

8
24^o



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN.

**"COMPARACIÓN DEL EFECTO DE LA NIFEDIPINA Y EL
PROPRANOLOL A NIVEL ELECTROCARDIOGRÁFICO Y
MORFOLÓGICO EN EL MODELO DE OCLUSIÓN
CORONARIA EN RATA CONSCIENTE".**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :

CECILIA MARÍA DEL CARMEN BENÍTEZ HERNÁNDEZ

DIRECTORA: M. en C. LUISA MARTÍNEZ AGUILAR
ASESOR: M.V.Z. JORGE TORRES MARTÍNEZ

Cuautitlan Izcalli, Estado de México, 1996.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FEB-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Comparación del efecto de la Nifedipina y el Propranolol
a nivel Electrocardiográfico y Morfológico en el Modelo de
Oclusión Coronaria en rata Consciente.

que presenta la pasante: Cecilia María del Carmen Benítez Hernández
con número de cuentas: 8606305-8 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga.

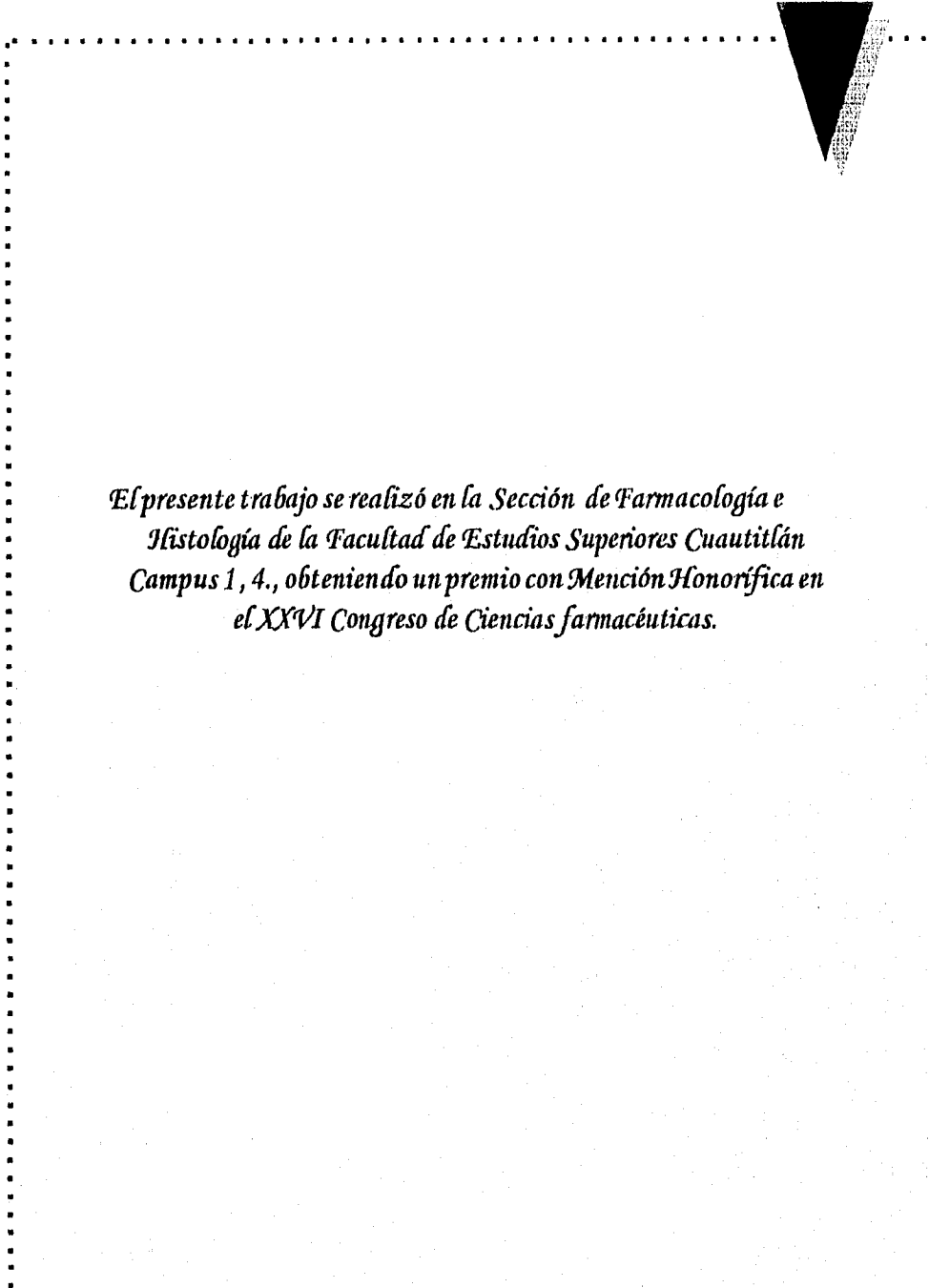
Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 7 de Marzo de 1996

PRESIDENTE	<u>Q.F.B. Maricela Noé Martínez</u>	<u>Manuel Noé</u>
VOCAL	<u>M. en C. Luisa Martínez Aguilar</u>	<u>L.M.A.</u>
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>E.R.P.</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Ma. Esther Revuelta Miranda</u>	<u>E.R.M.</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M. en C. Francisco López Mejía</u>	<u>F.L.M.</u>



*El presente trabajo se realizó en la Sección de Farmacología e
Histología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Campus 1, 4., obteniendo un premio con Mención Honorífica en
el XXVI Congreso de Ciencias farmacéuticas.*

"... pero hay otra magia que es obra divina, ciencia de dios que se manifiesta a través de la ciencia del hombre y que sirve para transformar la naturaleza y uno de cuyos fines es el de prolongar la vida misma, vida del hombre. Los sabios deberán dedicarse cada vez más a ella, no sólo para descubrir cosas nuevas, si no también para redescubrir muchos secretos de la naturaleza."

Lee Manuscript de Dom Adson de Melk, S. XIV.

" Dios no juega a los dados con el mundo,... y nosotros tampoco debemos hacerlo."

Albert Einstein.

DEDICATORIAS

Con cariño a dos estrellitas maravillosas, mis maestros,...

MI MAMÁ: María de la Luz Hernández Herrera

MI PAPÁ: Arturo Benítez Alvarez

Por tener la fortuna de ser la expresión sensible y tangible de su unión y sembrar en mí lo mejor de sí, brindándome su cariño, amistad, consejos, apoyo, dedicación, ... , gracias por regalarme lo más preciado, una vida hermosa.

*A mis mejores amigos de toda y para toda la vida, futuros Ingenieros
a mis hermanos;*

LUZ MA. (Coquis)

ARTURO

Por multiplicar con defensa sólida, los gozos y dividir las penas.

A ti SAID;

*por compartir, ... por tu incondicional apoyo y comprensión,
por las veladas para la culminación de éste trabajo,*

por que.,

*“yo era un átomo inerte, sin eléctrica esfera de atracción
cuando llegaste tú, con tú amor y
balanceando tus cargas con las mías
provocaste en mi vida,
una reacción irreversible.”*

Al equipo;

*Rosario, Nora, Yolanda, Vero, Ernes, Erika (Texoco), Graciela, Yazutín, Leonardo,
Claudia R., Marcela, Sergio, Ana, Maru, Dinora, Abel, Yolis, Yadira, Saul,...*

Por viajar en el mismo tren y hacer la carga diaria más ligera.

AGRADECIMIENTOS

A MIS ASESORES:

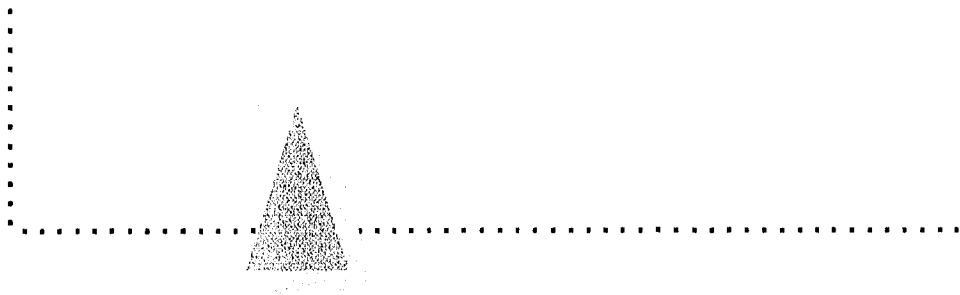
M. en C: Luisa Martínez Aguilar,
por su dirección, confianza y conocimientos brindados que se me serán de gran ayuda.

MVZ. Jorge Torres Martínez,
por su asesoría, paciencia y constante disponibilidad para la realización de éste trabajo.

Por su colaboración activa en el proceso de las laminillas histológicas,
MVZ. Crisóforo Mercado Marquez
A las Sras. Irma y Martha (Laboratorio).

A MI JURADO:

Por sus aportaciones constructivas,
QFB. Maricela Noé Martínez
QFB. Ma. Eugenia R. Posada Galarza
QFB. Ma. Esther Revuelta Miranda
M. en C. Francisco López Mejía



RECONOCIMIENTO ESPECIAL

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por darme el conocimiento a través de sus Honorables Profesores.

A MI PADRINO;

Lic Mario Pérez Favila,

por su valioso apoyo para la participación en el XXVI Congreso de Ciencias Farmacéuticas, pero sobre todo por enriquecerme sabiamente moral y espiritualmente en cada conversación, a pesar de frecuentarnos cada vez menos.

*“La imaginación, es más importante que el conocimiento,
ya que el conocimiento es limitado,
mientras que la imaginación
comprende a todo el mundo,
estimula al progreso y
da origen a la evolución,...
hablando en términos estrictos
es un factor real
en la Investigación Científica.”*

Albert Einstein.

ÍNDICE

RESUMEN	4
1.- GENERALIDADES	7
1.1.- EL CORAZÓN	
1.2.- CIRCULACIÓN CORONARIA	10
1.2.1.- CORONARIA IZQUIERDA	
1.2.2.- CORONARIA DERECHA	
1.3.- MORFOLOGÍA	13
2.- FISIOPATOLOGÍA CORONARIA.	17
2.1.- FRECUENCIA PATOLÓGICA DEL INFARTO AL MIOCARDIO	
2.2.- INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO	19
2.3.- ETIOLOGÍA	21
2.3.1.- FACTORES DE RIESGO	
2.4.- ISQUEMIA DEL INFARTO	28
3.- MECANISMOS DE EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO	31
3.1.- EXPLORACIÓN MÉDICA DE EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO	
3.1.1.- ELECTROFISIOLOGÍA DEL INFARTO Y CICLO CARDÍACO	
4.- FARMACOTERAPIA DEL INFARTO AL MIOCARDIO	40
4.1.- TERAPÉUTICAS COMUNES	
4.2.- CALCIO - ANTAGONISTAS: NIFEDIPINA	41
4.3.- BLOQUEADORES β - ADRENÉRGICOS: PROPRANOLOL	48
5.- PRINCIPIO DEL ESTUDIO	56
6.- OBJETIVOS	58
7.- METODOLOGÍA Y MATERIALES	59
7.1.- PREÁMBULO DE EXPERIMENTACIÓN	
7.2.- MATERIAL	60
7.2.1.- REACTIVOS	
7.2.2.- MATERIAL DE VIDRIERÍA	
7.2.3.- MATERIAL BIOLÓGICO	
7.2.4.- EQUIPO	
7.3.- METODOLOGÍA	62
7.3.1.- LOTES DE TRABAJO	
7.4.- FASE 1. IMPLANTE SUBCUTÁNEO DE ELECTRODOS DE PLATA.	63
7.5.- FASE 2. OCLUSIÓN CORONARIA EN RATA CONSCIENTE	64
7.6.- ESTUDIO HISTOLÓGICO	66
7.6.1.- FIJACIÓN	
7.6.2.- DESHIDRATACIÓN	
7.6.3.- INCLUSIÓN EN PARAFINA	
7.6.4.- CORTE	
7.6.5.- TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA	
7.6.6.- PARÁMETROS HISTOLÓGICOS	

7.7.- SEGUIMIENTO ELECTROCARDIOGRÁFICO	69
8.- RESULTADOS	70
8.1.- SEGUIMIENTO ELECTROCARDIOGRÁFICO	
8.2.- RESULTADOS HISTOLÓGICOS	83
9.- DISCUSIÓN	93
10.- CONCLUSIONES	97
11.- BIBLIOGRAFÍA	98

ABREVIATURAS

I.M.	Intra Muscular
mg / Kg	miligramo por kilogramo de peso
µg	microgramos
ATP	Adenosin Trifosfato
ICC	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
VSMC _s	Migración Vascular de Celulas Musculares Lisas
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas.
PAD	Presión Arterial Diastólica.
PAS	Presión Arterial Sistólica
Na ⁺	Ion Sodio
K ⁺	Ion Potasio
Ca ⁺⁺	Ion Calcio
Mg ⁺⁺	Ion Magnesio
HDL	Lipoproteína de alta Densidad
LDL	Lipoproteína de Baja Densidad
VLDL	Lipoproteína de Muy Baja Densidad
C _r	Proteína C Reactiva
CPK	Creatina Fosfoquinasa
SGOT	Transaminasa Glutámico Oxalacético Sérico
DHL	Deshidrogenasa Láctica
ECG	Electrocardiograma
NAV	Nodo Senoauricular
COP	Canal Operador Potencial
CGP	Canal de Goteo Potencial
COR	Canal Operador Receptor
CCLM	Lincasa de la Cadena Liviana de Miosina
ISA	Acción Simpaticomimética Intrínseca
AV	Atrio Ventricular
A-H	Atrio del his de Purkinje
H-V	His de Purkinje - Ventriculo
lat/MIN	Latidos / Minuto
mv/MIN	Milivolts / Minuto

RESUMEN.

Dado el ascenso de padecimientos cardiovasculares los estudios a este nivel han tenido gran interés en la farmacología con la intención de disminuir el tamaño del infarto, gracias al desarrollo de modelos experimentales ha sido posible estudiar la evolución de dicho padecimiento, así como la valoración del efecto farmacológico de diversos agentes cardíacos como sucede con la Nifedipina (calcio-antagonista) y el Propranolol (beta-bloqueador), que han demostrado tener propiedades cardioprotectoras.

Con la finalidad de caracterizar aún más los mecanismos de acción de la Nifedipina y el Propranolol en este trabajo se analizan los efectos en relación a los cambios electrocardiográficos e histológicos haciendo comparaciones entre ellos. Para cumplir con este propósito se utilizaron ratas Wistar macho de 250 a 300g de peso, administrándolos en cuatro lotes: el 1).- Control Sano para establecer los parámetros normales. 2-A).- Control con Oclusión tratado con Propilenglicol. 2-B).- Control con Oclusión tratado con Propilenglicol más Solución Salina en una solución de 1:1. 3).- Oclusión con Propranolol en 1mg/kg de peso por vía Intramuscular 4).- Oclusión con Nifedipina en 50µg/Kg de peso por vía I.M. Un día antes a la oclusión coronaria se les implantaron electrodos de plata subcutáneos en la región precordial, la porción terminal protula al exterior al nivel del cráneo, y 30 minutos antes de la oclusión se administraron los diferentes fármacos. En la sesión de oclusión se anestesiaron con éter en una cámara y a través de una toracotomía se extrae corazón y se ocluye la arteria coronaria anterior izquierda con hilo seda de 5/0, y al final se cierra tórax e insuflan los pulmones. El seguimiento electrocardiográfico se inicia 5 minutos post-oclusión y se terminó en

dos horas continuas, posteriormente fueron extraídos los corazones para su estudio histológico mediante la técnica de hematoxilina-eosina.

Dentro de los resultados obtenidos se encuentran, la presencia de arritmias que fue clásica durante los primeros 15 minutos post-oclusión, presentando una gama diversa de arritmias como taquicardias extrasístoles y fibrilación ventricular siendo más evidentes en el caso del grupo tratado con Nifedipina ya que el Propranolol presentó una disminución en la presencia y tipo de arritmias.

En relación al Estudio Electrocardiográfico, mientras que el Propranolol presentó un efecto significativo en la reducción de la Frecuencia Cardíaca y el Voltaje de la onda R., la Nifedipina tuvo un comportamiento muy similar al Grupo Control por su parte, solo el grupo tratado con Nifedipina presentó en sus registros eléctricos a la onda Q., todo esto fue posible confirmarlo con el estudio Histológico realizado a los corazones de cada grupo en estudio, obteniendo con una diferencia de proporciones del 32% de daño isquémico para el Grupo con Nifedipina, 10% para el Grupo con Propranolol, 58% en el caso del Grupo con Oclusión sin tratamiento., presentando una mayor protección celular el grupo tratado con Propranolol. En este sentido la presencia de Arritmias en mayor diversidad así como la presencia de la Onda Q, en el Grupo tratado con Nifedipina muestra una correlación con la pérdida de relación miofibrilar en el Miocardio y la obstrucción del impulso cardíaco manifestado en la presencia de arritmias y la onda Q, que se traduce en un bajo efecto protector de la Nifedipina.

Con estos resultados se puede decir que el efecto protector del Propranolol puede ser debido a su efecto antiarrítmico. Sin embargo cabe la posibilidad de

mejorar la terapia cardiovascular (Antiarrítmica) de la Nifedipina utilizándola concomitantemente con otros fármacos relacionados.

Los estudios de infarto al miocardio inducido por Oclusión Coronaria registrado en el Seguimiento Electrocardiográfico ha logrado proporcionar características de éste padecimiento que permiten estudiar su evolución y la valoración del efecto farmacológico de agentes útiles en su tratamiento siendo una buena herramienta de monitoreo para estudios posteriores relacionados.

La examinación Eléctrica, paralela a la Histológica resultaron ser una buena complementación dada las mayores evidencias proyectadas de los fármacos estudiados, que puede ser una buena pauta para establecer las bases de una adecuada terapia.

1.- GENERALIDADES.

1.1.- EL CORAZÓN.

El corazón ha sido tema de estudio desde aproximadamente el año 322 a. de C. donde para "Aristóteles", era el origen de todo movimiento ya que éste une el alma con todos los órganos vitales⁵⁰.

Hoy en día en terminos anatómicos se le ha considerado., como una bomba muscular hueca, siendo el órgano central del sistema circulatorio que impulsa la sangre a través de los vasos para que esta llegue a todos los órganos. Internamente consta de cuatro compartimientos llamados cavidades., siendo dos **cámaras receptoras superiores** llamadas **aurículas**, que funciona como depósito de sangre entre una y otra contracción así como de dos **impulsoras inferiores**., **ventrículos**, cuyas paredes son más gruesas y resistentes, como se muestra en la Figura 1: Pared y Cavidades del Corazón⁴³.

Estructuralmente el corazón está conformado por el **endocardio**, **miocardio** y **pericardio** que integran a la **pared cardíaca** que se presentan en la Figura 1: Pared y Cavidades del Corazón así como de las **válvulas y arterias** que se tienen en la Figura 2: Corte Frontal del Corazón¹⁰. Las **arterias** son vasos que se clasifican en: **elásticas, musculares y arteriolas**. *Las Arterias Elásticas*., conservan la presión sanguínea gracias a la elastina de sus paredes en arterias como la pulmonar y la aorta. *Arterias Musculares* son músculos lisos de menor elastina que se distribuye a regiones concretas del organismo y las *Arteriolas* son las que regulan la presión arterial contrayéndose y dilatándose^{43,36}.

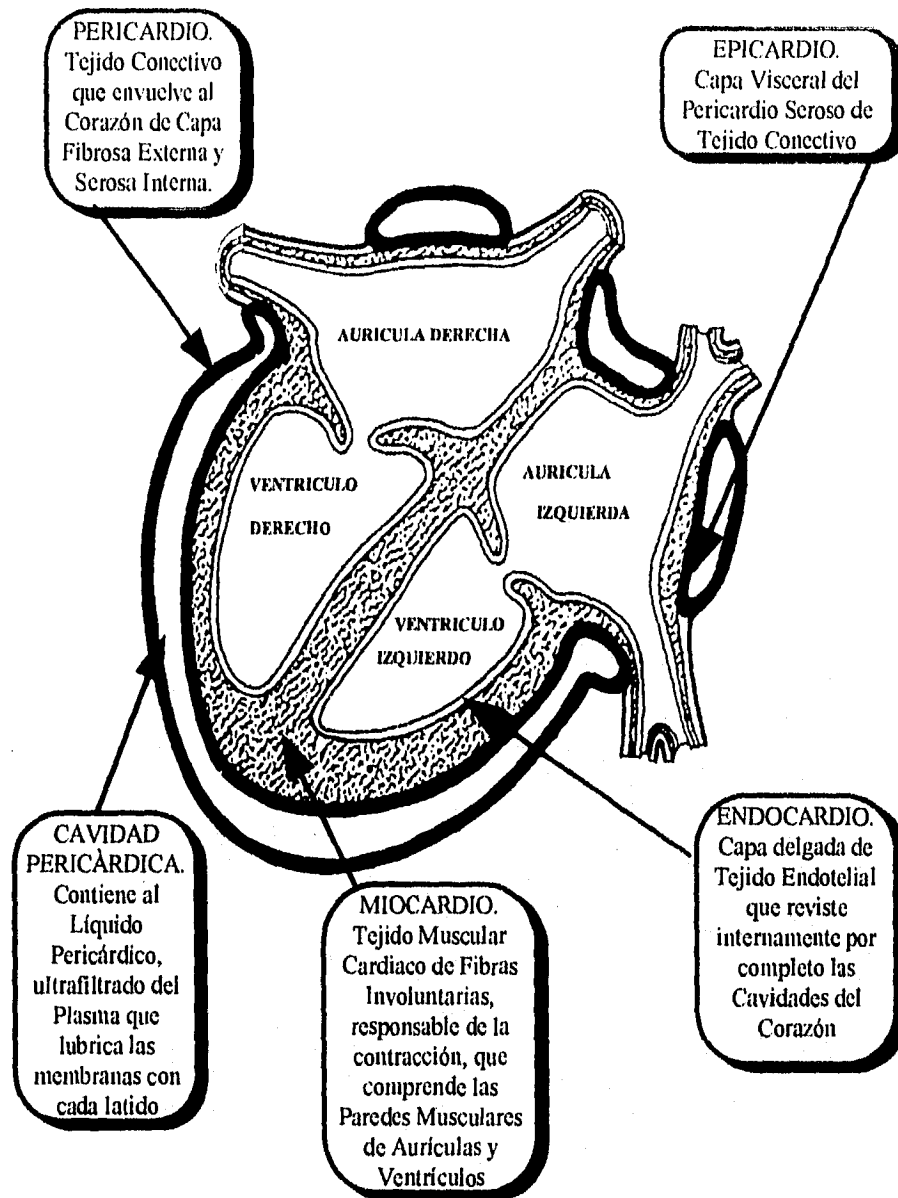


FIGURA 1: PARED Y CAVIDADES DEL CORAZÓN.

