

EFFECTO DE LAS CATECOLAMINAS SOBRE EL CORAZON¹

DRES. ABDO BISTENI,^{2, 4} DANIEL ARIZA⁴ Y DEMETRIO SODI-PALLARES^{3, 4}

Se estudia, experimentalmente en perros, el efecto de las catecolaminas sobre el corazón en cuatro parámetros: electrocardiograma, amplitud de la contracción ventricular, tensión arterial y focos de automatismo. Se analizan los resultados no descritos en la literatura, especialmente el daño miocárdico que estas aminas determinan y su relación con el metabolismo celular. Se examina también, el efecto del bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa y beta, simultáneo con la administración de la noradrenalina. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 51, 1969).

LOS TRABAJOS experimentales y clínicos¹⁻⁵ para el estudio de los variados y complejos efectos de las catecolaminas, se han sucedido en forma impresionante por su número y calidad a través de los años. Nueva luz dan los trabajos de Henry Dale² al descubrir el efecto bloqueador de los impulsos adrenérgicos por los extractos del cornezuelo de centeno y los ya clásicos trabajos de Ahlquist¹ que sistematiza y refiere a dos grupos de receptores las complejas respuestas de las estructuras a las catecolaminas.

En los últimos años, las investigaciones se han orientado en forma más definida al mecanismo íntimo de cómo

actúan estas sustancias a nivel celular,³ cómo alteran los ciclos metabólicos en hiper o en hiposecreción, y cómo influyen sobre el contenido iónico intracelular.

Por ahora, sólo nos proponemos relatar nuestras observaciones experimentales de algunos de los efectos de la noradrenalina sobre la frecuencia cardíaca, tensión arterial y contracción ventricular en sus relaciones con el trazado electrocardiográfico. A través de él, juzgaremos el grado de alteración miocárdica, al inyectar la amina. El examen poliparamétrico de la curva eléctrica nos informa, de manera muy aproximada, de otros parámetros del dominio de la bioquímica, de la morfología y de la fisiología.

MATERIAL Y MÉTODO

Los experimentos se realizaron en 20

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 29 de mayo de 1968.

² Académico numerario.

³ Académico titular.

⁴ Instituto Nacional de Cardiología de México.

perros bajo anestesia con pentobarbital sódico. El tórax se abrió en la línea medio-clavicular para exponer ampliamente al corazón. El pericardio se abrió y la respiración se mantuvo con una bomba Palmer. Los registros electrocardiográficos unipolares y de la amplitud de la contracción ventricular, en la cara anterior del ventrículo izquierdo, se hicieron con un Poli-Viso Sanborns. Para

medir la amplitud de la contracción miocárdica se usaron arcos de Brodie. Una vez obtenidos los trazos control, se procedió a la administración de noradrenalina en dosis variables, ya sea en inyección única o por venoclisis lenta. Se usaron regitina y propranolol, bloqueadores de los receptores alfa y beta, respectivamente, para disociar los efectos de la noradrenalina.

