

14
205



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA

INCORPORADA A LA U.N.A.M.

**MECANISMO DE ACCION INOTROPICO
DE LA MAGNOLIA**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

BEATRIZ EUGENIA HUERTA OCHOA

DIFECTOR DE TESIS: O.F.B. ENRIQUE CALDERON GARCIA

MEXICO, D. F.

ABRIL 1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PAGINA
CAPITULO I INTRODUCCION	
1.- RESUMEN	1
2.- OBJETIVOS	3
CAPITULO II GENERALIDADES	
1.- FISIOLOGIA DEL CORAZON	4
2.- ULTRAESTRUCTURA DEL MIOCARDIO	8
3.- MECANISMO DE CONTRACCION CARDIACA	17
4.- CONTROL NERVIOSO DE LA CONTRACCION CARDIACA	24
5.- FISIOPATOLOGIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA	31

	PAGINA
6.- MAGNOLIA GRANDIFLORA	36
7.- FARMACOLOGIA	
ANTAGONISTA DEL CALCIO	39
GLUCOSIDOS CARDIACOS	43
INHIBIDORES FOSFODIESTERASAS	47
BLOQUEADORES BETA	50
CAPITULO III EXPERIMENTAL	
1.- JUSTIFICACION DE LA TESIS	53
2.- MATERIAL	56
3.- METODO	58
4.- SEGUIMIENTO DE EXPERIMENTOS	59
5.- MANEJO DE DATOS	60
6.- RESULTADOS	63
7.- ANALISIS DE RESULTADOS	68
8.- CONCLUSIONES	73

CAPITULO IV REFERENCIAS

**PAGINA
75**

CAPITULO I

INTRODUCCION

R E S U M E N

La Magnolia ha sido considerada en la medicina tradicional como una planta con actividad sobre el aparato cardiovascular. Desde mediados del siglo pasado se han realizado diversos esfuerzos por corroborar dicha actividad.

Hemos observado experimentalmente que un extracto acuoso de hojas de Magnolia grandiflora recolectadas durante el Otoño posee actividad inotrópica cardiaca. El extracto es inactivo cuando se calienta a más de 80°C.

Con la finalidad de obtener información sobre el probable mecanismo de la actividad inotrópica referida, se experimentó la acción del extracto acuoso en presencia de un inhibidor de fosfodiesterasas (aminofilina), de un antagonista de los canales de calcio (verapamil), de un digitálico (ouabaína), y de un bloqueador de los receptores adrenérgicos beta (propranolol). Este último compuesto, bloquea la acción inotrópica del extracto acuoso en las trabéculas auriculares aisladas.

Estos resultados permiten concluir que en las hojas de Magnolia grandiflora existe un principio activo hidrosoluble y termolábil con actividad inotrópica cardiaca y con un mecanismo de acción aparentemente relacionado con la activación de los

receptores betaadrenérgicos del corazón. Por otro lado, en virtud de que este efecto es bloqueable por el propranolol, consideramos que la acción inotrópica del extracto de Magnolia grandiflora puede ser debido a la liberación de catecolaminas que producen sustancias del tipo de la tiramina.

O B J E T I V O S

GENERAL

- * Determinar, experimentalmente, el mecanismo por medio de el cual, el extracto acuoso de Magnolia grandiflora produce acción Inotrópica positiva.

PARTICULARES

- * Determinar las condiciones óptimas para la preparación de extractos acuosos de Magnolia grandiflora (temperatura, estación del año en que se deben recolectar las hojas).
- * Determinar la relación existente entre la concentración de extracto y el efecto inotrópico positivo producido (curva dosis-efecto).
- * Comparar las curvas dosis - efecto del extracto acuoso de Magnolia grandiflora con las curvas de sustancias inotrópicas positivas de referencia, a fin de determinar la potencia de la primera.

CAPITULO II

GENERALIDADES

F I S I O L O G I A D E L C O R A Z O N

El sistema cardiovascular o circulatorio tiene tres funciones básicas: el transporte de oxígeno y otras sustancias nutritivas a las células del organismo, la eliminación de los productos residuales del metabolismo celular y el transporte de sustancias tales como hormonas de una parte a otra del organismo, bajo las más variadas circunstancias de reposo y esfuerzo físico (23,25, 26) El sistema cardiovascular, como su nombre lo indica, está constituido por dos porciones esenciales a saber, el corazón y los vasos (74).

El corazón es el órgano dinámico principal del sistema cardiovascular. Es una bomba muscular que impulsa la sangre por medio de contracciones rítmicas a través de todo el aparato circulatorio (34,39).

El corazón se localiza en el mediastino medio, apoyado sobre el diafragma. De forma cónica tiene inclinación de su vértice hacia la izquierda y abajo. Esta estructura es hueca y forma 4 cavidades con función de bomba: 2 aurículas y 2 ventrículos. En la clínica, el término corazón derecho hace referencia a la aurícula y ventrículo derechos y el término corazón izquierdo hace referencia a la aurícula y ventrículo izquierdos. Las dos aurículas son bombas cargadoras que envían la sangre hacia los

ventrículos antes de que éstos se contraigan con gran fuerza, e impulsan la sangre por los pulmones y la circulación en general. El corazón derecho impulsa sangre venosa a la circulación arterial pulmonar de presión baja y el corazón izquierdo arroja sangre arterial a la circulación arterial de presión elevada (37).

El corazón tiene cuatro válvulas separadas que, al cerrar herméticamente, evitan el retroceso de la corriente sanguínea. Dos de estas válvulas, las llamadas válvulas auriculoventriculares, funcionan como válvulas de entrada hacia los dos ventrículos respectivos. La válvula entre las dos cavidades derechas, con tres valvas o cúspides, se denomina tricúspide. La correspondiente a las cavidades izquierdas, sólo con dos valvas, se llama bicúspide o mitral. Las otras dos, llamadas válvulas semilunares, sirven como válvulas de salida desde los ventrículos derecho e izquierdo hacia dos grandes arterias (pulmonar y aorta).

Por carecer de válvulas los orificios de las grandes venas en la aurícula derecha, o las venas pulmonares en la aurícula izquierda, cierta cantidad de sangre pasa en sentido retrógrado a las venas al contraerse dichas cavidades.

La aurícula derecha recibe la sangre de todo el cuerpo (excepto de los pulmones) por la vía de dos grandes venas, la vena

cava superior, que reúne la sangre de la cabeza, los brazos y parte superior del cuerpo, y la vena cava inferior, a la que va a parar la sangre de los miembros inferiores y parte inferior del cuerpo. La contracción del ventrículo derecho cierra enseguida la válvula tricúspide, abre la válvula semilunar e impulsa la sangre por la arteria pulmonar hacia los pulmones. La sangre regresa de éstos por las venas pulmonares, pasa a la aurícula izquierda y, por su contracción, la obliga a descender al ventrículo izquierdo previa abertura de la válvula mitral. La contracción del ventrículo izquierdo cierra esta válvula, abre la semilunar y envía la sangre por la aorta a todo el sistema, menos a los pulmones.

El corazón tiene un sistema especial de regulación del ritmo; en ciertos tejidos, se forma el impulso eléctrico, se propaga a todos los tejidos cardíacos y origina la contracción cardíaca. Este sistema especial consta de:(10)

- 1) Nodo sinoauricular (nodo SA), localizado en la pared de la aurícula derecha cerca del punto de entrada de la vena cava superior. En esta zona es donde nace normalmente el impulso, por lo que se designa como "marcapaso normal".
- 2) Nodo auriculoventricular (nodo AV), localizado en el tabique auricular cerca del punto en el que se unen ambas

aurículas con los ventrículos; es un marcapaso de segundo orden con respecto al nudo SA.

- 3) El haz de His continúa el nodo AV y se encuentra en la parte superior del tabique interventricular y se divide en una rama izquierda y una rama derecha.
- 4) La red de fibras de Purkinje, arborización de las ramas del haz de His, está situada debajo del endocardio ventricular y sus terminaciones penetran en la pared de los ventrículos y se ponen en relación con las fibras contráctiles.

Este sistema de conducción está compuesto por fibras musculares especializadas, que generan y distribuyen los impulsos eléctricos que producen las contracciones de las fibras cardiacas. La frecuencia establecida por el nódulo sinusal suele sufrir alteraciones como resultados de impulsos nerviosos autónomos o de la acción de algunas sustancias químicas presentes en la sangre como la tiroxina y la adrenalina. Una vez que el nodo señalado ha desencadenado un impulso eléctrico, este último se disemina a los dos atrios, lo que causa su contracción y, al mismo tiempo, la despolarización del nodo atrioventricular. El fascículo atrioventricular (haz de His) consiste en fibras conductoras que cursan desde el nodo atrioventricular a través del " esqueleto cardiaco " hasta la parte superior del septo intraventricular, para dirigirse después en sentido inferior, a uno y otro lados del septo, en la

forma de pilar derecho e izquierdo (ramas). El fascículo mencionado distribuye el impulso eléctrico en las superficies mediales de los ventrículos en tanto que la contracción real de estos últimos es resultado de estimulación por parte de las miofibrillas de conducción de Purkinje, que emergen de las ramas del fascículo y se distribuyen en las células miocárdicas.

ULTRAESTRUCTURA DEL MIOCARDIO

Podemos clasificar las funciones del corazón en tres: eléctricas, mecánicas y endócrinas. Muchas células miocárdicas están especializadas en una de estas funciones. Las células miocárdicas que están en relación principalmente con la contracción tienen características similares, aunque existen algunas diferencias entre el miocardio auricular y el ventricular (62). Varios tipos diferentes de células tienen una actividad endócrina o eléctrica como función principal, y la estructura de estas células es significativamente diferente de la que presentan las células contráctiles, o "de trabajo", del miocardio (54).

Algunas células cardiacas especiales son particularmente eficaces en la generación y conducción rápida de impulsos eléctricos hacia las células contráctiles (85). En el sistema de formación y conducción rápida de impulso se conocen 4 tipos de

células: células P, células transicionales, células ameboides y células de Purkinje. Las células P son abundantes en el nodo sinusal, en el nodo AV y en las vías de conducción (53). Las células transicionales se encuentran principalmente en el nodo sinusal, en el nodo AV y las vías internodales, y se extienden por una distancia considerable en el miocardio auricular adyacente a ambos nodos. La mayor parte de las células ameboides se localizan en la zona del pliegue de la válvula de Eustaquio. Las células de Purkinje están situadas en los bordes en las proximidades del nodo AV y en el fascículo de His y sus ramas.

El aparato contráctil de la célula muscular cardíaca consta de aproximadamente 300 a 700 miofibrillas (55). Estas miofibrillas o fibras musculares cardíacas se componen de células ramificadas situadas longitudinalmente, que forman una red tridimensional. Las células están unidas por medio de los llamados discos intercalares. Los discos intercalares son un rasgo característico que actúan como límites celulares especializados y se observan como líneas gruesas, transversales (35). Las miofibrillas de las células miocárdicas contráctiles se insertan en la región del disco intercalar

Las fibras miocárdicas contráctiles tienen características morfológicas similares independientemente de si se localizan en el miocardio auricular o en el ventricular.

Habitualmente, las fibras se disponen entre si en paralelo. Aunque las fibras musculares cardiacas presentan muchas conexiones laterales y terminolaterales, las células contráctiles no forman un verdadero sincitio anatómico (71), aunque desde el punto de vista funcional sí lo sea, pues la resistencia eléctrica de los discos intercalares es muy baja y el impulso se propaga de una fibra a otra sin ningún impedimento (83).

Las fibras contráctiles poseen gran cantidad de mitocondrias para el abastecimiento energético de los elementos contráctiles, además de un núcleo que suele ser ligeramente elongado y que se sitúa en la parte central de la fibra. Estas fibras miocárdicas tienen un diámetro de 10 a 20 μm y una longitud de 50 a 100 μm . (56, 44). Las mitocondrias constituyen entre el 20 y el 50% de la masa total del miocardio (52).

Las fibras contráctiles poseen un sistema de membranas y canales en las fibras musculares cardiacas y esqueléticas llamado sistema "sarcotubular" que consta de 3 componentes que se encuentran en múltiples zonas de estrecho contacto. El sistema sarcotubular está formado por túbulos, vesículas y cisternas (30, 57, 80).

Uno de los componentes de esta compleja trama, los túbulos transversales son invaginaciones estrechas del sarcolema en

forma tubular que penetran perpendicularmente al eje de las fibras profundamente en el interior de la célula miocárdica y formando un sistema tubular transversal (sistema T) que comunica con el espacio extracelular. A través del "sistema T" se transporta la actividad eléctrica de la despolarización, hasta el retículo sarcoplásmico, el cual libera calcio hacia la maquinaria contráctil para generar la contracción. Los túbulos transversales están orientados perpendicularmente al eje longitudinal de la fibra pero se ramifican longitudinalmente y pueden establecer conexiones directas con otros túbulos transversos (69, 51). En la zona de la banda Z, se observa la presencia de dilataciones focales del sistema T que forman estructuras similares a cisternas y se denominan vesículas intermedias (27).