"Anatomía y Fisiología Humana." Jacob Francone L., 1982.

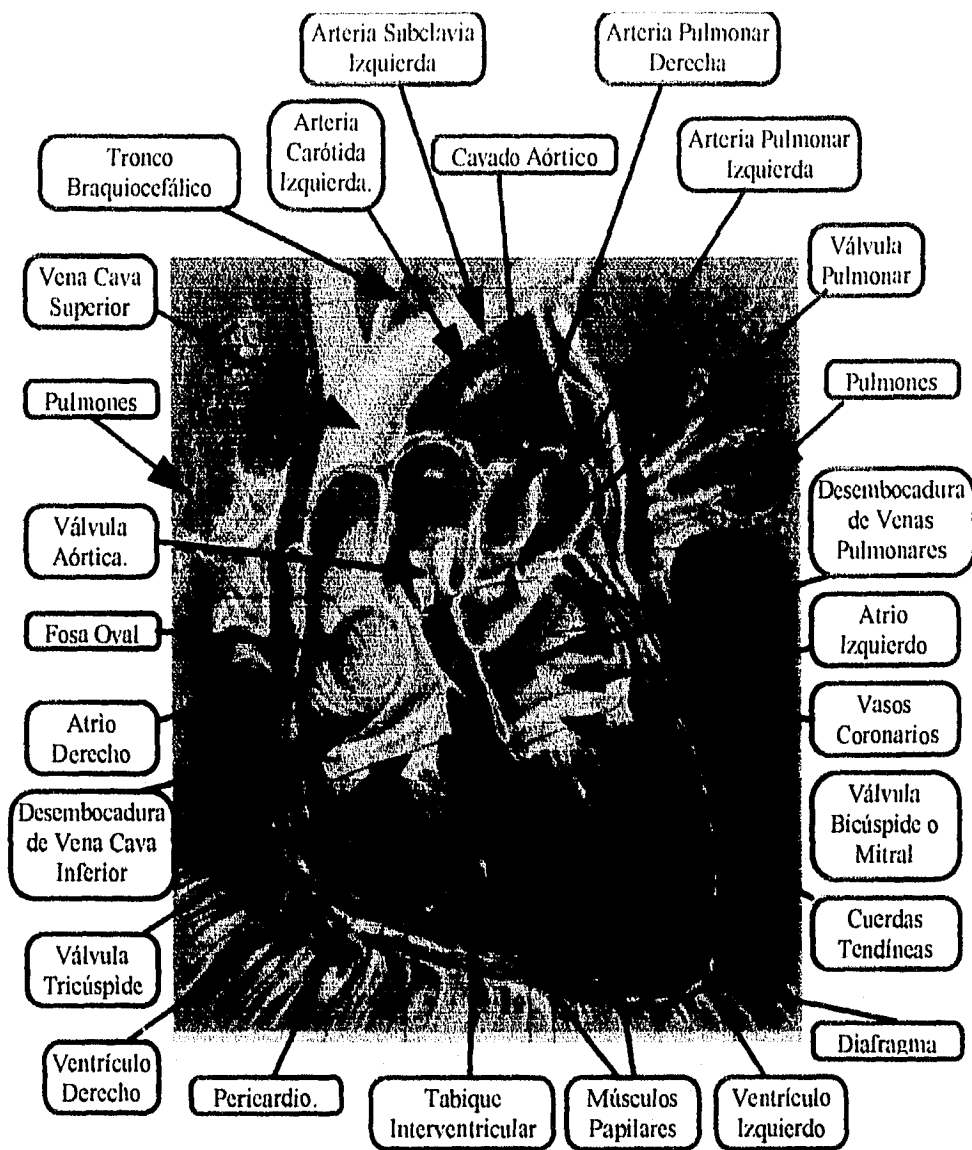


FIGURA 2: CORTE FRONTAL DEL CORAZÓN.
 "El Gran Libro de la Salud". Enciclopedia Médica Selecciones, 1971.

1.2. CIRCULACIÓN CORONARIA.

En 1628 William Harvey, en su tratado "motocordis", ya describe por vez primera la circulación continua del corazón, como se tiene en la Figura 3: Esquema de los Circuitos General y Pulmonar del Flujo Sanguíneo Cardiovascular⁴³, donde el hemicardio derecho bombea la sangre hacia los pulmones generando un intercambio de gases con el medio exterior, por la **Circulación Pulmonar**, mientras que el hemicardio izquierdo la bombea a través de todos los tejidos del cuerpo, por **Circulación General** o también llamada **Sistémica**. La eficacia de la Bomba Cardíaca depende de la correcta sucesión de fenómenos, de *excitación*, *contracción* y *relajación* que se produce de manera ordenada y coordinada partiendo en las aurículas y luego en los ventrículos en base al ciclo cardíaco.

La **circulación cardíaca ó coronaria**, consiste en el flujo sanguíneo que irriga al miocardio conformado por las **arterias coronaria izquierda y arteria coronaria derecha**¹⁰.

1.2.1.- CORONARIA IZQUIERDA.

La **arteria coronaria izquierda** se origina como una rama de la aorta ascendente, corre por debajo de la aurícula izquierda y se divide en: *Interventricular Anterior* y *Circunfleja* nutre básicamente todo el ventrículo izquierdo y los dos tercios anteriores del tabique interventricular. La *Rama Interventricular Anterior* brinda sangre oxigenada a las paredes de ambos ventrículos, mientras que la *Circunfleja* distribuye sangre oxigenada a las paredes del ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda. Se han llegado a encontrar en algunos individuos casos extraños donde la falta de la arteria coronaria izquierda, genera un agrandamiento

del corazón así como debilidad del mismo por disminución continua de aporte de oxígeno, confiriéndole la muerte a quien presenta este tipo de defecto a una edad temprana²⁹

1.2.2.- CORONARIA DERECHA.

También la **arteria coronaria derecha**, se origina por una rama de la aorta ascendente y corre por abajo de la aurícula derecha, como se tiene en la Figura 2: Corte Frontal del Corazón¹⁰. Se divide en *Ramas Interventricular Posterior y Marginal* e irriga principalmente el tejido específico del sistema de conducción como lo es el *Nódulo Sinusal*, el *Auriculoventricular* y parcialmente la *Rama Derecha del Haz de His*, por ende una obstrucción como lo es una *Oclusión Coronaria* derecha difícilmente provoca trastornos que lleven a la muerte, sólo dando lugar a las *Arritmias*^{10,11,4}

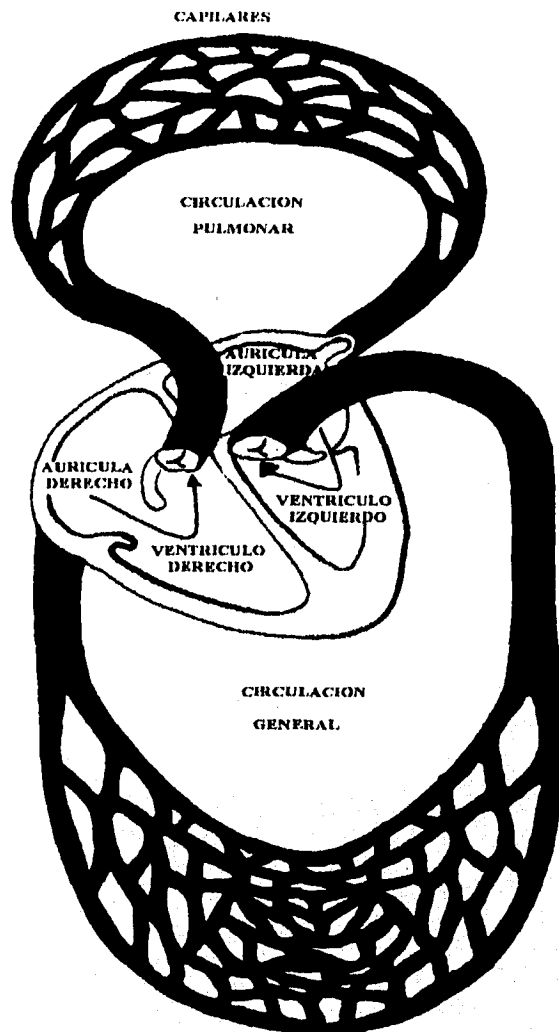


FIGURA 3: CIRCULACION GENERAL Y PULMONAR.
"Anatomía y Fisiología". Jacob Francone L., 1982.

1.3. MORFOLOGÍA

El Tejido Muscular en esencia se conforma por células de las cuales a pesar de las sofisticadas Investigaciones Morfológicas y Bioquímicas^{5, 4} es difícil determinar con precisión su gran diversidad de funciones. Para definir si la célula está en estado normal o se encuentra lesionada se requiere conocer la naturaleza del tejido. El tejido muscular está constituido por células alargadas altamente especializadas en la contracción. Por ello su citoplasma contiene proteínas contráctiles como la *actina* y la *miosina*, dispuestas en forma fibrilar y transforman la energía en energía mecánica mediante la degradación del ATP.

El **músculo cardíaco**, está formado por células musculares estriadas de contracción involuntaria, uninucleares que se anastomosan entre sí, formando una tupida red. La musculatura de las **aurículas** es delgada, compuesta por dos capas orientadas en ángulo recto una respecto a la otra. Por el contrario el músculo de los **ventrículos** es grueso, opaco y está formado por tres capas en forma de emparedado siendo la capa media de disposición circular^{23,87}.

Con el descubrimiento de estas disposiciones morfológicas ha sido posible determinar que la función de la fibra miocárdica parecida a la fibra muscular lisa aunque también con ella tiene grandes diferencias⁷⁸

En la Figura 4: Músculo Cardíaco⁸⁷, así como la Figura 5: Ultraestructura Celular ejemplifican mejor la estructura muscular cardíaca.

La fibra miocárdica cuenta con *propiedades fundamentales dentro de su fisiología*, las cuales se describen a continuación:

TABLA 1: PROPIEDADES DE LA FIBRA MIOCÁRDICA^{10, 40}.

AUTOMATISMO (Cronotrópica)	Impone la actividad rítmica del corazón, encontrándose principalmente en el marcapaso cardíaco.
CONDUCTIVIDAD (Dromotropismo)	Da la velocidad de propagación de los estímulos activadores originados en el nodosinusal o sinoauricular y es abolida por intoxicación, inflamación o anoxia.
EXCITACIÓN (Batmotropismo)	Intensidad de estímulos, para responder a influencias externas mecánicas, térmicas o químicas capaces de provocar la contracción.
CONTRACTIBILIDAD (Inotrópica)	Es consecuencia de los estímulos intrínsecos originados por el automatismo, efectuándose el deslizamiento de miofilamentos de uno sobre otro.
TONO	Está en función a la condición fisiológica del corazón. Está disminuido al quedar sangre residual después de la contracción y se tiene un tono elevado al bajar por completo la sangre durante la diástole.

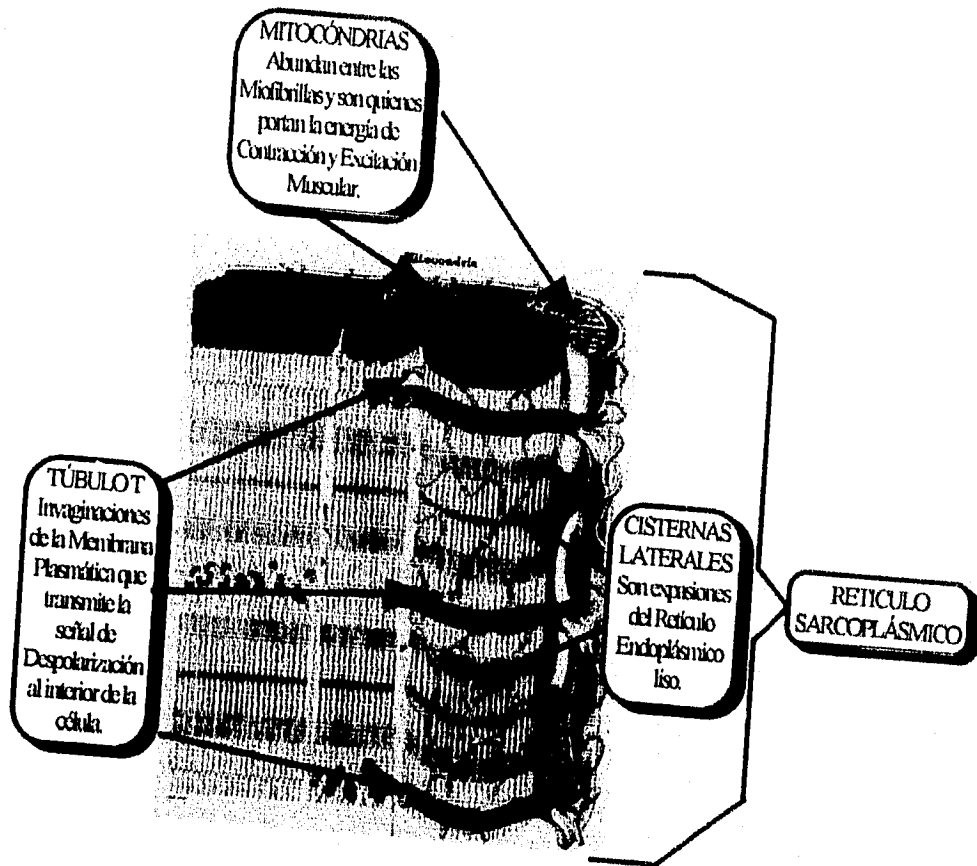


FIGURA 4: MUSCULO CARDIACO.
 "Color Atlas Histología". Stanley L., 1992.

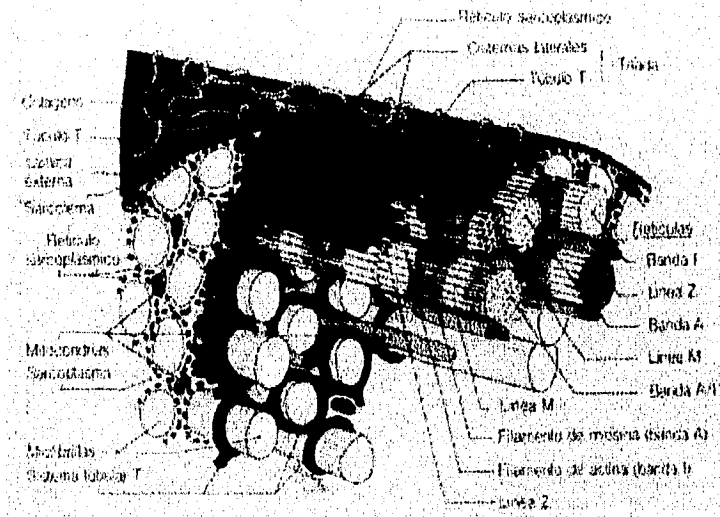


FIGURA 5: ULTRAESTRUCTURA CELULAR MUSCULAR
 "Color Atlas. Histología" Stanley L. 1992

2.- FISIOPATOLOGÍA CORONARIA.

2.1 FRECUENCIA PATOLÓGICA DEL INFARTO AL MIOCARDIO.

Los padecimientos cardiovasculares degenerativos constituyen un problema de salud pública de gran importancia ya que han sido causa de mortalidad precoz y de invalidez en época productiva de la vida. Este padecimiento es la causa principal de mortalidad en personas mayores de 35 años, más del 90% de esas muertes pueden atribuirse a aterosclerosis y otras formas de aterosclerosis e hipertensión. Se estima que el 15% de la población adulta Estadounidense tiene hipertensión y que la frecuencia más elevada se da entre los negros, sin embargo estudios más determinantes indican que puede afectar a niños con una frecuencia mayor a la que se pensaba^{31,95} en este sentido se han observado casos en niños y adolescentes con una circulación hiperdinámica que provoca un incremento en los niveles de grasa en el cuerpo así como la insulina y la presión sistólica lo que acarrea un alto riesgo cardiovascular que probablemente tiene una tendencia persistente en la edad adulta que se incrementa cuando se riges por el desarrollo de angina vascular ello implica fomentar desde temprana edad sistemas de prevención a riesgos cardiovasculares por medio del establecimiento de medidas de control de peso, ejercicio y una dieta prudente^{86, 95}.

La morbilidad y la mortalidad causadas por todas las formas de enfermedades cardiovasculares, especialmente en el adulto durante su edad productiva tiene gran impacto social sobre el individuo. La cardiopatía isquémica en los últimos años en México y la mortalidad por enfermedades del aparato cardiocirculatorio estuvieron en primer lugar desde 1979⁸⁶. La mortalidad por cardiopatía isquémica va proporcionalmente en aumento y ha comenzado a

incrementarse en México por los Estados del Norte de la República, este fenómeno ha sido lento y por ello aparentemente inadvertido en observaciones recientes sobre la mortalidad de 1950 a 1980 la tasa de letalidad por cardiopatía isquémica aumenta 40 veces es decir dicho padecimiento en México, va teniendo mayor auge como causa de muerte⁷⁸ solo en orden de frecuencia es la tercera causa de muerte en la población en general. A nivel mundial hasta 1986, la muerte por ataques isquémicos y enfermedades cardiovasculares eran la 3a. y 6a. causa de muerte respectivamente, donde ésta última ha ascendido a la 5a. causa de muerte²⁷. Estudios recientes han reportado que una mayor depresión en pacientes hospitalizados post-Infarto Miocárdico incrementa substancialmente el riesgo de muerte ya que suelen presentar una contracción vascular prematura lo que es compatible con lo sugerido por la literatura sobre el hecho de que el mecanismo arrítmico es el vínculo entre los factores de riesgo fisiológicos y la muerte cardíaca repentina⁸⁵.

En general la vida contemporánea ha fomentado ciertos hábitos de conducta, en forma muy particular en zonas urbanas, como lo es el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos, sodio, potasio proteínas entre otros que son benéficos en cantidades adecuadas⁷⁰ así como el querer realizar un mayor número de actividades en un período breve de tiempo lo que conduce a una constante estrés, mostrando una relación entre la posición Industrial y la frecuencia de cardiopatía coronaria⁴¹.

2.2.- INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO.

Clinicamente como panorama conceptual se tiene que la insuficiencia coronaria se refiere a la incapacidad del sistema coronario para mantener un adecuado aporte de sangre en relación con las demandas tisulares cardíacas., generándose trastornos en la contractibilidad (inotropismo), la conductibilidad (dromotropismo), el automatismo (cronotropismo) y la excitabilidad (batmotropismo),cuya expresión final es la *Ineficacia Cardíaca* que al prolongarse se traduce en "Angor Pectoris", (*Angina de Pecho*), termino acuñado en 1768 por Heberden¹⁰ el cual se caracteriza por una lesión del tejido muscular del miocardio debido a una insuficiencia aguda de la irrigación sanguínea causada por una oclusión de las coronarias⁵⁷, como consecuencia de dicha falta de irrigación se sufre de una carencia de oxígeno que transforma el padecimiento en *isquemia*, provocando la muerte de las células cardíacas conocido como *Necrosis* lo que a su vez genera una disminución minuto-cardíaco y elevación de la presión venosa. Algunos investigadores, consideran que el oxígeno libre de radicales., juega un papel importante en la destrucción del tejido, ya que debido a su inestabilidad tiende a ser muy reactivo y al interactuar con otras moléculas las hace igualmente inestables lo que conduce al daño celular dado que las partes de las células atacadas por el oxígeno libre de radicales son las proteínas enzimáticas, los neurotransmisores , los ácidos nucleicos y los fosfolípidos de las membranas plasmáticas²⁰. Clásicamente la *Insuficiencia de la Red Coronaria* se define en términos del *Equilibrio entre el Aporte y la Demanda de Oxígeno*.

La gravedad del infarto depende del grado de alteración en las funciones normales del aparato circulatorio. El comienzo puede ser súbito sin que haya

antecedentes de problemas, así como también el trastorno puede ser crónico, de larga duración, con pérdida creciente de la función del corazón a menudo llamada reserva cardíaca. Si el problema es mínimo y el corazón puede mantener la circulación al organismo se dice que la **Enfermedad es Benigna o Compensada**.

La Descompensación o Cardiopatía Aguda se presenta cuando el corazón no puede funcionar en forma adecuada y mantener la circulación sanguínea hacia los tejidos. La cardiopatía grave se denomina **Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC)**, que es el estado crónico o agudo que resulta cuando el corazón no es capaz de abastecer y satisfacer las demandas de oxígeno del cuerpo dada la insuficiencia circulatoria.

Basicamente hay dos tipos de **Hipertrofia Cardíaca** definidos que se producen en respuesta al estrés: la causada por *sobre carga de presión* la cual se produce comúnmente por una presión sanguínea elevada que aumenta la presión sistólica y diastólica en la aorta y por lo tanto eleva la presión sistólica ventricular izquierda y la que obedece a *sobre carga de volumen del corazón* en este caso el ventrículo izquierdo debe adaptarse al requerimiento de un volumen sistólico superior al normal como sucede con los atletas entrenados. debido a estar sometidos a un intenso programa de entrenamiento, les ocasiona modificaciones anatómicas y fisiológicas del músculo cardíaco como respuesta adaptativa al ejercicio vigoroso.^{10,62}

2.3. ETIOLOGÍA.

El padecimiento en cuestión ha sido considerado como pluricasual dado que son diversos los factores que se ven involucrados., siendo la causa más común la oclusión coronaria por *aterosclerosis* que disminuye la luz del vaso, facilitando la coagulación de la sangre que circula en las coronarias generándose *la trombosis* más sin embargo existen otras formas de oclusión como *espasmos coronarios* prolongados *émbolos coronarios* entre otros que se tienen en la Figura 6: que representa las Principales Causas de la Oclusión Coronaria¹⁹, no obstante se ha considerado que la lesión en las células endoteliales, probablemente producida por fuerzas mecánicas o químicas es la causa inicial de la enfermedad.

Generalmente se considera que la oclusión coronaria se debe a la formación de un trombo (coagulo sanguíneo), que bloquea el paso al flujo sanguíneo. Cuando ya existe la lesión el número de células musculares lisas aumenta rápidamente ya que emigran de la capa media a través de la lámina elástica interna dentro de la íntima y se multiplican.

