

300627

32

25'

UNIVERSIDAD LA SALLE



ESCUELA DE QUIMICA

INCORPORADA A LA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

"EFECTO CARDIACO DEL EXTRACTO ACUOSO DE
MAGNOLIA SOBRE MIOCARDIO AURICULAR
AISLADO"

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

MARIA REGINA TORRES VELEZ

DIRECTOR DE TESIS:

O.F.B. ENRIQUE CALDERON GARCIA

MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

Índice

	página
I. Objetivos.	1
II. Introducción.	2
III. Generalidades.	4
1. Clasificación y Descripción Botánica de la <u>Magnolia grandiflora</u> .	4
2. El Corazón.	6
3. Anatomía del Corazón.	8
4. Histología del Músculo Cardíaco.	17
5. Fisiología del Corazón.	32
6. Farmacología de los Glucósidos Cardíacos.	53
7. Insuficiencia Cardíaca Congestiva.	60
IV. Parte Experimental.	63
1. Materiales.	63
2. Métodos.	66
3. Procedimiento.	66
V. Resultados.	69
VI. Discusión de Resultados.	78
VII. Conclusiones.	79
VIII. Bibliografía.	80

Índice de Figuras

	<u>página</u>
Figura 1. Estructura del corazón.	7
Figura 2. Vista anterior del corazón.	11
Figura 3. Vista posterior del corazón.	12
Figura 4. Corte longitudinal del corazón.	13
Figura 5. Estructura de las valvas semilunares.	15
Figura 6. Origen de las arterias coronarias.	16
Figura 7. Esquema del corazón y ventrículos.	20
Figura 8. Filamento delgado.	28
Figura 9. Interconexión del músculo cardíaco.	33
Figura 10. Actividad cardíaca normal.	37
Figura 11. Esquema del sistema específico de conducción.	42
Figura 12. Mecanismo de acción del calcio.	44
Figura 13. Ciclo cardíaco.	47
Figura 14. Estructura general de los digitálicos	54
Figura 15. Curvas de función ventricular.	58

Índice de Gráficas

	página
Gráfica 1. Dosis / Efecto de las miofibrillas cardíacas después de la aplicación del extracto acuoso.	70
Curva 1. Dosis / Efecto del extracto acuoso.	71
Gráfica 2. Restitución Mecánica de las miofibrillas cardíacas por la aplicación del extracto acuoso.	73
Curva 2. Restitución Mecánica de las miofibrillas cardíacas.	74
Gráfica 3. Potenciación Post-Extrasistólica de las miofibrillas cardíacas.	76
Curva 3. Potenciación Post-Extrasistólica, de las miofibrillas cardíacas.	77

I. OBJETIVOS

1. Obtener un extracto acuoso de las hojas de Magnolia grandiflora.
2. Determinar la acción cardíaca del extracto acuoso de las hojas de Magnolia grandiflora sobre el miocardio auricular aislado de perro.
3. Valorar experimentalmente, el efecto inotrópico del extracto acuoso de las hojas de Magnolia grandiflora sobre el miocardio auricular aislado de perro.

II. INTRODUCCION

El árbol de Talauma mexicana era uno de los mas apreciados en los jardines reales aztecas. Muchos sacerdotes y gobernantes cultivaron este árbol por sus propiedades medicinales.

Bajo el nombre de yoloxóchitl, el doctor Hernández escribió acerca de sus propiedades medicinales declarando que la médula de la planta mezclada con mecacochitl, xochinacaztli, tlilxochitl, collopatli y cola de tlacoatzin, infundido en el utero, "es un excelente remedio para la esterilidad" y que sus flores mezcladas con cáscaras de cacaoatl o con la porción del mismo fortalecen el corazón y el estómago (1).

En el Códice Badiano se lee que un extracto de sus flores blancas, mezclado con otros ingredientes, se empleaba como enema para aliviar la obsutrucción de la región urinaria. Que la flor triturada en agua, junto con la flor de cacao, debía tomarse antes de la comida y después de una completa limpieza intestinal, para combatir el atontamiento mental.

El Talauma se emplea aún como medicamento. De las flores se hace un jarabe contra la epilepsia, la parálisis, diversos males del corazón, y se usa también como tónico. La corteza se usa para las fiebres y se dice que tiene efectos sobre el corazón, un efecto similar al de la digital. El análisis de la planta indica que ésta produce un glucósido que disuelve los corpúsculos de la sangre.

En el siglo XVI el yoloxochitl es citado por Martín de la Cruz, Bernardino de Sahagún y Francisco Hernández. Solamente este último le atribuyó cierta acción cardiotónica.

En México, hacia fines del siglo XIX y a principios del actual, se llevaron a cabo en el Laboratorio del Instituto Médico Nacional, algunas investigaciones de farmacología cardiovascular bajo la guía del doctor Fernando Altamirano (1848-1907), quien fuera el iniciador de los estudios farmacológicos en México (2).

En el índice del tomo II correspondiente al año de 1890 de "El Estudio Semanario de Ciencias Médicas" publicado por el Instituto Médico Nacional, se escribió una crónica acerca de la "acción del yoloxóchitl". En 1891 el Dr. Alfonso L. Herrera en el tomo IV de la misma obra, escribió sobre el yoloxochitl y en el tomo II de 1896, hay otro trabajo original de tema cardiovascular: "La tensión sanguínea en México" por el Dr. Daniel Vergara.

Los trabajos iniciales de la naciente cardiología mexicana, no tuvieron repercusiones positivas inmediatas. Pero permitieron sin embargo, el despliegue de la verdadera especialidad cardiológica que se realizó en este siglo en la década de los cuarentas, gracias a la clarividencia del Maestro y Doctor Ignacio Chávez, padre de la cardiología en México (3).

En base a que existen reportes de la acción farmacológica cardíaca del género *Magnolia*, como *yoloxochitl*, esta tesis tiene como propósito el de establecer la acción cardíaca del extracto acuoso de las hojas de la especie *grandiflora*.

III. GENERALIDADES

1. Clasificación y Descripción Botánica de la *Magnolia grandiflora*.

La familia de las Magnoleáceas comprende alrededor de un centenar de especies, entre árboles y arbustos. Los que presentan hojas esparcidas y simples, con flores solitarias bisexuales, actinomorfas, axilares o terminales.

Las flores constan de un perianto de numerosas hojas petaloideas o las mas externas sepaloideas. En ocasiones su número es menor y los sépalos provienen de brácteas ligeramente diferenciadas en series de 3 y muy próximos a la flor. En unos casos los sépalos y los pétalos se disponen en forma helicoidal alrededor del eje floral y en otros, forman verticilios. Los estambres son numerosos, así como también los carpelos que pueden estar libres, helicoidales o en forma cíclica. El fruto puede ser capsular, polifolículo, nuciforme o abayado. Las semillas presentan abundante endospermo y una sarcotesta, péndulas de fonículo corto y embrión recto (4).

Hay alrededor de 35 especies distribuidas en Norte América, en Centro América, en los Himalayas y en Euro-Asia.

La clasificación botánica de la *Magnolia grandiflora* es la siguiente (5,6,7):

Reino :	Vegetal
Subreino :	Embriophyta
División :	Tracheophyta
Subdivisión :	Pteropsidae
Clase :	Angiospermal
Subclase :	Dicotyledoneae
Orden :	Ranales
Suborden :	Magnolinales
Familia :	Magnoleácea
Género :	<i>Magnolia</i>
Especie :	<i>grandiflora</i>

La *Magnolia grandiflora* es un árbol alto que en cualquier época del año, permanece verde. Originario de los Estados Unidos de América, se localiza en sus partes medias, en el sur de Georgia, en el Sur de Carolina, en Alabama, en Louisiana y en la parte superior de La Florida.

Se le reconoce por ser uno de los árboles más grandes del género y tiene hojas amplias. En su hábitat natural, alcanza una altura de 23 a 30.5 metros. Tiene hojas grandes, gruesas y firmes, que pueden ser ovales o lanceoladas, amplias o estrechas.

Las hojas pueden presentar un aspecto café rojizo, mohoso o liso y con una longitud que varía de 12.7 a 20.3 cm.

Las flores son blancas y fragantes. Cuando están completamente extendidas llegan a tener un diámetro que varía de los 2.5 a los 30.5 cm.

Los sépalos son grandes y petaloides, presentando de 6 a 12 pétalos obovados. Los estambres son de color púrpura. Los frutos son ovales, de color café rojizo y pubescente, con una longitud de 7.6 a 10 cm.

Los frutos se dan de principios de mayo a fines de junio. En ocasiones, algunos árboles producen pocas flores durante agosto, e incluso tardíamente en octubre. Cada flor tiene una duración de 2 a 4 días y cuando caen los pétalos aparece el fruto en forma de cono. Este aumenta gradualmente de tamaño hasta el mes de septiembre, cuando las semillas brillantes de color rojo-coral, se separan y cuelgan en filamentos largos.

La semilla debe recolectarse cuando está completamente madura, y colocándola en arena seca hasta el mes de febrero. Antes de su siembra, se le introduce en arena húmeda durante una semana y luego se le quita la cutícula resinosa, mediante un lavado previo con agua. Así preparada, se procede a sembrarla.

Las magnolias requieren de tierra fértil y de abundante abono. Sus raíces se extienden a gran profundidad, por lo que requieren de suficiente espacio.

Existen otras variedades de magnolias tales como: gloriosa, rotundiflora, obovate, kathariniana, bedeliana, galissoniensis, pavertiana, exoniensis, etc (8).

2. El Corazón.

El corazón es el órgano vital de los seres vivientes que mantiene la sangre en circulación por todo el organismo.

La sangre transporta y distribuye oxígeno y nutrientes a todas las células del organismo. Así como también, recoge dióxido de carbono y productos de desecho de las células, para su posterior eliminación por el organismo.

La sangre no puede desempeñar su función de transporte, a menos que se le haga circular por todo el cuerpo. Para producir una presión suficiente para hacerla circular, es necesario que haya una "bomba" que genere esa presión. Para lo anterior, es el corazón el que efectúa esta función. Consta de una doble bomba muscular de cuatro cámaras, que crea la presión necesaria para hacer circular el volumen de sangre suficiente para llenar las necesidades de las células en cuanto a nutrientes y a eliminación de desechos.

En cuanto a su morfología como a sus propiedades funcionales, las fibras del músculo cardíaco son intermedias entre las del músculo esquelético y las del músculo liso.

El músculo es estriado como el músculo esquelético, pero es involuntario como el músculo liso. La contracción depende de fuerzas que provienen del mismo corazón y no puede controlarse a voluntad. Aunque en el tejido se pueden reconocer fibras musculares particulares, la masa se comporta como si fuera un sincitio, es decir, que la estimulación de una parte se transmite sin obstáculo por las fibras adyacentes, de manera que toda la masa se contrae prácticamente al mismo tiempo. El músculo cardíaco se contrae rápida, continua y rítmicamente. Si se le nutre en forma correcta, se fatiga muy lentamente (9).

En la figura 1, se muestra el esquema del corazón.

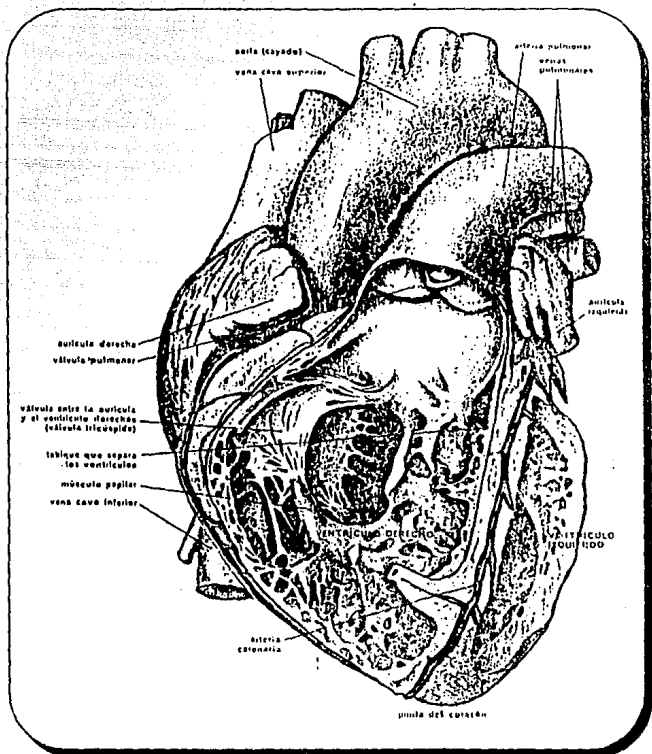


Figura 1. Corte del corazón en el que se muestra la compleja estructura este órgano. El corazón consta de fuertes músculos y cada mitad tiene dos cavidades: una aurícula y un ventrículo.

3. Anatomía del Corazón.

El corazón es un músculo hueco, que en el ser humano adulto tiene 6 cm de fondo, 9 cm de ancho y 12 cm de longitud. Pesando aproximadamente 300 g.

El corazón está situado en forma oblicua en la cavidad central del torax (mediastino), a nivel de la quinta a la octava vértebra torácica. Tiene un tabique que lo divide en su parte media, alrededor del 65% de su masa se encuentra a la izquierda de la línea medio esternal y el 35% a la derecha. La base ancha está orientada hacia la clavícula derecha, mientras que el ápice, más angosto, está situado a la altura del quinto espacio intercostal, a unos 8 cm de la línea medioesternal. El eje del corazón se determina mediante una línea que pasa por los centros de la base y del ápice; quedando orientado este eje, de la parte superior derecha a la parte inferior izquierda. Este órgano está envuelto en un pericardio fibroso de pared doble, que se une al esternón y al diafragma, lo que ayuda a conservar la posición normal del corazón.

El corazón humano es un órgano constituido por cuatro cámaras, dos superiores o atrios, y dos inferiores o ventrículos. En su exterior, los límites de las cámaras están indicados por el surco coronario (atrioventricular) entre los atrios y los ventrículos, y por los surcos longitudinales anterior y posterior entre los ventrículos derecho e izquierdo. En el interior, los atrios están separados por el septo interatrial, y los ventrículos por el septo interventricular. El atrio derecho recibe sangre de las venas cava después de haber circulado por todo el cuerpo. El atrio derecho tiene una pared delgada y está más adaptado para contener volúmenes, que como cámara de presión. En su interior y aproximadamente a la mitad de su altura, se encuentra un pliegue de tejido atrial (válvula de la vena cava inferior) que sirve para encauzar la sangre desde la vena cava inferior hacia el septo interatrial.

Debajo del margen medial de esta válvula se encuentra la apertura del seno coronario, que drena aproximadamente el 70% de la sangre que circula por el corazón mismo.

El orificio del seno coronario, tiene también un pliegue de tejido atrial (válvula del seno coronario) que tiende a cerrarse cuando el atrio se contrae y evita así el reflujo hacia el seno.

En el corazón adulto, el septo interatrial tiene una depresión ovalada, la fosa oval, que indica la posición del agujero oval en el feto. Este agujero en el corazón del feto, permite el paso de la sangre del atrio derecho al atrio izquierdo, lo que forma una desviación que evita el paso por el pulmón que aún no funciona. La pared interna del atrio presenta numerosas bandas musculares, los músculos pectíneos. El orificio atrioventricular derecho es la salida del atrio derecho. Este orificio se abre hacia el ventrículo derecho, y su entrada está controlada por la valva atrioventricular o valva tricúspide. La valva se compone de tres repliegues de tejido desiguales, unidos a un anillo fibroso que rodea el orificio. Los bordes libres de estos repliegues se proyectan hacia el ventrículo derecho. El ventrículo derecho, es una cámara de forma triangular que ocupa la mayor parte de la superficie anterior del corazón. La entrada a esta cámara es a través del orificio atrioventricular ya mencionado, y la salida por el angosto con arteriosos que da paso hacia el tronco pulmonar.

La superficie interna del ventrículo derecho está surcada por músculos, las trabéculas carnosas. A partir de éstas, se proyectan los músculos papilares desde los cuales se originan pequeños hilos de tejido colágeno que reciben el nombre de cuerdas tendinosas. Las cuerdas se insertan en los bordes libres de las cúspides de la valva tricúspide y evitan que la valva se voltee cuando la presión aumenta dentro del ventrículo derecho y de esta forma se cierra la valva. La válvula semilunar controla la entrada al tronco pulmonar. Esta válvula consta de tres músculos en forma de bolsa, que se adosan contra la pared del vaso cuando la sangre abandona el ventrículo. Cuando el ventrículo se relaja, la sangre que se encuentra en la arteria trata de regresar a él y al hacerlo, llena las cúspides y cierra la válvula. Por lo tanto, el ventrículo derecho y el tronco pulmonar constituyen una bomba y el canal principal de la circulación pulmonar, un sistema cuya misión es la de llevar sangre pobre en oxígeno y rica en anhídrido carbónico de los tejidos hasta los pulmones para que se oxigene de nuevo la sangre y elimine el anhídrido carbónico.

Después de pasar por los pulmones, la sangre regresa al atrio izquierdo del corazón por las cuatro venas pulmonares. En las venas pulmonares no hay válvulas. El atrio izquierdo es más pequeño que el atrio derecho y sus paredes son más gruesas. En el atrio izquierdo hay también músculos pectíneos, aunque son más pequeños que los del atrio derecho, y la fosa oval se puede ver tanto en el atrio izquierdo como en el derecho. Las figuras 2, 3 y 4, presentan algunos cortes del corazón.

