

302827

22
2y



UNIVERSIDAD MOTOLINIA A. C.

ESCUELA DE QUIMICA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

**PREVENIR EL DAÑO POR ISQUEMIA Y REPERFUSION CARDIACA
MEDIANTE EL USO DE UN ATRAPADOR DE RADICALES LIBRES**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
MILAN CHAVEZ REBECA ETELVINA

MEXICO, D. F.
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

**A mis padres, por ser ejemplo y
guía en mi vida.**

**A Gaby, por ser la mejor hermana
del mundo.**

**A Juan, por quererme y apoyarme
como a una hermana.**

**A mi tío Edmundo, por colaboración
en la elaboración de este trabajo.**

**A todos aquellos que hicieron posible
llegar a este día..**

**El presente trabajo se realizó en el Departamento de Bioquímica del Instituto Nacional de
Cardiología "Ignacio Chávez"**

Bajo la dirección del Dr. Edmundo Chávez Cossío.

INDICE

CAPITULO I

INTRODUCCION

1.1. Planteamiento del Problema.....	1
1.2. Objetivos.....	1
1.3. Hipótesis.....	1

CAPITULO II

ANTECEDENTES

2.1. Isquemia.....	3
2.2. Consecuencias Electrofisiológicas de las Alteraciones Metabólicas de la Isquemia Mio cárdica.....	7
2.3. Tratamiento.....	9
2.4. Reperusión.....	9
2.5. Daño por Reperusión.....	10
2.6. Paradoja del Calcio.....	12
2.7. Antagonistas de Calcio.....	13
2.8. Paradoja del Oxígeno.....	14
2.9. Radicales Libres.....	15
2.10. Papel de los Leucocitos.....	18
2.11. Mecanismo de Radicales Libres Derivados del Oxígeno como Mediadores de la Disfunción Contráctil.....	19
2.12. Arritmias por Reperusión.....	20
2.13. Atrapadores de Radicales Libres.....	22
2.14. N-ter-butil nitrona (PBN).....	24

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Diagrama General.....	26
3.2 Material, Reactivos y Equipo.....	27
3.2.1. Material Biológico.....	27
3.2.2. Material de Laboratorio.....	27
3.3.3. Reactivos.....	27
3.2.4. Equipo.....	27
3.3. Metodología.....	28

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Resultados.....	31
4.2 Discusión.....	40

CAPITULO V

CONCLUSIONES

5.1. Conclusiones.....	43
------------------------	----

BIBLIOGRAFIA.....	45
--------------------------	-----------

APENDICE.....	52
----------------------	-----------

GLOSARIO.....	58
----------------------	-----------

INTRODUCCION

1.1. Planteamiento del Problema.

En la actualidad una de las principales causas de muerte en pacientes que presentan una oclusión coronaria se debe al fenómeno de reperfusión la cual trae como consecuencia la aparición de arritmias. En muchas ocasiones el médico lleva cabo la reperfusión cuando el paciente presenta un cuadro de isquemia miocárdica por oclusión de una de las arterias coronarias; de aquí la necesidad de establecer un fármaco que permita evitar el daño causado por la reperfusión.

Para llevar a cabo el establecimiento de un fármaco es necesario conocer cual es el mecanismo por el que se produce el daño en la célula cardíaca. Hasta ahora se sabe que la mitocondria es el organelo celular más dañado por el fenómeno de reperfusión.

1.2. Objetivos.

Prevenir el daño causado por la isquemia y reperfusión cardíaca mediante el uso de N-t-butil- α -fenilnitrona (PBN).

Establecer si el atrapador de radicales libres N-t-butil- α -fenilnitrona (PBN) ejerce su acción protectora, al ser inyectado endovenosamente en una concentración de 28 mg/kg de peso de animal.

1.3. Hipótesis.

Si se atrapan los radicales libres que se producen durante la reperfusión cardíaca se evitará la ruptura de la membrana celular impidiendo así la entrada de calcio en forma masiva y por lo tanto la necrosis de la célula cardíaca.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

2.1. Isquemia

La isquemia es una disminución en el aporte sanguíneo arterial al músculo cardíaco, por lo tanto una disminución en la concentración de oxígeno y substratos metabólicos en una área limitada del corazón (9).

Se sabe que una de las causas principales de la aparición de la isquemia es la aterosclerosis, esto es una enfermedad de las arterias. Las lesiones ateroscleróticas se presentan en tres formas:

- 1) Estrías grasas.- Acumulación focal de células grasas.
- 2) Placas fibrosas.- Acumulación focal de células grasas constituidas por tejido fibroso.
- 3) Placa complicada.- Lesión degenerativa compuesta de tejido fibrosos, fibrina y calcio.

La formación de lesiones ateroscleróticas puede deberse a la infiltración de lípidos por la pared vascular, a la formación de un trombo sobre una placa ya existente o bien a la formación de la placa aterosclerótica a partir de una célula precursora cuya proliferación es de forma neoplásica.

La ruptura la placa aterosclerótica tiene como consecuencia, la adherencia de las plaquetas con el colágeno expuesto que conduce a la formación de un tapón plaquetario, así como también la liberación de tromboplastina la cual induce el inicio de la cascada de coagulación (70).

Una amplia variedad de modelos experimentales se requiere para estudiar todos los aspectos farmacológicos, patológicos y bioquímicos de la isquemia e infarto miocárdico. Se debe considerar un modelo capaz de cubrir las necesidades farmacológicas y patológicas dadas como respuesta de una isquemia miocárdica reversible producida después de ligar la arteria coronaria. El ligamiento de la arteria coronaria en una rata anestesiada se llevó a cabo por primera vez por Heimburger en 1946 (51) y más tarde por Selye *et al* en 1960 (26).

El período de isquemia en el tejido cardíaco compromete la conversión de energía, existiendo una reducción de la actividad contráctil del músculo cardíaco al ir disminuyendo la cantidad de oxígeno. El balance iónico a través del sarcolema se ve afectado, con la consecuente acumulación de productos metabólicos en las células dañadas. Conforme la duración del período isquémico se prolonga, las células cardíacas van perdiendo su integridad y mueren (16).

La reducción del oxígeno disponible en el citoplasma deprime la vía aerobia de aporte de piruvato a través de la oxidación mitocondrial existiendo una disminución del fosfato de alta energía, por lo tanto se reduce la concentración de ATP. (11,14). Al tratar de aumentar las fuentes energéticas, la glucosa intracelular es directamente utilizada por vía anaerobia de la glucólisis pero al encontrarse la función mitocondrial deprimida, va a existir una acumulación de los metabolitos intermedios y se reduce la concentración existente de NADH. Dándose un aumento de lactato (9).

La falta de energía para mantener el transporte iónico de la membrana, conducirá a una acumulación extracelular de potasio y sodio (14). La inhibición de la función oxidativa de la

mitocondria origina así mismo una disminución de calcio mitocondrial, que conduce a un aumento de la concentración de calcio iónico citoplásmico. (22)

En las fases más avanzadas del proceso isquémico, la acidosis facilita la hidrólisis y destrucción de la membrana celular y se acumulan en el intersticio lisofosfoglicéridos y ácidos grasos. La acumulación de lisofosfoglicéridos modifica las propiedades de la membrana, de forma que aumenta el número de receptores alfa-adrenérgicos en las células isquémicas, circunstancia que interviene en la aparición de arritmias (17,62).

El músculo isquémico sufre alteraciones tanto funcionales como metabólicas que son reversibles, si la reperfusión ocurre en una etapa temprana. Por lo tanto, existe una etapa tiempo-dependiente para que se dé la transición de los cambios reversibles o irreversibles en las funciones miocárdicas. Por lo que muchas de las alteraciones tiempo-dependientes de la función celular ocurren durante la isquemia, por ejemplo pérdida total de adenín nucleótidos, baja de pH y cambios en el contenido de sodio, potasio y otros iones (67,68).

Generalmente la acumulación de calcio en la isquemia no se ha reportado, pero se ha encontrado un incremento en la concentración de calcio citosólico libre, siendo esta concentración aproximadamente $3 \mu\text{mol/l}$ durante la etapa de la isquemia temprana en los sistemas de corazón aislado. Sin embargo, el aumento de calcio es muy pequeño en comparación a la gran cantidad de calcio que entra durante la reperfusión de los corazones isquémicos. (19,21,45,61). Esta entrada excesiva de calcio puede ser mayor a causa del daño celular. Sin embargo, un papel directo del calcio en la disfunción celular tanto en la isquemia como en la reperfusión no ha sido establecido (64).

La duración de la isquemia influye, de manera importante en el daño metabólico en el periodo de reperfusión. Al aumentar la duración de la isquemia de 30 a 90 minutos existe una marcada ganancia de calcio en todos los tejidos así como en la mitocondria, existe también un mal funcionamiento de la contractura isquémica, con pérdida del ritmo cardíaco y una exagerada salida de enzimas, así como falta de ATP y creatín fosfato (13). Cuando se incrementa la duración de la isquemia la severidad del daño por esta aumenta y por extensión mayor es el daño por reperfusión (60).

Tres parámetros de evidencia sugieren que la severidad del daño causado por la isquemia va a repercutir en el daño que se produzca durante la reperfusión:

1) El ácido graso, metabolito del palmitato de carnitina uno de los metabolitos de cadena más larga que se acumula durante la isquemia va a provocar la apertura de canales de calcio, que predisponen la entrada de calcio (63).

2) Entre mayor es el daño miocárdico producido por la hipoperfusión, mayor es la cantidad de radicales libres que se forman y por lo tanto mayor va ser el grado de disfunción que presente el corazón (5).

3) Entre más grande es el daño producido por la isquemia, mayor es la incidencia de las arritmias por reperfusión (60).

Existe una relación entre las arritmias por reperfusión y el grado de la isquemia en forma reversible, las arritmias por reperfusión no se ven en las células muertas ya que requieren de ATP. Las arritmias siguen un comportamiento de curva de campana en cuanto a la incidencia y

la duración de la isquemia. Después de una alta incidencia entre 5 y 20 minutos dependiendo del modelo, la incidencia sufre una disminución porque al parecer bajan los niveles de ATP (51).

La isquemia miocárdica permite un incremento en los niveles de potasio extracelular, induce una liberación local y aumento en la concentración de catecolaminas, las cuales generan un bajo potencial de acción membranar (46). Acortan la duración del potencial transmbranar y de los periodos refractarios produciendo una hiperpolarización del potencial de reposo especialmente en las células que se encuentran despolarizadas (isquémicas).

2.2. Consecuencias Electrofisiológicas de las Alteraciones Metabólicas de la Isquemia Miocárdica

La disminución energética impide el funcionamiento normal de los procesos de transporte iónico transmbranar, dando como resultado la acumulación intracelular de agua y de iones de sodio, cloro y calcio así como una pérdida de potasio magnesio y fosfato inorgánico que se acumula en el espacio intersticial (10).

La disminución del potencial de reposo determina un aumento en el tiempo requerido para que las células isquémicas recuperen su excitabilidad. Este retardo puede ser tan acentuado que la excitabilidad se recupera mas allá del final de la fase de repolarización perdiéndose así la relación que normalmente existe entre la duración del potencial de acción y la de los periodos refractarios, fenómeno de post-repolarización, haciéndose éstos más cortos por la acción de la isquemia miocárdica (59).

Se han propuesto otros mecanismos, incluyendo un intercambio por la bomba sodio-calcio en respuesta al aumento intracelular de sodio (33,40). El aumento de sodio que ocurre durante la isquemia, puede resultar de un incremento del intercambio hidrógeno-sodio, dando como resultado una disminución de la actividad de la enzima sodio-potasio ATPasa (67). Por lo que se comprueba la hipótesis propuesta por Lazdunski *et al* (33) que, "el hidrógeno producido por el metabolismo anaeróbico durante la isquemia se cambia por sodio extracelular", lo que favorece el aumento de sodio intracelular en la reperfusión, que a su vez cambia por calcio, siendo ésta cantidad excesiva de calcio, la que produce un daño celular (33).

