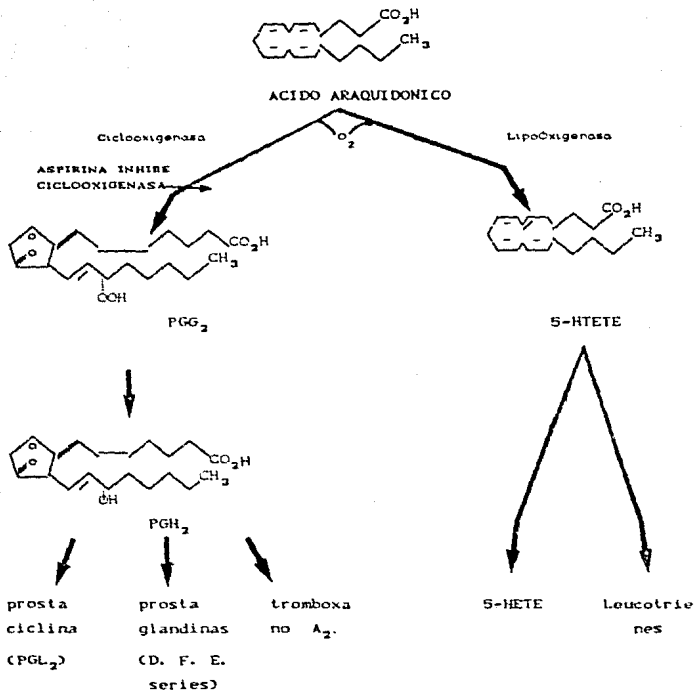


Fig.19.- Mecanismo de acción de la Aspirina. Inhibidor de la biosíntesis de las prostanglandinas (modificado 191).

oclusión coronaria en perros). muestran un aumento en el adelgazamiento de cicatrices cuando se mide después de la oclusión (7-8).

Hallazgos clínicos recientes apoyan esta hipótesis; Boden y Sadaniantz (8) informa de casos de tres pacientes quienes sufrieron ruptura septal ventricular cuando se trataron con ibuprofen en los siguientes tres días después del acceso de infarto miocárdico

#### 4.6. Agentes Trombolíticos

Con el concepto de fenómeno frontal de onda de necrosis está claro que la irrigación temprana limita el tamaño del infarto (128,129). En la mayor parte de los infartos la trombosis coronaria es el fenómeno final que lleva a oclusión de la arteria coronaria. Por lo tanto, el final de la terapia trombolítica con estreptoquinasa, uroquinasa o activador plasminogénico tisular es inducir la disolución del trombo y la posterior irrigación de la zona isquémica tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas con infarto agudo al miocardio (4).

La tasa de recanalización inducida por trombosis es un factor crucial para el éxito de esta intervención a tejido (130).

Las pruebas de estreptoquinasa intracoronaria muestran una tasa de recanalización que varía desde 80% hasta un 94%, mientras que la estreptoquinasa intravenosa produce una tasa entre 10% a 81% (130). De las investigaciones que estudian estreptoquinasa intracoronaria, algunas han informado de los cambios de el electrocardiograma debido a la irrigación del área isquémica (131,132).

La principal limitación del uso de estreptoquinasa y uroquinasa es que estos agentes inducen un estado trombolítico sistémico. Para atenuar esta reacción adversa de células humanas de melanoma o por técnicas de DNA recombinante son las que se han usado. El activador de plasminogénico unido a fibrina, por esto, este agente produce un estado lítico localizado (113). Como este agente solo

induce un estado lítico localizado es necesario administrarlo solo por vía intravenosa y por lo tanto reducir los riesgos y costos de cateterización cardiaca (113).

Estudios en humanos donde se investiga la trombolisis por activador de plasminógeno tisular la tasa de recanalización varía desde 60% hasta 86% (134-136), de los pacientes estudiados en la primera fase de infarto al miocardio (MI).

La terapia trombolítica simplemente lisa los coágulos sanguíneos, pero tiene efecto sobre las causas subyacentes de la formación del trombo. En una alta proporción de pacientes con infarto miocárdico, hay un alto grado de estenosis que pueda evitar la revascularización completa y proporciona un foco para la formación de trombo y reoclusión posterior (137).

En resumen, la institución temprana de la terapia trombolítica resulta en la recanalización de una arteria coronaria ocluida y la posterior irrigación de la zona isquémica. Esto lleva a el salvamento del miocardio isquémico, reducción del tamaño de infarto, mejora final de la función miocárdica, y una esperanza en la tendencia hacia la reducción de la mortalidad (137,4).

#### 4.6.1. Mecanismo de Acción de la Estreptoquinasa y Uroquinasa.

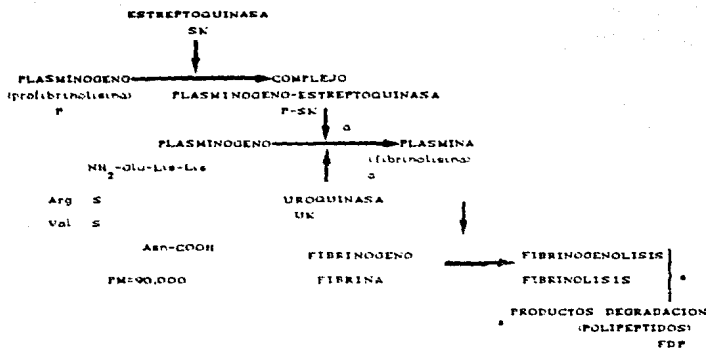
Los agentes trombolíticos o fibrinolíticos actúan activando al plasminógeno para transformarlo en plasmina activa (178-179).

El mecanismo de acción no es el mismo para la uroquinasa y la estreptoquinasa. (179-181).

La uroquinasa (UK), actúa directamente activando el plasminógeno (179).

La estreptoquinasa (SK) se une primero al plasminógeno (P) formando un complejo plasminógeno-estreptoquinasa (P-SK) que actúa como activador plasminógeno (179).

En cuanto a la acción de la uroquinasa y la estreptoquinasa sobre los trombos intravasculares, se acepta (179) que el plasminógeno es absorbido por la fibrina de los mismos para convertirse en plasmina por los activadores y actuar provocando la trombolisis en la superficie e interiores del coágulo. (179).



SK = ACTIVACION

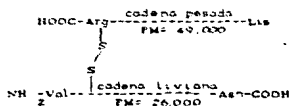


Fig. 20.- Mecanismo de acción de la estreptoquinasa y la uroquinasa. Estos agentes tienen la función de transformar al plasminógeno en plasmina, que actúa lisando el fibrinógeno y la fibrina (Modificado 178, 180)..



#### 4.7. Agentes Atrapadores de Radicales Libres

Los radicales libres derivados de oxígeno,  $O_2^-$  ( el ión superóxido),  $OH^-$  ( el radical hidroxilo ), y su intermediario  $H_2O_2$  ( peróxido de hidrógeno ), son inestables reactivos y variaciones citotóxicas de oxígeno molecular (138-140 ).

Normalmente, se les encuentra a bajas concentraciones, su velocidad de producción se acelera en gran medida cuando se reintroduce oxígeno a tejido isquémico (138-140). Las enzimas eliminadoras de radicales libres como superóxido dismutasa (SOD) y catalasa sirven in vivo como defensa contra agentes citotóxicos, sin embargo, como se irrigan, las defensas son rebasadas por una combinación tanto aumentada en producción de radicales libres de tejido previamente isquémico (138,140).

Experimentos realizados in vivo e in vitro indican que la adición de fármacos eliminadores de radicales libres al medio de irrigación reducen significativamente el grado de daño producido por isquemia miocárdica transitoria. Usando el modelo de perro para infarto al miocardio, Jolly y col. (141), demostraron que la irrigación de superóxido dismutasa y catalasa, iniciada antes de la oclusión coronaria reduce el grado de necrosis producido por la oclusión de la arteria coronaria circunfleja.

Se han obtenido resultados similares por Chambers y col. (142) el pretratamiento con cualquiera de los antioxidantes superóxido dismutasa o alopurinol redujo el tamaño de infarto en perros sujetos por una hora de oclusión de la arteria coronaria

descendente anterior izquierda seguida por cuatro horas de irrigación. En corazones aislados irrigados sujetos a isquemia global seguida de reflujo, la administración de antioxidantes, SOD, catalasa, manitol y/o alopurinol, incrementan significativamente el flujo, la función subcelular y mecánica, y la morfología cualitativas de corazones irrigados (143-149).

En modelos, in vivo e in vitro, la protección proporcionada por fármacos eliminadores de radicales libres solo probó ser significativa si se encontraban presentes los antioxidantes al momento de la irrigación; los resultados no fueron significativos si los antioxidantes se administraban solo después de la irrigación ya había comenzado (141,148, 149).

Mientras que estos estudios proporcionan evidencia indirecta de los efectos dañinos de radicales libres derivados de oxígeno en corazón irrigado, post-isquémico, Burton y col. (147) han proporcionado evidencia directa de la acción citotóxica de  $\text{OH}^-$  y  $\text{O}_2^-$  en el miocardio.

La generación de iones superóxidos en el septo de conejos aislados e irrigados produjo alteraciones moderadas en la ultraestructura cardíaca, mientras que la presencia de radicales libres de hidroxilo produjo grave daño ultraestructural ( es decir, daño de células vasculares endoteliales y membrana basal y reblandecimiento de las mitocondrias) y reducción significativa de la tensión desarrollada. La adición de SOD protegió contra estas alteraciones al miocardio (150).

Estos resultados sugieren que los radicales libres derivados de oxígeno generados durante la irrigación resultan de un daño estructural y funcional al miocardio previamente isquémico. La irrigación con agentes eliminadores de radicales libres antes del inicio del reflujo, sin embargo reduce significativamente la cantidad de daño causado por iones de radicales libres, aumentando el estado de salvación del miocardio isquémico y reduciendo el grado de necrosis que resulte (150).

