

300627

15

201



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA

INCORPORADA A LA U.N.A.M.

**"EFECTO INOTROPICO DEL EXTRACTO ACUOSO DE  
LA MAGNOLIA EN LA PREPARACION  
CARDIOPULMONAR DE STARLING"**

**TESIS PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MARIA CRISTINA JASSO PEREZ

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

MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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

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

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

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

## I N D I C E

	<u>Página</u>
I . OBJETIVO.....	1
II . RESUMEN.....	2
III. CORAZON.....	4
Partes principales del corazón.....	4
Inervación del corazón.....	7
Partes principales de la célula contráctil.....	9
Farmacología cardiaca.....	16
IV . GENERALIDADES DE LA MAGNOLIA.....	21
1. Antecedente histórico.....	21
2. <u>Magnolia grandiflora</u> .....	22
V . ESTRATEGIA.....	26
VI . HIPOTESIS EXPERIMENTAL.....	27
Preparado cardiopulmonar de Starling.....	27
VII. METODOS.....	32
VIII. RESULTADOS.....	40
IX . DISCUSION DE RESULTADOS.....	50
X . CONCLUSIONES.....	55
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	56

## INDICE DE FIGURAS

	<u>Página</u>
Figura 1. Esquema del Corazón	5
Figura 2. Estructura de la Célula Cardíaca	15
Figura 3. <u>Magnolia glandiflora</u> Linn	24
Figura 4. Sistema del Preparado Cardiopulmonar de Starling	33
Figura 5. a) Estabilización del Sistema b) Aumento de Presión Intrauricular c) Descenso de la Presión Intrauricular	39
Figura 6. Curva de Función Ventricular realizada con Pentobarbital Sódico y el EAM	42
Figura 7. Curva de Función Ventricular realizada con Verapamil y el EAM	44
Figura 8. Curva de Función Ventricular realizada con Teofilina y el EAM	46
Figura 9. Curva de Función Ventricular realizada con Propranolol y el EAM	49

## **I. OBJETIVO**

**OBSERVAR Y VALORAR EL EFECTO QUE CAUSA EN EL SISTEMA  
CARDIOPULMONAR CANINO LA INFUSION DE UN EXTRACTO ACUOSO  
DE MAGNOLIA GRANDIFLORA.**

## II. RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad muy común en pacientes que sufren infarto cardíaco agudo o pacientes que sufren una infección en válvulas o en el miocardio producidas por virus (como la influenza o poliomielitis), por bacterias como los estreptococos beta-hemolíticos que causan la fiebre reumática o con protozoarios (como el tripanosoma causa de la enfermedad de Chagas). Otra causa puede ser la oclusión aguda de una rama principal de arteria coronaria.

En etapas finales de una insuficiencia, el gasto del corazón es inadecuado para las necesidades metabólicas de los tejidos en reposo, y el paciente presenta signos de insuficiencia cardíaca congestiva. La causa básica de la insuficiencia cardíaca es la disminución de fuerza de contracción de las fibras musculares, que origina, a) un aumento más lento de presión dentro de los ventrículos, durante la fase isovolumica de la contracción, b) un máximo de presión sistólica más bajo, c) un volumen diastólico mayor y d) una presión de llenado más alta.

Entre los efectos sobresalientes de la *Magnolia grandiflora* en la medicina tradicional se cita principalmente como planta con un efecto tónico cardíaco, y cuyas características propias le ha permitido ser utilizada con éxito en el tratamiento empírico en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

En este trabajo nos planteamos la posibilidad de realizar un experimento, en el cual se pudiera saber de manera fidedigna el efecto que se dice posee dicha planta para contrarrestar el estado patológico, pues se sabe, que al tomar infusiones de la hoja o de la flor, se "normaliza" la contracción del músculo cardíaco.

En la Preparación Cardiopulmonar de Starling se estudió el efecto del extracto acuoso de Magnolia. Se realizaron una serie de experimentos de insuficiencia cardíaca inducida por pentobarbital (anestésico de acción intermedia), verapamil (agente bloqueador de los canales lentos de calcio), propranolol (agente bloqueador beta-adrenérgico), y teofilina (inhibe la acción de las enzimas fosfodiesterasas).

De esta manera, podemos concluir que el extracto acuoso de Magnolia grandiflora tiene que ver con la activación de receptores beta-adrenérgicos. Este efecto puede ser el resultado de la liberación de catecolaminas en el corazón.

### III. CORAZON

El corazón es un órgano muscular que bombea la sangre a los vasos sanguíneos, los cuales la distribuyen hacia todos los órganos del cuerpo. Está situado en sentido oblicuo entre los pulmones, en el mediastino (tabique que separa a los dos pulmones), y unos dos tercios de este órgano se encuentran a la izquierda de la línea media del cuerpo. La forma del corazón es la de un cono trunco, y su tamaño en el hombre adulto es de aproximadamente 12cm de largo, 9 cm la mayor anchura y 6 cm de profundidad (9).

Partes principales del corazón:

#### 1. Pericardio

Es una membrana serosa de ajuste laxo que consiste de dos capas: fibrosa y serosa. La primera o pericardio fibroso es la externa, compuesta por tejido conectivo fibroso resistente.

El pericardio seroso o pericardio visceral o epicardio es la capa delgada y transparente de la pared del corazón, y está constituido de un tejido seroso y del mesotelio.

#### 2. Paredes y cámaras cardíacas.

Las paredes del corazón están formadas de tres capas:

a) Epicardio, b) Miocardio, c) Endocardio

Cámaras (cavidades) del corazón.

El interior del corazón está dividido en 4 espacios o cámaras que reciben a la sangre circulante. Las dos cavidades superiores, o aurículas, están separadas por el tabique interauricular; los dos cavidades inferiores o ventrículos están separados por el tabique interventricular. Aurículas y ventrículos están separados por pseudorillos fibrotendinosos que brindan fijación a la mayor parte de las fibras musculares del miocardio y a las válvulas auriculoventriculares. La única conexión entre el músculo auricular y el ventricular es a nivel del pequeño nodo auriculoventricular. Ver figura 1, esquema del corazón.

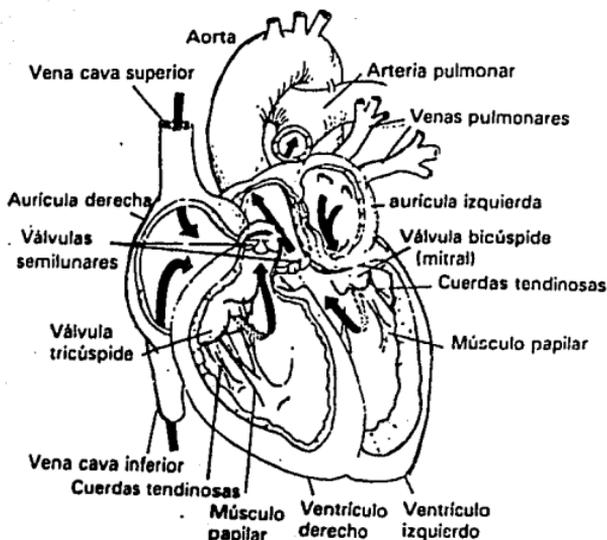


Fig.1 Esquema del corazón. Corazón y grandes vasos sanguíneos. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo.

### 3. Vasos del corazón.

El atrio derecho recibe sangre de todas partes del cuerpo, con excepción de los pulmones, por medio de 3 venas: a) Vena cava inferior. b) Vena cava superior, y c) el Seno coronario (porción terminal de la vena coronaria mayor, que drena sangre de la mayor parte de los vasos que riegan a las paredes cardíacas).

Del atrio derecho la sangre pasa al ventrículo derecho, que la bombea al tronco pulmonar (tronco de la arteria pulmonar). Este último se divide en arterias pulmonares derecha e izquierda que llevan la sangre a cada uno de los pulmones, en los que se realiza el intercambio gaseoso de dióxido de carbono y oxígeno. Después la sangre regresa al corazón

por medio de 4 venas pulmonares que la descargan en el atrio izquierdo, pasando al ventrículo izquierdo, el cual bombea la sangre a la aorta ascendente, de la cual la sangre pasa a las arterias coronarias, el arco aórtico y a la aorta descendente, que se divide en torácica y abdominal. Estos vasos transportan sangre a todo el cuerpo, con excepción de los pulmones.

Vasos que intervienen en el drenaje de la sangre hacia los ventrículos:

- 1) Pequeñas ramas de las arterias coronarias (vasos intraluminales) que se abren directamente en las cavidades ventriculares.
- 2) Sinusoides, provenientes de las arterias coronarias (vasos arteriosinusoidales).
- 3) Venas de Thebesio, que drenan el plexo capilar miocárdico.

#### 4. Valvas.

Impiden el flujo retrógrado hacia cualquiera de las cámaras.

- Valvas atrioventriculares. Se localizan entre los atrios y los ventrículos. La situada en el corazón derecho es la *tricúspide*. Estas son prolongaciones de tejido fibroso de las paredes cardíacas y están recubiertas por endocardio. A esta valva se le denomina aurículoventricular derecho.

La valva atrioventricular izquierda o mitral (o *bicúspide*), responden de la misma manera que las anteriores.

- Valvas del tronco pulmonar o sigmoidea pulmonar: cierra el orificio entre el tronco pulmonar y el ventrículo derecho.

- Valva aórtica o sigmoidea aórtica: hace lo mismo entre el ventrículo izquierdo y la aorta.

## INERVACION DEL CORAZON

El corazón está inervado por el sistema nervioso autónomo. Las paredes cardíacas se contraen y relajan de manera continua, sin recibir ningún estímulo directo del sistema nervioso. Ello es posible porque el corazón posee tejido nodal con gran capacidad de automatismo (sistema de conducción). Estas células constituyen el nodo sinatrial (nodo sinusal o marcapaso) y el nodo atrioventricular, que generan la actividad del marcapaso y llevan a cabo la conducción entre el atrio y ventrículo. El sistema de conducción está formado por el haz de His y sus divisiones, y los miofibrillos de conducción de Purkinje.

Nodo sinauricular o marcapaso: desencadena cada ciclo y frecuencia cardíaca. Al desencadenar el impulso eléctrico, éste es diseminado a los dos atrios, lo que causa su contracción, al mismo tiempo la despolarización del nodo aurículoventricular. El fascículo atrioventricular (haz de His) consiste en fibras conductoras que cursan desde el nodo aurículoventricular a través del "esqueleto cardíaco" hasta la parte superior del septo intraventricular, para dirigirse después en sentido inferior, a uno y otro lados del septo. 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 los miofibrillos de conducción de Purkinje, que emergen de las ramas del fascículo y se distribuyen en las células miocárdicas.

Las uniones entre células funcionan como vías de baja resistencia a través de las cuales pasa corriente de una célula a otra permitiendo que el músculo se excite como una sola unidad.

**Acción de los nervios vagos.**

La estimulación de los nervios vagos provoca: 1) disminución de la frecuencia cardíaca. La amplitud de la contracción ventricular se incrementa como resultado de un aumento en el

conducción a través del nodo auriculoventricular. La estimulación vagal deprime el desarrollo de los potenciales marcapaso del seno venoso y produce un incremento gradual (hiperpolarización) del potencial de membrana durante la diástole.

#### Acción del Simpático.

La estimulación de los nervios simpáticos determina: 1) un considerable incremento de la fuerza y de la frecuencia de las contracciones cardiacas; 2) un aumento en la velocidad de conducción de la aurícula, del nodo auriculoventricular y del ventrículo; 3) un acortamiento moderado del periodo refractario del miocardio auricular y del ventricular; 4) una mayor excitabilidad de reposo, determinada por la intensidad de corriente necesaria para producir, durante la diástole, un potencial de acción propagado, y 5) una cierta susceptibilidad del músculo ventricular para caer en fibrilación.