La disminución de la cantidad de glucógeno, da como resultado una menor producción de metabolitos glucolíticos, como el lactato e hidrógeno durante el período de isquemia (33,47). La protección del corazón resulta de una menor producción de hidrógeno y sodio siendo posible que la acumulación se resuelva por el intercambio hidrógeno-sodio.

Lazdunski *et al* propusieron que, " la reperfusión en corazones isquémicos puede resultar de una estimulación del intercambio sodio-hidrógeno, debido a que en el tiempo de la reperfusión, las células tienen un pH intracelular bajo, que acelera al intercambiador y la reperfusión restaura el bajo pH extracelular, creándose un gradiente de hidrógeno para conducir el flujo de sodio" (33). Durante la isquemia, el pH extracelular puede disminuir después del pH intracelular, pero en una isquemia severa tanto el pH intracelular como el extracelular bajan y se equilibran. Por lo que el bajo pH extracelular puede limitar la acumulación de sodio durante la isquemia, pero en la reperfusión puede resultar una rápida estimulación del intercambio sodio-hidrógeno.

La inhibición del intercambio sodio-calcio en una etapa temprana antes de la isquemia, reduce el flujo de sodio. Como resultado de esto durante la reperfusión, se observa un incremento acelerado en el sodio intracelular seguido de un retardo para que la concentración de sodio intracelular vuelva a la normalidad.

La acumulación masiva de calcio solamente se observa durante la reperfusión considerando un pequeño aumento en la concentración de sodio intracelular en los primeros 15 minutos de isquemia . Los factores que controlan la entrada de calcio no han sido establecidos pero el intercambio sodio-calcio es muy sensible al pH, siendo severamente inhibido a pH de 6. El pH intracelular al parecer disminuye en los corazones isquémicos (67).

2.3.Tratamiento

Se han propuesto muchas medidas terapéuticas que permitan limitar el daño producido por la oclusión coronaria, entre las medidas terapéuticas más utilizadas se encuentra el tratamiento trombolítico mediante el cual se pretende disolver el trombo que produce la obstrucción, por lo que se administra de manera intracoronaria estreptocinasa o urocinasa. Otro de los procedimientos utilizados es la cirugía de revascularización miocárdica, que consiste en la implantación de injertos venosos, que sustituyen aquellas arterias que se encuentren lesionadas, restableciendo de esta forma el flujo coronario. En la actualidad se prefiere el uso de una angioplastia coronaria utilizandose un catéter de balón introducido en la arteria coronaria afectada, se infla el balón cuando se encuentra en la zona dañada de esta forma se dilata y fragmenta la lesión (18,35,57,70).

2.4. Reperusión

La reperusión es el fenómeno mediante el cual se restaura el flujo coronario en una área previamente ocluida por lo tanto se da una reoxigenación de la misma.

La restauración del flujo coronario en una isquemia miocárdica es absolutamente necesaria para prevenir un daño irreversible a nivel celular; pero esto puede tener consecuencias muy arriesgadas al llevarlo a cabo. Se ha visto que la reperusión de una isquemia miocárdica está asociada con arritmias ventriculares malignas (68).

Uno o más de los siguientes mecanismos puede ser responsable de que ocurra una reperusión en forma espontánea:

- a) Un espasmo de una arteria coronaria, ya sea que se encuentre en condiciones normales o bien parcialmente obstruida y su subsecuente relajación. (29,48)
- b) Agregación plaquetaria con la formación de trombos y su lisis en forma espontánea. (27)
- c) Un incremento en el flujo coronario a la región isquémica. (27)

2.5. Daño por Reperusión

El restablecimiento de la circulación, en un área previamente isquémica, produce profundos cambios electrofisiológicos y metabólicos tanto en las células isquémicas, como en las células normales de la vecindad, que serán responsables de las arritmias ventriculares letales y

alteraciones anatómicas severas. Estas alteraciones son consecuencia del cambio brusco en el equilibrio electrolítico y metabólico del espacio extracelular, producido por el lavado que ejerce la reperfusión del área isquémica (9).

Al provocarse el fenómeno de la reperfusión se lleva a cabo una aceleración del daño así como en la magnitud del mismo. La siguiente serie de eventos se presentan en el momento de existir una reperfusión:

1) Arritmias por reperfusión.

2) Daño vascular y no reflujo.

3) Disfunción miocárdica (51).

4) Posible aceleración de la necrosis celular en aquellas células que no son dañadas en forma directa mediante la isquemia (43).

5) Aceleración de la necrosis de las células que se encuentran dañadas en forma irreversible por la isquemia (25).

Los efectos de la reperfusión coronaria dependerán de la rapidez con la que se restablezca el flujo coronario, la duración del período previo de isquemia, la extensión del área isquémica y la frecuencia cardíaca (15).

Las dos hipótesis más importantes que explican los eventos celulares que se dan por el daño en la reperfusión, son la acumulación de grandes cantidades de calcio y la existencia de radicales libres (figura 1).

En la reperfusión de una arteria coronaria existe un incremento de la entrada de calcio extracelular, con la aparición de bandas de contracción y cuerpos densos intramitocondriales (probablemente depósitos de fosfato de calcio). Jennings y Ganote proponen que "debido a la introducción excesiva de calcio al citosol con subsecuente acumulación de éste en la mitocondria e inhabilitando a la misma para producir ATP" (24). No importa la magnitud del daño siempre existirá acumulación de calcio en el citosol celular (50).

2.6. Paradoja del Calcio

Los iones de calcio dentro del organismo son indispensables para la vida ya que disminuyen la permeabilidad de los capilares y de la membrana celular así como la excitabilidad neuromuscular, siendo necesarios para la contracción muscular, transmisión normal de los impulsos y para la coagulación sanguínea. Pero dentro del fenómeno de la reperfusión los iones de calcio son capaces de producir una necrosis celular.

En estudios hechos en corazón de rata, no así en los humanos, se ha demostrado que existe primero una remoción del calcio existente en el espacio extracelular, siendo reintroducido después. El resultado no es normal, pero existe daño severo con rompimiento masivo de tejido, marcada liberación enzimática y contractura del músculo (72) Un evento crucial es la reintroducción de oxígeno. Cuando la mitocondria reinicia su funcionamiento, gasta energía en

tomar calcio del citosol, con el daño severo en la cadena respiratoria y con la disminución de energía en forma abrupta (1,34,51,52).

2.7. Antagonistas de Calcio

Muchos investigadores han demostrado, que los antagonistas de calcio administrados antes y durante la isquemia tienen muy poco efecto sobre la síntesis de ATP. El pretratamiento del corazón con antagonistas de calcio, reduce el trabajo cardíaco, debido a sus efectos inotrópicos y cronotrópicos. Por lo tanto, la demanda de ATP y oxígeno se ve reducida después y durante la isquemia y como consecuencia se amplifican los efectos de la isquemia. Otra posibilidad sería que la función mitocondrial se preserve durante la isquemia, asociada con una reducción en la sobrecarga de calcio mitocondrial (28,41,42).

Los antagonistas de calcio, no presentan ningún efecto cuando son aplicados durante la reperfusión (51,68), ya que solamente una parte de la cantidad excesiva de calcio que se acumula durante el período de la reperfusión, puede ser susceptible a la inhibición por los antagonistas de calcio (44).

Los resultados obtenidos por el uso de antagonistas de calcio pueden ser explicados por dos pasos o eventos que se presentan: el primero de ellos es la entrada de una pequeña cantidad de calcio en presencia de niveles bajos de ATP y un pobre funcionamiento del retículo sarcoplásmico. Esta elevación en los niveles de calcio citosólico, puede incrementar la actividad de la fosfolipasa, causando un daño ultraestructural. Este daño, propicia la entrada masiva de calcio a las células, siendo éste el segundo de los pasos. Se puede considerar, que la entrada de calcio inicialmente ocurre a través de los canales (68).

2.8. Paradoja del Oxígeno

El mantenimiento de las funciones celulares y de la vida depende del suministro constante de las cantidades adecuadas de oxígeno a los tejidos. Pero al presentarse el fenómeno de la reperfusión, el oxígeno es capaz de transformarse en una serie de metabolitos que producen daños severos en la membrana celular que llevan a la muerte de la célula.

La reoxigenación provoca la formación de las bandas de contracción, siendo este fenómeno resultado de la acumulación masiva de calcio. La reoxigenación, provoca una liberación excesiva de enzimas intracelulares.

La rápida y excesiva introducción de calcio mediante la abrupta reoxigenación de la mitocondria, permite una pérdida de energía; perjudicando el control de calcio citosólico, dañando el sarcolema con salida excesiva de enzimas intracelulares (15).

Durante la hipoxia, la reducción de los componentes de la cadena transportadora de electrones próximos al citocromo C1 da las condiciones para la formación de radicales superóxidos por la mitocondria (figura 2) existiendo una pérdida celular en cuanto al contenido de glutatión reducido, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, los cuales, son elementos del sistema antioxidante del tejido y normalmente son protectores de la formación de radicales libres (20). Por lo tanto, las condiciones son tales que el peróxido de hidrógeno y la formación del grupo hidroxilo el cual es altamente reactivo pueden producir daño. El siguiente evento crucial es la lipoperoxidación que perjudica al funcionamiento de la membrana debido a acumulación de calcio.

En la actualidad, numerosos estudios han dado evidencia que la disfunción en el miocardio postisquémico puede ser en parte por la generación de las especies reactivas de oxígeno como: radical superóxido, radical hidroxilo y el peróxido de hidrógeno

2.9. Radicales Libres

La observación de que la reperfusión de un órgano isquémico lleva a cabo la disfunción del tejido y/o que el daño causado por la reperfusión está mediada por lo menos en una parte por la formación de metabolitos reactivos de oxígeno. El oxígeno molecular es capaz de aceptar un total de 4 electrones para formar agua, sin embargo puede ser reducido en etapas univalentes para generar 3 especies oxidativas: el superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($\cdot OH$). El radical superóxido formado, no es una especie altamente reactiva. El peróxido de hidrógeno puede formarse por la reducción divalente del oxígeno o por la dismutación espontánea del superóxido. La reacción anterior ocurre muy rápido por lo que la producción de superóxido *in vivo* se ve acompañada por la producción de peróxido de hidrógeno. El radical hidroxilo formado por la interacción del superóxido y el peróxido es altamente reactivo con una gran variedad de los componentes celulares (23).

El resultado de la formación de radicales de oxígeno es un daño en todas las biomoléculas que se encuentran en los tejidos incluyendo ácidos nucleicos, membranas, enzimas y receptores (69). El efecto citotóxico primario de los radicales libres de oxígeno es la destrucción de ácidos grasos polinsaturados del sarcolema y membranas subcelulares, siendo éstas dañadas por el radical hidroxilo resultando esto en la formación de lipoperoxidasas y peróxido de hidrógeno. Una vez iniciada por los radicales, la lipoperoxidación y el daño en las proteínas se provoca una

propagación del daño en la función celular que eventualmente lleva al rompimiento de la integridad celular y la necrosis asociada con la reperfusión del tejido isquémico (23,36,38,55).