## 5. MODELOS EXPERIMENTALES PARA INDUCIR EL INFARTO MIOCARDICO

### 5.1. Modelo en Rata.

#### 5.1.1. Modelo Experimental segun Fishbein ( 151)

En este caso se utiliza rata Sprague-Dawley macho, con peso de 250-300 gramos. La rata se anestesia con eter, se practica una incision de 2 cm en la parte lateral izquierda del torax, se separa la quinta y sexta costilla con una pinza, y se exterioriza el corazon aplicando presion a la cara toraxica. Posteriormente, se ocluye la arteria coronaria izquierda de 1 a 2 mm de su origen con sutura sencilla. Se cierra el torax y se permite la recuperacion de la rata. Dependiendo del tiempo de evolucion del infarto, la rata es sacrificada.

Tiempo despues de la oclusion, se determina el tamaño de infarto. La rata se sacrifica y se le extrae el corazon. Los corazones se fijan en formol durante 24 horas.

Los ventriculos se seccionan desde el apex a la base en plano paralelo a la rama atrioventricular, se obtiene cortes o rebanadas del corazon, despues de la deshidratacion y aclaramiento, los cortes de tejido del corazon son embebidos y se estudian histologicamente con hematoxilina-eosina, tricromia de Mason, tincion de Mallory, de Vonkossa y Dahl y metodo de Fite, con todas esto se determinan las caracteristicas de: necrosis de coagulacion, ondulacion y adelgazamiento de las fibras miocardicas, bandas de contraccion, edema y hemorragia intracelular, infiltracion de neutrofilos polimorfonucleares,

linfocíticas, mononucleares y células eosinófilas.

Para determinar los cambios en el tamaño del infarto conforme evoluciona, se presentan los cortes o secciones histológicas del corazón en una pantalla a una amplificación de determinada y se mide por planimetría.

### 5.1.2. Modelo Experimental según Zamanis y Leiris (1952).

Ellos emplean rata Wistar macho, con peso de 240 a 260 gramos. Es anestesiada por inhalación con dietil éter. Se hace una incisión en la piel a lo largo del borde izquierdo del esternón. Se exterioriza el corazón por una toracotomía izquierda entre el cuarto espacio intercostal.

Se liga la arteria coronaria izquierda a 1 o 2 mm de su origen y se cierra el pecho usando una sutura sencilla, se comprime el pecho para sacar el aire de la cavidad pleural y se permite la recuperación del animal.

Después de la oclusión de la arteria coronaria, la rata se reanestesia por inhalación de dietil éter y se le extrae el corazón.

Este se coloca en nitrógeno líquido, se corta transversalmente y se toman los cortes por la técnica histoquímica según Cos y col (1955). Se determina el área isquémica usando un planímetro, y por el método de Boer se determina el volumen de necrosis.

### 5.1.3. Modelo Experimental según Nayler (153) y Baker (154)

Se emplean ratas adultas Sprague Dawley, Wistar Kycto, rata hipertensa espontánea, con peso de 300 g. Se anestesian ligeramente con eter, el corazón es cortado y sumergido en un buffer de perfusión y éste es perfundido mediante la técnica de Langendorff (186). Una vez montada esta técnica se ocluye totalmente en el corazón la arteria coronaria. Se determina el contenido de catecolaminas ( noradrenalina, adrenalina, dopamina ) y estudios electrocardiográficos.

### 5.1.4. Modelo Experimental según Vivaldi (155)

En este caso se utiliza rata hembra Sprague-Dawley con peso de 350-355 g, se somete a anestesia con ketamina y xilazina, se intuba y se ventila mecánicamente con un respirador mecánico Harvard.

Se realiza una toracotomía izquierda a través del cuarto o quinto espacio intercostal. Bajo la visión directa a través de un microscopio binocular, se ocluye la arteria coronaria izquierda cerca de su origen con una sutura de hilo seda 5/0, se cierra la caja torácica y la rata se entuba.

La rata se reanestesia con pentobarbital sódico y se le practica la eutanasia por medio de una inyección intravenosa de 1 ml de KCl 0.2 M. El corazón se detiene en diástole y se corta transversalmente y se incuba en solución de trifeniltetrazolio ( TTC ), en buffer de fosfato durante 5 min a 37°C y pH= 7.4.

El objetivo principal de este experimento es determinar si TTC distingue de modo confiable entre células de miocardio dañadas de modo reversible o irreversible.

Los cortes son fotografiados y los negativos son proyectados. el área no teñida por el TTC ( Área infartada ), se cuantifica por planimetría.

#### 5.1.5. Modelo Experimental según Botting Johnson and Macleod (1966).

Se anestesia rata Wistar ( 250-350 g) con halotano y se abre el tórax bajo respiración a presión positiva.

Se pasa una sutura de polipropileno alrededor de la arteria coronaria descendente anterior izquierda y después a través de un tubo de polietileno el cual es sacado al exterior debajo del cuello. los electrodos para electrocardiograma se colocan subcutáneamente. en la misma operación se insertan cánulas permanentes aórtica y venosa para registrar la presión sanguínea.

Después de la operación se coloca a el animal en jaula. y los electrodos de electrocardiograma se conectan a un poligrafo Grass y la cánula aórtica se conecta a un traductor de presión.

Se registra el electrocardiograma y presión sanguínea 30 minutos antes de la ligación coronaria y después se cierra esta ligación jalando el hilo que se encuentra en tubo de polietileno, y se registran estos parametros después de la

oclusión por un tiempo determinado.

#### 5.1.6. Modelo Experimental según Fagbemi (157,158).

Se anestesia rata macho Sprague-Dawley ( 250-350 g ) con pentobarbital sódico ( 6 mg/100 g, vía intraperitoneal ) se coloca el cateter en la arteria carótida (para determinar la presión ) y vena femoral ( administración de medicamentos ), se registra el electrocardiograma por medio de electrodos. Se somete a la rata a ligación de la arteria coronaria y se determina los registros electrocardiográficos tempranos y se cuentan los latidos anormales, durante el tiempo que se desee estudiar.

#### 5.1.7. Modelo Experimental según Sharon (159).

Se anestesia rata hembra Sprague-Dawley (240- 410 g) con una combinación de ketamina (120 mg/kg por vía intramuscular) y xilazina ( 17 mg/kg vía intramuscular) se intuba y se ventila.

Se hace una toracotomía del lado izquierdo a través del cuarto espacio intercostal. Después del corte del pericardio se aísla la arteria coronaria principal cerca de su origen por una sutura con hilo seda 6-0, y se ocluye la arteria coronaria..

A unos minutos después de la oclusión se inyectan microesferas fluorescentes , en la cavidad ventricular izquierda para delinear la zona isquémica en riesgo. Para determinar el flujo sanguíneo miocárdico regional se inyectan microesferas radiactivas



marcadas (  $^{48}\text{Sc}$ ,  $^{141}\text{Ce}$ ,  $2 \times 10^6$  u ).

Después del periodo apropiado de oclusión el animal se reanestesia con pentobarbital sodico ( 40 mg/kg), se reabre el torax y se sacrifican la rata por inyección de 1 ml de una solución saturada de cloruro de potasio en la cavidad ventricular izquierda. Se separa el corazón, humedecido con solución salina normal y se corta en cuatro cortes transversales, paralelos a la ranura atrioventricular.

Los cortes de corazón se sumergieron en una solución de 1% de cloruro de trifeniltetrazolio (TTC) .

El miocardio viable se tinte de rojo por TTC mientras que el miocardio necrótico aparece amarillo pálido. Después de la inmersión de TTC se fijan en formalina amortiguada, se fotografian con luz ultravioleta para visualizar el área isquémica en riesgo.

Se determina el flujo sanguíneo miocárdico regional.

#### 5.1.8. Modelo Experimental según Jhens y Olson (183) Seyle y Col.. (184).

Se emplea rata Wistar macho con un peso de 250 a 300 gramos. Esta es anestesiada con eter. Se efectúa una toracotomía entre el cuarto y quinto espacio intercostal para exteriorizar el corazón, y así localizar la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Por debajo de esta de 1 a 2 mm de distancia de su origen, se pasa un hilo seda (6/0) por medio

de una aguja atraumática CBF-1234. Posteriormente, se procede a ligar la arteria coronaria y se regresa el corazón a la cavidad torácica, ésta se cierra y al mismo tiempo la respiración se asiste con una bombilla de hule para insuflar los pulmones y restaurar la presión negativa intratóxica y se permite que la rata se recupere.

Posteriormente, la rata se sacrifica por desnucamiento para determinar el área de infarto, según el tiempo postoclusión elegido.

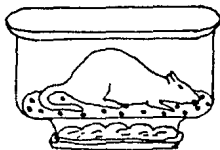
El corazón de la rata es extraído y lavado con solución salina isotónica. Se disecciona sólo la masa ventricular, ésta se corta del apex a la base en rebanadas transversales de aproximadamente 1 mm de espesor y los cortes son colocados en una cámara de tejidos aislados para ser teñidos.

La tinción se realiza con azul de tetrazolio al 0.1% a 37°C durante 15 minutos aproximadamente, tiempo necesario para observar las zonas infartadas (color rojo) y las no infartadas (color azul).

Los cortes son colocados en una caja de petri y lavados con solución salina isotónica. Después se dejan en un portacortes para fijarlos con formol al 8% durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se lavan y se fotografian junto con 1 cm<sup>2</sup> de papel milimétrico para facilitar su calibración en el planímetro. El negativo se proyecta para dibujar el contorno de las rebanadas, sus cavidades y la zona de necrosis.

El planimetro Polar Planimeter 2055 se calibra con 1 cm<sup>2</sup> de área. Posteriormente, se procede a medir el área total de la rebanada y el área de la cavidad, con la sustracción de la segunda, se obtiene el área total del miocardio y por último se mide el área de infarto. Con estas dos cantidades, se determina el área y el porcentaje de miocardio infartado. (Fig. 21 ).