El tejido de marcapaso, el de conducción y las células contráctiles del corazón tienen una innervación noradrenérgica simpática. Los adrenorreceptores cardiacos son principalmente del tipo beta y pertenecen al subgrupo beta1. Sin embargo, también hay adrenorreceptores de subgrupo beta2. Los adrenorreceptores beta2 interfieren principalmente mediando la glicogenólisis y efectos inotrópicos positivos, mientras que los receptores beta1 intervienen básicamente mediando efectos cronotrópicos positivos, aunque como segunda consecuencia éstos provocarán efectos inotrópicos positivos.

El transmisor químico liberado en las terminaciones simpáticas del corazón es la norepinefrina. También la epinefrina producida en la médula suprarrenal, durante la activación general del simpático, tiene un efecto sobre la frecuencia y la intensidad de las contracciones cardiacas.

Partes principales de la célula contráctil (13, 14, 15).

*Células especializadas* en la contracción o células de trabajo, de los atrios y ventrículos(11,12).

**Sarcolema.**— Es una membrana plasmática que rodea a la célula muscular cardíaca. Ver figura 2.

El sarcolema es una envoltura que tiene invaginaciones o irregularidades, como son el sistema de tubos "T" o tubos transversos.

Los tubos transversos o tubos T son estas invaginaciones estrechas del sarcolema en forma tubular que penetran perpendicularmente al eje de las fibras profundamente en el interior de la célula miocárdica avanzando y formando un sistema tubular transverso (sistema T) que comunica con el espacio extracelular. Su conexión con el sarcolema se encuentra a nivel de las líneas Z.

El otro tipo de invaginaciones del sarcolema tiene forma de vesículas. Estas sirven de reserva de membrana para las situaciones en que las células se estiran más allá de su longitud de reposo.

**Retículo sarcoplásmico.**— Estos son sistemas de membrana que forman compartimientos cerrados, aislados tanto del exterior como del citoplasma o citosol.

Su relación con el sarcolema es por medio de sacos aplanados llamados *cisternas subsarcolemales* o diadas. Su relación tan estrecha con el sarcolema hace que esta estructura sea la más indicada para acoplar la excitación con la contracción (12).

**Miofibrillas.**— El 50% del volumen de una célula cardíaca de trabajo está ocupado por el material contráctil. Este material está constituido por 2 proteínas: actina y miosina. El material contráctil del músculo cardíaco no se dispone formando miofibrillas, excepto en el

tejido de conducción. En el músculo de trabajo, las proteínas contráctiles forman una estructura única.

**Núcleo y otros organelos.**—Las células cardíacas tienen 1 o 2 núcleos en el centro, de forma oval. No hay material contráctil, está el aparato de Golgi, lisosomas y otros. Las mitocondrias se encargan de la producción aeróbica de energía (35% del volumen de la célula).

**Disco intercalar (DI).**—Estructura formada por la unión del sarcolema en los extremos de 2 o más células cardíacas. Es la estructura que forma la unión entre las células cardíacas.

El sistema de membrana y de canales en las fibras musculares cardíacas y esqueléticas consta de 3 partes que se encuentran en múltiples zonas en estrecho contacto:

- a) Sarcolema
- b) Tubos transversales o túbulos T
- c) Sistema longitudinal o retículo sarcoplásmico.

Ultraestructura de los miofilamentos.

### Miosina

Son moléculas en forma de filamentos gruesos (1500nm=1.5micrómetros de ancho y 10nm de ancho), constan de la proteína miosina. Cada miosina filamentosa consta de una cabeza y una cola larga. Ambas partes están ordenadas estrictamente en forma geométrica unas al lado de otras, pero en dirección longitudinal con cierto desplazamiento unas de otras, y representan de esta forma el filamento miosinico. La parte de la cola consta de meromiosina "ligera" forma la masa principal del filamento, mientras que su cabeza consta de dos capas de meromiosina "pesada" que sobresalen y están ordenados de tal modo que una línea que los uniera o todos alrededor del filamento de miosina, se mostraría en forma de espiral. Su forma es de alfa-hélice.

Los preparados de miosina poseen, en unión con la actina, una elevada actividad ATPasa específica. Esta actividad enzimática es puesta en acción por iones  $\text{Ca}^{+2}$ .

La propiedad más esencial de la miosina intacta es su gran afinidad de unión por la actina. Esta se localiza en dos puntos específicos en la cabeza de la molécula de miosina junto a la ATPasa.

### Actina

Los filamentos finos de longitud 1000nm (1.0 $\mu\text{m}$ ) y un diámetro de 5nm, constan de la proteína actina que se encuentra en 2 formas, la forma globular, actina G y la forma filamentososa, actina F. La actina G se une fuertemente al ATP o al ADP con lo que se desarrolla la polimerización de la actina G a la actina F de finos filamentos. Con ello forman 400 moléculas de actina G (como una cadena de perlas), la actina F, las que de dos en dos se entrelazan para formar un filamento actínico.

Sobre estos 2 filamentos finos están colocados otras 2 proteínas, las llamadas proteínas reguladoras tropomiosina y troponina, que representan un importante papel en la interacción entre los filamentos de actina y miosina. La tropomiosina: Envuelve como consecuencia "la esencia" del filamento actínico de tal forma que cada molécula de tropomiosina cubre 7 monómeros de la actina globular que acompañan a la actina F.

Las moléculas de tropomiosina no son fijas, pues pueden moverse de un lado para otro del canal de actina F. A cada molécula de tropomiosina corresponde una proteína reguladora ligada al calcio, la troponina. Esta contiene 3 cadenas específicas de polipéptidos con diferentes funciones: 1. TN-C, que puede unirse a los iones calcio. 2. TN-T, subunidad que se une a una tropomiosina. 3. 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 los

cabezas de las moléculas gruesas de miosina y los filamentos actínicos finos. El efecto de inhibición de la troponina-I es impedido por la saturación de TN-C con iones  $Ca^{+2}$

#### FENOMENO DE CONTRACCION(16,17).

La función contráctil de una célula muscular cardíaca depende de 5 elementos estructurales morfológicos:

1. Sarcolema.
2. Sistema de túbulos transversos o sistema T.
3. Sistema tubular del retículo sarcoplásmico o sistema RS.
4. Aparato contráctil de las miofibrillas.
5. Mitochondrias para el abastecimiento energético de los elementos contráctiles.

*Pausa diastólica:* un complejo troponina-tropomiosina con unión de la actina impide la interacción entre los filamentos actínicos y miosínicos.

*Sístole:* Bajo la influencia de la excitación de la membrana se produce la entrada de iones  $Ca^{+2}$  a través de la membrana celular así como su liberación simultánea del RS y con ello el aumento de la concentración de calcio en el citoplasma de la célula miocárdica. El calcio se une a las zonas de unión de la troponina. El complejo troponina-tropomiosina varía en la posición de modo que la miosina interactúa con la actina con utilización energética del ATP. Los filamentos actínicos son introducidos en dirección al centro del sarcómero, entre los filamentos de miosina gruesos. Con ello se acorta la longitud del sarcómero.

*Relajación diastólica:* El calcio es bombeado de nuevo a los depósitos del sistema longitudinal y a través de la membrana celular hacia el exterior. Ahora puede el complejo troponina-tropomiosina reaccionar de nuevo con actina, con lo que se evita la unión de los puentes

transversos. Los filamentos se deslizan ligeramente unos contra otros -el músculo se relaja- hasta la suturación final en la "pausa diastólica".

#### Excitabilidad y potenciales de acción.

Excitabilidad: Capacidad de respuesta de las células a los estímulos con impulsos bioeléctricos y mecánicos.

"Fase cero": La aplicación de un estímulo de intensidad adecuada, a una membrana polarizada, da por resultado que la permeabilidad de dicha membrana a los iones sodio aumente de manera notable en el punto de estimulación. En esa forma, los iones atraviesan la membrana hacia el interior de la célula, dado que entran más iones que los que salen, cambia el potencial eléctrico de la membrana: aumenta el potencial de  $-70\text{mV}$  a  $0\text{ mV}$ , por lo tanto la membrana está *despolarizada* ( la despolarización comienza en el nivel umbral, de unos  $-60\text{mV}$ ).

Una corriente rápida de calcio contribuye un poco a la fase de elevación rápida del potencial de acción, alcanzando el máximo de potencial de acción  $+30\text{ mV}$ .

"Fase uno": Existe un descenso rápido en el valor del potencial. La repolarización comprende a la fase de espiga. El ingreso inicial de sodio se inactiva muy pronto, es decir, se cierran las compuertas del sodio y la membrana empieza a repolarizarse.

"Fase dos": Fase de estancamiento o de meseta. Es la fase de repolarización lenta que persiste hasta que el potencial alcanza el valor de  $0\text{ mV}$ . La repolarización se interrumpe por una corriente secundaria más lenta, que penetra y origina la meseta del potencial de acción. Los iones con carga positiva que transportan la corriente secundaria lento hacia el exterior atraviesan vías diferentes de las que transportan la corriente inicial rápida hacia el interior. La corriente secundaria lenta hacia el interior es transportada por iones calcio a través de

canales específicos para  $\text{Ca}^{+2}$ . Las vías lentas de sodio y las vías lentas que admiten calcio, establecen una competencia contribuyendo así a la corriente secundaria lenta hacia adentro.

"Fase tres": Es de rápida inversión del potencial o fase de repolarización. Esta llega hasta el valor del potencial de reposo. Existe la inactivación de la corriente secundaria lenta hacia adentro, seguida de un aumento de la permeabilidad para potasio y se repolariza la membrana.

"Fase cuatro": Terminada la fase 3 hay una caída del potencial por debajo del potencial de reposo. Es la fase supernormal o de polarización incompleta; sigue después el potencial diastólico o de reposo que se conoce como fase 4. Se restablece la distribución en reposo de los iones por acción de bombas metabólicas.

#### Metabolismo del músculo cardíaco (19).

El músculo del corazón posee un metabolismo completamente aeróbico en los sujetos en reposo o con actividad moderada, y solamente utiliza la glucólisis como fuente de energía adicional en casos de emergencia. El principal combustible del corazón son los ácidos grasos libres acarreados por la seroalbúmina desde el tejido adiposo. También se utilizan algunos cuerpos cetónicos, la glucosa sanguínea y el lactato; todos estos combustibles se oxidan por la vía de los ácidos tricarbóxicos. El músculo cardíaco también contiene una pequeña cantidad de glucógeno; aunque insuficiente para durar mucho, es de vital importancia como combustible de emergencia.

Los cuerpos cetónicos son liberados del hígado por la adrenalina, y poseen gran importancia en el metabolismo cardíaco, dado que pueden difundir de la sangre a los células musculares con mayor rapidez que los ácidos grasos libres.

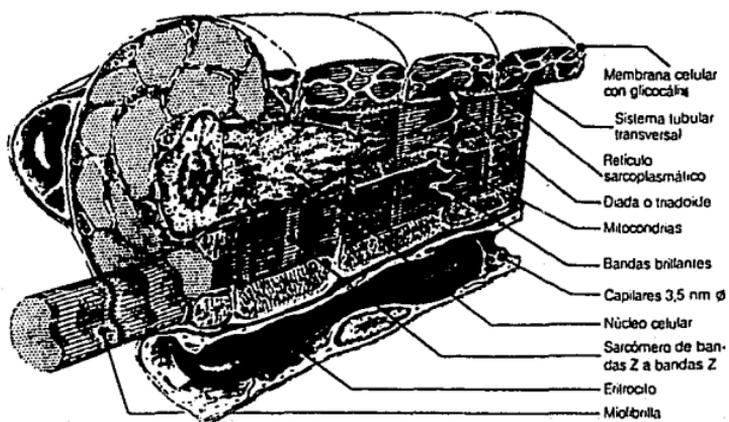


Fig. 2. Estructura de una célula cardíaco.

