

Acciones catecolamínicas en el miocardio

por

CARMEN CUESTA LORENZO
y GLORIA MARTIN-SERRANO GARCIA

Premio «Lefa» 1973

SUMMARY

This study reports on the changes produced, at a metabolic level, by the sympathomimetic amine β , Isoprenaline, which is widely used clinically.

This amine induces a greater oxygen consumption in the myocardium. Therefore, it is important to control the aerobic and anaerobic cycles of the heart when this drug is administered.

We have come to conclusions as to the different enzymes, metabolites and energetic compounds involved in these cycles.

We have also made a simultaneous electrocardiographic study to determine the possible lesions in the myocardium as associated with these changes at the metabolic level.

PARTE TEÓRICA

Se da el nombre de catecolaminas a todas las aminas que poseen el núcleo de la pirocatequina o catecol.

Las catecolaminas pueden ser fisiológicas como la adrenalina y noradrenalina, liberadas en las terminaciones nerviosas, y la dopamina, importante en el metabolismo del sistema nervioso central.

Catecolaminas no fisiológicas son una serie de sustancias farmacológicas, como fenilefrina e isoprenalina, aunque ésta se podría considerar fisiológica, ya que ha sido encontrada en las glándulas suprarrenales de gato, mono y hombre (21).

Las catecolaminas son unas drogas ampliamente usadas en terapéutica. Dosis muy altas son utilizadas a menudo, aun sabiendo que hay múltiples pruebas de su toxicidad.

A este respecto han sido señalados numerosos fallecimientos de pacientes que sufriendo de asma han utilizado aerosoles broncodilatadores a base de isoprenalina. Este agente simpaticomimético puede causar la muerte.

Por otra parte, han sido descritas muertes súbitas en asmáticos en

los cuales se demostró que habían ingerido sobre unos 100 mg. diarios de isoprenalina (12).

De 1959 a 1964 hubo asimismo un incremento de un 42 por 100 de muertes inesperadas entre los asmáticos. Investigaciones ulteriores demostraron que ello pudiera deberse al uso de aerosoles broncodilatadores a base de simpaticomiméticos o de corticosteroides (10).

Entre 1961 y 1966 el uso de Inglaterra y Gales de aerosoles con simpaticomiméticos recrudesció la mortalidad en asmáticos.

A partir de marzo de 1967 el menor consumo de estos aerosoles coincidió con un rápido decrecimiento en muertes debidas al asma.

Se han observado necrosis asimismo en tejidos procedentes de corazón de rata después de haber sido administradas a este animal de experimentación inyecciones subcutáneas de isoprenalina.

Efectos similares a los sucedidos en ratas han sido observados en hamsters y gatos. No obstante, estas alteraciones no se pudieron producir en perros ni en cerdos (20). Las lesiones eran contrarrestadas por inhibidores de la MAO e incrementados por la reserpina y guanetidina.

El exacto mecanismo de este efecto a nivel de corazón no es bien conocido. Muchos opinan que un efecto hipóxico es la causa del daño miocárdico visto después de la administración de catecolaminas.

Desde luego, según Raab (26), las formas más frecuentes de cardiopatías degenerativas (necrosis subendocárdica, infarto ventricular, fallo cardíaco, arritmias graves) pueden ser debidas a tres elementos patógenos fundamentales:

- a) Limitación mecánica del aporte de oxígeno por esclerosis coronaria y deficiencias microcirculatorias.
- b) Aumento neurógeno del consumo de O_2 por influencia de las catecolaminas.
- c) Por aumento de la secreción de los 17 hidrocetosteroides.

Los dos primeros elementos provocan hipoxia miocárdica.

El problema de las catecolaminas, y en concreto de la isoprenalina aumentando la demanda de oxígeno por el miocardio, es lo que nosotros tratamos de dilucidar.

La isoprenalina a lproducir una vasodilatación periférica, decrece el flujo sanguíneo coronario y el corazón estimulado incrementa las demandas de oxígeno por el miocardio.

El mecanismo de activación de la adenil ciclase (30) parece fundamental en las acciones metabólicas de las catecolaminas. En cuanto a su efecto sobre la contracción cardíaca, ya sea por intermedio del AMP cíclico o por otro mecanismo, lo cierto es que la isoprenalina provoca un aumento en la contracción cardíaca.

El oxígeno del miocardio varía directamente con el trabajo de

contractibilidad miocárdica, por lo cual se provoca un mayor consumo de oxígeno necesario para la formación de ATP, el cual interviene junto con el Ca^{++} en el proceso de la contracción.

Debido a que la demanda de oxígeno por el miocardio es mayor, se provocaría por la administración de estos agentes simpaticomiméticos, isoprenalina en nuestro caso, un efecto similar al ocasionado por un estado hipóxico. Hay que aclarar asimismo, que según la dosis suministrada y el tiempo de actuación de la misma sería susceptible de reproducirse en el corazón un estado anóxico o isquémico.

El miocardio depende tanto del metabolismo oxidativo que le es imposible mantener la contractilidad normal durante períodos de baja tensión de oxígeno, de tal forma que la administración de oxígeno por las arterias coronarias es crítica para mantener la función cardíaca normal.

Nosotros estamos interesados en el aumento neurógeno del consumo de oxígeno por la influencia de las catecolaminas.

Intentamos estudiar:

Los efectos que producen estos fármacos a dosis elevadas, puesto que dosis terapéuticas de isoprenalina acumuladas a lo largo del tratamiento pueden originar niveles peligrosos en el organismo.

Este estudio se realizó a nivel metabólico, viendo las variaciones de diferentes enzimas y metabolitos implicados en el ciclo aerobio de Krebs y anaerobio de Embden-Meyerhorf al administrar dicho fármaco.

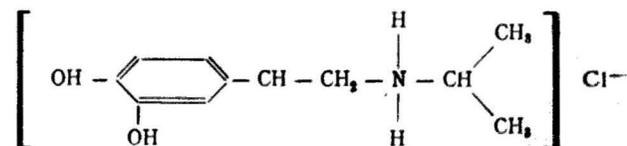
Paralelamente a estos estudios a nivel metabólico, realizamos un análisis de trazados electrocardiográficos para controlar las variaciones de los mismos con respecto a los cambios anteriores.

FÁRMACO ESTUDIADO

Isoprenalina

Química

Es el derivado isopropílico de la noradrenalina.
Su fórmula es:



Se presenta en forma de clorhidrato o de sulfato.

El clorhidrato de isoprenalina, que es la forma por nosotros empleada, es un polvo blanco, cristalino, de sabor amargo. Se oscurece gradualmente por acción de la luz. Es soluble una parte en tres de agua. Insoluble en disolventes orgánicos y ligeramente soluble en alcohol. En solución debe resguardarse de la luz, ya que se oxidan rápidamente los grupo fenólicos del anillo bencénico y la solución se torna rosa o parda. Lo mismo ocurre cuando la solución es alcalina.

Farmacología

Es una catecolamina de acción exclusiva sobre los receptores β . Carece prácticamente de efecto sobre los α , aunque a dosis elevadas tienen algo de acción sobre los mismos en algunas áreas e intradérmicamente provoca vasoconstricción cutánea. Disminuye la resistencia vascular periférica, especialmente en la zona muscular. Relaja la fibra lisa bronquial, intestinal y uterina.