ANESTESIA  
(ETER)



OCLUSIÓN  
CORONARIA



RECUPERACIÓN



Fig. 21.- Técnica para inducir infarto miocárdico en rata según Johns y Olson y Selye col. ( ver descripción en texto ).

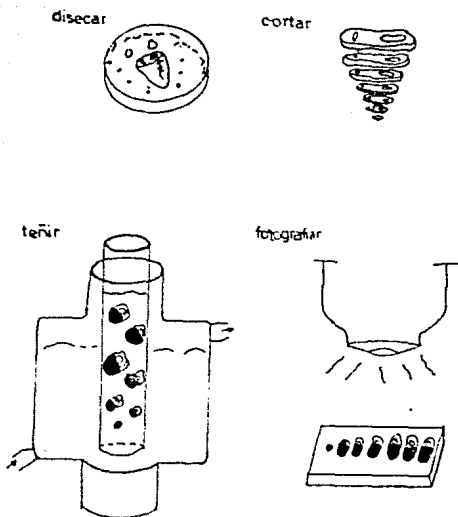


Fig. 22.- Esquema de la tinción para diferenciar el área infartada de la no infartada según Johns y Olson y Seyle y col. (ver descripción en el texto ).

## 5.2 Modelo en Perro.

### 5.2.1. Modelo Experimental Segun Syberns y Maroko ( 166 )

Se emplea perro mestizo con peso de 17 a 27 kg, se anestesia con tiamtal sodico, y se mantiene la respiración con un respirador Harvard. Se realiza una toracotomia izquierda en la cual se expone el corazón y se suspende de un soporte pericárdico.

Se separa una rama de la arteria coronaria anterior descendente izquierda ( ADI) y se liga con un lazo de mersileno..

Se colocan los electrodos unipolares epicárdicos y se registran antes y despues de la oclusion a intervalos de 5 por 20 minutos. los sitios seleccionados son en el area central abastecida por la arteria ocluida, en zonas alejadas de la arteria y en zonas intermedias.

El tórax se cierra en capas. Se permite que el perro se recupere, y se seda con dosis pequeñas de tiamtal sódico durante las siguientes horas.

Durante este periodo se registra continuamente la presión arterial y el electrocardiograma.

Despues de un tiempo determinado de oclusion se examina a el animal y se reanestesia, y se colocan en el respirador artificial y se reabre el tórax.

Se obtienen biopsias transmurales del corazón y se estudian por medio de microscopia electrónica. Posteriormente, se correlacionan estos datos con los cambios

electrocardiográficos ( ej. elevación del segmento ST epicárdico ), en relación a lo ultra estructural.

### 5.2.2. Modelo Experimental segun E.de Teresa, E. Rodriguez (182 )

Se emplean perros de edad avanzada y raza desconocida de ambos sexos, y peso comprendido entre 15 y 25 kg.

Se anestesian con 25mg/kg de pentobarbital sódico por via intravenosa y posteriormente se someten a intubacion endotraqueal y se conectan a un respirador Bird Mari IV con oxigeno al 100%. La anestesia se mantiene con una perfusion constante de pentotal por via intravenosa

La monitorizacion durante el experimento consiste en registro continuo electrocardiografico: registro de la presion arterial ( sistolica, diastolica y media ) a traves de una cateter de polietileno que se introduce por la arteria femoral hasta la aorta toracica y conectado a un transductor de presion Statham: medicion seriada del volumen minuto por termodilucion a traves de un cateter tipo Swan-Ganz provisto de doble via y detector de temperatura, que avanza desde la vena femoral hasta la arteria pulmonar y conectado a un termodilucion Lexington computarizado. cada media es el promedio de tres determinaciones, empleando en cada una 5 ml de suero salino a 4°C de temperatura. registro seriado de la presion intraventricular izquierda por puncion directa de una zona vascular del ventriculo izquierdo a traves de una alargadera a una cabeza de presion Statham P.

Además se mantiene una vía venosa permanente a través de una vena femoral para la administración de los fármacos.

Los parámetros anteriores se monitorean en un osciloscopio Knott SGM 43 y se registran en papel termo sensible con un polígrafo Helliger-Programa 19 a una velocidad de 25, 50 y 100 mm/seg.

Se realiza una toracotomía lateral izquierda, exponiendo el corazón tras la correspondiente pericardiectomía.

A continuación, y tras realizar la medición basal de los parámetros anteriormente mencionados, se disecciona la arteria coronaria descendente anterior y se liga con doble sutura en un punto inmediatamente distal al nacimiento de la primera arteria diagonal.

A un tiempo determinado de la oclusión se realiza un mapeo epicárdico, elevaciones del segmento ST. Se realizan mediciones hemodinámicas en el volumen minuto, presión intraarterial y presión intraventricular izquierda.

Después de un tiempo de oclusión el animal se sacrifica mediante dosis letal de pentobarbital sódico. El corazón se extrae y se corta, se lava y por último se pesa. Se realiza a continuación cortes perpendiculares al eje mayor de 1-1.5 cm de espesor, de ápex a base hasta el nivel de los planos valvulares auriculoventriculares. Cada corte se pesa e introduce a una solución de azul de tetrazolio y se incuba en una estufa a 37°C durante 30 minutos. Las rodajas se lavan y se obtienen



diapositivas en color de ambas superficies. Inmediatamente, se colocan sobre un colimador plano obteniéndose una imagen en placa .

Para la evaluación del área del infarto, las diapositivas se proyectan a través de papel, trazándose la silueta de cada rodaja y el área no teñida por el colorante, que representa la zona necrótica. Por planimetría se obtiene el porcentaje de infarto de cada cara de rebanada, haciendo el promedio para obtener el porcentaje total que se relaciona con el respectivo peso en gramos.

#### 5.2.3. Modelo Experimental según Reimer y James ( 168 ).

Se utiliza perro mestizo y se anestesia con pentobarbital sódico , se someten a una entubación endotraqueal y es ventilado con un ventilador Harvard . Se pone un catéter en la arteria femoral izquierda para monitorear la presión sanguínea periférica en un registrador Brush, a intervalos estándares durante el experimento. El tórax izquierdo se abre por el cuarto espacio intercostal. Se retrae el pulmón y se abre el pericardio. La arteria circunfleja se aísla de la aorta 10-15 mm y se utiliza sutura de seda del número uno.

Después de un periodo adecuado para la oclusión con o sin reperfusión el perro se reanestesia, se abre el tórax y se extrae el corazón. La arteria circunfleja se abre para establecer el punto de la oclusión y asegurar que la trombosis

arterial no se desarrolle en grupos con reperusión.

Se abre el ventrículo izquierdo y se realizan tres cortes transmurales. se cortan longitudinalmente a través del músculo papilar posterior que se localiza dentro del área isquémica. Los cortes se fotografían y se tratan con una solución reguladora de formalina y fosfato al 10% para su preparación histológica. La necrosis se identifica con tinciones con hematoxilina y eosina, y se cuantifica por acercamiento fotográfico de las secciones teñidas con Heidehains, que es una variante del colorante de Mallory para tejido conectivo. La necrosis se expresa como el porcentaje de los cortes transmurales de corazón.

#### 5.2.4. Modelo Experimental según Forman, Cho y Factor ( 169 )

Se produce infarto subendocárdico ( SEMI ), y se anestesia al perro con pentobarbital ( v.i. 30 mg/kg ), se realiza una intubación endotraqueal y ventilación con 100 % de oxígeno liberado con un ventilador por ciclos, se realiza una toracotomía izquierda.

Se insertan cánulas en la arteria carótida izquierda común y se exteriorizan en el cuello de el perro.

La arteria coronaria descendente anterior ( LAD ) se aísla de la parte distal de la primera rama diagonal principal y se ocluye temporalmente con hilo seda, por un tiempo determinado y luego se quita.

Se vigilan las presiones aórticas auriculares y la presión

arterial sistémica después de la oclusión.

El flujo sanguíneo miocárdico regional ( MBF ) se determina utilizando microesferas radiactivas .

El corazón extraído se fija en 3.7% de formalina y posteriormente se cortan en capas perpendiculares al eje entre la válvula aórtica y el apex ventricular izquierdo. Se examinan después con tinción de hematoxilina y eosina.

Los cortes histológicos se colocan en un amplificador fotográfico ampliado ocho veces y se fotografían en papel de impresión.

#### 5.2.5. Modelo Experimental según Becker ( 170 ).

Se emplean perros mestizos de ambos sexos que pesan 18-25 kg, son anestesiados con pentobarbital sódico, por vía intravenosa ( 30 mg/kg ), se ventilan con aire normal a través de un tubo endotraqueal. Se realiza una toracotomía izquierda aseptica y se colocan catéteres de polietileno en el atrio izquierdo y la arteria carótida común derecha. Se extrae un segmento de la arteria coronaria media anterior descendente izquierda ( ADI ) de la izquierda circunfleja ( IC ), pasando la rama diagonal y se coloca debajo de una ligadura de seda.

Se reviza continuamente la presión aórtica y electrocardiograma . Después de la ligación súbita permanente, los extremos distales de los tubos de polietileno se exterioriza en la parte trasera del cuello y se llenan de

solución salina heparinizada.

Se cierra la toracotomía, se evacua el aire del pecho.

A el perro se les permite la recuperación. Se sacrifica al animal despues de un tiempo determinado.

Se mide el tamaño del lecho coronario ocluido en el perro, se utiliza una técnica angiográfica postmortem.

Se sacrifica a el perres con una sobre dosis de anestésico, haciendo que el corazón se detengan en diástole.

Se utiliza las imagenes de corazón completo y las radiografías de cada corte, se marcan las uniones del lecho coronario. Las areas de lecho ocluido e infartado se miden por planimetría electrónica.

El tamaño del infarto se determina de manera burda o histológicamente en un grupo de perros. Los cortes y rebanadas se toman de la parte media superior e inferior de cada bloque de tejido y se tinte con hematoxilina y eosina.

Cada corte o rebanada es examinado microscópicamente.