## FARMACOLOGIA CARDIACA

### Inotropismo o contractilidad

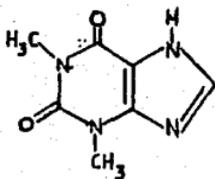
Es la capacidad del músculo cardíaco de transformar energía química en fuerza contráctil, como respuesta a un estímulo.

Los fármacos con la acción inotrópica positiva presentan la propiedad de desarrollar fuerza y de acrecentar la eficiencia mecánica del músculo cardíaco.

### Substancias de acción cardíaca(22).

A continuación se explicará el mecanismo de acción de los fármacos que fueron utilizados en los experimentos de Cardiopulmonar, y que aumentaron o disminuyeron la fuerza contráctil del corazón, y que, como son de estructura conocida, indicaron de alguna forma cuál(es) son lo(s) posible(s) estructura(s) molecular(es) que posee el extracto acuoso de Magnolia, causante del efecto inotrópico positivo.

#### a) TEOFILINA:



Pertenece al grupo de fármacos estimulantes cardíacos y son alcaloides de xantinas metiladas (1,3-dimetilxantina= teofilina).

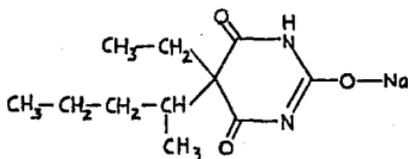
Estos alcaloides pertenecen al grupo de inhibidores de la fosfodiesterasa. Estimulan el sistema nervioso central, actúan sobre el riñón (diurésis), estimulan el músculo cardíaco y relajan el músculo liso, especialmente el bronquial.

#### Mecanismo de acción de las metilxantinas:

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa de nucleótido cíclico y también provoca acumulación de AMPc. Un aumento de contenido intracelular de AMPc estimula la adenilciclasa. La teofilina estimula la liberación de las catecolaminas (e inhibe la enzima catecol-o-aminotransferasa).

#### b) PENTOBARBITAL.

Derivado activo del ácido barbitúrico (el cual por si solo carece de acción depresora).



El fenobarbital pertenece a la clasificación de barbitúricos del grupo II, es decir a anestésicos de acción intermedia. Estas drogas se emplean como sedantes o hipnóticos. El pentobarbital se utiliza en forma de sales cálcica o sódica. Estas drogas son más liposolubles que las del grupo I. También se fijan más ávidamente a las proteínas plasmáticas. El pentobarbital es metabolizado por el hígado; sólo una porción es eliminada sin cambio.

#### Lugar y mecanismo de acción.

En dosis adecuadas los barbitúricos deprimen la actividad de todos los tipos de células, además de las neuronas. En tejidos periféricos en la sinápsis actúan primero deprimiendo la sensibilidad posináptica a transmisores químicos; en dosis ligeramente mayores actúan presinápticamente, impidiendo la liberación de transmisores químicos.

Mecanismos: No se sabe exactamente el mecanismo por el cual los barbitúricos deprimen la transmisión sináptica. En axones aislados ejercen una acción estabilizante de membrana, por lo tanto aumentan el umbral para la estimulación eléctrica, retrasan el aumento de permeabilidad para el  $\text{Na}^+$  que origina la fase de elevación del potencial de acción, disminuyen la conductancia de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , reducen la amplitud del PA, prolongan los potenciales ulteriores, y hacen más lenta la velocidad de conducción. No se altera el potencial de membrana en reposo.

Los barbitúricos son ácidos débiles, atraviesan la membrana en forma no ionizada, pero una vez en la membrana una parte de las moléculas se convierte en la forma alargada, según el pH local, y son estas moléculas catiónicas cargadas las activas dentro de dicha membrana. La parte no polar de la molécula penetra en la capa lipídica de la membrana, reduciendo así la conductancia iónica, y el grupo aniónico del barbitúrico interactúa con cargas de la membrana de manera que aumenta la fijación del calcio y, en consecuencia, retrasa y disminuye el incremento de permeabilidad para el  $\text{Na}^+$ , necesario para que tenga lugar la conducción. La acción estabilizante de membrana de los barbitúricos sobre los axones requiere concentraciones muy superiores a las plasmáticas que se necesitan durante la anestesia. Sin embargo, es posible que concentraciones menores de barbitúricos puedan estabilizar las membranas pre y posinápticas a nivel de la sinapsis.

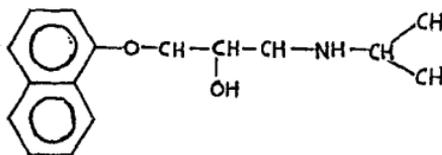
En concentraciones altas, los barbitúricos deprimen las enzimas deshidrogenasas que intervienen en la oxidación de la glucosa, y reducen la formación de fosfatos ricos en energía.

### c) PROPRANOLOL

El propranolol es un agente bloqueador beta<sub>1</sub>-adrenérgico no selectivo muy potente.

Química: tiene un puente oximetileno ( $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ) entre la cadena lateral de etanolamina y el núcleo arílico.

Derivan de una porción N-isopropilo (o ter-butilo) etanolamina.



Efectos del propranolol: los agonistas beta-adrenérgicos aumentan modestamente la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas adrenérgicas; el propranolol bloquea este efecto, y este deterioro de la liberación de norepinefrina después de la estimulación nerviosa simpática puede contribuir a los efectos antihipertensivos del fármaco.

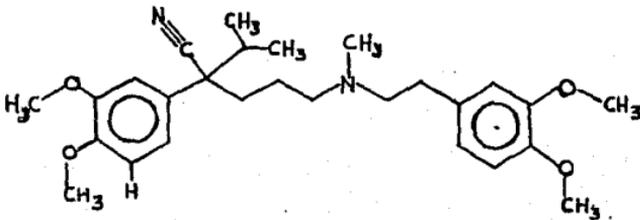
En el hombre, el propranolol inhibe el aumento de ácidos grasos libres plasmáticos inducido por aminas simpaticomiméticas, o por aumento de actividad del sistema nervioso simpático. También inhibe en forma eficaz y selectiva la acción lipolítica de las catecolaminas sobre tejido adiposo aislado de varias especies. Las acciones de los agentes bloqueantes adrenérgicos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono son más complicadas. La respuesta hiperglucémica a la epinefrina se reduce con beta-bloqueadores. La glucogenólisis en el músculo cardíaco y esquelético está inhibida por drogas bloqueadoras beta-adrenérgicas. La liberación de insulina por isoproterenol se bloquea con propranolol.

#### d) VERAPAMIL.

Este fármaco pertenece también al grupo de depresores cardíacos, pues es bloqueador de los canales de calcio.

Química. El verapamil es un bencenoacetnitrilo:

Mecanismo de acción: impiden el transporte de calcio a través de la membrana de la célula miocárdica y, en dosis suficientes, suprimen el componente lento del potencial de acción y perturban la contractilidad. El bloqueo de los canales lentos por medio de bloqueadores de los canales de calcio da por resultado un efecto inotrópico negativo.



#### IV. GENERALIDADES DE LA MAGNOLIA

##### 1. Antecedente Histórico(2, 3, 30).

El *Yoloxóchilli* lo citan, en el siglo XVI, Martín de la Cruz, Bernardino de Sahagún y Francisco Hernández. Solamente este último le atribuye cierta acción cardiolónica: "árbol grande... y flores de figura del corazón y el estómago... y son muy apreciados por los indigenos" (31). el herbario del médico empirico Martín de la Cruz "opúsculo llamado Códice Badiano", porque el texto original fue traducido al latín por el humanista Juan Badiano, se menciona doce o trece plantas medicinales por emplearse en los padecimientos del corazón.

Algunos investigadores han analizado químicamente esta planta encontrando diferentes tipos de moléculas, algunos de ellas es la magnoflorina, de estructura molecular semejante a un quinolinium (33); otra es la magnolina  $C_{10}H_{21}O_3N$ , de estructura isoquinolinica de carácter fenólico. A la fecha no se conoce algún efecto inotrópico positivo en el corazón causado por estas moléculas (34).

H. Malsulani y colaboradores (35) en la Universidad de Missisipi, estudiaron en 1975 el contenido químico de 5 especies de Magnolia, entre ellas de la *M. grandiflora*, revelando la presencia de grandes cantidades de tiramina como un componente común entre ellas. Esta molécula es conocida como un adrenérgico de uso indirecto, que posiblemente sea el responsable de la mayoría de las acciones farmacológicas que se conocen de esta planta. El Doctor Rafael Méndez, F. Guerra, J. Roca y R. Pérez Cirera (37), también han coincidido en que el árbol de *Yoloxóchilli* o Talauma Mexicana proveen al corazón de una cardiotonicidad. El Doctor Guerra, Pérez Carral e Isabel A. Escobar Berea (36) mencionan, que el extracto acuoso se absorbe con suma rapidez por vía intravenosa, y por lo mismo, al no acumularse,

ya que la fibra muscular cardíaca lo destruye en poco tiempo, no existe el peligro de intoxicación.

Los Doctores Pérez Cirera y J. Roca encuentran que el extracto de Toluama Mexicana tiene propiedades vasoconstrictoras e hipertensoras. Afirman plenamente que los extractos de las hojas de la planta son los que tienen mayor actividad.

## 2. Magnolia grandiflora (4).

Las Magnoliáceas pertenecen a la división de plantas angiospermas o plantas con flores. (Clasificación de Engler) (4,7). Comprenden 12 géneros y unas 230 especies.

Arboles de tamaño mediano perennifolios, de más de 30m de altura. El tronco es vertical o curvado. Corona irregular o piramidal. El ramaje es numeroso y torcido.

Hojas: alternas, simples, largas, de forma oval, o lanceoladas, completas, coriáceas; verdes claro brillante, de 7 a 21cm de largo, y 3-9cm de ancho.(5)

Flores: solitarias, terminales, grandes, de periferia 12-20 cm. Florece de abril a junio, son blancas o amarillas(6).

Presentan un aroma fragante cuando están frescos. Estambres numerosos, alrededor de 260-280, arreglados espiralmente en el andrógalo, cerca de 1.7 a 1.8 de largo; de forma laminar, amarillos (7). Las semillas maduran de septiembre a noviembre. Estas son rojas, miden de 1.2 a 1.4cm de largo, 0.7 a 0.9cm de ancho, y 0.4 a 0.5cm de espesor, son comprimidos rígidos oblongos; con pocas líneas de ranuras sobre ambos lados y funículos filiformes. El endospermo es abundante. El embrión recto y pequeño, cotiledones de forma obovada.

Whitaker (1933) reportó que la Magnolia grandiflora L. es hexoploide  $2n=114$ .