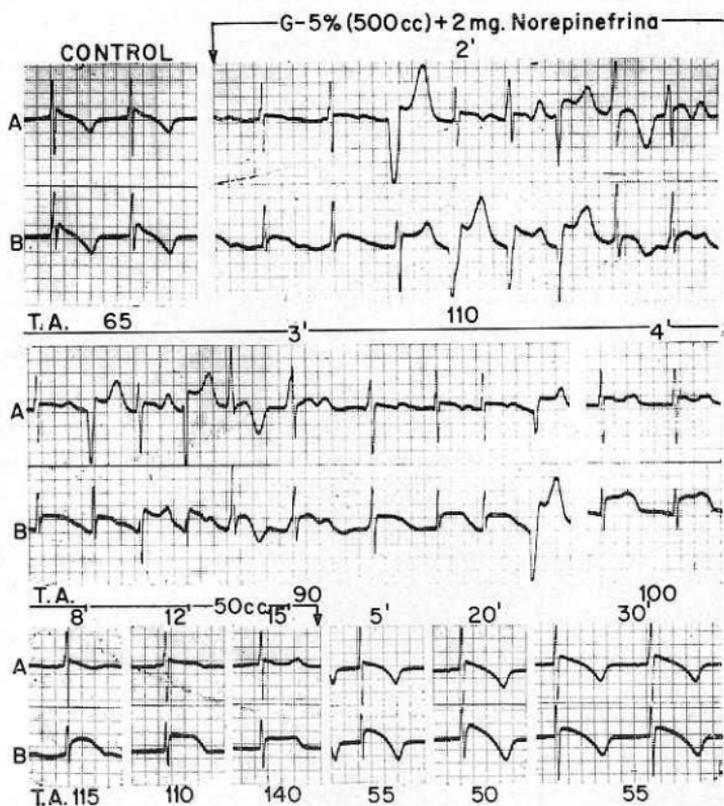


FIG. 1. Derivaciones electrocardiográficas unipolares (A y B) registradas en la cara anterior del ventrículo izquierdo. En la parte superior de los trazos se señala el tiempo en minutos; en la parte inferior, la tensión arterial (T.A.), registrada en la arteria femoral. Obsérvese que a los 2 minutos de iniciada la venoclisis con norepinefrina, aparece lesión subepicárdica y extrasístoles ventriculares; estas alteraciones desaparecen a los 5 minutos de suspendido el medicamento.

RESULTADOS

En un primer grupo de experimentos, los animales recibieron venoclisis de solución glucosada al 5% con nor-epinefrina a una concentración de 2 mg. de la amina en 500 cc. de la solución. Estas dosis son equivalentes a las que se administran en el humano, tomando en cuenta el peso. En la figura 1 se muestran los resultados de uno de estos experimentos. Las derivaciones electrocardiográficas A y B son unipolares registradas en la cara anterior del ventrículo izquierdo; en la parte inferior de los trazos se señala la T.A. En condiciones de control, los trazos muestran onda T negativa por isquemia sub-epicárdica, fenómeno habitual al abrir el tórax del perro. La T.A. es de 65 mmHg. A los 2' de iniciada la venoclisis, cuando ha pasado una mínima cantidad de la amina presora, aparece lesión sub-epicárdica en la cara anterior del ventrículo izquierdo y numerosas extrasístoles ventriculares. En estos momentos la T.A. subió a cifras normales de 110 mm.

La lesión sub-epicárdica fue progresiva hasta los 15 minutos, cuando ya habían pasado 500 gamas de norepinefrina. A los 5' de suspendido el medicamento, desaparecieron las extrasístoles y la zona lesionada, mientras que la T.A. cayó a 55 mm de Hg., cifra inferior a la del control. En todos los experimentos de este grupo se observó la misma relación entre norepinefrina por un lado, y aumento del automatismo ventricular y zona lesionada, por el otro. Llamamos la atención sobre el hecho de que el corazón no estuvo sometido a una sobrecarga ventricular ya que la T.A. no excedió los valores normales y, sin embargo, la lesión sub-epicárdica fue importante; por otro lado, el corazón del perro no era normal ya que se encontraba en shock.

En otro grupo de animales, se inyectaron fuertes dosis de amina, antes y después de administrar bloqueadores de los receptores alfa y beta, regitina y propranolol, respectivamente.

En la figura 2 se ilustra uno de estos

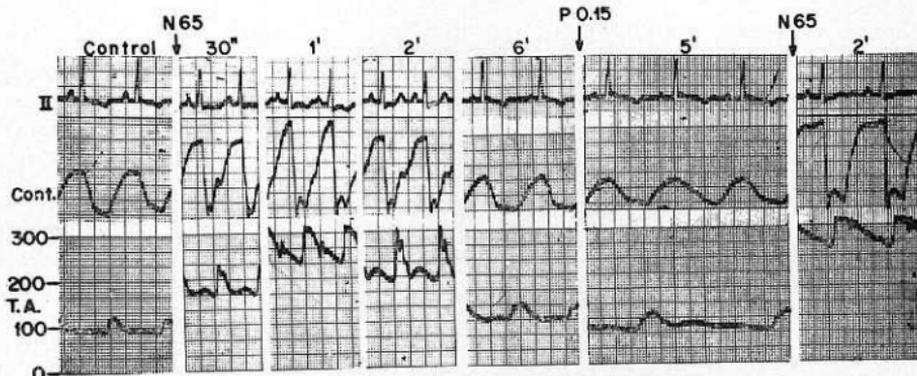


FIG. 2. La derivación periférica D2 (II) se registró simultáneamente con la amplitud de la contracción ventricular (cont.) y con la tensión arterial femoral (T.A.) N65 significa que se inyectaron 65 gamas de noradrenalina PO.15 señala la administración de 0.15 mg. de propranolol por kilo de peso del animal.