Un segundo componente del sistema sarcotubular es la serie de túbulos longitudinales irregulares, interconectados que rodean a las miofibrillas y que se disponen paralelamente a las mismas, llamado retículo sarcoplásmico. Este sistema longitudinal, no se encuentra en relación con el espacio extracelular por estar limitado por la membrana. Al contrario del sistema T, el retículo sarcoplásmico consiste en un entramado laberíntico de vesículas y túbulos, algunos de los cuales pueden estar orientados transversalmente (58, 50).

El tercer componente, llamado sarcolema, constituye la unidad contráctil y está formado por moléculas de actina que forman cadenas por su unión entre sí (filamentos delgados) y que tienen intercaladas moléculas de miosina (filamentos gruesos). El sarcómero está limitado por líneas Z que constituyen los puntos de inserción de las moléculas de actina entre 2 sarcómeros. El centro del sarcómero está formado las bandas A, que están constituidas por las moléculas de miosina. En resumen, la distancia entre 2 bandas Z sucesivas, es la unidad estructural de la miofibrilla en base molecular, el llamado sarcolema. Alrededor de cada filamento de miosina se agrupan 6 filamentos de actina (38, 59).

En las proximidades de la banda Z, los túbulos longitudinales presentan dilataciones locales, los sacos laterales o cisternas terminales, que forman una tríada junto con la vesícula intermedia. Por tanto, una tríada está formada por una vesícula intermedia derivada del sistema T y 2 sacos originados en el sistema longitudinal. Aunque los 3 componentes de la tríada se encuentran muy próximos entre sí, probablemente no presentan comunicaciones directas. A los puntos de proximidad entre estos componentes se les denomina globalmente cisternas subsarcolémicas, tanto a los situados en la parte central (sistema T) como a los periféricos (sarcolema) (15).

El sarcolema, el sistema transversal y el longitudinal, re-

presentan una premisa estructural para que el proceso bioeléctrico de excitación, conduzca en la superficie de las fibras la contracción de las miofibrillas en las fibras del músculo cardíaco es decir, posibilitan el acoplamiento electromecánico (3, 15).

Las miofibrillas están formadas por haces dispuestos longitudinalmente y por filamentos interdigitados de actina y miosina, elementos contráctiles de las células que realizan la función de contracción miocárdica. El sarcómero, produce una estriación regular de las células en forma de zonas oscuras y claras. Las bandas Z oscuras, que son la zona donde se localizan los discos intercalares, constituyen las zonas límite de cada sarcómero donde se insertan los filamentos de actina. Estos filamentos finos de actina y algunos de tropomiosina B se interdigitan con los filamentos gruesos de miosina que están situados en la parte central del sarcómero (66).

Los filamentos "gruesos" de aproximadamente 1500 nm de longitud y 10 nm de ancho, constan de la proteína miosina, que representan la masa principal de todas las proteínas que participan en la estructura de una miofibrilla. Cada una de estas moléculas de miosina filamentosas está formada de una cabeza y una cola bastante más larga. Ambas partes se encuentran en ordenación estrictamente geométrica, unas al lado de otras, pero en dirección longitudinal con cierto desplazamiento unas de otras, y repre-

sentan de esta forma en su totalidad el filamento miosinico. La parte de la cola que consta de la meromiosina "ligera" forma la masa principal del filamento, mientras que su cabeza consta de dos capas (principalmente de meromiosina "pesada") que sobresalen y prdenadas de tal modo que una línea que las uniera a todas alrededor del filamento de miosina, se mostrarían en forma de espiral.

Los filamentos "finos" tienen una longitud de aproximadamente 1000nm y un diámetro de 5nm. Constan de la proteína actina que se encuentra en dos formas, la forma globular, actina G y la forma filamentosa, actina F.

Sobre estos filamentos finos están colocadas otras dos proteínas reguladoras tropomiosina y troponina, que representan un importante papel en la interacción entre los filamentos de actina y miosina. La tropomiosina representa aproximadamente el 10% de la masa contráctil en el músculo y penetra en le cavidad plana, canaliforme entre dos filamentos actínicos F. Envuelve como consecuencia "la esencia" del filamento actínico de tal forma que cada molécula de tropomiosina cubre 7 monómeros de la actina globular que acompaña a la actina F.

Las moléculas de tropomiosina sin embargo no están fijadas, de modo que en el canal existente entre ambos filamentos de actina F pueden moverse de un lado para otro. A cada molécula de tropo-

miosina (40 nm) corresponde la proteína reguladora ligada al calcio, la troponina. Esta contiene tres cadenas específicas de polipéptidos con diferentes funciones. La primera es la TN-C, que puede unirse a dos iones calcio. La segunda cadena de polipéptidos es la TN-T, una subunidad que se une a una tropomiosina, mientras que el tercer componente la TN-I ejerce una acción inhibitoria en el proceso de contracción. La inhibición de la contracción se basa en una capacidad específica de unión de la TN-I a la actina, con lo que en reposo se evita la formación de puentes, es decir el contacto entre las cabezas de las moléculas gruesas de miosina y los filamentos actínicos finos. El efecto de inhibición de la TN-I es impedido por la saturación de TN-C con iones calcio.

Niveles bajos de calcio evitan la formación necesaria de puentes para la contracción, entre los filamentos delgados y gruesos.

Si supera el nivel de calcio el valor límite de 10^{-7} M se carga la TN-C con iones calcio, con lo que la TN-T se une de tal forma a la tropomiosina que se impide el efecto inhibitorio de la TN-I sobre la formación de puentes entre actina y miosina y con ello va estimulando el interdeslizamiento de unos filamentos con otros por medio de movimientos tipo "golpe de remo" de los puentes transversos.

La troponina y la tropomiosina, así como la concentración in-

tracelular de iones libres de calcio, son por tanto esenciales reguladores de la interacción de los filamentos de actina y de miosina desencadenantes de la contracción.

La energía necesaria para la realización de este trabajo se obtiene del desdoblamiento de ATP rico en energía por la miosin-ATPasa.

Las mitocondrias se encuentran en gran número principalmente en las células miocárdicas. En ellas se produce la llamada fosforilación oxidativa en la que, por ejemplo, los radicales fosfatos ricos en energía, esenciales para el mecanismo de contracción, principalmente el ATP, son sintetizados de nuevo con la utilización de oxígeno. (11, 3).

La provisión de ATP, el portador biológico de energía aprovechable, se realiza principalmente por la vía de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias (figura 1).

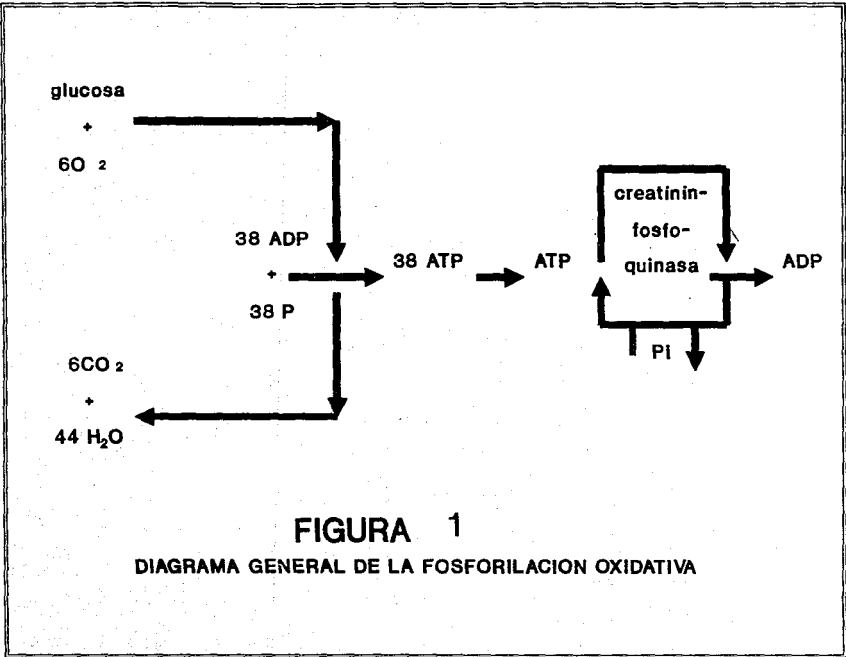


FIGURA 1

DIAGRAMA GENERAL DE LA FOSFORILACION OXIDATIVA

MECANISMO DE CONTRACCION CARDIACA

Cada contracción cardiaca se inicia mediante un fenómeno eléctrico que se desencadena porque el músculo cardiaco es un tejido excitable. En casi todas las células del cuerpo existe una diferencia de potencial entre su interior y el exterior, denominada potencial transmembrana. En el corazón ocurren 2 circunstancias: el potencial transmembrana celular es importante y, además las células cardiacas son excitables, en consecuencia, un estímulo apropiado provoca un cambio de las propiedades de la membrana celular que ocasiona un flujo iónico a través de la membrana que genera un potencial de acción.

Cuando por medio de un microelectrodo se estimula con una corriente eléctrica a cualquier célula cardiaca, el potencial transmembrana varía no tan solo en esa célula, sino también en las células contiguas al electrodo. Este fenómeno es demostrativo de que las células cardiacas están conectadas entre sí por medio de enlaces que ofrecen baja resistencia al paso de la corriente eléctrica y en consecuencia, un potencial de acción generado en una célula se puede transmitir a través de una a otra sucesivamente y así, conducirse.

En las células cardiacas, al igual que en las restantes células vivas, los iones están distribuidos de forma irregular

a través de la membrana celular. Este desequilibrio tiene dos características importantes. La primera es que para cualquier ión dado la concentración es distinta dentro y fuera de la célula. La segunda es que el potencial eléctrico es diferente en el interior y en el exterior de la célula (31). Estas condiciones crean dos fuerzas pasivas que tienden a promover el movimiento iónico. Por una parte los iones, en una solución, tienden a desplazarse de zonas de mayor concentración a zonas de menor concentración como consecuencia de las fuerzas de difusión, siendo la fuerza que promueve la difusión, proporcional al gradiente de concentración. Asimismo, existen fuerzas eléctricas que promueven el flujo iónico. Así, cuando el interior de la célula es eléctricamente negativo con respecto al exterior, los iones con carga positiva tienden a desplazarse al interior, mientras que los iones con carga negativa tienden a desplazarse al exterior; esta fuerza eléctrica es proporcional al gradiente de voltaje transmembrana. Cada ión, igual en el interior que en el exterior de una célula, tiene una energía potencial que es la consecuencia directa de las fuerzas eléctricas y de difusión que actúan sobre él. Cuando este potencial neto de energía es igual a ambos lados de la membrana celular, el ión permanece inmóvil en un estado de equilibrio. Al potencial eléctrico transmembrana que existe cuando las fuerzas eléctricas y de difusión son exactamente iguales se le denomina potencial de equilibrio para el ión en cuestión.

La concentración de potasio es aproximadamente 35 veces mayor en el interior de las células cardíacas que en el exterior, y la concentración de sodio es aproximadamente 4.5 veces mayor en el exterior de la célula que en el interior.

Es decisivo para el comienzo de la excitación que la membrana pierda la poca impermeabilidad para el sodio que posee fisiológicamente en estado de reposo. Un estímulo exterior activa en la membrana un sistema rápido portador de sodio o expresado de otra manera un canal "rápido" del sodio (47).

Los gradientes de concentración de sodio y potasio a través de la membrana celular son creados mediante la acción de la bomba de intercambio de Na-K, que acumula potasio en el interior de la célula y bombea sodio al exterior. La bomba utiliza una enzima que requiere ATP para su actividad (Na+K+ATPasa) (33). El sodio y el potasio estimulan la actividad de la enzima a través de dos loci independientes (uno interno con gran afinidad para el sodio y otro externo con gran afinidad para el potasio). La actividad de la enzima es también dependiente del pH y se inhibe en presencia de altas concentraciones de ouabaina como se verá más adelante.

Durante muchos años se creyó que el intercambio de sodio y potasio era electroneutro; no obstante, datos recientes indican

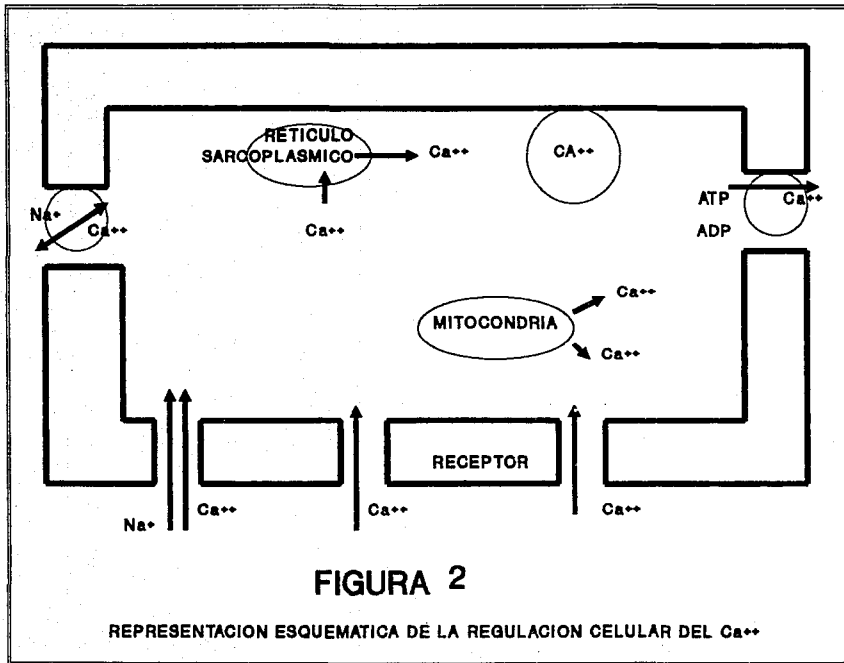
que se bombea más potasio al exterior que sodio al interior, creándose un flujo neto de corriente hacia el exterior que contribuye a mantener el potencial intracelular negativo.