Clasificación botánica de la *Magnolia grandiflora* (3, 6) :

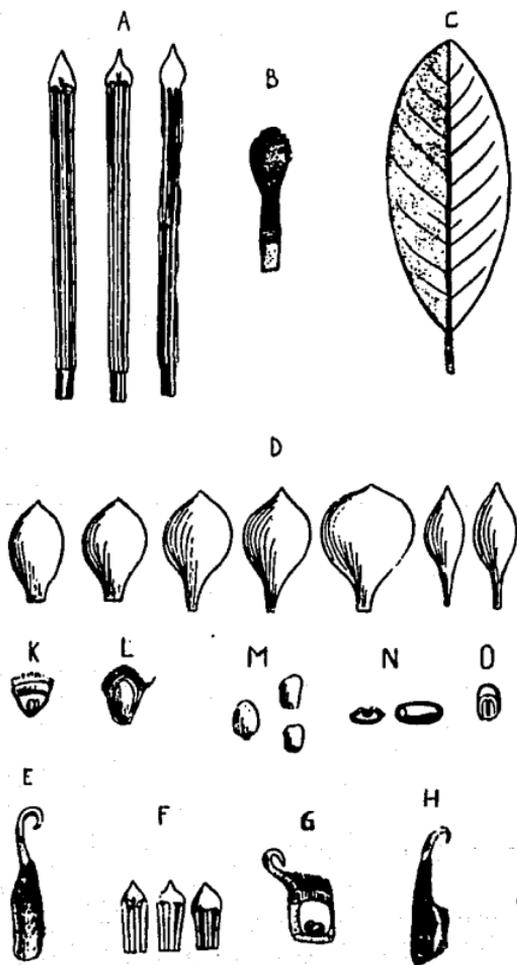
Reino :	Vegetal
Subreino :	Embriophyta
División :	Tracheophyta
Subdivisión :	Pteropsidae
Clase :	Angiospermal
Subclase :	Dicotyledoneae
Orden :	Ranales
Suborden :	Magnoliales
Familia :	Magnoliaceae
Genero :	Magnolia
Especie :	grandiflora

**Distribución:**

La *M. grandiflora* es un árbol nativo de las regiones del centro y del sur de Georgia, del sur de Carolina, Alabama, Louisiana y los distritos del norte de Florida, y es conocido como uno de los árboles de hojas perennes más grandes y anchas.

También es distribuida en el sur de Virginia, al este de Texas y se extiende al Caribe (Howard, 1948). En el estado de Veracruz se ve sólo cultivada: Jardín Central de Naolinco, Hernández. En la carretera Perote-Jalapa. En el Hospital que se encuentra en el cerro de Macuiltepec (Jalapa). En el Valle de México, por ejemplo en el Hospital de Cardiología "Ignacio Chávez", Tlalpan, D.F.

Fig. 3 *Magnolia grandiflora* Linn



A: Estambres, B: Pistilo

C: Hoja, D: Sépalos, pétalos  
externos, petalo medio y  
pétalo interior.

E, H: Carpelos, F: Conecti-  
vos con anteras,

G: Sección transversal del  
folículo, I: Ovulos

J: Folículo,

K: Selección transversal del  
folículo,

L: Sección vertical del fo-  
lículo,

M: Semillas

N: Sección vertical y trans-  
versal de semillas,

O: Sección horizontal de la  
semilla.

### Cultivo y Hábitat:

Existen muchas formas para cultivar en Europa la magnolia. Ellas son propagadas por injercción por aproximación o injercción de lenguas. Posteriormente deberán ser puestas abajo con todo y vaso contenedor de las raíces, tomando 2 años para el crecimiento (8).

Los magnolias crecen mejor en tierras ricas, moderadamente húmedas y porosas, preferentemente en arenas o tierras arcillosas, pero algunos tipos usualmente crecen naturalmente en bordes pantanosos, como la M. glauca.

Altitudinalmente se encuentra desde 1000 hasta 1800m s.n.m..

Carolina Septentrional, de donde es originario esta especie, presenta un clima templado-húmedo con lluvias todo el año, y verano cálido, con una temperatura media del mes más caliente mayor de 22°C.

En el estado de Veracruz se localiza en zonas que quedan dentro del subtipo climático templado-húmedo con lluvias todo el año, con una temperatura media del mes más caliente entre 6,5 y 22°C.

Usos: El tejido leñoso es valuado para acabados de muebles, tales como armarios o cajones(5). Pero el leño es ligero y arrasado, pero no durable; la corteza y el fruto de algunas especies de magnolias han sido usadas en medicina como tónico y estimulante (8).

La magnolia es altamente ornamental y popular, muy utilizada en jardines y casas. En México se utiliza con este fin, aunque donde se vende Medicina Tradicional, y en lugares donde se vende esta planta se dice que contiene efectos terapéuticos, principalmente como tónico del corazón(3).

Los chinos lo utilizaron como sedativo o analgésico. En Japón es tomada para la distención abdominal o dolor, y como diurético. Se usa para dolores de cabeza y vértigo.

## V. ESTRATEGIA

### Objetivo general experimental:

Determinar a través del Preparado Cardiopulmonar de Starling, si el extracto acuoso de Magnolia grandiflora tiene algún efecto inotrópico positivo sobre el músculo cardíaco, al cual se le induce, previamente, una insuficiencia cardíaca.

### Objetivos particulares:

- Determinar el efecto que cause el extracto acuoso de Magnolia grandiflora sobre el corazón insuficiente provocado por un agente anestésico.
- Determinar el efecto que cause el extracto acuoso de Magnolia grandiflora sobre el corazón insuficiente provocado por un agente bloqueador de los canales lentos de calcio.
- Determinar el efecto que cause el extracto acuoso de Magnolia grandiflora sobre el corazón insuficiente provocado por un agente bloqueador de fosfodiesterasos.
- Determinar el efecto que cause el extracto acuoso de Magnolia grandiflora sobre el corazón insuficiente provocado por un agente beta-bloqueador.

#### **VI. Hipótesis experimental:**

El extracto acuoso de la *Magnolia grandiflora* ejerce un efecto inotrópico positivo, aumentando la función ventricular (relacionada con la presión venosa central y gasto cardíaco), cuando se pone en contacto con el corazón insuficiente del Preparado Cardiopulmonar de Starling.

## *PREPARADO CARDIOPULMONAR DE STARLING.*

*Definición:* Proporciona un medio para estudiar la función del corazón del mamífero no complicada por reflejos nerviosos. La disección inicial se lleva a cabo en un perro anestesiado, pero el animal se sacrifica durante la preparación privando al sistema nervioso de la circulación; por lo tanto, el corazón queda funcionalmente desnervado. Corazón y pulmones quedan *in situ* y estos últimos son ventilados por una bomba respiratoria. La sangre en el circuito corazón pulmón se hace incoagulable por desfibrinación o añadiendo heparina. En este sistema se controla el retorno sanguíneo hacia el corazón, la resistencia periférica, la temperatura sanguínea y la oxigenación pulmonar (10).

### *1. GASTO CARDIACO.*

*Definición:* cantidad de sangre expulsada por ventrículo y por minuto. Los gastos de ambos ventrículos deben ser iguales. La medición del gasto de cualquiera de los ventrículos, en unidad de tiempo (1 minuto), suministra el volumen de sangre que fluye por la totalidad de la circulación general en este intervalo. La cifra obtenida corresponde, asimismo, al circuito pulmonar. Los métodos de medida del gasto cardíaco en el hombre consisten en calcular el gasto minuto del ventrículo derecho. Al dividir la cifra obtenida, por el número de latidos durante 1 minuto, se obtiene la descarga sistólica promedio de cada ventrículo.

### *2. PREPARACION CARDIOPULMONAR DE STARLING(26, 27).*

*El corazón de un mamífero puede seguir latiendo durante horas después de separarlo del cuerpo, siempre y cuando se conserve su temperatura, y se perfundan sus vasos con una solución salina oxigenada que contenga concentraciones apropiadas de electrolitos esenciales. Sin embargo, este corazón dista mucho de la condición normal, y no puede obtener fácilmente la cantidad de oxígeno necesaria para desarrollar un trabajo prolongado. Sin embargo, si es*

sangre lo que recibe, las condiciones se asemejan a las normales. El método más sencillo es utilizar los propios pulmones del animal, aunque se puede emplear un oxigenador mecánico en caso de que sea inconveniente trabajar con dichos pulmones.

En la figura 4 (Capítulo de Métodos), se encuentra el dispositivo de perfusión del corazón y pulmones (27). La coagulación de la sangre puede evitarse con hirudina o heparina; o si se prefiere, se puede utilizar sangre desfibrinada. El ventrículo izquierdo vierte la sangre a una cánula unida con el tronco braquiocéfálico; deben quedar ligadas todas las demás ramas de la aorta. Un tubo lateral, v, se comunica con un amortiguador de aire, f, que permite comunicar al sistema "arterial" la distensibilidad necesaria; la resistencia periférica, e, está representada por un tubo de hule delgado que se comprime con una presión variable de aire. Nótese que esta resistencia, si bien resulta fácil de usar, difiere de la del sistema vascular normal, pues se produce una obstrucción completa cuando la presión arterial cae por debajo de la que hay en la cámara de aire. Por otro lado, cuando la presión arterial sube considerablemente, el tubo puede dilatarse mucho, disminuyendo su resistencia. De e, la sangre pasa a un sistema de sifón Si. En el Stromuhr i, se mide directamente el volumen circulante. Sigue luego a un recipiente de calentamiento, j, última etapa antes de la aurícula derecha. La arteria pulmonar conduce entonces esta sangre a los pulmones, en donde recibe el oxígeno proporcionado por insuflación artificial; las venas pulmonares conducen, pues, sangre oxigenada a la aurícula izquierda. Toda la sangre expulsada por el ventrículo izquierdo recorre el circuito artificial, salvo la que penetra a las arterias coronarias.

Se pueden medir las presiones en la aurícula derecha b y en la aorta d, y las presiones del circuito pulmonar.

#### Efectos de las variaciones del retorno venoso.

En la preparación cardiopulmonar, pueden modificarse el llenado venoso y las presiones

diastólicas en la aurícula y el ventrículo (y, por consiguiente, los volúmenes diastólicos), modificando la altura del recipiente j (figura anterior). Si se eleva, el corazón derecho se llena con mayor presión. Un volumen diastólico mayor, determina contracción cardíaca más energética, y empuja mayor cantidad de sangre a la arteria pulmonar, siendo el retorno sanguíneo, por las venas pulmonares, también mayor. Tiene lugar luego un ajuste similar en las cavidades cardíacas izquierdas, aunque al principio, el corazón se muestra insuficiente para expulsar toda la sangre que le llega, y el resto que se acumula así en el ventrículo vaciado incompletamente, sumado a la sangre que acaba de penetrar en él, aumenta el volumen diastólico. Como resultado de dicho aumento, el corazón recupera la capacidad de expulsar toda la sangre que afluye, aún cuando su vaciamiento sea menos completa.

Con la reducción final del retorno venoso hasta valores claramente inferiores a los normales, no sólo en un tiempo prolongado, sino para cada sístole aislada, los ajustes se invierten. El principal cambio de gasto cardíaco entre el principio de elevación de volumen sanguíneo y la disminución final del retorno venoso se logra a través de una distensión inicial mayor o menor, y de una mejoría de las condiciones químicas por suministro de oxígeno más adecuada. Sin embargo, las características peculiares de la resistencia artificial, utilizada en la preparación cardiopulmonar, permiten un aumento de gasto cardíaco de 40%, cuando la presión arterial media sólo aumenta 5% de 124 a 130 mm de Hg); por consiguiente, el aumento de flujo coronario, responsable de estos efectos secundarios, es probablemente pequeña, salvo en el caso de que intervenga cierta dilatación coronaria por acción de metabolitos.

#### Efectos de las variaciones de la resistencia periférica.

*Si el retorno venoso, y por consiguiente el gasto cardíaco, permanecen invariables, el trabajo que debe realizar el corazón dependerá, en gran parte, de los cambios de resistencia periférica.*

*La sangre residual por vaciamiento incompleto puede elevar el volumen diastólico. El aumento de sangre residual y del volumen diastólico supone la acumulación de sangre en el recipiente *j*; con el consiguiente aumento de la presión venosa. Cuando volvemos a una presión arterial más baja, y el flujo coronario disminuye, el corazón algo fatigado, muestra una dilatación progresiva y lenta.*

*Con base en estos experimentos, Starling enunció la llamada ley del corazón. Esta ley consta de tres proposiciones: 1) En el músculo cardíaco, al igual que en el esquelético, la energía de contracción, cualquiera que sea su medición, depende de la longitud de las fibras musculares antes de la contracción; 2) al aumentar la longitud (volumen diastólico) de las fibras del músculo cardíaco, la energía de contracción aumenta también, hasta cierta longitud óptima de la fibra; si la fibra sigue alargándose, disminuye la energía de contracción; 3) estas relaciones se aplican al corazón aislado de mamífero, sin ningún control nervioso o humoral.*

*Efectos de los cambios de temperatura. En la preparación cardiopulmonar el calentamiento de la sangre de retorno eleva la frecuencia de los latidos, si el retorno venoso es constante (nivel constante del reservorio), el flujo por minuto no se altera. El llenado diastólico es menos completo, y de acuerdo con la ley del corazón, la descarga sistólica es menor. Con el enfriamiento se produce el efecto opuesto. El corazón enfriado que late lentamente se vacía mejor que el corazón calentado, cuya frecuencia es alta. La duración de la sístole en el corazón enfriado, además, es mayor que la normal para frecuencias lentas producidas por otros medios. El corazón del perro puede contraerse a temperaturas que varían entre 26 y*

44°C; pero cerca de dichos límites, puede empezar a fallar, y entonces, el gasto se reduce. El límite térmico inferior en los corazones del hombre y del perro se encuentra también alrededor de 26°C.