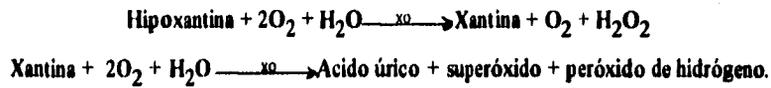
Los radicales libres solamente pueden provocar arritmias a través de la membrana dañada y consecuentemente un cambio electrofisiológico en la corriente eléctrica que se refleja en una acción del potencial anormal. Pallaudi *et al* demostraron que " el daño ocurre aproximadamente a los 5 - 10 minutos de isquemia haciendo improbable el rompimiento en la formación de radicales libres durante una reperfusión causando en forma directa arritmias (52). Lo más probable es que los radicales libres actúen como factores que facilitan el papel arritmogénico directo del calcio.

Los radicales libres desactivan el transporte de calcio del retículo sarcoplásmico del miocardio y alteran la homeostasis de calcio intracelular por lo tanto los radicales libres contribuyen a la acumulación excesiva de calcio.

Los efectos destructivos de los radicales libres sobre la mitocondria afectan de manera secundaria la síntesis de fosfatos de alta energía (68)

La xantina oxidasa permite la formación de los radicales de oxígeno, que son generados durante la oxidación de la xantina, la cuál es producida por el descenso de ATP durante la isquemia (8,36,37,65).

En 1981, fue la primera vez que se postuló que los derivados oxidantes de la xantina oxidasa juegan un papel integral en el daño microvascular asociado con la reperfusión. La xantina oxidasa (XO) tiene la habilidad de generar peróxido de hidrógeno y superóxido durante la oxidación de hipoxantina o xantina .



La xantina oxidasa existe normalmente en las células no isquémicas predominando en la forma dependiente de hidrogenasa- NAD^+ (XDH) (53,54). Esta forma de la enzima utiliza NAD^+ en vez de oxígeno molecular como un aceptor de electrones durante la oxidación de las purinas y no produce radicales superóxido o peróxidos de hidrógeno.



La XDH se convierte en el agente oxidativo de XO durante el tiempo en que el tejido permanece isquémico. Esta conversión puede ocurrir por 2 mecanismos:

- 1.- Conversión reversible por oxidación.
- 2.- Conversión irreversible por una proteólisis.

La conversión de XDH a XO que ocurre durante la isquemia es proporcional a la duración de la misma (23).

2.10. Papel de los Leucocitos

En los tejidos expuestos a una isquemia-reperfusión se ha visto mediante estudios microscópicos una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por la activación de leucocitos, así como un aumento en el flujo proteico, adherencia y emigración de los mismos son capaces de generar radicales libres (7,12,39,49,73).

El papel de los leucocitos como mediadores de la disfunción microvascular se ha comprobado, ya que en el tejido dañado por la isquemia se encontró, acumulación de neutrófilos en el tejido postisquémico existiendo una disminución del daño por perfusión en aquellos tejidos que han sido reperfundidos con soluciones libres de neutrófilos (38).

Los neutrófilos son una importante fuente para la producción de metabolitos reactivos de oxígeno (figura 3). Los neutrófilos contienen NADPH oxidasa que reduce las moléculas de oxígeno al formar el anión superóxido. La lactoferrina es almacenada y liberada de algunos de los gránulos de neutrófilos, jugando un papel importante en el proceso del metabolismo del oxígeno como del metal.

Debido a que la actividad de los neutrófilos puede liberar una gran variedad de enzimas incluyendo la elastasa y colagenasa, es posible que los derivados neutrófilo-oxidantes aumenten el potencial destructivo de los neutrófilos en la microcirculación por activación de las proteasas asociadas a los neutrófilos (23).

La autooxidación de las catecolaminas que se da durante la isquemia y la oxidación mitocondrial a través de la cadena transportadora de electrones puede proporcionar recursos adicionales de

radicales. En condiciones fisiológicas normales la generación de radicales libres, es balanceada por varios mecanismos enzimáticos endógenos que atrapan a los mismos, pero durante la isquemia, existe una disminución en la actividad y potencia de estos atrapadores (68).

2.11. Mecanismo de Radicales Libres Derivados del Oxígeno Como Mediadores de la Disfunción Contráctil

El proceso mediante el cual los metabolitos de oxígeno deprimen la función contráctil permanece en forma especulativa. Los radicales libres, son especies reactivas que pueden atacar virtualmente todos los componentes celulares, por lo que no existe un blanco específico para el daño causado por los radicales (4).

Por lo menos dos compuestos celulares son claves: proteínas y lípidos, ya que se ven envueltos, probablemente, en la iniciación de reacciones por radicales libres en el miocardio postisquémico. Las especies activas de oxígeno pueden denaturalizar proteínas e inactivar enzimas. También, pueden producir peroxidación de ácidos grasos polinsaturados contenidos en las membranas celulares lo que impide la selectividad de la membrana e interfiere con las funciones de varios organelos celulares.

Krauze *et al* demostraron que "la entrada de calcio y la estimulación por calcio de la actividad de la enzima adenosín trifosfatasa es significativamente deprimida en el miocardio aturdido después de una exposición a radicales libres "(31).

La lipoperoxidación en el miocardio aturcido ha sido estudiada recientemente por Romaschin *et al* quienes observaron "un incremento en la concentración miocárdica de dienos conjugados de hidroxilo (que son producto de la oxidación de ácidos grasos) (58).

2.12. Arritmias por Reperusión

Cuando un miocardio isquémico es reperfundido en forma abrupta, aparecen arritmias ventriculares a los pocos segundos que comienza el flujo sanguíneo. Estas arritmias pueden tener un rango en la severidad que va desde latidos ventriculares prematuros a varios disturbios en el ritmo, como son taquicardia ventricular y fibrilación (73).

El mecanismo por el cual se producen las arritmias por reperusión coronaria se basa fundamentalmente en la recuperación súbita y heterogénea de las alteraciones electrolíticas y metabólicas (9). La fibrilación ventricular por reperusión es menos probable que ocurra durante padecimientos de tipo trombolítico en pacientes, que los realizados en experimentos la diferencia entre los humanos y los animales puede ser:

- 1) La velocidad de reperusión, la cual es más rápida cuando la coronaria que experimentalmente ha sido ocluida es abruptamente liberada.
- 2) La ausencia de una arteria coronaria dañada en los modelos animales debido a que hay mayor flujo cuando las arterias reperfundidas son estructuralmente normales.
- 3) Diferente actividad enzimática.

4) Los corazones de animales frecuentemente son reperfundidos con una solución amortiguadora y por esto las plaquetas y neutrófilos están ausentes de la solución de reperfusión, ambos pueden contribuir a obstruir los capilares con el severo incremento de la isquemia y disminuyendo la oportunidad de que el reflujo sea completo durante la reperfusión

Un daño vascular específico, es la falta de reflujo que ocurre cuando se quita la oclusión coronaria permitiendo la restauración del flujo coronario. Existen tres explicaciones para el fenómeno del no-reflujo: la primera nos dice que el daño microvascular y la obstrucción de neutrófilos pueden causar edema celular; la segunda, que al parecer existen tapones microvasculares por plaquetas o trombos; y la tercera, es la existencia de una contractura isquémica del miocardio que pueda "comprimir" la arteria coronaria y prevenir el reflujo normal.

Algunas de las contracturas miocárdicas anormales encontradas durante la reperfusión son causadas por el incremento en el endurecimiento de los vasos sanguíneos (51).

Estudios experimentales han demostrado, que el miocardio reperfundido después de una isquemia reversible, presenta una prolongada depresión de la función contráctil, a este fenómeno se le ha dado el nombre de "miocardio aturdido" (6).

El mecanismo del miocardio aturdido no ha sido definitivamente establecido. La inhabilidad de resintetizar fosfato de alta energía fue propuesta como una causa de la disfunción postisquémica (30,56,66). Numerosos mecanismos se han propuesto:

1) Falta de inervación de la función simpática.

2) Daño heterogéneo de la perfusión miocárdica.

3) Anormalidades en la excitación mioelular.

4) Pérdida de la actividad de creatin cinasa miofibrilar.

5) Alteración de la homeostasis de calcio que resulta en una excitación-contracción ampliamente defectuosa y en una disfunción del retículo sarcoplásmico en forma secundaria. (4)

Por lo tanto, el aturdimiento puede ser causado por la falta de calcio intracelular o por falta de calcio en el retículo sarcoplásmico o bien porque las proteínas contráctiles no responden a una concentración de calcio normal (figura 4)(51).

2.13. Atrapadores de Radicales Libres

En 1968 la técnica de los atrapadores de radicales libres fue introducida por el grupo del profesor Edward Janzen (3) de la universidad de Georgia.

La técnica del atrapadores de radicales libres utiliza un compuesto dimagnético (atrapador) el cual es capaz de reaccionar con el radical libre dando como resultado un espectro de resonancia (ESR) estable permitiendo de esta forma llevar a cabo la identificación del mismo.



Los atrapadores de radicales libres que más se utilizan son los compuestos nitrosos y en la actualidad las nitronas.

La presencia de radicales libres dentro de los sistemas biológicos no había sido estudiada por el método convencional del ESR debido a su tiempo de vida tan corto y las bajas concentraciones de los mismos dentro del organismo en ese tiempo. Pero en la actualidad se cuenta con sistemas capaces de registrar las pequeñas concentraciones en el sistema.

La primera aplicación del uso de los atrapadores de radicales libres a un problema de tipo biológico fue hecha por Groot *et al.* (3) examinando la producción de radicales libres en la reacción anaeróbica de la lipogénesis con ácido linoleico utilizando 2-metil-2-nitropropanol como atrapador de radicales libres.

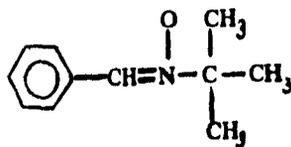
En el sistema de corazón aislado hay evidencia de que los atrapadores de radicales libres disminuyen algunos aspectos del daño por reperfusión. Un estudio particularmente aceptable es el de Ambrosio *et al.* quienes muestran que " la enzima superóxido dismutasa dada en el tiempo de la reperfusión, disminuye los valores de ATP y mejora la función del ventrículo izquierdo en el corazón aislado de conejo" (2). Como siempre, el mayor problema con todos los estudios de este tipo es el cambio abrupto de un estado de isquemia al de reperfusión que se produce en el último momento, no pudiéndose cuantificar la zona de infarto quedando abierta la posibilidad de que los atrapadores de radicales libres tienen muy poca actividad para la prevención del daño por reperfusión.

2.14. N-ter-ButilNitrona (PBN)

Es una sustancia cristalina blanca cuyo punto de fusión es de 73 a 74 °C. Es uno de los atrapadores de radicales libres que más se utiliza debido a su gran estabilidad. Puede ser

almacenada por mucho tiempo en su estado cristalino, pero una vez en solución pierde estabilidad debido a su capacidad de reaccionar con cualquier radical presente así como su conservación debe realizarse en recipientes cerrados.

El PBN es un atrapador orgánico de radicales libres diseñado específicamente para formar puentes "estables" con los radicales libres. La fórmula del PBN es la siguiente:

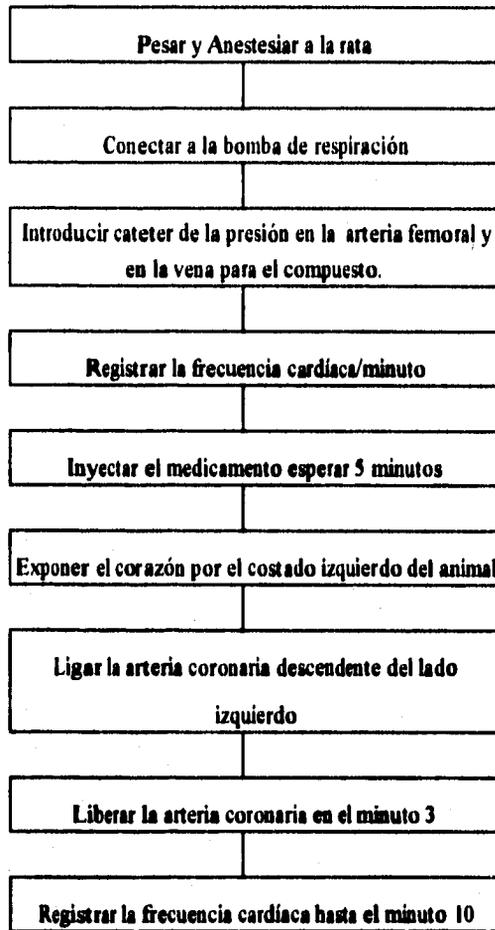


Todos los eventos anteriormente descritos no actúan de manera separada sino que se encuentran interactuando uno con otro para producir un daño por reperfusión en la célula afectada. Por lo cual no podemos describir que uno solo de los eventos sea el causante de la disfunción mecánica del músculo cardíaco pero sí que uno de ellos es el que desencadena los demás (figura 5).