Como el resto de las catecolaminas, presenta también acciones metabólicas. Aumenta la glucemia, pero menos que la adrenalina, siendo igualmente potente en la liberación de ácidos grasos libres y en el efecto calorígeno. Estimula el sistema nervioso central.

Sobre el corazón tiene un intenso efecto inotrópico y cronotrópico positivo. Incrementa el trabajo cardíaco, la excitabilidad y la frecuencia. Causa vasodilatación periférica y produce una caída en la presión distólica y mantiene o incrementa ligeramente la presión sistólica.

Administración y dosis

Se emplea extensamente en los ataques de asma, en forma de inhalaciones.

Dosis: 125 a 250 μ g por inhalación.

En el tratamiento de los bloqueos se usan:

Comprimidos sublinguales:

Dosis: 10 a 15 mg, tres a cuatro veces al día.

Vía subcutánea o intramuscular:

Dosis: 200 μ g.

Inyección intravenosa:

Dosis: 10 a 20 μ g.

Usos clínicos

Es un broncodilatador más poderoso que la adrenalina o efedrina y se usa para el alivio sintomático del asma bronquial y enfisema pulmonar. El broncoespasmo es aliviado en la mayoría de los pacientes y la capacidad vital es incrementada.

También es usado en el tratamiento de la bradicardia en pacientes con bloqueo cardíaco y controla los ataques del síndrome de Stokes Adams.

En pacientes con hiperactividad refleja del seno carotídeo pueden ser administradas dosis de 15 mg. para prevenir paradas cardíacas.

El clorhidrato de isoprenalina en tabletas se da a la dosis de 30 mg. tres veces diarias, y puede incrementarse gradualmente hasta 750 mg. para que el corazón se acelere suficientemente. Debe ser vigilada su administración por control electrocardiográfico. En emergencias se puede dar por vía intravenosa o en inyección intracardiaca en soluciones muy diluidas.

La isoprenalina produce vasodilatación periférica, la cual decrece el flujo sanguíneo coronario y el corazón estimulado incrementa las demandas de oxígeno por el miocardio (28).

En pacientes con «shock» endotóxico las infusiones de isoproterenol restauran la circulación a la normalidad. En el tratamiento se debe tener en cuenta la corrección de insuficiencias electrolíticas en suero, la administración de oxígeno y la digitalización con digoxina. intravenosamente.

Absorción

La irregularidad en el aumento de latidos por minuto producidos al administrarse dosis iguales de isoproterenol parece ser debido a que parte de dicho agente simpaticomimético es metabolizado en el cuerpo a 3 metoxi-isoprenalina, el cual es un débil antagonista de los receptores (13).

La proporción de isoprenalina libre y conjugada, y 3 metoxi-isoprenalina libre y conjugada eliminada por orina son similares después de una administración oral que de inhalación de isoprenalina a la dosis de 500 μ g.

Después de una administración venosa, la mayor parte de isoprenalina era excretada como 3 metoxi-isoprenalina y ninguna como isoprenalina conjugada; esto sugiere que la mayoría de la isoprenalina de un aerosol era tragada más que inhalada (5).

Efecto tóxico

La isoprenalina puede causar efectos secundarios, como taquicardia, palpitaciones, dolor precordial y signos de insuficiencia coronaria.

La presión sanguínea puede caer y aparecer dolor de cabeza, nerviosismo y debilidad.

Se ha observado también que puede provocar arritmias cardíacas y fibrilación ventricular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo hemos utilizado como animal de experimentación ratas de raza Wistar de 150 a 250 g. de peso.

Se ha empleado este animal por su fácil manejo y ser muy apto para estudiar a nivel metabólico la acción de las catecolaminas.

La técnica de trabajo ha sido la siguiente:

A un lote de diez animales se les hizo en condiciones basales registros de electrocardiogramas en las diferentes derivaciones que se muestran en los resultados.

Para la realización del electrocardiograma sometíamos al animal a una ligerísima anestesia, empleando una mascarilla de éter. Comprobamos que este tratamiento no producía ninguna alteración en los electrocardiogramas basales, por lo que dimos por válida esta forma de efectuar los trazados electrocardiográficos.

A continuación procedíamos a la muerte del animal por decapitación, forma que nos pareció la más idónea para evitar cualquier «stress».

Inmediatamente sacábamos el corazón y separábamos el ventrículo izquierdo, el cual era introducido en solución «stock» enfriada sobre hielo.

El tejido era pesado y homogenizado en un potter con solución «stock» al 20 por 100. En este homogenato se realizaron las correspondientes determinaciones de enzimas, metabolitos y ATP que se indican posteriormente.

Otro lote de diez animales fue pesado para inyectarle dosis proporcionales a su peso del fármaco objeto de estudio.

Dicho fármaco era inoculado por vía subcutánea a la dosis de 50 mg/100 g. Empleábamos esta proporción porque lo que nos interesaba comprobar era precisamente el efecto de dosis altas de este agente simpaticomimético (32). De hecho el empleo en clínica de isoprenalina puede originar en el enfermo estas sobredosis.

La isoprenalina era disuelta en agua e inyectada en el mismo momento de su disolución. Con esto se evitaba la rápida oxidación de la amina simpaticomimética, que la haría inactiva.

Estos animales, a los pocos minutos de inyectarles el fármaco, mostraban signos de postración, los cuales desaparecían a lo largo de la experiencia, lo cual coincide con lo observado por Wexler (33).

Dejábamos actuar el fármaco a lo largo de dos horas y media, tiempo que nos pareció el adecuado, según bibliografía consultada (33), para obtener los efectos buscados.

Transcurrido este tiempo, hacíamos los correspondientes electrocardiogramas y procedíamos, como en los animales basales, a decapitar el animal y a la realización de los homogenatos y demás experiencias.

Dentro del ciclo de Embden-Meyerhorf estudiamos los metabolitos láctico, pirúvico, la fracción láctico/pirúvico y los enzimas aldolasa, LDH (*) total e isoenzima específico del corazón.

El ácido láctico fue determinado por el método ultravioleta de Horost (15).

El ácido pirúvico por el método ultravioleta de Czok (9).

La actividad enzimática aldolásica por el método colorimétrico de Bruns (7).

La actividad LDH fue determinada por el método ultravioleta de Bergmeyer (4).

Pertenecientes al ciclo de Krebs determinamos:

La actividad succínico deshidrogenasa por el método de Cooprestein (8).

La actividad málico deshidrogenasa por el método ultravioleta de Bergmeyer (3).

Las transaminasas (TGO y TGP) por el método colorimétrico de Reitman (27).

Para comprobar el estado energético del miocardio determinamos:

La concentración de ATP por el método ultravioleta de Adam (1).

La actividad enzimática de CPK por el método de Oliver (23).

(*) Abreviaturas empleadas: ADP, adenosin-5-difosfato; AMP, adenosin-5-fosfato; ATP, adenosin-5-trifosfato; Clorhidrato de isoprenalina, 3,4 dihidroxi- α [(isopropilamino) metil] benzil alcohol hidroclorehidrato; MOCT, catecol-o-metiltransferasa; CPK, creatin-fosfoquinasa; GOT, L-aspartato: 2 oxoglutarato aminotransferasa; GPT, L-alanina: 2 oxoglutarato aminotransferasa; LDH, L-lactato: NAD óxido-reductasa; MAO, monoamino-oxidasa; MDH, L-malato: NAD óxido-reductasa; NAD, nicotinamida-adenín-dinucleótido.