Acciones químicas en el corazón aislado. En la preparación cardiopulmonar se pueden añadir las sustancias a la sangre del reservorio venoso, o se puede modificar la composición de los gases empleados para ventilar los pulmones. Cuando se añade adrenalina en el reservorio, aumenta la frecuencia cardíaca. Al acortar-se la diástole, el llenado cardíaco es incompleto, y disminuye el volumen diastólico. La descarga sistólica del corazón disminuye un poco.

El  $CO_2$  ejerce un efecto dilatador, mejorando el llenado sin que se altere el vaciamiento, más eficaz debido a la adrenalina. Aumentan, pues, la descarga sistólica y la frecuencia cardíaca con notoria elevación del gasto cardíaco por minuto.

El exceso de  $CO_2$  y la falta de  $O_2$ , en ausencia de adrenalina, produce dilatación del corazón por aumento del volumen diastólico.

## VII. METODOS

Todos las hojas de Magnolia grandiflora fueron cortadas de un árbol que se encuentra en el jardín del Instituto.

Cada mes se recolectaron hojas, aproximadamente 350 g. La recolección se hizo a partir de julio de 1990 a mayo de 1991.

Las hojas recolectadas se lavaron, se secaron y se mantuvieron a temperatura constante entre 20 y 25°C, y a una baja humedad (40% HR), para evitar crecimiento de hongos.

Con cada una de estas muestras se realizaron pruebas en cámaras de órgano aislado para determinar el mejor efecto inotrópico sobre la insuficiencia, probándose también en el Preparado Cardiopulmonar de Starling.

Preparación del extracto acuoso de Magnolia grandiflora.

Pesar 1, 2, 4 y 8 g de hojas trituradas de Magnolia grandiflora, previamente desecadas. Hervir aproximadamente 50 ml de agua para cada pesada en vasos de precipitado de 200 ml. Cuando la temperatura de enfriamiento sea entre 70-80°C agregar el triturado de hojas. Presionar con una espátula el triturado. Esperar a que se enfríe y filtrarlo.

Guardar los filtrados para utilizarse el mismo día en la preparación cardiopulmonar.

Preparado Cardiopulmonar de Starling.

El corazón y los pulmones del preparado cardiopulmonar se obtuvieron de perros de 7 a 11 kg de peso sin discriminación de sexo. La sangre utilizada para llenar el sistema se obtuvo de perros donadores cuyo peso fue de 17 a 25 Kg de peso. Todos los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico administrado por vía intravenosa en dosis de 30 mg/Kg de peso.

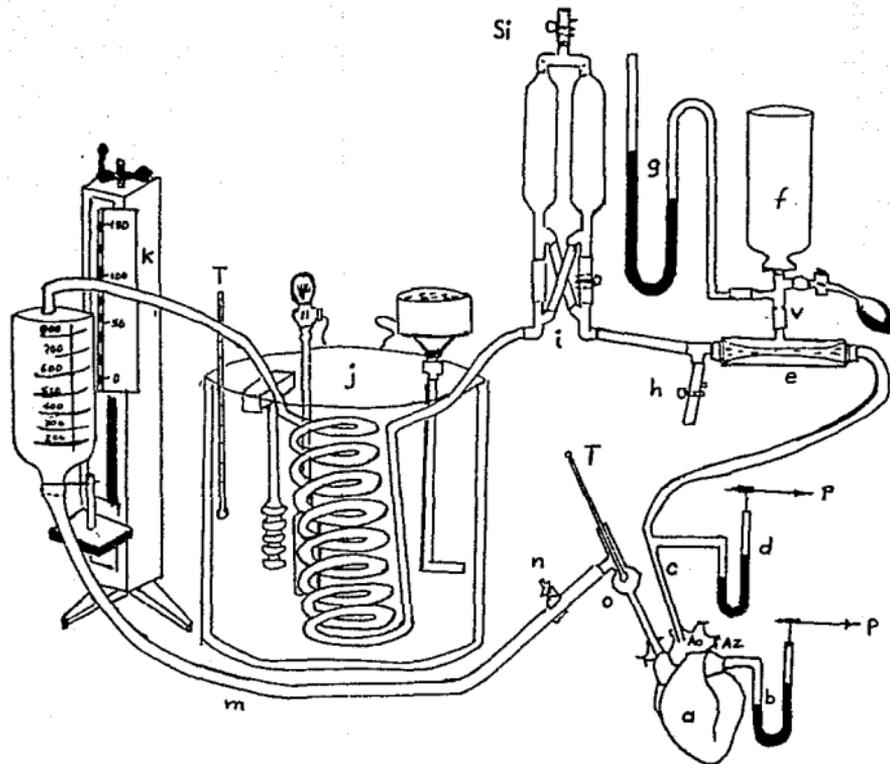


Fig. 4. Sistema del Preparado cardiopulmonar de Starling. Las letras corresponden a cada cosa del sistema: a. Corazón; b. Menómetro para la medida de la presión auricular; c. Cánula para el tronco braquiocéfálico; d. Menómetro para presión arterial; e. Resistencia periférica; f. Botella con aire para - dar presión a la resistencia; g. Menómetro; h. Pinza; i. Stromuhr; j. Baño de temperatura constante; k. Soporte micrométrico para elevar o descender el reservorio venoso; m. tubo de goma; n. Pinza de tornillo; o. Cánula para la vena cava superior; p. Pajilla; v. Tubo lateral; T. Termómetro; Az. Aurícula izquierda; Ao Aorta.

En un primer tiempo quirúrgico se practicó traqueotomía y se colocó una cánula metálica para proporcionar respiración asistida al perro del cual se obtuvieron el corazón y los pulmones. Mediante una incisión a lo largo de la línea media esternal se practicó una toracotomía, se refirieron las siguientes arterias y venas: Tronco braquiocefálico, subclavia, aorta, vena cava superior, álgos y vena cava inferior. La arteria subclavia y la vena álgos se ligan y se seccionan. En un segundo tiempo quirúrgico se llena de sangre desfibrinada el reservorio sanguíneo *f* (fig. 4) y la cánula conectada a este reservorio se introduce en la vena cava superior, esta cánula aloja en uno de sus extremos un termómetro *h* que sirve para supervisar la temperatura con que entra la sangre al corazón; en todos los experimentos se mantuvo a una temperatura constante de 37°C, por medio del recipiente de calentamiento *j*.

Hasta este momento el corazón continúa recibiendo la sangre que le acarrea la vena cava inferior y se mantiene cerrado el paso de la sangre que contiene el reservorio venoso. A continuación, se introduce la cánula arterial *c* (fig. 4) en el tronco braquiocefálico a una distancia de 1.5 a 2 cm distante de la emergencia del origen de éste y se procura que la boca de la cánula quede colocada en la luz del cayado aórtico. Las salidas de esta cánula hacia el sistema neumático de resistencia artificial *e* (el cual consiste en un tubo de hule delgado que se comprime con una presión variable de aire), y hacia el manómetro de mercurio *g* permanecen cerrados. En un tercer tiempo se interrumpe el retorno sanguíneo normal del perro mediante ligadura de la vena cava inferior y se liga el cayado aórtico a 2-3cm distante de la emergencia del tronco braquiocefálico. Inmediatamente se abre el paso de la sangre desfibrinada que contiene el reservorio venoso *f* y se permite la salida de la sangre

hacia el sistema neumático de resistencia periférica artificial. Se proporciona una cantidad adicional de sangre al reservorio, en tanto que la que expulsa el corazón va llenando el sistema de conductos que cierran el circuito desembocando en el reservorio venoso.

En el sistema de resistencia periférica existe un tubo lateral  $\kappa$  que se comunica con un amortiguador de aire  $\zeta$  que permite comunicar el sistema "arterial" la distensibilidad necesaria. A la salida de dicho sistema, se conectan unos vasos comunicantes graduados  $\nu$  (Stromhür de Stolnikov, cuyo sistema de sifón  $S$  se utiliza para medir el gasto cardíaco sin afectar la hemodinámica del sistema). La derivación de la cánula colocada en el tronco braquioceláico se conecta mediante columna líquida a un manómetro de mercurio  $\alpha$  que sirve para medir la presión de perfusión coronaria en la raíz de la aorta. Dicha presión es producto del gasto cardíaco por la resistencia que opone al paso de la sangre el conducto de hule colapsado  $\epsilon$  por una presión neumática de 80 mmHg. Esta presión "arterial" se registra en un quimógrafo, igualmente se registra la presión intra-auricular izquierda. Con este propósito se introduce en la orejuela izquierda una cánula que conduce la presión hacia un manómetro de agua  $\delta$

#### Valoración de la Acción de la *Magnolia grandiflora* en la Preparación Cardiopulmonar de Starling.

Los fármacos utilizados para la provocación de insuficiencia cardíaca se administraron por inyección, a través de la manguera  $m$  una concentración de 3 mg/Kg de peso de verapamil, 10 mg/Kg de peso de aminofilina, 1 mg/Kg de peso de propranolol y 120 mg/ml de pentobarbital.

Para cada forma de insuficiencia cardíaca se realizaron 3 series de experimentos, analizando en cada una el efecto del extracto acuoso de magnolia sobre el gasto cardíaco y

la presión intraauricular izquierda, en corazones llevados a un grado moderado de insuficiencia (80-100 mmH2O) y Gasto Cardíaco de 2/3 partes del control.

En el cuadro A.1 y A.2 se muestran los parámetros y los fármacos administrados al animal, para provocar la insuficiencia cardíaca (40).

CUADRO A.1

Parámetros	Promedio para perros de 7 a 14 Kg de peso
Temperatura normal del animal	37.5-38.6°C
Frecuencia cardíaca (tomada como pulso femoral)	90 - 120 lat/min
Presión de ventilación de pulmones	10 - 20 cc de aire/Kg de peso

CUADRO A.2

Fármacos administrado	Promedio de dosis para perros de 7 a 14 Kg de peso
Pentobarbital sódico	100 - 150 mg/Kg de peso
Propranolol	1mg/Kg de peso
Teofilina	10 mg/Kg de peso
Veropamil	3. mg/Kg de peso

-Los parámetros de temperatura, frecuencia cardíaca y presión de ventilación, se mantuvieron constantes en el Preparado Cardiopulmonar.

-Los perros donadores pesaron entre 11 a 15 Kg.

-La presión de ventilación fue positiva. Se utilizó una bomba marca GFB Palmer a 300 r.p.m..

El gasto cardíaco se obtiene midiendo el tiempo en que el corazón expulsa un volumen de 50 ml, utilizando el sistema de vasos comunicantes, (los cuales contienen aceite a la mitad de su capacidad con el fin de que la sangre no se sifonee cuando se mide el gasto cardíaco). Se suprime el paso de sangre por una de las mangueras para que exista solamente el flujo sanguíneo dirigido hacia uno de los conductos donde desemboca en una columna graduada de 100 ml. Se mide entonces, con un cronómetro, el tiempo en que la sangre alcanza un nivel de 50 ml en dicha columna.