El flujo colateral de la region ocluida se mide con microesferas radiactivas de diámetro 8-10 u, esto se efectua antes de la ligacion y 10-20 min despues de la oclusion, las esferas estan marcadas con  $^{141}\text{Ce}$ ,  $^{95}\text{Sr}$ ,  $^{95}\text{Nb}$  ó  $^{48}\text{Sc}$ . Las mediciones del flujo sanguíneo miocárdico regional se toma de manera seriada a través del lecho ocluido en cada anillo. Todas las muestras se dividen en partes interior y exterior y cada una se pesa.

Las muestras de tejido se colocan en frascos que contienen formalina y se cuentan por radiactividad a lo largo con las muestras de referencia de sangre en un contador de centello gamma a ventanas de energía para emisión máxima para cada núcleo utilizado.

La distribución espacial promedio del infarto dentro del lecho ocluido se determina creando mapas promedio de anillo por anillo de dos grupos de oclusión de la arteria ocluida.

#### 5.2.6. Modelo Experimental según Sidney y Harris ( 171 ).

Se utilizan perros machos que pesan 10 a 22 kg.

En la primera serie se utiliza morfina y dosis mínima de barbital sódico necesario para la cirugía. se abre el pecho por incisión en la línea media del esternon. Se lleva la oclusión en dos etapas.

La primera ligadura se coloca ajustando perfectamente pero sin apretar. alrededor de la arteria junto con una aguja hipodérmica de calibre 20. La aguja se retira inmediatamente. dejando la arteria constreñida pero aun permitiendo cierto paso de sangre.

La segunda ligadura se aprieta una hora después de la primera en los experimentos tempranos. Después del periodo se acorta por 30 minutos. la segunda ligadura se cierra completamente y permanentemente la arteria

Se sacrifica a el animal después de un tiempo determinado

despues de la oclusion.

Se realizan electrocardiogramas despues de apretar la segunda ligadura a intervalos frecuentes.

Se realizan estudios microscópicos de tejidos de áreas isquémicas y estudios histológicos de necrosis.

#### 5.2.7. Modelo Experimental segun Przielenk y Vivaldi ( 173 ).

Se emplean perros Mogrel de ambos sexos y pesos comprendidos entre 13- 25 Kg.

El perro es anestesiado con pentobarbital sódico y se intuba con un tubo endotraqueal y se ventila a temperatura ambiente.

Se insertan cánulas en la vena yugular externa para la administración de fármacos y líquidos, y en la arteria carótida comun izquierda para medir la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Se realiza una toracotomia izquierda a traves de el quinto espacio intercostal, se retrae las costillas y se suspende el corazón en un sistema pericárdico.

Se canula el atrio izquierdo para la inyección de microesferas radiactivas para determinar la región del flujo sanguíneo miocárdico.

Se aísla la arteria coronaria descendente anterior aproximadamente 2 cm desde su origen distal a su primera ramificación diagonal principal. Antes de la oclusion, se registra el flujo cardiaco y la presión, también las microesferas radiactivas se inyectan en el atrio izquierdo, para medir el

flujo sanguíneo miocárdico regional preoclusión.

La arteria descendente izquierda anterior izquierda es ocluida temporalmente con dos grapas vasculares Schwartz, o bien, se ocluye permanentemente con una ligadura doble. Las mediciones del flujo cardíaco y la presión se realizan de nuevo después de la oclusión.

La irrigación se induce por separación de las grapas de Schwartz, un tiempo determinado previamente por aleatorización.

La cánula en el atrio izquierdo y la vena yugular se quita, la sutura del pecho y se evacua el aire. Se llena la canula de la carótida con heparina y se cierra la incisión del cuello y se permite que los perros se recuperen de la anestesia.

Después de un tiempo determinado se reanestesia al perro con pentobarbital sódico, y se reabre el pecho y se registra la presión y el flujo sanguíneo, y se toma el corazón en estado relajado y se cortan.

Para medir el lecho ocluido in vitro se canula la arteria descendente anterior izquierda en el sitio de la oclusión anterior y se aísla y canula la arteria coronaria principal izquierda. Se irriga pigmento rojo de ftalato ( 10 % Dextrano ), in vitro a 120 mmHg en el lecho vascular proporcionado por la arteria anterior descendente anterior izquierda, mientras que se irriga pigmento azul ftalato ( 5% en dextrano ), simultáneamente bajo presión igual, al lecho anterior izquierdo proximal a la oclusión vía la arteria coronaria principal. Los pigmentos se

irrigan en el corazón por un mínimo de 5 minutos: después de retira la cánula y se fija el corazón por inmersión en 10% de formalina amortiguada neutra. Los contornos de las superficies basales de el corazón se traza en hojas de acetato y el grado de lecho ocluido ( visualizado por irrigación del pigmento rojo ) y necrosis ( visualizado macroscópicamente ) se delinean. Se determina por planimetría el área total de lecho ocluido de cada corte.

Para obtener una medida de la frecuencia de arritmias ventriculares tardías en respuesta de las diferentes duraciones de oclusión seguidos de irrigación, se obtiene un electrocardiograma ambulatorio antes de sacrificar al animal.

Las muestras de tejido, junto con las muestras de referencia de muestras de sangre arterial dibujadas durante la inyección de microesferas, se cortan para determinar radioactividad y el flujo sanguíneo miocárdico.

Se determina el grado de necrosis por examen microscópico de cortes histológicos múltiples que abarcan la totalidad del lecho ocluido en cada corte grueso de corazón.

Los cortes se procesan adecuadamente, y se embeben en parafina, se cortan a 6 mm y se tiñen con hematoxilina y eosina.



0) CONCLUSIONES.

1) Dentro del grupo de fármacos que tienen la capacidad de reducir las dimensiones de la magnitud del infarto miocárdico tenemos a: Bloqueadores Beta Adrenergicos, Bloqueadores del Canal Lento de Calcio, Nitratos, Agentes Esteroidales, Agentes No Esteroidales, Agentes Trombolíticos y Agentes Atrapadores de Radicales Libres.

2) Los modelos experimentales más utilizados para inducir infarto miocárdico son la rata y el perro.

3) La selección de un modelo experimental para probar la efectividad, de un compuesto, que tenga la característica de reducir la necrosis miocárdica radica principalmente en los resultados obtenidos y que estos puedan ser extrapolados al humano.

## 7. BIBLIOGRAFIA.

1. - WILLERSON JT, BUJA LM: Cause and course of acute myocardial infarction. *Am J. Med.* :69: 903-914. 1980.
2. - MUELLER HS, AYRES SM: Propranolol decreases sympathetic nervous activity reflected by plasma catecholamines during evolution of myocardial infarction in man. *J. Clin. Invest.* 65: 338-346. 1980.
3. - REIMER KEITH. A. AND JENNINGS ROBERT. B. Effects of calcium channel blockers on myocardial preservation during experimental acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 58: 107B-115B. 1985.
4. - CAMPBELL C.A. PHD, PRZYKLENK K. PHD. Infarct size reduction. A review of the clinical trial. *J. Clin. Pharmacol* 26: 317-329. 1986.
5. - CUTKONEC KR, ROKOWSKI R, COUNTS DF: Glucocorticoids and collagen synthesis comparison of in vivo and cell culture studies. *Collagen Relat Res.* 1: 557-588. 1981.
6. - WIENER S.L URIVETSKY M. : The mechanism of action of single dose of methylprednisolone on acute inflammation in vivo. *J. Clin. Invest.* 56: 679-689. 1985.
7. - HAMMERMAN H, KLONER R.A, SCHOEN FJ. : Indomethacin-induced scar thinning after experimental myocardial infarction. *Circulation* 67: 1290-1295. 1983.
8. - BROWN EJ, JR, KLONER RA, SCHOEN FJ. : Scar thinning due to ibuprofen administration after experimental myocardial infarction. *Am. J. Cardiol* 51:877-883. 1983.
9. - HAMMERMAN H, ALKER KJ, SCHOEN FJ. : Morphological and functional effects of piroxicam on myocardial scar formation after coronary occlusion in dogs. *Am. J. Cardiol* 54:604-607. 1984.
10. - YERSTRAETE M: Are agents effecting platelet functions clinically useful. *Am. J. Med.* 61: 897-914. 1976.
11. - MARCKO PR, KJENSHUS JK, SOBEL BE. : Factors influencing infarct size following coronary artery occlusions. *Circulation* : 43: 57-62. 1971.

12. - KLONER RA, BRAUNWALD E.: Observations on experimental myocardial ischemia. *Cardiovasc. Res.*: 14: 371-395, 1980.
13. - BRAUNWALD E.: Riesgo coronario e Isquemia Miocardica. *Tratado de cardiologia* . pp. 1421-1452 Ed. Interamericana 1983.
14. - CODINI M. Management of acute myocardial. *Med Clin. North Am.* :70: 769-790, 1985.
15. - GORLIN R. Role of coronary vasoospasm in the pathogenesis of myocardial ischemia and angina pectoris. *Am. Heart J.* : 103: 598-603, 1982.
16. - CONTI C.R. Myocardial Infarction: Thoughts about pathogenesis and role of coronary artery spasm. *Am. Heart J.*: 110: 187-192, 1982.
17. - SAKAGUCHI K, HATTORI R. Altered platelet adrenoceptor in acute myocardial infarctions and its relation to plasma. *Catecholamine Concentrations*. *Br. Heart J.* : 55: 434-438, 1986.
18. - NIPP E, SONNENBLICK E. Newer Concepts in the pathophysiology of ischemic heart disease. *Am Heart J.*: 103: 758-767, 1982.
19. - GUYTON AC. The coronary circulation and ischemic heart disease. *Text Book of Medical Physiology* Sixth Ed. 298-307. *International Students Ed.* , 1981.
20. - WALINSKY P, SMITH J, Trombrazane AB in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* : 108: 858-872, 1984.
21. - HIRSH P. Prostaglandins and ischemic heart disease. *Sm. J. Med.* : 71: 1009-1020, 1981.
22. - CHATTERJEE K. Myocardial Infarction Shock. *Crit. Care Clin* 1: 563-590, 1986.
23. - CHANDLER A. B, CHAPMAN I, ERHARDT LP. : Coronary thrombosis in myocardial infarction. Report of works hop on on the role of coronary thrombosis in the pathogenesis of acute myocardial infarction. *Am. L. Cardiol* : 34: 523, 1974.
24. - REIMER KA, LOWE JE, ROSMUSSEN MM. : The wavefront phenomenon of ischemic cell death I. myocardial infarct size duration of coronary occlusion in dogs. *circulation*; 56: 786: 1977.