El orificio atrioventricular izquierdo, constituye la vía de salida del atrio izquierdo y también lo controla una válvula, la valva atrioventricular izquierda (valva tricúspide o mitral). La estructura de esta valva es semejante a la que se encuentra del lado derecho, pero solo tiene dos pliegues o cúspides. Las figuras 5 y 6 muestran las valvas y las arterias del corazón.

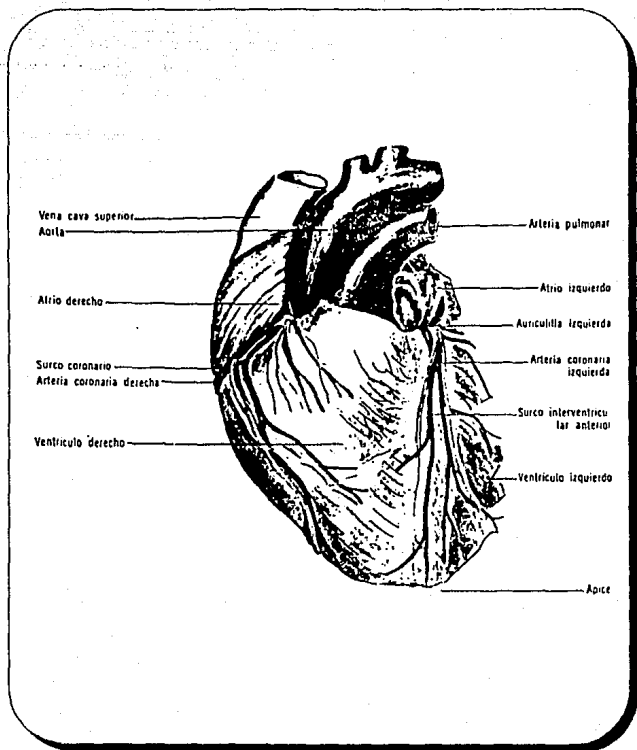


Figura 2. *Vista anterior del corazón.*

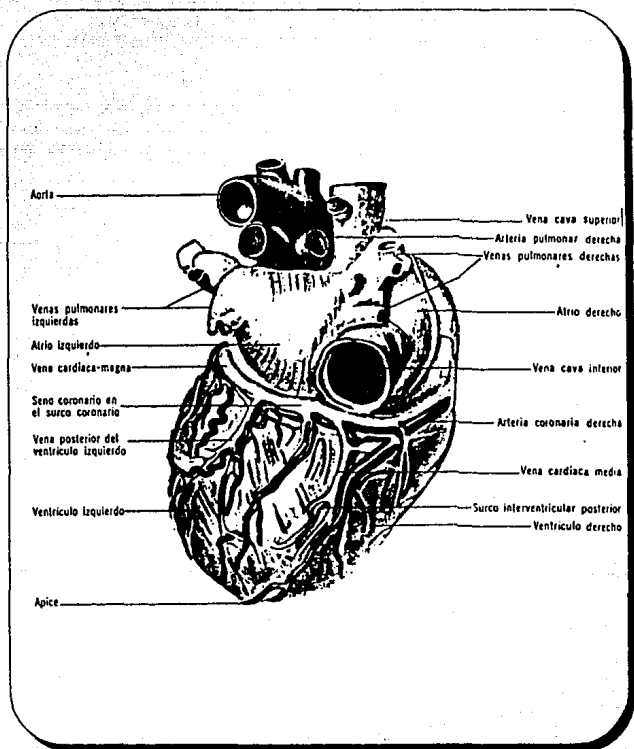


Figura 3. Vista posterior del corazón.

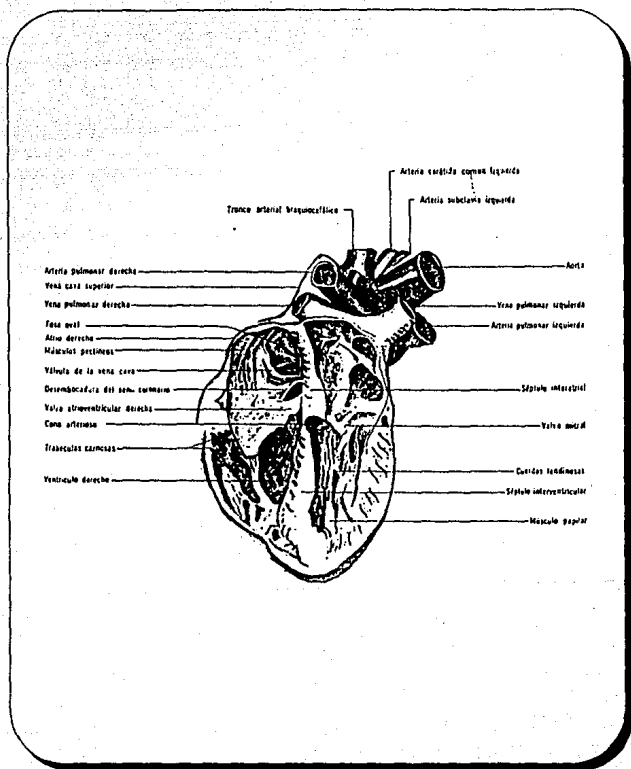


Figura 4. Corte longitudinal del corazón.

La pared del ventrículo izquierdo, es casi tres veces más gruesa que la del ventrículo derecho. Esta pared tiene también trabéculas carnosas, músculos papilares y cuerdas tendinosas que se unen con la valva. El orificio aórtico que da paso hacia la aorta, constituye la salida del ventrículo izquierdo. Esta abertura la controla la válvula aórtica que tiene una forma similar a la de la válvula del tronco pulmonar. El ventrículo izquierdo y la aorta, constituyen la bomba y el canal principal de la circulación general que proporciona sangre a todo el cuerpo. Proporcionan riego a una región mucho más grande que el lado derecho del corazón, y por lo tanto, se necesita una mayor presión para hacer circular la sangre por el sistema general. Es por esta razón, que el ventrículo izquierdo es una cámara de paredes más gruesas (10).

En las figuras 5 y 6 se muestran las valvas y las arterias del corazón.

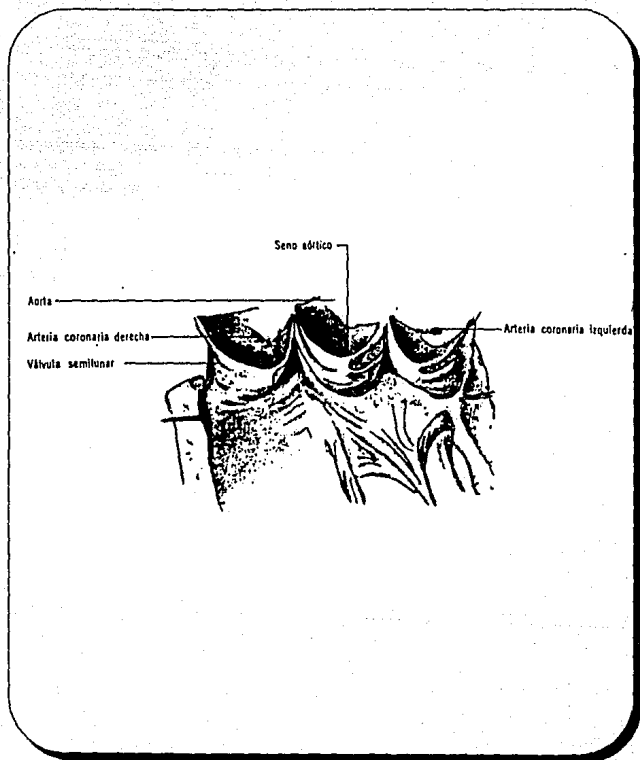


Figura 5. Estructura de las valvas semilunares.

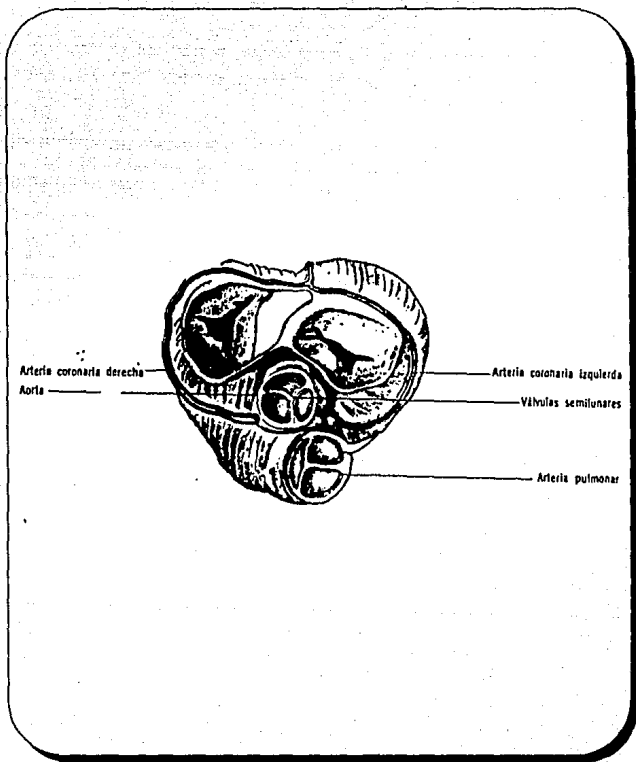


Figura 6. Origen de las arterias coronarias.

4. Histología del Músculo Cardíaco.

La pared del corazón esta formada por tres capas concéntricas, que de adentro hacia afuera son: el endocardio, el miocardio y el epicardio.

Endocardio. Es homólogo de la túnica íntima de los vasos sanguíneos y cubre todas las superficies internas del corazón. Está revestido de endotelio, que se continúa con el de los vasos sanguíneos que entran y salen del corazón. Abajo del endotelio hay una zona estrecha de fibras colágenas finas, que forman la capa subendotelial. Aún mas abajo, hay una capa resistente que contiene numerosas fibras elásticas y algunas fibras de musculatura lisa. Y mas profundamente, se encuentra una capa subendocárdica de tejido conectivo laxo, que une el endocardio verdadero con el miocardio suprayacente. Esta capa contiene numerosos vasos sanguíneos y ramas del sistema de conducción del corazón.

Miocardio. Corresponde a la túnica media. Su grosor varía en distintas partes del corazón. Siendo mas delgado en las aurículas y mas grueso en el ventrículo izquierdo.

En la aurícula, las fibras musculares están dispuestas en haces que forman una trama muy cerrada. En los ventrículos, algunos haces del tejido muscular se encuentran en forma mas o menos aislada de la superficie interna, cubiertos por el endocardio, en donde se les denomina trabeculae carnae. Los espacios entre las fibras musculares y los haces incluyen fibras elásticas, colágenas y reticulares.

El músculo está dispuesto en láminas que en aurículas y ventrículos siguen curso espiral complejo. La mayor parte de las fibras musculares están unidas en una estructura central de sostén, el esqueleto cardíaco.

Esqueleto Cardíaco. El sistema central de sostén del corazón está hecho de tejido conectivo fibroso y denso, en que se insertan músculos y válvulas cardíacas. Sus principales componentes son el tabique membranoso, el trigono fibroso, y los anillos fibrosos.

Los anillos fibrosos rodean tanto a los orígenes de la aorta y de la arteria pulmonar, como a los conductos auriculoventriculares.

El trigono fibroso, es una masa de tejido fibroso entre los orificios arteriales y los conductos auriculoventriculares. El tabique membranoso, la porción fibrosa del tabique interventricular, también es un órgano de sostén para los extremos libres de algunas fibras de la musculatura cardiaca.

Epicardio. La cubierta externa o pericardio visceral, es de tipo seroso. Esta cubierta por fuera por una capa única de células mesoteliales. Por abajo del mesotelio, se encuentra una capa delgada de tejido conectivo que contiene numerosas fibras elásticas. El epicardio está unido al miocardio por una capa subepicárdica, compuesta de tejido aeolar que contiene vasos sanguíneos, muchos elementos nerviosos y grasa.

Las válvulas auriculoventriculares, tricúspide y mitral, son reduplicaciones del endocardio que contienen un centro de tejido conectivo denso que se continúa con el de los anillos fibrosos. El endocardio es mas grueso en la superficie auricular, en comparación con la superficie ventricular, y contiene más tejido elástico. Las válvulas están conectadas con los músculos papilares de los ventrículos por medio de cordones fibrosos, los cordones tendinosos, sirven para dar tensión a las válvulas e impedir la eversión de las mismas al contraerse los ventrículos.

Las válvulas semilunares de la aorta y la arteria pulmonar, son semejantes en su estructura a las válvulas auriculoventriculares.

Cada válvula tiene tres hojuelas. La placa fibrosa central de cada válvula forma un engrosamiento (nódulo Arancio) en el borde libre.

El corazón incluye un sistema de fibras cardiacas especializadas, las que se muestran en la figura 7, su función es la de coordinar el latido cardiaco al regular las condiciones de la aurícula y los ventrículos.

En el subendocardio se encuentran fibras modificadas de este sistema (fibras de Purkinje), que tienen velocidad mas rápida de conducción que las fibras musculares cardiacas comunes.

Las fibras de Purkinje por lo regular, tienen mayor diámetro que las fibras musculares cardiacas comunes e incluyen mas cantidad de sarcoplasma.

El sarcoplasma con frecuencia tiene mayor cantidad de glucógeno.

Presenta pocas miofibrillas y por lo regular se limitan a la periferia de la fibra. Las fibras de Purkinje por último, pierden sus características específicas y por transición gradual se transforman en fibras cardíacas comunes.

El impulso se inicia en el nodo sinoauricular, que se encuentra en la desembocadura de la vena cava superior en la aurícula derecha.

Este nodo, incluye una red densa de fibras pequeñas de Purkinje. A partir de este punto, y dado que las fibras modificadas se encuentran en asociación íntima con las fibras cardíacas típicas, el impulso se disemina al nodo auriculoventricular que se encuentra en la pared interna de la aurícula derecha. El nodo auriculoventricular también incluye fibras de Purkinje, que forman una red densa entremezclada, cuyas tramas tienen gran cantidad de tejido conectivo. El nodo se continúa en un haz común, el haz auriculoventricular (haz de His), que se encuentra en la porción membranosa del tabique interventricular.

Este haz se divide en dos troncos, uno para cada ventrículo. Por último cada tronco se divide en una gran cantidad de ramificaciones que pasan a todo el ventrículo y terminan en el miocardio, sitio en donde se ponen en contacto con las fibras cardíacas comunes.

El corazón recibe sangre por las arterias coronarias, y su drenaje venoso se hace por las venas cardíacas. Las arterias se dividen en el miocardio en un plexo capilar abundante. Este plexo capilar drena en las venas cardíacas, que desembocan en la aurícula derecha por el seno coronario. Un número pequeño de venas se vacían directamente en la luz del corazón.

El sistema de conducción, tiene riego abundante por ramas finas especiales de las arterias coronarias. La red capilar en este punto es menos densa que en la musculatura cardíaca común.

La inervación cardíaca proviene del neumogástrico y de la división simpática del sistema autónomo. El neumogástrico y las fibras simpáticas tienen acción antagónica, las fibras del primero, inhiben la acción del corazón y las del segundo, la aceleran. Estas fibras forman plexos extensos, que suelen asociarse con pequeños ganglios autónomos; y terminando en los nódulos senoauricular y auriculoventricular, a lo largo del haz auriculo ventricular y en los vasos coronarios. En ellos hay terminaciones sensoriales y motoras.

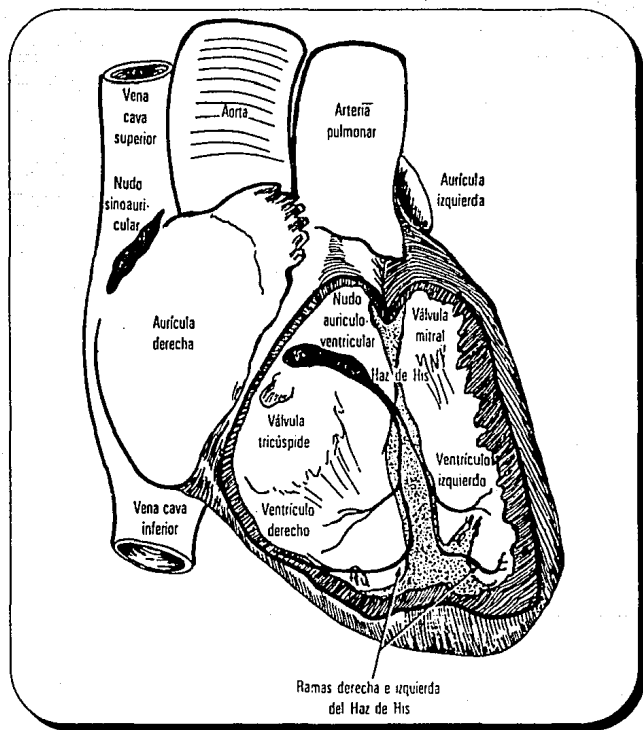


Figura 7. Esquema del corazón y del interior de los ventriculos, en donde se muestran los componentes principales del sistema de conducción.

El sistema linfático es abundante en el corazón, y se asocia íntimamente con las fibras musculares. Además de la red intramiocárdica, hay redes linfáticas entre el tejido conectivo subendocárdico y el subepicárdico.

El sistema vascular linfático, está integrado por vasos y órganos linfáticos. Los vasos linfáticos son tubos que recogen líquido tisular y por una vía indirecta o de derivación, lo vacían a la corriente sanguínea. El drenaje linfático es unidireccional y no constituye en sentido estricto un sistema de circulación. Los vasos linfáticos más pequeños o capilares linfáticos, terminan en un extremo cerrado.