En la mayoría de los casos el mecanismo de oclusión coronaria se debe a la aterosclerosis la cual estadísticamente es la causa principal de coronariopatía ^{27,79 88,87}. La aterosclerosis es un trastorno que afecta a las arterias musculares o de distribución como a las elásticas, en el que se depositan sustancias grasas como: colesterol, y triglicéridos en las paredes de las arterias lesionando el endotelio con ello los monocitos empiezan adherirse al endotelio interno liso de túnica interna de las arterias., posteriormente penetra entre las células endoteliales transformándose en macrófagos los cuales captan colesterol y lipoproteínas de baja densidad denominando a estas células espumosas⁸⁷, cuando la lesión avanza

las placas se calcifican. La Figura 7: que muestra a las Células Espumosas en una placa de Ateroma.

La hipercolesterolemia y el tabaquismo se les ha considerado como los precursores más importantes de la aterosclerosis, más sin embargo la Hipertensión Arterial Sistémica y la Aterosclerosis se catalogan como factores de riesgo independientes aunque reforzadores mutuos del daño vascular. La colesterolemia la hipertensión arterial sistémica y los fenómenos hemodinámicos ligados a ella, la función plaquetaria y los monocitos, macrófagos y la función endotelial, están unidos de manera indisoluble en la génesis de la aterosclerosis y etiopatológicamente constituyen un Tandem., es decir, la hipertensión arterial sistémica no produce aterosclerosis en ausencia de cierta concentración de colesterolemia, pero a la vez la sola hipercolesterolemia no es suficiente para causar aterosclerosis en ausencia de conflictos hemodinámicos. es decir que ambas constituyen un binomio imprescindible que junto con factores como; las plaquetas, los monocitos y la disfunción endotelial marchan cada uno como una fuerza independiente, pero, unidos en un proceso patogénico común.

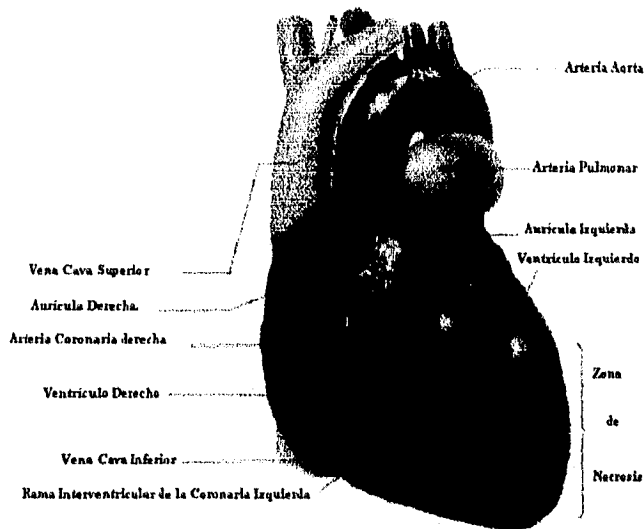
El colesterol acumulado y las células forman una lesión llamada *placa aterosclerótica o ateromatosa o placa fibrosa o fibroadiposa*^{78,87,16}.

La placa ateromatosa presenta una superficie rugosa que hace que las plaquetas liberen el factor de crecimiento derivado de plaquetas, hormona que favorece la proliferación de las fibras de musculatura lisa. Estas secreciones plaquetarias inducen a las células endoteliales a producir un factor relajante derivado del endotelio provocando que las fibras musculares lisas se contraigan generando un espasmo vascular lo cual causa una crisis isquémica transitoria. La

ausencia de los vasos linfáticos y vasa vasorum en la parte interna de la pared arterial dificulta la extracción de los depósitos extracelulares o productos de degradación por lo que material acumulado se calcifica endureciendo la placa dando como resultado debilitamiento de la pared arterial. La migración vascular de células musculares lisas (VSMCS), es la llave eventual de la patogénesis de algunas enfermedades vasculares. Se ha demostrado que por su parte la migración de células musculares lisas en respuesta al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), es suprimida cuando las células ilustran un aumento diferencial. La Calmodulina dependiente de la Quinasa II, es una enzima multifuncional fosforilaza de un gran número de células proteínicas como sucede con la actina y miosina, participando en la desensitización de los filamentos contráctiles de la activación por calcio y para su activación requiere de la VSMCS²⁸.

A continuación se muestran los posibles cambios que la hipertensión arterial sistémica induce en la pared vascular en base a Dzau²³

DAÑO FUNCIONAL	DAÑO ESTRUCTURAL
Disfunción endotelial	Denudación endotelial
Anormalidades membranales	Migración y proliferación de miocitos
Disfunción plaquetaria	Acumulación de glucosaminoglicanos
Mayor disfunción y depósito de lípidos	Hipertrofia de los miocitos vasculares
	Engrosamiento endotelial



TROMBO.
Obstrucción Fija
por un Coagulo.

ESPASMO.
Vasoconstricción

EMBOLO.
Transporte por
Torrente Sanguíneo
de un Coagulo.

**FIGURA 6: PRINCIPALES CAUSAS DE
OCLUSIÓN CORONARIA.**

“El Gran Libro de la Salud”. Enciclopedia Médica Selecciones. 1971

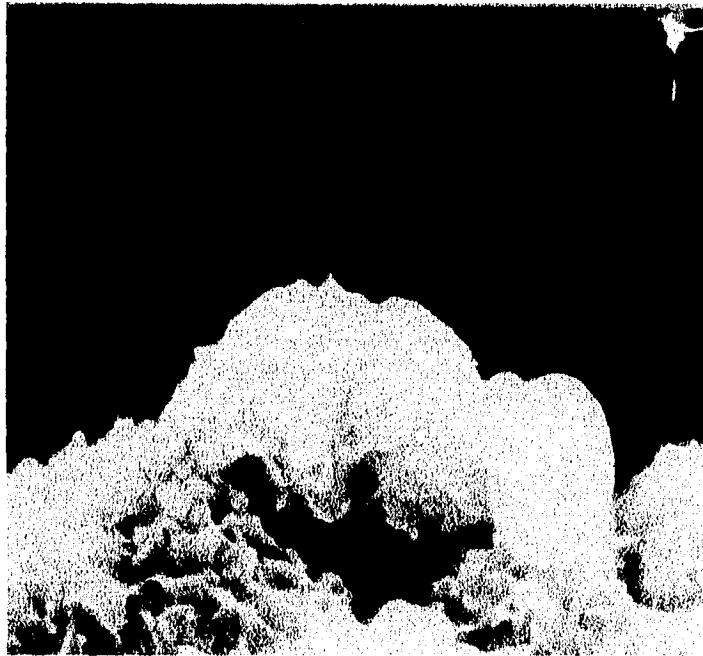


FIGURA 7: CELULA ESPUMOSA EN UNA PLACA DE ATEROMA.

"Asociación Mexicana para la prevención de la Aterosclerosis A.C."

Vol. 2 No. 9 Oct/Dic. 1990

2.3.1 FACTORES DE RIESGO

Entre los FACTORES DE RIESGO DE CARDIOPATIA ^{20, 85, 67, 95} se encuentran los siguientes:

FACTOR DE RIESGO	ESTIMACIÓN DE EFECTO
Concentración alta de Colesterol en Sangre	Daña el endotelio arterial y multiplica las células musculares lisas. Dañando por cada 1% de aumento de Colesterol sérico de 2 a 3%.
Presión Sanguínea Alta	Daña las células endoteliales en forma mecánica por cada aumento de 1mmHg de P. diastólica aumenta el riesgo de 2 a 3%.
Tabaquismo	Estimula la secreción de aldosterona adrenalina noradrenalina. El CO ₂ reduce el transporte de oxígeno, aumentando el riesgo en un 50 a un 70%
Obesidad	Con un peso mayor al 20% de su peso ideal aumenta el riesgo en 35 a 55%.
Falta de Ejercicio Regular	El ejercicio fortalece al músculo aumentando la eficacia, gasto cardíaco. Aumentando el riesgo en 45% en la vida sedentaria
Diabetes Mellitus	Aumenta el metabolismo de las grasas la colesterolemia surgiendo las placas ateroscleróticas, trombosis cardiopatía, neuropatía cardíaca.
Predisposición Genética	La existencia de defectos congénitos del sistema cardiovascular. Presentar antecedentes familiares que padezcan de dicha enfermedad
Sexo	En la mujer los estrógenos reducen el colesterol y en la menopausia aumenta el riesgo de infarto en 44%.
Edad	En hombres mayores de 40 y mujeres menopáusicas se incrementa, implicándose el estilo de vida de la persona
Concentración de Fibrinógeno	Favorece la formación de coágulos en la sangre
Hipertrofia Ventricular Izquierda	Contribuye a la hipertensión y a la obesidad

Cabe mencionar que los primeros cinco factores contribuyen a aumentar el esfuerzo cardíaco. La *hipertensión*, las *concentraciones alta de colesterol* y el *tabaquismo*, son los *principales factores de riesgo de dicho Padecimiento Coronario*.

El hábito del *tabaquismo* es mayor en el hombre que en la mujer y tiene una estimación de riesgo al padecimiento del 50 al 70% de los fumadores de más de cinco años comparados con los no fumadores²⁶.

En relación a los *niveles de colesterol sérico* se ha demostrado que la reducción del 1% de este elemento disminuye del 2 al 3% de enfermedad coronaria más sin embargo un incremento del 10% aumenta el 21% el riesgo de muerte por padecimiento coronario²⁶.

Tanto la *presión sistólica* como la *presión diastólica* contribuyen a la enfermedad cardiovascular más sin embargo diversos estudios han demostrado que una disminución de la presión diastólica en un promedio de 5 a 6 mmHg reduce la mortalidad en un 21% en base a una incidencia de paro cardíaco y en un 14% por incidencia de infarto al miocardio, a pesar de ser más frecuente en la mujer afecta en un 30% a los hombres de tercera edad²⁶. Diversos estudios han demostrado como existe una relación lineal entre la reducción de peso y la disminución en la presión arterial diastólica (PAD), y la presión arterial sistólica (PAS) en individuos prehipertensos e inclusive se ha confirmado que los hombres bajan de peso con mayor facilidad que la mujer²⁸.

En México existe un porcentaje elevado de *obesidad* lo que mantiene una proyección de problema en cuestión a la salud pública dado que es un factor de desarrollo importante para las enfermedades cardiovasculares teniéndose en este

sentido un promedio de 12 al 14% de hombres obesos de entre los 20 y 60 años de edad, mientras que del 21 al 23% de las mujeres entre los 15 y 60 años presentan dicha problemática de peso⁶⁷.

La *insulina plasmática* ha demostrado tener un papel múltiple y un rol importante en el sistema cardiovascular altas concentraciones han demostrado un incremento en la contractibilidad cardíaca e inclusive se ha considerado que en cuestión a los mecanismos fisiológicos incluyen la estimulación del sistema nervioso simpático resultado de un incremento en la noraepinefrina libre⁶⁵.

El riesgo de sufrir cardiopatías, en función a *la edad*, se marca un índice mayor en el hombre de 40 años y mujeres post-menopáusicas⁶⁵. Dado que estudios recientes indican un incremento de riesgo en personas jóvenes con un estilo de vida específico como lo es el constante stress y tensión lo que también ha reconocido que existe una relación con los factores emocionales en base al estilo de vida de cada sujeto.

En cuestión a la *Predisposición Genética* se tiene a todo aquel antecedente familiar de haber padecido dicha enfermedad, mas sin embargo también se incluyen los defectos congénitos del Sistema Cardiovascular., que son todos aquellos defectos que existen al nacimiento y que por lo general se presentan desde antes, siendo los más comunes: *el Conducto Arterioso Persistente, Defectos del Tabique, Tetralogía de Fallot, Coartación de la Aorta, y Estenosis*.

2.4.- ISQUEMIA DEL INFARTO.

El miocardio es un tejido aeróbico que no soporta la menor deuda de oxígeno dado que una vez suprimido el aporte de éste en unos cuantos segundos

se consume el ATP necesario sobre todo para los procesos del metabolismo de reposo y de actividad, para la contracción muscular y el sostenimiento de las funciones básicas de la célula^{28,94}. El metabolismo anaerobio es insuficiente para generar el ATP necesario de tal manera que en breve tiempo después del cese del suministro; el miocito comienza a sufrir las consecuencias bioquímicas, eléctricas, mecánicas e histopatológicas de la isquemia.

La oclusión coronaria genera la anemia del tejido que se traduce en *isquemia*, dada la *disminución del riego sanguíneo*. La irrigación de los tejidos depende de la relación entre el *flujo*, la *presión* y la *resistencia*, entendiéndose como *flujo* a la cantidad de sangre que pasa por la red coronaria en unidad de tiempo., la *presión* se define como la fuerza que soporta la pared arterial por unidad de área (cm^2), en tanto que la *resistencia* es la fuerza que se opone al paso de la sangre y está en función del tono de la musculatura vascular de pequeñas arterias, arteriolas, metarteriolas. En base a lo anterior se tiene que una elevación de la presión arterial aumenta el flujo coronario y una mayor resistencia lo disminuye.

El aumento de la presión arterial eleva el estrés y puede romper el equilibrio entre aporte y demanda de oxígeno, sobre todo cuando el flujo está limitado por Aterosclerosis Coronarias más sin embargo la Isquemia del Miocardio desencadena a menudo una explosiva reacción adrenérgica que entre otras cosas eleva en sujetos con sensibilidad vascular, la resistencia periférica y la presión arterial. Por su parte la angina produce un mecanismo presor siendo la hipertensión arterial sistémica uno de los factores hemodinámicos que determinan el tamaño de la zona de necrosis así como también se considera como el elemento desencadenante del infarto agudo al miocardio.

Al declararse la isquemia el fosfato energético (ATP), así como la creatinofosfato y los nucleótidos comienzan a disminuir, lo cual despierta la liberación local de catecolaminas estimulando a su vez el proceso anaerobio de glucólisis para generar el fosfato energético ya que la función fundamental del metabolismo miocárdico oxidativo consiste en mantener siempre una provisión suficiente de adenosintrifosfato (ATP) y creatinofosfato y al anularse los niveles del fosfato dado que una disminución altera la concentración intracelular del calcio. Los miocitos como todas las células cuentan con cationes como: Na^+ , K^+ , Ca^{++} y Mg^{++} que desempeñan un papel fisiológicamente de gran importancia y como se sabe el Ca^{++} está involucrado en el proceso de excitación-contracción muscular., por lo cual al mínimo desequilibrio en concentración intracelular se desencadena una disfunción del miocito ya que las células dañadas severamente suelen hipercontraerse y con ello permiten la liberación de proteínas citoplasmáticas y la entrada desmedida de Ca^{++} una sobre carga intracelular del calcio en las fibras miocárdicas genera un estallamiento de la membrana con pérdida de su volumen y aumento en la producción de radicales libres⁵⁰.

Otras alteraciones hemodinámicas que ocurren por la lesión isquémica está la invasión de el tejido por los leucocitos polimorfonucleares quienes lavan el tejido necrosado., ya en un proceso isquémico agudo, los miocitos pierden sus uniones intercalares y con ello la relación fibrilar inhibiendo la transmisión electromecánica de la fuerza contráctil más sin embargo existe la generación de tejido conectivo que sustituye al tejido necrosado con la finalidad de restablecer la integridad estructural del tejido cardíaco⁶⁵.

3.- MECANISMOS DE EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO .

3.1. EXPLORACIÓN MEDICA DE EVALUACIÓN Y DIAGNOSTICO.

La Técnica del chequeo que implica la detección y evaluación de la enfermedad o padecimiento ha sido de gran utilidad para el diagnostico en la Insuficiencia Coronaria dado que ésta genera diversos signos y síntomas de fácil detección.²⁰

En primera instancia cabe aclarar que *la insuficiencia coronaria*, clínicamente adopta dos formas: A).- **Angina de Pecho, (Angor Pectoris)**: donde predominan los síntomas dolorosos, debido a una desproporción entre el suministro o consumo de oxígeno pasajero, (ejercicio o espasmo).

TABLA 2: SÍNTOMAS EN LA ANGINA DE PECHO¹⁹.

SÍNTOMA	CARACTERÍSTICA
Dolor Premonitorio	Malestar en tórax semejante al de la indigestión
Dolor Súbito	Malestar intenso en la región cardíaca que se irradia al hombro y brazo izquierdo
Pulso Acelerado	Aumento en la palpitación de arterias subcutáneas
Sudoración Fría	Frialdad y palidez en la piel, debilidad y puede acompañarse de mareo, síncope, disnea, ortopnea.
Náuseas y deseo de orinar	Aparecen al final del ataque generando distensión abdominal

B).- **Infarto al Miocardio**: el trastorno es profundo ya que sufre una interrupción total de la corriente sanguínea.

TABLA 3.: SÍNTOMAS EN EL INFARTO MIOCARDICO¹⁰

SÍNTOMAS	CARACTERÍSTICA
Dolor de infarto	Dolor intenso a nivel de la región cardíaca acompañado de sensación de angustia y muerte., irradiándose al brazo izquierdo incluso llegando a la mano del mismo lado
Sincope	Pérdida súbita de la conciencia, debilidad.
Fiebre moderada	Alcanza valores de 37.8 - 39.4 ° C
Infarto sin dolor	Ocurre en infartos atípicos, apareciendo el dolor solamente al nivel del vientre, teniéndose que solo ocurre en el 5 al 15% de los casos., simulando una trombosis cerebral o choque sin causa aparente

Todas éstas evidencias son bien correlacionadas con los signos clínicos que en un momento determinado pueden brindar indicios del padecimiento del que se trata, tales manifestaciones o signos consisten principalmente en:

A).- Choque: Producido por una reducción del volumen sanguíneo o vasodilatación que aumenta la capacidad vascular., estableciéndose con una disminución de la presión y el retorno venosos así como disminución en el gasto cardíaco, ya que presenta un cuadro con presión arterial sistólica menor a 80mmHg, cianosis periférica, (tez grisácea), piel fría, confusión mental, sudoración disminución del gasto urinario además implica trastornos arrítmicos como la taquicardia

B).- Insuficiencia cardíaca congestiva: es el estado crónico de la insuficiencia coronaria cuyos síntomas son; fatiga, edema periférico y pulmonar congestivo.

C).-Fiebre Moderada: generalmente la temperatura corporal durante el choque suele elevarse a 37.8 - 39.4°C, en las 24 primeras horas y persiste de 3 a 7 días^{61, 32}.

Gracias a los avances Médicos ha sido posible caracterizar ciertas alteraciones que se presentan durante el Infarto miocárdico y que suelen ser de gran utilidad para diagnosticar dicha enfermedad. Algunas de estas alteraciones de diagnóstico cuya determinación es a nivel clínico por medio de un análisis sanguíneo suelen ser²⁹:

La cantidad de Colesterol Total en la sangre (HDL, LDL, VLDL), es un indicador frecuente como parámetro para el riesgo coronario. También hay una prevalencia de Hiperglucemia e Hiperazoemia transitoria ya que ocasionalmente hay un incremento de nitrógeno no proteico en la sangre. Las globulinas aumentadas principalmente la alfa-2 así como la proteína C30 reactiva positiva, la cual aumenta en el primer día después del Infarto (CKMM= 10, CKMB=80, CKBB=0), Glucosuria, Acetonuria.

Como diagnóstico vigilante de los trastornos cardiacos estan los estudios sobre las enzimas séricas, ya que como respuesta al daño muscular éstas son liberadas, las cuales se indican a continuación:

TABLA 4: ENZIMAS SERIAS

ENZIMA SÉRICA	CARACTERÍSTICA
Creatina Fosfocinasa (CPK)	Mujeres: 30 - 135 U/l Hombres: 55 - 170 U/l
Transaminasa Glutámico Oxalacético Sérico (SGOT)	Normal: 5 - 40 U/l aumenta al máximo al 3er. día después del infarto.
Deshidrogenasa Láctica(DHL)	Normal: 71 - 207 U/l aumenta al máximo al 5o. día después del infarto

El Dolor tanto para la Angina de Pecho como para el Infarto Miocardico, son característicos por lo cual se presenta una esquematización en la Figura 8: de la Localización e Irradiación del Dolor más significativo en dichos padecimientos.

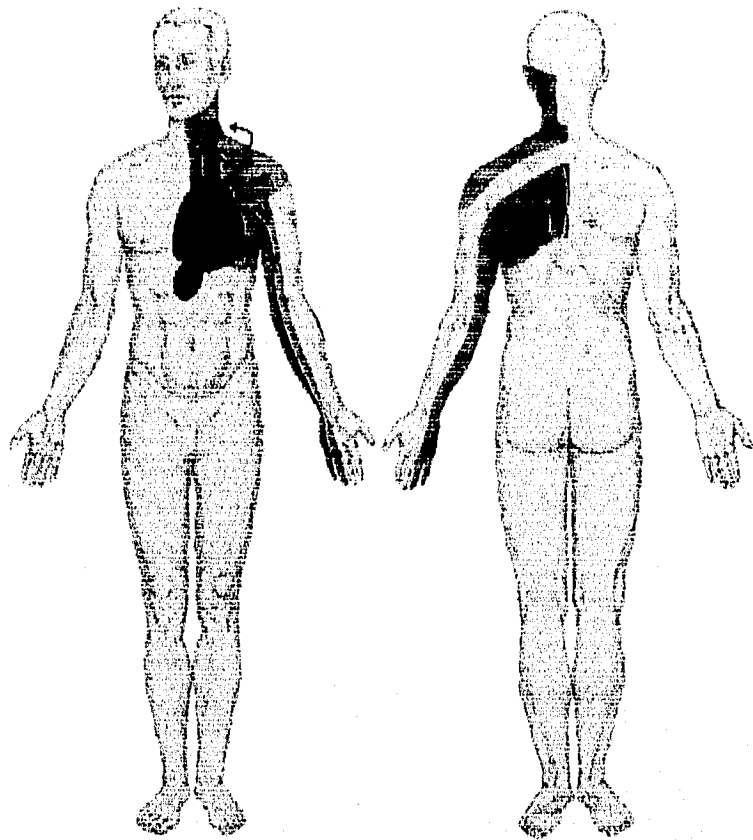


FIGURA 8: LOCALIZACIÓN E IRRADIACIÓN DEL DOLOR.
"El Gran Libro de la Salud". Enciclopedia Médica Selecciones., 1971.

3.1.1.- ELECTROFISIOLOGÍA EN EL INFARTO Y CICLO CARDIACO.

El *Electrocardiograma* (ECG), es la prueba médica de gran importancia para la evaluación de la función cardíaca, el cual está basado en la actividad eléctrica de la célula del músculo cardíaco y en esencia es quien se encarga de estudiar la propagación de la energía eléctrica producida por las fibras miocárdicas.