CAPITULO III

Parte Experimental

3.1. Diagrama General



3.2. Material, Reactivos y Equipo.

3.2.1. Material Biológico

- Ratas macho cepa Wistar de 250 a 300 g de peso alimentadas *ad libitum*.

3.2.2. Material de Laboratorio

- Jeringas de insulina
- Cateteres de plástico
- Aguja de 21 x32 mm
- Balanza granataria
- Hilo seda de 6 ceros
- Pinzas y tijeras
- Gasa y algodón
- Pipetas automáticas.

3.2.3. Reactivos

- Anestesia de Smithkline-Beechman
- PBN de Sigma-Aldrich
- Amortiguador de fosfatos 25mM pH 7.4
- Solución salina.

3.2.4. Equipo

- Bomba de respiración asistida
- Electrocardiografo

3.3. Metodología

Pesar y anestésiar a la rata calculando la dosis adecuada de anestésico (aprox. 0.1 ml de anestésico por cada 100 g de peso). Sujetar el animal boca arriba en la mesa de trabajo, exponer la tráquea realizando un pequeño corte en la piel cuidando de no desgarrar el músculo, así como evitar cortar la yugular del animal. Realizar un pequeño corte en la tráquea introduciendo en él un pequeño tubo de plástico conectado a la bomba de respiración asistida vigilando que la presión se encuentre adecuada (aprox. 10 a 15 mm/Hg) colocar el electrodo correspondiente y cubrir el corte con una gasa impregnada con solución salina para mantener el tejido en las mejores condiciones posibles.

Realizar un pequeño corte en los muslos del animal conectar en uno de ellos un electrodo y cubrir con la gasa, en el otro se debe exponer y separar la arteria de la vena femoral. Se realiza un pequeño nudo con un hilo en el área distal de ambas para cortar la circulación. En la vena se introduce el catéter para inyectar por éste el PBN en una dosis de 28 mg/kg disuelto en la solución amortiguadora de fosfatos 25 mM pH 7.4 . En la arteria se introduce un catéter conectado a un transductor de presión. Se cubre la herida con su gasa y se conecta el electrodo correspondiente. Se lleva a cabo la medición de la frecuencia cardíaca para tener un control de cómo se encuentra ésta antes y a lo largo del experimento. Se inyecta el compuesto dejándolo circular libremente durante cinco minutos.

Se procede a abrir el pecho del animal pero solamente se realiza la exposición del costado izquierdo, por lo cual es conveniente volver a la rata sobre su costado derecho, esto se realiza con el fin de tener a la arteria coronaria al frente. Se realiza un corte para retirar la piel y grasa, se perfora entre la tercera y cuarta costilla teniendo cuidado de no perforar los pulmones,

introduciendo una pinza por este orificio para levantar las costillas y cortar de un solo corte 3 costillas hacia arriba y tres costillas hacia abajo en un segundo corte. En este orificio se introduce un separador con el cual se puede realizar la exposición de la caja torácica por completo.

Se retira el pulmón con ayuda de una gasa humedecida con solución salina, se retira el pericardio y se corta la grasa que se encuentra en el corazón teniendo cuidado de no cortar ninguna de las venas. Con la ayuda de una pinza y algodón se levanta la orejuela del corazón y debajo de ésta se encuentra la arteria coronaria descendente, la cual se liga con hilo seda de 6 ceros que se pasa por debajo de la misma anudándose a un tubo de plástico para evitar dañar el tejido y permitir que la remoción del mismo se lleve a cabo fácilmente. Se deja la oclusión de la arteria por 3 minutos, en los cuales se debe llevar a cabo un registro de la frecuencia cardíaca la cual, no debe presentar grandes variaciones con respecto al registro control. Una vez transcurrido el tiempo se corta la ligadura y se registra la presencia de arritmias cardíacas, en caso de que la rata no se encuentre tratada éstas arritmias conducirán a la muerte del animal. En caso de que se trate de un animal al cual se le ha inyectado un compuesto protector, se espera una recuperación total del mismo después de un período de arritmias por reperfusión .

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Resultados:

Al ser expuesto el corazón a un proceso de isquemia el daño producido por este fenómeno y por las arritmias por reperfusión, en el momento de que la arteria es liberada de la oclusión, lleva a la muerte del animal. La muerte del animal se presenta a partir del minuto 6. Esto es debido a que el cerebro presenta una carencia de oxígeno

En la tabla y gráfica número uno se encuentra la frecuencia cardíaca del minuto 1 al 10 así como el registro control, de aquellos animales a los cuales no se les aplicó ningún medicamento, denominándose controles. A partir del minuto cuatro existe un aumento en la frecuencia cardíaca debido al fenómeno de reperfusión, este aumento en la frecuencia cardíaca nos indica la aparición de arritmias, originadas por los radicales libres generados durante la isquemia. La muerte de estos animales se aprecia en el minuto 7, a partir de este tiempo ya no se presentan arritmias por reperfusión sino fibrilación ventricular.

En la tabla y gráfica número dos se muestra la frecuencia cardíaca del minuto 1 al 10 de los animales a los cuales se administró amortiguador de fosfatos 25 mM pH 7, no mostrando ningún tipo de variación con respecto a los resultados obtenidos con los animales denominados control. Volviéndose a presentar la muerte de los animales en el minuto 7. El amortiguador de fosfatos no tiene la capacidad de captar todo el calcio presente en las células cardíacas que sufren daño por isquemia y reperfusión cardíaca. El aumento en la frecuencia cardíaca no es tan brusco como en las ratas control sin embargo esto no impide que el daño causado por los

radicales libres generados durante la isquemia de como resultado la muerte de la célula cardíaca.

En la tabla y gráfica número tres se encuentran las frecuencia cardíaca del minuto 1 al 10, de aquellos animales que fueron tratados con PBN 28 mg/kg y a partir del minuto 6 se encuentra la frecuencia cardíaca estabilizada dándose una recuperación a partir del minuto 7 evitándose la muerte del animal. El número de arritmias a partir del minuto cuatro es menor en comparación con las ratas control pero es significativo, esto es debido a que el fármaco empieza actuar en el momento de ser inyectado no permitiendo la acumulación de los radicales libres que causan un gran daño en la célula cardíaca.

A partir del minuto cuatro, en el lado izquierdo de la tabla se encuentran representados los latidos buenos y del lado derecho los latidos malos. En las gráficas los latidos buenos se representan por medio de un punto y los latidos malos con un cuadrado.

Para llevar a cabo el establecimiento de cuáles latidos se consideran buenos y cuáles se consideran malos se establece el siguiente criterio; se considerarán como latidos buenos aquellos que son eficientes para generar una presión arterial correspondiente y por lo tanto los latidos malos son aquellos que no pudieron registrar la presión; sin importar si los latidos malos son arritmias o bien se traten de fibrilaciones ventriculares (figura 6).

El registro control en cada uno de los casos ya sea de ratas tratadas o bien en aquellas en las que no se aplicó ningún medicamento nos permite establecer la frecuencia cardíaca de cada uno de los animales .

Para graficar los resultados obtenidos se calculó la media aritmética en cada uno de los minutos así como del registro control ya que no sería demostrativo el tratar de graficar todos los datos ya que la frecuencia cardíaca de cada uno de las ratas varía considerando que una rata en condiciones normales llega a presentar 300 - 400 latidos por minuto.

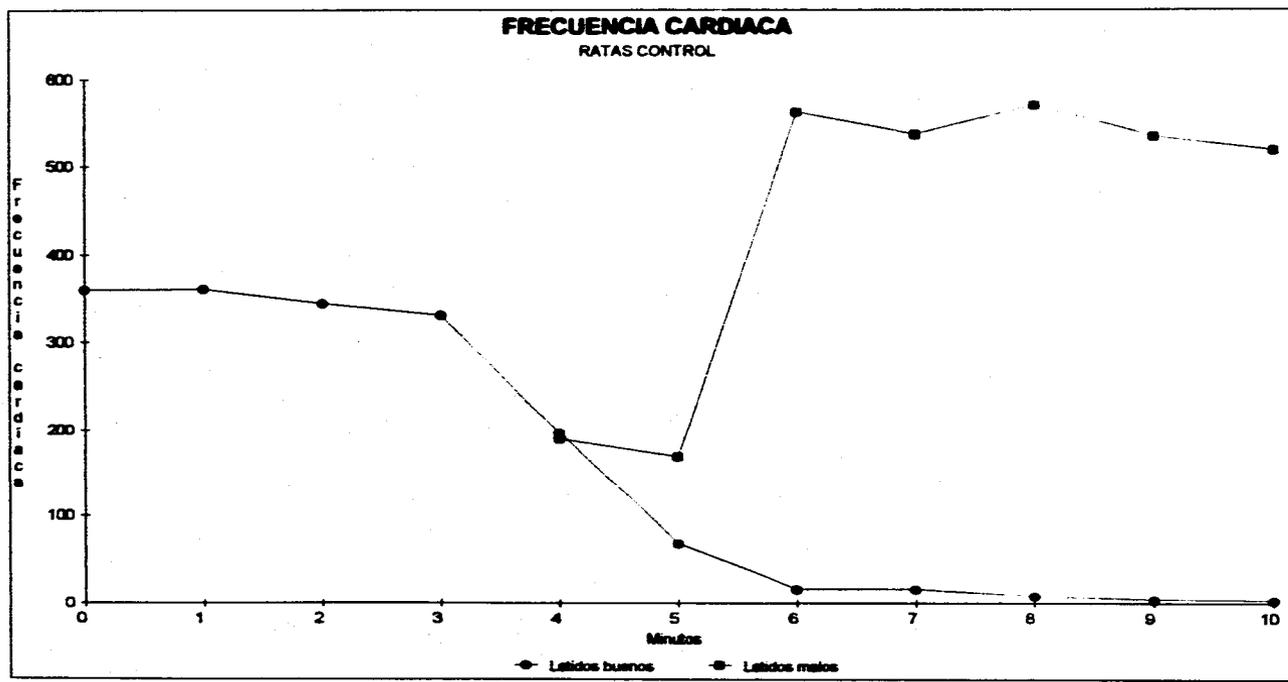
La recuperación de los animales utilizando el PBN como un atrapador de radicales libres fue completa, aunque se llegaron a presentar algunas arritmias en el último minuto del proceso pero éstas no se consideran significativas ya que su cantidad es mínima.