En el tórax, los vasos linfáticos convergen en dos troncos principales, el gran conducto torácico y el conducto linfático derecho que es más pequeño y que desembocan en las venas de gran calibre.

Los órganos linfáticos están en el curso de los vasos linfáticos y descargan linfocitos a la linfa que pasa por ellos.

Los vasos sanguíneos que riegan la pared de los troncos linfáticos principales, en alto grado son semejantes a los vasos vasorum de los vasos sanguíneos de gran calibre. En la pared de los vasos mayores se encuentran fibras motoras y sensitivas (11).

El tejido muscular cardíaco está formado por células independientes llamadas fibras musculares cardíacas.

Estudios con microscopía electrónica (12), han demostrado que cada célula está unida a otras por medio de uniones especializadas llamadas discos intercalares, formando así láminas, haces o fascículos, estas unidades están rodeadas de tejido conectivo y de vasos sanguíneos.

Las células del miocardio son células alargadas o ramificadas, y su tamaño va de acuerdo a la edad. Tienen un núcleo oval y un contorno irregular que se dispone en el centro del citoplasma, el que está rodeado de una doble membrana con numerosos poros. Estos poros comunican el espacio nuclear con el sarcoplasma.

Gran parte del volumen del citoplasma contiene el material contráctil: las mitocondrias ocupan un 35% y el resto está ocupado por el sistema de túbulos T en un 1%, por el Reticulo Sarcoplásmico en un 0.5% y por el citosol, núcleo, etc. en un 13%.

El material contractil esta formado por dos tipos de miofilamentos, es una estructura continua subdividida por estrechas zonas del sarcoplasma que contienen las mitocondrias y los tubulos del Reticulo Sarcoplasmico (13).

De esta manera, la interposición de estos organitos subdivide al material contráctil en fasciculos longitudinales irregulares, que se ha encontrado que es una masa única de filamentos.

Las células de las aurículas difieren con las de los ventrículos (14), ya que son de menor tamaño y carecen casi por completo de Túbulo T. Una característica especial de estas células, es que presentan unos gránulos de 0.3 a 0.4 mm de diámetro, con un interior denso y homogéneo y que además se encuentran en la zona donde también esta el Golgi.

El sarcolema es una membrana celular que rodea al corazón. Distinguiéndose dos zonas a ambos lados de la unidad de la membrana. El lado interno del sarcolema, presenta estructuras no bien identificadas y que se cree intervienen en la fijación del material contractil al sarcolema, o bien en la retención de algunos cationes importantes para los procesos contractiles. La capa externa representa la cubierta celular o glicocalix.

El glicocalix está formado por residuos de azúcar de las moléculas de glicoproteínas y glicolípidos que son parte de la membrana y se ramifican a la superficie extracelular de la capa bilipídica.

El glicocalix le confiere al sarcolema muchas de sus propiedades:

- El alto contenido de ácido siálico le confiere a la superficie de todas las células una carga negativa. Este alto contenido polianiónico crea un microambiente que atrae y concentra a los cationes .
- Constituye un excelente filtro mecánico, ya que está formado por largas moléculas filamentosas que forman una malla cerrada.
- Características antigénicas a la membrana como ejemplo, el reconocimiento de histocompatibilidad.

El sarcolema presenta algunas invaginaciones, las más notable es el sistema de Tubulos T, los cuales se internan en el sarcoplasma en forma de red tridimensional, su conexión con el sarcolema, se encuentra a nivel de las líneas "Z".

El retículo sarcoplásmico, es un sistema membranoso interno de la célula que no se conecta directamente con el espacio extracelular. Tiene básicamente dos porciones, una está en relación con el sarcolema, ya sea el periférico o el de los túbulos T y la otra, es una red estrechamente relacionada con el material contráctil. En esta red, los túbulos forman una malla que se extiende en segmentos planos con un ordenamiento con respecto a la sarcomera. Las porciones sarcomerales y miofibrilares del retículo sarcoplásmico están muy interconectadas.

La porción sarcomerale del retículo sarcoplásmico, se le conoce como retículo sarcoplásmico de unión o acople. Su relación con el sarcolema, se hace generalmente por medio de sacos aplanados llamados cisternas subsarcolemales o díadas.

Su relación tan estrecha con el sarcolema, hace que esta estructura sea la más indicada para el acople excitación-contracción.

En estudios de retículo sarcoplásmico aislado, se ha encontrado que éste tiene una cantidad importante de dos proteínas, una ATPasa activada por calcio y otra llamada calsecuestrina que tiene gran capacidad para fijar calcio en la luz del retículo sarcoplásmico (15).

En presencia de ATP, la ATPasa de calcio bombea calcio desde el citoplasma hacia la luz del retículo, y puede disminuir la concentración de calcio citoplásmico, estableciendo así una concentración mil veces mayor en la luz del retículo sarcoplásmico, y puede acumularlo con gran velocidad.

La calsecuestrina, fija aproximadamente 40 iones de calcio por molécula de proteína.

La concentración de calsecuestrina en el retículo sarcoplásmico es suficiente para almacenar una cantidad importante de calcio, el que se libera con velocidad suficiente para explicar el curso temporal de la activación, en respuesta a una señal fisiológica (16).

Aproximadamente el 50% del volumen de una célula cardíaca de trabajo, está ocupado por el material contráctil. El cual está constituido fundamentalmente por dos proteínas, que forman

agregados (miofilamentos) que se alternan y superponen entre sí formando haces paralelos.

Este material contráctil recibe el nombre de miofibrillas.

La disposición de los filamentos contráctiles es:

bandas A e I, líneas Z, y sarcómeras. Los cambios que ocurren en este material contráctil durante la contracción son:

1. La distancia entre dos líneas "Z" disminuye y la sarcómera se acorta.
2. Ninguno de los filamentos cambia su longitud.
3. La banda I se acorta, la banda A no cambia su longitud, aunque la banda H tiende a desaparecer.

Las células cardíacas tienen uno o dos núcleos, colocados en el centro de la célula. En ambos polos se encuentra una zona del citoplasma donde no hay material contráctil y en el que se encuentra el aparato de Golgi, los lisosomas y otros organitos. Las mitocondrias se encargan de la producción aeróbica de energía.

El disco intercalar, es una estructura formada por la unión del sarcolema con los extremos de dos o más células cardíacas.

Visto al microscopio, el disco intercalar se ve como una estructura compleja formada por las membranas de dos o más células, un espacio intercelular y varias uniones intercelulares.

Las uniones intercelulares son de dos tipos:

1. Uniones adherentes: fascias y máculas adherentes.
2. Uniones comunicantes o nexus.

Las uniones adherentes se encuentran en las zonas transversales del disco intercalar, y las comunicantes en porciones longitudinales.

Las fascias adherentes son las más frecuentes. Aquí las membranas de ambas células, están separadas por un espacio de 20 a 30 nm ocupado por un material ligeramente electrodensó y que posiblemente actúa como una especie de cemento que une a las membranas.

De cada lado de la membrana, en el sarcoplasma, también hay un material filamentoso fino. En este material se insertan los filamentos de actina del material contráctil de cada célula. El material denso en el lado interno de la membrana posiblemente sea a-actina, la proteína que permite la unión de la actina a la membrana y que también forma la línea "Z". Esta unión es la que asegura que se transmita el esfuerzo del aparato contráctil a la membrana y de allí por las máculas adherentes a las otras células.

Las uniones comunicantes, tienen papel de conectar a las células cardíacas tanto eléctrica como metabólicamente. Lo que hace que estas estructuras tengan gran importancia en la comunicación intercelular, es que cada una de estas conexiones coincida con precisión con otra similar en la membrana interna de los conexones.

Esta comunicación se hace manteniendo una alta resistencia con el espacio extracelular. Estas estructuras están formadas por 6 a 8 subunidades de naturaleza proteica, que se disponen radicalmente alrededor del poro o canal. Estas subunidades bajo ciertas circunstancias, como por ejemplo, el aumento de calcio intracelular mayor a 10-50 mM, sufren cambios conformacionales que disminuyen el diámetro del canal y en consecuencia la comunicación entre las células que une. Estos canaliculos que unen los citoplasmas de las células permiten el paso no solo de iones sino de moléculas pequeñas.

La conexión eléctrica entre células cardíacas siempre va acompañada de la existencia de "nexus" entre ellas (17).

Cuando el tejido cardíaco se lesiona, las células indemnes se desacoplan eléctricamente del tejido lesionado. Este fenómeno que evita la despolarización de todo tejido cardíaco a causa de una lesión pequeña se llama "sellado eléctrico"(18).

La contracción de las células musculares, se realiza por la interacción de dos tipos de filamentos conectados paralelamente al eje longitudinal de las fibras.

Estos filamentos están formados por dos tipos principales de proteínas llamadas: miosina (M) y actina (A).

La interacción entre estos filamentos, consiste en la formación y ruptura de puentes cruzados de manera cíclica y repetitiva, dando como resultado el deslizamiento relativo de los filamentos con

el consecuente acortamiento de las fibras y su relajación al final del proceso de contracción (19). Las fibras al contraerse, necesitan un aporte de energía proporcionado por la hidrólisis de ATP catalizada por la ATPasa de miosina y activada por la actina (20). De este proceso de interacción ATP-miosina-actina, resulta la transformación de energía química en energía mecánica.

Las proteínas contráctiles poseen un alto contenido de una estructura secundaria especial llamada alfa-hélice, la cual es una estructura tridimensional en la que la cadena proteica se enrolla.

Los enlaces químicos que le dan estabilidad son los puentes de hidrógeno, los grupos -NH y el =O de la unión peptídica de la cadena. Los radicales de los aminoácidos quedan al exterior de la estructura lo que les permite interactuar con otros grupos de otras proteínas.

Este tipo de estructura, confiere una mayor rigidez a la cadena proteica ya que además de los enlaces covalentes peptídicos formados entre los aminoácidos, existen numerosos enlaces de hidrógeno que aunque de débil energía, el número tan elevado de éstos da por resultado una estructura estable.

Los filamentos gruesos se encuentran orientados en paralelo al eje longitudinal de célula. La principal proteína que la forma es la miosina. Esta posee una zona larga de 135 nm, formada por dos cadenas de alfa-hélice superenrolladas y una zona de 10 nm de forma globular, que es la cabeza de la miosina y que sobresalen de la superficie del filamento.

Las colas de la miosina se asocian entre sí formando el cuerpo del filamento de 14 nm.

La zona central del filamento grueso de unos 500 nm de largo, que constituye la quinta parte del filamento contiene otro tipo de proteínas además de la miosina.

La miosina es la principal proteína del filamento grueso, su longitud es de 150-160 nm, en uno de sus extremos posee una estructura globular conocida como cabeza de la miosina.

No es soluble en soluciones acuosas de baja fuerza iónica. Su peso molecular es de 460,000 a 470,000 Da.

Composición:

- 2 cabezas pesadas
- 4 cabezas ligeras - 2 DTNB (LC2)
- 2 alcalinas - A1 (LC1)
- A2 (LC2)

LC1 y LC2 son dos cadenas de la miosina esenciales, ya que al extraerse a pH alcalino, la miosina pierde su actividad de ATPasa.

La tripsina rompe a la molécula en una zona casi central de la parte filamentosa, y de ahí se obtiene el LMMC (meromiosina ligera) y HMM (meromiosina pesada), La HMM contiene las cabezas de la miosina y se denomina subfragmento 1 (SF1) y toda la cadena filamentosa SF2 + SF3. La miosina posee actividad enzimática de ATPasa dependiente de ciertos cationes como son potasio, magnesio o calcio. La actividad ATPasa reside en las cabezas globulares.

En la miosina existen unas 40 cisteínas con diferente reactividad a los grupos bloqueadores de los grupos -SH y se han dividido en dos -SH1 y SH2. Estos últimos son necesarios para mantener la actividad enzimática normal de la miosina.

Los filamentos delgados se encuentran unidos a las líneas Z de los sarcómeros .

Las proteínas que forman parte de estos filamentos son tres: actina (A), tropomiosina (Tm) y troponina (Tn).

Por medio de microscopía electrónica, se ha encontrado que los filamentos poseen una estructura formada por dos hileras, de monómeros de actina que se enrollan una sobre la otra. Cercano al surco que forman estas dos hileras, se encuentra unida la tropomiosina que es una proteína fibrilar alargada y que se superpone a siete monómeros de actina de una hilera. Unida a la Tm y a un monómero de la actina se halla la troponina.

La actina tiene una masa molecular de 42,000 a 46,000 Dalton, de forma globular, puede existir en dos formas: AG (globular) en forma de monómero aislado y AF (filamentosa) en el músculo estriado.

En la figura 8, se muestran las proteínas que constituyen los filamentos delgados.

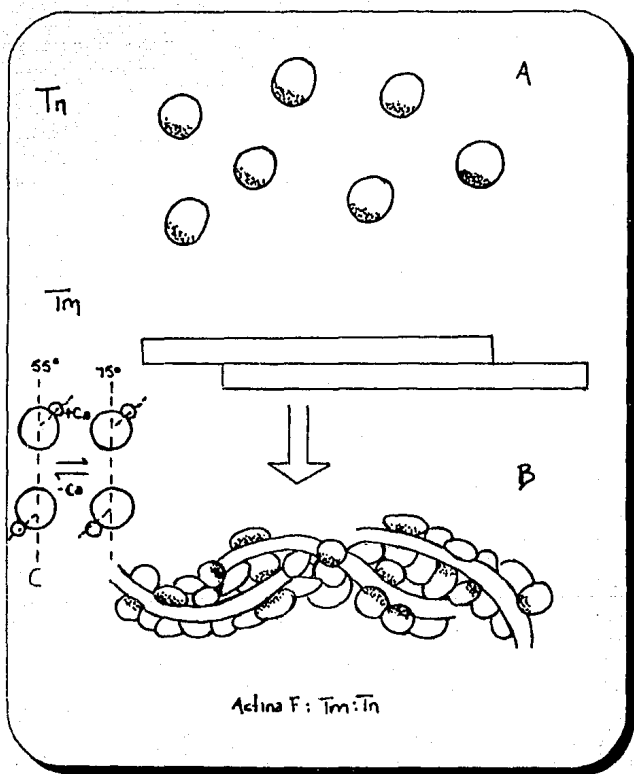


Figura 8. Filamentos delgado: a) proteínas componentes del filamento delgado A, T_m , T_n . b) filamento delgado autorregulado. c) posición relativa de la T_m en el filamento delgado en estado relajado (-Ca) y contraído (+ Ca).

A semejanza de las moléculas de miosina que están orientadas en sentidos opuestos a partir de la línea M en los filamentos gruesos, los filamentos delgados deben poseer una orientación en sentidos opuestos a partir de la línea Z que separa dos sarcómeros, dando así una orientación polarizada a los sarcómeros.

Los filamentos delgados de actina F poseen gran afinidad por la miosina y por los fragmentos HMM y S1, lo que muestra que es la parte globular de las cabezas de la miosina la que se une a la actina. Esta unión específica sirve como técnica de reconocimiento de filamentos de actina en cualquier tipo de células, ya que al unirse la miosina y sus fragmentos que contengan las cabezas se obtienen los llamados filamentos decorados con aspecto de espiga de trigo.

La zona de la miosina que se une a la actina, es una zona cercana a dos de los grupos - SH esenciales.

Al filamento delgado que contiene Actina-Tm-Tn se le denomina autorregulado ya que posee diferentes configuraciones y propiedades dependiendo de las concentraciones de calcio en el medio.

Por difracción de rayos X, se demostró que al aumentar la concentración de calcio sobre la Tm, se mueve 1.5 nm, hacia el interior del surco de la hélice de la actina-F (21).

La energía necesaria para el movimiento de la Tm proviene de la unión de iones calcio sobre la Tn-C, lo que produce un cambio de forma en esta proteína que se transmite hasta Tm.

Si el ángulo que se forma con la unión Tm-Actina-F es de 55° con una concentración de calcio libre, la célula se encuentra en reposo, y si es de 75° con calcio, se encuentra en estado de contracción.

Se han propuesto dos tipos de regulación de la interacción de las cabezas de miosina con la actina en los filamentos autorregulados por la tropomiosina:

1. La Tm tapa cada monómero de actina, durante el estado de relajación muscular, el sitio donde la miosina interactúa sobre la actina-F en presencia de calcio formando un ángulo azimutal, muy semejante al que forman la actina F y la Tm en estado de reposo.

2. El movimiento lateral de la Tm sobre el filamento delgado al aumentar el calcio libre, induce cambios estructurales en la actina que controlan la interacción de las cabezas de la miosina con la actina. En este modelo no se destapa la zona de interacción, sino que la actina se modifica en su estado de baja afinidad donde no hay interacción a un estado de alta afinidad donde la miosina y la actina se unen (22).

Las proteínas que forman los filamentos gruesos y delgados son; la actina y la miosina respectivamente, estas dos al interactuar aceleran la hidrólisis del ATP cuya energía química es utilizada en el musculo y traducida en energía mecánica.

Sin embargo para que los músculos puedan estar en los dos estados diferentes; de reposo y contracción y pasar de uno a otro estado, los filamentos delgados poseen proteínas reguladoras; la troponina y la tropomiosina.

La tropomiosina, Tm, representa el 11% del peso total de las proteínas contráctiles del músculo. Su masa molecular es de 70,000 daltons y está formada por dos cadenas polipeptídicas de tipo alfa-hélice, su longitud es de 41 nm.