El *Electrocardiógrafo*, es un equipo muy sensible que recoge las diferencias del potencial eléctrico y las *registra gráficamente* en el *electrocardiograma*, el valor diagnóstico se presenta mediante la interpretación de esta gráfica detectando cualquier alteración en el ritmo cardíaco y los patrones de conducción si existe algún trastorno muscular por mala irrigación, también como parte del seguimiento de recuperación después de un ataque cardíaco, para vigilar la actividad y los efectos colaterales de ciertos fármacos, revisar el funcionamiento de los marcapasos artificiales y valorar el estado del corazón antes de la cirugía. El ECG, también puede ser parte de un examen de rutina para los individuos de más de 40 años.

TABLA 6 : TIPOS DE ELECTROCARDIOGRAMA PARA EL DIAGNOSTICO CLÍNICO²⁹

ELECTROCARDIOGRAMA	CARACTERÍSTICA
REPOSO	Es un registro típico en el que existen tres ondas claramente reconocibles que acompañan a cada ciclo cardíaco.
ESTRES	Evaluación de la capacidad de las coronarias para satisfacer la necesidad creciente del corazón en la demanda de oxígeno durante el ejercicio físico, mediante los cambios en la deflexión de la onda.
AMBULATORIO	Es un monitoreo del individuo durante sus actividades diarias mediante un monitor Holter.

En la Figura 9: Expresión Gráfica del Electrocardiograma y Ciclocardiaco, es posible observar los cambios eléctricos de la célula (miocito), que acompañan al ciclo cardíaco detectando como en el musculo cardíaco, el nodo sinusal es entre las estructuras el tipo marcapaso, lo que ha desarrollado al máximo la capacidad de autorritmicidad. Las fibras o red del Has de Purkinje, son especialmente aptas para la conducción rápida de los impulsos. El impulso cardíaco se origina en el sistema de conducción que es; el nodo senoauricular o marcapaso (AU), las vías auriculares y el nodo auriculoventricular, propagándolo al miocardio en el orden apropiado del ciclo cardíaco ^{19,29,36}

La localización y determinación electrocardiográfica del Infarto al Miocardio, se caracteriza por presentar alteraciones como lo es la lesión subepicárdica con elevación del segmento S-T, aparición de la onda Q anormal indicativo de zona de necrosis y la presencia de la isquemia con la inversión simétrica de la onda T. Así mismo otros Estudios han demostrado que el complejo QRS, disminuye o se ve inhibido moderadamente y en forma sensitiva y específica en pacientes con cardiopatía isquémica en estado de reposo, así como en pacientes susceptibles de sufrir enfermedades coronarias; hipertrofia ventricular entre otras y en pacientes con padecimientos en menor grado aún suelen presentar la onda Q anormal, también el bloqueo en la conducción es posible detectarlo gráficamente. Estas anomalías se representan en la Figura 10: Electrocardiograma del Infarto ^{12,37,75,30,81}

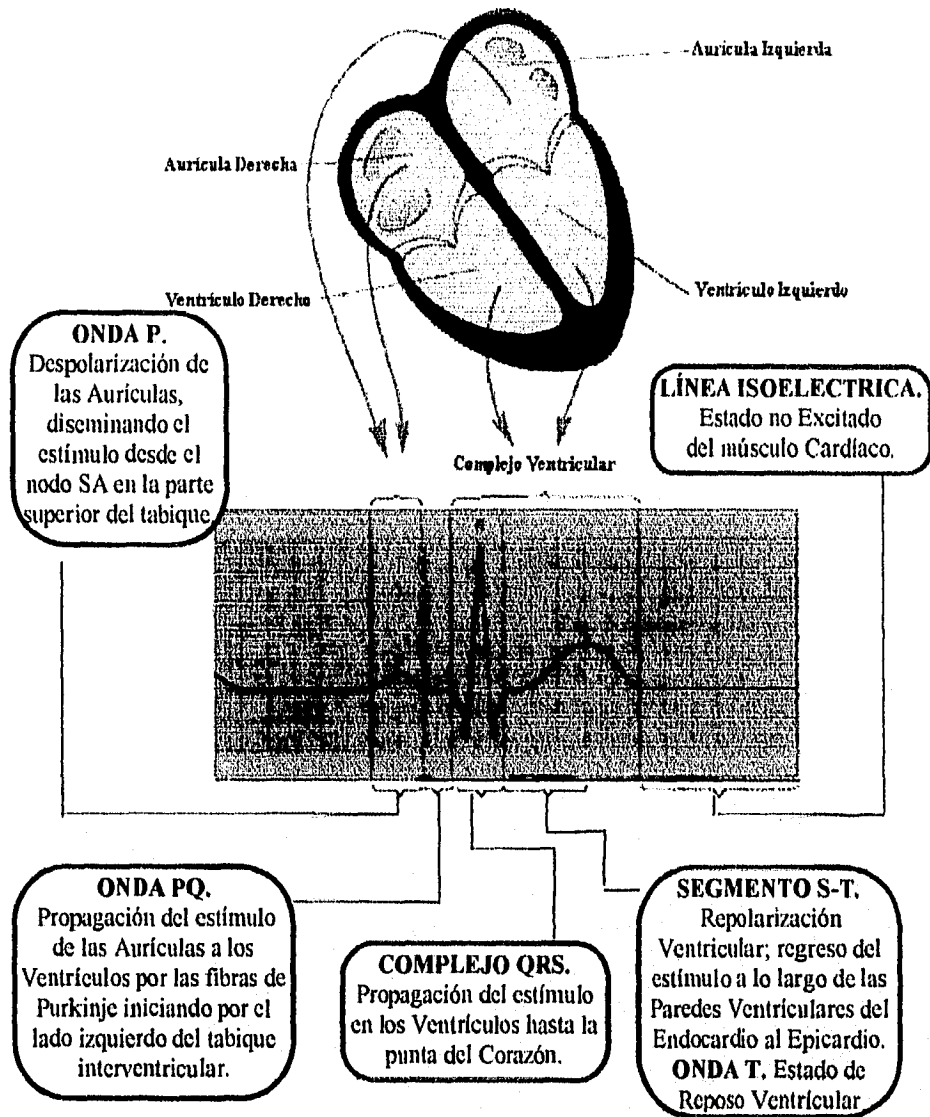
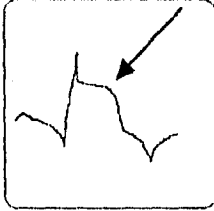
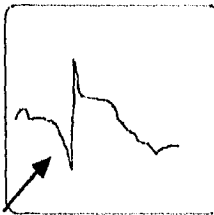


FIGURA 9: EXPRESIÓN GRÁFICA DEL ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL Y CICLOCARDÍACO.
 "El Gran Libro de la Salud", Enciclopedia Selecciones. 1971

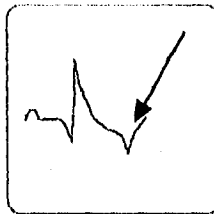
FIGURA 10: ELECTROCARDIOGRAMA DEL INFARTO



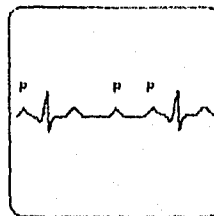
LESIÓN EPICARDICA, ELEVACIÓN DE SEGMENTO ST.



SINTOMA DE NECROSIS, ONDA Q.



APARICIÓN DE ISQUEMIA, INVERSIÓN SIMÉTRICA DE LA ONDA T.



BLOQUEO EN LA CONDUCCIÓN.

4.- FARMACOTERAPIA DEL INFARTO AL MIOCARDIO.

4.1- TERAPÉUTICAS COMUNES

Con el objetivo de disminuir el tamaño del infarto se ha desarrollado la investigación de una amplia gama de agentes protectores para generar un tratamiento integral eficiente que reduzca la morbilidad cardiovascular, mejorar la esperanza de vida y optimizar la calidad de ésta.

Diversos agentes farmacológicos han sido estudiados^{53,22,59,13,48}, fármacos cardioactivos que retardan las lesiones provocadas por la anoxia de la compleja patología de la angina de pecho, actuando a diferentes niveles tal como sucede con los nitratos, calcio-antagonistas, β -bloqueadores antianginoso entre otros e inclusive, investigadores Holandeses han encontrado que los flavonoides antioxidantes presentes en algunas frutas y vegetales pueden inhibir la aterosclerosis al reducir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y por ende disminuir el riesgo de cardiopatía isquémica^{3,38}.

La farmacoterapia en el hombre existe gracias al fenómeno de frente de onda que hace posible intervenir farmacológicamente al miocardio durante la necrosis⁶³ y se hace por etapas con un profundo conocimiento del paciente y el medicamento teniéndose como objetivo principal, la reducción absoluta del tamaño del infarto restaurando el flujo sanguíneo. Todo ello justifica la búsqueda de nuevas prácticas para retrasar el proceso del infarto en modelos animales que sean extrapolables al hombre a tal grado de ser posible su empleo en la clínica con la mayor seguridad posible.

TABLA 6. FÁRMACOS AUXILIARES EN LA PROTECCIÓN
CONTRA EL INFARTO CARDÍACO¹³

GRUPO	FÁRMACO TIPO
NITRATOS	Nitroglicerina Nitroprusiato de sólido.
BLOQUEADORES DEL CANAL LENTO DE CALCIO	Nifedipina Verapamil Diltiazem Nitrendipina Nisoldipina
BLOQUEADORES β -ADRENÉRGICOS	Propranolol Atenolol Metoprolol Practolol Timolol
ESTEROIDES	Hidrocortisona Metilprednisolona
ANTINFLAMATORIO DEL TIPO NO ESTEROIDE	Aspirina Dipiridamol Ibuprofeno Indometacina Piroxicam
AGENTES TROMBOLÍTICOS	Estreptoquinasa Uroquinasa Activadores del Plasmonógeno Tisular
ENZIMAS	Hialuronidasa
AGENTES ATRAPADORES DE RADICALES LIBRES	Alopurinol Catalasa Manitol Superoxido de Dismutasa

4.2.- CALCIO ANTAGONISTAS. (NIFEDIPINA).

Los primeros calcio-antagonistas fueron caracterizados como vasodilatadores coronarios y por ello se introdujeron inicialmente para el tratamiento de la angina de pecho,^{88,63,22,73,21} sin embargo el desarrollo de investigaciones realizadas ya desde 1960 por Fleckstein han mostrado tener un crecimiento importante en el tratamiento de algunas otras enfermedades cardiovasculares^{88,17,98,59,48} convirtiéndose en los medicamentos más comúnmente

prescritos para problemas de esta índole como; insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica e inclusive se han convertido en agentes antihipertensivos de primera línea ya que han logrado generar una resistencia vascular del glomérulo disminuyendo la presión arterial proporcionalmente teniéndose una mejor respuesta en pacientes de edad avanzada⁶⁷. También se les han encontrado propiedades de inhibición del desarrollo de la aterosclerosis suprimiendo el daño endotelial de las células vasculares al disminuir la formación de ateromas^{68, 64, 54, 9},³⁵

Se sabe que el calcio es un mediador para la liberación de la insulina, sin embargo, los antagonistas del calcio aumentan el flujo sanguíneo pancreático y así, no se altera la insulina circulante además de no provocar cambios en el perfil de los lípidos³. de esta manera cada vez hay más evidencias de su utilidad en varios trastornos cardiovasculares relacionados como sucede en el tratamiento de arritmias supraventriculares siendo significativamente beneficioso solo en casos de fibrilación ventricular ya que los calcio antagonistas que han mostrado tener una influencia mayor por el músculo liso vascular como lo es la Nifedipina (dihidropiridina),^{17, 55}, cuya estructura se muestra en la Figura:11, son menos efectivos como agentes antiarrítmicos., dado que esta no ejerce efecto sobre la conducción cardíaca^{17, 54, 9, 35, 44, 52}. En este sentido cabe mencionar que existen estudios, que indican que la Nifedipina ha llegado a no dar resultados convincentes, encontrándose efectos contrarios al deseado²⁴, sin embargo aún se continúa sugiriéndola como eficiente en el tratamiento del infarto agudo al miocardio por mostrar mantener una disminución en el tamaño del infarto, dada su potencia vasodilatadora y por ello es uno de los agentes dihidropiridínicos cuyas

principales áreas de aplicación han sido en el tratamiento de angina de pecho, isquemia cardiaca e hipertensión ^{78, 53, 22 18, 59}, también es utilizado como agente de descarga en pacientes con falla ventricular izquierda para reducir la presión y resistencia arterial en pacientes con hipertensión pulmonar¹⁷.

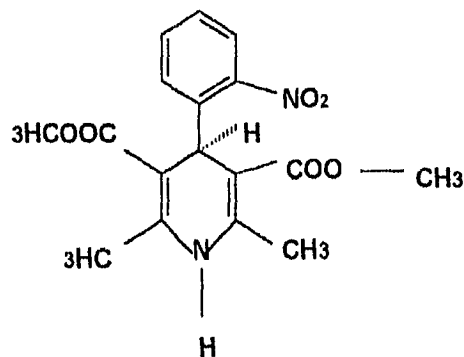
Diversos ensayos experimentales han demostrado que tiene efectos inotrópicos negativos (disminución de la contractilidad) con potencia decreciente efecto que se ve al utilizarla concomitantemente con los β -bloqueadores. También es posible que desarrolle una circulación colateral satisfactoria especialmente en el endocardio, así como el prevenir la aparición del dolor por el esfuerzo y las alteraciones electrocardiográficas de la isquemia en que disminuye el desnivel del segmento negativo ST producido por el ejercicio ^{84,55}. Presumiblemente su acción principal es el disminuir el tamaño del infarto por inversión de espasmos coronarios mejorando el flujo sanguíneo y reduciendo la demanda de oxígeno protegiendo así a las células isquémicas⁵³ de esta manera tiene acciones importantes para el tratamiento de la angina incluyendo efectos sobre el músculo liso vascular protegiendo el tejido durante la isquemia ⁸⁴, factores que pueden preservar los almacenes de energía de los miocitos.

La Nifedipina ^{69,80,73} es un agente dihidropiridínico uno de los tres grupos de mayor importancia dentro de los calcio antagonistas llamados así dado que tienen cierta influencia en los compartimentos de calcio durante la isquemia. Se sabe que el ion calcio funciona como mensajero intracelular en algunas funciones celulares, desempeña un papel fundamental en el acoplamiento Excitación-Contracción del músculo cardíaco y del músculo arterial²¹ tal como se tiene en el FIGURA 12: Regulación de la actividad Contráctil del Músculo Liso Vascular

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

Uno de los transportes del calcio en el miocardio y musculo liso vascular es el canal dependiente del voltaje, los canales de calcio dependientes de voltaje son los sitios de acción de las sustancias antagonistas también son capaces de unirse con receptores adrenérgicos , explicándose algunos de sus efectos por este mecanismo. Las corrientes intracelulares de calcio que dependen del canal operado por voltaje se agrupan en cuatro tipos⁵⁰ y la Corriente de larga duración de apertura, tipo-L, es característica del musculo cardiaco., interviene en el acoplamiento de la excitación-contracción y es quien permite el paso del calcio extracelular al citosol, siendo sensible a los calcioantagonistas donde estos cierran la puerta Inhibiendo la entras del ion calcio evitando la contracción muscular.,

mientras que el canal receptor-operador es activado por los α -agonistas, (norepinefrina, angiotensina), al abrirse este canal el calcio extracelular entra²¹. El Transporte de calcio que depende del intercambio sodio-potasio²⁴, es el mecanismo de excreción de calcio del miocito. La membrana cardíaca contiene una bomba de calcio trifosfato de adenosina ATP-dependiente, que une directamente la liberación de energía química del ATP al transporte activo de calcio²¹. Todos los antagonistas del calcio dilatan las arterias y tienen cierto grado de selectividad para las distintas regiones del organismo en que van a ejercer su efecto principal. En el músculo cardíaco, el mecanismo de acción de los calcioantagonistas, involucra la interferencia de los sitios intracelulares de almacenamiento del calcio, por tanto en el músculo liso vascular actúan bloqueando la entrada de calcio del espacio extracelular hacia el interior de la célula., ambos efectos son generados por la Interacción de los calcioantagonistas con los sitios específicos celulares de unión ubicados en los canales del calcio, disminuyendo de esta manera la concentración del calcio impidiendo la generación de ciertos procesos celulares^{21,14}.



NIFEDIPINA

(1,4-Dihidro-2,6-dimetil-4-(O-Nitrofenil)-piridina-3,5-Dicarboxilato de Dimetilo).

FIGURA 11: ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA NIFEDIPINA.

Es un fármaco de origen sintético del grupo de las dihidropiridinas conocido desde 1882 por Hantzsch^{17,55}, cuya estructura química posee un grupo nitrógeno no reactivo. Exhibe una farmacocinética favorable; después de su administración llega absorberse más del 90%, mostrando altas concentraciones en el plasma después de los 20 a 40 minutos y es eliminada por vía renal en un 70 a 80%. Presenta un tiempo de vida media de 8-12 horas, con una dosis máxima de 160 mg/ día. Los efectos adversos incluyen; dolor de cabeza, mareos, fiebre entre otros de carácter moderado ya que en ningún caso se ha suspendido la terapia^{69,90,73}.

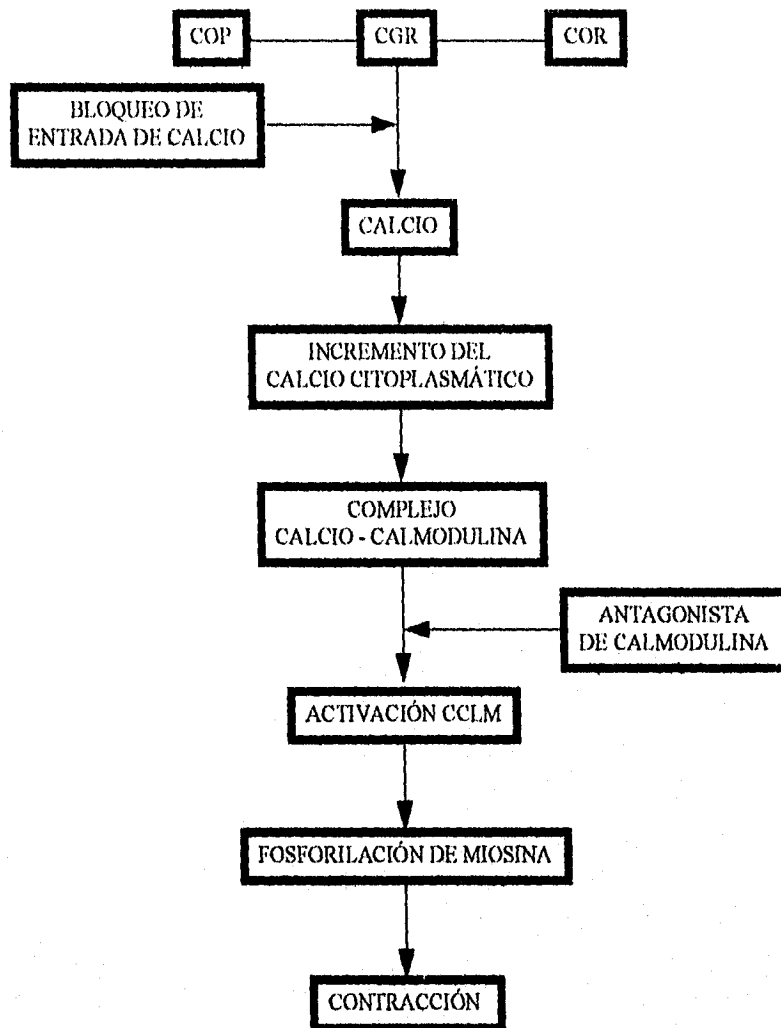


FIGURA 12: REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD CONTRÁCTIL DEL MÚSCULO LISO VASCULAR DEPENDIENTE DE CALCIO.

4.3.- LOS BLOQUEADORES β -ADRENÉRGICOS. (PROPRANOLOL).

Son fármacos de origen sintético conocidos ya desde 1958^{44, 37} y en base a diversos estudios realizados^{32, 64 66 69 33 47} se les ha encontrado un efecto cardioprotector así como el hecho de que químicamente varían en sus propiedades de uno a otro en relación a si tiene o no Acción Simapáticomimética Intrínseca, si es cardioselectivo o no, en si son hidrosolubles o liposolubles o si son levógiros, dextrógiros o racémicos como se presentan en la Tabla: 7 que se muestra a continuación^{3,1, 97}.

TABLA 7: CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LOS PRINCIPALES BLOQUEADORES BETA-ADRENÉRGICOS.³

FÁRMACO PROTOTIPO	CARACTERÍSTICAS
Propranolol Timolol	NO CARDIOSELECTIVO SIN I.S.A LIPOSOLUBLE.
Metroprolol	CARDIOSELECTIVO SIN I.S.A. LIPOSOLUBLE
Nadolol	NO CARDIOSELECTIVO SIN I.S.A HIDROSOLUBLE.
Atenolol	CARDIOSELECTIVO SIN I.S.A. HIDROSOLUBLE
Pindolol Oxprenolol	NO CARDIOSELECTIVO CON I.S.A. LIPOSOLUBLE
Penbutolol	NO CARDIOSELECTIVO SIN I.S.A. ISÓMERO ACTIVO PURO LEVÓGIRO
Labetalol	NO CARDIOSELECTIVO CON ACCIÓN BLOQUEADORA α

ISA: Acción Simpaticomimética intrínseca.

En esencia son fármacos que antagonizan en forma competitiva las respuestas a las catecolaminas mediadoras por receptores beta y dado los estudios realizados ya desde hace 20 años^{44,7, 45, 37, 53 2} tienen varios usos en el tratamiento rutinario a largo plazo: en angina de pecho, arritmias cardiacas siendo una buena alternativa para los casos de taquicardia ligera o en casos donde no se

presenta la bradicardia en caso contrario se tienen buenos resultados seleccionando un beta-bloqueador de actividad agonista parcial dada su actividad simpaticomimético^{42,84,34} e hipertensión arterial moderada especialmente en jóvenes y en especial en hipertensión hiperkinética han demostrado eficacia en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica^{83,32,66}. Su empleo en estos padecimientos es debido al beneficio terapéutico que guarda proporción directa con el bloqueo de receptores beta en el miocardio^{2,37, 63}.