Las proteínas fueron determinadas por el método de Oliver y Lowry (24).

La actividad málico deshidrogenasa, láctico deshidrogenasa y la concentración de ATP, láctico y pirúvico se midió en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 124.

La actividad de ambas transaminasas (TGO y TGP) y aldolasa se midió en un fotocolorímetro Bausch-Lomb, tipo espectral 20.

Los registros electrocardiográficos se realizaron en un electrocardiógrafo Siemens.

RESULTADOS

En la tabla núm. 1 se expresan numéricamente las variaciones de los enzimas TGO, TGP, MDH, CPK, succínico deshidrogenasa, LDH total y LDH₁ isoenzima específico del corazón.

En la tabla núm. 2 se expresan los cambios en las concentraciones de los metabolitos láctico, pirúvico y de ATP.

En la tabla núm. 3 se expresan los espacios y voltajes de los electrocardiogramas normales.

En la tabla núm. 4 se expresan los espacios y voltajes de los electrocardiogramas después del tratamiento con isoprenalina.

Se realizó el test de Student entre los valores hallados para la actividad enzimática y metabolitos en condiciones basales y los valores obtenidos después de la administración de isoprenalina, para comprobar si las variaciones observadas son significativas desde un punto de vista estadístico.

En la gráfica núm. I se representa los valores y relación ácido láctico/ácido pirúvico obtenidos al administrar isoprenalina.

En la gráfica núm. II se representan las modificaciones de diferentes actividades enzimáticas y ATP al administrar este fármaco.

En la gráfica núm. III se representan las modificaciones obtenidas al administrar isoprenalina de TGO, TGP y aldolasa.

En la gráfica núm. IV se representan las variaciones del espacio QT corregido para la frecuencia por la administración de isoprenalina.

Se incluyen en estos resultados un trazado electrocardiográfico normal y tres trazados electrocardiográficos correspondientes a tres de los animales a los que se administró el fármaco, por presentar los electrocardiogramas de los otros animales utilizados en la experimentación análogas características.

TABLA NÚM. 1

Variaciones de las actividades enzimáticas al administrar isoprenalina

	\bar{X}_1	\bar{X}_2	P	S
TGO	600	353	> 0,0025	M. S
mU/mg	± 51,7	± 34		
TGP	17	13	> 0,05	S
mU/mg	± 1,7	± 1,3		
Aldolasa	27	24	> 0,20	N. S
mU/mg	± 2,1	± 2,2		
MDH	5290	7895	> 0,0005	M. S
mU/mg	± 142	± 206		
LDH	1732	3767	> 0,0905	M. S
mU/mg	± 31	± 207		
LDH ₁ ISO	532	2030	> 0,0005	M. S
mU/mg	± 58	± 166		
CPK	3014	2405	> 0,05	S
mU/mg	± 164	± 258		
SUC. DH	$0,0733 \times 10^{-7}$	$0,1526 \times 10^{-7}$	> 0,0025	M. S
mol/l citocromo C oxidado	$\pm 0,0059 \times 10^{-7}$	$\pm 0,022 \times 10^{-7}$		

\bar{X}_1 = Media aritmética de los valores basales.

\bar{X}_2 = Media aritmética de los valores de los animales administrados.

P = Significación estadística.

S = Significación estadística.

N. S. = No significativo.

M. S. = Muy significativo.

TABLA NÚM. 2

Cambios en las concentraciones de ATP y de los metabolitos láctico y pirúvico al administrar isoprenalina

μ moles/g tejido	\bar{X}_1	\bar{X}_2	P	S
Pirúvico	0,59 $\pm 0,23$	0,27 $\pm 0,08$	$> 0,0025$	M S
Láctico	3,34 $\pm 0,8$	2,65 $\pm 0,23$	$> 0,01$	S
ATP	1,17 $\pm 0,023$	0,18 $\pm 0,005$	$> 0,005$	M. S

\bar{X}_1 = Media aritmética de los valores basales.

\bar{X}_2 = Media aritmética de los valores de los animales administrados.

P = Probabilidad.

S = Significación estadística.

N. S. = No significativo.

M. S. = Muy significativo.

TABLA NÚM. 3

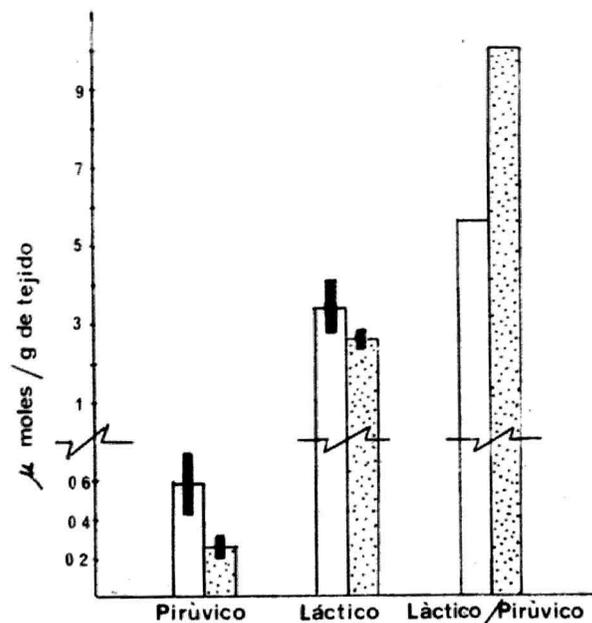
Espacios y voltajes de los E. C. G. normales

	Frecuencia l/min	PQ seg	QT seg	QRS seg	T seg	QRS mV	T mV	P mV
1	333	0,04	0,014	0,02	0,04	0,4	0,15	0,05
2	272	0,04	0,012	0,02	0,03	0,6	0,1	0,05
3	500	0,04	0,017	0,02	0,04	0,5	0,15	0,2
4	250	0,03	0,010	0,02	0,06	0,3	0,15	—
5	428	0,04	0,016	0,02	0,04	0,7	0,2	—
6	500	0,04	0,020	0,02	0,06	1	0,3	0,15
7	375	0,04	0,015	0,02	0,04	0,4	0,2	0,05
8	500	0,04	0,022	0,02	0,02	0,3	0,05	0,05
9	545	0,04	0,018	0,02	0,04	0,2	0,1	0,15
10	428	0,04	0,016	0,02	0,04	0,2	0,1	0,05
	413	0,038	0,016	0,02	0,04	0,46	0,15	0,093