Tabla 1. Frecuencia Cardiaca de las Ratas Control

Control	1	2	3	4		5		6		7		8		9		10		
308	378	356	344	28	310	48	518	4	340	0	596	24	434	0	532	0	460	
404	388	388	352	280	132	4	624	0	344	0	542	0	540	0	556	0	596	
380	370	364	360	338	16	0	544	0	676	0	700	0	708	0	660	0	640	
448	352	342	344	310	62	0	580	0	604	0	382	0	472	6	338	0	244	
436	424	422	410	376	36	234	214	6	796	24	516	44	676	0	664	0	884	
316	400	404	392	170	344	0	848	0	856	0	732	0	860	0	804	0	704	
368	320	310	306	304	0	236	102	0	656	52	496	48	626	46	400	10	584	
244	372	356	348	286	41	62	392	0	718	0	694	0	560	0	512	0	578	
222	346	338	328	56	336	68	708	32	478	0	770	18	360	18	214	0	214	
380	296	292	312	236	200	62	534	0	700	136	364	0	780	0	786	0	660	
368	332	336	326	306	6	286	28	0	550	0	482	0	458	0	444	0	420	
326	276	358	352	230	282	8	942	0	708	12	456	0	656	0	454	0	464	
436	524	332	324	18	262	18	278	10	22	8	220	6	610	0	268	0	280	
374	352	336	320	308	0	18	698	200	652	74	358	18	526	0	676	68	540	
378	372	356	208	56	172	4	516	0	520	0	628	0	544	0	452	0	360	
392	326	298	290	288	0	190	244	0	614	0	604	0	660	0	516	0	540	
374	316	326	328	224	156	14	574	14	496	0	636	0	778	0	772	0	518	
368	298	296	292	72	478	66	380	0	320	0	362	0	458	0	720	0	620	
288	368	320	340	68	296	58	206	50	438	8	340	0	328	0	320	0	440	
368	388	328	316	0	652	0	504	0	558	0	630	0	658	0	588	0	608	
					MEDIA ARITMETICA													
359	360	343	330	197	189	69	469	16	562	16	536	8	570	4	534	3	518	

34

La frecuencia cardiaca se tomo cada 1 minuto obteniendose un total de 10 registros.



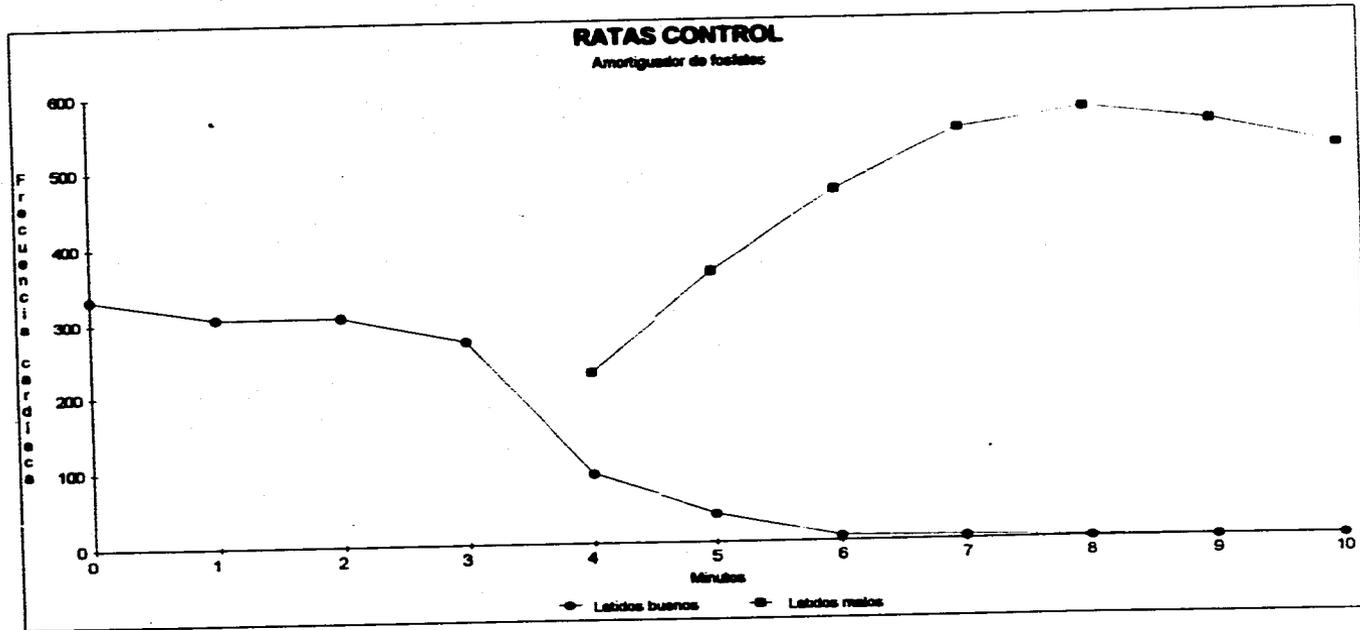
Gráfica 1. Frecuencia cardíaca de ratas que no han sido tratadas con ningún compuesto

Tabla 2. Frecuencia Cardíaca de Ratas Tratadas con Amortiguador de Fosfatos

Control	1	2	3	4		5		6		7		8		9		10	
306	270	208	244	32	212	24	210	30	470	22	446	4	484	0	500	0	480
388	360	380	286	120	180	8	288	0	440	0	552	0	464	0	416	0	424
292	280	292	280	124	240	122	288	0	508	0	836	0	764	0	792	0	660
400	268	264	300	68	196	28	676	0	548	0	496	0	552	0	524	0	476
274	350	326	264	118	306	8	358	0	364	0	392	0	588	0	524	0	532
MEDIA ARITMETICA																	
332	306	308	271	92	227	38	360	6	466	4	545	1	570	0	551	0	514

36

Se muestra la frecuencia cardíaca a lo largo de 10 minutos .



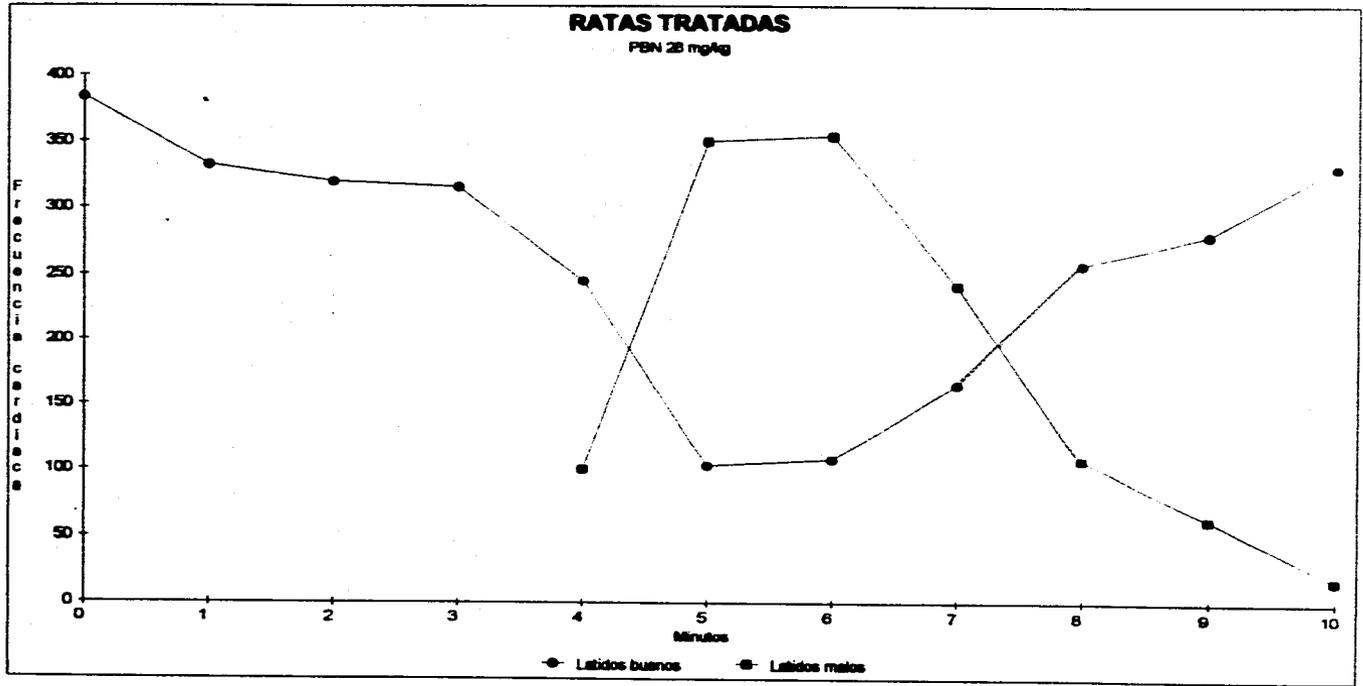
Gráfica 2. Muestra el efecto del amortiguador de fosfatos sobre la frecuencia cardiaca.

Tabla 3. Frecuencia Cardiaca de Ratas Tratadas con PBN

Control	1	2	3	4		5		6		7		8		9		10	
322	314	312	308	192	198	204	218	214	192	216	182	236	148	246	122	302	94
356	306	306	300	80	190	38	416	70	366	224	58	292	56	290	42	324	6
376	300	296	286	172	140	60	364	8	520	84	440	140	290	234	106	288	8
296	308	304	314	200	158	152	224	136	312	214	196	186	90	258	76	324	14
306	334	274	286	234	26	138	226	128	146	176	90	170	74	188	58	220	42
400	392	286	286	144	118	85	292	116	40	204	82	200	256	380	56	366	34
432	250	314	244	132	78	80	130	70	370	148	712	228	196	264	132	312	2
434	408	422	412	268	168	176	208	166	400	284	166	316	28	320	20	356	7
408	328	316	320	254	106	138	586	120	236	98	134	318	118	352	84	368	40
404	368	312	362	258	56	108	456	76	248	124	106	224	96	308	72	376	6
366	400	392	366	366	44	0	738	0	716	100	654	302	180	378	260	416	8
478	372	356	344	334	36	330	104	316	141	0	320	316	0	288	40	434	0
484	298	284	288	284	48	168	224	342	516	266	134	262	0	228	0	304	0
460	394	384	388	384	12	0	598	200	316	416	150	394	0	372	0	268	2
496	386	358	344	376	122	96	212	14	414	18	312	212	104	296	18	304	6
448	366	354	346	342	28	248	514	258	452	276	476	208	78	236	6	310	4
328	310	312	308	318	12	0	406	0	376	106	510	316	0	320	0	304	0
332	326	328	314	311	58	20	512	11	398	126	20	324	24	312	26	312	2
268	256	258	204	144	198	12	362	0	404	114	18	318	38	348	12	262	28
286	216	218	212	104	202	0	216	8	516	106	60	304	48	276	8	412	32
MEDIA ARITMETICA																	
384	332	319	315	245	100	103	350	108	354	165	241	257	107	279	63	330	17

88

La frecuencia cardiaca se tomo por espacio de 10 minutos obteniendose 10 registros en total .



Gráfica 3. Efecto del PBN sobre la frecuencia cardiaca, evitando la muerte del animal

4.2. Discusión

Los resultados del presente trabajo demuestran que el PBN tiene su capacidad protectora en una concentración mínima de 28 mg/kg de peso del animal, una mayor concentración no presenta efectos tóxicos en el animal. En el caso de presentarse arritmias por reperfusión, el suministro de una menor concentración del PBN no presenta ningún efecto farmacológico; sin embargo, en ocasiones se presenta una ligera mejoría disminuyendo las arritmias que posteriormente aparecen en mayor cantidad hasta que provocan la muerte del animal.

El amortiguador de fosfatos no tiene la capacidad de captar toda la cantidad de calcio que se acumula dentro de la célula, por lo cual pudo ser utilizado como vehículo del PBN. Podría esperarse que tuviera alguna interacción con el calcio ya que los depósitos que se forman en los tejidos reperfundidos son de fosfato de calcio. Pero la capacidad para disminuir la aparición de arritmias cardíacas es nula solamente se encontró un ligero retraso para que estas aparecieran.