Los efectos cardioprotectores se deben a su acción antiadrenérgica; reducción del trabajo cardíaco, como se presentan en la Figura:13 Efecto Cardioprotector Generado por los Beta-Bloqueadores., disminución de la agregación plaquetaria (como sucede con el **Propranolol**), redistribución del flujo coronario hacia las zonas más necesitadas y mejoría del metabolismo anaerobio. A pesar de esto los bloqueadores beta, tienen efectos metabólicos nocivos teóricamente aterogénicos, estos efectos colaterales se ven influenciados por las características que se presentan en la Tabla: 7³. Algunos mecanismos de los efectos adversos que producen los bloqueadores no selectivos que se han encontrado en relación a los lípidos y glucosa³⁹ se presentan en el Cuadro: 8. Los beta-bloqueadores selectivos provocan aumento de los triglicéridos y disminución de las HDL., por lo cual son menos contraindicados en diabéticos. Los que tienen una acción simpaticomimética intrínseca, se emplean en pacientes con depresión miocárdica o con tendencia a la bradicardia, los hidrosolubles dada su nula penetración en placenta y cerebro son empleados con mayor margen de seguridad en los casos de embarazos o en pacientes con efectos colaterales como el insomnio⁵⁸.

CUADRO 8: MECANISMOS PROPUESTOS PARA LA INTOLERANCIA A LA
GLUCOSA INDUCIDA POR LOS BLOQUEADORES BETA.^{3,39}

- A).- Inhibición de la Secreción de Insulina.
- B).- Aumento en la Glucogenólisis Hepática.
- C).- Disminución de la Sensibilidad periférica a la Insulina.
- D).- Inhibición de la utilización periférica de Glucosa.
- E).- Aumento de la Concentración de Hormona de Crecimiento.

Como características generales, su mecanismo de acción en cuanto a la hipertensión es contrarrestar casi todos los efectos cronotrópicos e inotrópicos de las aminas simpaticomiméticas o de la estimulación nerviosa simpática del corazón, excepto la vasoconstricción,⁴⁷ reduce la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del miocardio y su demanda de oxígeno algunos beta- bloqueadores disminuyen las concentraciones plasmáticas de renina,⁸ teniéndose a este como el mecanismo para su efecto antihipertensor. También se sabe que actúa sobre el centro vasomotor bulbar, evitando la liberación de neurotransmisores y poseen acción de ajuste de los barorreceptores además de disminuir el volumen plasmático^{87,3,37}.

El fármaco prototipo de esta clase de compuestos es el **Propranolol**, el cual fue introducido ya en la clínica en 1964, cuya estructura se presentan en la Figura:14⁴⁴.

Las características estructurales como lo es el centro asimétrico en la molécula, le confiere propiedades particulares según estudios realizados para determinar su distribución en el organismo¹, encontrándose que, el isómero-*l*, es el único que

tiene actividad bloqueadora beta y que, en sujetos obesos su distribución es menor que en los normales., por su parte Poirier (1990), indica que la actividad del propranolol puede inducir a la vasoconstricción y con ello la inhibición de la distribución del propranolol en el tejido adiposo. En general el efecto es diferente en cada individuo ya que está en función a las condiciones genéticas y fisiológicas en las que se encuentre el hígado de cada sujeto^{1,63}.

Dado que el Propranolol, es capaz de bloquear tanto los receptores β_1 , como los receptores β_2 , al bloquear el β_2 a nivel del musculo bronquial puede generar broncoconstricción lo cual contribuye a efectos adversos en la terapéutica en sujetos con enfermedades pulmonares o asmáticos, también puede provocar depresión miocárdica que conduce a insuficiencia cardíaca, letargia, sueño a nivel del sistema nervios central. Los efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos no mejoran el flujo sanguíneo en el miocárdio causando hipotensión o bradicardia, así como su brusca interrupción durante el tratamiento a sujetos post-Infarto se ha acompañado de la reaparición de la angina de pecho o la muerte., sin embargo un análisis de seguimiento terapéutico realizado a sujetos post-infartados determino que la etiología de dichos efectos colaterales es muy diversa aunque el tipo de terapia utilizada es fundamental ya que el rango de peligro de un fármaco a otro es significativamente diferente, no obstante un buen conocimiento del paciente y la farmacocinética del medicamento son quienes determinan el éxito en la reducción del infarto²⁵.

Este agente lipofílico también ha demostrado tener resultados eficientes en arritmias paroxísticas supraventriculares^{32,34,44}, siendo clasificado como un antiarrítmico de clase II, por Vaughan Williams en 1978,⁷² basándose en las

propiedades electrocardiográficas dominantes ya que se ha demostrado que no convierte el aleteo auricular crónico y la fibrilación en ritmo sinusal, pero ayuda a controlar la frecuencia ventricular, alterando las propiedades electrocardiográficas, alterando la conducción a nivel de la vía A-V Nodal, disminuyendo la capacidad de respuesta de His de Purkinje, aumentando el intervalo A-H sin alterar la conducción de la región H-V. Además el isómero-d, ejerce propiedades electrocardiográficas similares a la de la quinidina sobre el potencial de acción de la membrana auricular denominándole estabilizante de membrana, propiedad que explica su eficacia contra arritmias. En general los cambios electrocardiográficos observables suelen ser; aumento del intervalo P-R, así como el complejo QRS a dosis altas y el intervalo Q-T suele acortarse. Por otra parte numerosos estudios han demostrado que el Propranolol tiene un efecto benéfico en la isquemia aguda³², por una elevación epicárdica de la elevación del segmento ST en la zona isquémica, reducción de la creatin-fosfoquinasa del tejido miocárdico, reducción de necrosis celular en el musculo papilar.

Los efectos hemodinámicos del propranolol se resumen en el Cuadro 9,⁷² que demuestran como puede reducir el consumo de oxígeno y con ello tener actividad antianginosa. Entre otras acciones cardioprotectoras se han observado, el efecto cronotrópico negativo durante el ejercicio².

CUADRO 9: EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL PROPRANOLOL.⁷²

Disminución de la Frecuencia Cardíaca en Reposo
Disminución de la Contractilidad del miocárdio
Disminución del Volúmen sistólico
Disminución del Desarrollo de la Presión Ventricular
Disminución del Ritmo de Vaciamiento
Aumento de volúmen ventricular al Final de la Diástole
Disminución de las respuestas inotrópicas y Cronotrópica al Ejercicio.

El propranolol ha sido estudiado en sujetos con infarto agudo al miocárdio teniéndose efectos benéficos en los 18 primeros meses en promedio, e inclusive después de 3 años resulto eficiente en algunos sujetos como profilaxis post-infarto^{7,32,25}.

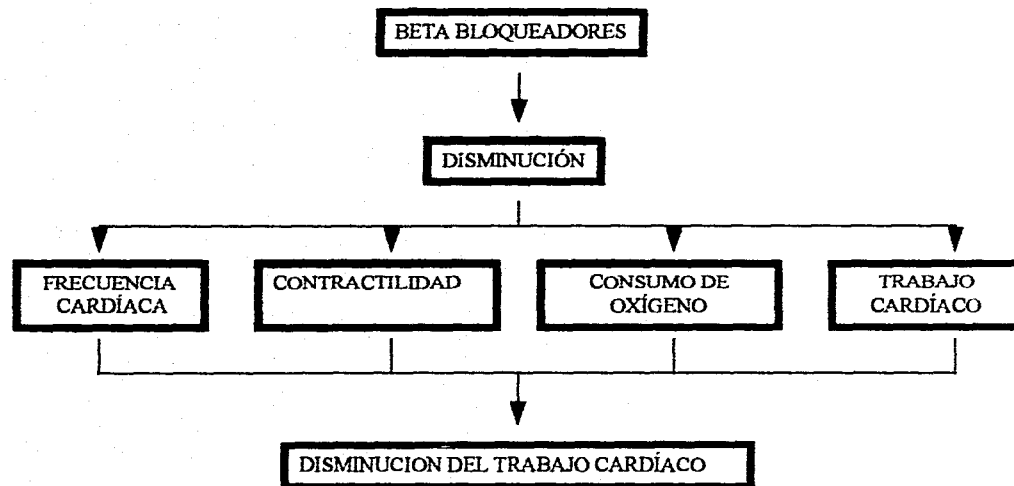
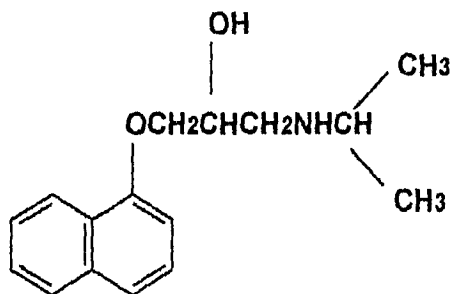


FIGURA 13: ESQUEMATIZACIÓN DEL EFECTO CARDIOPROTECTOR DE LOS BETA - BLOQUEADORES.



PROPRANOLOL

FIGURA 14: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL PROPRANOLOL.

Es un fármaco de origen sintético del grupo ariloxipropanolamina, con características lipofílicas⁴⁴. La farmacocinética depende de los factores genéticos y ambientales de cada sujeto y por ende la eficacia es diferente según los individuos¹. Sin embargo cabe mencionar que sufre una desintegración en 1 ½ horas, pero ello depende del grado de concentración en el hígado para su efecto, lo cual está en función del riego sanguíneo en el hígado por lo tanto, las dosis óptimas se fijan por titulación.

5.- PRINCIPIOS DEL ESTUDIO.

Los avances farmacológicos a nivel de la Terapéutica Cardiovascular han sido grandes, sin embargo aún la disminución del riesgo en la morbilidad y mortalidad por los efectos de un Infarto miocárdico siguen siendo el problema principal.

El Infarto al miocardio puede ser dominado por un caso drástico como lo es el trastorno eléctrico o fracaso mecánico., presentándose particularmente como: trastornos de frecuencia, ritmo o conducción cardíaca, siendo clásico encontrar arritmias como; extrasístoles ventriculares y auriculares, taquicardia, bradicardia sinusal, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular donde estas últimas son mortales., según se ha comprobado en seguimientos terapéuticos hasta en un 90% de los pacientes observados ^{88,65,95,02,25}. Durante el trastorno cardíaco, según investigaciones morfológicas ⁴, los miocitos como cualquier otra célula responde a las demandas expuestas, modificando su estructura en forma adaptativa, pero también en formas reversibles o irreversibles (muerte), y su actividad eléctrica genera potenciales eléctricos dado el proceso de activación o recuperación del musculo cardíaco. Otros estudios Histopatológicos en modelos experimentales ^{01,02} han determinado que el progreso del infarto agudo al miocardio es seguido por la expansión y extensión del mismo.

La *Expansión* consiste en una destrucción regional de la forma del ventrículo izquierdo, provocando una función negativa en la célula a nivel electrocardiográfico y hemodinámico., sin embargo en la clínica es posible manejarla por métodos quirúrgicos. Mientras tanto la *Extensión*, representa la

necrosis miocárdica que aunque es menos frecuente, al igual que la Expansión contribuyen al deterioro de la calidad y por ende a la posibilidad de vida .

Por su parte la disfunción de Ventrículo Izquierdo que ocurre en un 12% de los pacientes, en más del 40% ha demostrado una disminución del gasto cardíaco que evoluciona hacia un choque cardíaco, atenuando significativamente la posibilidad de sobrevivir. Todos estos hechos pueden ser analizadas por técnicas a través de seguimientos electrocardiográficos y morfológicos desarrollados, al inducir experimentalmente el infarto empleando un modelo de oclusión.

Con la finalidad de establecer *Cardio-Terapias* más eficientes contra los efectos nocivos de la Isquemia Aguda en el Miocardio es necesario fomentar el desarrollo de *Estudios en Modelos Experimentales* que brinden mayores evidencias sobre el efecto farmacológico de los medicamentos relacionados con este padecimiento que prometan intervenciones que modifiquen los eventos del infarto, hacia un mejoramiento en la calidad y prolongación de vida. Es así como el presenta trabajo pretende contribuir con dicha línea de investigación.

6.- OBJETIVOS.

- Comparar el efecto farmacológico de la Nifedipina y el Propranolol a nivel electrocardiográfico e histológico utilizando las técnicas de implante subcutáneo de electrodos y oclusión coronaria en rata consciente.
- Determinar el seguimiento electrocardiográfico mediante electrodos de plata implantados subcutáneamente en el modelo de oclusión coronaria en rata consciente durante dos horas.
- Estudiar en este mismo modelo experimental el efecto electrocardiográfico de la Nifedipina y el Propranolol.
- Realizar un análisis morfológico por medio de microscopia óptica mediante la técnica de Hematoxilina-Eosina de los corazones extraídos dos horas después de la oclusión.
- Caracterizar los cambios morfológicos en los corazones de los animales que recibieron Propranolol y Nifedipina previos a la oclusión coronaria.
- Mediante el análisis morfológico y electrocardiográfico comparar los efectos de ambos fármacos.

7.- METODOLOGÍA Y MATERIALES.

7.1.- PREAMBULO DE INVESTIGACIÓN

La elección del modelo, en un estudio experimental, es parte primordial de una investigación, ya que de ello depende la obtención de resultados significativos que permitan efectuar determinaciones confiables. En este sentido los modelos biológicos más representativos son los animales en los cuales un infarto puede ser producido en forma consistente, cuantificable y económico.

El modelo biológico más utilizado en este tipo de estudio es el perro, que a pesar de arrojar resultados estadísticamente significativos, requiere de procedimientos quirúrgicos muy laboriosos y estrictamente precisos en la zona de oclusión, haciéndolo delicado y costoso^{64,66,57}.

Por su parte la oclusión de la arteria en rata ha brindado información concerniente a la morfología, bioquímica, electrofisiología como es la velocidad y ritmo del corazón que puede ser estudiada por electrodos a través de un electrocardiograma y otras propiedades como los cambios hemodinámicos en el infarto miocárdico haciendo posible la evaluación del efecto de agentes farmacológicos sobre el tamaño del infarto, resultando ser una técnica más sencilla de realizar sin requerir forzosamente de equipo especial y algo importante dado que su corazón es pequeño se puede procesar ampliamente en pocas sesiones histológicas facilitando su cuantificación. Además la compra y mantenimiento de este animal resulta económico, por lo cual es una buena base de métodos o ensayos biológicos dentro de la farmacología experimental^{57,4,46,80}.

La oclusión parcial o completa de de una rama de las arterias coronarias es la principal etiología de la insuficiencia cardíaca, esta disfunción depende del

infarto presente como consecuencia de la arteria coronaria ocluida como se demuestra en el Cuadro 10: Grado de Infarto según Arteria Ocluida⁷⁷, por tanto debe considerarse la importancia fisiológica de estas arterias como se observo en la circulación coronaria izquierda y derecha en el primer tema., la coronaria derecha irriga tejido específico del sistema de conducción y la coronaria izquierda nutre básicamente tejido muscular que constituyen las tres cuartas partes del corazón por lo que la arteria coronaria derecha por lo general da lugar a la aparición de arritmias, rara vez provoca la muerte.

CUADRO 10: GRADO DE INFARTO SEGÚN ARTERIA OCLUIDA⁷⁷

ARTERIA OCLUIDA	% DE INFARTO	EXTENSIÓN
Descendente Anterior Izquierda	40 - 50	Pared anterior del ventrículo izquierdo, 2/3 partes del Septointerventricular.
Arteria Coronaria Derecha	30 - 40	Pared posterior del ventrículo izquierdo, 1/3 de Tabique interventricular.
Arteria Circunfleja	15 - 20	Pared lateral del ventrículo izquierdo.

7.2.- MATERIAL.

7.2.1.- REACTIVOS

- *Nifedipina
- *Propranolol
- *Acrílico dental blanco
- *Solvente para acrílico (metil metacrilato).
- *Éter etílico
- *Solución salina fisiológica
- *Agua destilada
- *Propilenglicol
- *Alcohol etílico absoluto
- *Alcohol etílico al 60, 70, 80 y 90%

- *Benzal
- *Acetona
- *Formol 10%
- *Solución Hematoxilina-Eosina
- *Parafina refinada blanca (Hearleco)
- *Reactivo de Bouin (ácido pícrico y formol)
- *Acido acético
- *Xilol
- *Acido acético
- *Formalin al 40%
- *Colorante azul violeta
- *Acido picrico

7.2.2.- MATERIAL DE VIDRIERÍA

- *Equipo de disección
- *Vaso de pp. 50ml, 500ml. 1L.
- *Matraz aforado de 50ml, 100ml.
- *Aguja atraumática para sutura
- *Aguja atraumática N. 2
- *Hilo seda 2/0
- *Hilo seda 5/0
- *Electrodo de plata
- *Navaja No. 4
- *Pinzas de relojero No.5
- *Pipeta de 1ml, 2ml en 1/10
- *Probeta de 10ml, 50ml
- *Piseta
- *Fascos ámbar de 2ml
- *Fascos de 50ml
- *Tornillo metálico pequeño
- *Espatula
- *Bloques metálicos para cubos de parafina
- *Rejilla de cobre
- *Jeringa de insulina

7.2.3.- MATERIAL BIOLÓGICO.

*Ratas Wistar macho de 8 a 10 semanas de edad,(jóvenes), sanos, (no utilizados con anterioridad de 250-350Kg de peso,(Laboratorio de Investigación CINVESTAV).

7.2.4.- EQUIPO

- *Fisiografo DESK DMP-4B
- *Acoplador 7189
- *Amplificador 7070
- *Lampara eléctrica
- *Microscópio óptico Zeiss
- *Histokinette American optical tipo E-7326
- *Microtomo American Otical Corporation tipo-820 Espenser
- *Cuchillas de vidrio
- *Parrilla eléctrica Termolyne
- *Refrigerador
- *Pistola para soldar
- *Balanza analítica
- *Balanza granataria con canastilla
- *Microelectrodos de plata

7.3.- METODOLOGÍA

7.3.1.- LOTES DE TRABAJO

Para efectuar la experimentación se utilizan ratas Wistar macho de 250 a 350 Kg de peso de 8 a 10 semanas de edad, (jóvenes), sanos que provengan de un mismo bioterio para procurar mantener homogénea la variabilidad biológica y que no fuesen trabajados con anterioridad, manteniéndolos bajo las mismas condiciones de alimentación y ambiente del bioterio, durante su estancia en el laboratorio hasta su utilización.

Se considero una distribución basada en cuatro lotes siendo cada uno de 12 elementos y agrupándoles como sigue:

Lote 1).- *Grupo Control Sano.*, el cual no es tratado con fármaco que funcionara como referencia, para determinar los parámetros característicos de un electrocardiograma normal de rata consciente, así como del tejido cardíaco sano.

Lote 2).- *Grupo Control con Oclusión* al cual se le administra el vehículo respectivo según los fármacos a utilizar como es; 2-A.- propilenglicol para el

Propranolol y 2-B.- propilenglicol + solución salina fisiológica en 1:1 para la Nifedipina.

Lote 3).- Grupo con Propranolol el cual se administro a los sujetos en 0.1ml por vía I.M., con una dosis de 1mg/Kg de peso.

Lote 4).- Grupo con Nifedipina la que se administra en una dosis de 50 µg/Kg de peso en 0.1ml por vía I.M.

El desarrollo experimental consta de dos Fases: *Fase 1.-* Implante Subcutáneo de Electrodo y la *Fase 2.-* La Oclusión Coronaria en Rata Consciente, seguida de un Registro Electrocardiográfico, las cuales se describen a detalle a continuación.

7.4.- FASE 1: IMPLANTE SUBCUTÁNEO DE ELECTRODOS⁸².

Antecediendo a la oclusión coronaria se tomo a la rata y se anestesió con éter en una cámara herméticamente cerrada, hasta la fase 3 de anestesia, es decir hasta que perdieran el equilibrio y permaneciera inmóvil, sólo con movimientos de ventilación regulares, hasta entonces se extraía de la cámara y se colocaba sobre la mesa de tal manera que el animal quedase sobre un costado, manteniendo la anestesia dentro de su circuito de ventilación colocándole un vaso de precipitado de 50ml, que contuviese un algodón impregnado en éter. Se rasuraron ambos costados desde la región posterior hasta la zona media esternal y la parte central de la cabeza, efectuando un corte triangular sobre la región superior de ésta, eliminando las diferentes capas membranales con navaja del No. 4, para facilitar la introducción de un pequeño tornillo de acero inoxidable por medio de una broca

metálica, que funciona como soporte de la base del electrodo el cual emerge en dicha zona.

El electrodo con tres terminales de plata., es implantado a través de una incisión vertical en la piel en la zona posterior derecha empleando las tijeras y por medio de una hemóstasis donde se separa la piel a nivel de la región del costado derecho sin generar hemorragia y utilizando pinzas Kelly curva, se dirige posteriormente una de estas tres terminales hacia tórax quien se encarga de dar la señal respectiva a la actividad del corazón, la otra hacia la pata anterior derecha del animal quien será la referencia y por último la terminal más pequeña se dirige a la parte central del dorso para ejercer tierra en el sistema. La base de este se fija con una mezcla de acrílico dental blanco.

Al término de la microcirugía se dejó reposar al sujeto por 24 horas manteniéndolo con solo la alimentación suficiente para evitar una regurgitación en la fase 2 que provocaría la muerte de dicho modelo experimental.

7.5.- FASE 2: OCLUSIÓN CORONARIA.^{60,6.}

Pasadas las 24 horas se conecto al sujeto por medio del electrodo implantado que emergía de la cabeza, al fisiógrafo de modelo DESK DMPO-4B empleando un acoplador 7189, y amplificador 7070, para tomar un registro del electrocardiograma basal por aproximadamente 1 minuto. Tomado el registro se administra el fármaco en estudio, siendo en ambos casos de 0.1ml por vía I.M. en 1mg/Kg de peso para el Propranolol el cual se diluye en propilenglicol (vehículo) y 50 µg/Kg de peso para la Nifedipina preparada en propilenglicol+ solución salina fisiológica (vehículo) en proporción 1:1.

Transcurridos treinta minutos el sujeto es anestesiado nuevamente en la cámara con éter hasta la fase 3 de anestesia y por medio de una toracotomía entre la cuarta y quinta costilla se presiona suavemente sobre el tejido del espacio intercostal generando un orificio por donde se expone al corazón y con ayuda de una lámpara eléctrica para la mejor localización de la arteria se ocluye la arteria coronaria descendente anterior izquierda con aguja No.2 e hilo seda 5/0, suturando tórax con hilo seda 2/0 e insuflando los pulmones con la finalidad de generar una pronta recuperación del animal para que aproximadamente de 4 a 6 minutos post-oclusión se iniciara el seguimiento electrocardiográfico obteniendo un promedio de 10 a 12 espigas por minuto , durante los primeros 15 minutos y posteriormente cada 5 minutos hasta llegar a un tiempo final de evaluación de 2 horas continuas.