Las dos cadenas forman una estructura de cable superenrollado y presentan cristales rómicos cuando se precipita con magnesio o con calcio.

Una hilera de moléculas de tropomiosina, se asocia con cada una de las dos hileras de perlas de la actina-F en la zona cercana al surco.

Cada tropomiosina está en contacto con cada siete monómeros de la actina-F y la unión no es covalente.

La Tm se encuentra en los filamentos delgados de todos los tipos de células musculares.

La adición de la Tm a los filamentos de actina-F, aumentan la rigidez y parece que se forman así filamentos mas regulables y de longitud mas uniforme.

La Tm transmite cooperatividad a la actina aún en ausencia de Tn.

La Tm inhibe la actividad de ATPasa de la actomiosina en un 60% en presencia de ATP y cloruro de magnesio.

Al añadir la subunidad inhibidora de la Tn (Tn-I), la inhibición de la actividad ATPásica es total, (23).

La troponina, Tn, es otro compuesto de los filamentos delgados con características reguladoras y le da al sistema su sensibilidad por el calcio.

Fue aislada por Ebashi en 1968. En 1971-1972 Greaser y Gergel (24, 25) separaron a la Tn en tres subunidades diferentes:

1. Tn-T ó subunidad Tn que une a la Tm.
2. Tn-C ó subunidad que liga al calcio.
3. Tn-I ó subunidad inhibidora.

Son diferentes en composición, propiedades y función. La unión entre las tres subunidades no es covalente, y se requieren las tres para dar sensibilidad al calcio y para tener la característica de regular las interacciones miosina-actina.

La unión sobre la Tm es por el extremo terminal, y así la Tn-T une al complejo, Actina-F-Tm, su función es la de fijar a las otras dos subunidades al complejo actina-F-Tm

La Tn-I interactúa con la actina-F e impide la unión de las cabezas de miosina sobre la actina-F, De esta manera, se impide el efecto activador de la actina-F sobre la actividad ATPasica de la miosina. El efecto inhibitorio es máximo cuando se alcanza la relación actina-Tm/Tn-I de siete. De las tres subunidades de la Tn, la Tn-C es la única que se liga al ión calcio.

Hay seis sitios de unión para cationes divalentes, dos son exclusivos para el magnesio, otros dos para el calcio y se les llama sitios de baja afinidad. Los otros dos son llamados de alta afinidad y pueden ligar de forma competitiva los cationes magnesio y calcio.

La afinidad de la Tn-C por los iones calcio se modifica dependiendo de la interacción de la Tn-I. La actomiosina con la Actina-F, autorregulan aumentando la actividad ATPasa pero la máxima activación se alcanza cuando los sitios de calcio están ocupados en la Tn-C, indicando así, que la sensibilidad al calcio de la actividad ATPasica activada por los filamentos delgados, estaría regulada por los sitios de baja afinidad por el calcio.

Las interacciones de las diferentes proteínas que forman el filamento delgado, cambian la propiedad de asociación con las proteínas adyacentes, modificando la actividad ATPasa y la afinidad por el calcio (26).

5. Fisiología del Corazón.

El corazón está formado por tres tipos principales de músculo cardíaco:

- 1) Músculo auricular.
- 2) Músculo ventricular.
- 3) Fibras musculares excitatorias y de conducción especializadas.

Los tipos auricular y ventricular del músculo se contraen de manera muy semejante a lo que ocurre con el músculo esquelético, salvo que la duración de la contracción, es de mayor contracción. Con respecto a las fibras excitadoras y de conducción especializadas, se contraen solo débilmente porque contienen pocas fibras contráctiles; esto se debe a causa de sus propiedades rítmicas y a la rapidez de su conducción, que brindan un sistema excitador al corazón y un sistema transmisor para la conducción rápida de la señal excitadora cardíaca por todo el órgano.

La figura 9, ilustra el corte típico del músculo cardíaco que muestra la disposición de las fibras musculares en forma de red, las cuales se dividen, se recombinan y se difunden en todas direcciones. Por lo que el músculo cardíaco es estriado.

Además, tiene miofibrillas que contienen filamentos de actina y miosina que se interdigitan y se deslizan unos sobre otros durante el proceso de contracción.

Dada la índole sincitial del músculo cardíaco, la estimulación de cualquier fibra muscular auricular aislada hace que el potencial de acción se distribuya por toda la masa muscular auricular. Análogamente, la estimulación de una fibra ventricular aislada produce excitación de toda la masa muscular ventricular. Si el haz A-V está intacto, el potencial de acción pasa también desde las aurículas a los ventrículos. A este efecto se le conoce como el principio "del todo o nada".

En el músculo cardíaco, las fibras musculares están conectadas unas con otras, por lo que este principio se aplica a todo el sincitio funcional, mas que a fibras musculares aisladas (27).

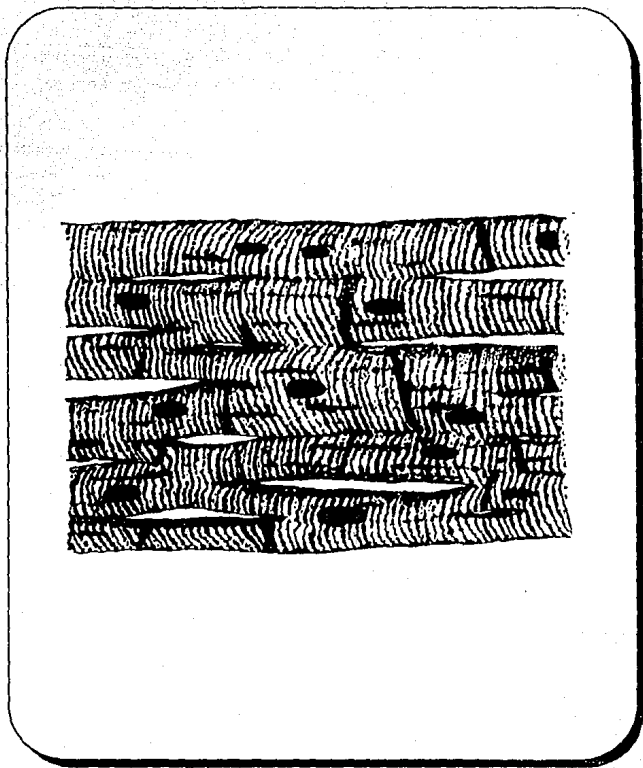


Figura 9. *Interconexión sincital del músculo cardíaco.*

El Músculo Cardíaco como Sincitio Funcional

Las zonas sombreadas que cruzan las fibras del músculo cardíaco en la figura 9, que forman líneas angulares, reciben el nombre de discos intercalares.

Las fibras del músculo cardíaco, están formadas por muchas células musculares conectadas en serie entre sí. No obstante, la resistencia eléctrica a través del disco intercalado es sólo un cuatrocientosavo de la resistencia a través de la membrana externa de la fibra muscular cardíaca, porque las membranas celulares se funden entre sí para formar uniones firmes que permiten la difusión casi libre de iones. En consecuencia, desde el punto de vista funcional, los iones fluyen con relativa facilidad siguiendo el eje de las fibras musculares cardíacas, de manera que los potenciales de acción pasan de una célula muscular cardíaca a otra y atraviesan más allá de los discos intercalares sin ninguna dificultad. Por lo tanto, el músculo cardíaco es un sincitio, en el cual las células musculares cardíacas están tan estrechamente unidas que cuando una es excitada, el potencial de acción se difunde lateralmente a todo pasando de célula a célula a través de interconexiones en forma de red.

El corazón está constituido principalmente por dos sincitios funcionales separados: el sincitio auricular y el sincitio ventricular. Estos se hallan separados uno del otro, por el tejido fibroso que rodea los anillos valvulares, pero un potencial de acción puede ser conducido desde el sincitio auricular al ventricular por vía de un sistema especializado conductor que se conoce como el haz A-V.

Esta división de la masa muscular del corazón en dos sincitios funcionales, permite que las aurículas se contraigan un poco antes de la contracción ventricular, lo que tiene importancia para la eficacia del bombeo cardíaco.

Generalmente se describen cuatro propiedades fisiológicas del músculo cardíaco:

- Automatismo o propiedad cronotrópica.
- Excitabilidad o propiedad batmotrópica.
- Conductibilidad o propiedad dromotrópica.
- Contractilidad o propiedad inotrópica.

El automatismo o propiedad cronotrópica, también denominada ritmicidad, es la propiedad del corazón de iniciar su propio impulso. Normalmente, dicho impulso nace en el nódulo sinoauricular o marcapaso normal. En casos anormales, puede originarse en el nódulo auriculoventricular o en el haz de His (tejido de la unión o trocular), en las ramas del mismo o en todo el sistema de conducción incluyendo las células automáticas de las aurículas (haces internodales). Todos los marcapasos que no sean el nódulo sinoauricular, se denominan marcapasos ectópicos y normalmente son latentes.

Existe una jerarquía funcional en esos marcapasos, en el sentido de que la frecuencia de producción de impulsos desciende de arriba hacia abajo y siempre el marcapaso real, es el que se descarga más rápidamente. En el caso de que el nódulo sinoauricular no funcione, el impulso nace más abajo, en el tejido de la unión como el nódulo auriculoventricular, a una frecuencia menor (mayor que la correspondiente a marcapasos más inferiores)

La excitabilidad o propiedad batmotrópica, también llamada irritabilidad, es la propiedad cardíaca de responder a un estímulo. Se mide generalmente por la potencia del estímulo necesario para excitar al corazón, esto es, el umbral.

1. Periodo refractario. La excitabilidad cardíaca no es igual en todos los momentos de la actividad del corazón. Durante la sístole no hay respuesta a ningún estímulo, no importa su intensidad, y esto constituye el periodo refractario absoluto de unos 0.25 segundos. Luego al comienzo de la diástole, la excitabilidad está disminuida, necesitándose un estímulo mayor que el habitual para provocar una respuesta, lo que corresponde al periodo refractario relativo, después se recupera completamente, dando lugar al tiempo de recuperación total.

Con el nombre de período refractario efectivo o funcional, se designa el tiempo requerido para que el miocardio se restablezca lo suficiente, para responder y transmitir una onda propagada a una distancia medible. Comprende el período refractario absoluto y la primera porción del período refractario relativo.

2. Potenciales de acción.

Fibras Contráctiles. Si se coloca un microelectrodo dentro de una fibra cardíaca y otro electrodo por fuera de ella, puede registrarse el potencial de transmembra o de membrana.

Se observa entonces que durante la diástole, el interior de la célula miocárdica es negativo con respecto al exterior, aproximadamente de -90 milivolts, y se dice que la membrana celular está polarizada; esta diferencia de potencial se denomina potencial de reposo. Cuando se estimula la fibra miocárdica (excitación ó activación) se produce el potencial de acción que comprende cuatro fases y que se muestran en la figura 10.

Estas fases son:

- a) La fase cero, ocurre al comienzo de la sístole en el que el potencial se reduce a un nivel crítico, el potencial umbral. Es de alrededor de -70 milivolts, a partir del cual se produce una rápida inversión del potencial y el interior de la célula se vuelve electropositivo con respecto al exterior, aproximadamente de +30 milivolts, lo que se designa como un proceso de despolarización de la membrana.
- b) Se produce luego una vuelta al estado primitivo o repolarización que comienza con una fase (fase de repolarización rápida temprana), muy corta con ligera caída del potencial.
- c) La fase 2, de repolarización lenta o meseta, con poco cambio de potencial.
- d) La fase 3, de repolarización rápida restablece el potencial de transmembra.
- e) La fase 4, corresponde a la diástole, en que se ha recuperado el potencial de reposo.

Debe señalarse que el período refractario absoluto corresponde a las fases 0, 1, 2, y primera parte de la fase 3, hasta un potencial de -50 milivolts, mientras que la última parte de la fase de 3 corresponde al período refractario relativo. Terminando un poco antes el período refractario efectivo en alrededor de -60 milivolts.

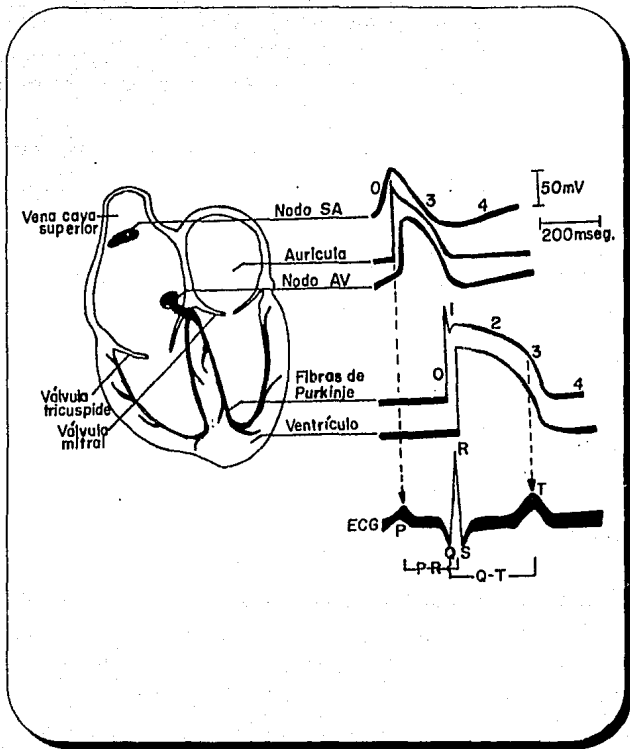


Figura 10. Representación esquemática del corazón y de la actividad cardíaca normal.

Figura 10. Los registros de microelectrodos intracelulares se muestran aquí para los cinco tipos celulares principales, junto con un ECG registrado desde la superficie del cuerpo.

El potencial de acción cardíaco está constituido por cuatro fases, que se muestran mejor en el potencial de acción de fibras de Purkinje: fase 0= fase ascendente, fase 1=repolarización rápida temprana, fase 2= meseta, fase 3= repolarización hacia el potencial diastólico. Los potenciales de acción están separados por la fase 4, que es el potencial diastólico el cual es estable en las células no marcapaso como las fibras de aurículas y ventrículos. En las células marcapaso, la membrana se despolariza en forma espontánea durante la fase cuatro, produciéndose la despolarización más rápida en el nodo sinoauricular, una velocidad intermedia en el nodo aurículo- ventricular y la más lenta en las fibras de Purkinje.

Los nodos sinoauricular y aurículo ventricular tienen potenciales de reposo relativamente menos negativos, fases ascendentes más lentas, amplitudes más pequeñas y despolarizaciones de la fase 4 más rápidas que otras células cardíacas. Ya que el nodo sinoauricular es el marcapaso más veloz, reacomoda a las células marcapaso latentes en el nodo aurículoventricular y en el sistema y el sistema de Purkinje antes que ellas alcancen el umbral. El ECG mostrado aquí es la manifestación en la superficie corporal de las ondas de despolarización y repolarización del corazón. La onda P refleja la activación auricular; el complejo QRS refleja la activación ventricular, y la onda T coincide con la repolarización ventricular. Por lo tanto, el intervalo P-R es una medida del tiempo de conducción auriculoventricular y el intervalo Q-T refleja la duración del potencial de acción de los ventrículos (28).

Estos cambios de potencial obedecen a movimientos iónicos a través de la membrana celular. Debido a que existe un transporte activo de sodio hacia afuera y de potasio hacia adentro de la célula, denominado bomba de sodio / potasio, da como resultado una acumulación de catión potasio intracelular y del catión sodio extracelular. El potencial de reposo que es negativo, se debe a la impermeabilidad relativa de la membrana al catión sodio; mientras que el catión potasio puede salir de la célula, siguiendo su gradiente lo que origina dicho potencial negativo en su interior.

Si la célula se llega a despolarizar un poco por influencia externa, por estímulo eléctrico o por un potencial propagado de otro fibra cardíaca hasta llegar al umbral de -70 milivolts, la membrana se hace permeable al catión sodio, abriéndose la compuerta para el sodio el que penetra rápidamente, siguiendo su gradiente.

El sodio está en una mayor concentración en el líquido extracelular que en el líquido intracelular, de tal manera que alcanza una proporción considerable dentro de la célula y el potencial se invierte (fase 0 del potencial de acción) o sea la despolarización. Luego se produce una salida de potasio por aumento de la permeabilidad de la membrana, que contrarresta la entrada del soque se interrumpe por disminución de la permeabilidad al mismo, cerrándose la compuerta para el sodio, lo que constituye la inactivación.

Esta salida de potasio inicia y continúa la repolarización (fase 1, fase 2 y fase 3). Por su parte, la bomba de sodio expulsa al sodio y hace entrar potasio (fase 4) para restablecer las condiciones iónicas iniciales.

El mecanismo por el cual la bomba de sodio/potasio obtiene su energía, es por desdoblamiento del ATP en ADP, por acción de la enzima ATPasa dependiente de sodio y de potasio de la membrana. La membrana mantiene una concentración desigual de dichos cationes en ambos lados de la misma, y así da lugar a los gradientes citados.

Durante la fase 2, de la repolarización o meseta, se produce una corriente lenta del catión calcio hacia adentro de la membrana. Esto es importante para el acoplamiento excitación-contracción, ya que esta entrada de calcio o apertura del canal de calcio, tiende a contrarrestar la salida de potasio y contribuye en parte, a la meseta (fase 2) del potencial de acción. Por otra

parte, el período refractario del miocardio se debe a que en la sístole, el voltaje del interior de la célula no se ha vuelto lo suficientemente negativo como para iniciar o propagar un potencial de acción; siendo este el período refractario absoluto. Mientras que cuando el potencial de la célula se vuelve más negativo al final de la fase 3, lo es lo suficiente como para que un estímulo potente pueda provocar una respuesta o despolarización no totalmente propagada, período refractario relativo.