Al iniciarse el potencial de acción en el miocardio ventricular, existe una rápida entrada de sodio (o cambio de la conductancia del sodio) que produce la rápida espícula eléctrica de la fase 0. Durante la meseta del potencial de acción (fase 2), existe una entrada lenta de Ca^{++} a través de la membrana celular miocárdica, o sarcolema, hacia el sarcoplasma. Existen autores que sostienen que los iones de Ca^{++} extracelular se fijan temporalmente en lugares específicos de la membrana durante uno o más latidos antes de verse transportados hacia el sarcoplasma por los subsiguientes potenciales de acción (4). El potencial de acción se conduce de la membrana celular miocárdica al extenso sistema tubular transverso (T). Aunque no se haya establecido de forma definitiva, parece probable que durante la difusión del potencial de acción el sistema T contribuye cualitativamente a la entrada de Ca^{++} intracelular de la misma forma en que lo hace el resto del sarcolema. El potencial de acción es conducido por el sistema tubular T hasta las triadas, muy cerca de las bandas Z, lugar en el cual un único sistema tubular T está en extrema proximidad, aunque no en contacto abierto con las dos cisternas terminales, prolongaciones del retículo sarcoplásmico (RS) (61).

Una vez despolarizado el retículo sarcoplásmico (RS) la corriente difunde con rapidez a través del RS, provocando que se liberen en el sarcolema cantidades importantes de Ca^{++} libre, el cual activa la contracción fibrilar como se explicará mas detalladamente adelante. Parece probable que el Ca^{++} se libere especialmente a partir de las cisternas terminales del RS.

Las mitocondrias también pueden liberar Ca^{++} al líquido intracelular, pero es dudoso que este mecanismo contribuya de forma significativa a la cantidad total de Ca^{++} intracelular del miocardio humano (17). Es probable que la relativamente pequeña entrada de Ca^{++} provocada directamente por el potencial de acción sea el estímulo que inicie la liberación (provocada por el propio calcio) de Ca^{++} a partir del RS y las mitocondrias.

La gran cantidad de Ca^{++} "libre" presente en el sarcoplasma difunde a las miofibrillas, donde se fija a subunidades de troponina (troponina C), localizadas en forma periódica a lo largo de los delgados filamentos de actina. En ausencia de Ca^{++} , la troponina actúa sobre la tropomiosina, situada a lo largo del filamento de actina, lo que impide la interacción de la actina sobre la miosina. Una vez que el Ca^{++} se fija a la troponina C cesa el efecto inhibitorio de la troponina y la tropomiosina (24).



La pérdida de este efecto inhibitor, o "desrepresión", permite a las enzimas presentes en los puentes de unión de la miosina interactuar con la actina, de forma que la resultante actomiosinaATPasa, en unión con el ATP y el magnesio, provoque el deslizamiento de los puentes y, en consecuencia, al deslizarse entre ellos los filamentos de actina y miosina se produzca la contracción miocárdica.

Los iones Ca^{++} desarrollan la función de una sustancia mediadora entre los fenómenos bioeléctricos en la superficie de las fibras y las reacciones contráctiles en el interior de las fibras. Como consecuencia se pierde rápidamente la función contráctil de una fibra miocárdica en una solución libre de Ca^{++} sin que por ello sea afectada la capacidad de formación del estímulo o de conducción del mismo. La privación de calcio debilita las reacciones mecánicas mientras que el aumento de la concentración extracelular de calcio puede aumentar la fuerza de contracción.

Intensos estudios realizados sobre la esencia del proceso electromecánico del acoplamiento han llevado a primer plano de interés la importancia decisiva de los iones Ca^{++} para la activación de la ATPasa de las miofibrillas. De forma evidente, las miofibrillas al contacto con los iones Ca^{++} libres pueden producir desdoblamiento de ATP y con ello contracción. Los iones

Ca++ inician de este modo en las fibras excitadas el proceso básico bioquímico decisivo por el cual la energía unida a los fosfatos es transformable en trabajo mecánico.

CONTROL NERVIOSO DE LA CONTRACCION CARDIACA

La función del sistema nervioso autónomo es fundamental para regular de manera instantánea frecuencia y contractilidad cardiacas, así como capacitancia y resistencia del árbol vascular controlando con ello gasto cardíaco, distribución del riego sanguíneo y presión arterial (16). La regulación nerviosa es capaz de producir cambios importantes en la función cardiovascular unos cuantos segundos antes de que se activen mecanismos que actúan de manera más lenta, como los mediados por estímulos metabólicos, catecolaminas circulantes y sistema renina-angiotensina. La función básica de los reflejos cardiovasculares consiste en integrar la función del corazón según las necesidades fisiológicas de la circulación del resto del cuerpo.

CONSIDERACIONES ANATOMICAS

Las fibras preganglionares simpáticas y parasimpáticas representan la vía final para los impulsos nerviosos que llegan al aparato cardiovascular. Estas fibras reciben impulsos tanto excitadores como inhibidores de todos los niveles del sistema nervioso central, en especial de los centros cardiovasculares localizados en el bulbo y la médula espinal. Los centros cardiovasculares del bulbo son capaces de regular contractilidad y frecuencia cardiacas, presión arterial y distribución del

riego sanguíneo, independientemente de los centros superiores, pero en circunstancias normales su actividad se modifica constantemente por influencia de centros superiores, en particular de la corteza cerebral y en especial del giro cingulado, del hipotálamo y de la sustancia reticular del puente y del mesencéfalo. La actividad del centro vasomotor aumenta en estado de alerta, por efecto del dolor, durante un trabajo físico o mental, o por emociones. La actividad iónica del centro excitador cardiovascular del bulbo está continuamente inhibida por impulsos provenientes de los receptores mecánicos del aparato cardiovascular (los receptores de presión elevada en los senos carotídeos, aorta y ventrículo izquierdo y los receptores de presión baja en las aurículas, circulación pulmonar y ventrículos). Los centros bulbares también reciben impulsos provenientes de los quimiorreceptores de los músculos esqueléticos, piel, vísceras y órganos de los sentidos. Al aumentar la actividad en los nervios del seno carotídeo y receptores aórticos, así como en las fibras aferentes vagales provenientes del corazón, de manera refleja disminuye la actividad nerviosa en las fibras simpáticas eferentes y aumentan la actividad en las fibras vagales eferentes.

Los cuerpos de las fibras nerviosas preganglionares simpáticas se localizan en los cuernos intermedios y laterales de la médula espinal; la mayor parte de los axones abandonan la

médula espinal a través de las raíces anteriores de los nervios espinales torácicos y de los dos primeros lumbares; hacen sinapsis con las fibras nerviosas postganglionares en las cadenas de los ganglios paravertebrales o simpáticos periféricos, y luego llegan al corazón y a los vasos sanguíneos a lo largo de los nervios simpáticos periféricos. De la médula suprarrenal liberan catecolaminas (sobre todo adrenalina) en el torrente circulatorio cuando está aumentada la actividad simpática eferente a otros órganos. Estas dos modalidades de estimulación simpática (nerviosa y humoral) se integran entre sí; la primera actúa de manera rápida y casi siempre breve y la segunda de manera más lenta y sostenida.

Casi todas las regiones del corazón reciben una inervación nerviosa mixta, simpática y parasimpática, pero ciertas regiones reciben su inervación a través de vías definidas (46).

TRANSMISION NEUROHUMORAL

Los impulsos nerviosos provocan respuestas en el músculo liso, cardíaco y esquelético, en las glándulas postsinápticas, por medio de la liberación de sustancias químicas específicas.

ETAPAS: La llegada de un potencial de acción (PA) a las terminaciones axónicas inicia una serie de fenómenos que permite

la transmisión neurohumoral de un impulso de excitación o inhibición a través de la sinapsis o unión neuroefectora. Estos fenómenos son los siguientes:

1.- LIBERACION DEL TRANSMISOR. Los transmisores neurohumorales se sintetizan , probablemente en la región de las terminaciones axónicas y se almacenan ahí, dentro de las vesículas sinápticas. El potencial de acción causa liberación sincronizada de neurotransmisores. La despolarización de la terminación axónica desencadena este proceso, pero los pasos intermedios no están aclarados.

2.- Combinación del transmisor con los receptores postsinápticos y producción del potencial postsináptico. El transmisor difunde a través de la hendidura sináptica, y se combina con receptores macromoleculares especializados de la membrana postsináptica ; esto deriva generalmente en un momento localizado no propagado de la permeabilidad iónica, o conductancia, de la membrana.

3.- Iniciación de la actividad postsináptica.

4.- Destrucción ó disipación del transmisor.

ADRENALINA

MEDIADOR QUÍMICO ADRENERGICO

La adrenalina o norepinefrina (NE) que se encuentra en el corazón se sintetiza y se almacena en fibras nerviosas simpáticas y no en las fibras miocárdicas. Las terminaciones nerviosas simpáticas contienen vesículas con núcleo denso cuyo tamaño varía entre 400 y 700 nm; al despolarizarse las fibras nerviosas, estas vesículas liberan Ca^{++} en el interior de las neuronas, el cual a su vez hace que los gránulos que contienen NE migren hacia la membrana celular de la neurona, en la que se libera NE.

La síntesis de la NE empieza con la tirosina, un aminoácido que entra en la neurona por transporte activo, quizá facilitado por una permeasa. En el citosol neuronal, la tirosina es convertida por la tirosina hidroxilasa en dihidroxi-fenilalanina (dopa), que a su vez es convertida en dopamina por la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos también conocida como dopa-decarboxilasa. La dopamina es transportada activamente a las vesículas de reserva. Dentro de estas vesículas, la dopamina es convertida en norepinefrina (el neurotransmisor) por la dopamina beta-hidroxilasa, una enzima

localizada dentro de las vesículas.

En las neuronas noradrenérgicas, el producto final es la norepinefrina. En la médula adrenal, la síntesis presenta un paso más. Una enzima que se encuentra en este órgano, la fenil-etanol amina N-metiltransferasa, convierte la NE en epinefrina (Fig. 3,4)

Los efectos de la NE liberada desaparecen por tres mecanismos:

- 1.- Cerca del 65% de la NE se acumula en las neuronas adrenérgicas (reacumulación) por efecto de una bomba que requiere de energía. Una vez en el interior de la neurona, gran parte del mediador químico se acumula de nuevo en los gránulos neurosecretores y está disponible para volverse a liberar.
- 2.- La NE que pasa a la circulación, mediante la catecol-O-metiltransferasa (COMT) se metaboliza en normetanefrina, parte de la cual se convierte luego en ácido vanililmandélico (VMA) por acción de la monoaminooxidasa (MAO).
- 3.- En el interior de la neurona, la NE se convierte en ácido 3,-4-dihidroxi mandélico por acción de la MAO, y

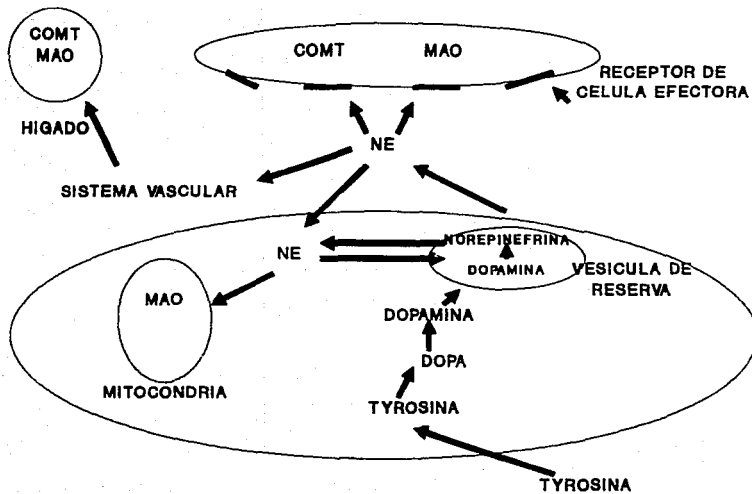


FIGURA 3

SINTESIS,ALMACEN Y DEGRADACION DE NOREPINEFRINA

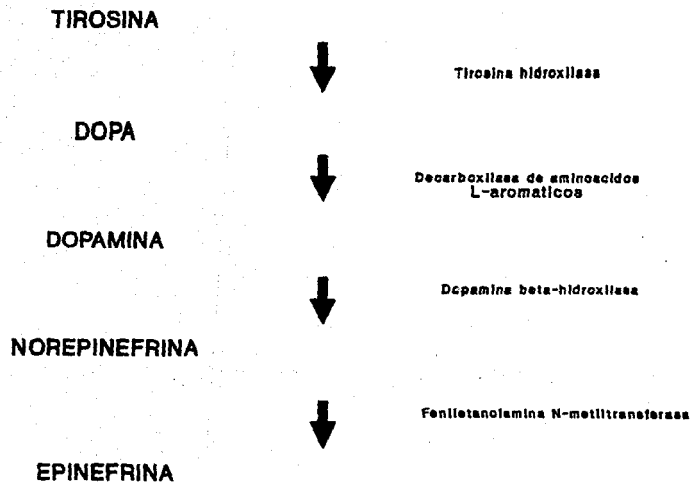


FIGURA 4

PASOS DE LA SINTESIS ENZIMATICA DE DOPAMINA, NOREPINEFRINA Y EPINEFRINA

luego en VMA por acción de la COMT (32). (Fig 5.)