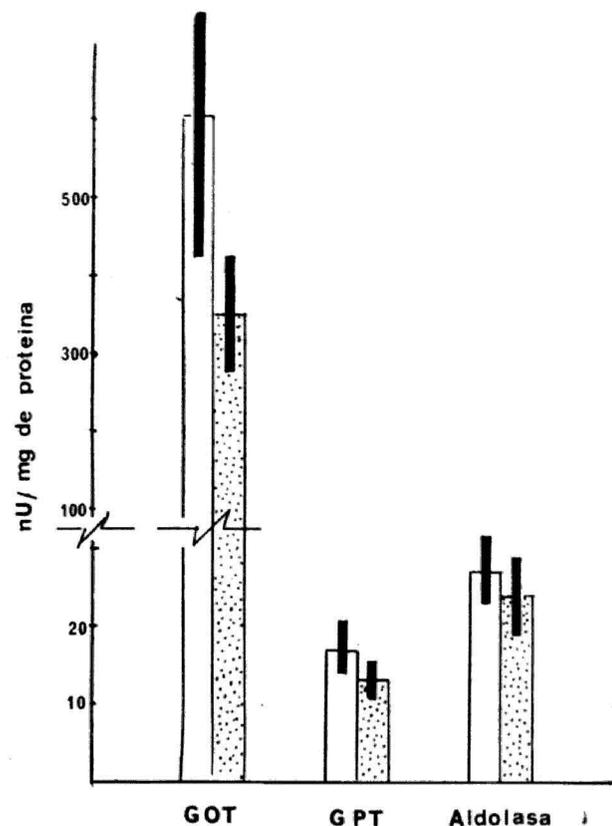
TABLA NÚM. 4

Espacios y voltaje de los E. C. G. después del tratamiento con isoprenalina

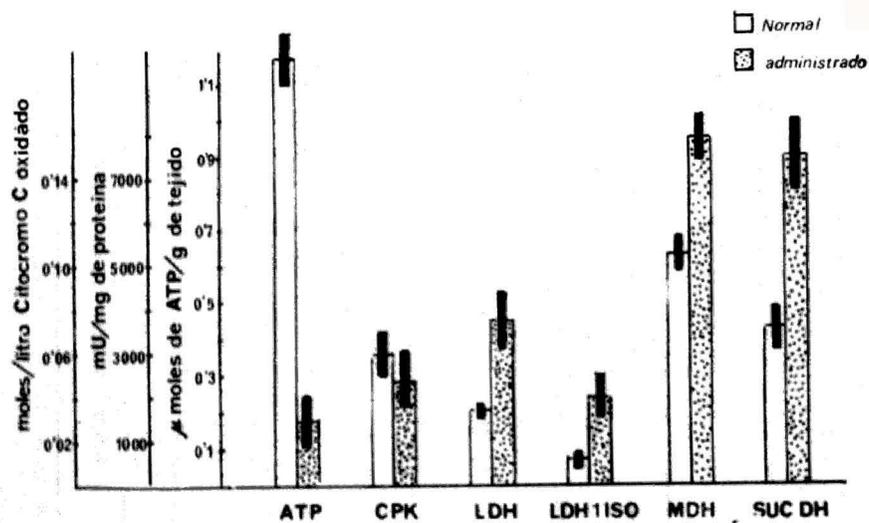
Frecuencia l/min.	PQ seg	QT seg	QRS seg	T seg	QRS mV	T mV	P mV	MORFOLOGIA
333	0,04	0,033	0,02	0,08	0,45	0,12	0,05	La duración QRS no cambia. Aumenta voltaje T. Se prolonga ST
375	0,04	0,025	0,02	0,04	—	—	—	Necrosis miocárdica
500	0,04	0,017	0,06	—	—	—	—	QRS ensanchado. Zona lesional con posible necrosis
300	0,04	0,018	0,02	0,06	0,3	0,3	0,02	Zona lesional grande. Ascenso ST
500	0,03	0,023	0,02	0,06	0,3	0,15	0,02	Zona lesional
300	0,04	0,025	0,02	0,06	0,5	0,2	0,02	QT más largo que el control
250	—	0,029	0,02	0,06	0,57	0,25	0,1	Arritmia supraventricular. Extrasístoles auriculares. Zona le- sional. Disociación aurículo-ventricular
460	0,04	0,022	0,02	0,06	0,45	0,17	0,05	Isquemia miocárdica. Dudosa lesión
333	0,04	0,019	0,08	0,06	0,3	0,25	0,05	Onda P invertida, ritmo nodal. Zona lesional
428	0,04	0,021	0,02	0,06	0,22	0,15	0,02	Arritmia supraventricular. Onda P invertida. Zona lesional. Enteltecimiento del ritmo
377	0,038	0,023	0,03	0,06	0,31	0,23	0,043	



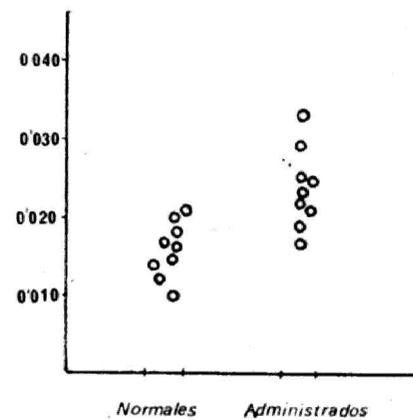
Gráfica 1.—Valores y relación láctico, pirúvico al administrar isoprenalina



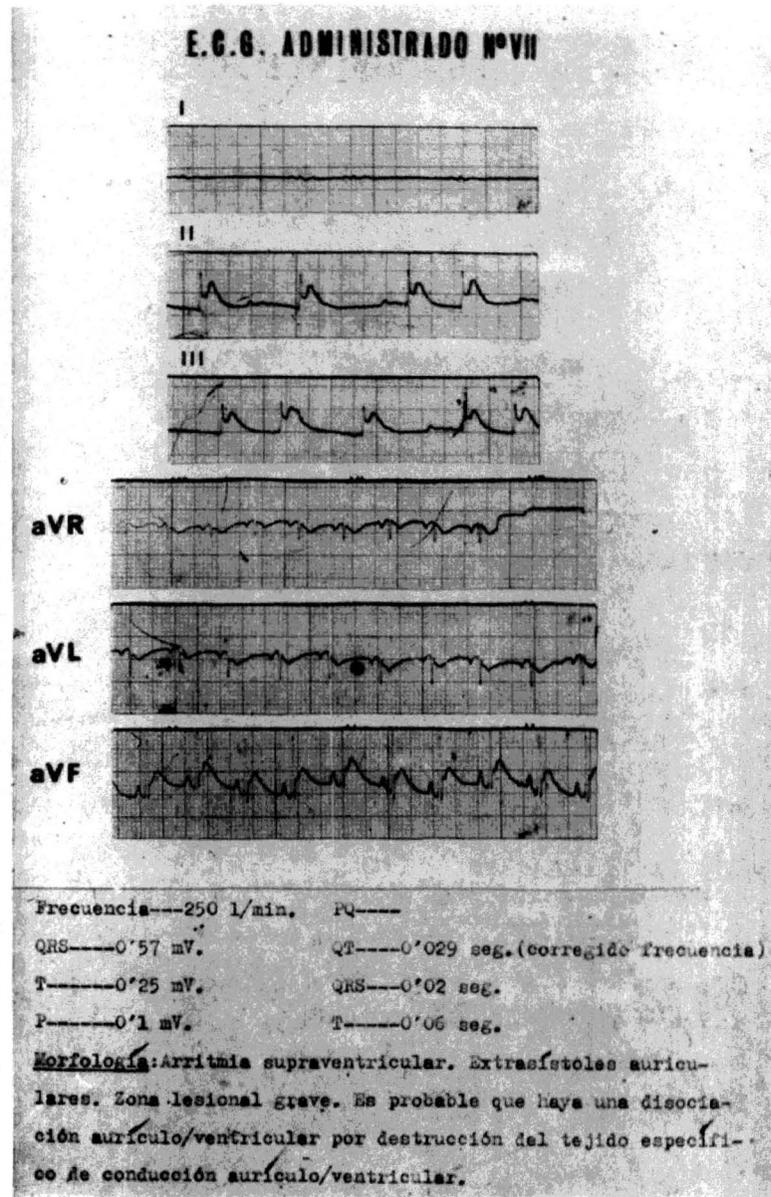
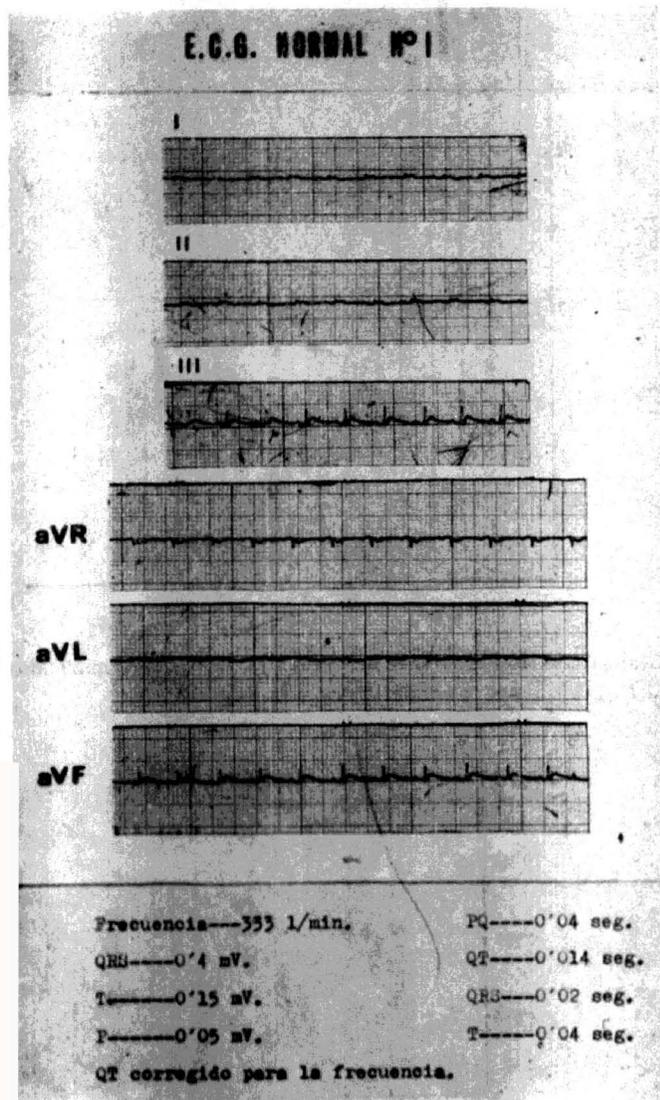
Gráfica 3.—Modificaciones de diferentes actividades enzimáticas por la administración de isoprenalina