Concluyendo este tiempo se sacrificó a la rata por descerebración extrayendo la masa cardíaca por medio de una toracotomía total para la exposición completa del corazón. Al corazón se le realizó un corte transversal pasando por el centro de éste con navaja del No.4, e inmediatamente se sometió a un lavado con Solución Salina Fisiológica, durante 15 minutos, para posteriormente dejarlo reposar en reactivo de Bouin el cual se activa con ácido acético minutos antes de introducir al musculo, por un período no mayor a 48 horas ni menor de 24 horas. Finalmente se traslado a una deshidratación con alcohol al 70%, donde permanece hasta su estudio histológico.

7.6. ESTUDIO HISTOLÓGICO.^{60,649}

Gracias a la necesidad de modelos experimentales que cubran aspectos farmacológicos, patológicos y bioquímicos de la isquemia miocárdica e infarto surge la propuesta de un estudio que concentre la farmacología y fisiopatología de ese padecimiento ⁴⁸ y con el propósito de realizar un análisis comparativo como parte complementaria entre los efectos electrocardiográficos y los generados a nivel celular provocados por la oclusión coronaria, se decide realizar un análisis histológico de los corazones extraídos post-oclusión en cada caso., con una cronología como se describe a continuación.

7.6.1. FIJACIÓN.

Inmediatamente después de la extracción del tejido muscular se corto transversalmente en dos por la zona media dentro de un medio de solución salina fisiológica donde también es lavado y se introdujo en 50ml de reactivo de Bouin previamente activado con ácido acético por un período no menor de 24 hrs. y mayor de 48 hrs. Pasadas las 48 hrs. de reposo en reactivo de Bouin se enjuaga con agua corriente y se introduce en alcohol al 70% hasta su próximo tratamiento.

7.6.2. DESHIDRATACIÓN.

Identificando las dos partes del corte se incuban por 24 hrs. en alcohol al 60%. Posteriormente a las 24hrs se trasladan las dos zonas a una nueva solución alcohólica del 60% permaneciendo durante 30 minutos, siguiendole un tres de alcohol de: 70%, 80%, 96%, 100% (absoluto), permaneciendo en cada escala un

periodo de 10 minutos. Finalmente en Xilol donde permaneció como intermedio para la oclusión en parafina.

7.6.3. INCLUSIÓN EN PARAFINA.

Terminando la deshidratación de los cortes se introducen en contenedores cúbicos bien identificados los cuales contienen parafina fundida a 56° C, dejándolos reposar por dos horas para tener una mayor absorción de esta en el tejido., ya más templada la parafina se someten a refrigeración por 24 hrs., para la completa formación del bloque y que facilite la obtención de finos cortes, (película muy delgada), del tejido cardíaco.

7.6.4. CORTES.

Los cortes fueron transversales y principalmente de la zona del ventrículo izquierdo ya que en base a la tabla 10 la oclusión se realizó en la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Cada bloque de parafina se coloca en el microtomo el cual es calibrado para obtener un corte de grosor de 5µm. Cada corte se introduce en un baño maría de flotación de tejidos constituido de grenetina fundida en agua destilada a 45° C, para facilitar la extensión del tejido sobre el portaobjetos. El tejido en la laminilla se seca, calentándola sobre una parrilla de 50°C durante un promedio de 15 minutos, para desprender en su totalidad la parafina al dejarla enfriar y con ello garantizar una buena adhesión del tejido al portaobjetos.

7.6.5. TINCION HEMATOXILINA-EOSINA.

Se eligieron las mejores películas del tejido e identificándolas en cada lámina se sumergieron en Xilol por 5 minutos, para eliminar el exceso de parafina y aclarar las células para después pasar por un tren de alcohol absoluto seguida de alcohol al 96% durante 5 minutos en cada caso y se lavan con agua destilada. Posteriormente se tiñeron con Hematoxilina por 5 minutos y se enjuago con agua corriente seguida de agua destilada luego se sumergieron rápidamente en alcohol ácido, enjuagando con agua corriente. Se volvió a sumergir en Eosina para después introducir en alcohol absoluto y continuando con la colocación en Xilol por 30 minutos. Finalmente se coloco un cubre objetos en cada lámina para su observación al microscopio óptico Zeiss.

7.6.6. PARAMETROS HISTOLÓGICOS.

Para la valoración del daño Isquémico, se consideraron parametros histológicos celulares, durante los análisis de las laminillas., basándose en un método que se fundamenta en toda la información acumulada por más de 20 años de investigación, concretando en forma cualitativa las generalidades del estado histológico del área inflamada como se presenta en la Tabla: 11 del Daño Celular en Microscopía Óptica haciendo una analogía a dicha tabla se efectuó una clasificación de grado de severidad en cada característica observada.^{48,60} Para el análisis cualitativo se realizó un tratamiento de los datos por medio de una *Prueba de Proporciones*¹⁵

TABLA 11 : DAÑO CELULAR EN MICROSCOPIA ÓPTICA. ⁴⁰

GRADO	CLASIFICACIÓN
GRADO 0	Cromatina dispersada, sustancias perinucleares y miofibrillas compactas.
GRADO 1	Condensación y marginación mínima de cromatina, disminución de la tinción de sustancias perinucleares y miofibrillas.
GRADO 2	Condensación y marginación suave de cromatina, tinción marcadamente disminuida de sustancias perinucleares.
GRADO 3	Condensación y marginación moderada de cromatina, no se tifican sustancias perinucleares y miofibrillas, vacuolización ocasional.
GRADO 4	Condensación y marginación marcada de cromatina granulación ocasional y vacuolización incrementada.
GRADO 5	Cromatina nuclear oscuras, citoplasma granulado y vacuolizado, pérdida de la arquitectura celular.

7.7. SEGUIMIENTO ELECTROCARDIOGRÁFICO.

Particularmente se estudio el efecto de la oclusión coronaria sobre la frecuencia cardíaca, el voltaje de la onda R, la aparición y voltaje de la onda Q y la presencia y tipo de arritmias observadas.

Para medir la frecuencia cardíaca, se seleccionaron 10 complejos QRS de cada registro en cada caso, midiendo el intervalo entre ellos obteniendo un promedio de estos y determinando su valor inverso correspondiente a la frecuencia deseada., de la misma manera se procedió a valorar el voltaje de la onda R y la onda Q. También se realizaron Histogramas acumulativos de la aparición de las Arritmias observadas en cada caso a través de un tratamiento estadístico de la prueba t de Student se realizaron las comparaciones de los diferentes valores obtenidos según el caso de los grupos de estudio.¹⁵

8.- RESULTADOS.

8.1.- SEGUIMIENTO ELECTROCARDIOGRAFICO.

Durante los registros electrocardiográficos se observó una diferencia en el comportamiento entre los grupos experimentales; grupo tratado con Nifedipina y grupo tratado con Propranolol en relación con los parámetros estudiados como son las ondas R, Q, Frecuencia Cardíaca y la presencia y tipo de Arritmias considerando como referencia al grupo control sin tratamiento farmacológico. Siendo posible en este último detectar la mayoría de las ondas eléctricas, características de un electrocardiograma en el infarto.

Durante la determinación gráfica del comportamiento eléctrico de la célula dañada, el grupo control en todos los casos mostró una morfología electrocardiográfica típica del infarto, como es aumento en la frecuencia cardíaca, aumento en el voltaje de la Onda R, la presencia de la Onda Q y la presencia de diferentes Arritmias como: Taquicardia, Extrasístole, Fibrilación y Bradicardia.

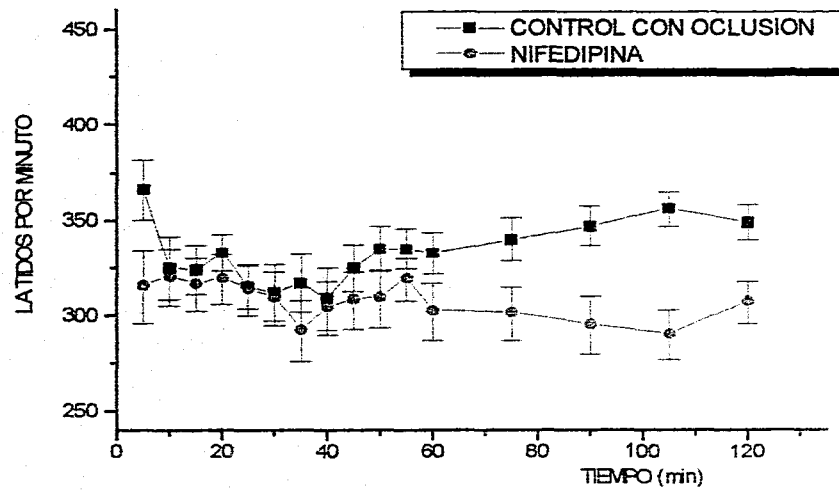
Siguiendo esta línea los efectos de la oclusión sobre la frecuencia cardíaca fue uno de los primeros parámetros analizados, donde en el grupo tratado con Nifedipina se observó que guardó un comportamiento paralelo al grupo control durante la primera hora de registro, iniciando con un promedio de 317 lat./min. durante los primeros 5 minutos del seguimiento; sin embargo para la segunda hora de éste, la Nifedipina mostró una mayor disminución llegando a 307 lat./min. como promedio en la medición final, como se observa en el Gráfico 1, lo cual implica una disminución del 12.03% en la Frecuencia. También por medio de una transformación de Mínimos Cuadrados fue posible observar la tendencia de dicho

evento donde la pendiente ascendiente proyectada por el Grupo Control fue de 0.21072 mientras que para el grupo tratado con Nifedipina, trazó una pendiente descendente promedio de -0.17504 que al ser tratado estadísticamente a través de una prueba de t-Student se encontró una diferencia significativa del 95%.

Por su parte el Propranolol mantuvo una disminución de la frecuencia cardíaca iniciando con un promedio de 273 lat./min. y de 366 lat./min. para el grupo control durante los primeros 5 minutos de registro finalizando con un promedio de 264 lat./min., valor que se aproxima al promedio correspondiente al Grupo Control Sano que oscila entre los 239 lat./min., por tanto el grupo con Oclusión tuvo un valor promedio de 349 lat./min. lo que implica una disminución del 24.32% en la frecuencia cardíaca por parte del Propranolol como se muestra en el Gráfico 2., siendo a su vez, un efecto protector mayor, comparado ante el grupo tratado con Nifedipina., presentando el Propranolol a través de un tratamiento de Mínimos Cuadrados una pendiente de -0.01532.

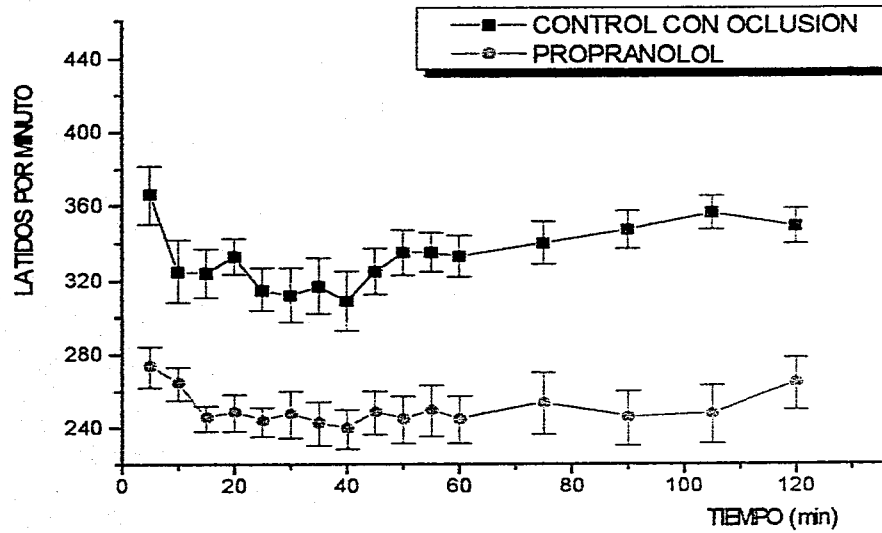
**GRÁFICO 1: FRECUENCIA CARDIACA
GRUPO CON NIFEDIPINA**

En esta gráfica se presentan los valores promedio obtenidos para la frecuencia cardiaca en los grupos control y el grupo tratado con Nifedipina, donde se observa un comportamiento similar entre ambos durante la 1a...hora de registro, finalizando con un descenso para el grupo con Nifedipina.



**GRÁFICO 2: FRECUENCIA CARDIACA
GRUPO CON PROPRANOLOL**

En esta gráfica se representa los valores promedio obtenidos de frecuencia cardíaca para el grupo tratado con Propranolol en el cual se mostró una tendencia descendiente significativa en comparación con el grupo Control Ocluido, durante todo el seguimiento.



Al respecto al voltaje de la Onda R, se tuvo un valor promedio final para el grupo tratado con Nifedipina de 0.44 mv/min mientras que para el grupo Control fue de 0.30 mv/min observándose como se tiene en el Gráfico 3 una tendencia similar entre ambos grupos durante la primera fase del seguimiento, sin embargo durante la última fase del registro, el comportamiento de ambos se invierte, y para el grupo con Nifedipina el voltaje aumenta, el cual representa un valor promedio mayor al observado en el grupo Control.

Los valores tratados con una ecuación de Mínimos Cuadrados para este caso indican una tendencia ascendente en el voltaje de la onda R para el grupo con Nifedipina en comparación con el grupo control. La dispersión de los puntos en este caso fue tal que el valor promedio del error estándar de los puntos mayor y menor para el grupo con Nifedipina fueron de 0.44 mv/min y 0.29 mv/min. Así el grupo tratado con Propranolol indican una tendencia descendente, manteniendo un voltaje bajo en la Onda R con un promedio de 0.2787 mv/min empezando con 0.1700 mv/min y alcanzando un máximo de 0.2600 mv/min a los 25 minutos de post-oclusión para continuar con una tendencia a la baja llegando a 0.15mv/min. al final de las 2 horas como se tiene en el Gráfico 4, que comparado con el grupo Control presentó una disminución en el voltaje del 50%, con un 95% de confianza. De esta manera también es posible observar la diferencia entre el comportamiento de éste grupo y el grupo tratado con Nifedipina, ya que mientras la Nifedipina inicia con 0.3300mv/min y el grupo con Propranolol con 0.1700 mv/min conservando un promedio de 0.44 mv/min y 0.15 mv/min al final de las 2 horas para la onda R respectivamente.

GRÁFICO 3: VOLTAJE DE LA ONDA R PARA EL GRUPO TRATADO CON NIFEDIPINA

Se observa que el voltaje de la Onda R para la Nifedipina mantiene un comportamiento similar al Grupo Control hasta la primera hora de registro., finalizando la Nifedipina con un aumento en el voltaje

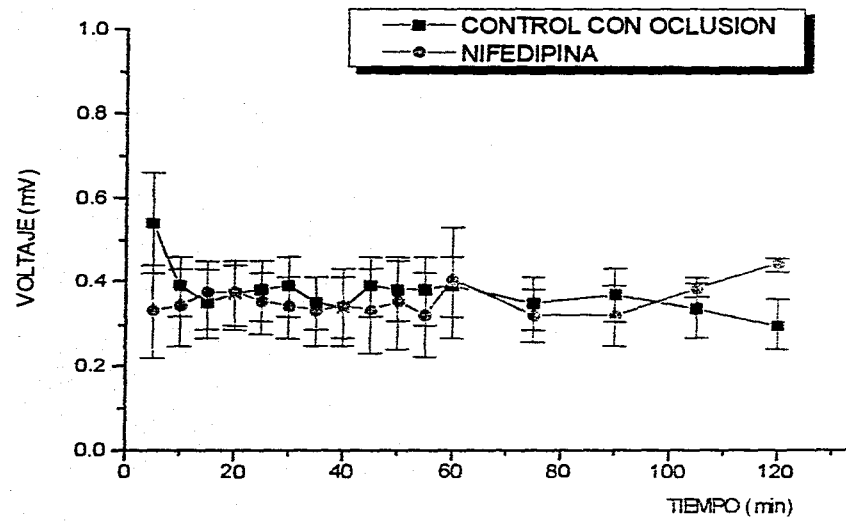
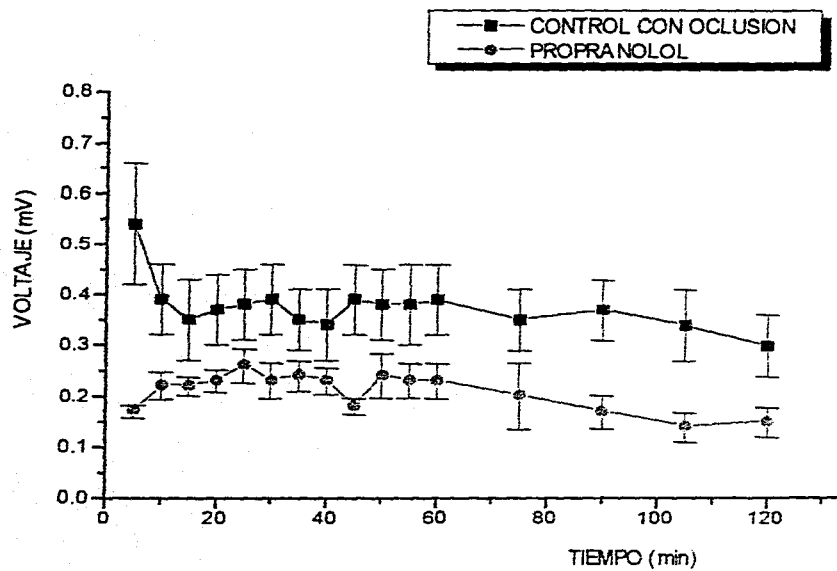


GRÁFICO 4: VOLTAJE DE LA ONDA R PARA EL GRUPO TRATADO CON PROPRANOLOL

Se observa que el voltaje de la Onda R para el Propranolol conserva niveles bajos en relación al grupo Control al seguir una tendencia descendiente, durante el registro.

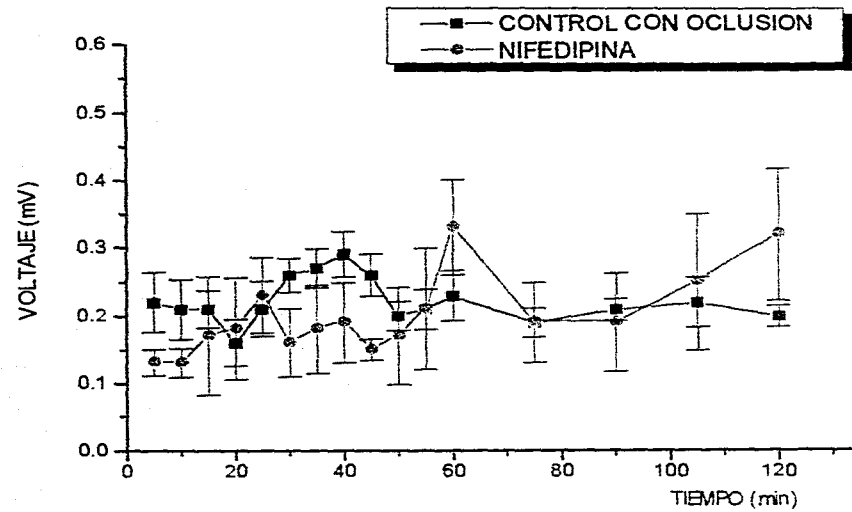


De los dos Fármacos estudiados solo la Nifedipina presentó onda Q, donde el voltaje determinado durante los primeros 5 minutos del seguimiento fue de 0.1300 mv/min para la Nifedipina y de 0.22 mv/min. para el grupo Control, finalizando con un promedio de 0.326 mv/min y 0.20 mv/min respectivamente para el grupo Control Ocluido. El grupo con Nifedipina tiende hacia un aumento, partiendo de un máximo de 0.3300 mv/min a los 60 minutos post-oclusión, sobrepasando de los niveles del grupo Control al finalizar el seguimiento, como se observa en el Gráfico 5., presentando un error estándar promedio de 0.07231 mv/min para la Nifedipina y de 0.03005 mv/min para el grupo Control.

En base al análisis matemático de Mínimos Cuadrados del voltaje promedio para la Onda Q de los grupos que la presentaron fue posible observar la relación inversa que guarda entre ambas con un 95% de confianza. La actuación lineal presenta una tendencia descendente con una pendiente de -0.00012 en el grupo control y pendiente ascendente con 0.00116 en el caso del grupo con Nifedipina.

GRÁFICO 5: VOLTAJE DE LA ONDA Q PARA EL GRUPO TRATADO CON NIFEDIPINA

El presente gráfico indica los valores promedio de voltaje en la Onda Q observada en el Grupo Control y el Grupo tratado con Nifedipina el cual indica que mantiene una relación inversa durante la segunda fase del seguimiento, con respecto al Control.



Otro parámetro observado durante el seguimiento electrocardiográfico, fue la presencia de arritmias en todos los Grupos en estudio, principalmente en el grupo Control donde la presencia se conservó hasta la fase final del seguimiento. Dentro de las diferentes arritmias encontradas se tienen a; taquicardia ventricular, extrasístole, fibrilación e inclusive bradicardia y para representar tal efecto se realizaron Histogramas de Frecuencia, para cada caso.

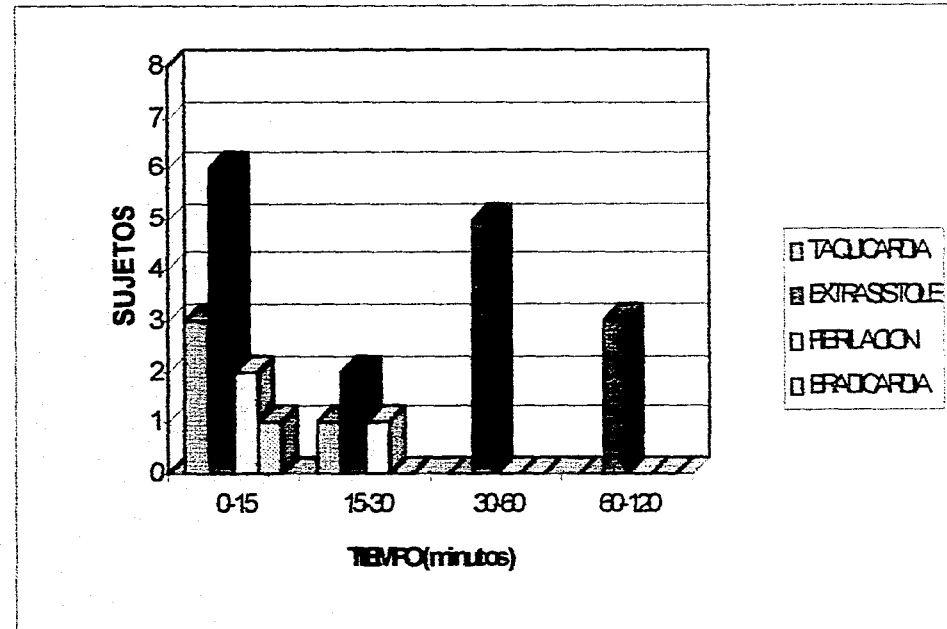
El Histograma de Frecuencia: 1, que representa la presencia de arritmias para el grupo control, mostró una mayor frecuencia en los primeros 30 minutos con un total de 15 sujetos de los cuales durante los primeros 15 minutos, 3 presentaron Taquicardia, 6 Extrasístole, 2 Fibrilación y 1 Bradicardia., para los siguientes 15; 1 sujeto presentó Taquicardia, 2 Extrasístole y 1 Fibrilación, perdurando las Extrasístoles hasta el final del registro con 5 sujetos para la 1a. hora del seguimiento y 3 sujetos al final de 2 horas. En cambio en el Histograma: 2, para el Propranolol sólo tres sujetos presentaron taquicardia durante los primeros 30 minutos Iniciales del registro., mientras que en el Histograma: 3, para la Nifedipina 7 sujetos presentaron arritmias durante los 15 minutos iniciales con 4 Extrasístoles, 2 Fibrilaciones, y 1 Taquicardia.