Los efectos periféricos producidos por noradrenalina y adrenalina se han clasificado en alfa o beta. Las neuronas adrenérgicas contienen numerosos receptores presinápticos (fig. 3). La acetilcolina (que se libera en las terminaciones nerviosas del vago) actúa sobre receptores muscarínicos que se encuentran en las neuronas adrenérgicas, inhibiendo la liberación de NE. La adrenalina circulante actúa sobre los receptores beta-presinápticos aumentando la liberación de NE.

Por otra parte, la NE liberada actúa sobre los receptores α_2 - presinápticos inhibiendo así su propia liberación (inhibición de la retroalimentación) (20).

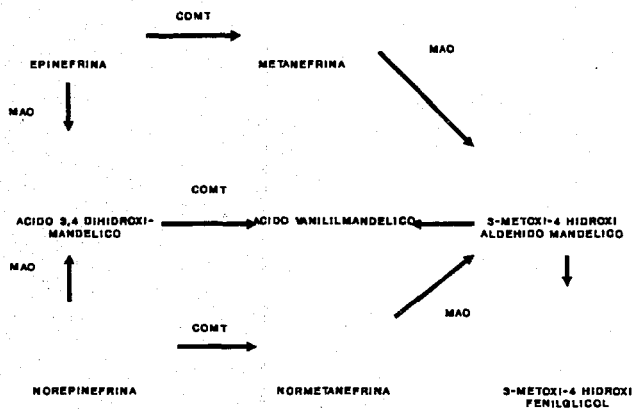


FIGURA 5

RUTA METABOLICA PARA LA DEGRADACION DE EPINEFRINA Y NOREPINEFRINA

FISIOPATOLOGIA DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca (o del corazón) es el estado fisiopatológico en el cual una anomalía en la función cardíaca impide que el corazón expulse la sangre necesaria para los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos, o lo hace únicamente mediante elevación de la presión de llenado. A menudo la insuficiencia cardíaca se debe a un déficit en la contracción del miocardio; es decir, es una insuficiencia del miocardio. Sin embargo, en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca, se presenta un síndrome clínico similar sin que se pueda mostrar anomalía de la función miocárdica; en muchos de estos casos, la insuficiencia cardíaca se debe a que el corazón normal se enfrenta de improviso a una carga superior a su capacidad o a que el llenado ventricular está alterado (19).

Toda clase de sobrecarga cardíaca puede llevar eventualmente a la insuficiencia; como el corazón está constituido por una doble bomba, la insuficiencia puede afectar una de ellas (el ventrículo izquierdo o el ventrículo derecho), y a veces ambos (63).

Las causas de la insuficiencia ventricular izquierda son principalmente la hipertensión arterial, las lesiones de las válvulas sigmoideas aórticas así como el estrechamiento u

oclusión de la arteria coronaria izquierda por aterosclerosis, y las alteraciones miocárdicas infecciosas, casos en los cuales existe un debilitamiento de la fuerza contráctil del ventrículo (81).

Las causas principales de la insuficiencia ventricular derecha son las lesiones pulmonares crónicas y las lesiones de la válvula mitral, particularmente la estenosis, así como una insuficiencia ventricular izquierda de cierta duración (16). Actúan principalmente sobre ambos ventrículos la aterosclerosis coronaria extensa que lesiona y debilita el músculo cardíaco.

Ha habido gran número de investigaciones tendientes a aclarar el mecanismo fundamental por el cual la contractilidad está disminuida en las formas comunes de insuficiencia cardíaca con gasto bajo. El mecanismo de la insuficiencia cardíaca se ha estudiado desde el punto de vista de aporte, producción, almacenamiento y utilización de la energía, así como desde el punto de vista de la estructura y función de las proteínas contráctiles, pero hasta ahora los resultados han sido contradictorios. En el músculo cardíaco hipertrófico e insuficiente, se ha identificado toda una serie de alteraciones metabólicas, pero no se sabe cuáles son primarias y agentes causales de la insuficiencia cardíaca, y cuáles son mecanismos compensadores secundarios, que ayudan a estos corazones a

enfrentarse a la poscarga. Así, si bien ha sido imposible identificar un solo mecanismo bioquímico al que pueda atribuirse la insuficiencia cardíaca, existen otras numerosas anomalías que han sido excluidas y hay datos evidentes de que varios defectos pudieran ser responsables. Parte de la confusión que existe en este campo se debe sin duda a los diferentes modelos de insuficiencia cardíaca empleados, a las diferencias entre especies.

MECANISMOS COMPENSADORES

En presencia de un déficit de la contracción miocárdica o de una excesiva sobrecarga hemodinámica o de ambas cosas, el corazón depende de tres mecanismos compensadores fundamentales para conservar su función de bombeo:

- 1.- El mecanismo de Frank-Starling, en el cual interviene un aumento de la precarga (es decir, alargamiento de las sarcómeras hasta producir una superposición óptima entre los filamentos de actina y miosina) para mantener la función cardíaca.
- 2.- Mayor liberación de catecolaminas por los nervios cardíacos adrenérgicos y por la médula suprarrenal, lo que hace que aumente la contractilidad miocárdica.

3.- Hipertrofia miocárdica con o sin dilatación de las cavidades cardiacas por causa de la cual aumenta la masa de músculo contráctil.

En principio, estos tres mecanismos compensadores pueden ser suficientes para conservar la función de bombeo del corazón dentro de límites más o menos normales, y el trabajo cardíaco puede ser supranormal, normal o disminuido. Sin embargo, cada uno de estos mecanismos tiene sus límites, por lo que al final ocurren fallas. El síndrome clínico de la insuficiencia se produce por las limitaciones, la falla o ambas cosas, de estos mecanismos compensadores (63). Cuando el volumen de sangre que llega a la circulación arterial general está francamente disminuido, y cuando uno o ambos ventrículos no expulsan la fracción normal de su volumen telediastólico, suceden una serie de adaptaciones que finalmente causan retención excesiva de líquidos. Muchas de las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca son secundarias a esta retención excesiva de líquidos, pero el aumento del volumen sanguíneo también constituye un mecanismo compensador que tiende a conservar el gasto cardíaco al aumentar la precarga ventricular (14, 72, 43, 77).

Las manifestaciones clínicas difieren ya sea que la insuficiencia sea del ventrículo izquierdo o del ventrículo

derecho (87, 76). En la insuficiencia ventricular izquierda existe aumento de la presión en la aurícula izquierda y en las venas y capilares pulmonares (insuficiencia retrógrada), lo que origina congestión pulmonar, cuya exteriorización es la disnea (79), y además por edema intersticial que dificulta los intercambios gaseosos pulmonares (19). La disminución de volumen minuto (insuficiencia anterógrada) se manifiesta principalmente por debilidad muscular.

En la insuficiencia ventricular derecha, los trastornos se deben sobre todo a la insuficiencia retrógrada con elevación de la presión en la aurícula y en las venas y capilares de la circulación mayor, produciéndose congestión del hígado, del riñón y edema.

MAGNOLIA GRANDIFLORA

Los árboles de Magnolia son muy conocidos. Entre los ornamentales, fue uno de los más apreciados en los jardines aztecas. Era altamente estimado por los prehispánicos debido al dulce y aromático olor de sus capullos; una sola flor era considerada suficiente para perfumar un palacio. Muchos sacerdotes y gobernantes cultivaron este árbol por sus valores medicinales.

En el Códice Badiano se dice que el extracto del capullo blanco, mezclado con otros ingredientes, se usó como enema para aliviar la obstrucción de la región urinaria, y que la flor, triturada en agua junto con la flor de cacao, debía tomarse antes de la comida, después de una completa limpieza intestinal, para combatir el atontamiento mental.

La Magnolia se emplea aún como medicina. De las flores se hace un jarabe contra la epilepsia, de las hojas se realizan infusiones contra diversos males del corazón y se usa también como tónico. Las flores, hojas y cortezas secas pueden comprarse actualmente en cualquier mercado. La corteza se usa para las fiebres y se dice que tiene, sobre el corazón un efecto similar al del digital.

Los árboles de Magnolia grandiflora son perennifolios, de 15 metros de altura. Corona irregular. Corteza externa pardo verdusca o verdusca, ligeramente fisurada. Ramas tomentosas en los extremos, tomento de color negro, en el resto de las ramas lenticeladas de 0.5 a 1.5 mm de longitud; con cicatrices circulares en cada nudo.

Tiene hojas alternas, simples de forma oval u oblanceolada, coriáceas; de color verde claro brillante, de 7 a 21 cm de largo por 3 a 9 cm de ancho; densamente tomentosas ferrugíneas en el envés. Margen entero. Apice agudo o acuminado. Base aguda o acuminada. Nervación reticulada. Con olor fragante cuando son estrujadas. Pecíolo de 1 a 3 cm de largo, tomentoso-ferrugíneo sólo en el ápice, el resto de color negro. Estípulas libres, que encierran a las llemas y dejan cicatrices circulares en cada nudo.

Las flores son bisexuales, actinomorfas, solitarias, terminales o axiales; perianto con sépalos y pétalos ligeramente diferenciados, en series de tres; estambres numerosos, hipogíneos, libres, dispuestos espiralmente sobre el andrógono; de forma laminar; el filamento muy poco diferenciado de la antera, está con dos tacas lineares, con dehiscencia longitudinal; gineceo sésil o con ginóforo, con numerosos pistilos arreglados espiralmente sobre un eje alargado, ovarios uniloculares.

El fruto es multifolículo; semillas con abundante endospermo y una sarcotesta. Las flores permanecen desde mayo hasta junio. (18, 22, 29, 41, 60).

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

V E R A P A M I L

El grupo de compuestos clasificados como antagonistas de los canales de calcio es un grupo heterogéneo de fármacos con efectos notablemente variables sobre el músculo cardíaco, la actividad del nodo sinusal, la conducción auriculoventricular, los vasos periféricos y la circulación coronaria (1, 9).

Aunque estos agentes se denominan antagonistas del calcio no antagonizan directamente los efectos del calcio. Más bien inhiben la entrada del calcio en las células o su movilización desde depósitos intracelulares y por ende se han denominado más comunmente bloqueadores de los canales de calcio.

Los agentes comúnmente llamados calcio antagonistas o bloqueadores de los canales del calcio son: verapamil, nifedipina y el diltiazem. Otros fármacos de esta familia, incluyendo bepridil, la lidoflacina la niludipina entre otros se encuentran actualmente en fase de evaluación.

El concepto de antagonistas de calcio se inició en 1960, al observarse que la prenilamina, un nuevo vasodilatador coronario, reducía la actividad cardíaca en preparaciones cardio-pulmonares de perro (13). Estudios iniciales con verapamil demostraron que

este fármaco ejercía un efecto inotrópico negativo sobre el miocardio aislado, además de sus acciones vasodilatadoras (48).

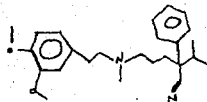
Al contrario de los bloqueadores beta-adrenérgicos los antagonistas del calcio actúan como desacopladores de la secuencia excitación-contracción (76). Como explicación de los efectos observados, se sugirió un cierre reversible de los canales iónicos para el calcio, situados en la membrana de las células miocárdicas de los mamíferos (87).

Las estructuras químicas de los tres antagonistas del calcio principales se exponen en la Fig. 6. El verapamil tiene algunas similitudes con la papaverina.

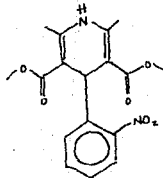
Aunque el grupo de los calcio antagonistas es química y farmacológicamente heterogéneo, todos estos compuestos poseen la propiedad selectiva de antagonizar los movimientos de los iones calcio que incrementan el proceso de excitación-contracción.

Los iones calcio desempeñan un papel fundamental en la activación celular. La penetración de iones calcio hacia el interior de la célula a través de canales iónicos específicos es imprescindible para la contracción miocárdica y para contribuir a iniciar el estímulo en los tejidos marcapasos cardiacos, los cuales son activados fundamentalmente por la corriente lenta de

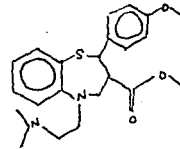
ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS PRINCIPALES CALCIO ANTAGONISTAS



VERAPAMIL



NIFEDIPINA



DILTIAZEM

FIGURA 6

calcio (9).

El efecto predominante de los fármacos antagonistas del calcio se ejerce sobre los canales lentos de la membrana celular. Estos canales del calcio permiten la entrada de cierta cantidad de sodio además de la del calcio y se activan mucho más lentamente que los canales rápidos a través de los cuales penetra predominantemente sodio para producir el aumento inicial rápido del potencial de acción.