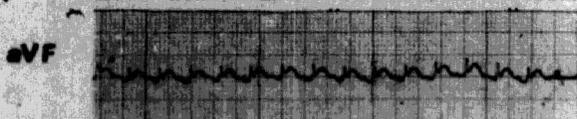
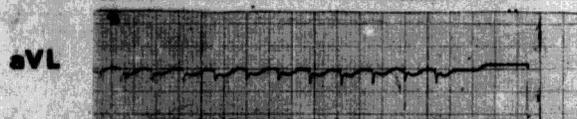
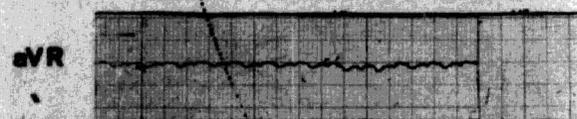
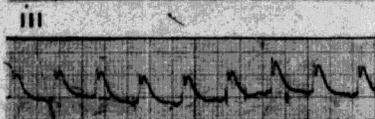
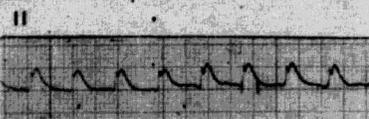
Gráfica 2.—Modificaciones de diferentes actividades enzimáticas y ATP por la administración de isoprenalina



Gráfica 4.—Variaciones del espacio QT corregido para la frecuencia por la administración de isoprenalina



E.G.G. ADMINISTRADO N°IX



Frecuencia—333 l/min. PQ—0'04 seg.

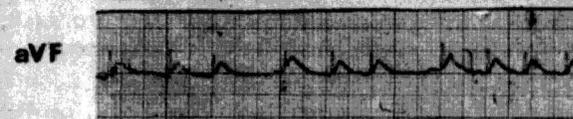
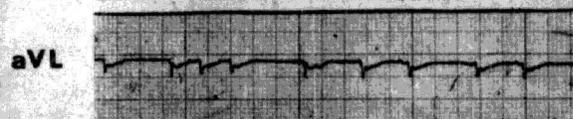
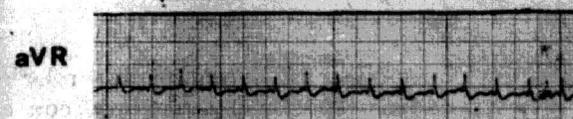
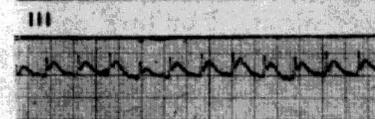
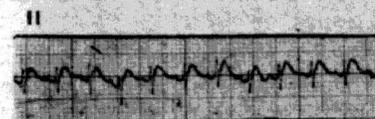
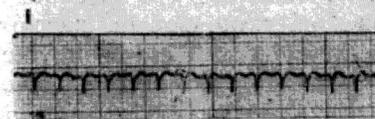
QRS—0'3 mV. QT—0'019 seg.(corregido frecuencia)

T—0'2 mV. QRS—0'08 seg.

P—0'05 mV. T—0'06 seg.

Morfología: Onda P invertida, ritmo nodal. Zona lesional.

E.G.G. ADMINISTRADO N°X



Frecuencia—428 l/min. PQ—0'04 seg.

QRS—0'22 mV. QT—0'021 seg.(corregido frecuencia)

T—0'15 mV. QRS—0'02 seg.

P—0'022 mV. T—0'06 seg.

Morfología: Arritmia supraventricular. P invertida. Enlentecimiento del ritmo, seguramente por daño del sistema de conducción. Zona lesional.

VISIÓN DE CONJUNTO QUE PRESENTA LA MORFOLOGÍA DE TODOS LOS ELECTROCARDIOGRAMAS

La frecuencia cardíaca no aumenta. Por el contrario, existe una tendencia al enlentecimiento del ritmo por destrucción del tejido de conducción. Extrasístoles auriculares. Ocasionalmente bloqueos aurículo-ventriculares. Raramente presenta una morfología isquémica, pero es constante la existencia de zonas lesionales moderadas o graves. A veces se presentan zonas de infarto.

El QT corregido para la frecuencia casi sistemáticamente alargado en todos los casos favorece el pensar que las alteraciones de la onda T (aumento del voltaje) son debidas a infarto o lesión del miocardio más que a una hiperkalemia. Por otra parte, en muchos de los casos estaba elevado el segmento ST.

DISCUSIÓN

Ya expusimos en la introducción cómo intentábamos relacionar los efectos farmacológicos producidos por la isoprenalina, con cambios inducidos por esta catecolamina a nivel metabólico.

El miocardio, decíamos, depende tanto del metabolismo oxidativo (ciclo del ácido cítrico), que le es imposible mantener su contractibilidad normal durante períodos de baja tensión de oxígeno.