En general, el mayor porcentaje de arritmias se presentó durante los primeros 15 minutos post-oclusión, siendo más alta en el grupo tratado con Nifedipina en relación al grupo tratado con Propranolol.

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

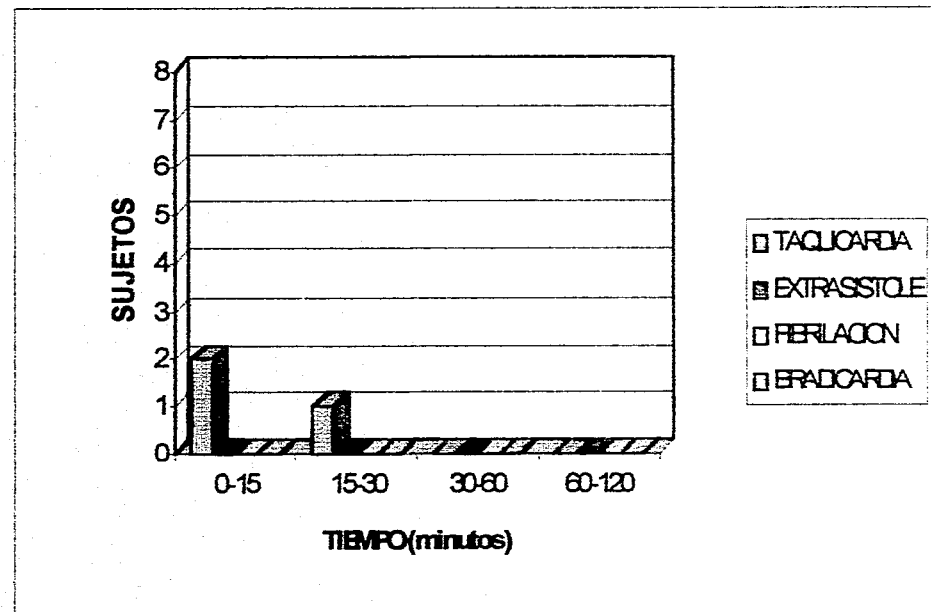
HISTOGRAMA 1: PRESENCIA DE ARRITMIAS EN EL GRUPO CONTROL CON OCLUSIÓN

En este grupo la mayor frecuencia de arritmias fue durante los primeros 30 minutos, predominando durante toda la evaluación la extrasístole, siguiendo en segundo orden la taquicardia.



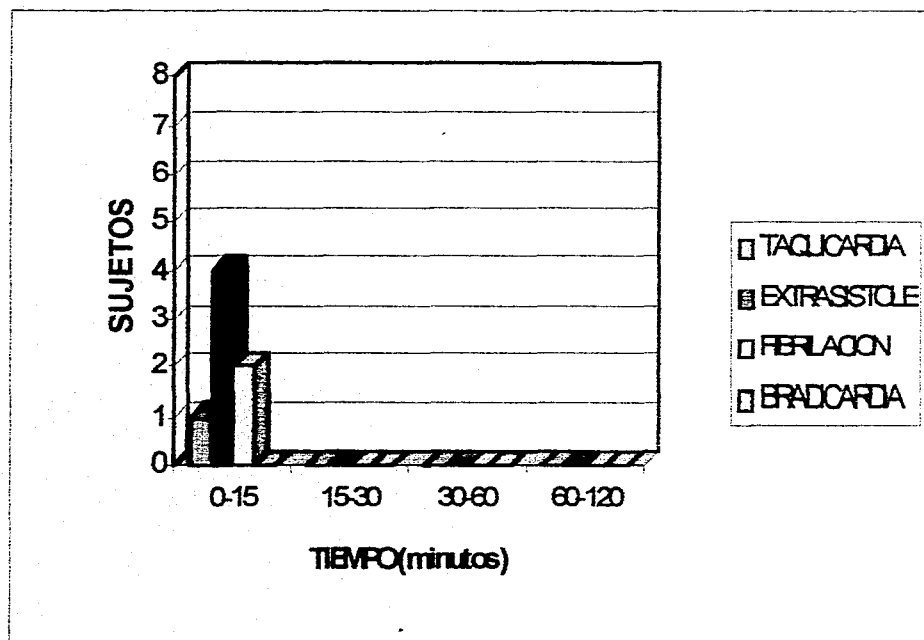
HISTOGRAMA 2: PRESENCIA DE ARRITMIAS EN EL GRUPO TRATADO CON PROPRANOLOL

Para este caso solo se presentaron tres taquicardias dentro de los primeros treinta minutos de registro.



HISTOGRAMA 3: PRESENCIA DE ARRITMIAS EN EL GRUPO TRATADO CON NIFEDIPINA

En este grupo , la mayor frecuencia de arritmias se presentan durante los primeros quince minutos de registro, predominando las extrasistoles siguiendo en orden la fibrilación y la taquicardia.



8.2.- RESULTADOS HISTÓLOGICOS.

Se realizaron comparaciones cualitativas entre las características tisulares de los Grupos Control con Oclusión sin tratamiento farmacológico y los Grupos tratados encontrándose claras diferencias entre ellos, como es; adelgazamiento de las fibras y lisis celular, infiltración de células inflamatorias, presencia de macrófagos, hemorragias, espacio interfibrilar aumentado, ondulamiento fibrilar necrosis cuagulativa, pericarditis, proliferación de tejido conectivo y pérdida de relación celular. Sin embargo la característica de mayor importancia es la despolarización dada la pérdida total de relación celular en las miofibrillas, considerando este aspecto como el tejido isquémico y en base a la prueba de proporciones¹⁵, como se presenta en el Grafico 6: Tejido Isquémico., se observo un mayor porcentaje de tejido isquémico en el caso tratado con Nifedipina, comparado con el otro Grupo Experimental tratado con Propranolol como se tiene en el Cuadro que representa las características morfológicas obtenidas durante el estudio que indica los parámetros encontrados a nivel Celular durante el infarto en cada caso, realizado en base a un análisis cualitativo de las laminillas de cada grupo estudiado, análogo a lo que se encuentra en la Tabla 11.

La fotografía (1), muestra al músculo cardíaco del Grupo Control Sano presenta características típicas de tejido cardíaco (miocito), normal como se observa en la disposición regular de las fibras, siendo columnar alargada y ramificada, presentándose en una proporción mucho mayor de fibras musculares en relación al tejido conectivo, con un ondulamiento poco apreciable. La estructura de las miofibrillas es continua en el arreglo intercalado de actina miosina., donde no existe daño significativo para ser clasificada en base a la Tabla 11.

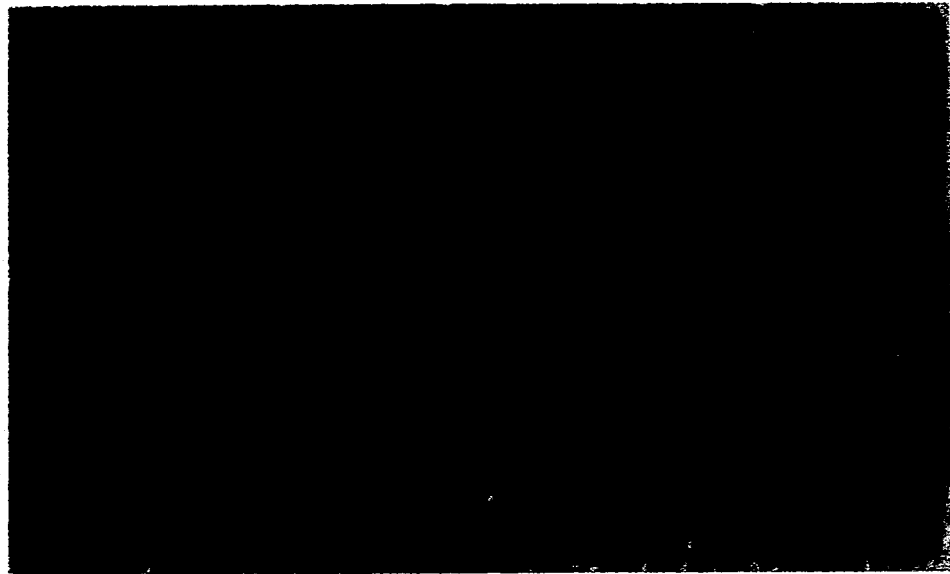
Por su parte las fotografías (2-A) y (2-B), muestran tejido cardíaco del grupo Control con Oclusión sin tratamiento farmacológico. En ambos casos hay una evidente pérdida de la relación fibrilar y de proliferación de tejido conectivo laxo, también puede apreciarse una característica de ondulación acompañada de una cariólisis, que de acuerdo a la Tabla 11, el daño obtenido corresponde al grado 5 ⁴⁹.

La fotografía (3) corresponde al grupo con Oclusión tratado con Nifedipina que presenta un adelgazamiento de las miofibrillas acompañado de un evidente ondulamiento y cariólisis, también se puede observar hemorragia con liberación de material nuclear, manteniéndose la pérdida de la relación celular que en relación a la Tabla 11 se estima un grado 5 de daño celular

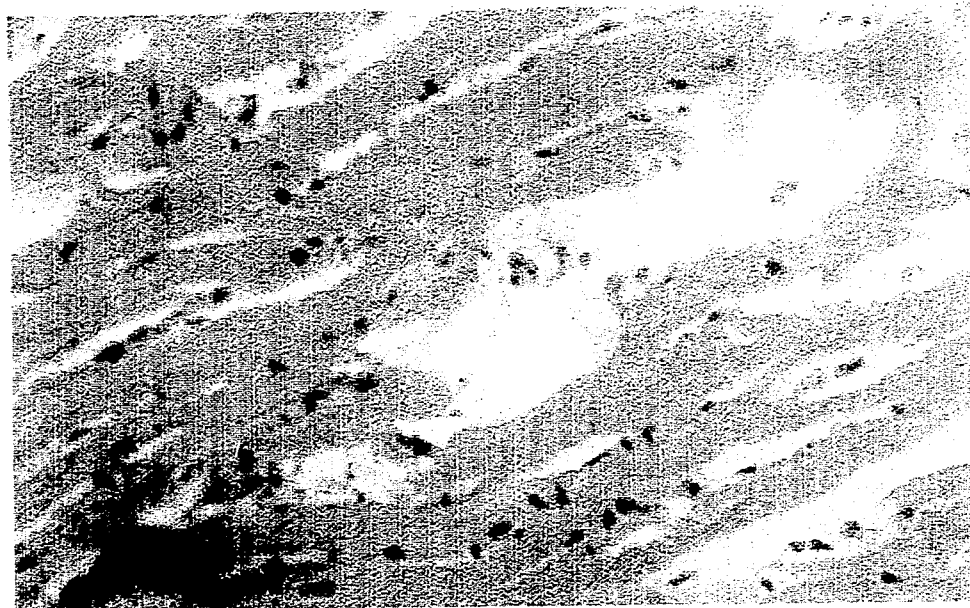
La fotografía (4), corresponde a un corte transversal del pericardio del ventrículo izquierdo del grupo con Oclusión tratado con Propranolol quien presento una cariólisis, una moderada separación interfibrilar, pericarditis, hemorragia, liberación de material nuclear y proliferación de tejido conectivo asociándole un grado 4 de daño celular.

En base a otras experiencias encontradas y análogamente a la Tabla 11 ^{49,60}, se creó el Cuadro: Cambios Morfológicos Observados, que representa los parámetros observados a nivel morfológico de cada uno de los grupos estudiados, en donde se incluyen los cambios vasculares: hemorragia, presencia de células inflamatorias, ondulamiento fibrilar, pericarditis, adelgazamiento con lisis celular proliferación de tejido conectivo y pérdida de relación celular., determinando el daño de manera cualitativa en relación a la frecuencia observada en cada grupo de cada uno de los cambios vasculares.

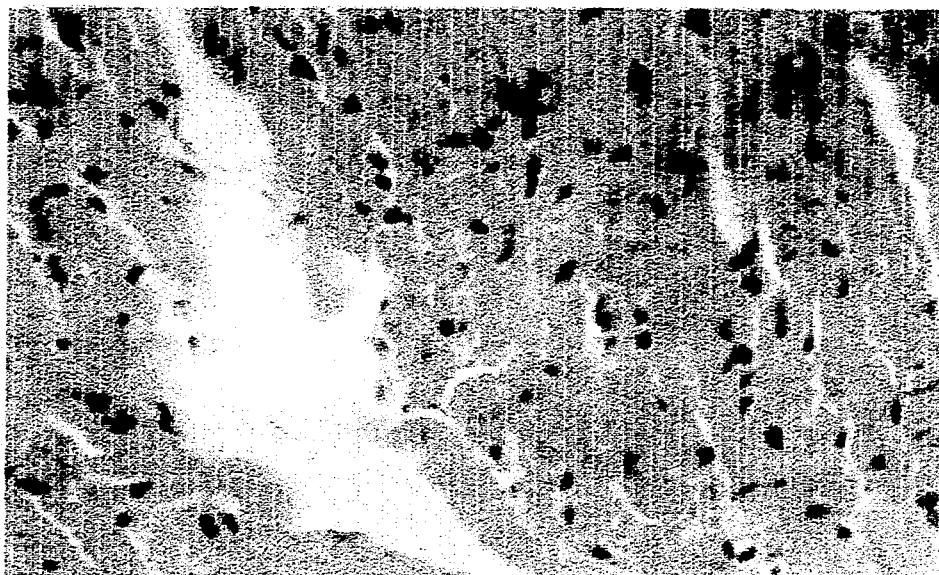
La pérdida de relación celular fue el parámetro principal, considerado para determinar el tejido isquémico y por medio de una *Prueba de Proporciones* tomando como referencia al grupo Control con Oclusión sin tratamiento se obtuvo al Gráfico 6, que indica el Tejido Isquémico obtenido en cada caso.



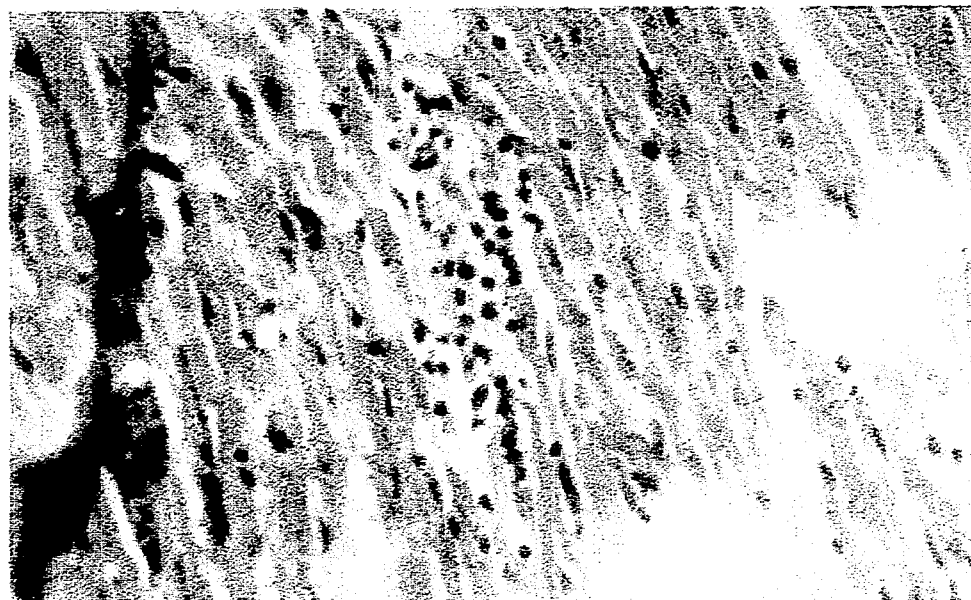
**FOTOGRAFÍA 1: CORTE TRANSVERSAL DE MÚSCULO CARDÍACO DE RATA
DEL GRUPO CONTROL SANO. TINCIÓN HEMATOXILINA - EOSINA.100X
QUE MUESTRA UNA CLARA UNIFORMIDAD Y CONTINUIDAD FIBRILAR.**



**FOTOGRAFÍA (2A): MÚSCULO CARDÍACO DE RATA DEL GRUPO
CON INFARTO, TINCIÓN EN HEMATOXILINA - EOSINA.
100X CORTE TRANSVERSAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.**



FOTOGRAFÍA (2-B): MÚSCULO CARDÍACO DE RATA DEL GRUPO CONTROL CON INFARTO, TINCIÓN HEMATOXILINA - EOSINA. 100X CORTE TRANSVERSAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.



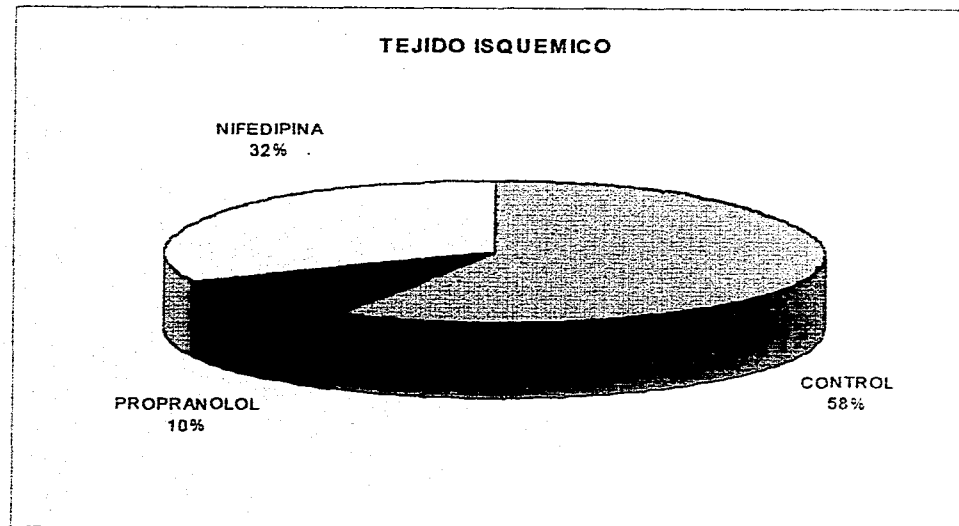
**FOTOGRAFÍA 3: MUSCULO CARDÍACO DE RATA DEL GRUPO
TRATADO CON NIFEDIPINA, TINCIÓN EN HEMATOXILINA - EOSINA.
40X CORTE TRANSVERSAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.**



FOTOGRAFÍA 4: MÚSCULO CARDÍACO DE RATA DEL GRUPO TRATADO CON PROPRANOLOL, TINCIÓN EN HEMATOXILINA - EOSINA. 40X CORTE TRANSVERSAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO, ZONA DEL PERICARDIO.

GRÁFICO 6: TEJIDO ISQUEMICO

El gráfico representa el tejido isquémico observado en base a la pérdida de relación celular de los grupos en estudio.



CUADRO DE CAMBIOS MORFOLÓGICOS OBSERVADOS.

PARÁMETRO OBSERVADO	CONTROL SANO	CONTROL INFARTADO	GRUPO CON NIFEDIPINA	GRUPO CON PROPRANOLOL
Hemorragia	+	++	++	+
Infiltración de células Inflamatorias	0	+	+	+
Ondulamiento Fibrilar	0	+++	+++	++
Pericarditis	+	+++	+++	+
Perdida de relación celular	0	+++	+++	++
Adeigazamiento y lisis celular	0	+++	+++	++
Proliferación de Tejido Conectivo	+	+++	++	+++

0 AUSENTE
 + POCO
 ++ MODERADO
 +++ SEVERO

9.- DISCUSIÓN.

El modelo experimental utilizado, nuevamente ha sido capaz de reproducir los eventos que caracterizan al infarto, sin garantizar aún que constituya una replica del infarto en el hombre, ya que durante el desarrollo experimental las variables estan a la orden, principalmente la variabilidad biológica entre un sujeto u otro es quien determina, si los parámetros pueden ser o no comparables entre si. No obstante en el presente trabajo se observó que, cada grupo de estudio respondió con características propias a éste, sin una variabilidad significativa de los ensayos intergrupo. Por lo tanto se estima que los parámetros analizados es posible compararlos y en base a ello realizar determinaciones que caractericen los efectos Electrofisiológicos e Histológicos de la Nifedipina y el Propranolol ante el Infarto al Miocardio.

A nivel electrocardiográfico la interferencia durante el seguimiento en los registros post-infarto fue causada por una variable constante, principalmente por la intranquilidad del sujeto así como los ruidos de baja frecuencia que se mezclan con los complejos electrocardiográficos enmascarando rasgos finos, es por ello que para atenuar los ruidos eléctricos durante el registro el sujeto se mantenía en un lugar aislado y ventilado, sin embargo a pesar de ello fue posible observar en su mayoría los eventos típicos característicos en el infarto inducido en rata consciente. Además cabe mencionar que un inadecuado implante de electrodos también causa problemas de este tipo por lo cual los casos en que el registro se tornaba difuso eran desechados.

En este aspecto es posible divisar la importancia que implica el utilizar un modelo idóneo que represente y simule precisamente el sistema que se desea

estudiar, como también la adecuada manipulación del mismo para lograr proyectar resultados confiables.

La pérdida del ritmo cardíaco sistólico y diastólico (arritmias) que constituyen un rasgo gravemente mortal de quienes padecen el infarto, observándose este evento en el presente trabajo durante los primeros minutos un alto porcentaje de las arritmias como las encontradas en el infarto agudo al miocardio en el hombre exceptuando de bradicardia, mostrando un rasgo importante que fue la correlación entre éste, la onda Q y la pérdida de relación celular entre las fibrillas que suelen alterar los mecanismos de conducción del impulso eléctrico, dada principalmente, por la obstrucción del mensaje eléctrico a nivel del nodo sinusal (marcapaso), al perderse la comunicación interfibrilar de los miocitos, por la necrosis de estos así como por la acumulación sobre las vías del transporte eléctrico de células inflamatorias y hemorrágicas.