El PBN tiene la capacidad de proteger a la célula cardíaca después de ser sometida a 3 minutos de isquemia un proceso de reperfusión de 7 minutos, logrando evitar la muerte del animal y la cantidad de arritmias que se registran en comparación con los datos controles es menor.

Si se administra el PBN después del período de isquemia no tiene la capacidad protectora deseada solamente logra impedir que el número de arritmias sea menor pero al final del proceso se produce la muerte del animal

El PBN tiene la capacidad de estabilizar los latidos cardiacos, no permitiendo que estos salgan del rango en el cual, al no ser porque no presenten un registro de presión, pueden considerarse como latidos buenos .

CAPITULO V

CONCLUSIONES

5.1. Conclusiones

Por medio del uso de atrapadores de radicales libres se comprueba que éstos son una fuente importante en el daño del corazón isquémico, el cual al ser reperfundido presenta una serie de alteraciones en su ritmo que lleva a la necrosis celular.

Los radicales libres son la principal fuente para realizar el daño, ya que son capaces de romper la integridad celular, lo que provoca la acumulación masiva de calcio, pero ésta última va a ser consecuencia de lo primero. Al prevenirse el daño que llegan a ocasionar los radicales libres sobre la membrana celular esta es capaz de regular la entrada de calcio por medio de los canales naturales ya que éstos no se ven afectados Aunque si se llega a utilizar un atrapador de calcio se previene el daño, pero el área dañada muestra una superficie mayor y la recuperación del ritmo cardíaco es más lento. debido a la aparición de depósitos de calcio entre las bandas de contracción del miocardio.

No se ha podido establecer un compuesto capaz de prevenir el daño dentro del proceso de reperfusión. Solamente se han encontrado compuestos capaces de prevenir éste si se aplican antes de la isquemia, no es posible aplicarlos durante la reperfusión. Esto trae como consecuencia que los médicos no cuenten con un compuesto capaz de prevenir el daño por reperfusión en el momento mismo que se produce. Los compuestos que han sido utilizados en los modelos experimentales solamente han demostrado efectividad al ser administrados antes de la isquemia por lo que no pueden ser utilizados por los médicos ya que los pacientes con este tipo de padecimientos solamente se presentan en el hospital en el momento en que ya cuentan

con un área isquémica o bien ya se encuentran dentro de la etapa de reperfusión por lo cual no es posible utilizar ninguno de los compuestos. Sin embargo por la eficacia mostrada, el PBN resulta un fármaco de elección en la terapia previa al establecimiento quirúrgico de puentes arteriales o a la administración de enzimas trombolíticas.

El presente trabajo nos permite introducir al PBN como un compuesto capaz de atrapar a los radicales libres que son una de las principales causas de que se presente un daño por isquemia y reperfusión cardíaca, que al prevenir, mediante el uso de atrapadores de los mismos su ataque sobre los diversos compuestos celulares, se logra la completa recuperación del organismo y la extensión del daño provocado por alguno de ellos es menor y fácilmente reparable por él mismo.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Allen DG, Lee JA, Smith GI. The effects of simulated ischemia on intracellular calcium and tension in isolated ferret ventricular muscle. **Journal of Physiology (London)** 401: 81P 1988.
- 2.- Ambrosio G, Weisfeldt ML *et al* . Evidence for a reversible oxygen radical-mediated component of reperfusion injury. Reduction by recombinant human superoxide dismutase administered at the time reflow. **Circulation** 75: 282 - 291 1987.
- 3.- Anderson C. Spin Trapping **Aldrichmica Acta (Vol 12)** 2:23 - 30 1989
- 4.- Bolli Roberto, MD Free Oxygen - derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("stunned myocardium") **Journal American College Cardiology** 12: 239 - 249 1988.
- 5.- Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO *et al*. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap α -phenyl N-ter-butyl nitron **Journal of Clinical Investigation**. 82: 476 - 485 1988.
- 6.- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction **Circulation** 66: 1146 - 1149 1982.
- 7.- Carden D.L. Neutrophil-mediated microvascular dysfunction in postischemic canine skeletal. Role of granulocyte adherence. **Circulation Research** 66: 1436 - 1444
- 8.-Chambers DE, Parks DA *et al*. Xanthine oxidase as a source of free radical damage in myocardial ischemia. **Journal of Molecular Cell Cardiology** 17: 145 - 152 1985.
- 9.- Cinca Cuscullola J. Bases fisiopatológicas de las arritmias de la isquemia y reperfusión coronaria **Revista Española de la Cardiología** 41: 239 - 249 1988.
- 10.- Downar E, Janse MJ, Durrer D. Effects of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. **Circulation** 56: 217 - 224 1977.
- 11.-Evans JR. Cellular transport of long chain fatty acid **Canadian Journal Biochemistry** 42:955 - 968 1964.
- 12.- Fantone JC, Ward PA. Role of the oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocytes-dependent inflammatory reactions. **American Journal of Pathology** 107: 347 - 418 1982.

- 13.- Ferrari R, Ceconio C, Curello S *et al.* Intracellular effects of myocardial ischaemia and reperfusion: role of calcium and oxygen. **European Heart Journal** 7 (Suppl A): 3 - 12 1986.
- 14.- Friedrich R, Hirche HJ, Kebbel U, Zylka V, Bissing R. Changes of extracellular Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ and H⁺ of the ischemic myocardium in pigs **Basic Research of Cardiology** 76: 453 - 456 1981.
- 15.- Ganote CE, Humphery SM, Bullock GR: Effects of anoxic or oxygenated reperfusion in globally ischemic, isovolumic perfused rat hearts **American Journal Pathology** 120: 129 - 145 1985.
- 16.- Ger J. *et al* Ischemia and reperfusion induced alterations in membrane phospholipids: An overview. **Annals of the New York Academy of Sciences** 723: 1 - 14 1994.
- 17.- Giotti A, Ledda F, Mannaioni PF. Effects of noradrenaline and isoprenaline in combination with alpha and beta receptor blocking substances, on the action potential of cardiac Purkinje fibers **Journal of Physiology (Londres)** 229: 99 - 113 1973.
- 18.- Goldberg S, Greenspon AJ *et al.* Reperfusion arrhythmias a marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction **American Heart Journal** 105: 26 1983.
- 19.- Grinwald PM, Bronsnahan C. Sodium imbalance as a cause of calcium overload in post-hypoxic reoxygenation injury. **Journal of Molecular Cell Cardiology** 19: 487 - 495 1987.
- 20.- Guarnieri C, Flamigni F, Cladera CM: Role of oxygen in cellular damage induced by reoxygenation of hypoxic heart. **Journal Molecular Cell Cardiology** 12: 797 - 808 1980.
- 21.- Hearse DJ, Humphery SM. The oxygen paradox and the calcium paradox: Two facets of the same problem? **Journal of Molecular Cell Cardiology** 10: 641 - 668 1979.
- 22.- Hill JL, Gettes LS. Effects of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular K⁺ activity in swine **Circulation** 61: 768 - 778 1980.
- 23.- Iwao Kurose and D. Neil Granger. Evidence implicating xanthine oxidase and neutrophils in reperfusion-induced microvascular dysfunction. **Annals of the New York Academy Sciencia** 723: 158 - 179 1994.
- 24.- Jennings R:B; Ganote C. Mitochondrial structure and function in acute myocardial ischemic injury **Circulation Research** 38 (Suppl D): I-80 - I-90 1976.

- 25.- Jennings RB, Reiner KA, Steenbergen C. Myocardial ischemic revised: The osmolar load, membrane damage and reperfusion. Journal of Molecular Cell Cardiology 18:769 - 780 1986.
- 26.- Jonston K.M, B:A Macloid and M:J:A: Walker Responses to ligation of coronary artery in conscious rats and the actions of antiarrhythmics. Canadian Journal: Physiology Pharmacology 61: 1340 - 1353 1983.
- 27.- Jorgensen L, Rowsell HC *et al*. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and myocardial infarction in swine. Laboratory Investigation 17: 616 1967
- 28.- Kane KA *et al*. An investigation into the characteristics of reperfusion-induced arrhythmias in the anaesthetized rat and their susceptibility to antiarrhythmic agent. Br. Journal of Pharmacology 82: 349 - 357 1984
- 29.- Kerin NZ, Rubenfire M., Willer HJ: Rao P, *et al*. The mechanism of dysrhythmias in variant angina pectoralis occlusive versus reperfusion. American Heart Journal 106: 1332 1983
- 30.- Kloner KA; Ellis SG, Lange R, Braunwald E. Studies of experimental coronary artery reperfusion: effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. Circulation 68 (Suppl I) 8 - 15 1983.
- 31.- Krause SM, Jacobs WE: Alterations in sarcoplasmic reticulum Ca^{++} transport in the postischemic "stunned" myocardium. Circulation Suppl II: 11 - 67 1986.
- 32.- Kupriyanov VV *et al* Relationships between pre-ischemic ATP and glycogen content and post-ischemic recovery of rat heart. Journal of Molecular Cell Cardiology 20: 1151 - 1162 1988
- 33.- Lazdunski M, Frelin C. The sodium/hydrogen exchange system in cardiac cells. Its biochemical and pharmacological properties and its role in regulating internal concentrations of sodium and internal pH. Journal of Molecular Cell Cardiology 17: 1029 - 1042 1985.
- 34.- Lee HC, Smith N, Mohabir R *et al* Cytosolic calcium transients from the beating mammalian heart. Proc National Academic Sciences USA 84: 7793 - 7797 1987.
- 35.- Markis JE, Malagold M, Parker JA *et al*. Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction, assessment with intracoronary thallium-201. New England Journal Medical 305: 777 1981.
- 36.- McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. New England Journal Medicine 312: 159 - 162 1985.

- 37.- McCord JM, Fridovich I. The reduction of cytochromic by xanthine oxidase. **Journal of Biology Chemistry** 243: 5753 - 5760 1968
- 38.- Meerson FZ. The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemia damage and the antioxidant protection on the heart. **Basic Research of Cardiology** 77: 465 - 485 1982.
- 39.- Mitos SE, Askew TF, Fantone JC *et al* . Protective effect of N-2-mercatopropionyl glycine against reperfusion injury after neutrophil depletion in the dog: evidence for the role of intracellular-derived free radicals. **Circulation** 73: 1077 - 1083 1986.
- 40.-Murphy JG, Smith TW. Mechanisms of reoxygenation-induced calcium overload in cultured chick embryo heart cells. **American Journal Physiology** 254: H1133 - H1141 1988.
- 41.-Nayler WG. Cardioprotective effects of calcium ion antagonists in myocardial ischemia **Clinical Investigation Medicine** 3: 91 - 99 1980
- 42.- Nayler WG *et al* . An inhibitory effect of verapamil and diltiazem on the release of noradrenaline from ischaemic and reperfused hearts. **Journal of Molecular Cell Cardiology** 16: 331 - 344 1983
- 43.- Nayler WG, Elz JS. Reperfusion injury. Laboratory artifact or clinical dilemma? **Circulation** 74: 215 - 221 1986.
- 44.-Nayler WG, Ferrari R, Williams A. Protective effect of pre-treatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium **American Journal Cardiology** 46: 242 - 248 1980.
- 45.- Nayler WG, Poole-Wilson PA. Hypoxia and calcium **Journal of molecular Cell Cardiology** 11: 683 - 706 1979.
- 46.- Nayler WG, Sturrock WJ. Inhibitory effect of calcium antagonist on the depletion of cardiac norepinephrine during postischemic reperfusion. **Journal of Cardiovascular Pharmacology** 7: 581 - 587 1985.
- 47.- Neely JR, Grotyohann. Role of glycolytic products in damage to ischemic myocardium. Dissociation of adenosine triphosphate levels and recovery of function of reperfused ischemic hearts. **Circulation Research** 55: 816 - 824 1984.
- 48.- Oliva PB; Breckenridge JC: Arterographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction **Circulation** 56: 366 - 374 1977