La isoprenalina, catecolamina estimulante de los receptores β , induce a través de un aumento del trabajo cardíaco un consumo masivo de oxígeno.

En estados de anaerobiosis el miocardio utiliza para suplir las demandas energéticas el ciclo de Embden-Meyerhof e incluso después de un infarto y como emergencia para reparar sus tejidos el ciclo de las pentosas (14).

Por todas estas circunstancias aludidas, nuestra discusión versará, no sólo sobre los efectos observado a nivel clínico, es decir, si en determinadas alteraciones patológicas hay incremento o bajada de determinados enzimas, sino de cómo éstos son un trasunto de la alteración en uno o varios pasos de estos ciclos.

VARIACIONES DEL ATP

Fleckenstein (11) indica que las aminas simpaticomiméticas con propiedades β receptor estimulantes tales como la isoprenalina intensifican el consumo de fosfatos energéticos por el miocardio. Es-

tos hallazgos están de acuerdo con los nuestros, en los que obtuvimos un descenso muy significativo de la concentración de ATP.

Esta ruptura exhaustiva de fosfatos de alto contenido energético ha sido considerada por el mismo Fleckenstein como el factor determinante del desarrollo de las necrosis de las fibras cardíacas producidas por altas dosis de isoproterenol. En nuestros resultados, paralela a una caída muy significativa de ATP, los trazados electrocardiográficos registrados nos revelaban corrientes de lesión indicativas de un proceso inicial de necrosis.

En principio, según Fleckenstein (11), los cambios estructurales en el corazón de animales tratados con altas dosis de isoprenalina son debidas a la misma etiología que los producidos en corazones isquémicos, ya que en ambos casos se produce una deficiencia cuantitativamente similar de fosfatos energéticos.

CAMBIOS DE LOS ENZIMAS Y METABOLITOS LIGADOS A LA GLUCOLISIS ANAEROBIA O CICLO DE EMBDEN-MEYERHOF

Variaciones de los metabolitos ácido láctico, pirúvico y de la fracción lactato/piruvato

La anoxia induce en el miocardio un aumento de la glucolisis, cambios electrolíticos, edema y acidosis con acumulación de lactato en corazón y plasma (31).

Este aumento de lactato se considera como una expresión del cambio del metabolismo aerobio de los carbohidratos del miocardio al anaerobio (34).

James Scheuer (29) y colaboradores están de acuerdo con los anteriores investigadores, es decir, que con un aporte insuficiente de oxígeno al corazón se provoca un bloqueo del sistema de transporte electrónico, de tal forma que la fosforilación oxidativa es inhibida. Los fosfatos energéticos disminuyen, las flavinas y nicotín-coenzimas se acumulan y el ciclo cítrico se bloquea.

Debido a esta falta de aporte energético por un ciclo de Krebs ineficaz, el miocardio busca la energía necesaria para mantener su actividad normal incrementando la glucolisis y glucogenolisis. A consecuencia de ello el lactato se acumula y la razón NAD/NADH mitocondrial y citoplasmática baja y la fracción láctico pirúvico se incrementa.

Nosotros, según todas estas conclusiones, deberíamos haber obtenido un aumento en la concentración de los metabolitos láctico y pirúvico. No obstante, si bien hemos obtenido un aumento de ácido láctico con respecto al pirúvico, ambos metabolitos los encontramos disminuidos respecto a los valores basales.

Estos resultados los podemos explicar si tenemos en cuenta las regulaciones de tipo alostérico que ocurren en la glucolisis y gluco-genolisis.

Estudios realizados muy recientemente en corazones de oveja (22) demostraron la inhibición alostérica que ocurre a nivel de la hexoquinasa y fosfofructoquinasa. La primera es inhibida por un exceso de glucosa-6-fosfato, y la segunda por un pH ácido y fructosa difosfato.

Paralelamente Kubler (19) y colaboradores analizaron las diferencias existentes en el metabolismo de los hidratos de carbono en corazones isquémicos y anóxicos. Ellos encontraron que el metabolismo anaerobio era insuficiente para mantener unas concentraciones adecuadas de fosfatos energéticos, el ATP y creatín fosfato disminuían.

Estos descensos de la concentración de ATP y creatín fosfato inducían un aumento del flujo glucolítico con una producción de lactato veinte veces superior, si bien la mayoría de las reacciones glucolíticas transcurrieron a menos de un 10 por 100 de su cifra máxima a causa de las limitaciones cinéticas de tipo alostérico de las células intactas reseñadas anteriormente.

En nuestras investigaciones, encontramos una concentración de ATP limitante de la glucolisis, es decir, con esta concentración de fosfatos energéticos la glucolisis está inhibida; esto está de acuerdo con los resultados obtenidos por Kubler (19), que encontraron en tejidos isquémicos unas concentraciones de ATP paralelas y asimismo confirmaron una inhibición de la glucolisis.

Estos investigadores vieron en tejidos isquémicos que la elevación inicial de fosfatos conduce a una activación inicial de la glucolisis, con un aumento de la actividad fosforilasa, hexoquinasa y piruvatoquinasa. Pero luego, como consecuencia de la acidosis creada en el tejido, la fosfofructoquinasa es inhibida. La hexoquinasa, a su vez, también es inhibida por el aumento inicial de glucosa-6-fosfato. Más tarde la fosfoglucomutasa que utiliza el ATP como cofactor, llega a ser cifra limitante cuando la concentración de ATP cae por debajo de ciertos límites. Nosotros, al administrar isoprenalina, obtuvimos una cifra realmente incompatible con la viabilidad de las reacciones vitales.

Por esto podemos aducir que en nuestras experiencias la glucolisis estaba inhibida:

- 1.º Porque el aumento inicial de la glucolisis nos llevaría a un aumento de la glucosa-6-fosfato inhibidora de la hexoquinasa.
- 2.º La acidosis creada (en nuestros resultados se confirma con la subida de lactato) inhibiría la fosfofructoquinasa.
- 3.º Porque existiría posteriormente la cifra limitante de la fos-

foglucomutasa que utiliza el ATP como cofactor del cual no dispone en estas condiciones experimentales.

Cambios de actividad aldolasa

Otro hecho que nos confirma el bloqueo de la glucolisis es la disminución no significativa de la actividad de la aldolasa. Esto nos disminuiría el flujo glucolítico desde fructosa-1-6-difosfato a piruvato.

A este respecto de la actividad aldolásica, según Brachfeld (6), los cambios de este enzima que cataliza este paso esencial de la vía glucolítica anaerobia son de dudosa interpretación y podría ser una adaptación metabólica para utilizar preferentemente la energía procedente de la utilización de la glucosa a la que se origina de la ruptura oxidativa de las grasas.

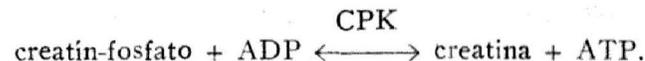
La disminución del flujo glucolítico explicaría la disminución observada en nuestros resultados de los metabolitos ácido pirúvico y ácido láctico.

Cambios en la actividad láctico deshidrogenasa

En nuestras experiencias también controlamos la actividad de la enzima LDH, que cataliza de una forma reversible el paso de piruvato a lactato. El incremento muy significativo de la enzima total y de la LDH₁ isoenzima específica del corazón nos confirmaron el paso del metabolismo aerobio al anaerobio del músculo cardíaco, que ya se interpretó anteriormente al hablar de la relación lactato/piruvato.