La generación de fuerza durante la contracción del músculo cardíaco depende en parte de la entrada de calcio en la célula durante la despolarización de la membrana (68). En preparaciones aisladas de miocardio se ha demostrado que todos los antagonistas del calcio ejercen potentes efectos inotrópicos negativos (49).

A pesar de que este grupo de bloqueadores de los canales de calcio, tan distintos en su estructura química, no parecen poseer una relación estructura-actividad, sí presentan una gran especificidad por determinados tejidos. Por ejemplo, el verapamil y el diltiazem presentan prácticamente la misma potencia en el músculo liso y cardíaco, mientras que la nifedipina es mucho más activa en el músculo liso. Además se ha demostrado que debido a la gran diferencia estructural de estos

compuestos, más de un sitio o mecanismo de acción está involucrado. Acciones más complejas que "bloquear" los canales de calcio se sugieren por una serie de investigadores. La actividad de los calcio antagonistas aumenta conforme se incrementa la frecuencia de estímulo o la intensidad y duración de la despolarización de la membrana.

Esto sugiere una interacción preferencial de los antagonistas con los sitios inactivados de los canales de calcio más que con los demás sitios.

El verapamil es una mezcla racémica del (R) (+)-enantiómero y el (S) (-)-enantiómero, cada uno de ellos con efectos electrofisiológicos diferentes (1). El (+)-isómero disminuye la velocidad máxima de aumento del potencial de acción y tiene efectos adicionales sobre la fase de meseta, y la morfología global del potencial de acción. El (-)-isómero reduce la fase de meseta del potencial de acción (84). Al contrario de la nifedipina, el verapamil altera la cinética de los canales lentos, haciendo más lenta tanto la activación como el proceso de recuperación de la inactivación (89).

GLUCOSIDOS CARDIACOS

O U A B A I N A

Los glucósidos cardiacos son uno de los grupos de fármacos más ampliamente utilizados en medicina. Los glucósidos cardiacos de importancia clínica se obtienen a partir de las plantas Digitalis purpurea y Digitalis lanata.

La propiedad de los glucósidos cardiacos de aminorar los síntomas de la deficiencia cardiaca fue observada por primera vez por William Withering quien relata caso por caso los 163 pacientes en los que él mismo ensayó el nuevo remedio y 48 casos que trataron sus corresponsales médicos, a los que él envió las hojas de digital para su estudio. En el año de 1775, Withering empezó sus estudios sobre la digital que es una planta de la que se obtienen los glucósidos. Aunque Withering consideró primero a la digital como un diurético, también reportó que "esta droga tiene un poder sobre los movimientos del corazón que no ha sido observado con ninguna otra medicina" (64).

A principios del siglo XX se observó por primera vez la facultad de los digitálicos para producir bloqueo aurículo-ventricular. La primera prueba de que los digitálicos actúan directamente sobre el miocardio para incrementar la fuerza de

contracción se hizo en 1938 por investigadores que demostraron que la adición de ouabaina en músculo cardiaco de gato daba como resultado una acción inotrópica positiva muy pronunciada (21).

Los glucósidos cardiacos tienen una estructura en anillo característica, conocida como aglicona o genina, acoplada con una a cuatro moléculas de azúcar (fig 7). La porción aglicona del glucósido consiste en un núcleo esteroideo y un anillo lactona insaturado en α, β con cinco o seis componentes, situado en la posición C17 del núcleo esteroideo. En general presentan una sustitución hidroxilo con orientación beta en posición C3 y C14. La porción azúcar del glucósido está ligada al núcleo esteroideo, generalmente a través de un grupo hidroxilo en posición C3. El glucósido cardiaco utilizado con mayor frecuencia, la digoxina, difiere de la digitoxina solamente en la presencia de un grupo hidroxilo en C12.

Los requerimientos moleculares para lograr unos efectos potentes a nivel cardiaco (relación estructura-actividad) incluyen el anillo lactona insaturado, el grupo hidroxilo en C14 y la configuración espacial (cis) de las estructuras C-D del anillo que contienen los carbonos 8 a 17 (77). La saturación del anillo lactona da lugar al derivado dihidro, un compuesto mucho menos potente. El aumento en el número de grupos hidroxilo en la

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS PRINCIPALES GLUCOSIDOS CARDIACOS

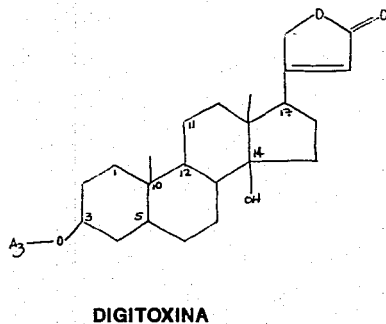
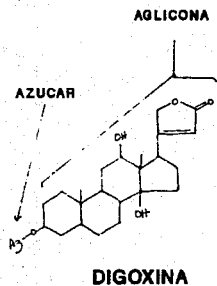


FIGURA 7

aglicona incrementa la polaridad y disminuye la liposolubilidad, lo cual, a su vez, se asocia con una menor absorción (2, 28).

Existen varias teorías que pretenden describir el mecanismo de acción de los digitálicos. A continuación se describe el más aceptado:

Se cree que los glucósidos cardíacos interactúan con el sistema de transporte de la Na^+ , K^+ -adenosintrifosfatasa (Na^+ , K^+ -ATPasa) en la membrana celular. Lo antes expuesto conduce a un aumento en la concentración del calcio intracelular, y un aumento asociado de una lenta corriente hacia adentro durante el potencial de acción.

Se ha postulado la existencia de dos tipos de receptores para los glucósidos cardiotónicos. El primero rige la acción inotrópica positiva o terapéutica de los mismos, que obedece a un incremento del proceso de acoplamiento excitación-contracción; dicho grupo de receptores se encuentra en la membrana plasmática o sarcolema y sus prolongaciones (sistema transversal o sistema Y) a nivel de la triada. De la unión del receptor con la droga resulta una inhibición del mecanismo de la bomba de sodio a través de una acción depresora sobre la ATPasa dependiente (activada) de sodio y potasio de la membrana que, al desdoblarse el ATP provee la energía necesaria para el funciona-

miento de dicha bomba. Se produce pues una mayor concentración de sodio en la célula, lo que implica un incremento de influjo del catión calcio, posiblemente por intercambio entre el sodio intracelular con el calcio extracelular. Por otra parte, el sodio al penetrar al sistema longitudinal del RS libera un exceso de calcio que junto al que ha entrado se pone en contacto con el aparato contráctil de la fibra miocárdica; a ese exceso de calcio, provocado indirectamente por los glucósidos digitálicos, al combinarse con la troponina disminuye la inhibición del complejo troponina-tropomiosina sobre las proteínas contráctiles. Se produce entonces un aumento de la interacción actina-miosina, con mayor deslizamiento de sus filamentos, y por ende, un incremento de la contracción o inotropismo (2, 5, 8, 40, 67).

INHIBIDOR DE FOSFODIESTERASAS

AMINOFILINA

La aminofilina, junto con la cafeína, la teofilina y la teobromina, son tres alcaloides estrechamente relacionados entre sí que provienen de plantas de amplia distribución geográfica. En Sudamérica las bebidas muy antiguas que contienen cafeína son el guaraná, el yoco y el mate. Por lo menos la mitad de la población del mundo consume té.

Los estudios farmacológicos clásicos, principalmente sobre la cafeína, realizados durante la primera mitad de este siglo han confirmado estas creencias revelando que las metilxantinas poseen varias propiedades farmacológicas, las cuales se han aprovechado durante muchos años en diferentes aplicaciones terapéuticas. Estas propiedades han sido reemplazadas poco a poco por agentes más efectivos, pero en los últimos años ha renacido el interés por el uso terapéutico de las metilxantinas naturales y sus derivados sintéticos, debido especialmente al mayor conocimiento de su base celular de acción y de sus propiedades farmacocinéticas.

La cafeína, teofilina y teobromina son xantinas metiladas. A menudo se les llama derivados de xantina, metilxantinas o simplemente xantinas. La xantina en sí es dioxipurina y

estructuralmente tiene relación con el ácido úrico. La fórmula estructural de la xantina y de sus tres derivados naturales se muestra en la fig 8. La solubilidad de las metilxantinas es baja y aumenta mucho con la formación de complejos con gran variedad de compuestos. El más notable de estos complejos es el que se forma entre la teofilina y la etilendiamina para dar aminofilina.

Las metilxantinas tienen en común varias acciones farmacológicas de interés terapéutico. Estimulan el SNC, actúan sobre el riñón para producir diuresis, estimulan el músculo cardíaco y relajan el músculo liso.

La cafeína, teofilina y aminofilina, tienen acciones prominentes sobre el sistema circulatorio. La capacidad de la aminofilina y la teofilina para producir gran estimulación cardíaca, se aprovechó hasta hace poco para el tratamiento de emergencia de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Tres acciones celulares básicas de las metilxantinas han sido objeto de gran atención en los estudios destinados a explicar sus diversos efectos:

- 1.- Las asociadas con translocaciones del calcio intracelular.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS PRINCIPALES INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASAS

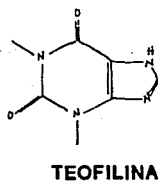
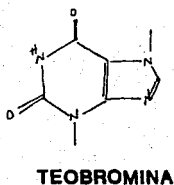
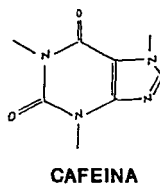
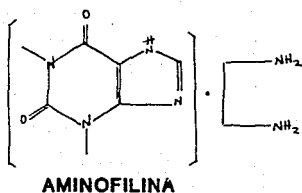


FIGURA 8

2.- Las medidas por acumulación creciente de nucleótidos cíclicos, especialmente AMPcíclico.

3.- Las medidas por el bloqueo de los receptores para la adenosina.

Los estudios de las acciones de las metilxantinas sobre la translocación de Ca^{++} intracelular se han dedicado principalmente a la que ejerce la cafeína sobre el músculo esquelético. La contracción aumenta en intensidad y es de iniciación y duración más rápida debido probablemente a la sensibilización del mecanismo para la liberación de Ca^{++} .

Se ha hallado que un gran número de hormonas, neurotransmisores y autocoides aceleran la síntesis de AMP cíclico y GMP cíclico en sus tejidos blanco y se han usado las metilxantinas para evaluar el papel de los nucleótidos cíclicos en las acciones de una hormona particular sobre su tejido blanco. Una importante indicación de que los nucleótidos cíclicos funcionan como mediadores intracelulares es la evidencia de que las metilxantinas potencian los efectos de la hormona en cuestión y la acumulación de AMP cíclico o GMP cíclico. A menudo se ha expuesto que una variedad de acciones de las metilxantinas, también están mediadas por nucleótidos cíclicos que se acumulan como consecuencia de la inhibición de fosfodiesterasas.

BLOQUEADORES BETAADRENERGICOS

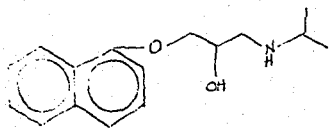
PROPRANOLOL

Los agentes bloqueadores betaadrenérgicos han sido objeto de gran interés por su utilidad en el tratamiento de trastornos cardiovasculares que incluyen hipertensión, angina y arritmias cardíacas. Se han sintetizado y comercializado en el mercado mundial más de 15 bloqueadores betaadrenérgicos (5).

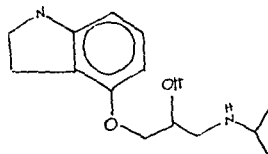
Los bloqueadores beta pueden clasificarse como selectivos o no selectivos en función de su capacidad relativa para antagonizar las acciones de las aminas simpaticomiméticas en algunos tejidos a dosis menores de las requeridas para lograr un mismo efecto en otros (67).

La selectividad para los dos subgrupos de población de receptores betaadrenérgicos se ha basado en lo siguiente: Los receptores beta₁ se encuentran situados en el corazón mientras que los receptores beta₂ se encuentran en la circulación periférica y los bronquios (8). Entre los agentes bloqueadores betaadrenérgicos relativamente no selectivos figuran el propranolol, nadolol, timolol y pindolol (fig. 9).

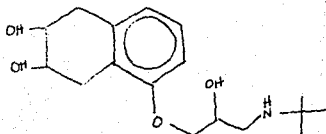
ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS PRINCIPALES BLOQUEADORES BETA ADRENERGICOS



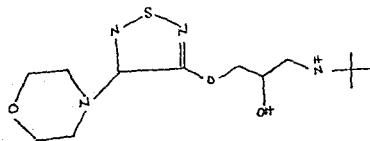
PROPRANOLOL



PINDOLOL



NADOLOL



TIMOLOL

FIGURA 9

El propranolol fue el primer antagonista betaadrenérgico que se usó ampliamente en la clínica, y sigue siendo el más importante de estos compuestos.

Los fármacos bloqueadores beta son inhibidores competitivos en la fijación de las catecolaminas en los receptores betaadrenérgicos. La curva dosis-respuesta de los agonistas se desplaza hacia la derecha; es decir, una respuesta hística dada requiere una mayor concentración de agonista en presencia de bloqueadores beta (8).