Electrocardiográficamente la mayor frecuencia de arritmias en el grupo tratado con Nifedipina, constituye una evidencia clara de su baja acción antiarrítmica de éste fármaco, ya que suele ser un agente que no ejerce efecto sobre la acción cardíaca, pero a pesar de ello disminuye la carga tardía del corazón al disminuir la presión sanguínea efecto que se manifestó al atenuar la presencia de taquicardias supraventriculares a diferencia de la fibrilación y las extrasístoles encontradas debido a las alteraciones de la conducción eléctrica como se muestra en el Histograma: 3. Sin embargo su efecto inotrópico negativo e inversión de espasmos coronarios, mejora el flujo sanguíneo lo que implica una reservación del almacén energético de los miocitos al disminuir la demanda de oxígeno logrando con ello el descenso final de la frecuencia cardíaca. Por su parte el bloqueo en la

entrada del ion calcio, evita la contracción muscular, dilatándose las arterias y a este importante efecto vasodilatador se le atribuye el ascenso en el voltaje de la onda R que implica un crecimiento en la zona ventricular del corazón.

También los cambios morfológicos presentados en este grupo, mantienen una relación entre las evidentes y constantes alteraciones estructurales observadas en los miocitos como es la hemorragia celular, el aislamiento con pérdida de relación celular en las miofibrillas con la aparición de la onda Q; asociando a ésta con la generación de necrosis lo que resultó coherente con las características ya conocidas en este sentido de la Nifedipina.

Por su parte el Propranolol nuevamente comprobó su acción antiadrenérgica, al contrarrestar los efectos cronotrópicos e inotrópicos de las aminas simpaticomiméticas (adrenalina y noradrenalina), logrando mantener una tendencia constante y en forma considerablemente descendente tanto en el voltaje de la onda R como en la Frecuencia cardíaca. También la baja presencia de arritmias, particularmente de Taquicardias en comparación a los otros grupos estudiados, arroja evidencias de su eficiencia como agente antiarrítmico lo que consiste en una alteración en la conducción a nivel de la vía A-V nodal disminuyendo la capacidad de respuesta del Nódulo de Purkinje y por el fenómeno de Estabilización de Membrana.

Es claro el daño progresivo a nivel celular en este grupo, sin embargo la nula aparición de la onda Q suele tener una relación con la baja presencia de la separación miofibrilar y la proliferación del tejido conectivo donde este último es quien pretende contrarrestar la baja conducción eléctrica en la célula.

Siguiendo con la examinación de los grupos tratados es posible contemplar que los grandes cambios morfológicos de los miocitos en los casos post-oclusión correspondieron en forma importante a los expuestos durante el seguimiento electrocardiográfico, manteniendo una correlación del impulso manifestado en las señales eléctricas graficadas; a este nivel la Nifedipina mostró con un 95% de confianza que el daño celular es igual en un sujeto tratado que en uno no tratado, a diferencia de lo ocurrido en el grupo tratado con Propranolol que mantuvo la arquitectura celular del músculo cardíaco; así mismo la presencia de la Onda Q, la mayor frecuencia de Arritmias, la tardía disminución en la frecuencia cardíaca son parámetros que dictaminan un menor efecto protector para el caso del grupo tratado con Nifedipina.

En base con estos datos, la Nifedipina indica no ser un medicamento de primer elección en la terapéutica de la fase aguda del miocardio a diferencia del Propranolol que sigue mostrando buenas propiedades antiarrítmicas y se comprueba la sugerencia de administrar concomitantemente a la Nifedipina para mejorar su efecto en este sentido.

10.- CONCLUSIONES.

El modelo electrocardiográfico aunado a la experiencia de oclusión coronaria en rata consciente utilizado, brindó buenos rasgos y signos eléctricos del infarto que permitieron determinar y corroborar el modo de acción de los agentes farmacológicos estudiados, por lo que se considera una buena herramienta en el monitoreo y evaluación de otros agentes cardiotónicos.

De igual manera las observaciones en el estudio morfológico, permitieron analizar la extensión y los cambios ocurridos en el miocito infartado, así como la caracterización de la actividad protectora de los fármacos utilizados.

Fue posible, comparar los efectos entre los fármacos y con ello confirmar el bajo efecto protector que guarda la Nifedipina ante el Propranolol en relación a la buena actividad antiarrítmica de éste y el efecto vasodilatador de la Nifedipina proyectado en el aumento del voltaje de la onda R, que la hace de gran utilidad en terapías de carácter antihipertensivo.

El seguir una examinación eléctrica paralela a una histológica resultó ser una buena complementación, ya que proyectó mayores evidencias farmacológicas de la Nifedipina y el Propranolol ante el infarto inducido que se estima de gran utilidad para establecer las bases de una terapia adecuada.

11.- BIBLIOGRAFÍA

- 1 A. M. Vermeulen, F.M. Belpaire, M.G. Bogaert. The Enantiomeric Distribution of propranolol is not Influenced by its β -Blocking Activity. *J. Pharm. Pharmacol.* 43:671-672, 1991.
- 2 Akihiro Ohnishi, Akemi Minegishi, Takashi Ishizaki. Effect of β -Adrenoceptor Blockade on Exercise-Induced Plasma Catecholamine Concentration-Heart Rate Response Relationship. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 10: 667-674, 1987.
- 3 Alcocer Díaz Luis. Tratamiento Integral de la Hipertensión Arterial Esencial. *Hipertensión.* Vol.3, No.3, 1992.
- 4 Anversa P., Loud A., Giacomelli F., Wiener J.. Absolute Morphometric Study of Myocardial Hypertrophy in Experimental Hypertension 1 *Lab. Invest.* 38 (5): 586-596, 1978.
- 5 Anversa P., Loud A.. *Biology of Disease: Morphometric Analysis of Biology Processes.* 50 (3): 250-261, 1984.
- 6 Anversa Piero, Beghi Cesare, Kikkawa Yutaka, Olivetti Giorgio. Myocardial Infarction Hypertrophy and Capillary Growth. *Circulation Res.* 58: 26-37, 1986.
- 7 β -Blockers Heart Attack Study Group. *J. Am. Med. Assoc.* 247: 1707, 1982.
- 8 B. Kostis Jhon, H. Messerli Franz, H. Sonnenblick Edmund. Actualización sobre inhibidores de la ECA. *Atención Médica* Vol. 6 No.2 49-65, 1995
- 9 B. N. Singhg, K. Nademane. Calcium antagonists in cardiac Arrhythmias: Focus on Verapamil. *hypertension The Next Decade Verapamil in Focus.* Knoll, 1987.
- 10 Bernard A.Houssay. *Fisiología Humana.* 5a. Edición, Edit. El Ateneo, 1980.
- 11 Burton A. C.. *Physiology and Biophysics of The Circulation Year Book Medical Publishers, Chicago* 1965.
- 12 Cabrera Enrique, Gaxiola alfonso. *Teoría y Práctica de la Electrocardiografía.* 2a. edición Edit. Prensa Médica Mexicana, 1966.
- 13 Cambell C.A., Przklenk K. Kloner, R.A.. Infarct Size Reduction: A Review of The Clinical trials. *J. Clinic. Pharmacol.* 26: 317-329, 1986.
- 14 D. Bose, L.V. Hryshko, et. el.. The Action of Calcium Channel Agonists on The Mammalian Ventricular Myocardium. *Pharmacology.* Vol.6, No.2, 1986.
- 15 Daniels M. *Bioestadística.* Edit. panamericana. p.180-182.

- 16 Dzau V. J. Atherosclerosis and Hypertension: Mechanism and Interrelationship. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 15(Suppl. 5): S59-S64. 1990.
- 17 E. Billman George. The Antiarrhythmic and Antibrillatory Effects of Calcium Antagonist. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 18(Suppl.10): S107-S117, 1991.
- 18 E. Wount Vanden, Toren, MD. Kong Y. Lie, et al.. Calcium Antagonists and Heart Failure. *Progress In Pharmacology and pharmacology Clinical.* Vol.7, No.3, 1990.
- 19 El Gran libro de la Salud. Enciclopedia Médica de Selecciones de Reader's Digest México D.F. 1971.
- 20 Enciclopedia Médica del Hogar. Edit. Cumbre Tomo II, México, 1981.
- 21 F. Slish Donald, Schultz David, Schwartz Arnold. Molecular Biology of The Calcium Antagonist Receptor. *Hypertension.* 19: 19-24. No.1, 1992.
- 22 Falez Zannad et. el.. Calcium Antagonist in Myocardial Infarction. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 16(Suppl 1): S16-S19, 1990.
- 23 Finn Geneser. Coloratlas de Histología. Edit. Médica panamericana, 1990.
- 24 Flores N., Singharo S., Davies R. et. el.. Effects of Regional Ischaemia on Coronary Artery calibre in The Rabbit. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 23: 1015-1029, 1991.
- 25 Frasure-Smith Nancy PhD, Lesperance François MD, Talajic Mario MD. Depression and 18-Month Prognosis after Myocardial Infarction. *Circulation.* 91: 999-1005, 1995.
- 26 Fuster V., Badimon L., Chesebro J.. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and The Acute Coronary Sindromes. *Nw. Eng J. Med.* 30: 310-318, 1992.
- 27 G. del pozo, P. Davalos, et al.. Cardiovascular Risk Factors in Two Ecuadorian Urban and rural populatoions. *J. Cardiovascular Oharmacology.* (Suppl. 8): 524-525, 1990.
- 28 Ganote C.. Contraction Band Necrosis and Irreversible Myocardial Injury. *Am. J. Phatol.* 129: 327-344, 1987.
- 29 Gerard J. Tortora Nicholas P. Anagnostakos. Principios de Anatomía y Fisiología. 6a. edición, Edit. Harla, 1993.
- 30 Golderger A. L. Bhargava V.F. et al. Effect of Myocardial Infarction on High-Frequency QRS potentials. *Circulation.* 64: 34, 1981.
- 31 Goldring D.. *J. Pediatr.* 91: 884, 1977.

- 32 Grayson G. Geary, MB., Fracp, Lynne Fenton et al. Failure of Pretreatment with Propranolol, to Reduce The Zone of Myocardial Infarction after 2 hours of Coronary occlusion in The Primate Heart. *Am. J Cardiol.* 52: 615-620, 1983.
- 33 Greenberg S., Cantor E., J. Paul. b-Adrenoreceptor Blocking Activity of Diprofenone in Anesthetized Dogs: Comparison with Propafenone and Propranolol. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 14: 444-453, 1989.
- 34 H. E. Kulbertus. Antiarrhythmic Treatment of Atrial Arrhythmias. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 17(Suppl. 6): S32-S35, 1993.
- 35 H. Güiker, J. Thale, et. el.. Time course of Ventricular Arrhythmias Fibrillation Thresholds and Epicardial Conduction Delays Following Acute Coronary artery Occlusion and Release its Modification by Verapamil. *Hypertension The next Decade Verapamil*
- 36 Ham. *Histología.* 1985.
- 37 Hansjörg Simon., Dennis A. Blonfield. *Cardioactive Drugs. A. Pharmacology Basis for Practice.* Edit. Urban y Schwarzenberg Baltimore-munich, 1993.
- 38 Hergton M.G., Feskens E.J. et. al.. Dietary Antioxidant Flavonoids and Risk of Coronary Heart Disease. *Lancet.* 342: 1007-1011, 1993.
- 39 Houston MC.. The Effects of Antihypertensive Drugs on Glucose Intolerance in Hypertensive Nondiabetics and Diabetics. *Am. H. J.* 115: 640-656, 1988.
- 40 Huxley H. E. The double Array of Filaments in cross-estrated Muscle. *J. Biophys. Biochem. Cythol.* 3: 361, 1957.
- 41 Ignacio Chavez Rivera. *Cardiopatia Isquémica. Angor Pectoris.* Tomo II Edit. Salvat, 1982.
- 42 J. Cody Robert, Conti C. Richard, Samet Philip. Angina y enfermedades concomitantes. *Atención Médica.* Vol.6 No.6, 58-70, 1993.
- 43 Jacob francone Lossow. *Anatomía y Fisiología Humana.* 4a. edición, Edit. Interamericana, 1982.
- 44 James A. Bristol. *Cardiovascular Drugs.* Vol.7, 1986.
- 45 Jennings R.B., Reimer K.A.. Effect of b-Adrenergic Blockade on Acute myocardial Ischemic injury in: Gross F. de. *Modulation of Sympatetic Tone in The Treatment of Cardiovascular Diseases.* Switzerland, Hans Huber 109-113, 1978.
- 46 K.M. Johnston, B. A. Macleod and M. J. A. Walker. Responses to Ligation of Coronary Artery in Conscious Rats and The Actions of Antiarrhythmics. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61: 1340-1353, 1983.

- 47 Kaname Kiuchi, Naoki Sato, Richard P. Shannon, Dorothy E. Vatner, Kathleen Morgan, Stephen F. Vatner. Depressed b-Adrenergic Receptor-and Endothelium-Mediated Vasodilation in conscious Dogs with Heart Failure. *Circulation Research* Vol.73, No.6, 73: 1013
- 48 Keith A., Reimer MD. Phd. Robert B. Effects of Calcium-Channel Blockers on Myocardial Preservation During Experimental acute Myocardial Infarction. *Em. J. Cardiology*, 55: 107B-115B, 1985.
- 49 Kida M., Fujiwara H., Ischida M., et al. Protective effect of Verapamil in Ischemic Porcine Hearts Analysis of Ultrastructural and Metabolic Changes using in vitro P-NMR Spectroscopy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 22: 759-769, 1990.
- 50 Knoll A.G., Ludwigshafen. Verapamil. 1985.
- 51 Kuznestov Valery, Pak Elena, Richard B. Robinson, F. Steinberg Susan. b2-Adrenergic Receptor Actions in Neonatal and Adult Rat Ventricular Myocytes. *Circulation Research*. Vol. 76, No. 1, 1995.
- 52 L. H. Opie. Calcium antagonists Ventricular Arrhythmias and sudden Cardiac Death: A major Challenge for The Futuro. *J. Cardiovascular Pharmacology*. 18(Suppl 10): S81-86, 1991.
- 53 L. Pearle David. Nifedipine in Acute Myocardial Infarction. *American journal Cardiology*. 54: 21E-23E, 1984.
- 54 L. Szekers M. Nemeth, et. el.. New trends in Protection from Life-Threatening Arrhythmias. *Physiology and Behavior* Vol.18, 1989.
- 55 Litter M.. Principios de farmacología. *Farmacología de la Circulación Coronaria*. 1980.
- 56 M. Arnold, Katz MD.. Basic Cellular Mechanisms of Action of The Calcium-Channel Blockers. *Am. J. Cardiol.* 55: 2B-9B, 1985.
- 57 M. C. D. Maclean, et al.. Experimental Myocardial Infarction in The Rat. *American Journal of Pathology*. Vol.90 No.1 January, 1978.
- 58 M. Gazaway Preston, R. Niebyl Jennifer, T. Repke Jhon, Yeffe Sumner, S. Yerby Mark. Medicación Segura Durante el Embarazo. *Atención Medica*. Vol.7, No.4, 65-71, 1994.
- 59 M. Luque-Otero, C. Fernandez-Pinilla, et. el.. Acute Antihypertensive Effect of Nifedipine on High and Low Salt Diet. *J. Cardiovascular Pharmacology*. 10(Suppl 10): S147-S148, 1987.

- 60 M.C. Fishbein, M.D. D. Mallean, MB, ChB, PhD, and P. R. Maroko, MD. Experimental Myocardial Infarction in The Rat. *Am. J. Pathol.* 90: 57-70, 1978.
- 61 Marcus. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento. Edit. el manual moderno, México, 1985.*
- 62 Martinez Anguiano Federico. El Atleta Sometido al Procedimiento Anestésico. *INFOMEDICA, No.23, 32, 1994*
- 63 Miami Trial Research Group: Metoprolol in Acute Myocardium Infaction . A Randomized Placebo-Controlled International Study. *Eur Heart J.* 6: 199-226, 1985.
- 64 Mitsumasa Ohyaagi, Yoshiko Matsumori, Tadaaki Iwasaki. b-Adrenergic Receptors in Ischemic and Nonischemic Canine Myocardium: Relation to Ventricular Fibrillation and Effects of Pretreatment with Propranolol and Hexamethonium. *J. Cardiovascular Pharmacol*
- 65 Nancy Frasure Smith, et al.. Depressions and 18- Month Prognosis after Myocardial Infarction. *Circulation.* Vol 91, No.4 999-1005, 1995.
- 66 O. Reikeras, P. Gunnes. Effects of b-Adrenergic Blockade on Regional Blood Flows During acute left Ventricular Failure in Dogs. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 10: 643-646, 1987.
- 67 Organó oficial de la Asociación Mexicana para la prevención de la Aterosclerosis en México, A. C.. Vol.II, No.9, Oct.-Dic., 1990.
- 68 P. Hof Robert, Tapparelli Carlo, et. al.. Hemodynamic Antivasoconstrictor and Antiatherosclerotic Effects of Calcium Antagonist in Animal models of Atherosclerosis. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 15(Suppl. 1): S7-S12 1990.
- 69 P. Jakobsen, O Ledeballe et. al., *J Chromatogr.* 162:81, 1979
- 70 P.R.W., Herman A, J. G. Bos et al.. Cardiovascular Diseases and Allimentary Comparason Study: Preliminary Analisis form Brazil. *J. of Cardio. Pharmacology,* 16(Suppl 8): 538-539, 1970
- 71 Poirier J.M., Le Jeune C., Cheymol G., Cohen A, Barres J., Hugues F.C. Comparison of Propranolol and Sotalol Pharmacokinetics in Obese Subjects *J. Pharm. Pharmacol.* 42: 344-348, 1990.
- 72 R. Craig Charles. *Farmacología Médica. 9a. Edición, Edit. Interamericana, México 1985.*
- 73 R. G. Mc. Allister, Jr. MD: Scott, R. Hamann, et. al.. Pharmacokinetics of calcium-Entry Blockers. *Am. J. Cardiol.* 55: 30B-40B, 1985.

- 74 R. Pauly Rebeca, MD. Bilato Claudio, et al.. Role of Calcium-Calmodulina Dependent Protein Kinase II in The Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Migration. *Circulation* Vol.91, No.4, 1107-1115, 1995.
- 75 R.J. France MD. J. M. Formolo. Value of Notching and Slurring of The Resting QRS Complex in The Detection of Ischemic Heart Disease. *Clinic Cardiol.* 13: 190-196, 1990.
- 76 Recent Conceptual Advances in Congestive Heart Failure. *J. Amer. Med. Ass.* 179: 441, 1962.
- 77 Reimer K., Jennings R., Effects of Calcium-Channel Blockers on Myocardial Preservation During Experimental Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 55: 107B-115B, 1985.
- 78 Rivera M.. Hipertensión Arterial Sistémica e Isquémia del Miocardio. *Ateroma* 2(9): 105-109, 1992.
- 79 Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis an Update. *N. Engl. J. Med.* 314: 488, 1988.
- 80 Samiha A. A. El-Mihdy, A.A. Alhaider, Afaf A. Mahgoub, Abdulwahab M. Bashandy. Suppression of ventricular Arrhythmias Resulting from acute Coronary Artery Ligation in Rat by Imipramina. *J. Pharm. Pharmacol.* 42: 360-362, 1990.
- 81 Samuel Lévy. Diagnostic Approach to Cardiac Arrhythmias. *J. of cardiovascular Pharmacology.* 17(Supp. 6): S24-S31, 1991.
- 82 Sarnoff S. J., Berglund E. Methods for Studing The Actions of Drugs on The Heart in The Whole Animal. *Circulation.* 9: 706 - 356, 1954
- 83 Seymour A., Chatham J., Radda G.. Effects of Repeated Low Calcium Perfusion on The Rat Heart a Gradual Induction of Calcium Related Damage. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 22: 131-141, 1990.
- 84 Simposio Satélite del XII Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología. ¿Son Realmente Importantes Las Diferencias Entre Los Antagonistas del Calcio?. *Astra Cardiología*, 1990.
- 85 Smith H. Infarct size Pharmacology Where Next?. *J. Mo. Cell. Cardiol. (Suppl. 4):* 105-107, 1986.
- 86 SPP. INEGI. Defunciones Generales y de Menores de Un año por Causas Según la Clasificación de Enfermedades. 1979-1981 cuadro 11.1.12 Parte tercera. *Anuario Estadístico de Los Estados Unidos Mexicanos*, 1984.
- 87 Stanley L. Erlandsen Y. Jeane E. N.. *Coloratlas Histología*. Edit. Mosby, 1992.

- 88 Stevens V.J., Corrigan S.A., Obarzanek F., et al. Weight loss Intervention in Phase 1 of The Trials of Hypertension Prevention. *Arch. Intern. Med.* 153: 849-858, 1993.
- 90 W. Ichnner W. Braasch, G. Kroneberg. Investigations on The Metabolism and Protein Binding of Nifedipina. Second International Adalat Simposium. Berlin. 1975
- 91 Weisman H., Bush D., et al. Cellular Mechanism of Myocardial Infarct Expansion. *Circulation.* 78: 186-201, 1988.
- 92 Weisman H., Healy B. Myocardial Infarct Expansion Infarct Extension and Reinfarction: PathoPhysiologic Concepts. *Cardiovascular.* 30(2): 73-110, 1987.
- 93 Westfall P. David . Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión. Edit. Panamericana, 1986.
- 94 Wyatt H. Forrester, J. Diamond G. Functional Anomalites in Monoccluded Regions of Myocardium after Experimental Coronary Occlusion. *Am. J. Cardiol.* 37(4): 366-372., 1976
- 95 Xiaozhang JIang., MD: MPH. Satanur R. et al. Hiperdinamic Circulation and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Circulation.* Vol.9, No.4 1101-1106, 1995.
- 96 Y. Ouchi , H. Orimo. The Role of Calcium Antagonist in The Treatment of atherosclerosis and Hypertension. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 16(Suppl. 2): S1-S4 1990.
- 97 Zaim Sina, H. Dangman Kenneth. Cellular Electrophysiology and b-Adrenergic-Blocking Activity of Dilevalol, The R, R-Isomer of Labetalol on isolated Canine Cardiac Tissues. *J. Cardiovascular Pharmacology.* 14: 496-501, 1989.