CAMBIOS EN LA ACTIVIDAD CREATÍN-FOSFOQUINASA

El creatín-fosfato aparece como una reserva de energía, asegurando la reconstrucción inmediata del ATP consumido. Esto se realiza conforme a la reacción



La síntesis de ATP a partir de ADP va a depender de la síntesis de creatín-fosfato.

En corazones de mamíferos la pérdida de oxígeno es seguida por la desaparición de la fosfocreatina y un aumento de ortofosfatos inorgánicos.

Los cambios en fosfocreatina son interpretados como una consecuencia de la deficiencia de la síntesis de ATP (34).

Nosotros hemos controlado la actividad CPK que cataliza esta reacción reversible y hemos obtenido valores que nos confirman una disminución estadísticamente significativa de la misma.

Nuestros resultados están de acuerdo con los de diversos investigadores. Así, Wexler (32) observó un rápido incremento en la actividad CPK en suero anterior a evidencias histológicas de necrosis miocárdica. Afirma que ello es debido a un incremento en la permeabilidad celular miocárdica en condiciones de bajo aporte de oxígeno al miocardio.

La pérdida de este enzima, observada por nosotros en el tejido ventricular, sería debido a un trasvase de este enzima al suero, según indica este investigador.

Estudios realizados por Kjekshus (18) demuestran que la actividad CPK de miocardio de conejo con infarto estaba sistemáticamente disminuida. Este descenso en la actividad se manifiesta durante las seis horas posteriores a una oclusión coronaria. La magnitud de este descenso en la actividad CPK era proporcional a la extensión del infarto. De tal manera que para estos investigadores la actividad CPK es un índice de la destrucción de las células del miocardio.

CAMBIOS DE ENZIMAS LIGADOS AL CICLO DEL ÁCIDO CÍTRICO

Paralelos a los cambios inducidos sobre la glucólisis anaerobia en el citoplasma por la isoprenalina, hicimos determinaciones de la actividad succínico deshidrogenasa, málico deshidrogenasa y transaminasas.

Cambios en los enzimas TGO y TGP

Hemos obtenido un descenso de la actividad transaminásica TGO y TGP estadísticamente significativos. Este resultado está confirmado en otros trabajos de investigación (17) en los cuales se explica este descenso en tejido necrosado por el aumento de permeabilidad de la célula miocárdica que originaría el paso de este enzima al suero.

Cambios de los enzimas succínico deshidrogenasa y málico deshidrogenasa y papel de los aspartatos con referencia al ciclo tricarbóxico

Los aspartatos por procesos de transaminación aseguran una incorporación al ciclo de Krebs del compuesto de cuatro átomos de

carbono, ácido oxalacético; por otra parte, el glutámico en un proceso, asimismo de transaminación, suministra al ciclo cítrico ácido α-cetoglutarico.

Nosotros, al tener disminuidas las transaminasas, como ya comentamos anteriormente, tendríamos bloqueado este aporte de sustratos al ciclo.

De igual manera, otro metabolito que se incorporaría en condiciones normales al ciclo tricarbóxico, vía acetyl-Co A, sería el piruvato.

Nosotros, como ya discutimos anteriormente, tenemos disminuido este metabolito, al estar inhibida la glucólisis en nuestras condiciones experimentales.

Este descenso de sustratos del ciclo aerobio originaría un aumento de la actividad succínico deshidrogenasa que cataliza el paso de ácido succínico a fumárico, y de la málico deshidrogenasa que favorecería el paso de malato a oxalacetato.

Esta elevación, pues, de la actividad de ambos enzimas contribuiría a restablecer la concentración adecuada de sustratos para que el ciclo cítrico continuase funcionando.

CAMBIOS OBSERVADOS EN LOS TRAZADOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

Como ya expusimos, se realizaron electrocardiogramas en condiciones basales y después de ejercer su acción el isoproterenol.

Estos registros se efectuaron para comprobar qué tipo de alteraciones mostraba el miocardio, es decir, hasta qué punto esta dosis de catecolaminas podía afectar los tejidos del corazón o bien el funcionamiento del mismo.

Nos servirán, asimismo, como un punto de referencia respecto a los cambios enzimáticos y para confirmar de este modo si éstos eran debidos a un estado isquémico o de otro tipo a nivel del corazón.

La frecuencia cardíaca, según Bacuzzi (2), está aumentada por efecto catecolamínico. En nuestros resultados, no obstante, se observa que con altas dosis de catecolaminas existe una tendencia a producirse un enlentecimiento del ritmo debido, según parece demostrar el análisis de la morfología de los electrocardiogramas, a trastornos del sistema de conducción.

El voltaje de QRS está disminuido, coincidiendo este resultado con el observado por este investigador (2) al administrar isoproterenol.

El voltaje de P, según Bacuzzi, está elevado por efecto catecolamínico. Nosotros, aunque a veces hemos apreciado unas ondas picudas, vemos que existe una tendencia a la disminución de su voltaje.

El voltaje de QRS (2) está disminuido, coincidiendo este resultado con el que comprobó este investigador al administrar isoproterenol.

Bacuzzi (2) describió como efectos catecolamínicos debidos al isoproterenol, una prolongación de la onda T y de los espacios QT y QRS. Nuestros resultados están de acuerdo con los de este investigador.

Según este mismo autor, al administrar isoprenalina, la onda T la mayoría de las veces se encuentra aplanada. Nosotros observamos un aumento del voltaje de la onda T, pero al estar esta última asociada a un alargamiento del QT y presentarse otras veces el ST elevado (en forma de lomo de delfín), esta alteración la relacionaremos no a un efecto catecolamínico, sino debida a un infarto.

Según Jaok (16), los electrocardiogramas de pacientes con infarto presentan latidos ectópicos ventriculares o fibrilación.

El índice de estos extrasístoles y taquicardias es más alto que en pacientes con bradicardia sinusal o avanzado bloqueo aurículo-ventricular.

Por otra parte, Patricia Owen (25) y colaboradores encuentran que cuando está aumentada la fracción lácticopirúvico, se producen cambios en el electrocardiograma. Aprecian una elevación del ST sin observar modificaciones apreciables en el ritmo. Esto último está de acuerdo con nuestros resultados.

Sukatami (31) encuentra entre otras modificaciones electrocardiográficas debidas a infarto, desplazamientos de la línea isoelectrica del segmento ST, lo cual está de acuerdo con nuestros resultados. También aprecian cambios en el sentido de la onda T y arritmias, lo cual no coincide con nuestros hallazgos.

Finalmente, describen defectos de la conducción, con lo cual nosotros, asimismo, coincidimos.

CONCLUSIONES

1) Las aminas simpaticomiméticas con propiedades β receptor estimulante, tales como la isoprenalina, intensifican el consumo de fosfatos energéticos por el miocardio.

2) La ruptura exhaustiva de fosfatos de alto contenido energético es el factor determinante del desarrollo de las lesiones producidas en el miocardio por la isoprenalina.

3) Los cambios estructurales producidos en el corazón de rata tratados con esta dosis de isoproterenol, son debidos en principio a la misma etiología que los que se observan en estados isquémicos y en la iniciación de infarto, puesto que en todos ellos se produce una deficiencia cuantitativamente similar de la concentración de ATP.