La estructura química de la mayoría de los bloqueadores betaadrenérgicos comparte varias características comunes con la del agonista isoproterenol; un anillo aromático con una cadena lateral etanolamina sustituida, ligada al anillo por un grupo $-OCH_2$ (73,70). La cadena lateral con un sustituyente isopropilo o más voluminoso en la amina parece favorecer la interacción con los receptores beta. La naturaleza de los sustituyentes del anillo aromático determina si el efecto es principalmente de activación o bloqueo.

Los bloqueadores beta existen en forma de pares de isómeros ópticos y se ha comercializado la mezcla racémica. Casi toda la actividad bloqueadora beta se debe al estereoisómero levorrotatorio negativo (-). Los estereoisómeros dextrorrotatorios positivos

(+) de los agentes bloqueadores beta no tienen ninguna utilidad clínica aparente (8, 70).

CAPITULO III

EXPERIMENTAL

JUSTIFICACION DE LA TESIS

En base a lo antes expuesto se asume que en las hojas y flores de Magnolia grandiflora, tan comunes en la medicina tradicional, existe un principio activo capaz de producir un efecto inotrópico positivo sobre el corazón.

Por lo tanto, se propone un estudio del mecanismo por el cual dicho principio activo produce su actividad sobre el corazón.

La forma de abordar el problema antes expuesto es la siguiente:

- 1.- Primeramente se observan las condiciones óptimas para realizar las preparaciones de hojas de M. grandiflora.
- 2.- Una vez establecidos los parámetros con los que se obtiene un efecto visible de las preparaciones de M. grandiflora, se procede a efectuar una curva estándar de la relación dosis-efecto de dichas preparaciones.
- 3.- Finalmente se procede a determinar el mecanismo por el cual el principio activo de las preparaciones de

M. grandiflora utilizando las siguientes sustancias de referencia:

- * VERAPAMIL: Se bloquean los canales de calcio en las membranas de las células de la preparación de modo que si el principio activo de la M. grandiflora aumenta la fuerza de contracción por medio de un estímulo en la liberación de calcio, no se presente ningún efecto al agregar M. grandiflora.

- * OUABAINA: Por medio de la Ouabaina, se ocuparán los receptores de los digitálicos sobre las células cardíacas, de modo que si dichos receptores también corresponden a los receptores del principio activo, no se presentará ninguna respuesta al agregar la preparación de M. grandiflora. Lo anterior nos hablaría de una molécula relacionada con los digitálicos.

- * AMINOFILINA: Se utiliza aminofilina, a fin de ocupar los receptores celulares de los inhibidores de las fosfodiesterasas, de modo que si el principio activo de la M. grandiflora es una metilxantina (tan comunes en las hojas de plantas y árboles), no se obtenga ningún efecto de la preparación de M. Grandiflora en presencia de la primera.

* PROPRANOLOL: Como se menciona en la introducción, el Propranolol es un inhibidor de los receptores beta-adrenérgicos. Si agregamos a la preparación de tejido cardíaco de perro infusión de M. grandiflora en presencia de Propranolol y no obtenemos ningún efecto inotrópico positivo, podremos concluir que el principio activo de dicha infusión corresponde al de una amina simpaticomimética y está relacionada con la liberación de catecolaminas.

Todo lo antes expuesto se representa esquemáticamente en la figura 10.

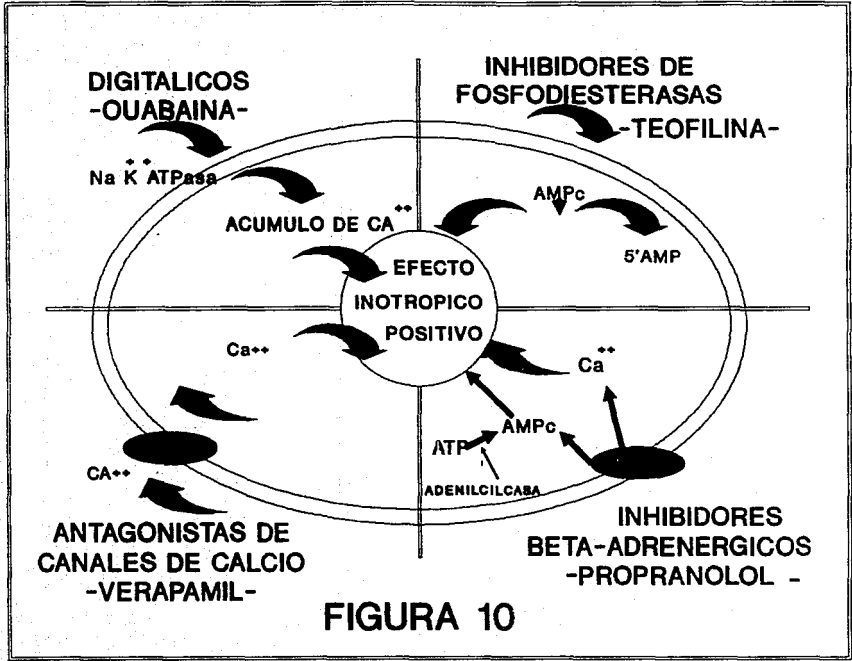


FIGURA 10

M A T E R I A L

EQUIPO

- * Estimulador de tensión programable Grass-500
- * Transductor de tensión Grass Ft-03
- * Fisiógrafo Grass
- * Baño María eléctrico
- * Cámaras de órgano aislado de 20 cm³ de capacidad
- * Unidad aisladora de tensión SIU-5

SOLUCIONES E INYECCIONES

- * SOLUCION DE TYRODE (IN).

Preparar cada una de las siguientes soluciones acuosas por separado:

- | | | | | | |
|----|---|---------------|----|--------------------|---------------|
| a) | NaCl | 58.44 g/lit | b) | KCl | 7.45 g/100 ml |
| c) | Glucosa | 18.0 g/200 ml | d) | CaCl ₂ | 7.35 g/50 ml |
| e) | HgCl ₂ | 10.18 g/50 ml | f) | NaHCO ₃ | 21.0 g/250 ml |
| g) | NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O | 6.89 g/50 ml | | | |

Posteriormente, agregar los siguientes volúmenes de cada una de las soluciones a un matraz de 2000 ml.

a)	NaCl	274.0 ml	b)	KCl	5.4 ml
c)	Glucosa	22.0 ml	d)	CaCl ₂	5.4 ml
e)	MgCl ₂	1.0 ml	f)	NaHCO ₃	24.0 ml
g)	NaH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O	3.6 ml			

La solución de Cloruro Calcio se agrega hasta el final, diluida en 150 ml de agua destilada. Aforar con agua destilada a un volumen de 2.0 lt.

▪ SUSTANCIAS DE REFERENCIA

La concentración de las sustancias de referencia, Quabaina, Propranolol, Aminofilina y Verapamil es para todos los casos de 0.1 mg/ml.

▪ INFUSIONES ACUOSAS DE MAGNOLIA GRANDIFLORA

Para la preparación de las infusiones acuosas de Magnolia se utilizan hojas secas cortadas durante el Otoño. Dichas hojas se pulverizan y se pesan 1, 2, 4 y 8 gramos por separado, a cada de estas cantidades se agregan 50 ml de agua destilada con una

temperatura de 80°C. Finalmente las infusiones se filtran antes de ser ensayadas.

M E T O D O

A continuación se describe el equipo instalado para realizar la serie de experimentos:

Se montan trabéculas auriculares de perro en una cámara de órgano aislado, perfundidas en solución de Tyrode IN. La solución de Tyrode se calienta a 37°C antes de entrar en la cámara por medio de un baño maría eléctrico. Dicha solución se equilibra dentro de la cámara con carbógeno al 5% que es burbujeado por la parte inferior.

Por otro lado, se instala un estimulador de tensión programable, conectado a una unidad de tensión de la que salen 3 electrodos, dos de los cuales se introducen por la parte superior en la cámara, el tercer electrodo se solda a la aguja a la que la trabécula está sujeta, de modo que los impulsos lleguen a ella.

En su extremo superior, la trabécula se sostiene por medio de un transductor de tensión que nos permite registrar los datos referentes a la contracción por medio de un fisiógrafo.

SEGUIMIENTO DE EXPERIMENTOS

Los experimentos se realizan de la siguiente manera:

- * Preparar el extracto acuoso de Magnolia Grandiflora, así como la solución de referencia a probar.
- * La solución de Tyrode puede prepararse y guardarse en refrigeración por no más de 48 horas.
- * Extraer trabéculas auriculares de corazón de perro recién sacrificados y montar en el equipo antes mencionado.
- * La preparación se mantiene activada mediante la aplicación de pulsos eléctricos de 1.0 mseg. de duración, e intensidad del doble del umbral, generados por el estimulador y liberados a partir de unidades aisladoras SIU-5. La frecuencia de estimulación basal es de 1 Hertz.
- * Una vez que la fuerza de contracción de las trabéculas sea uniforme, es decir que se hayan estabilizado, probar la relación dosis-efecto de la infusión de Magnolia, agregando 1 ml de la concentración mas baja de dicha infusión (1gr/50ml) al tejido dentro de la cámara. Esperar a observar algún efecto y cuando éste haya cesado y la fuerza de contracción registrada sea uniforme agregar un mililitro de la siguiente concentración. Seguir el mismo procedimiento para cada una de las cuatro concentraciones.

- Lavar el tejido dentro de la cámara, cambiando de 3 a 5 veces la solución de Tyrode dentro de la cámara. Esperar nuevamente a que la fuerza de contracción de el tejido se estabilice.
- Agregar a la cámara de órgano aislado 0.1 ml de la solución de la sustancia de referencia a probar esperando a observar su efecto.
- Una vez que el efecto haya cesado y sin realizar lavado de tejido, agregar cada una de las concentraciones de infusión de M. grandiflora siguiendo la metodología antes mencionada.

MANEJO DE DATOS

De los resultados registrados en el fisiógrafo, se obtienen los datos necesarios para hacer curvas dosis-efecto de las distintas concentraciones de infusión administradas solas y en presencia de cada una de las sustancias de referencia:

- La longitud de las contracciones registradas en el fisiógrafo cuando el tejido se ha estabilizado se considera como el 100%.
- En base al dato anterior se calcula el porcentaje en que la longitud registrada en presencia de cada una de las sustancias probadas aumenta o disminuye (fuerza de contracción auricular $\Delta\%$).

NO EXISTE

PAGINA

* Los promedios de los datos se expresarán en forma conjunta con el error estándar.

* Se obtienen las curvas resultantes de graficar las distintas concentraciones en el eje de las ordenadas y el incremento de contracción auricular por ciento en el eje de las abscisas (curva dosis-efecto).

De esta manera, al final se obtendrán 5 curvas:

* Curva dosis-efecto estándar para la infusión acuosa de Magnolia Grandiflora.

* Curva dosis-efecto M. Grandiflora - Ouabaina

* Curva dosis-efecto M. Grandiflora - Verapamil.

* Curva dosis-efecto M. Grandiflora - Aminofilina.

* Curva dosis-efecto M. Grandiflora - Propranolol.

En base a las características de las curvas obtenidas, se determinará el mecanismo de acción del extracto acuoso de Magnolia Grandiflora de acuerdo con la sustancia de referencia que inhiba el efecto inotrópico de dicho extracto, ya sea por ocupación ó bloqueo de sus receptores.

NO EXISTE

PAGINA

RESULTADOS

* INFUSIONES ACUOSAS DE M. GRANDIFLORA

1.- Las hojas que se utilizaron en todas las infusiones acuosas necesarias para la realización de esta tesis, se cortaron de un árbol existente en los jardines del Instituto Nacional de Cardiología, " Ignacio Chávez ". Este árbol es originario de el estado de Puebla. Durante muchos años se creyó que se trataba de Talauma mexicana, una especie de Magnolia. Para asegurarnos de ello se pidió la valiosa cooperación de el Jardín Botánico, en especial de la M. en C. Edelmira Linares y el Dr. Roberto Bye, quienes clasificaron éste árbol como M. grandiflora (véase la siguiente página).

2.- Se observó que en los extractos acuosos la actividad inotrópica positiva disminuía notablemente cuando el agua agregada se encontraba a más de 80°C.

3.- Cuando en vez de realizar una infusión se preparaba un té, es decir que se hervían las hojas secas en agua destilada, la actividad inotrópica se perdía por completo.

NOTA: Entiéndase por infusión, la maceración de hojas molidas y secas en agua destilada previamente hervida y enfriada a



Instituto
de Biología

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

Apartado Postal 70-611
04510 México, D. F.
Del Coyacán
Tel. 548 97-45

JARDIN BOTANICO

Dr. Gustavo Pastelín
Instituto de Cardiología
Presente

Por este conducto le comunicamos que la planta que nos envió para identificación es: Hagnolia grandiflora L.

Ahora que tuvimos todas las partes de la planta incluyendo el fruto la flor y la hoja la pudimos determinar.

Perdón por la tardanza. Sin otro particular aprovechamos la -
ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
Cd. Universitaria D.F., a 7 de noviembre de 1991.


Dr. Roberto Bye B.