El volumen dado en el tiempo resultante nos da el gasto cardíaco.

En todos los experimentos se hizo una prueba de eficiencia cardíaca, elevando el reservorio venoso (+50, +100 y +150mm) aumentando, por lo tanto el influjo al corazón. A 20 cm del reservorio sobre el nivel del corazón se le consideró como nivel basal o cero, a partir de esta medida se le aumentó la altura del reservorio.

Una vez que se estabilizó el trazo de las presiones, se le agregó el pentobarbital sódico (100 mg). Se esperó la insuficiencia y agregó una primera dosis de extracto acuoso de magnolia. Se observaron resultados. Luego, se agregó una segunda dosis -de la misma concentración-, y se observaron los resultados.

En el quimógrafo se dibujan las líneas que trazan las pajillas de los manómetros que miden la presión de la aorta y una presión intraauricular, dado en rangos de tiempo de 30 segundos.

Figura 5.

Los resultados obtenidos en el quimógrafo se interpretaron de la siguiente manera:

- Los trazos superiores de las figuras corresponden a la presión dada de la aorta en mmHg.
- Los que se encuentran en la parte media, corresponden al registro de la presión intraauricular izquierda en mmH<sub>2</sub>O.
- Los trazos inferiores marcan el tiempo a intervalos de 30seg.

Se graficaron las mediciones correspondientes de la siguiente forma: al eje "X" le corresponde la Presión Venosa Central (P.V.C.), medida por el manómetro de agua conectado a la cavidad auricular izquierda. Y al eje "Y" le corresponde el Gasto Cardiaco (G.C.).

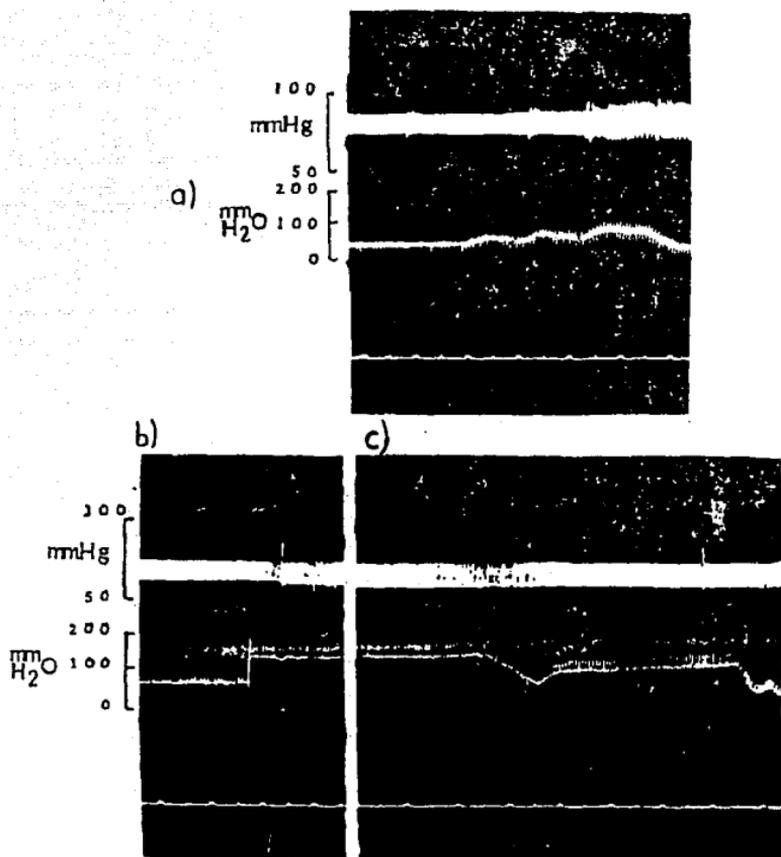


Fig. 5. En la primera figura a) se presenta la estabilización del sistema (la altura del reservorio se coloca a 20 cm sobre el nivel del corazón=0. Se le aumenta 50, 100 y 150 mm por elevación del reservorio venoso), esto nos indica la eficiencia cardiaca. En la segunda figura b) se muestran un aumento de presión intraauricular izquierda y de la aorta. En la tercera figura c) se muestra el descenso temporal de la presión intraauricular izquierda por adición del extracto acuoso de magnolia.

## VIII. RESULTADOS

La mayor respuesta inotrópica positiva se obtuvo a partir de las hojas recolectadas en primavera, refiriéndose así, que en esta época del año, la planta pudo tener mayor concentración del principio activo, causante de dicho efecto.

De los extractos acuosos de Magnolia grandiflora que se ensayaron en el cardiopulmonar, la dosis que presentó un mejor y más intenso efecto sobre el preparado cardiopulmonar fue la de 8g/50ml de agua (administrando 5 ml).

En la figura 5 se muestra el resultado obtenido con pentobarbital y el extracto acuoso de magnolia.

Para esta primera prueba con pentobarbital, se registró de inmediato un aumento de la presión intraauricular izquierda y la presión de la aorta. Pasado un tiempo se estabilizó la insuficiencia, y fue entonces cuando se le agregó la primera dosis de 5ml de concentración de 8g/50ml del extracto acuoso de magnolia, observándose una disminución temporánea de dichas presiones.

Para una segunda dosis, existió un aumento de contracción, pero mostrando una mayor intensidad en el efecto.

La frecuencia control del corazón osciló entre 120 y 130.

En los cuadros B, C, D, y E, se muestran los resultados obtenidos de las pruebas de eficiencia, mostrando para cada curva de insuficiencia la respuesta obtenida antes y después de la adición del extracto.

### EFFECTO SOBRE LA PRESION "ARTERIAL" Y AURICULAR IZQUIERDA.

Los resultados de eficiencia fueron graficados para cada uno de los diferentes depresores cardíacos.

En la primer gráfica (cuadro B), la insuficiencia fue provocada por pentobarbital, que, una vez agregado el extracto acuoso de magnolia revirtió la insuficiencia. Ver figura 6.

#### CUADRO B

Pruebas de eficiencia a una altura inicial de 20 cm del reservorio venoso, con respecto a la altura del corazón.

EFFECTO DEL PENTOBARBITAL Y DE LA *M. GRANDIFLORA* SOBRE LA PRESION ARTERIAL Y AURICULAR IZQUIERDA.

Parámetro	Altura del reservorio venoso(mm)			
	0	+ 50	+100	+150
P.V.C.(mmH2O)	12.28	18.65	37	45
G.C. (l/min)	0.6	0.8	1.04	1.2
Con pentobobital				
P.V.C. (mmH2O)	55	87.5	125	150
G.C. (l/min)	0.56	0.65	0.75	0.77
Con EAM				
P.V.C. (mmH2O)	25	32.5	47.5	55
G.C. (l/min)	0.6	0.8	1.04	1.2

Donde:

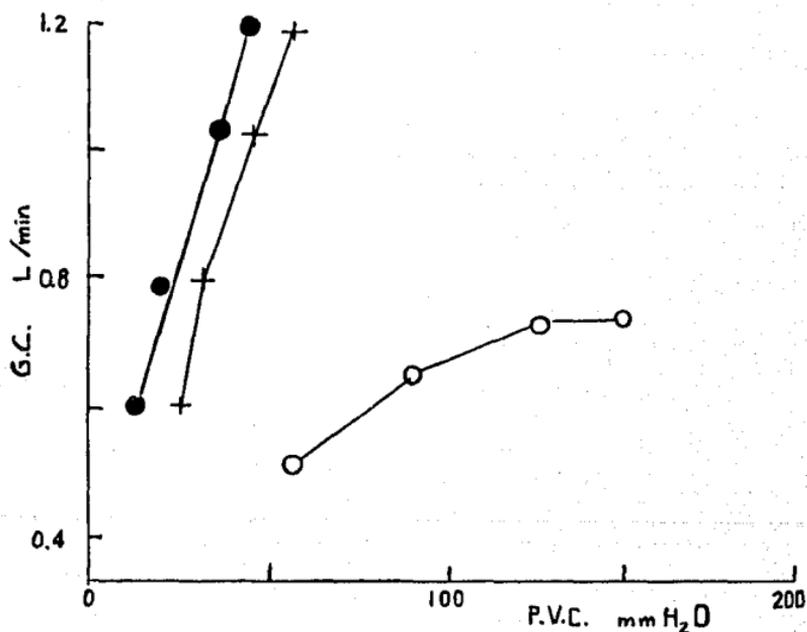
P.V.C.= es la Presión Venosa Central en mmH2O

G.C. = es el gasto cardíaco medido en l/min

EAM = Extracto acuoso de magnolia

En la figura 7, se muestra la curva en la cual la insuficiencia fue provocada por verapamil, cuyo resultado final fue semejante al anterior. Ver resultados en el cuadro C.

Fig. 6. Curva de función ventricular realizada con pentobarbital sódico y el EAM\*.



- Función ventricular normal
- Insuficiencia cardíaca
- +--- Función ventricular con el EAM\*

La curva relaciona la Presión Venosa Central (P.V.C.) con el Gasto Cardíaco (G.C.) que se desplaza hacia la derecha (círculos) cuando el corazón se halla insuficiente. Bajo la acción del EAM\*, la curva de función ventricular (cruces) tiende hacia la normalidad (puntos).

\* Extracto acuoso de magnolia

CUADRO C

Pruebas de eficiencia a una altura inicial de 20 cm del reservorio venoso, con respecto a la altura del corazón.

EFECTO DEL VERAPAMIL Y DE LA M. GRANDIFLORA SOBRE LA PRESION ARTERIAL Y AURICULAR IZQUIERDA.

Parámetro	Altura del reservorio venoso(mm)			
	0	+ 50	+100	+150
P.V.C.(mmH2O)	25	47.5	50	55
G.C. (l/min)	0.6	0.853	1.028	1.175
Con verapamil				
P.V.C. (mmH2O)	87.5	125	-	-
G.C. (l/min)	0.375	0.5	-	-
Con EAM				
P.V.C. (mmH2O)	37.5	55	70	70
G.C. (l/min)	0.6	0.75	1.03	1.65

Donde:

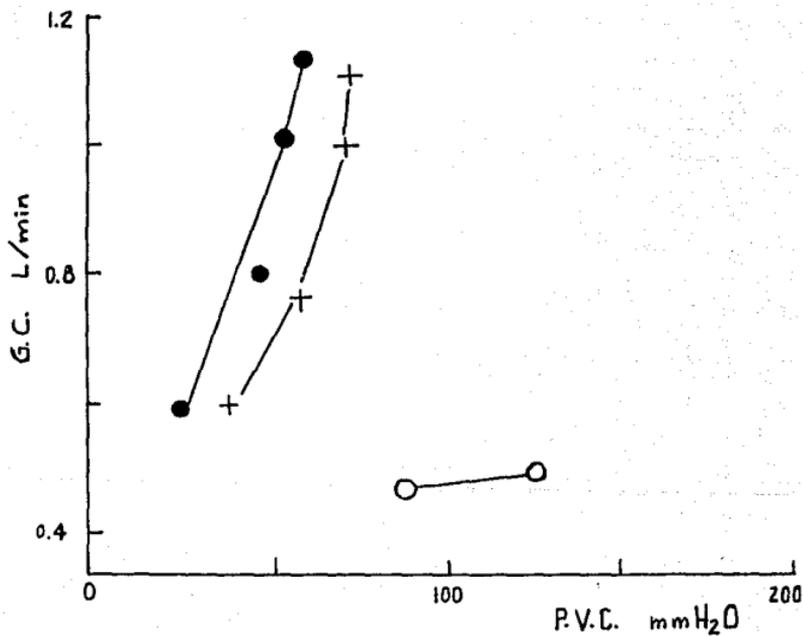
P.V.C.= es la Presión Venosa Central en mmH2O

G.C. = es el gasto cardíaco medido en l/min

EAM = Extracto acuoso de magnolia

En el experimento que representa la figura 8, se utilizó teofilina. Dicha insuficiencia normal la revertimos casi completamente con el extracto. Ver resultados en el cuadro D.