Lo descrito hasta este punto, solamente se refiere a fibras miocárdicas no automáticas, como son las de las aurículas, las de los ventrículos y de algunas fibras de Purkinje. Existen fibras denominadas automáticas o marcapasos, como son, el nodo sinoauricular, algunas fibras auriculares (haces internodales) con tejido tipo Purkinje, el nódulo auriculoventricular, el haz de His y sus ramas, y la red de Purkinje. Estas fibras se caracterizan en que una vez alcanzada la repolarización total, fase 4 o potencial diastólico máximo, se produce un proceso de lenta despolarización espontánea, que al alcanzar el umbral de -70 milivolts, se lleva a cabo la descarga del potencial de acción.

A esta despolarización diastólica o prepotencial se debe el automatismo y ritmicidad del marcapaso.

Este fenómeno obedece a una disminución de la permeabilidad de la membrana al potasio, de manera que predomina la corriente de entrada del sodio mientras que el mecanismo de la bomba de sodio es inhibido, lo que permite la entrada del sodio.

La conductibilidad o propiedad dromotrópica, es la facultad del miocardio de transmitir el impulso eléctrico. Normalmente dicho impulso u onda de excitación nace en el nódulo sinoauricular, se propaga a las aurículas y haces internodales, llega al nódulo auriculoventricular, recorre entonces el haz de His y por sus ramas, pasa a las fibras de Purkinje para propagarse así a la musculatura de los ventrículos. Aunque la conductibilidad es una propiedad de todas las fibras miocárdicas, es más importante en el sistema de conducción y especialmente en el tejido de Purkinje (haz de His, sus ramas y la red de Purkinje) para propagarse a la musculatura de los ventrículos. Dicha propagación se lleva a cabo por el tejido especializado de conducción auricular, formado por los llamados haces internodales, que constituyen vías preferenciales de conducción.

En todos los casos, la despolarización genera una corriente eléctrica que dada la escasa resistencia de los discos intercalares, fluye a las zonas adyacentes y reduce su potencial negativo y cuando alcanza el umbral, se produce la despolarización y la aparición de potenciales de acción propagados.

La velocidad de propagación del potencial a las fibras adyacentes, esto es, la conducción del impulso, depende de la velocidad de despolarización (29).

La figura 11, muestra un esquema representativo del sistema específico de conducción.

En el corazón hay dos tipos principales de fibras miocárdicas:

1. Aquellas de las que depende la contracción miocárdica, tanto auricular como ventricular. Son las fibras musculares banales, auriculares y ventriculares no específicas. Ellas constituyen las paredes auriculares y ventriculares.
2. Aquellas de las que depende la conducción de los estímulos eléctricos. Son las llamadas fibras específicas de conducción.

Los dos tipos de fibras poseen las propiedades de conducción y de contracción, sin embargo las primeras son esencialmente contráctiles y secundariamente conductoras, mientras que las segundas son esencialmente conductoras y poco contráctiles, (30).

La contractibilidad o propiedad inotrópica del corazón, es la facultad del miocardio de responder a un estímulo contrayéndose, esto es, desarrollando fuerza o tensión.

Es la propiedad que muestra la actividad mas evidente, y resume la función del corazón de servir como una bomba.

La contracción, es la capacidad del músculo cardiaco de transformar energía química en fuerza contractil.

En el proceso de acoplamiento excitación-contracción en el músculo cardiaco, el retículo sarcoplásmico funciona como la principal fuente de calcio activador (31). Para que se lleve a cabo la contracción, primero se tiene que liberar calcio, el cual da lugar a una interacción entre los miofilamentos gruesos (formados por la proteína miosina) y delgados (formados principalmente por actina) para producir un acortamiento.

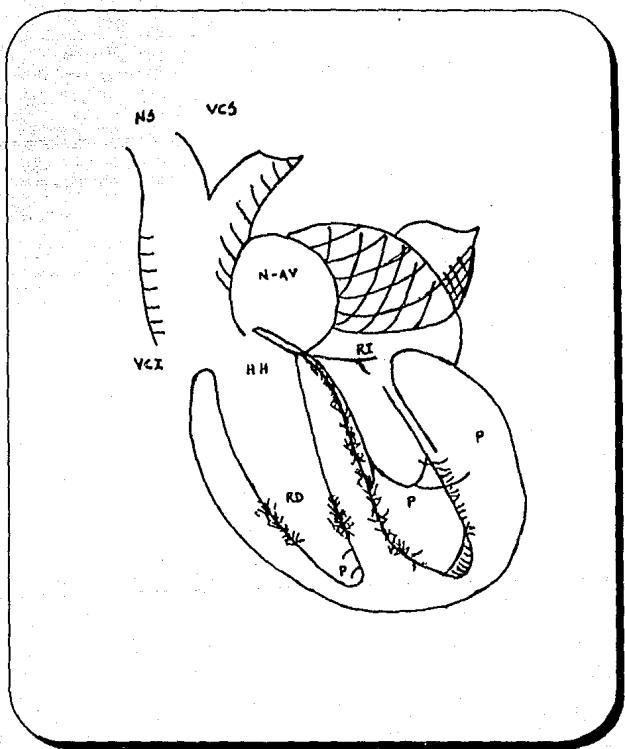


Figura 11. Esquema del Sistema Específico de Conducción.

VCS: vena cava superior, VCI: vena cava inferior, NS: nodo sinusal, HH: Haz de His.
 N-AV: nodo aurículo-ventricular, RI: rama izquierda, RD: rama derecha, P: Purkinje.

En ausencia de Mg-ATP, la miosina y la actina tienen una alta afinidad, la una por la otra, pero en el filamento delgado existen otras proteínas que impiden la interacción entre ellas, que son las llamadas proteínas reguladoras Tm y Tn (32).

En la célula en reposo, el complejo Tm-Tn, impide que la miosina interactúe con la actina y por lo tanto, impide la contracción. La naturaleza de esta inhibición no es clara, y la explicación más simple se apoya en estudios de difracción de rayos-X, en que la Tm bloquea físicamente el acceso de la miosina a la actina (33, 34).

En la contracción, la liberación de calcio produce que haya aumento del calcio intracelular y luego se fije a la Tn, la cual tiene tres sitios fijadores de calcio, dos de alta afinidad no específicos para calcio y uno de baja afinidad específico para calcio.

Cuando el sitio de baja afinidad es saturado con iones calcio, la tropomiosina se mueve dejando libertad para la interacción miosina y actina, por lo que en presencia de calcio, la célula muscular puede contraerse. De esta forma, el calcio es importante en el control de este proceso ya que en concentraciones pequeñas y en concentraciones umbrales de calcio, se genera la máxima fuerza de contracción (35).

La concentración de calcio que produce un 50% de la máxima fuerza, es muy similar a la necesaria para saturar la mitad de los sitios de Tn que fijan calcio en forma específica.

Esto concuerda con las propiedades fijadoras de calcio de las proteínas aisladas y la producción de fuerza por las miofibrillas (36).

Sin embargo, existen otras sustancias en la célula que pueden producir cambios importantes en el estado contractil de la miofibrilla, como por ejemplo: magnesio, magnesio-ATP; e iones hidronio. No se han encontrado mecanismos que expliquen la cinética de los cambios en la fuerza de contracción por lo que se considera al calcio como la señal fisiológica que determina la contracción.

La figura 12, muestra el mecanismo de acción del calcio en la célula cardíaca.

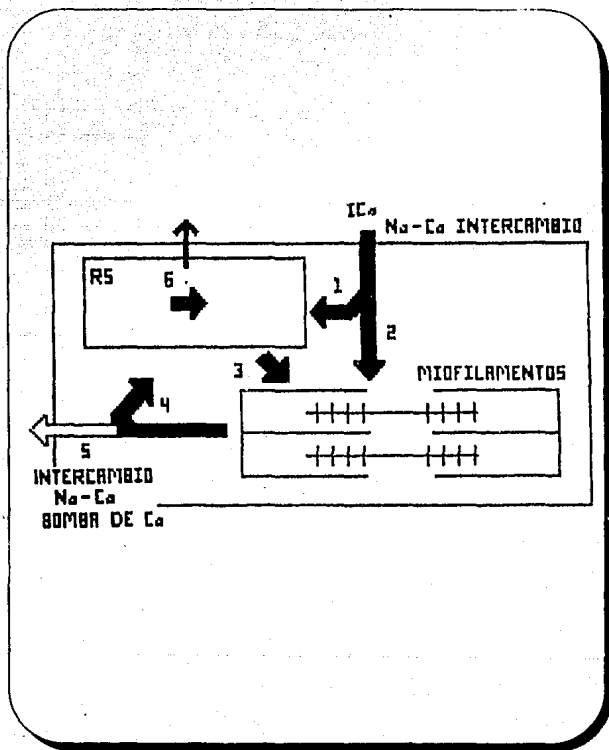


Figura 12. Mecanismo de acción del calcio en el ciclo excitación-contracción de la célula cardíaca. (37, 38, 39).

En un potencial de acción suceden dos eventos:

I. El calcio entra a la célula, la mayor parte es recapturado por el retículo sarcoplásmico y (1), una pequeña parte activa la interacción de las proteínas contráctiles aunque no muy eficientemente (2).

II. De alguna manera la activación del sistema longitudinal induce la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, ya sea por medio del mecanismo de liberación inducida por calcio o por la liberación inducida por la despolarización. Esta fracción de calcio proveniente del retículo sarcoplásmico, sí es capaz de activar la liberación de la mayor parte de las proteínas contráctiles y dar lugar a la contracción. (3).

La mayor parte del calcio es recapturado por el retículo sarcoplásmico (4).

La fracción restante es eliminada por medio del intercambiador sodio/calcio y la bomba de calcio del sistema longitudinal (5).

En este modelo se ve que existe un sitio de recaptura y otro de liberación en el retículo sarcoplásmico por lo que el factor determinante de la fuerza de contracción en el momento de la excitación eléctrica es la concentración de calcio en el sitio de liberación, el cual también regula el inicio y el fin del ciclo de contracción.

El músculo cardíaco empieza a contraerse unas pocas milésimas de segundo después de que se inicia el potencial de acción, y continúa contraído unas milésimas de segundo después de que dicho potencial de acción terminó. Por lo tanto, la duración de la contracción del músculo cardíaco es función del potencial de acción, aproximadamente de 0.2 segundos en el músculo auricular y 0.3 segundos en el músculo ventricular.

Cuando la frecuencia cardíaca aumenta, la duración de cada ciclo cardíaco total disminuye, esto incluye tanto a la fase de contracción como a la de relajación.

La duración del potencial de acción y del periodo de contracción (sístole) también disminuye, pero no en proporción de lo que ocurre con la fase de relajación (diástole). Con un ritmo normal de 72 latidos por minuto, el periodo de contracción es de aproximadamente de 0.4 segundos de todo el ciclo. Con una frecuencia cardíaca triple de la normal este periodo es de aproximadamente 0.65 segundos de todo el ciclo.

Esto significa que el corazón en ciertas condiciones, no se relaja lo suficiente como para permitir un llenado completo de las cavidades cardíacas antes que tenga lugar la contracción siguiente, este ciclo es mostrado en la figura 13.

Durante la sístole ventricular, se acumulan grandes volúmenes de sangre en las aurículas por estar cerradas las válvulas A-V. En consecuencia, tan pronto termina la sístole y las presiones ventriculares caen nuevamente a sus valores diastólicos bajos, las presiones altas en las aurículas abren de inmediato las válvulas A-V y permiten que entre rápidamente la sangre de los ventrículos, siendo éste el periodo de llenado rápido en los ventrículos. Las presiones auriculares caen hasta una fracción de milímetro de las presiones ventriculares, porque las aberturas normales de las válvulas A-V son tan grandes que prácticamente no ofrecen resistencia al curso de la sangre. El periodo de llenado rápido dura aproximadamente, el primer tercio de la diástole. Durante el segundo tercio de la diástole, normalmente solo penetra una pequeña cantidad de sangre en los ventrículos; ésta es sangre que continúa vaciándose en las aurículas procedentes de las venas, y que atravesando las aurículas, va directamente a los ventrículos. Este segundo tercio de la diástole, cuando la penetración de sangre en los ventrículos casi se ha interrumpido recibe el nombre de diastasis.

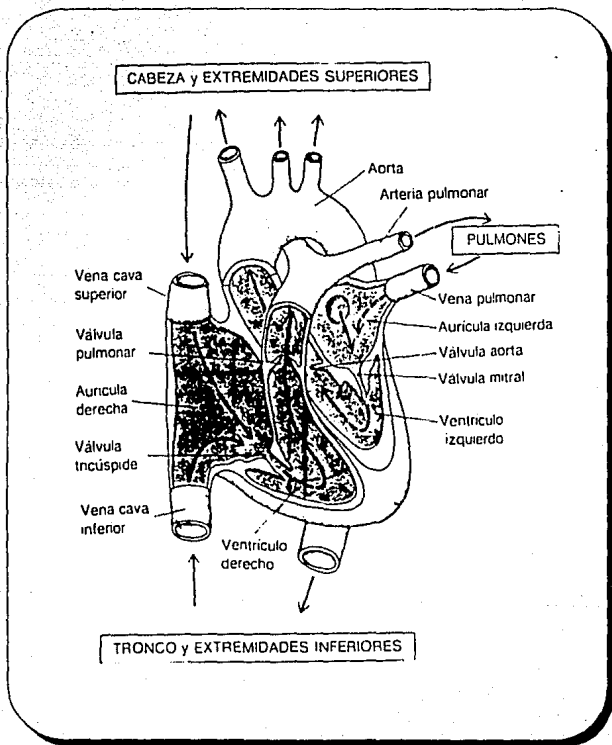


Figura 13. *Ciclo cardiaco.*

En la figura 13, se ilustra la estructura física del corazón y el paso del flujo de sangre a través del mismo. También se ve que en realidad está constituido por cuatro bombas separadas: dos bombas cebantes, las aurículas y dos bombas de potencia, los ventrículos.

El período que va desde el final de una contracción cardíaca hasta el final de la contracción siguiente se denomina ciclo cardíaco.

Cada ciclo se inicia por la generación espontánea de un potencial de acción en el nodo S-A. Este nodo se halla localizado en la pared posterior de la aurícula derecha, cerca de la abertura de la vena cava superior, el potencial de acción viaja rápidamente por ambas aurículas, y desde ahí, a través del haz A-V, hacia los ventrículos. Sin embargo, debido a una disposición especial de sistema de conducción desde las aurículas a los ventrículos, hay un retraso de más de 1/10 de segundo entre el paso del impulso cardíaco a través de las aurículas y luego a través de los ventrículos, con lo cual impulsan sangre hacia los ventrículos antes de producirse la contracción ventricular enérgica. Así, las aurículas actúan como bombas de cebamiento para los ventrículos, y éstos luego proporcionan la fuerza mayor para desplazar la sangre por todo el sistema vascular.

Durante el último tercio de la diástole las aurículas se contraen y proporcionan un impulso adicional para penetrar sangre en los ventrículos; le corresponde aproximadamente de un 20 a un 30% del llenado de los ventrículos durante cada ciclo cardíaco.

Inmediatamente después de iniciarse la contracción ventricular, aumenta bruscamente la presión dentro de los ventrículos cerrándose las válvulas A-V. Se necesitan de 0.02 a 0.03 segundos adicionales para que el ventrículo alcance una presión que abra las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) contra las presiones existentes en la aorta y la arteria pulmonar.

En consecuencia, durante este tiempo hay contracción de los ventrículos sin vaciamiento. Este es el denominado periodo de contracción isométrica, esto significa que la tensión va aumentando en el músculo pero no se produce acortamiento de las fibras musculares.

Cuando la presión en el ventrículo izquierdo sube ligeramente por encima de 80 torricellis y la presión del ventrículo derecho ligeramente por encima de 8 torricellis, estas presiones ventriculares abren las válvulas semilunares. Inmediatamente empieza a salir sangre de los ventrículos, y cerca del 70% del vaciamiento ocurre durante el primer tercio del periodo de eyección y el 30% restante durante los dos tercios siguientes.

Por lo tanto, el primer tercio se le conoce como periodo de eyección rápida y los dos tercios finales como periodo de eyección lenta.

Al término de la sístole empieza bruscamente la relajación ventricular, permitiendo entonces que las presiones intraventriculares caigan con rapidez. Las presiones elevadas en las grandes arterias impulsan inmediatamente sangre en sentido retrógrado hacia los ventrículos, lo cual hace que se cierren las válvulas aórtica y pulmonar con un chasquido. Durante otros 0.03 a 0.06 segundos el músculo ventricular sigue relajándose aunque el volumen ventricular no cambie, lo que origina el periodo de relajación isométrica. Durante este periodo las presiones intraventriculares vuelven con rapidez a sus niveles diastólicos muy bajos. A continuación se abren las válvulas para empezar un nuevo ciclo de bombeo ventricular.

Durante la diástole, el llenado de los ventrículos aumenta normalmente el volumen de cada ventrículo hasta unos 120 a 130 ml. Este volumen es el volumen final de la diástole. Luego los ventrículos se vacían durante la sístole, disminuyendo a 70 ml, el denominado volumen sistólico.

El resto del volumen en cada ventrículo es de 50 a 60 ml y recibe el nombre de volúmen al término de la sístole.

La fracción del volúmen diastólico terminal que se expulsa, se llama fracción de eyección y suele ser de un 60%.