H. en C. Edelmira Linares H.

una temperatura de 80°C.

4.- Las infusiones hechas con hojas cortadas durante el otoño eran las que producían mayor actividad inotrópica, mientras que las de las hojas recolectadas durante las demás estaciones producían escasa o ninguna actividad.

5.- También fue muy notable el hecho de que las hojas parecían perder su potencia con el paso del tiempo. Después de tres meses de haber cortado las hojas éstas ya habían perdido por completa toda actividad inotrópica.

6.- La potencia parecía perderse de una manera más acelerada, si las hojas cortadas se ponían a secar y se mantenían por mucho tiempo en un lugar con mucha luz (cerca de un ventana).

* RESULTADOS EXPERIMENTALES

1.- A continuación se muestran los porcentajes en el incremento o disminución de la contracción que nos darán las distintas curvas dosis-efecto:

Magnolia grandiflora

(FIGURA 12)

CONCENTRACION (gr/50ml)	EFECTO Δ %
0.0	0.0
1.0	19.76
2.0	37.55
4.0	45.98
8.0	58.34

M. grandiflora - Ouabaina

(figura 13)

	CONCENTRACION	DOSIS ml.	EFECTO Δ %
Ouabaina	0.1 mg/ml	0.1	121.05
Infusión	1.0 gr/50ml	1.0	134.20
Infusión	2.0 gr/50ml	1.0	146.36
Infusión	4.0 gr/50ml	1.0	166.20
Infusión	8.0 gr/50ml	1.0	182.40

CURVA DOSIS EFECTO

M. grandiflora

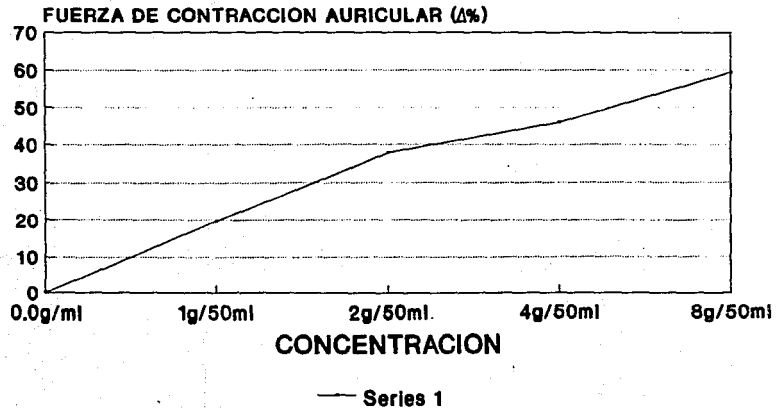


FIGURA 12

CURVA DOSIS EFECTO

M. grandiflora - OUABAINA

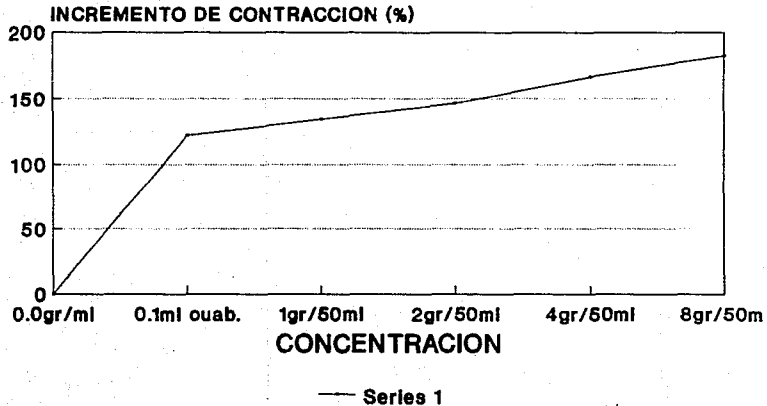


FIGURA 13

M. grandiflora - Verapamil

(figura 14)

	CONCENTRACION	DOSES ml.	EFFECTO Δ %
Verapamil	0.1 mg/ml	0.1	-50.00
Infusión	1.0 gr/50ml	1.0	31.94
Infusión	2.0 gr/50ml	1.0	58.31
Infusión	4.0 gr/50ml	1.0	77.08
Infusión	8.0 gr/50ml	1.0	84.7

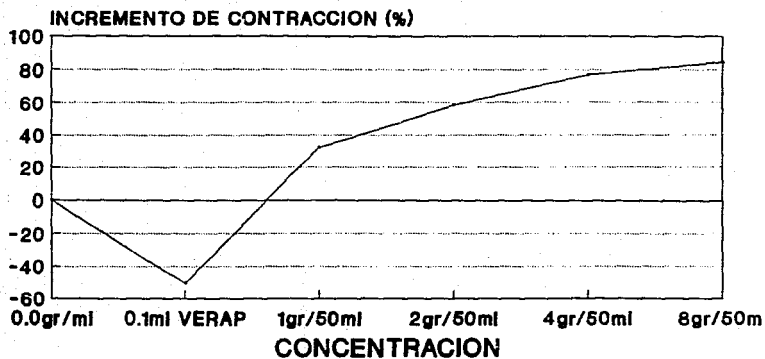
M. grandiflora - Aminofilina

(figura 15)

	CONCENTRACION	DOSES ml.	EFFECTO Δ %
Aminofil.	0.1 mg/ml	0.1	44.30
Infusión	1.0gr/50ml	1.0	61.84
Infusión	2.0gr/50ml	1.0	66.66
Infusión	4.0gr/50ml	1.0	72.48
Infusión	8.0gr/50ml	1.0	79.62

CURVA DOSIS EFECTO

M. grandiflora - VERAPAMIL



— Series 1

FIGURA 14

CURVA DOSIS EFECTO

M. grandiflora - AMINOFILINA

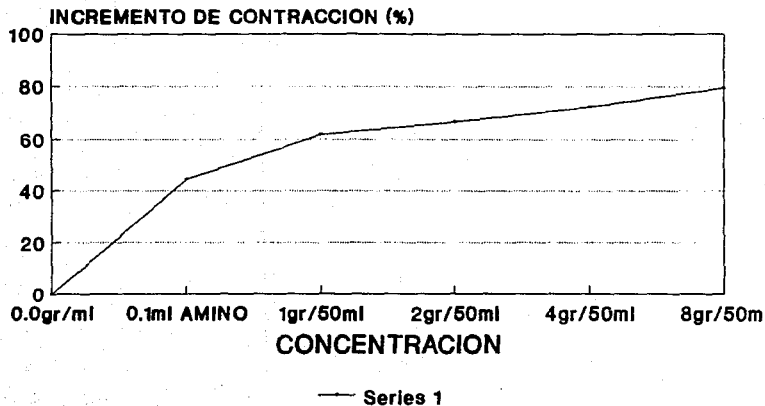


FIGURA 15

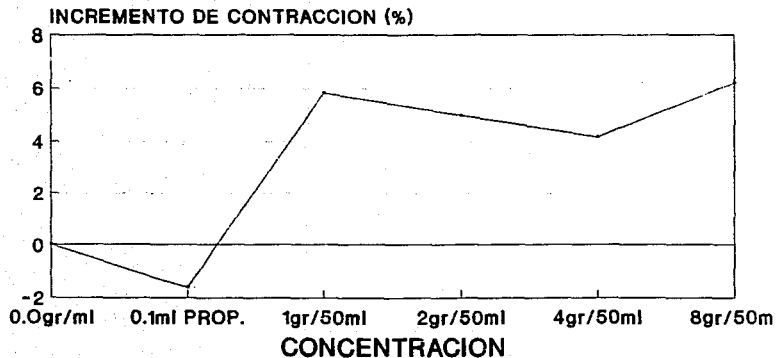
M. grandiflora - Propranolol

(figura 16)

	CONCENTRACION	DOSIS ml.	EFFECTO Δ %
Propranolol	0.1 mg/ml	0.1	-1.59
Infusión	1.0 gr/50ml	1.0	-5.82
Infusión	2.0 gr/50ml	1.0	-4.98
Infusión	4.0 gr/50ml	1.0	4.18
Infusión	8.0 gr/50ml	1.0	6.22

CURVA DOSIS EFECTO

M. grandiflora - PROPRANOLOL



— Series 1

FIGURA 16

DISCUSION DE RESULTADOS

* INFUSIONES ACUOSAS DE M. grandiflora

1.- El hecho de que el efecto inotrópico de el extracto acuoso obtenido con agua a una temperatura mayor a los 80°C disminuyera notablemente ó se perdiera por completo al preparar un té en vez de una infusión, nos habla de la presencia de un principio activo termolábil a dicha temperatura.

2.- Al obtener efecto inotrópico de los extractos acuosos, estamos hablando de una molécula soluble en agua, y seguramente con una estructura polar.

3.- El principio activo se sintetiza en el árbol de M. grandiflora en determinada época del año (Otoño) y en las demás épocas su producción disminuye notablemente hasta el punto en que no es capaz de producir ningún efecto inotrópico positivo.

4.- El principio activo de la M. grandiflora es también sensible a la luz, ya que se observó que su efecto disminuye al exponer las hojas a la luz solar.

5.- Las moléculas del principio activo al ser termolábiles y muy sensible a la luz deben muy inestables, lo que debe

considerarse en caso de querer realizar una extracción de estas en estudios posteriores.

* ANALISIS DE CURVAS DOSIS EFECTO

1.- CURVA DOSIS EFECTO M. grandiflora

Ciertamente se observa un aumento en la fuerza de contracción de las aurículas aisladas de perro al agregar infusión acuosa de M. grandiflora, esto es, se observa un efecto inotrópico positivo. Existe una relación directa entre la concentración de hojas Magnolia en la infusión y el efecto que se observa sobre las aurículas aisladas; a mayor concentración más notable es el efecto inotrópico positivo obtenido.

2.- CURVA DOSIS EFECTO M. grandiflora - OUABAINA

Se observa el efecto inotrópico positivo producido al agragar la ouabaina; este efecto sigue aumentando pero con una intensidad mucho menor. Pero esto no nos permite concluir que la potencia de la ouabaina es mucho mayor debido a que no sabemos si estamos hablando de concentraciones similares.

Por otro lado, estamos ocupando con la ouabaina los receptores correspondientes en las células cardiacas, sin inhibir el efecto producido por el principio activo de la M. grandiflora. Esto nos permite concluir que el mecanismo de acción de dicho principio activo no corresponde al de los digitálicos; a una interacción con el sistema de transporte de la Na^+, K^+ -ATPasa.

3.- CURVA DOSIS EFECTO M. grandiflora - VERAPAMIL

Se obtiene una disminución en la fuerza de contracción (efecto inotrópico negativo), al agregar verapamil a la preparación de tejido cardíaco. Sin embargo al agregar las distintas concentraciones de infusiones acuosas de M. grandiflora el efecto inotrópico positivo se sigue observando. Además sigue existiendo la misma relación dosis efecto que se observa en la curva estándar.

Lo anterior nos habla de un bloqueo de los canales del calcio por el verapamil, pero no de un bloqueo para los receptores de el principio activo de la M. grandiflora. Por lo anterior podemos decir que esta molécula no corresponde a un calcio agonista ó que su mecanismo de acción esté relacionado con la liberación de calcio para producir el efecto inotrópico positivo.

4.- CURVA DOSIS EFECTO M. grandiflora- AMINOFILINA

La aminofilina produce efecto inotrópico positivo sobre el tejido cardiaco debido a una acumulación creciente de nucleótidos cíclicos, en especial AMP cíclico debido a una inhibición de las fosfodiesterasas. Al agregar las infusiones acuosas de M. grandiflora no se observa un bloqueo de el efecto inotrópico producido. Esto nos permite concluir que el mecanismo de acción del principio de la M. grandiflora no corresponde al de las metilxantinas.

5.- CURVA DOSIS EFECTO M. grandiflora - PROPRANOLOL

En esta curva podemos observar el efecto inotrópico negativo producido por el propranolol al inhibir los receptores beta-adrenérgicos. Al agregar las infusiones acuosas de M. grandiflora se obtiene un aumento de la fuerza de contracción del tejido cardiaco pero este no es tan notable como en todos los casos anteriores, incluso podemos decir que es casi imperceptible. La concentración con la que más efecto se observa es la de 1 gr/50ml. Con esto podemos decir que el propranolol bloquea los receptores celulares de el principio activo. Al agregar las distintas concentraciones de la infusión acuosa, probablemente se presenta una competencia entre las dos moléculas por los

receptores betaadrenérgicos, lo que permite obtener un efecto visible de la infusión acuosa pero no tan potente.

Lo anterior nos permite decir que en la hojas de M. grandiflora está presente un principio activo que produce efecto inotrópico positivo y cuyo mecanismo de acción está relacionado con el estímulo de los recetores betaadrenérgicos, lo que produce liberación de catecolaminas en el tejido muscular cardiaco.