- 49.-Oliver M.G., R.D. Special Morphologic assessment of leukocyte-endothelial cell interactions in mesenteric venules subjected to ischemia and reperfusion. **Inflammation** 15: 331 - 346 1991
- 50.- Opie LH, Coetzee WA. Role of calcium ions in reperfusion arrhythmias: Relevance to pharmacological intervention. **Cardiovascular Drugs Therapy** 2: 623 - 636 1988.
- 51.-Opie LN , MD Dphil Reperfusion injury and its pharmacologic modification **Circulation** 60: 1049 -1062 1989.
- 52.- Pallandi RT, Perry MA, Campbell TJ. Proarrhythmic effects of an oxygen derived free radical generating system on action potentials recorded from guinea pig ventricular myocardium: A possible cause of reperfusion-induced arrhythmias. **Circulation Research** 61: 50 - 54 1987.
- 53.- Parks D.A. & D.N.Granger Xanthine oxidase: Biochemistry, distribution and physiology. **Acta Physiology Scand (Suppl)** 548: 87 - 99 1986.
- 54.- Parks D.A., T.K. Williams Conversion of Xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic intestine. A revaluation. **American Journal of Physiology** 254: G768 - G774 1988.
- 55.- Rao PA, Cohen MV. Production of free radicals and lipid peroxides in early experimental myocardial ischemia. **Journal of Molecular Cell Cardiology** 15: 713 - 717 1983
- 56.- Reimer KA, Hill ML, Jennings RB. Prolonged depletion of the adenine nucleotide pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs **Journal of Molecular Cell Cardiology** 13: 229 - 239 1981
- 57.- Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, Kaise H. *et al* . Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. **Circulation** 63: 307 1981
- 58.- Romaschin AD, Rcheyka I, Wilson GJ, Mickle Dag, Conjuget diens in ischemic and reperfused myocardium: as *in vivo*chemical signature of oxygen free radical mediated injury **Journal of Molecular Cell Cardiology** 19: 239 - 302 1987.
- 59.- Samson WE, Scher AM. Mechanism of ST-segment alteration during acute myocardial injury. **Circulation Research** 8: 780 - 787 1960
- 60.- Schaper W, Binz K, Sass S, *et al*. Influence of collateral blood flow and variations in MVO_2 on tissue ATP content in ischemic and infarcted myocardium. **Journal of Molecular Cell Cardiology** 19: 19 - 37 1987

- 61.- Shen AC, Jennings RB. Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. **American Journal of Pathology** 67: 441 - 452. 1972.
- 62.-Sheridan DJ, Penkoske PA, Siobel BE, Corr PB. Alpha adrenergic contribution to dysrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats. **Journal of Clinically Investigation** 65: 161 - 171 1980.
- 63.-Spedding M, Mi AK. Direct activation of Ca^{2+} channels by palmitoyl cartine, a putative endogenous ligand **Br Journal Pharmacology** 92: 457 - 468 1987.
- 64.- Steenbergen C. Murphy E. Elevation of cytosolic free calcium concentration early in myocardial ischemia in perfused rat heart. **Circulation Research** 60: 700 - 707 1987.
- 65.- Stewarts JR, Crute SL *et al.* Allopurinol prevents free radical-mediated myocardial reperfusion injury. **Sur Forum** 34: 325 - 327 1983.
- 66.- Taegtmeyer H, Roberts AFC, Raine AEF. Energy metabolism in reperfused heart muscle: Metabolic correlates to return of function. **Journal of American College of Cardiology** 6: 864 - 870 1985.
- 67.- Tani Massato and Neely James R Role of untracellular Na^+ - Ca^{2+} overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts. Possible involment of H^+ - Na^+ and Na^+ - Ca^{2+} exchange. **Circulation Research** 65 (Num 4): 1045 - 1056 1989.
- 68.- Weck H. Van Gelst Protection of the myocardium against psotischemic reperfusion damage **Journal of Cardiovascular Pharmacology** 14 (Suppl 9): S49 - S54 1989.
- 69.- Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. **Acta Physiology Scand (Suppl)** 548: 9 - 37 1986.
- 70.-Willis J. Hurst El Corazón Arterias y Venas Vol. I y II Sexta Edición. Editorial Interamericana México. Páginas 929 - 970 (1886).
- 71.- YasaharaH., R.W. Hobson A new model for studying ischemia-reperfusion injury in hamster check pouch. **American Journal of Physiology** 261: H1626 - H1629 1991.
- 72.- Zimmerman ANE, Hulsmann WC. Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the isolated rat heart **Nature** 211: 646 - 647 1960.

73.- Zughuib Marcel E. Xian-Liang Tang. Myocardial reperfusion injury: Fact or Myth? A 1993 Appraisal of a seemingly endless controversy. Annals of the New York Academy 723: 218 - 228 1994.

APENDICE

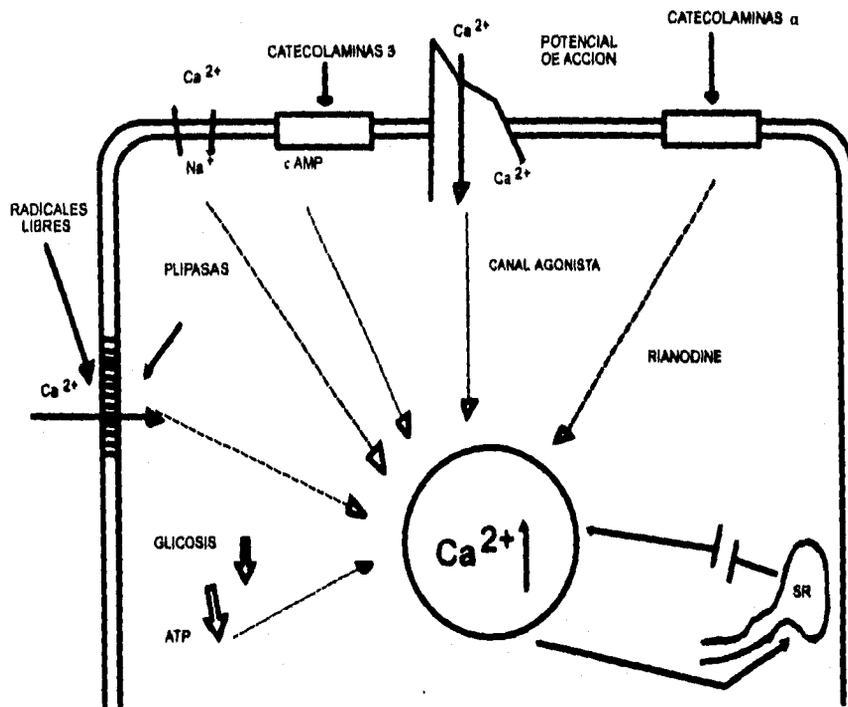


Figura 1. La ilustración propone los mecanismos mediante los cuales se da una ganancia temprana de calcio en la reperfusión. El calcio citosólico puede acumularse como resultado de la inhibición metabólica en el período isquémico (reduciendo la glicólisis y el ATP). Durante la reperfusión, el calcio, puede entrar en una manera "controlada" por los canales de calcio o por el intercambiador sodio-calcio, la estimulación β o α -adrenergica puede también contribuir a elevar la cantidad de calcio citosólico. La entrada de manera "incontrolada" de calcio puede resultar del daño al sarcómero, también de la actividad de la fosfolipasa o de los radicales libres (67).

METABOLISMO DE RADICALES LIBRES

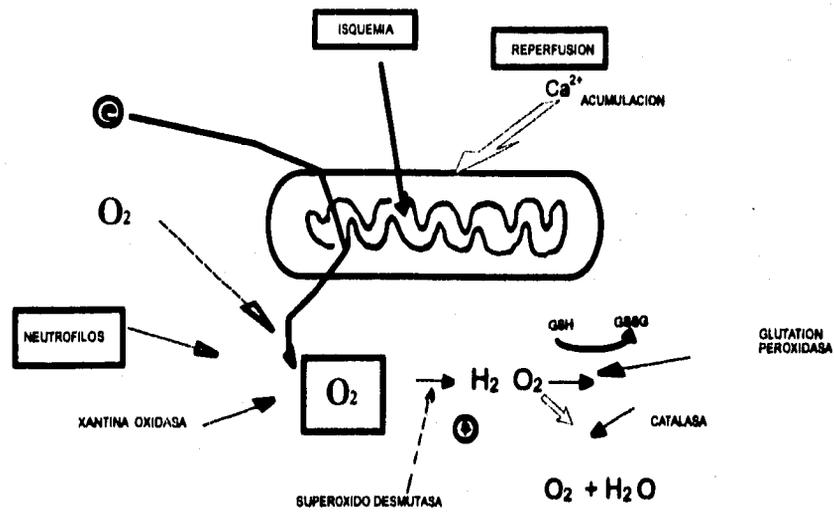


Figura 2. Ilustra el mecanismo de la formación de radicales libres durante la reperfusion. GSH glutatión reducido, GSSG, glutatión oxidado (20)

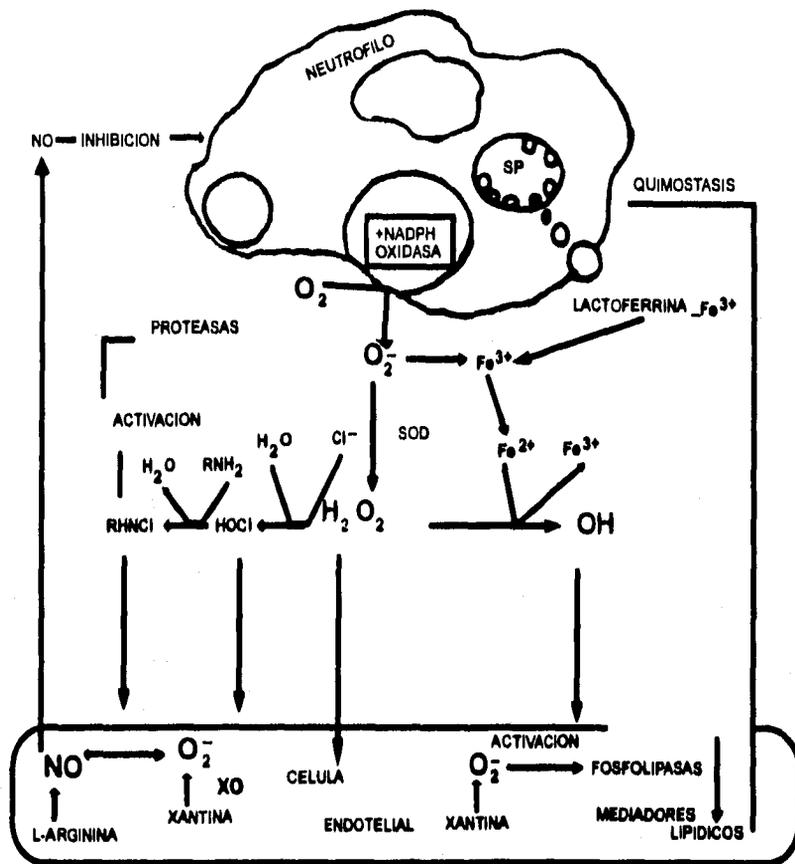


Figura 3. Ilustra el mecanismo mediante el cual los neutrófilos actúan como mediadores en la formación de radicales libres (23).