Cuando el corazón se contrae con energía, el volumen final de la sístole puede reducirse hasta llegar a 10 ó 30 ml. Por otra parte, cuando durante la diástole penetran en los ventrículos grandes cantidades de sangre, sus volúmenes diastólicos finales pueden llegar a ser de 150 a 180 ml en el corazón normal. Así pues, al aumentar el volúmen al final de la sístole, el gasto cardíaco puede aumentar hasta más del doble del normal.

Las válvulas A-V, la tricuspide y mitral, evitan el flujo retrógrado de sangre desde los ventrículos a las aurículas durante la sístole. Las válvulas semilunares (las aórticas y las pulmonares), impiden el flujo retrógrado de la aorta y de la pulmonar hacia los ventrículos durante la diástole. Estas válvulas se cierran y se abren pasivamente, o sea, se cierran cuando un gradiente de presión en sentido retrógrado las impulsa hacia atrás, y se abren cuando un gradiente de presión en sentido anterógrado manda sangre hacia adelante.

Los músculos papilares están unidos a las hojuelas de las válvulas auriculoventriculares por las cuerdas tendinosas. Estos se contraen cuando las paredes ventriculares lo hacen; no ayudan a cerrar las válvulas. De hecho, tiran de las hojuelas de las válvulas en dirección de los ventrículos, impidiendo que puedan hacer prominencia excesiva hacia las aurículas durante la contracción ventricular.

Si se rompe una cuerda tendinosa, o si uno de los músculos papilares se paraliza, la válvula hará intensa prominencia en la aurícula, a veces hasta el punto de permitir escape considerable de sangre y originar una incapacidad cardíaca grave que puede ser mortal.

Existen ciertas diferencias entre la forma de operar de las válvulas aórtica y pulmonar, y la forma de operar de las válvulas auriculoventriculares. En primer lugar, la elevada presión en las arterias al final de la sístole hace que las válvulas semilunares cierren muy secamente, en

comparación con la oclusión mucho más blanda de las válvulas auriculo-ventriculares. En segundo lugar, la velocidad de salida de la sangre a través de las válvulas aórtica y pulmonar es mucho mayor que a través de las válvulas auriculo-ventriculares ya que estas últimas son más amplias. A consecuencia del cierre rápido y también del vaciamiento rápido, los bordes de las válvulas semilunares están sometidos a mayor desgaste mecánico que los de las válvulas auriculo-ventriculares, sostenidas por cuerdas tendinosas. Estas válvulas aórticas y pulmonares están muy bien adaptadas para resistir un traumatismo físico considerable.

El trabajo del corazón, es la cantidad de energía que el corazón transfiere a la sangre al mandarla a las arterias. La energía es transferida a la sangre en dos formas: en primer lugar, en su mayor parte por moverla desde las venas de presión baja hasta las arterias de presión alta. Siendo ésta la energía potencial de presión. En segundo lugar, una proporción menor de la energía se utiliza para acelerar la sangre hasta su velocidad de salida a través de las válvulas pulmonar y aórtica. Siendo ésta la energía del flujo sanguíneo (40).

La potenciación postextrasistólica y restitución mecánica, se explican en base a la participación del retículo sarcoplásmico en este proceso.

Cuando se lleva a cabo un estímulo cercano a otro precedente, para dar lugar a la extrasístole, el intervalo entre el latido precedente y la extrasístole no es óptimo como para permitir el ciclo completo de transporte de calcio desde la captura a la liberación.

El intervalo tan corto entre los estímulos, da lugar a una extrasístole que produce una muy pequeña liberación de calcio por lo que la fuerza extrasístole es pequeña comparada con la del latido precedente.

Por el contrario, el estímulo que sigue a la extrasístole (postextrasistólico), producirá un latido potenciado, si éste se acopla con un intervalo de duración suficiente para que se transporte todo el calcio recapturado al sitio de liberación. La potenciación resulta de la suma del calcio que no se logró mover del sitio de captura durante el intervalo entre la extrasístole y el latido precedente a ella, del calcio que entró al retículo sarcoplásmico durante la excitación correspondiente a la extrasístole y del que se recaptura durante la relajación de la extrasístole.

La restitución mecánica depende de la duración del intervalo entre los dos latidos, si éste es muy pequeño, no habrá suficiente tiempo para que se transporte el calcio recapturado hacia el sitio de liberación, por lo que la amplitud de la fuerza del segundo latido dependerá de la cantidad de calcio que si se logró transportar desde el sitio de recaptura al de liberación, que es directamente proporcional al intervalo entre latidos (41).

6. Farmacología de los Glucósidos Cardiacos.

El término de glucósidos tónico-cardiacos incluye un amplio grupo de compuestos de estructura química similar, cuya principal acción farmacológica es su capacidad para aumentar la fuerza contráctil del miocardio y el rendimiento cardíaco. Por lo que están especialmente indicados en la insuficiencia cardíaca congestiva y en el de algunas arritmias cardíacas. Estos glucósidos se encuentran en diversas plantas, especialmente en la digital, por lo que de forma genérica se habla también de glucósidos digitálicos o simplemente de digitálicos.

Todos los principios activos de tónicos cardiacos constan de una parte glúcida, que incluye de 1 a 4 moléculas de azúcar (d-glucosa, d-digitoxosa, d-cimarosa, l-ramnosa) y otra parte no glúcida denominada aglicona o genina. Las geninas poseen un núcleo pentano-perhidrofenantreno, que a nivel del C17 se une a una lactona insaturada. La unión entre la genina y la porción glúcida se realiza a través de un grupo -OH en posición beta, localizado en el C3 del núcleo esteroideo, como se muestra en la figura 14.

La actividad farmacológica reside en la genina, mientras que los azúcares le confieren a la molécula solubilidad, capacidad de penetración y de fijación a los tejidos. Los glucósidos proceden de diversas plantas, tales como la digital, el estrofantó, la escila, la adelfa o el lirio de los valles.

Se han obtenido glucósidos de origen animal, los bufodienólidos, de las glándulas cutáneas del sapo y también de origen semisintético como la B-metildigoxina, obtenida por metilación selectiva del -OH del C4 de la digitoxosa terminal de la digoxina.

Se ha demostrado que para que exista actividad cardiotónica es necesaria la presencia en el C17 y en posición beta de un anillo lactónico. Este anillo lactónico, es un pentaciclo monoinsaturado en los glucósidos de la digital y del estrofantó o de un hexaciclo doblemente insaturado en los glucósidos de la escila y en los de origen animal. También son esenciales la presencia de un -OH, en el C14 y la posición espacial cis-trans-cis de los anillos del núcleo esteroideo.

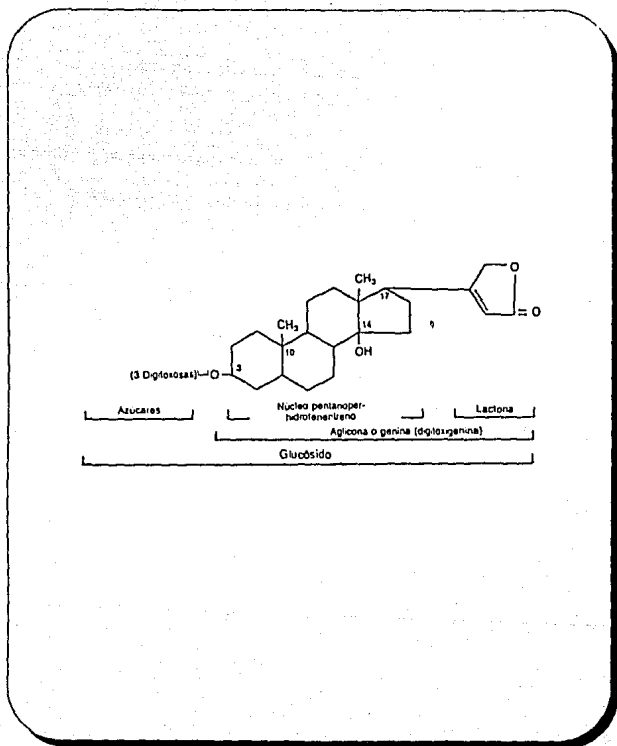


Figura 14. Estructura general de los digitólicos.

El número de grupos -OH de la molécula determina su polaridad, y por lo tanto, su absorción oral, su unión a proteínas plasmáticas, su eliminación renal y la duración de sus efectos.

La digitoxina es muy liposoluble y se absorbe en forma irregular, de un 40 a un 75 %, lo que depende de la preaparación comercial utilizada. La beta-metildigoxina se absorbe bien por vía oral, en un 95 %, convirtiéndose en digoxina en el organismo. La absorción oral de los derivados de la digital aumenta en presencia de fármacos que retardan el tránsito intestinal, y disminuye en presencia de metoclopramida, colestiramina, antiácidos no absorbibles o neomicina. La vía intravenosa también puede ser utilizada, pero no la vía intramuscular por ser dolorosa. Los derivados del estrofantó y de la escila no se absorben por vía oral, por lo que se administran por vía intravenosa exclusivamente.

Farmacocinética de los digitálicos

	DIGITOXINA	DIGOXINA	OUABAINA
Absorción digestiva (%)	90-100	40-90	0
Unión a proteínas plasmáticas (%)	90-97	20-30	0
Ciclo enterohepático (%)	26	6-8	0
Destrucción en 24 h (%)	8	25	100
Biotransformación hepática (%)	90	6	0
Eliminación renal (%)	70	85	98
Vida media	168	33-40	20
Liposolubilidad	+++ alta	++ media	0 baja
Comienzo del efecto i.v.	30 min.	5-20 min.	5 min.
Comienzo del efecto oral	2 h.	1-3 h.	—
Desaparición del efecto i.v.	4-6 h.	1-3 h.	45 min.
Desaparición del efecto oral	6-12 h.	4-6 h.	—
Vd (l/kg)	0.6	6.3	18
Niveles plasmáticos (µg/ml)	10-30	0.5-2	—

La beta-metildigoxina se absorbe en un 100 por 100 del ingerido y se convierte en digoxina.

Tabla 1. Farmacocinética de los digitálicos.

Los digitálicos se distribuyen ampliamente en el organismo, atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta, alcanzando niveles plasmáticos similares en la embarazada y en el feto.

Las mayores concentraciones de digoxina se encuentran en el miocardio, en el hígado y en el riñón, donde alcanzan concentraciones de 10 a 50 veces superiores a las plasmáticas. La fijación cardiaca de los digitálicos aumenta en pacientes con hipopotasemia, y disminuye en los pacientes con hiperpotasemia. Los digitálicos se unen a las proteínas plasmáticas y dependiendo de esta unión, es su liposolubilidad. Diversos fármacos como la difenilhidantoína, fenilbutazona, tolbutamida, sulfadimetoxina, warfarina y clofibrato, desplazan a los digitálicos de su unión con las proteínas plasmáticas y aumentan el riesgo de una intoxicación digitálica. Los niveles plasmáticos de digoxina aumentan en pacientes mixedematosos, mientras que en pacientes hipertiroides la vida media y los niveles plasmáticos se encuentran reducidos.

Los digitálicos se biotransforman a nivel intestinal en donde sufren procesos de reducción e hidrólisis, y a nivel hepático sufren procesos de hidroxilación y de conjugación. La digitoxina se biotransforma a nivel hepático en un 90% y se excreta por vía biliar, sufriendo a nivel intestinal, un proceso de recirculación enterohepática que puede ser bloqueado por la colestiramina.

Por el contrario, la digoxina apenas si se biotransforma, eliminándose como tal casi exclusivamente por vía renal.

A nivel renal, los digitálicos se filtran por el glomérulo, siendo a continuación reabsorbidos a nivel tubular. Esta reabsorción depende de la liposolubilidad de la molécula, por lo que los compuestos más hidrosolubles son rápidamente eliminados por esta vía y su vida media es mas corta. Por el contrario, los compuestos mas liposolubles como la digitoxina y la digoxina, se reabsorben a nivel tubular, con lo que se disminuye su eliminación renal y se prolonga su vida media.

El principal efecto farmacológico de los digitálicos, es su capacidad para aumentar la fuerza contráctil del miocardio.

Los digitálicos no sólo aumentan la fuerza contráctil máxima del miocardio, sino que además aumentan la velocidad a la que el acortamiento muscular se desarrolla.

También disminuyen el tiempo necesario para alcanzar la contracción máxima, una tensión contráctil determinada y acortan la duración total de la contracción. Es decir, los digitálicos inducen una contracción más rápida, más corta y más potente. Estos efectos, aunque muy similares a los de la noradrenalina, son independientes de los niveles de catecolaminas cardíacas. El efecto inotrópico positivo aparece tanto en el corazón normal como en el insuficiente, aunque sus efectos son mucho más marcados en este último.

En la Figura 15, se observa que la administración de digitálicos desvía la curva de la función ventricular hacia arriba y hacia la izquierda, lo que indica que tanto en el corazón normal como en el insuficiente, para cualquier presión de llenado de la aurícula izquierda, más trabajo por latido es realizado por el ventrículo izquierdo.

El efecto inotrópico de los digitálicos no está asociado a cambios en la producción o utilización de energía, ya que no modifican las concentraciones celulares de ATP o de fosfato de creatinina, ni está asociado a cambios en la afinidad de las proteínas contráctiles por el calcio. Actualmente se considera que este efecto inotrópico positivo es debido a su capacidad para incrementar la disponibilidad de calcio libre a nivel de las proteínas contráctiles durante la sístole, siendo esta acción consecuencia de su capacidad para:

a) Bloquear la ATP-asa Na/K-dependiente (bomba de sodio) del sarcolema. La inhibición de la enzima conduciría a un aumento progresivo del sodio intracelular y una disminución de la potasio intracelular. El aumento de la sodio intracelular conduce posteriormente, debido al intercambio Na/Ca, a un incremento de la calcio intracelular y de la disponibilidad de calcio a nivel de las proteínas contráctiles durante la sístole, lo que facilitaría el acoplamiento excitación-contracción (efecto inotrópico positivo).

Aunque no hay correlación entre el efecto inotrópico positivo y el grado de bloqueo de la enzima.

Así, mientras que el efecto inotrópico positivo es fácilmente reversible, el bloqueo de la ATP-asa lo es muy difícilmente. Mas aún, pequeñas concentraciones de los digitálicos que aumentan la fuerza contráctil pueden no alterar, o incluso incrementar, la actividad de la ATP-asa cardíaca.

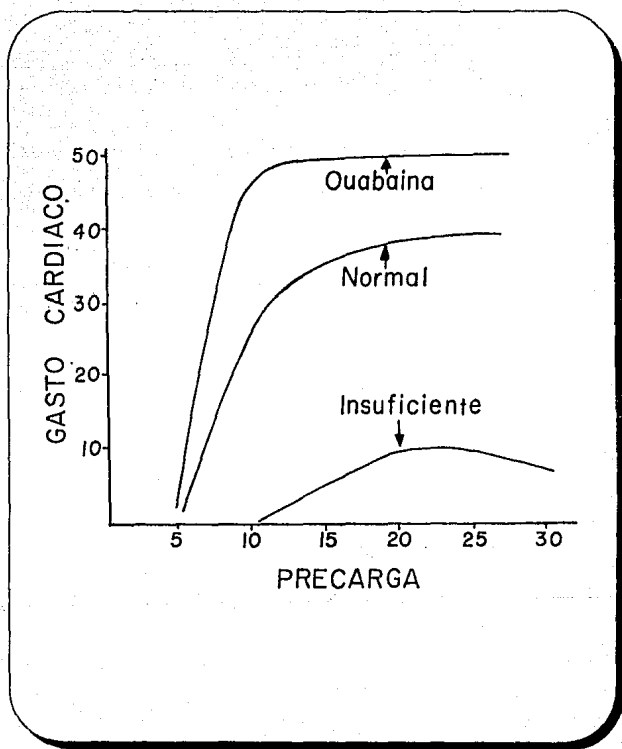


Figura 15. Curvas de función ventricular que relacionan la actividad ventricular (gasto cardíaco) con la precarga ventricular (presión telediastólica del ventrículo izquierdo) obtenida en un sujeto normal, en un paciente con insuficiencia cardíaca y en dicho paciente tras la administración de un digitalico .

- b) Aumentar la corriente lenta de la entrada de calcio durante la fase 2 del potencial de acción. Se ha demostrado que existe correlación entre el aumento de la I_{si} (liberación de calcio inducida por el calcio y la magnitud del efecto inotrópico.
- c) Aumentar la liberación del calcio almacenado a nivel del retículo sarcoplásmico, un efecto que en parte podría ser consecuencia del aumento de la I_{si} .

La intoxicación digitalica es una de las mas frecuentes y peligrosas, apareciendo de un 8 a un 25% de los pacientes hospitalizados que toman digitalicos. Por otro lado, dado que estos fármacos se prescriben con gran frecuencia, y su margen terapéutico es muy estrecho, el médico debe de vigilar cuidadosamente al paciente digitalizado para impedir su intoxicación. Algunas manifestaciones clínicas de la intoxicación digitalica, pueden ser; depresión del automatismo sinusal con aparición de bradicardias intensas, aparición de extrasístoles ventriculares, taquicardia y bloqueos auriculo-ventriculares de distinto grado (42).

7. Insuficiencia Cardíaca Congestiva

La insuficiencia cardíaca se manifiesta cuando el corazón no posee un riego sanguíneo suficiente que cubra las necesidades tisulares, no obstante los mecanismos de compensación. En esta situación se dice que los ventrículos insuficientes están "descompensados". Si este estado continúa, causará congestión de los tejidos, lo cual determina el término descriptivo de "insuficiencia cardíaca congestiva".