Fig. 7. Curva de función ventricular realizada con verapamil y el EAM\*.



- Función ventricular normal
- Insuficiencia cardíaca
- +--- Función ventricular con el EAM\*.

Con el EAM\*, la curva de función ventricular tiende a la normalidad.

\* Extracto acuoso de magnolia.

CUADRO D

Pruebas de eficiencia a una altura inicial de 20 cm del reservorio venoso, con respecto a la altura del corazón.

EFFECTO DE LA TEOFILINA Y DE LA M. GRANDIFLORA SOBRE LA PRESION ARTERIAL Y AURICULAR IZQUIERDA.

Parámetros	Altura del reservorio venoso(mm)			
	0	+ 50	+100	+150
P.V.C.(mmH2O)	32.5	47.5	57.5	62.5
G.C. (l/min)	0.6	0.85	1.05	1.2
Con teofilina				
P.V.C. (mmH2O)	107.5	150	178	-
G.C. (l/min)	0.48	0.47	0.52	-
Con EAM				
P.V.C. (mmH2O)	50	60	75	80
G.C. (l/min)	0.58	0.83	1.0	1.18

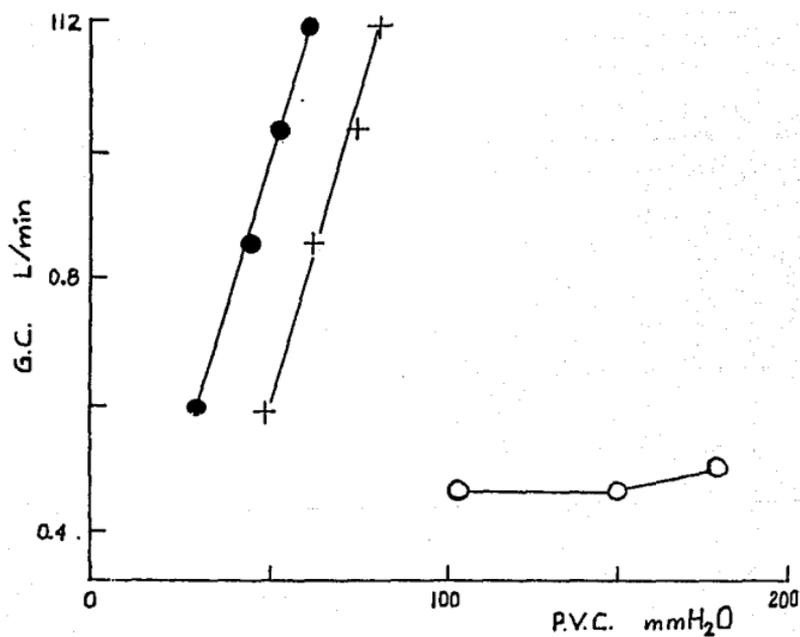
Donde:

P.V.C.= es la Presión Venosa Central en mmH2O

G.C. = es el gasto cardíaco medido en l/min

EAM = Extracto acuoso de magnolia.

Fig. 8 . Curva de función ventricular realizada con teofilina y el EAM\*.



- Función ventricular normal
- Insuficiencia cardíaca
- + Función ventricular con el EAM\*

Con el EAM\*, la curva de función ventricular tiende a la normalidad.

\* Extracto acuoso de magnolia

### Acción de los depresores cardíacos

Pentobarbital sódico, verapamil y propanolol.

Cuando se utilizaron estos depresores se observaron los siguientes resultados:

Existió un incremento notable de la presión venosa central, es decir hay una disminución de presión arterial y frecuencia cardíaca. Esto en la gráfica de la figura 6, significa que cuando el gasto cardíaco disminuye, la presión venosa aumenta más y el gasto cardíaco va disminuyendo, y/o se mantiene bajo.

La P.V.C. disminuye inmediatamente, después de aplicar el extracto acuoso de magnolia, hasta aproximadamente un 80% presión venosa central normal. Por otro lado, el gasto cardíaco (l/min) aumenta, mejorando así, hasta aproximadamente un 90% con respecto a la curva control.

La gráfica de la figura 9 presenta la acción primeramente del propanolol, la cual presenta una insuficiencia que comienza con una presión intraauricular alta de 70 hasta 160 mmH<sub>2</sub>O y un G.C. muy disminuido de 0.4 a 0.6 l/min.

Esta última, a diferencia de las anteriores, no mostró una reversión de la insuficiencia cardíaca, aún agregando el extracto acuoso de magnolia. Esto significa, probablemente, que el mecanismo del(os) principio(s) activo(s) contenido(s) en el extracto participa(n) en un efecto agonista de los receptores beta adrenérgicos.

**CUADRO E**

Pruebas de eficiencia a una altura inicial de 20 cm del reservorio venoso, con respecto a la altura del corazón.

**EFFECTO DEL PROPRANOLOL Y DE LA M. GRANDIFLORA SOBRE LA PRESION ARTERIAL Y AURICULAR IZQUIERDA.**

Parámetros	Altura del reservorio venoso(mm)			
	0	+ 50	+100	+150
P.V.C.(mmH2O)	25	28	37.5	50
G.C. (l/min)	0.6	0.8	1.0	1.2
Con propranolol.				
P.V.C.(mmH2O)	80	120	157	-
G.C. (l/min)	0.47	0.55	0.55	-
Con EAM				
P.V.C. (mmH2O)	70	108	160	-
G.C. (l/min)	0.4	0.57	0.6	-

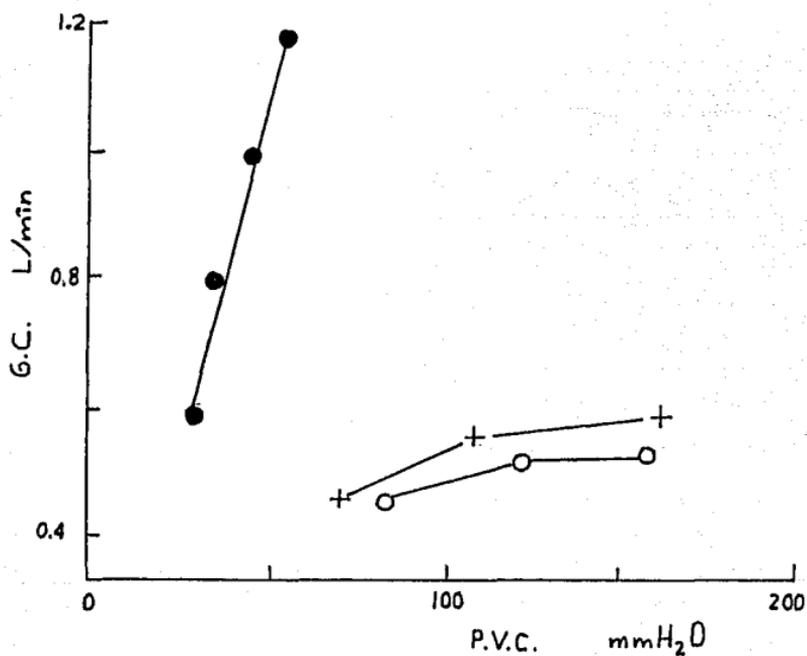
Donde:

P.V.C.= es la Presión Venosa Central en mmH2O

G.C. = es el gasto cardíaco medido en l/min

EAM = Extracto acuoso de magnolia.

Fig. 9. Curva de función ventricular realizada con propanolol y el EAM\*.



- Función ventricular normal
- Insuficiencia cardíaca
- + Función ventricular con el EAM\*.

Bajo la acción del EAM\*, la curva de función ventricular no se recupera a un gasto cardíaco aproximado al normal.

\* Extracto acuoso de magnolia

## IX. DISCUSION DE RESULTADOS

Los efectos observados en nuestros experimentos, al agregar en el preparado cardiopulmonar de Starling sustancias, tales como pentobarbital, verapamil, propranolol y teofilina, generaron una insuficiencia cardiaca por diferentes rutas o mecanismos de acción.

### a) Pentobarbital.

La insuficiencia cardiaca congestiva presentada en la Preparación Cardiopulmonar por este fármaco se debió a que el pentobarbital deprimió la transmisión sináptica, impidiendo la liberación de transmisores químicos.

Estos agentes disminuyen la presión arterial y frecuencia cardiaca. Esto se comprobó experimentalmente, ya que, cuando la presión arterial disminuye la presión intrauricular izquierda aumenta, debido a que el desalojo sanguíneo es menor. En ese momento el tamaño del corazón aumentó.

#### Acción del EAM\*

Por lo antes mencionado, podemos decir que el EAM\* no contiene un principio activo que actúe en forma semejante a un antagonista de los depresores barbitúricos, es decir, que puede ser, que no exista ningún tipo de molécula semejante químicamente a los barbitúricos que actuara por esa ruta, pues, de lo contrario, no se hubiera visto el efecto de reversión de la insuficiencia cardiaca.

### b) Verapamil.

Este fármaco es un depresor cardiaco que actúa a través de los canales lentos de calcio. En el Preparado Cardiopulmonar no hay una relajación, ni una constricción en el

\* Extracto acuoso de magnolia.

sistema de mangueras comunicantes, pero el efecto sucede en el corazón, el cual se da por un mecanismo de acción diferente, en el cual los canales lentos de calcio son cerrados, cada vez que aumenta la frecuencia de estimulación. Hay un retardo de conducción aurículoventricular y deprime la frecuencia del nódulo sinusal.

Existió un aumento de presión venoso central (P.V.C.) y una disminución de gasto cardíaco (G.C.) con verapamil.

#### Acción del EAM\*

Podemos saber que el EAM\* no pudo actuar por el mecanismo de acción antes mencionado, ya que, si observamos la curva correspondiente de la Fig. 7, existió una reversión total del corazón de la insuficiencia, significando que los receptores de los canales lentos de calcio aún estando ocupados por el verapamil hubo otra forma por la cual el EAM\* actuó.

#### c) Teofilina

La teofilina no es un depresor cardíaco propiamente dicho, sino que el efecto mostrado de insuficiencia es consecuencia de un agotamiento normal del músculo cardíaco después de un aumento de contracción provocado por un bloqueo de acción de las enzimas fosfodiesterasas.

#### Acción del EAM\*

Cuando el músculo se encontraba agotado, le agregamos el EAM\*, nos da un resultado de aumento de contracción cardíaca, entonces pensamos 2 cosas:

a) Los receptores de teofilina estando casi desocupados, fueron activados de nueva cuenta por el o los principios activos, que posiblemente puedan tener una estructura semejante a las metilxantinas, llegaron ocupando estos receptores de nuevo, dando el efecto inotrópico positivo.

\* Extracto acuoso de magnolio

b) Los receptores de teofilina estando todavía ocupados, el músculo presentó un aumento en su contractilidad agregando el EAM\*, significando que el mecanismo de acción por los cuales actúa(n) los principio(s) de dicho extracto no afectan cualquiera de los pasos ya conocidos en el mecanismo de acción de las metilxantinas.

Esto es, según lo expuesto en la bibliografía, que posiblemente no se esté interfiriendo en la inhibición directa de fosfodiesterasas (aumento de AMPc), ni en las traslocaciones de calcio intracelular, ni en el bloqueo de receptores para adenosina.

#### d) Propranolol.

El músculo liso de los vasos sanguíneos que irrigan los músculos esqueléticos tienen receptores beta 2 y alfa; la activación de los receptores con catecolaminas beta2 produce vasodilatación y la estimulación de los receptores alfa contrae estos vasos.