CONCLUSIONES

- Los extractos acuosos de hojas de M. grandiflora cortadas durante el otoño poseen actividad inotrópica cardíaca.
- En dichas hojas está presente un principio activo que produce la actividad cardíaca referida; este principio activo demostró ser hidrosoluble, termolábil e inestable a la luz. Al ser termolábil el principio activo a los 80°C la mejor manera de realizar las preparaciones acuosas de M. grandiflora, es por medio de infusiones.
- El principio activo tiene una "vida media" en las hojas secas de aproximadamente tres meses. Después de este tiempo probablemente se degrada pues las infusiones ya no presentan ninguna actividad inotrópica.
- El mecanismo de acción del principio activo de las hojas de M. grandiflora está aparentemente relacionado con la activación de los receptores beta-adrenérgicos del corazón.
- El efecto producido por el principio activo de las hojas de

M. grandiflora es bloqueable por el propranolol, lo que nos permite concluir que la acción inotrópica del mencionado principio activo puede ser debido a la liberación de catecolaminas que producen moléculas del tipo de las aminas simpaticomiméticas.

CAPITULO IV

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- 1.- Abrams, J. Nitrate tolerance and dependance. Am. Heart J., 1980, 99, 113-123.
- 2.- Akera, T., Larsen, F.S., and Brody, T.M. Correlation of cardiac sodium and potassium activated adenosine triphosphatase activity with ouabain induced inotropic stimulation. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 174, 145.
- 3.- Anderson, R.H., and Becker, A.E. Cardiac Anatomy. Churchill Livingstone, London, 1980, p.p. 1458.
- 4.- Anderson, R.H., James, B. R., Anatomico-Electrophysiological Correlations in the conduction system, Circulation, 45:67, 1981.
- 5.- Assem, E.S.; and Schild, H.O. Antagonism by beta-adrenoreceptor blocking agents of the antianaphylactic effect of isoprenaline. Am. J. Pharmacol., 1971, 42, 620-630.
- 6.- Besch, H.R.; Allen, J.C.; and Schwartz, A. Correlation between the inotropic action of ouabain and its effects on subcellular enzyme systems from canine myocardium. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, 171, 1-12.
- 7.- Bliss, C.I. The U.S.P. collaborative cat assays for digitalis. J. Am. Phara. Assoc., 1944, 33, 225.
- 8.- Bloomfield, R.A., Rapoport, B., Milnor, J.P. The effects of the cardiac glycosides upon the dynamics of the circulation in congestive heart failure. J. Clin. Invest., 1984, 27, 588.
- 9.- Bolton, T. B. Mechanisms of action of transmitters and other

- substances on smooth muscle. Physiol. Rev., 1979, 59, 606-718.
- 10.-Bowman, W.C. and Rand, M.J. Textbook of Pharmacology. 2nd. Ed. Blackwell Scientific Publications. London 1980. p.p. 1154-1159.
- 11.-Bowman, W.C. and Rand, M.J. Textbook of Pharmacology. 2nd. Ed. Blackwell Scientific Publications. London 1980. p.p. 509-607.
- 12.-Bowman, W.C. and Rand, M.J. Textbook of Pharmacology. 2nd. Ed. Blackwell Scientific Publications. London 1980. p.p. 845-853.
- 13.-Brown, B.G.; Bolson, E.; and Dodge, H.T. The mechanism of nitroglycerin action. Circulation. 1990, 64, 1089-1097.
- 14.-Brustsaert, D.C., and Rademakers, F.E.: Triple Control of relaxation: Implications in Cardiac disease. Circulation 69: 190. 1989.
- 15.-Burton, A.C.: The Importance of the Shape and Size of the Heart, Am. Heart. J. 58:801, 1987.
- 16.-Cameron, J.S. Myerburg, R.H., and Wong, S.S.: Electrophysiologic consequences of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload. J. A. Coll. Cardiol. 2: 481, 1988.
- 17.-Conrad, L.L. and Baxter, D.J. Intracellular distribution of digoxin-H3 in the hearts of rats and dogs. Pharmacol. Exp. Ther. 1964, 145, 210.
- 18.-Cooper, G., and Marcus, M.L.: Chronic progressive pressure overload of the car right ventricle. Circ. Res. 48: 488, 1981.

- 19.-Cousineau, D., Ferguson, R. J., and Cote, D.: Catecholamines in coronary sinus during exercise in man before and after training. Nature. 43: 801, 1987.
- 20.-Craig, Ch. R.; Modern Pharmacology. Little, Brown & Co. Boston. 3rd Ed. Page 124.
- 21.-Dandy, J.E. The genera of Magnoliaceae. New Bulletin 1957: 257-264.
- 22.-De Soldati, L. Principios de fisiología cardiovascular. El Ateneo, Buenos Aires, 1990, 1,51.
- 23.-Doherty, J.E., Kane, J.J. y Murphy, M.C. Farmacocinetica clínica de los glucósidos digitálicos. Ed. científico-Médica, Barcelona, 1989, 19.
- 24.-Espino Vela J, Introducción a la cardiología. Librería de Medicina, 10a. Ed. México 1982. Pag. 35.
- 25.-Espino Vela J. Introducción a la cardiología. Librería de Medicina, 10a. Ed. México 1982. Pag.44-46.
- 26.-Essner, E., and Quintana, N.: Nucleoside Phosphatase Activities in Rat Cardiac Muscle. J. Cell. Biol. 25: 201,1991.
- 27.-Farah, A.E., and Loomis, T.A. The action of cardiac glycosides on experimental auricular flutter. Circulation. 1983, 2, 742-748.
- 28.-Farr, S.V., The comparative morphology and relationships of the Magnoliaceae. Am J. Bot. 1988. 39: 484-497.
- 29.-Fawcett, D.W., and Mc Nutt, N.S.: The ultrastructure of the

- Cat Myocardium: Centricular Papillary Muscle. J. Cell. Biol., 42: 1, 1989.
- 30.-Fedor, M., and Greenfield, J.C.; Coronary and Transmural Myocardial Blood Flow Responses to transient Ischemia in Awake Domestic Pigs, Am. J. Physiol., 235: H435, 1988.
- 31.-Fujii, I., and Vatner, S.F. The Heart and Cardiovascular System. New York, Raven Press, 1986, p.p. 1119-1132.
- 32.-Genasini, G.F.: Coronary Arteriography. Futura Publishing, New York, 1975, p.p. 2011-2034.
- 33.-Geneser, F. Histología. Ed. Médica Panamericana. 5a. Ed. 1988. Buenos Aires, Argentina. Pag 271.
- 34.-Geneser, F. Histología. Ed. Médica Panamericana. 5a. Ed. 1988. Buenos Aires, Argentina. Pag 271.
- 35.-Greenspan, K. Excitación y conducción cardíacas. 4a. Ed. 1981. Buenos Aires, Argentina. Pag 311.
- 36.-Guadalajara, F. Cardiología. Ed. Fco. Méndez. 1a. Ed. 1981, México, D.F.. Cap. II, pag 17.
- 37.-Guadalajara, F. Cardiología. Ed. Fco. Méndez. 1a. Ed. 1981, México, D.F.. Cap. XIV, pag. 449.
- 38.-Guntheroth, W. Actividad Eléctrica del corazón. Ed. Interamericana, México, 1982, 40-42.
- 39.-Hampton, J.R. The use of beta blockers for the reduction of mortality after myocardial infarction. Am Journal Pharmac. 1981, 2, 259-268.
- 40.-Helfant, R.H.; Herman, M.V.; and Gorlin, R. Anomalities of

- left ventricular contraction induced by beta adrenergic blockade. Circulation. 1971, 43, 641-647.
- 41.-Hirzel, H.O., Tuchschild, C.R.: Relationship between myosin isoenzyme composition and myocardial structure in human cardiac hypertrophy. Circ. Res. 57: 729, 1985.
- 42.-Hoffman, B.: Physiology of atrioventricular transmission. Circulation. 24: 506, 1991.
- 43.-Hoffman, J.I.: Determinant and Predication of Transmural Myocardial Blood Flow Responses to transient Ischemia in Awake Domestic Pigs. Am.J. Physiol., 235: H435, 1988.
- 44.-Hooffman, H., and Corell, J.W.: Relationship Between ejection phase indices of performance and myocardial functions during myocardial hypertrophy in rat papillary muscle. Circ. Res. 51: 189, 1987.
- 45.-Holt, J.P.: The Normal Pericardium. Am. J. Cardiol. 26: 455, 1985.
- 46.-Hugenholtz, R.G.;Michels, H.R.; and Brower, R.W. Nifedipine in the treatment of unstable angina, coronary spasm and myocardial ischemia. Am. J. Cardiol. 1981, 47, 163-173.
- 47.-Holt, J.P.: The Normal Pericardium. Am J. Cardiol. 26: 455, 1985,
- 48.-Hugenholtz, R.G.; and Brower, R.W. Nifedipine in the treatment of unstable angina coronary spasm and myocardial ischemia. Am J. Cardiol. 1981,47, 163-173.
- 49.-Hurst, J.W. The Heart. Ed. Interamericana Mc. Graw Hill. 1988,

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Vol. I, 6a. Ed. pag. 64.

- 50.-Huxley, H.E.: Structural Evidence Concerning Mechanism of Contraction in Striated Muscle. Pergamon Press, Toronto, 1986. p.p. 3.
- 51.-Huxley, H.E.: Structural Arrangement and the Contraction Mechanism in Contraction in Strained Muscle. Pergamon Press, Toronto, 1987, p.p. 47-49.
- 52.-James, T.N.: Morphology of the Human Atrioventricular Node, with Remarks Pertinent to its Electrophysiology. Am. Heart J. 62: 756, 1981.
- 53.-James, T.N., and Sherf, L.: Specialized tissues and Preferential Conduction in the Atria of the Heart. Am. J. Cardiol. 28: 414, 1991.
54. a 58.- Lossnitzer, P.: Miocardio. MSM Medical Service. München. 1984. pag 13, 15, 23, 26, 31.
- 59.-Massing, G.K., and James, T.N.: Anatomic Configuration of the His Bundle and Bundle Branches in the Human Heart. Circulation. 53: 609, 1986.
- 60.-Mc. Nutt, N.S., and Fawcett, D.W.: The ultrastructure of the cat Myocardium. J. Cell Biol. 42: 46, 1989.
- 61.-Meerson, F.Z.: The myocardium in hyperfunction, hypertrophy, and heart failure. Circ. Res. 25: 1, 1989.
- 62.-Méndez, R.; Doscientos años de Digital. Arch. Inst. Cardiol. Méx. Vol 56: 339-348, 1986.
- 63.-Méndez, R. and Méndez. C. The action of cardiac glycosides in

- the refractory period of heart tissues. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1973, 107, 24.
- 64.-Merklin, R.J.: Position and Orientation of the Heart valves, Am. J. Anat. 125: 375, 1989.
- 65.-Mitchell, J.R., and Oates, J.A. Guanetidine and related agents Mechanism of the selective blockade of adrenergic neurons and its antagonism by drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1979, 100-107.
- 66.-Multicenter Study. Unstable angina pectoris. Am. J. Cardiol., 1978, 42, 839-848.
- 67.-Pepler, W. J. and Meyer, B. J. Intraarterial Coronary Colateral Circulation. Am. J. Cardiol. 58: 183,1990.
- 68.-Pitt, B., and Craven, P. Effect of propranolol on regional myocardial blood flow in acute ischaemia. Cardiovasc. Res., 1991, 4, 176-179.
- 69.-Porter, K.R., and Palade, G.E.: Studies on the Endoplasmic Reticulum. J. Biophys. Biochem. Cytol. 3: 269, 1987.
- 70.-Pritzl, N., and Zak, R.: Molecular biology of myocardial proteins. Circulation. 69: 190, 1989.
- 71.-Rayner, B. and Weatnerall, M. Digoxin, ouabain and potassium movements in rabbit auricles. Br. J. Pharmacol., 1987, 12, 371
- 72.-Rothe, C.F. Dinámica cardiocirculatoria, 4a. Ed. El ateneo, Buenos Aires, 1986, 338.
- 73.-Rouleau, J.L.; and Parmley, W.W. Mechanism of relief of pacing - induced angina with oral verapamil. Circulation.

- 1983, 67, 94-100.
- 74.-Sasayama, S., Ross, J., and Dilley, R.B.: Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. Circ. Res. 38: 172, 1976.
- 75.-Schlant, R.C., Solveman M.E.: The heart. Ed. Interamericana. 1989. Vol I. 6a. Ed. p.p. 987-994.
- 76.-Selkurt, E.E. Fisiopatología del sistema Cardiovascular. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 1991, 412.
- 77.-Sjostrand, F.S., and Andersson, E: Intercalated Discs of Heart Muscle. Pergamon Press, Toronto, 1989, 139-145.
- 78.-Sperber, R.J. y Graff, A.C. Algunos Aspectos de la Farmacología clínica de la digital. Ed. Científico Médica, Barcelona, 1986, cap. 5, 303.
- 79.-Spiro, D. y Sonnenblock, E.H. Base estructural en el miocardio en condiciones fisiológicas y patológicas. Ed. Científico Médica, Barcelona, 1986. Cap. 3, 56-62.
- 80.-Stone, P.H.; and Braunwald, E. Calcium Channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Am. Heart. J. 1984, 93, 886-904.
- 81.-Walmsley, R., and Watson, H.: Clinical Anatomy of the Heart. Churchill Livingstone, New York, 1988, 401-405.
- 82.-Warren, S.E., and Francis, G.S. Nitroglycerin and Nitrate esters. Am. J. Med. 1978, 65, 53-62.