El gasto cardíaco del corazón insuficiente es por lo regular bajo en relación a las necesidades tisulares.

La diferencia arteriovenosa de oxígeno aumenta, y disminuye el oxígeno venoso central a medida que los tejidos hipóxicos extraen más oxígeno de la sangre. Aumentando el volumen diastólico del corazón y la presión ventricular diastólica.

El porcentaje del volumen diastólico que se expulsa durante cada sístole, esto es, la fracción de expulsión, disminuye a menos de 50%. La presión auricular aumenta, al igual que la presión venosa en las venas pulmonares sistémicas, o de ambas.

Los estudios hemodinámicos que se practican durante la descompensación cardíaca demuestran que las presiones anormales de la insuficiencia cardíaca se pueden limitar a un solo ventrículo, por lo que se puede hablar de insuficiencia cardíaca izquierda o derecha. La insuficiencia ventricular izquierda crónica, aumenta la presión en la arteria pulmonar y frecuentemente conduce a insuficiencia ventricular derecha. La descompensación de ambos ventrículos se descubre con frecuencia gracias a la medicina clínica.

Muchos trastornos cardíacos diferentes pueden conducir a descompensación ventricular.

Además de las deformidades valvulares y varias anomalías congénitas que producen sobrecarga de la presión o volumen, las enfermedades del miocardio pueden obstaculizar la contracción y relajación miocárdica a un grado suficiente como para conducir a insuficiencia cardíaca. Rara vez puede ocurrir descompensación sin que haya enfermedad estructural, si es que aparece tensión suficiente, como al haber taquicardia rápida y sostenida.

Cuando el gasto cardíaco permanece disminuido y persiste la alta presión venosa, el volumen sanguíneo puede aumentar y redistribuirse, por lo que incrementa en proporción mayor en la circulación venosa. Cuando disminuye la excreción renal de sal, aumenta el sodio corporal total y se retiene agua, con aumento de peso corporal y al final aparece congestión y edema. La insuficiencia ventricular izquierda aislada, aumenta el contenido de agua de los pulmones. El aumento de la actividad nerviosa simpática incrementa la resistencia arterial periférica y el tono venoso. La congestión crónica de hígado y riñones, ayuda a trastornar la función de estos órganos vitales y la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca congestiva.

El síntoma más importante en la insuficiencia ventricular izquierda es la disnea. Al principio el paciente nota falta de aliento al hacer un esfuerzo mayor que el ordinario. Las características hemodinámicas en reposo pueden ser normales en esta fase. A medida que el trastorno avanza, aparece disnea con mayor facilidad y finalmente se presenta cuando el paciente está acostado. Aparece con frecuencia tos crónica, que produce esputo mucoso y en ocasiones sangre. Son frecuentes síntomas como fatiga, anorexia e irritabilidad.

Puede observarse insuficiencia del ventrículo derecho en forma "pura", en pacientes con hipertensión pulmonar primaria que no afecta el ventrículo izquierdo o el parénquima pulmonar. El edema es el síntoma primordial de la insuficiencia cardíaca derecha. En fase inicial se presenta inflamación en los pies, el hígado crece y es hipersensible.

A medida que el trastorno progresa el edema se hace más abundante y comienza a acumularse en la cavidad abdominal, para causar una inflamación conocida como ascitis.

El paciente puede sufrir fatiga y disnea, debido al bajo gasto cardíaco y a veces al derrame pleural. La presión arterial puede aumentar cuando la insuficiencia cardíaca es aguda (43).

Los objetivos del tratamiento consisten en eliminar la causa, disminuir la carga del ventrículo con el reposo y si es necesario, tratamiento vasodilatador que reduce las cargas anterior y posterior y reducir la retención anormal de sodio y agua con diuréticos.

A. Reposo: El reposo en cama o sentado disminuye el trabajo cardíaco y promueve la diuresis de sodios.

B. Dieta: Al principio del tratamiento la dieta debe ser blanda, de poco residuo, con suplemento de vitaminas, hipocalórica y repetida en intervalos frecuentes en pequeñas cantidades. El grado de restricción de sodio depende de la gravedad de la insuficiencia.

C. Digital: La digital aumenta la velocidad y la fuerza de la contracción cardiaca. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la digitalización con frecuencia es seguida de aumento del gasto cardiaco, disminución del volumen cardiaco y de la presión diastólica ventricular así como un descenso en la presión de las venas periféricas de la aurícula derecha. El efecto benéfico de disminuir la conducción a través del nodo auriculoventricular y reducir con ello la frecuencia ventricular es mas notable en pacientes con fibrilación auricular y con una frecuencia ventricular rápida. La insuficiencia cardiaca acompañada del ritmo sinusal, puede mejorar con digital en especial cuando es grave y crónica.

Las indicaciones para la administración de digital son:

1. Fibrilación o aleteo con frecuencia ventricular rápida.
2. Insuficiencia cardiaca (izquierda, derecha o combinada) con ritmo sinusal.
3. Taquicardia paroxística supraventricular.
4. Prevención de las arritmias paroxísticas auriculares, cuando la quinidina ha fallado o no ha sido tolerada o en combinación con la quinidina (44).

IV PARTE EXPERIMENTAL

1. Materiales.

- Perro Cannus vulgaris con peso aproximado de 20 a 22 kg.
- Corazón de perro de aproximadamente 300 g.
- Cámaras para órgano aislado de vidrio, con capacidad de 20 mililitros.
- Baño María. Courtin Matheson Scientific, Inc. Chicago U.S.A. Serie 0577. 120 Volts, 50/60 Hz, 1000 Watts.
- Regulador de Temperatura. Precision Scientific Co. Serie 10-2-11.
- Fisiógrafo. Grass Poligraph D.C. Driver Amplifier. Modelo 7DAC; 115 Volts; Frecuencia 50. Serie G67104. Grass Instrument Co.
- Estimulador Programable. Grass S-88. Grass Instrument Co.
- Transductor. Force Displacement Transducer. Modelo FT10. Serie 104. Fuerza máxima de 2 g. Grass Instrument Co.
- Microscopio. Carl Zeiss. Modelo 375. Con objetivos de 45, 60 y 100.
- Pinzas.
- Tijeras para cirugía.
- Jeringas insulínicas de un mililitro.
- Papel filtro Wathman No. 54.
- Material de vidrio: vasos de precipitados, pipetas volumétricas y graduadas, matraces aforados, probetas y agitadores.
- Tubo capilar de plástico.
- Picadora Moulinex. Modelo Depose 320.
- Balanza granataria.

Solución de Tyrode *

Reactivos:

- Cloruro de Sodio (NaCl). J.T. Baker. No.Catálogo 3624. Grado Reactivo.
- Cloruro de Potasio (KCl). J.T. Baker. No.Catálogo 3040. Grado Reactivo.
- Fosfato de Sodio ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$). J.T. Baker. No.Catálogo 3818. Grado Reactivo.
- Dextrosa Anhidra ($\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CHOH})_4\text{O}$). J.T. Baker. No.Catálogo 1916-20-0. Grado Reactivo.
- Bicarbonato de Sodio (NaHCO_3). J.T. Baker. No.Catálogo 35-06-20-1. Grado Reactivo.
- Cloruro de Calcio ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). J.T. Baker. No.Catálogo 1332. Grado Reactivo.
- Cloruro de Magnesio Cristales ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). J.T. Baker. No.Catálogo 2444. Grado Reactivo
- Agua bidestilada

Preparación de soluciones 1 molar para la solución de tyrode.

- Solución de Cloruro de Sodio 1 molar. A un matraz volumétrico de 1000 ml, agregar 58.44g de cloruro de sodio, adicionar agua bidestilada, disolver, aforar y agitar bien.
- Solución de Cloruro de Potasio 1 molar. A un matraz volumétrico de 100 ml, agregar 7.45 g de cloruro de potasio, adicionar agua bidestilada, disolver, aforar y agitar bien.
- Solución de Fosfato de Sodio 1 molar. A un matraz volumétrico de 50 ml, agregar 6.99 g de fosfato de sodio, adicionar agua destilada, disolver, aforar y agitar bien.
- Solución de Dextrosa 1 molar. A un matraz volumétrico de 200 ml, agregar 18.0 g de fosfato de sodio, adicionar agua bidestilada, disolver, aforar y agitar bien.
- Solución de Bicarbonato de Sodio 1 molar. A un matraz volumétrico de 250 ml, agregar 21g de bicarbonato de sodio, adicionar agua bidestilada, disolver, aforar y agitar bien.
- Solución Cloruro de Calcio 1 molar. A un matraz volumétrico de 50 ml, agregar 7.35 g de cloruro de calcio, adicionar agua bidestilada, disolver, aforar y agitar bien.
- Solución Cloruro de Magnesio 1 molar. A un matraz volumétrico de 50 ml, agregar 10.16 g de cloruro de magnesio, adicionar agua bidestilada, disolver, aforar y agitar bien.

* Solución preparada conforme al Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Preparación de 2 litros de solución tyrode.

En un matraz volumétrico de 200 ml, adicionar 274 ml de solución de cloruro de sodio, 5.4 ml de solución de cloruro de potasio, 3.6 ml de solución de fosfato de sodio, 22 ml de solución de dextrosa anhidra, 24 ml de solución de bicarbonato de sodio, 5.4 ml de solución de cloruro de calcio, 1 ml de solución de cloruro de magnesio. Aforar con agua bidestilada y agitar bien.

Solución tyrode

Reactivo	Solución 1 molar	ml para preparar 2litros de Tyrode	Composición mM/lit
NaCl	58.44g / lit	274ml	137
KCl	7.45g / 100ml	5.4 ml	2.7
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	6.99g / 50 ml	3.6 ml	1.8
$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CHOH})_4\text{O}$	18.0 g / 200ml	22 ml	11
NaHCO_3	21.0 g /250ml	24 ml	12
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	7.35 g / 50 ml	5.4 ml	2.7
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10.16 g / 50 ml	1.0 ml	0.5

Las soluciones para preparar la solución de Tyrode, se guardan en refrigeración máximo por una semana. La solución de Tyrode se prepara en el momento de su uso.

Gases:

- Carbógeno al 5% (Dióxido de Carbono y Oxígeno).
- Oxígeno.

2. Métodos.

- El Fisiógrafo, se empleó según lo indica Peter Strog (45).
- Los cálculos correspondientes se procesaron mediante el programa, Lotus versión 2.0, Lotus Development Co.

3. Procedimientos.

A) Preparación de las trabéculas de perro.

Empicar perros aproximadamente de 20 a 22 kg de peso.

1. El perro se anestecia y se le practica una operación torácica para extraer el corazón, el cual es de aproximadamente de 300g.
2. El corazón se coloca en un vaso de precipitados de un litro, el cual contiene 500 ml de la solución de tyrode y burbujeo de oxígeno, con una velocidad de 30 burbujas por minuto.
3. A la aurícula izquierda con ayuda de tijeras y pinzas, se le cortan las trabéculas y a estas se les quita el tejido conjuntivo, con ayuda de microscopio y con objetivo de 45 aumentos.
4. Las tres trabéculas se montan en cámaras para órgano aislado de 20 ml de capacidad, perfundidas con solución de Tyrode y equilibrada con carbógeno al 5%.
5. Mantener las trabéculas a una temperatura de 37°C, mediante un baño maría y con regulador de temperatura.
6. Dentro de cada cámara se encuentran los electrodos.
Las trabéculas se unen por medio de hilo nylon a un transductor de tensión. El transductor está conectado, por un lado al estimulador y por el otro al fisiógrafo.

B) Preparación del extracto acuoso de las hojas de Magnolia grandiflora.

1. Recolectar hojas de hojas del árbol de Magnolia grandiflora .
2. Colocar las hojas entre pliegos de papel estrasa y meterlos en una prensa.
3. Las hojas secas, se muelen en una picadora Moulinex.
4. Se pesan 1.0, 2.0, 4.0, y 8.0 g de hojas molidas. Por separado, se vierten en vasos de precipitados de 100 ml y a cada uno de ellos se les adiciona 50 ml de agua bidestilada a 90° C Se agitan por 5 minutos con agitador de vidrio.
Obteniéndose así concentraciones del 2.0, 4.0, 8.0, y 16.0% respectivamente.
5. Las soluciones se filtran a través de papel filtro Wathman No.54. Se recolectan los filtrados en vasos de precipitado de 100 ml. Mantienendolos a temperatura ambiente y tapados con vidrios de reloj.

C) Procedimiento.

Una vez montadas las aurículas con tensión adecuada y calibrado el fisiógrafo, se enciende el estimulador y se deja estabilizar.

1. Estabilizado el equipo, se procede a probar las cuatro soluciones de extracto acuoso por separado. Se aplica un mililitro del extracto con jeringa insulínica, de manera ascendente de (menor a mayor concentración) a cada cámara.
Lavando con agua destilada entre una y otra dosis aplicada.
2. Obtener las curvas dosis/efecto con el fisiógrafo.
3. La preparación se mantiene activada, mediante la aplicación de pulsos eléctricos de

1.0 mseg de duración e intensidad del doble del umbral. Las que se generan por el estimulador y se liberan a partir de las unidades aisladoras SIU-5. La frecuencia de estimulación basal es de 1 Hertz.

4. Los impulsos isoelectricos obtenidos se grafican.

5. En ciertas fases del experimento, se aplicaron trenes (conjunto de estímulos) de 20 estímulos cada uno y separados entre sí por periodos de 0.5 a 10.5 mm/seg .

Esta forma de estimulación, hace posible el estudio de la potenciación postextrasistólica y restitución mecánica.

V. RESULTADOS

Con el propósito de estudiar la actividad del extracto acuoso de las hojas de Magnolia grandiflora sobre el músculo cardíaco de perro, se efectuaron curvas dosis-efecto con diferentes concentraciones del extracto. Por otra parte para observar si su sitio de acción tiene relación con la cinética del ión calcio en el retículo sarcoplásmico, se realizaron curvas de Potenciación Post-Extrasistólica y Restitución Mecánica.

Al aplicar a las preparaciones de las trabéculas cardíacas de perro, las cuatro concentraciones del extracto acuoso de Magnolia grandiflora (al 2.0, 4.0, 8.0 y 16.0%), se obtuvo el fisiograma que se muestran en la grafica 1.

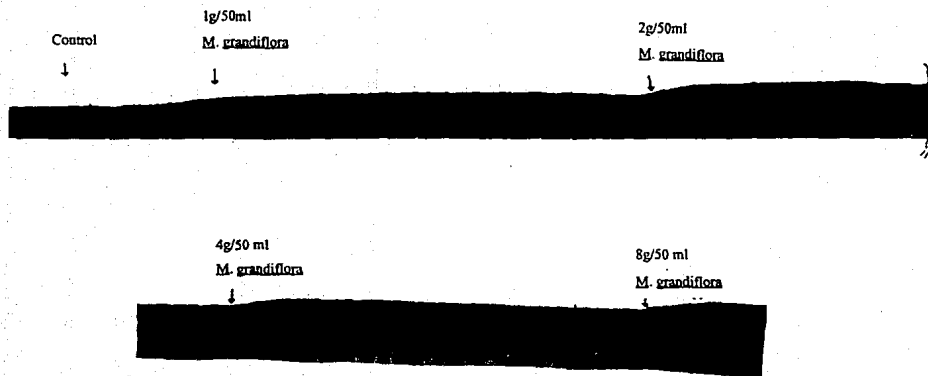
Para la elaboración de la curva 1 de dosis / respuesta, se midió en milímetros la amplitud (a) de la contracción, tomando a la curva control como el 100% con respecto a las diferentes concentraciones, obteniéndose la tabla 1.

Tabla 1. Datos obtenidos para la curva dosis/respuesta.

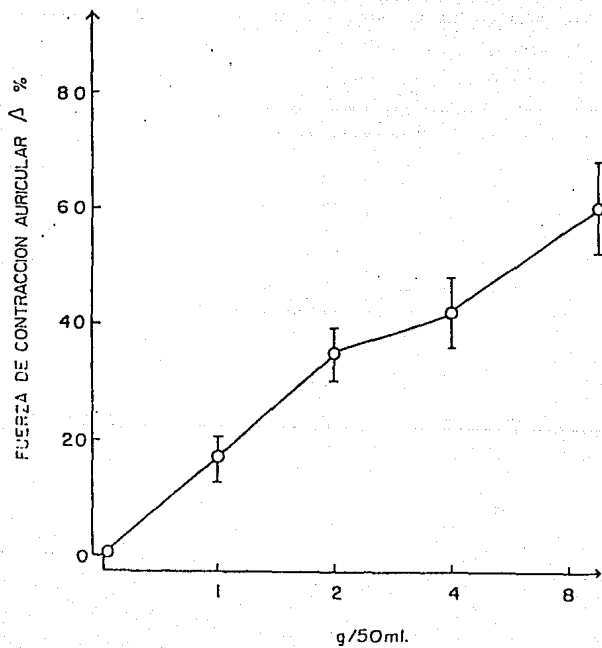
Eje x	Eje y	contracción
control	1.00 mm	100 %
1g / 50 ml	1.18 mm	118 %
2g / 50 ml	1.30 mm	135 %
4g / 50 ml	1.40 mm	140 %
8g / 50 ml	1.60 mm	160 %

De los datos de la tabla 1, se tiene la curva 1.

Para el estudio de la restitución mecánica, se obtuvo la gráfica 2 como lo muestra el fisiograma siguiente.