25. - REIMER KA, JENNINGS RB: The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death; II.- Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. Lab. Invest. 40: 633, 1979.
26. - ARMSTRONG A, DUCANN B, OLIVER MF. : Nature history of acute coronary heart attacks: A community study. Br. Heart. J. 34:67-80, 1972.
27. - TUNSTALL/PEDOE H, CLAYTON D, MORRIS JN. : coronary heart attacks. East London Lancet : 2: 833-838, 1975.
28. - SOBEL BE, BRESNAHAN G.F, SHELL WE : Estimation of infarction size in man its relation prognosis. Circulation: 46 :640-648, 1972.
29. - THOMPSON PL, FLETER E, KATAVATIS V: Enzymatic indices of myocardial necrosis: Influencia of short and long-term prognosis after myocardial infarction. circulation : 59: 113-119, 1979.
30. - NORRIS R.M, SAMMEL NL, CLARKE ED. : Treatment of acute myocardial infarction with propranolol; Further studies on enzyme appearance and subsequent left ventricular function in teared and control patients with developing infarcts. Br. Heart J. : 43:617-622, 1980.
31. - CUPPLES L.A, D' AGOSTINO RB. Survival Following initial cardiovascular events: 30 years follow up framingham heart study section 25, in Mannel wolf PA Garrison R J. (eds) The framighan study : An Epidemiological Investigation of cardiovascular Disease: National Heart, Lung and Blood. Institute NIH publication on :89:2959: 1988.
32. - KAUDEL WB: The Natural History of Myocardial infarction . The framingham study; Leiden University Press. Leiden the Netherland 1973.
33. - NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS: Health, United States 1986. DHHS pub no ( PHS ) 87-1232. Government Printing Office 1986.
34. - HOKINS P, WILLIAMS R. Identificación e importancia de los factores de riesgo cardiovascular. Clinicas Cardiológicas del Norte de America : 4 :3-55, 1986.

35. - MARMOR A, GELTMAN EM, SCHECTMANN K. : Recurrent myocardial infarction. Clinical predictors and prognostic implications. *Circulation* : 66: 415, 1982.
36. - WEINBLATT E, SHAPIRO S, FRANK CW. : Prognosis on men after first myocardial infarction: Mortality and first recurrence in relation to selected parameters. *Am. J. Public Health* 59: 1329, 1969.
37. - BERGE KG, CANNER PL, HAINLINE A JR. The Coronary Drug Project Research Group: High-Density lipoprotein cholesterol and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 66: 1176, 1982.
38. - PHILLIPS G. La hipereestrogenemia en el nexo entre la diabetes mellitus y el infarto del miocardio. *Am J. Med. (Ed. Esp)* : 19: 438-443, 1984.
39. - GOSDON T, KERNNEL W. Multiple Risk function for predicting heart disease the concept accuracy and application. *Am Heart J.* : 103: 1031-1039, 1982.
40. - MARTIN J, WILSON J. Acute Coronary Vasodilative effects of cigarette smokings in coronary heart disease. *Am. J. Cardiol* : 54: 58-60, 1984.
41. - BECKER G, G, DUBIN T, WIDEMAN HP: Hypertensivity to tobacco antigen *proc NATL acad Sci USA* 73: 1712, 1976.
- 41a. - WILSON FN, MACLEOD AG, FARNER PS, : The electrocardiogram in myocardial infarction with particular reference to initial deflection of the ventricular complex. *Heart* 15: 155, 1933.
42. - MACGUINNESS JR, BEGG TB, SEMPFL T: First electrocardiogram in recent myocardial infarction *Br. Med J.* : 2: 449, 1978.
43. - SOBEL BE, SHELL WE: Serum enzyme determinations in the diagnosis and assessment of myocardial infarction. *Circulation* 45: 471, 1972.
44. - LIBBY P, MARONO PR, COVELL J, MALLOCH CI, ROSS J, JT BRAUNWALD E. Effect of proctolol on the extent of myocardial ischemic injury following experimental coronary occlusion and its effects on ventricular function in the normal and ischemic heart. *Cardiovasc Res.* : 7: 167-173, 1973.

45. - REIMER K.A. RASMUSSEN M.M. JENNINGS R.B. Reduction by propranolol of myocardial necrosis after temporary coronary occlusion in dogs. *Circ Res.* :33: 353-363, 1973.
46. - REIMER K.A. RASMUSSEN M.M. JENNINGS R.B. On the nature of protection by propranolol against myocardial necrosis after temporary coronary occlusion in dogs. *Am. J. Cardiol* : 73: 559-570, 1976.
47. - BECKER L.C. FORTUIN NJ. PITT B. Effects of ischemic and anti-anginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ. Res.* : 28: 263-269, 1971.
48. - NAYLER W.G. YEPED CE. FASSOLD E FERRARI R. Prolonged protective effect of propranolol on hypoxic heart muscle. *Am. J. Cardiol* : 42: 217-225, 1978.
49. - PITT B. CRAVEN P. Effect of propranolol on regional myocardial blood flow in acute ischemia. *Cardiovasc. Res.* 4: 176-179, 1970.
50. - VADNER S.F. BARY H. MANDERS T.W. : Effects of propranolol on regional myocardial function, electrograms, and blood flow in conscious dogs with myocardial ischemia. *J Clin. Invest.* :60:353-360, 1977.
51. - MIURA N. THOMAS R. GAND W. : The effects of delay in propranolol administration on reduction of myocardial infarct size after experimental coronary occlusion in dogs. *Circulation*: 59: 1148-1157, 1979.
52. - YUSUF S. SLEIGHT P. ROSSI PRF. : Reduction in infarct size, arrhythmia, chest pain and morbidity by early intravenous beta-blockade in suspected acute myocardial infarction. *Circulation* : 67 ( Suppl 1 ), 32-41, 1983.
53. - YUSUF PETO R BENNETT D. : Early intravenous atenolol treatment in suspected acute myocardial infarct *Lancet*: 2: 273-276, 1980.
54. - PETER T. NORRIS RM. CLARKE ED. : Reduction of enzyme levels by propranolol after acute myocardial infarction *Circulation.* 57: 1091-1095, 1978.
55. - THE MIAMI TRIAL RESEARCH GROUP: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo controlled international trial: *Eur Heart J.* : 5: 199-226, 1985.

56. - LLOYD E. A. GORDON G.D. MABIN TA. : Intravenous sotalol. in acute myocardial infarction ( abstract) Circulation, 60 ( Suppl 2 ):3, 1982.
57. - INTERNATIONAL COLLABORATIVE STUDY GROUP: Reduction of Infarct size with the early use of timolol in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol : 38: 689-695, 1976.
58. - GOLD HK. LEINBACH R.C. MARKOo PR: Propranolol induced reduction of signs on ischemic injury during acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol : 38: 689-695,1976.
59. - REID DS . PELIDES LJ . SHILLINGFORD. JP. : Electrocardiographic surface mapping of the heart following myocardial infarction and the influence of beta blockade. Postgrad Med. J. : 52 (Suppl 4 ):135-139, 1976.
60. - WAAGSTEIN F. HJALMARSON ACA: Double- Bild study of the effect of cardioselective beta- blockade and chest pain in acute myocardial infarction. Acta Med. Scand. ( Suppl 1) 587: 201-211, 1978.
61. - NORRIS RM. CLARKE ED, SAMMEL NL. : Protective effect of propranolol in treated myocardial infarction. Lancet : 2: 907-909, 1978.
62. - ONO H. HASHIMOTO K. Calcium antagonism in various parameters of cardiac function including coronary dilatation with the use of nifedipino, perhexiline, and verapamil. In: Winbury MM, abiko y eds. Ischemic Myocardium and Antianginal Drugs. New York: Raven press. : 77:1979.
63. - WINNIFORD D MICHAEL, WILLERSON JAMES T AND HILLIS DAVID. Calcium Antagonist for Acute Ischemic Heart Disease Am. J. Cardiol : 55: 116B-124B, 1985.
64. - FLECKENSTEIN A. Specific inhibitors and promoters of calcium action in the excitation- contraction coupling of hert muscle and their role in the prevention or production of myocardial lesions: In : Harris P Opie LH . eds. Calcium and the Heart. London/ New York Academic Press.: 94:593-599, 1971
65. - SINGH BN, ROCHE AH. Effects of intravenous verapamil on hemodynamics in patients with disease. Am Heart J. : 94: 593-599, 1977.