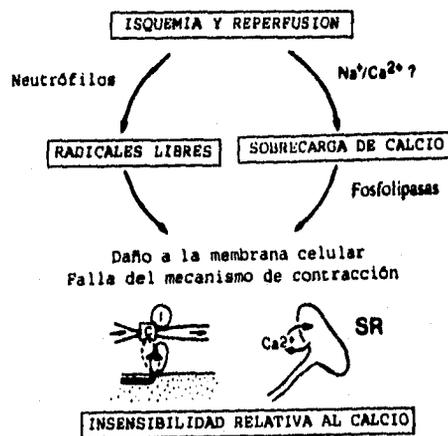


Figura 4. Ilustra los dos mecanismos por los cuales se produce un daño por reperfusión, el cual puede darse por la formación de radicales libres y un incremento en la concentración de calcio. Este esquema reconcilia estas dos hipótesis, mostrando como los radicales libres y la acumulación de calcio causan un daño en la membrana (51).

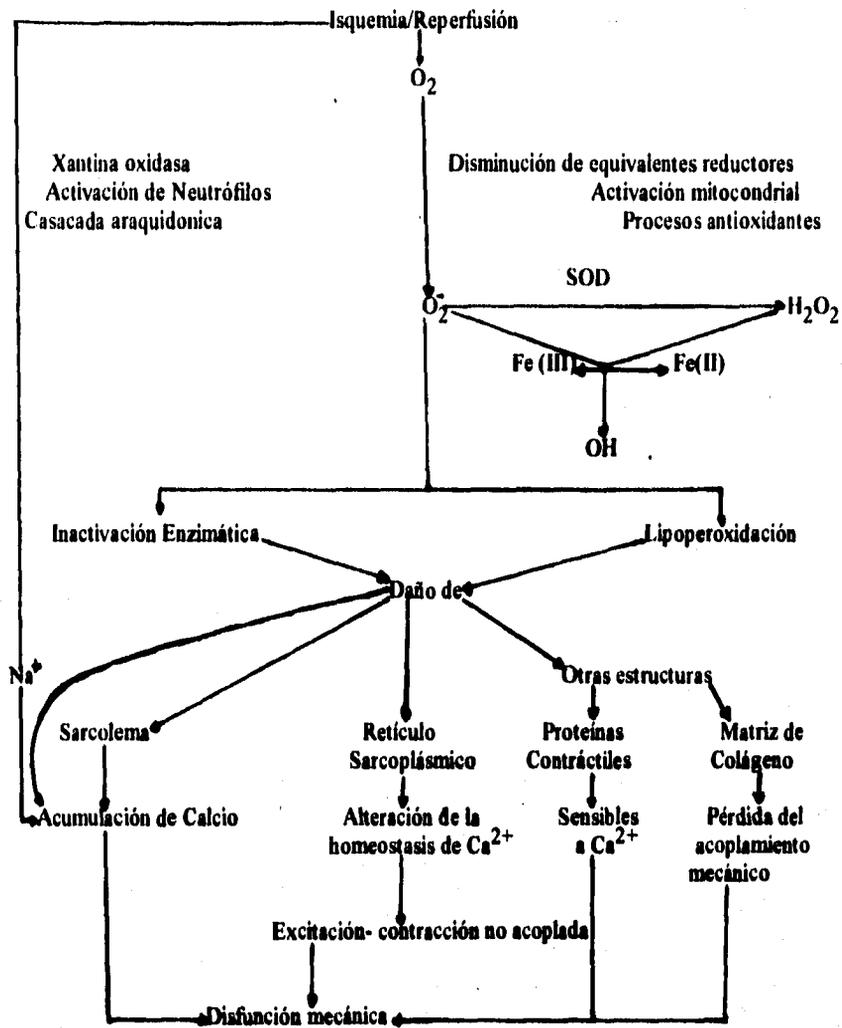
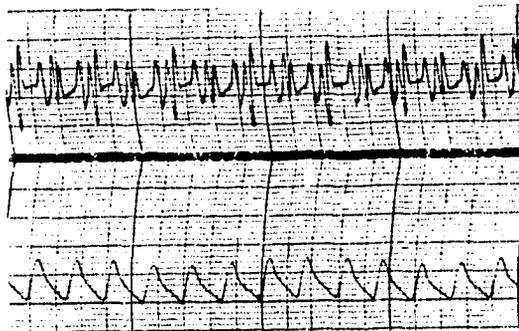
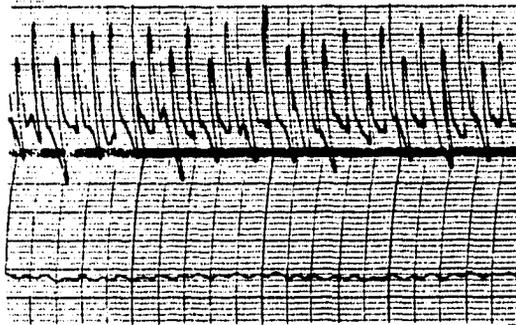


Figura 5. Ilustra los mecanismos propuestos para la disfunción postisquémica del miocardio.



Latidos Buenos



Latidos Malos

Figura 6. Electrocardiogramas en los cuales se muestra la diferencia gráfica entre los latidos buenos y malos.

GLOSARIO

GLOSARIO:

Acidosis.- Hay una acumulación excesiva de cuerpos cetónicos (productos intermedios del metabolismo de ácidos grasos) disminuyendo el pH sanguíneo.

Adenin nucleotido.- Compuesto heterocíclico aromático planar cuya base heterocíclica es una purina.

Angioplastia coronaria.- Tratamiento que consiste en introducir un catéter en la arteria coronaria afectada para fragmentar la lesión.

Arritmias ventriculares malignas.- Una arritmia es toda variación del ritmo normal del latido cardíaco. Cuando el sistema conductor es incapaz de responder con rapidez las contracciones se convierten en irregulares dándose una rapidez en los latidos, llevándose acabo en la pared muscular del ventrículo.

Arterias coronarias.- Vasos sanguíneos que irrigan el corazón.

Atrapador de radicales libres.- Es un compuesto capaz de reaccionar con el radical libre dando como resultado una molécula estable.

Calcio citosólico.- Iones de calcio presentes en el citosol.

Cascada de coagulación.- Es un proceso complejo pero se describe básicamente como una secuencia de tres etapas. La etapa I comprende la formación de la tromboplastina; la etapa II, la conversión de la protrombina, que es una proteína plasmática, a la enzima denominada trombina y en la etapa III la trombina cataliza la formación de fibrinógeno en la fibrina, sustancia insoluble que forma los filamentos del coágulo.

Catéter de balón.- Instrumento de forma tubular flexible que se infla dentro de la arteria coronaria dañada de esta forma se dilata y fragmenta la lesión.

Células isquémicas.- Se denomina así a aquellas células que tienen una disminución en el aporte sanguíneo.

Citosol celular.- Es una rica mezcla de macromoléculas, compuestos orgánicos y pequeños iones en el se encuentran los organelos celulares con los que cuenta la célula.

Daño vascular.- Lesión de algún vaso sanguíneo

Daño microvascular.- Destrucción de la irrigación arterial.

Disfunción miocárdica.- Mal funcionamiento del músculo cardíaco.

Disfunción celular.- Alteración en el funcionamiento celular.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Efecto cronotrópico.- Modificación que se da con respecto al tiempo.

Efecto citotóxico.- Causa un daño sobre las células que puede llegar a provocar su muerte.

Efecto ionotrópico.- Modificación en la potencia de las contracciones cardíacas.

Espasmo.- Contracción brusca e involuntaria de un músculo es de corta duración.

Estreptocinasa o Estreptoquinasa.- Enzima derivada del estreptococo beta-hemolítico. Activa al plasminogeno a plasmina, una enzima proteolítica que degrada los coágulos de fibrina así como de fibrinogeno.

Excitabilidad neuromuscular.- Cuando el impulso nervioso se transmite de la neurona a la fibra muscular.

Fenómeno de post-repolarización.- La membrana se vuelve más permeable a los iones de potasio que cuando estaba en su nivel de potencial de reposo, y es, de nueva cuenta, relativamente impermeable a los iones de sodio.

Fibrilación ventricular.- Trastorno que ocasiona paro cardíaco y muerte inminente. Se caracteriza por contracciones irregulares de las fibras de la pared muscular del ventrículo.

Forma neoplásica.- Patología de las células que aumentan desordenadamente y sin realizar ninguna función normal.

Fosfolipasa.- Enzima que permite la degradación y remodelación de fosfoglicéridos.

Glucólisis.- Es la vía metabólica principal para la utilización de la glucosa. La glucosa se oxida hasta piruvato/lactato.

Hiperpolarización.- Aumento en la duración de la polarización.

Hipoperfusión.- Perfusión pequeña o de menor grado.

Hipoxia.- Deficiencia celular de oxígeno.

Homeostasis de calcio.- Cuando la concentración de calcio se encuentra dentro de los límites permitidos tanto en el interior como en el exterior de la célula.

Infarto al miocardio.- Lesión del corazón consecutiva a la obstrucción de una de las ramas de las arterias coronarias. El músculo cardíaco de la región afectada experimenta una falta de sangre con la consiguiente falta de oxígeno y alteración de la pared.

Infiltración de lípidos.- Los lípidos se depositan dentro de la pared.

Isquemia miocárdica. - Es una disminución en el aporte sanguíneo arterial del miocardio.

Lactoferrina. - Enzima transportadora de hierro, el cuál favorece la formación de hierro al ser liberado por esta.

Lesiones ateroscleróticas. - Daño causado por la aterosclerosis.

Liberación de tromboplastina. - Se le conoce como la etapa I de la cascada de coagulación.

Lipogenesis. - Formación de lípidos.

Manera intracoronaria. - Se realiza dentro de las arterias coronarias.

Metabolitos glucolíticos. - Productos formados en la vía de la glucólisis.

Miocardio aturdido. - Trastorno cardíaco que se caracteriza por una prolongada depresión de la función contractil del miocardio.

Músculo isquémico. - Músculo que tiene una disminución en el aporte sanguíneo.

Necrosis celular. - Muerte de las células.

Neutrófilos. - Son elementos figurados de la sangre. Forman parte de la clasificación de leucocitos (globulos blancos) siendo granulocitos y polimorfonucleares. Participan de manera activa en la respuesta que resulta de un ataque de tejidos.

No reflujo. - Cuando no existe una adecuada circulación del corazón a los pulmones y de regreso.

Placa aterosclerótica. - Es la acumulación de lipoproteínas plasmáticas, colágena y calcio.

Potencial de reposo. - Es la diferencia de cargas a ambos lados de la membrana de una neurona en reposo.

Proteólisis. - Rompimiento de las proteínas.

Receptores alfa-adrenérgicos. - Receptores que captan la adrenalina estimulando al músculo liso.

Región isquémica. - Area o zona que se encuentra con disminución en el aporte sanguíneo.

Reperusión. - Es el fenómeno mediante el cual se restaura el flujo en una área previamente ocluida por lo tanto se da una reoxigenación de la misma.

Reticulo sarcoplásmico. - Red de tubulos envueltos por una membrana y se localizan en el músculo.

Revascularización miocárdica. - Implantación de tejidos venosos que sustituyen a aquellas arterias que se encuentran lesionadas.

Sarcolema. - Membrana electricamente excitable que rodea al músculo.

Tejido isquémico. - Un grupo de células similares que realizan una función especializada que sufren una disminución en el aporte de oxígeno.

Tratamiento trombolítico. - Tratamiento que se utiliza para romper el trombo o coágulo que obstruye la circulación.

Urocinasa o uroquinasa. - Enzima producida por el riñón y que también se encuentra en orina, se obtiene a partir de tejidos renales o de la orina. Convierte el plasminógeno en plasmina la cual degrada los coágulos de fibrina así como al fibrinógeno.