4) La concentración de ATP hallada es cifra limitante de la glucólisis.

5) La reducción de los metabolitos piruvato y lactato nos indica una glucólisis disminuida.

6) La actividad aldolásica disminuye y ello contribuye asimismo a una disminución de la producción de piruvato.

7) Hay paso del metabolismo aerobio al anaerobio, como se comprueba por el aumento de la actividad enzimática láctico deshidrogenasa, y de la fracción lactato/piruvato.

8) La actividad creatin fosfoquinasa está disminuida y ello demuestra la utilización del creatin-fosfato y la deficiencia en la síntesis de ATP.

9) Las transaminasas L-aspartato: 2 oxoglutarato aminotransferasa y L-alanina: 2 oxoglutarato aminotransferasa disminuyen.

10) Los cambios en electrocardiograma nos confirman los hallazgos a nivel metabólico, por cuanto esto nos revela lesiones isquémicas y próximas a infarto.

11) Tendencia a la producción de una bradicardia.

12) El espacio QT corregido para la frecuencia alargado.

13) El espacio ST está elevado.

14) Descenso del voltaje del complejo QRS debido a la disminución del metabolismo por falta de oxígeno.

15) Aumento de la duración del espacio QRS.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ADAM, H. (1963). *Methods of enzymatic analysis* (Hans-Ulrich Bergmeyer eds), pp. 543, Academic Press. New York and London.
- (2) BACUZZI, E., BARBARESI, F. y STARCICH, R. (1966). «G. Clin. Med.», 41.
- (3) BERGMAYER, H. U. and BERNT. (1963). *Methods of enzymatic analysis* (Hans-Ulrich Bergmeyer eds.), pp. 757, Academic Press. New York and London.
- (4) BERGMAYER, H. U., BERNT, E. and HESS, B. (1963). *Methods of enzymatic analysis* (Hans-Ulrich Bergmeyer eds.), pp. 736. Academic Press. New York and London.
- (5) BLACKWELL, E. W. (1970). «Br. J. Pharmac. Chemater.», 39, 194.
- (6) BRACHFELD, N. and SCHEUER. (1959). «Amer. J. Physiol.», 197, 1147.
- (7) BRUNS, F. and BERGMAYER, H. U. (1963). *Methods of enzymatic analysis* (Hans-Ulrich Bergmeyer eds.), pp. 724. Academic Press. New York and London.
- (8) COOPERSTEIN LAZAROW, A. and KURFEES, N. J. (1950). «The J. of Biol. Chem.», 186, 129.
- (9) CZOK, R. y LAMPRECHT, W. (1963). *Methods of enzymatic analysis* (Hans Ulrich Bergmeyer eds.), pp. 253. Academic Press. New York and London.

- (10) DOLL, R. (1967). «Br. Med. J.», 756.
- (11) FLECKENSTEIN, H. J. y DORIGN, O. (1969). *International Symposium of Drugs and Metabolism of myocardium and striated muscle Nancy France*, pp. 11.
- (12) GREENBERG, M. J. and PINES, A. (1967). «Br. Med. J.», 563.
- (13) GREENBERG, M. J. (1968). «Practitioner», 201, 904.
- (14) GUDBJARNASON, S., COWAN, C. et BUIG. (1967). «Life Sci.», 6, 1093.
- (15) HOHORTS, H. J. IN. (1963). *Methods of enzymatic analysis* (Hans-Ulrich Bergmeyer eds.), pp. 266, Academic Press. New York and London.
- (16) HAN JAOK. (1969). «J. of Cardiol.», 24, 800.
- (17) JENNIGS, R. B. (1969). «The Am. J. of Cardiol.», 24, 761.
- (18) KJEKSHUS and BURTON. (1970). «Circul. Res.», 27, 403.
- (19) KUBLER, W. SIECHERMANN. (1970). «J. Molec. Cell. Cardiol.», 77.
- (20) LESZKORSKY, G. P. and GAL, G. (1967). «J. Pharm. Pharmac.», 19, 226.
- (21) LOCKETT, H. (1954). «J. Physiol.», 124, 678.
- (22) LORENSON and MANSOUR. (1969). «J. Biol. Chem.», 31, 244.
- (23) OLIVER. (1955). «Biochem. J.», 61, 116.
- (24) OLIVER, LOWRY, NIRA, J., ROSEBROUGH, A., LEWIS and ROSE, J. RANDALL. (1951). «The J. of Biol. Chem.», 193, 265.
- (25) OWEN, P., THOMAS, M., VAL YOUNG and LIONEL OPIE. (1970). «The Am. J. of Cardiol.», 25, 562.
- (26) RAAB. (1969). «Med. World News», 10, 7-39.
- (27) REITMAN, S. and FRANKEL, S. (1957). «Amer. J. Clin. Path.», 28, 56.
- (28) ROSENBERG. (1970). «J. Am. Med. Ass.», 212, 867.
- (29) SCHEUER, J. (1967). «J. of Cardiol.», 19, 385.
- (30) SUTHERLAND, J. OYE and BUTCHER, R. (1965). *Recent Program Hormon Res.*, 21, 623.
- (31) SUKATAMI TOMINAGA, THOMAS STRASSER and HENRY BLACBURN. (1972). «Amer. J. of Cardiol.», 29, 767.
- (32) WEXLER. (1970). «Amer. Heart J.», 79, 69.
- (33) WEXLER. (1972). «Angiology», 23, núm. 1.
- (34) WOLLEMBERGER and E. KRAUSE. (1968). «Am. J. of Cardiol.», 22, 349.

BIBLIOGRAFIA

Fiebre tifoidea y saneamiento en España. Tomo II, editado por la Dirección General de Sanidad. 487 págs., tamaño 30,5 × 22 centímetros. 1972.

En el número 4 de nuestros ANALES del año 1972, el eminente Prof. D. José Lucas Gallego, dió a conocer el tomo I de esta obra.

Poco después, ha sido publicado el tomo II igualmente editado por la Dirección General de Sanidad y en el que, su autor, el doctor don Antonio Prieto Lorenzo, con un tesón muy elogiado, continúa el estudio del Saneamiento en España, tarea de gran interés, pero de tan patente volumen, que acredita el entusiasmo y la competencia necesarios para llevarlo a cabo.

El contenido de este segundo libro, se circunscribe a los problemas del abastecimiento de aguas y de su evacuación en las provincias de Alava y por orden alfabético hasta Cáceres, ambas incluidas. En cada una se particulariza el problema sanitario con un planteamiento del estudio, que abarca todas las atenciones que es necesario cubrir.

Comienza con un mapa provincial, en el que se señalan los partidos judiciales y municipios con su número y cómputo de habitantes. Cifras de mortalidad general, por fiebre tifoidea, por provincia y por capital, y aún éstas pormenorizadas en muchos aspectos. Morbilidad, letalidad, vacunación, saneamiento, etc. Figuras y tablas numéricas que orientan al profesional.

No es fácil en este corto comentario, dar una idea justa, para presentar esta obra, única en su propósito por el material que proporciona, pero que será utilísima como publicación de consulta para la mayoría de los especializados, sobre todo para los que integran la Administración Sanitaria. Los antecedentes que proporciona, debidamente seleccionados y ordenados y la orientación estadística, de acuerdo con normas internacionales, merecen un sincero elogio. Es un quehacer práctico y, por tanto, de inmediato aprovechamiento.