65. - VINCENZI, M. ALLEGRI O. GABALDO S. MAIOLINO, P. OMETTO R. Hemodynamic effects caused by i.v. Administration of verapamil in healthy subjects : *Arzneimittelforsch* : 26: 1221-1223, 1976.
67. - FERLINZ J. EASTHOPE, JL. ARONOW WS. Effects of verapamil on myocardial perfomace in coronary disease. *Circulation* 59: 313-319, 1979.
68. - RINKENBERG. R. L. PRYSTOWSKY EN, HEGGER JJ, TROUP PJ JACKMAN WM. ZIPES D.P. Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachy arrhythmias. *Circulation* : 62: 996-1010, 1980.
69. - SUNG R.J. ELSER F. MC ALLISTER RG JR. Intravenous verapamil for termination of. re entrant supraventricular tachycardias. Intracardiac studies correlated with plasma verapamil concentrations. *Ann. Intern. Med* : 93:682-689,1980
70. - FERLINZ J. TURBOW ME. Antianginal and myocardial metabolic properties of verapamil in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol* : 46: 1019-1029, 1980.
71. - SCHOMERUS M. SPIEGELHALDER B. STIEREN B. EICHELHAM M. physiologic disposition of verapamil in man. *Cardiovasc. Res.* : 10: 605-612, 1976.
72. - WINNIFORD MD, WILLERSON JR. HILLIS L.D. Calcium antagonists in the treatmet of individuals with ischemic heart disease. *Angiology* : 33:622-639, 1982.
73. - JOHSON SM, MAURITSON DR, WILLERSON JT, HILLIS LP. A. controlles trial of verapamil in Prinzmetals variant angina. *Engl. J. Med.* : 304:863-866, 1981.
74. - ROY PR, SUPURRELL RA, SOWTON E. The effects of verapamil on the cardiac conduction system man. *Pestgrad Med. J.* 50: 270-275, 1974.
75. - CARRASCO HA, FUENMAYER A, BARBOZA JS, GONZALEZ G. Effect of verapamil on normal sinoatrial nade function and sick sinus syndrome. *Am. Heart. J.* : 96:750-751, 1978.
76. - KOUNIS NG Asystole after verapamil and digoxin. *Br. Clin. Pract.* : 34: 57-59, 1980.



77. - JOHSON SM, MAURITSON DR CORBETT JR, WOOD WARD W, WILLERSON JT, HILLIS LD. Double-blind randomized placebo controlled comparison of propranolol and verapamil in the treatment of patients with stable angina pectoris. *Am. J. Med.* : 71:443-451, 1981.
78. - SINGH BN, COLLETT JT CHEW CYC. New Perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 22: 243-301, 1980.
79. - DE PONTI C, MAURI F, CILIBERTO GR, CARU B. Comparative effects of nifedipine, verapamil, isoborbide dinitrate and propranolol on exercise induced angina pectoris. *Eur. J. Cardiol.* :10:47-58, 1979.
80. - OLIVARI MT, BARTORELL C, POLESE A, FIORENTINI C, MORUZZI P, GUAZZI MD. Treatment of hypertension with nifedipine a calcium antagonistic agent. *Circulation.* 59: 1056-1062, 1979.
81. - KENMURE ACF, SCRUTON JH. A double blind controlled trial of the anti-anginal efficacy of nifedipine compared with propranolol. *Br. J. Clin. Pract.* :33:49-51, 1979.
82. - POLESE A, FIORENTINI C, OLIVARI MT, GUAZZI MD. Clinical use of calcium antagonistic agent ( nifedipine ) in acute pulmonary edema. *Am J. Med.* : 65: 825-830, 1979.
83. - MC. LEON A. A. WISE JR, DALY K, JEWITT D. E. Nifedipine in primary pulmonary hypertension. *Abstract Circulation* : 64: (Suppl IV ) 180, 1980.
84. - RUBBIN L.J, NICOD P, HILLIS LD, FIRTH BG. Treatment of primary pulmonary hypertension with nifedipine. A Hemodynamic and scintigraphic evaluation. *Ann Intern Med.* 39: 433- 438, 1983.
85. - HORTER F.A. Pharmacokinetics of nifedipine C 14. in man In: Locker W, Braasch W, Kroneberg G, eds. *The second International. Adult Simposium New, York: Springer Verlag.* 124, 1975.
86. - ANTMAN E, MUELLE J, GOLDBERG S, MAC ALOIN R, RUBENFINRE M, TABATZNIK B, LIANG C-S, HUEPLER F, ACHUFF S, REICHERK N, GELTMAN E, KERIN NZ, NEFF RK BRAUNWALD E. Nifedipine therapy for coronary artery spasm. Experience in 127 patients. *N. Engl. J. Med.* :302: 1269-1273, 1980.

87. - ELCNER F, DUNSCHDE HB. Hemodynamics, therapeutic mechanism of action and clinical findings of Adalat use based on world wide clinical trial In; Jatede AD Lich tlen PR, eds Third International Adalat Symposium Amsterdam Excerpta Medica 283, 1978.
88. - PEPINE C.J, FELDMAN RL, WHITTLE J, CURRY C, CONTI CR. Effect of diltiazem in patients with variant angina: a randomized double-blind trial Am. Heart J. :101:719-725,1981.
89. - ROSENTHAL S.J, GINSBURG R, LAMB IH, BAIN DS, SCHROEDER JS. Efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary arterial spasm. Am. J. Cardiol 46: 1027-1032, 1980.
90. - ROZANSKI JJ, ZAMAN L, CASTELLANOS A. Electrophysiologic effects of diltiazem hydrochloride on supraventricular tachycardia Am. J. Cardiol. 49:621-628, 1982.
91. - KONDO K, TAKEUCHI Y, ETOH A, WODA K. Pharmacokinetics and bioavailability of diltiazem ( CRD-401) in dog. Arzneimittelforsch. : 27:1424-1429, 1977.
92. - SCHWARTZ ARNOLD, MATLIB ABDUL M. Pharmacology of Calcium Antagonist. Am. J. Cardiol : 55: 5C- 7C, 1985.
93. - AWAN NA, AMSTERDAM EA, VERA J. : Reduction of ischemic injury sublingual nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. Circulation : 54: 761-765, 1976.
94. - BUSSEMAN W-D, PASSEK D, SEIDEL W : Reduction of infarction size: by intravenous nitroglycerin. Circulation 63:615-622, 1981.
95. - JAFFE AS, GELTMAN EM, TIEFENBRUM AJ. : Reduction on infarction size in patients with inferior infarction with intravenous glyceryl trinitrate: A randomized study. Br. Heart J. : 49: 452-460, 1983.
96. - FLAHERTY ( JTD), BECKER LC, BULKLEY BH. : Arandomized prospective trial of intravenous nitroglycerin on hemodynamics and enzymatically assessed infarction size. Eur. Heart. J. 5: 697-704, 1984.
- 97 - CHIARIABELB M, GOLD HK, LEINBACH R.C. : Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. Circulation; 54: 766-773, 1976.

98. - KOREWICKI J. KRASCA T. OPOSKI G. : Beneficial effects of intravenous nitroglycerin on hemodynamics and enzymatically assessed infarct size. Eur Heart. J. : 5:697-704, 1984.
100. -MACCLEAN D. FISHBINN MC. BRAUNWALD E. MAROKO PR. Long term preservation of ischemic myocardium after experimental artery occlusion. J. Clin Invest. : 61:541-551, 1978.
101. -LIBBY P. MAROKO PR. BLOOR C. SOBEL BE. BRAUNWALD E. Reduction of experimental myocardial infarct size by corticosteroid administration. J. Clin Invest. 52:600-607, 1973.
102. -SHATNEY CH. MAC CARTER DJ. LILLEHEI RC. Effects of allopurinol, propranolol and methylprednisolone on infarct size experimental myocardial infarction. Am. J. Cardiol 37: 572-579, 1973
103. -SHATNEY CH. MACCARTER DJ. LILLEHEI RC. Temporal factors in the reduction of myocardial infarction volume by methylprednisolone. Surgery : 80:61-69, 1975.
104. -LEFER AM. COLETTREE ML. Beneficial action of glucocorticoids and prostaglandins in myocardial ischemia. In: Hjarmsen A, Wiselsum L. eds. Acute and Long Term Medical Management of Myocardial Ischemia. Swed: Pub s Lindgren and Sener 229-237, 1978.
105. -VOGEL M. ZANNONI VG. AFFAMS GD. LUCRESSET RR: Inability of methylprednisolone sodium succinate to decrease infarct size or preserve enzyme activity measured 24 hrs after coronary occlusion in the dog. Circulation : 55: 588-595, 1977.
106. -OPDYKE DF. LAMBERT A. STORER HC, ZANNETTINI. KUNA S. FAILURE to reduce size of experimentally produced myocardial infarct by cortisone treatment. Circulation : 5:544-549, 1975
107. - SPATH JA. LANE DL. LEFER AM: Protective action of methylprednisolone on the myocardium during experimental myocardial ischemia in the cat. Cir Res. : 35: 44-51, 1974
108. - SELWYN AP, FOX KM, WELMAN E. : Electrocardiographic precordial mapping in anterior myocardial infarction. The critical period for interventions as exemplified by methylprednisolone. Circulation : 58:892-897, 1978.

109. - BARZILAI D, PLAVNICK J, HAZANI A : Use of hydrocortisone in the treatment of acute myocardial infarction. *Chest* 61: 488-491, 1972.
110. - PETERS RW, NORMAN A, PARMLEY WW. : Effect of the rapy with methylprednisolone on the size of myocardial infarct in man. *Chest*. 73: 483-488, 1978.
111. - HEIKKILA J, NEIMINEN MS: Failure of methylprednisolone to protect acutely ischemic myocardium: A contrast with subsequent beta- adrenergic blockade in man. *Chest*. 73 577-582, 1978.
112. - MADIAS JE, HOOD WB JR: Effects of methylprednisolone on ischemic damage in patients with myocardial infarction. *Circulation* : 65: 1106-1113, 1982.
113. - CIRICONEO K R, ROKOWSKI R, COUNTS DF: Glucocorticoids and collagen synthesis: comparison of in vivo and cell culture studies. *Collagen Relat Res* :557-566, 1981
114. - HAMMERMAN H, KLONER RA, HALE S : Dose dependent effects of short-term methylprednisolone on myocardial infarct extent, scar formation, and ventricular function. *Circulation* : 68:446-452, 1983.
115. - BULKLEY BA, ROBERTS WC: Steroid therapy during acute myocardial infarction: A cause of delay healing and of ventricular aneurysm. *Am. J. Med.* : 56:244-250, 1974.
116. - ELWOOD P.C, COCHRANE, A.L, BURR ML. : A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br. Med J.* : 1: 436-440, 1974.
117. - CORONARY DRUG PROTECT RESEARCH GROUP: Aspirin in coronary heart disease. *J. Chronic Dis.* 29: 625-642, 1976.
118. - BREDDIN K, LOEW D, LECHNER K. : Secondary prevention of myocardial infarction; comparison of acetyl salicylic acid, pnenprocoum and placebo: A multicenter two-year prospective study. *Thromb Haemostas* : 41: 225-238,1979.
119. - ELWOOD P.C SWEETMAN P. M. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 2: 1312-1315, 1979.