Gráfica 1. *Fisiograma que muestra la dosis respuesta que presentan las trabéculas auriculares.*



Curva 1. Dosis / efecto del extracto acuoso.

Para la elaboración de la curva 2 de restitución mecánica, se consideró lo siguiente:

Se midió en milímetros la amplitud (a) de la contracción C_u , la amplitud (a) de A_2 y el intervalo (I), como lo muestra la grafica 2.

En donde: C_u , es el último latido de cada tren.

A_2 , es el latido precedente.

Tomando Y: el intervalo en mm/s.

X: la amplitud de C_u (a) como el 100% con respecto a la altura de A_2 en mm.

Siendo:

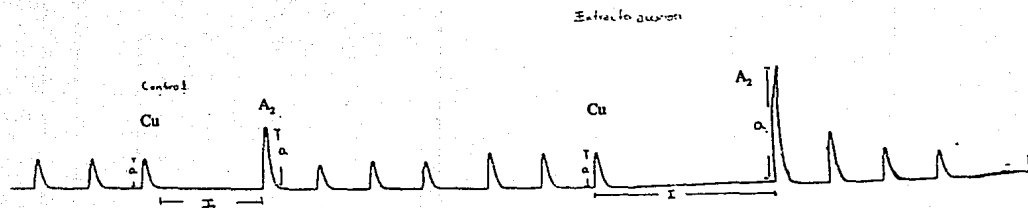
$$X = A_2 / C_u \times 100$$

Obteniéndose así la tabla 2 en la cual, los datos fueron procesados mediante el programa Lotus, versión 2.0.

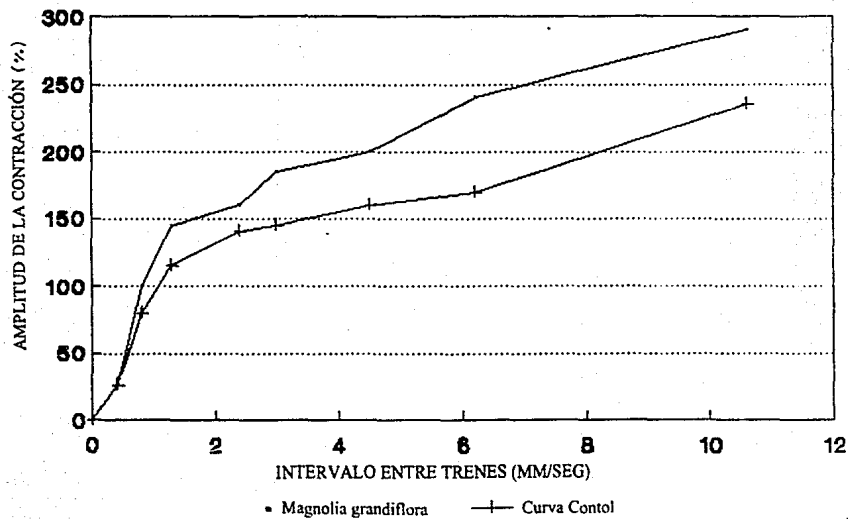
Tabla 2. Manejo de datos para la restitución mecánica.

x	y
Intervalo	contracción
mm/s	%

La gráfica obtenida se muestra en la curva 2 de restitución mecánica.



Gráfica 2. Fisiograma que muestra la restitución mecánica de las trabéculas auriculares, después de la aplicación del extracto acuoso de las hojas de *Magnolia grandiflora*.



Curva 2. Restitución Mecánica de las miofibrillas cardiacas

Para el estudio de la potenciación post-extrasistólica, se obtuvo el fisiograma mostrado en la gráfica 3.

en donde: C_u , es el último latido de cada tren
 A_1 , es el latido extrasístole
 A_2 , es el latido precedente.

Para la elaboración de la curva 3 de potenciación post-extrasistólica, se midió en milímetros la amplitud (a) de la contracción de A_1 , la amplitud (a) del latido precedente a A_2 y el intervalo (I).

Tomando como Y: el Intervalo en mm/s
X: la amplitud (a) de A_1 como el 100% con respecto a la amplitud (a) de A_2 .

Siendo :

$$X = A_2/A_1 \times 100$$

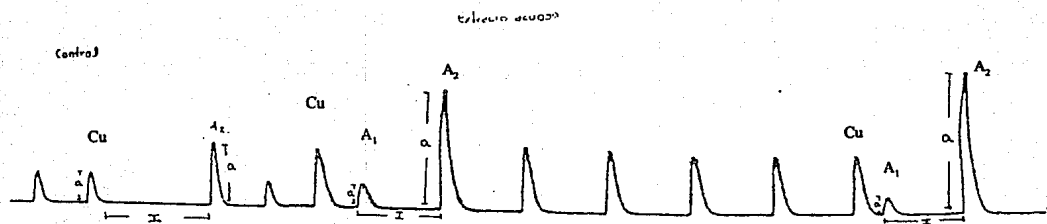
De los registros obtenidos en el fisiograma, se obtuvieron los datos, que fueron procesados mediante el programa Lotus Versión 2.0 para hacer las gráficas de comparación.

Teniéndose la tabla 3.

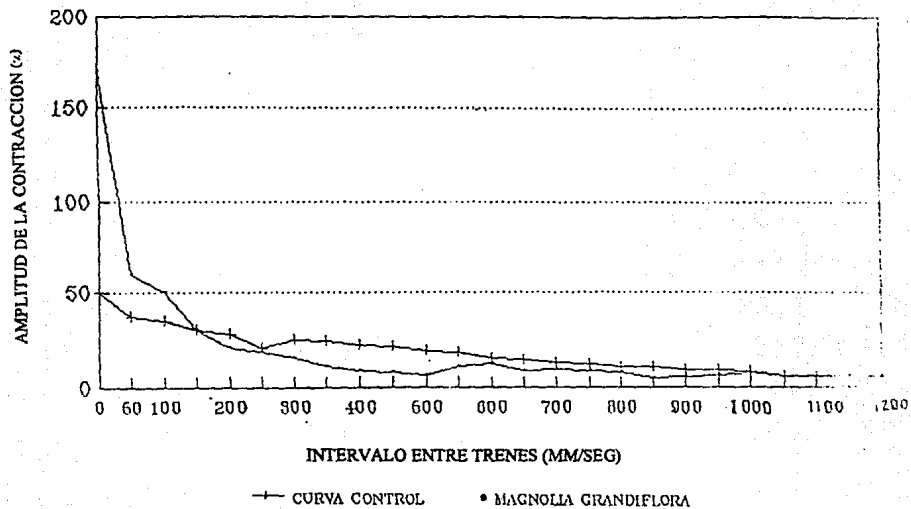
Tabla 3. Manejo de datos para la elaboración de la curva de potenciación post-extrasistólica.

x	y
Intervalo	contracción
mm/s	%

Obteniéndose la gráfica que se muestra en la curva 3.



Gráfica 3. Fisiograma que muestra la potenciación post-extrasistólica de las trabéculas auriculares después de la aplicación del extracto acuoso de las hojas de *Magnolia grandiflora*.



Curva 3. Potenciación Post-extrasistólica de las miofibrillas cardiacas.

VI. DISCUSION DE RESULTADOS

- El retículo sarcoplásmico, es considerado como el principal sitio de liberación de calcio activador durante el ciclo excitación-contracción. Así, la cinética del calcio desde su captura hasta su liberación se lleva a cabo en el retículo sarcoplásmico y esto se puede determinar en las curvas de Restitución Mecánica y Potenciación Post-extrasistólica.
- En la curva 1, se observa que conforme aumenta la concentración del extracto acuoso de Magnolia grandiflora, aumenta la contracción con un efecto máximo del 160% sobre el desarrollo de la tensión sistólica desarrollada por la trabécula auricular aislada.
- En la curva 2, se observa que en la curva control conforme se reducen los trenes (reducción en el tiempo de recuperación) va disminuyendo la amplitud de la contracción. Efecto que también sucede con la curva de Magnolia grandiflora, solo que en ésta, la amplitud de la contracción disminuye más lentamente, ya que la célula tiene mayor tiempo para reestablecerse.
- En la curva 3, se observa que conforme disminuye el intervalo entre trenes, aumenta la amplitud de la contracción en A_2 . Esto es porque cuando hay un estímulo (Cu) cercano a otro (A_2) se da lugar a una extrasístole (A_1), ya que el intervalo entre el latido precedente y el siguiente es muy pequeño, y no es óptimo para permitir el transporte completo de calcio, desde la captura hasta su liberación.

VII. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos se concluye que:

1. En las hojas de Magnolia grandiflora existe un principio activo hidrosoluble, con actividad inotrópica cardíaca y con un mecanismo de acción aparentemente relacionado con la activación de los receptores beta-adrenergicos.
2. El extracto acuoso obtenido mediante infusión, revierte la insuficiencia cardíaca experimental de las trabéculas auriculares aisladas del corazón del perro.
3. El extracto acuoso aumenta moderadamente la capacidad de restitución mecánica de las trabéculas auriculares.
4. En la gráfica de potenciación post-extrasistólica, no se muestra cambio significativo de la curva con el extracto acuoso con respecto a la curva control, lo que significa que la cinética del ión calcio no se ve afectada, por el extracto acuoso.
5. Por lo visto en la discusión de resultados, se puede tener como una opción la aplicación del principio activo del extracto de Magnolia grandiflora para la enfermedad de Insuficiencia Cardíaca Congestiva, debido a que en ésta, el corazón presenta una disminución en la contractilidad cardíaca, la cual se ve aumentada con la aplicación del extracto acuoso.
6. Se recomienda que se aísle el principio o los principios activos del extracto acuoso de Magnolia grandiflora, para un mayor conocimiento de los mecanismos de acción.
7. En base a la clasificación botánica hecha de la Magnolia grandiflora por el Jardín Botánico de la Universidad Nacional Autónoma de México, se pudo constatar que el género Magnolia presenta actividad cardíaca como lo señala la bibliografía.
8. Se sugiere que se haga un estudio de otras partes del árbol (semillas, corteza, flor), para establecer la distribución del principio activo o de los principios activos en el mismo.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Hernández F.: Obras Completas. Historia Natural de la Nueva España, Tomo III, Vol. 2 4a ed., Villa Obregón, México, Ed. Universidad Nacional de México, 1959.
2. Gorman O.: Plantas y Flores de México, 2a. ed., México, Ed. U.N.A.M. Dirección general de publicaciones, 1963, pp. 42-45.
3. De Micheli A.: Tópicos Cardiológicos en la Medicina Novohispana y Mexicana. Vol. 3: 1-15. México, Princ. Cardiol. Epoca II., 1987.
4. Quer F. P., L. A., et al.: Historia Natural, Vol. 3, 8a. edición, Barcelona, ed., Instituto Gallach, 1992, pp. 200-210.
5. Liao J.: Morphological studies in the flower and fruits of the order Magnoliales, Vol. 3, 2a.ed., Taiwan, Ed. National Taiwan University, 1978, pp. 90-100.
6. Martínez M.: Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Medicinales, México, Ed. Fondo de Cultura Económica, 1979.
7. Carta emitida por el Jardín Botánico de la U.N.A.M.
8. Baley L.H.: The Standard Cyclopedia of Horticulture, Vol. 2, New York, The Macmillan Co., 1947, pp. 1963-1970.
9. Oldenburg C.: Enciclopedia Médica, Vol.1, 1a. ed., México, Ed. Cumbre, S.A., 1983, pp. 167-170.
10. McIntic C.: Principios de Anatomía Humana, 9a. edición, México/Buenos Aires, Centro Regional de Ayuda Técnica, Ed. Limusa, 1974, pp. 323-330.
11. Roland C., Leeson S.: Histología, Ed. Interamericana, 3a. edición . Philadelphia, 1977, pp. 250-257.
12. Andersson-Cedergen E.: Ultrastructure of motor and sarcoplasmic components of mouse muscle fibers as revealed by tree dimensional reconstructions from serial sections. J.Ultracstructure Res., Suppl., 1,1-19, 1978.
13. Fawcett, D.W. & Mc.Nutt N.S.: The Ultrastructure of the cat myocardium I. Ventricular papillary muscle. J.Cell Biol. 42, 1-45, 1979.
14. Mc. Nutt N.S. & Fawcett D.W.: The Ultrastructure of de cat myocardium II. Atrial muscle. J.Cell Biol., 42, 46-67, 1979.
15. Squire, J.M.: Muscle filament structure and muscle contraction. Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 4: 137-163, 1975.

16. Szwny-Gyorgyi, A. C., Szent Kiralyi, E. M. & Kendrick Jones, J.: The light chains of scallop myosin as regulatory subunits. J.Mol.Biol., 74: 179-203; 1979.
17. Tregear, R.T. & Marston, S.B.: The crossbridge theory. Ann. Rev. Physiol., 41: 723-733, 1979.
18. Deleze, J. The recovery of the resting potencial and input resistance in sheep heart injured by knife or laser. J.Physiol., pp. 208, 547-564, 1979.
19. Huxley, H. E. & Hanson, J.: Changes in the cross-striations of muscle durin contratiion and their structural interpretation. Nature , pp. 173, 973-976, 1967.
20. Davies, R.E.: Adenosine Triphosphate breakdown during syngle muscle. Contractions. Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. , 160: 480-485, 1964.
21. Nakabashi, T. Huxley. H.E. Amos, L. & Klung A.: Three dimensional image reconstruction of actin tropomyosin complex and actin tropomyosin T-troponin I. Complex. J.Mol. Biol. , 93: 477-497, 1975.
22. Yanagida, T. Taniguchi, M. & Dosawa, F.: Conformational changes of F-actin in the thin filaments of muscle induced in vivo and in vitro calcium ions. J.Mol.Biol. 90: 509-522, 1974.
23. Eaton, B.L., Kominz, D.R. & Eisenberg, E.: Correlation between the myosin to F-actin: Efects of Mg, KCl, Troponin I. and Troponin C. Biochemistry 14: 2718-1725, 1975.
24. Greaser, M.L., and Gegerly J.: Reconstruction of toponin activity from three protein components. J.Biol.Chem. 246: 4226-4233., 1971.
25. G. M.L., Yamaguchi M., Bredde, C. Potter J. & Gegerly J.: Troponin subunits and their interactions. Cold Spring Habor Symp. Quant. Biol. 37: 235-244., 1972.
26. Perry S.V., Cole H.A., Head J.F. & Wilson S.J.: Localization and mode of action of the the inhibitory protein component of the troponin complex. Cold Spring Habor Quant. Biol. 37: 251-262, 1972.
27. Gyton A.: Tratado de Fisiología Médica, 1a. ed., México, Ed. Mc Graw Hill, 1989. Cap. 13: 150-170.
28. Bertram G. K.: Farmacología Básica y Clínica, 3a.ed., México, Ed. El Manual Moderno, 1987, pp. 143-156.
29. Litter M.: Farmacología Experimental. 3a.ed., Argentina, Ed. Interamericana, 1990, pp. 180-189

30. Loeza M.: La Clínica de las Arritmias, 2a. ed., México, Ed. Científica. La Prensa Médica Mexicana, S.A., 1987, pp. 1, 17-24.
31. Frank G.B.: The current view of the source of trigger calcium in excitation-contraction coupling in vertebral skeletal muscle. Biochem. Pharmacol., 29 : 2399-2406, 1980.
32. Johansson B.: Calcium and regulation of contraction: A short review. Cardiovasc. Pharmacol. 10 (suppl.1): S9-S13., 1987.
33. Huxley H.E.: Structural changes in the actin and myosin containing filaments during contraction. Cold. Spring. Harbor. Symp. Quant. Biol. 37: 361-376., 1973.
34. Weber A., Henry R., Reiss I.: On the mechanisms of the relaxing effect of fragmented sarcoplasmic reticulum. J. Biol. Chem. 46:479-702., 1963.
35. Weber A., Henry R., Reiss I.: Role of calcium in contraction and relaxation of muscle., Fed. Proc. 23: 896-900., 1974.
36. Winegrad S., McClellan G., Horowitz R., Tucker M., Lin L.E., Weisberg A.: Regulation of cardiac contractile proteins by phosphorylation. Fed. Proc. 42: 39-44., 1983.
37. Wohlfart B.: Relationships between peak force, action potential duration and stimulus interval in rabbit myocardium. Acta Physiol Scand. 106: 395-409., 1979.
38. Bers D.: Calcium influx and sarcoplasmic reticulum release in cardiac muscle activation during postrest recovery. Am. J. Physiol. 248: H366-H381., 1985.
39. Edman K.A.P., Johansson M.: The contractile state of rabbit papillary muscle in relation to stimulation frequency. J. Physiol. 254: 565-581., 1976.
40. Velázquez L.: Farmacología y su proyección a la Clínica. 15a. ed., Madrid, 1987, Ed. Oteo, 1987, pp. 454-454.
41. Loeza M.: Clínica de las Arritmias. Instituto Nacional de Cardiología, 3a. ed., México, Ed. Industria, 1976, pp. 454-455.
42. Krupp A. M.: Diagnóstico y Tratamiento. 2a. ed., México, Ed. El Manual Moderno, 1988, pp. 244-248.
43. Baunwald E.: Tratado de Cardiología, 5a. ed., México, Ed. Interamericana, 1984, pp. 1570-1575.
44. Stapleton F.: Lo esencial de Cardiología Clínica, 3a. ed., México, Ed. El Manual Moderno, 1985, pp. 128-132.
45. Strong P.: Biophysical Measurements. 3a. ed., Beaverton Oregón, Ed. Tektronix, 1970, pp. 219-230.