El músculo cardíaco tiene receptores beta 1 en el miocardio.

El propranolol es un bloqueador, no selectivo beta 1 adrenérgico, no tiene actividad simpaticomimética. Además de bloquear receptores beta 1, también bloquea receptores beta2. La resistencia periférica aumenta a consecuencia de reflejos simpáticos compensatorios. Pero en el preparado cardiopulmonar no hay una influencia de dichos reflejos, por lo tanto hay una resistencia periférica disminuida, aumentando así la presión venosa central.

Existe una acumulación de sodio y agua, debido a que el propranolol bloquea competitivamente los receptores beta1 y beta2, evitando que las catecolaminas lleguen a sitios receptivos en los nervios (es decir, la realización de la sinapsis y posinapsis) por una disminución de corriente interna de sodio.

\* Extracto acuoso de Magnolia

Hoy una vasoconstricción por tener receptores beta<sub>2</sub>; al inhibirse estos bloqueadores la adrenalina (vasodilatador) no actúa, existiendo una contracción pulmonar.

Cuando los pulmones aumentan en su acción constrictora hay mayor salida de sangre oxigenada, favoreciendo así, el aumento de contracción muscular cardíaca.

#### MECANISMOS POR LOS QUE SE PUEDE BLOQUEAR LA ACCIÓN DEL EXTRACTO.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos, como ya se mencionó anteriormente, tienen su principal actuación en los receptores beta de las fibras musculares cardíacas, (puesto que estos receptores son los únicos que existen en dicho órgano).

La tiramina es captada a través de la membrana axónica y desplaza la noradrenalina de los lugares de fijación vesicular. La tiramina sólo ejerce ligera acción sobre los lugares, pero la noradrenalina liberada por la misma ejerce su acción usual; por lo tanto, el efecto simpaticomimético de la tiramina depende de una acción indirecta, y representa la clase de aminas simpaticomiméticas de acción indirecta.

La tiramina es un buen sustrato para la monoaminaoxidasa MAO, de manera que no persiste en el axón, y las respuestas a la misma muy pronto se restablecen. También es metabolizada hasta octopamina que puede actuar como transmisor falso. La deservación simpática, con la consiguiente pérdida de reservas de noradrenalina, suprime la respuesta usual a la tiramina. La repuesta a la tiramina puede restablecerse, en parte y por breve tiempo, dando noradrenalina (o sus precursores), que restauran temporalmente el almacenamiento.

La tiramina es un inhibidor de la biosíntesis de catecolaminas en grandes concentraciones.

La liberación de catecolaminas de las vesículas contenidas en las varicosidades del citoplasma o axoplasma hacia el espacio sináptico, por el conocido método de exocitosis, llegan al receptor adrenérgico produciendo respuesta a la adrenalina o compuestos similares.

La respuesta específica para adrenalina o compuestos similares, puede dar lugar a estímulo de excitación, o bien, estímulo de inhibición.

Los bloqueadores beta-adrenérgicos, por competición entre 2 compuestos químicos (grupos estructuralmente parecidos) propanolol y adrenalina, antagonizan las siguientes acciones adrenérgicas:

- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Fuerza de contracción del corazón
- Acciones sobre circulación coronaria producidos por catecolaminas o por estimulación simpática.

- Broncodilatación.

El propanolol es capaz de suprimir la vasodilatación y efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos producidos por el isopropilalrenol.

Las catecolaminas exaltan el automatismo del nodo aurículo ventricular y acortan el periodo refractario de la misma estructura.

La tiramina, en la misma vesícula es transformada por la MAO, pudiendo también ser metabolizada hasta octopamina que puede actuar como transmisor falso.

Si en el EAM\* tenemos grandes cantidades de tiramina, entonces observamos un aumento de contracción en el músculo, a pesar de que tengamos la presencia del propanolol(23).

\* Extracto acuoso de magnolia

## X. CONCLUSIONES

1. El EAM\* presenta efecto inotrópico positivo sobre el corazón del preparado cardiopulmonar de Starling, actuando tan rápidamente, como se administre, y la duración es breve (alrededor de 5 a 10 min).
2. Para el pentobarbital, aminofilina y veropamil, se mostró el efecto reversible con el EAM\* a la insuficiencia, pero para el propanolol no hubo cambio alguno.
3. La adición de una segunda dosis no actúa representativamente.
4. El estudio de identificación por este método farmacológico del principio activo de *Magnolia grandiflora*, indica que entra en juego un mecanismo de acción en el que participa un efecto agonista de los receptores beta adrenérgicos.
5. Los resultados del presente estudio nos permiten proponer que el probable principio activo responsable de la acción inotrópica positiva cardíaca es la tiramina.
6. El uso de repetidas dosis con EAM\* no llega a una intoxicación. La suspensión en la adición del EAM\* regresa al estado insuficiente inicial del corazón.
7. Las líneas a seguir constituyen métodos químicos de separación, tales como cromatografía y espectrofotometría, principalmente, con los cuales se puede hallar con exactitud el principio activo.

\* Extracto acuoso de la magnolia

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cárdenas Looza, M.: *Lo Clínica de las Arritmias*. 2a. ed., México, Ed. Científico. La Prensa Médica Mexicana, S.A., 1987, pp. 1, 17-24, 32.
2. Martínez, M. : *Las Plantas Medicinales de México*. Primera edición, México, Ed. Botros. 1934, pp. 311-314.
3. Martínez, M. : *Plantas Útiles de la Flora Mexicana*. Segunda ed., México, Ed. Botros. 1960, pp 32.
4. Trease, G.E. : *Farmacognosia*. Segundo ed., México, Ed.Continental, Tercera impresión. Cap. 33., 1984, pp.437, 860.
5. Hernández, C. Ma. E. : Tesis profesional: *Magnoliaceae de Veracruz* , México D.F., 1976. UNAM.
6. Liao, J. : *Morphological Studies on the flowers and fruits of the order Magnoliales*. Vol.13, No.2, 2a. ed., Taiwan, Ed. National Taiwan University, 1978, pp. 89-92.
7. Canright, James E.: The Comparative Morphology and Relationships of the Magnoliaceae -IV Wood and Nodal Anatomy-. *Journal of the Arnold Arboretum* . Vol. XXXVI, Apr-July 1955, No. 2 & 3. pp 12.
8. Bailey, L.H. : *The Standard Cyclopaedia of Horticulture* . Vol. I y II. New York. The Macmillan Co., 1947. pp. 1963-1970.

9. Tortora, G. J. & Anagnostakos N. P.: *Principios de Anatomía y Fisiología*. 3a. ed., México, Ed. Harla, 1984, pp. 575-600.
10. Bowman, W. C. and Rand, M.J.: *Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas*. 3a ed., México, Ed. Interamericana, 1984; pp. 11.15, 11.24, 22.1-22.70.
11. Lossnitzer, K., Pfennigsdorf, G. and Bräuer H: *Miocardio Vasos Sanguíneos Calcio. Sinopsis en cuadros del Principio de Acción del Calcio-Antagonismo*. Friburgo, 1984. pp. 13-48
12. Pastelín, H. G. : *Músculo Esquelético y Cardíaco, Bases Fisiológicas. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. XXX Aniversario*. 1a. ed., México, Ed. Alhambra Mexicana, 1987, pp. 27-47
13. Wallimann, T., Kuhn, H.J., Pelloni, G., Turner, D.C. & Eppenberger, H.M. : Localization of creatine kinase isoenzymes in myofibrils. *J. Cell. Biol.* 75: 318-325, 1977.
14. Weber, A. & Murray, J.M. : Molecular Control Mechanisms in Muscle contraction. *Physiol. Rev.* 53: 612-673, 1973.
15. Lowey, S., & Cohen, C. : Studies on the structure of myosin. *J. Mol. Biol.* 4: 293-308, 1962.
16. Ebashi, S., Endo. M.: Calcium ion and Muscle contraction. *Proc. Biophys. Mol. Biol.* 18:123-183, 1968.

17. Guyton, A.L.: *Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso*. 6a ed., México, Ed. Panamericana, 1984, pp. 845-854.
18. Mullins, L.J. : Ion transport in Heart. *Raven Press*. 23: 95-125, 1978.
19. Lehninger, A.L.: *Biochemistry*. Second Edition, New York, Worth Publishers, 1981, pp. 839, 837.
20. Bard, P. : *Fisiología Médica* Primera edición, México, Ed. La Prensa Médico Mexicana. Primera edición en español, México, 1966, pp 94-110.
21. Crouch, J.: *Principios de Anatomía Humana*. 2a ed., México, Ed. Alhambra, 1980, pp. 337-340.
22. Litter, M. : *Farmacología Experimental y Clínica*. 7a. ed., Argentina, Ed. El Ateneo, 1986. Pp. 596-638.
23. Goodman, G. and Gilman.: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 6a. ed., México, 1984, Ed. Panamericana, pp.723-745, 758-778.
24. Goldstein, A., Aronow, L., Kolman, S.M.: *Farmacología*. 2a. edición. México, Ed. Limusa, 1979. Pp. 676-685.
25. Serrano, P. A.: *Catecolaminas. Conceptos Actuales*. Instituto Nacional de Cardiología. Primera ed., México, 1973, Ed. Interamericano, S.A., pp. 3-33.

26. Starling, E. H.: *Linacre Lecture on the Law of the Heart*. Nueva York, 1918, Longmans, Green & Co., Inc.
27. Knowlton, F. P., & Starling, E. H.: The Influence of variations in Temperature and Blood Pressure in the Performance of the Isolated Mammalian Heart. *J. Physiol.* 44: 206, 1912.
28. Pulido, M. P.: Tesis para maestría: *Estudio Experimental de los Efectos sobre el Aparato cardiovascular*. México, 1959, UNAM.
29. Alvarado, A.J.L.: Tesis : *Estudio Farmacológico de un glucósido cardíaco sintético: Analogía y diferencia con algunos digitálicos naturales* Maestría en Ciencias en la Especialidad de Farmacología. México D.F., 1983.
30. De Michelli, A. : Tópicos Cardiológicos en la Medicina Novohispana y Mexicana. *Principia Cardiológica*. Epoca II, Vol. 3. No.1, 1987: pp. 11-19
31. Hernández, F.: *Obras completas*. Historia Natural de la Nueva España, Tomo III, Vol.2, 4a. ed., Villa Obregón, México, Ed. Universidad Nacional de México. 1959.
32. Torre, J. M.: La Cardiología en el Manuscrito de Martín de la Cruz y Juan Badiano. *Arch. Lat. Am. Cardiol. Mex.* 49: 103-113, 1979.
33. Budavari, S., O'Neil, M., Smith, A.: *The Index Merck*. 11th edition, USA, 1989, Ed. Merck & Co., Inc., pp. 5572.

34. Morrison and Boyd.: *Química Orgánica*. 2a. ed., México, 1983, Ed. SITESA. Pp. 110-115.
35. Matsutani, H. and Shiba, T.: Tyramine from Magnolia species. *Phytochemistry*, 49 : 3-5, 1975.
36. Guerra, C.F., Escobar B.I.: Aportación a la Farmacología de la Talauma Mexicana III. *Arch. Lat. Am. Cardiol. Hematol.* Vol. II: 69-89, 1941.
37. Pérez C. R., Roca J. : Acción Sobre el Aparato Circulatorio de los Extractos Acuosos de Hoja de Yoloxóchill (Talauma Mexicana). *Arch. Lat. Am. Cardiol. Hematol.* 7:173-179, 1937.
38. Peterson, V.: Catecholamines. *Pharmacological Reviews*. 1, 29: 28-33, 1977.
39. Comunicación personal con el Dr. Pastelin Hernández, G., Jefe del Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", 1991.
40. Carta emitida por el Jardín Botánico de la U.N.A.M., 1991.