120. - PERSANTINE- ASPIRIN REINFARCTION STUDY. RESEARCH GROUP. Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* : 62:449-461, 1980.
121. - ASPIRIN MYOCARDIAL INFARCTION STUDY RESEARCH GROUP: A randomized controlled trial of persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* : 243; 661-669, 1980.
122. - PETO R: Aspirin after myocardial infarction. *Lancet* 1: 1172-1173, 1980.
123. - LEWIS HD JR, DAVID JW, ARCHIBALD D. G. : Protective effects of aspirin, against acute myocardial infarction and in men with unstable angina N. *Engl J. Med.* : 309: 396-403, 1983.
124. - VERSTRAETE M; Are agents effecting platelet functions clinically useful. *Am. J. Med.* : 61: 897-914, 1976.
125. - SMITH J. B. The prostanooids in hemostasis and trombosis; A review. *Am. J. Pathol* : 99: 843-804, 1980.
126. - THE STEERING COMMITTEE OF THE PHYSICIANS HEALTH STUDY RESEARCH GROUP: Preliminary report: Findings from the aspirin component of the ongoing . Physicians Health Study. *N. Engl J. Med* : 318: 262, 1988.
127. - PETO R, GRAY R, COLLINS R : Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. J. Med.* : 296: 313, 1988.
128. - REIMER KA, JENNINGS RB: The " wavefront phenomenon " of myocardial ischemic cell death: II Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size ( myocardium at risk) and collateral flow. *Lab. Invest* : 40: 533-544, 1979
129. - ELLIS SG, HENSCHKE CL, SANDOR T : Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J. Am. Col. Cardiol* : 1: 1047-1055, 1983.
130. - RETROP KP. Thrombolytic therapic in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*: 71: 827-831, 1985.
131. - MATHEY DS, KICK KH, TILSER V. : Nonsurgical coronary artery recanalization in acute transmural infarction. *Circulation* : 63: 489-497, 1981.

- 132.- ANDERSON JL, MARSHALL HW, BRAY BE. : A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 308: 1312-1318, 1983.
- 133.- BERGMAN SF, FOX KA, TER POGASIAN M. : Clet-selective thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. *Science* 220: 1181-1183, 1983.
- 134.- THE TIMI STUDY GROUP: The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N. Engl. J. Med.* : 36: 312-932, 1985.
- 135.- VAN DE WERF F, LUDSBROOK PA, BERGMAN SR. : Coronary thrombolysis with recombinant human tissue type plasminogen activator in patients with evolving myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* : 310: 609-613, 1984.
- 136.- COLLED D, TOPOL EJ, TIEFENBRUNK A. J. : Coronary Thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator. A prospective, randomized, placebo controlled trial. *Circulation* : 70: 1012-1017, 1984.
- 137.- GRUENTLING AR, SENNING A, SIEGENTHALER WE: Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis, percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 301: 61-68, 1979.
- 138.- HAMMOND B, KONTOS HA, HESS ML. Oxygen radicals in the adult respiratory distress syndrome, in myocardial ischemia and reperfusion injury and in cerebral vascular damage. *Can. J. Phys Pharmacol* : 63:173-187, 1985.
- 139.- MAC CORD JM: Are free radicals a major culprit. Hearse DJ, Yellow IM (eds): *Therapeutic Approaches to Myocardial Infarct Size Limitation* New York Raven Press 209-216, 1984.
- 140.- FRIDOVICH I : The biology of oxygen radicals: *Science* : 201: 875-880, 1978.
- 141.- JOLLY SR, KANE WJ, BAILIE MB. : Canine myocardial reperfusion injury: Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ. Res.* : 54: 227-285, 1984.
- 142.- CHAMBERS DE, PARKS DA, PATTERSON G. : Xanthine oxidase as a course of free radical damage in myocardial ischemia. *J. Mol. Cell. Cardiol* : 17: 145-152, 1985.

143. - LUCAS SK, GRDER TK, FLAHERTY JT. : Beneficial effects of mannitol administration during reperfusion after ischemic arrest. *Circulation (Suppl 1)* 34: 41, 1980
144. - GUARNIERI C, FLAMIGI F, CALDARERA CM: Role of oxygen in the cellular damage induced by reoxygenation of hypoxic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* : 12: 797-808, 1980.
145. - SCHAFER M, KANE PF, KIRSCH MM: Superoxide dismutase plus catalase enhances the efficacy of hypothermic cardioplegia to protect the globally ischemic, reperfused heart. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* : 83: 830-839, 1982.
146. - SCHLAFER M, KANE PF, WIGGINS WY. : Possible role for cytotoxic oxygen metabolites in the pathogenesis of cardiac ischemic injury. *Circulation*; 66 ( Suppl 1 ) 95-92, 1982.
147. - STEWART JR, BLACKWELL WH, CRUTE SL. : Prevention of myocardial ischemic reperfusion injury with oxygen free radical scavengers. *Surg Forum* : 33: 317-320, 1982.
148. - CASALE AS, BULKLEY GB, BULKLEY EH. : Oxygen free radical scavengers protect the arrest, globally ischemic heart upon reperfusion. *Surg Forum* : 34: 313-316, 1983.
149. - GAUDUEL Y, MUVELLERDY MA; Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* : 16: 459-470, 1984.
150. - BURTON KP, MC CORD JM, CHAI G: Myocardial alterations due to free radical generation; *Am. J. Physiol.* : 246: H775-H783, 1984.
151. - FISHBEIN M.C. M. D. MACEAN D.M.B. Experimental Myocardial Infarction in the Rat. *Am. J. Pathology* : 90:1:57-65, 1978.
152. - DAMANIS ALICE, VERDETTI JEAN AND LEIRIS JOEL. Reduction of ischemia- induced myocardial necrosis in the rat- permanent coronary artery occlusion under the effect of diltiazem. *J. Molecular Cellular Cardiology* : 14: 53:62, 1982.
153. - NAILER W.G. AND STUEEOCK W.J. AN. Inhibitory effects of verapamil and diltiazem on the release of noradrenaline from ischemic reperfused hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol* 16: 331-344 ( 1983).

154. - BAKER JE. AND HEARSE J. SLOW. Calcium Channel Blockers the Calcium Paradox: Comparative Studies in the Rat with Drugs. *J. Mol. Cell. Cardiol.* : 15: 475-485, 1983.
155. - VIVALDI MARIA T. M. D. KLONER A. ROBERT PHD. Triphenyltetrazolium staining of irreversible ischemic injury following coronary artery occlusion in rats. *AJP* 121: 3: 522-530, 1985.
156. - BOTTING J.H. KATHLEEN JOHNSTON. The effect of modification of sympathetic activity on responses to ligation of coronary artery in the conscious rat. *Br. J. Pharmac.* : 79: 265-271, 1993.
157. - FAGBEMI O. AND PARRATT J. R. Suppression by orally administered nifedipine, nisoldipine and niludipine of early, life threatening ventricular arrhythmias resulting from acute myocardial ischemia. *Br. J. Pharmac.* : 74: 12-14, 1991.
158. - FAGBEMI O. KANE K.A. The effects of verapamil, prenylamine, flunarizine and cinnarizine on coronary artery occlusion-induced arrhythmias in anaesthetized rats. *Br. J. Pharmac.* : 83:299-304, 1994.
159. - HALE L. SHARON, KLONER ROBERT. Effect of early coronary artery reperfusion on infarct development in a model of low collateral flow. *Cardiovascular Research* 21: 668-673, 1987.
160. - CURTIS M.J. MACLEOD B. A. Antiarrhythmic actions of verapamil against ischemic arrhythmias in the rat. *Br. J. Pharmac.* 83: 373-385, 1984.
161. - CURTIS M. J. WALTER M. J. A. Actions of the verapamil analogues, anipamil and ronipamil, against ischaemia-induced arrhythmias in conscious rats. *Br. J. Pharmac.*: 88: 355-361, 1986.
162. - DAUGHERTY ALAN, FRAYN N. KEITH. The role of catecholamines in the production of ischaemia-induced ventricular arrhythmias in the rat in vivo and in vitro. *Br. J. Pharmac.* : 87:265-277, 1986.
163. - ANVERSA PIERO BEGHI CESARE. Myocardial Infarction In Rats *Circulation Research* : 58: 1: 26-37, 1986.



164. - REVIEW ARTICLE. Models for the study of arrhythmias in myocardial ischaemia and infarction: the use of the rat. *J. Mol. Cell. Cardiol.* : 19: 339-419, 1987.
165. - MARSHALL R. J. A. W. MUIR. Development of severe model or early coronary artery ligation-induced dysrhythmias in the anaesthetized rat. *Br. J. Pharmacol.* : 73: 951-959, 1981.
166. - SYBERS H. D. MAROKO P. R. The effect of glucose-insulin-potassium on cardiac ultrastructure following acute experimental coronary occlusion. *Am. J. Pathol.* : 70: 3: 401-411, 1973.
167. - KRALIOS FANY, MARTIN LUISW BURGESS JO MARY. Local ventricular repolarization changes due to sympathetic nervebranch stimulation. *Am. J. Physiology* : 229: 5: 1621-1626, 1975.
168. - REIMER KEITH, M. D. LOWE JAMES M. D. The wavefront phenomenon of ischemic cell death myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 56: 5: 1977
169. - FORMAN ROBERT, M. D. CHO, SANGHO M. D. Factor Stephen M. Acute Myocardial Infarct Extension into Previously Preserved Subendocardial Region at Risk in Dogs and Patients. *Circulation* : 67: 1: 117-124, 1983.
170. - SCHUSTERH, EDWARD M. D. BECKER C. LEWIS. Relationship between myocardial infarct size and occluded bed size in the dogs. Difference between left anterior descending and circumflex coronary artery occlusion. *Circulation* : 67: 3: 549-557, 1983.
171. - HARISS SIDNEY Ph.D. . Delay Development of ventricular ectopy rhythms following experimental coronary occlusion 1960.
172. - REIMER A. KEITH, JENNINGS ROBERT B. Animal models for protecting ischemic myocardium results of the NHLBI Cooperative study. *Circ. research* : 58: 5: 651-665, 1985.
173. - PRZYKLEK KARIN, VIVALDI T MARIA. Salvage of ischemic myocardium by reperfusion: importance of collateral blood flow and myocardial oxygen demand during occlusion. *Cardiovascular Research* : 20: 403-414, 1985.

174. - MOSS J. ARTHUR. Increase in myocardial oxygenation with propranolol. Cardiovascular Research : 4:441-442. 1970.
175. - KRONEBERG MARVIN W. M. D. WOOTEN ERIC M.D. Scintigraphic Characteristics of experimental myocardial infarct extension. Circulation: 60: 5: 1130-1140, 1979.
176. - WILLIAM E. BRUMEISTER. Limitation of myocardial infarct size by atenolol, nadolol and propranolol in dogs. European J. Pharmacology : 75: 7: 10:1985.
177. - WILLIS HURTS J., SHALANI ROBERT C. The heart Arteries and Veins. International Edition McGraw Hill Copy right, Seventh Edition. Chapter 53-C. Recognition and Treatment of Myocardial Infarction and Its Complications : 1050-1070. 1990.
178. - FLETCHER A.D. AND ARNJAEPING N.K. Fibrinolytic and defibrinating enzymes. IN HOLCENBERG, J.S. AND ROBERTS, J. Enzymes as drugs. John Willerson Sons New York, 209. 1981.
179. - MC NICOL, G. P. AND DOUGLAS A S Fibrinolytic mechanisms and present trends in the therapeutic use of fibrinolytic agents and of fibrinolytic inhibitors. In Fulton W.F. M. Modern Trends in Pharmacology and Therapeutics Butterworths. London. 1 : 244; 1987.
180. - KHED, A.L'. Urokinase donnees biochimiques pharmacologiques, et therapeutiques. Pathol. Biol. (Paris ) 24 ( Supp. 1 ) 54. 1978.
- 181 - BARLOW, G.H. Farmacologia de los agentes fibrinoliticos. En Semerblick, E.H. y Lesch M. Progresos en las enfermedades cardiovasculares. Trad. Cast. Edit. Cientifica Medica- Barcelona 19. 445. 1981.
182. - E. DE TERESA, E. RODRIGUEZ, M.I. RODRIGUEZ BAILON. Reduccion del tamano del infarto agudo de miocardio con nifedipina y atenolol. Estudio experimental. Rev. Esp. Cardiol, 39:19-24, 1986.
183. - JOHNS, T.N.P. AND OLSON, E.J. Experimental Myocardial Infarction I. A. Method of Coronary Occlusion in Small Animals. Ann Surg. 140 (5): 675-682.1954.

- 184.- SEYLE, H. BAJUSZ, E., GRASSO, S. AND MENDEL P., Simple Techniques For The Surgical Occlusion of Coronary Vessels in the Rat. *Angiology* 11: 399-407. 1960.
- 185.- BIELECKI, K. The influence of changes in pH of the perfusion fluid on the occurrence of the calcium paradox in the isolated rat. heart. *Cardiovascular Res.* 3, 268-271 1969.
- 186.- LANGENDORFF, O. Untersuchungen am Überlebenden Saugtierherzen. *Pflügers. Arch. Ges. Physiol.* 61, 291-332, 1895.
- 187.- ANTONACCIO MICHAEL J. *Farmacologia cardiovascular* Editorial El Manual Moderno. S.A., Mexico, D. F. Pag. 301, 309, 310, 1978.
- 188.- LITTER MANUEL. *Farmacologia Experimental y Clinica*, Cap. 42 *Farmacologia de la coagulación sanguínea y plaquetaria. Anticoagulantes y coagulantes fibrinolíticos y antifibrinolíticos.* 43 *Antiinflamatorios no esteroidales y específicos.* Pag. 1291-1291 y 1303-1304. 1985.
- 189.- LOUTZENHISER R. and VAN BREEMEN C. Influence of receptor occupation on  $Ca^{2+}$  influx-mediated vascular smooth muscle contraction. *Cir. Res.* 52, Suppl. I 97-103. 1983.
- 190.- GOODMAN Y GILMAN. *Bases farmacológicas de la terapéutica.* Cap. Transmisión neuronumeral y sistema nervioso autónomo pag. 72-90.
- 191.- DECKER KARL. Eicosanoids, Signal Molecules of Liver Cells. *Seminars in Liver Disease*, Vol. 5 No. 2 Pags. 175-190. 1985.
- 192.- REVIEW ARTICLE: Models for study arrhythmias in myocardial ischemia and infarction: the use of the rat. *J. Mol. Cell. Cardiol* 19, 399-419. 1987.
- 193.- AGUIRRE ROUX LUIS. *Infarto Agudo del Miocardio.* *Cardi*/vol V No.1 1987/11.
- 194.- CHAVEZ RIBERA IGNACIO. *Cardiopatía isquémica por Aterosclerosis coronaria y sus factores de riesgo Tomo II 2a. Edición.* Salvat Mexicana de Ediciones Cap. IV *Infarto Miocárdico* 1983.

195. - CUPPLES L.A. D' AGOSTINO R.B. Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death using pooled repeated biennial measurements; Framingham heart study, 30 year follow-up section 34. in kannel WB: National Heart Lung and Blood Institute, NIH, publication 87-2703, 1987.
196. - ROTH, G.J. and MAJERUS, P.W. The mechanism of effect of aspirin on human platelets. Acetylation of particular, fraction protein. J. Clin. Invest. 56: 624-632, 1975.
197. - TORTORA J. GERAD. Principios de Anatomia y Fisiologia. Harla, S.A. de C.V. Cap. 18 Sistema Circulatorio: Fisiologia vascular 402-426, 1977.
198. - LOSSNITZER, PFENNIGSDORF, BRAUNER. Miocardio, vasos sanguineos, calcio. Ludwigshafen 1985.
199. - BAXTER J.D. and FORSHAM P.H. Tissue effects of glucocorticoids. Am. J. Med. 53, 513, 1972.
200. - DE SOLDATI, L. Principios de filosofia cardiovascular. En DE SOLDATI, L. Enfermedades Cardiovasculares. El Ateneo. Buenos Aires, 1. 51, 1970.
201. - SONCLOW, M. MC ILROY, MB. Cardiologia Clinica 3a. Ed. Trad. Cast. Edit. El Manual Moderno. S.A. Mexico, 1983.
202. - ROTHE, C.F. Dinamica cardiocirculatoria. En SELKURT, E.E. Fisiologia. 4a. Ed. Trad. Cast. El Ateneo, Buenos Aires, 339, 1981.
203. - BOWMAN, W.C. and RAND, M.J. Textbook of pharmacology 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1980.
204. - GREENSPAN, N. Excitacion y Conduccion Cardiacas. El electrocardiograma. En SELKURT, E.E. Fisiologia. 4a Ed. Trad. Cast. El Ateneo, Buenos Aires, 1965.
205. - LITTER, M. Farmacologia Cardiovascular Experimental y Clinica. El Ateneo, Buenos Aires, 1965.
206. - SPIRO, D. Y SONNENBLICK, E.H. Base estructural del proceso contractiles el miocardio en condiciones fisiologicas y patologicas. En KILPERG, C.K. Y DONOSO E. Progreso en las enfermedades cardiovasculares. Trad. Cast. Edit. Cientifico Medica, Barcelona, 1966, 5,303.

207. - KATZ, A. Effects of digitalis on the cardiac contractile proteins. In MARKS, B.H. and WEISSLER, A.M. Basic and Clinical Pharmacology of digitalis. C.C. Thomas Publisher Springfield, 1972.
208. - DAY M. Autonomic Pharmacology. Curchill Livingstone.
209. - ROTHE, C.F. Regulation visceral A. Sistema nervioso autonómo. En SELKURT E.E. Fisiología, 4a. Ed. Trad. Cast. El Ateneo, Buenos Aires 187, 1981.
210. - BOWMAN, W.C. and RAND M.J. Textbook of Pharmacology 2nd Ed. Blackwell Scientific Publications, London 1990.
211. - CROSS LAND, J. LEWIS'S Pharmacology. 5th Ed. Churchill Living Stone, London 1990.
212. - DGERGE, R.F. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry 7th Ed. J. B. Lippincott. Co., Philadelphia, 1977, 426.
213. - PATTON, H.D. Sistema nervioso autonómo. En Ruch, T.C. PATTONH.D. WOODBURY J.W. y TOWE, A.L. Neurofisiología. Trad. Cast. López Librería Edit Buenos Aires 232, 1965.
214. - MILLER, R.L. INSEL, P.A. and MELMONT, K.L. Inflammatory disorders. In MELMONT, K.L. and MORELLI, H.F. Clinical Pharmacology. 2nd Ed. Macmillan. Publishing. Co. Inc. New York 1978.
215. - WINTRONE, M.N. LEE, G.P. BOGGS D.R. BITHELL, T.C. FOEPSTES J. ATHENS, J.W. and LUKENS, J.N. Clinical Hematology. 5th. Ed. Lea Feriber Philadelphia, 1981.
216. - MC. NICOL, G.P. and DOUGLAS A.S. Fibrinolytic mechanism and present trends in the therapeutic use of fibrinolytic agents and of fibrinolytic inhibitors. In FULTON, W.F.M. Modern Trends in Pharmacology and Therapeutics. Butterworths, London, 1. 244.1967.