experimentos. En el trazo de control se observa la derivación periférica DII simultánea con la amplitud de la contracción ventricular y con la tensión arterial. A los 30 seg. de la inyección de 65 gamas de noradrenalina, suben

ligera, de la amplitud de la contracción ventricular y de la tensión arterial. Bajo este bloqueo de los receptores beta, se inyecta nuevamente una dosis de 65 gamas de noradrenalina y se repiten los mismos fenómenos del experimento

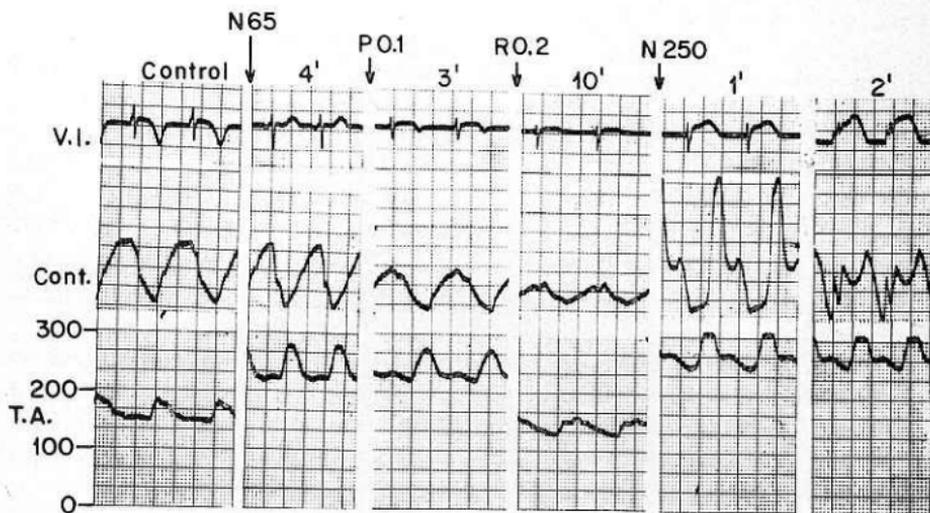


FIG. 3. La derivación unipolar epicárdica de ventrículo izquierdo (V.I.) se registró simultáneamente con la contracción ventricular (cont.) y con la tensión arterial (T.A.). Se inyectaron, en el orden señalado en la figura, 65 gamas de noradrenalina (N65); 0.1 mg/kg de propranolol (P 0.1); 0.2 mg/kg de regitina (R 0.2) y 250 gamas de noradrenalina (N250).

la tensión sistólica y la diastólica, y aumenta al doble la amplitud de la contracción ventricular; al mismo tiempo se instalan signos de lesión sub-endo-cárdica que pasan a isquemia sub-epi-cárdica cuando la tensión arterial y la amplitud de la contracción ventricular se elevan aún más. A los 6' han desaparecido los efectos de la droga y los tres parámetros analizados regresan al control. Después de la inyección de 0.15 mg. de propranolol por kilo de peso del animal, se observa una ligera bradicardia con disminución también

anterior, con excepción de que las alteraciones de lesión e isquemia (insuficiencia coronaria) son menores. Estos resultados muestran cierto efecto protector del propranolol para prevenir la insuficiencia coronaria y la taquicardia; obsérvese también que la amplitud de la contracción ventricular y la T.A. se elevaron simultáneamente.

En la figura 3 se observa que después de bloquear los receptores alfa y beta con 0.2 mg./kg. de regitina y 0.1 mg./kg. de propranolol, la inyección de una dosis muy elevada de norepinefrina pro-

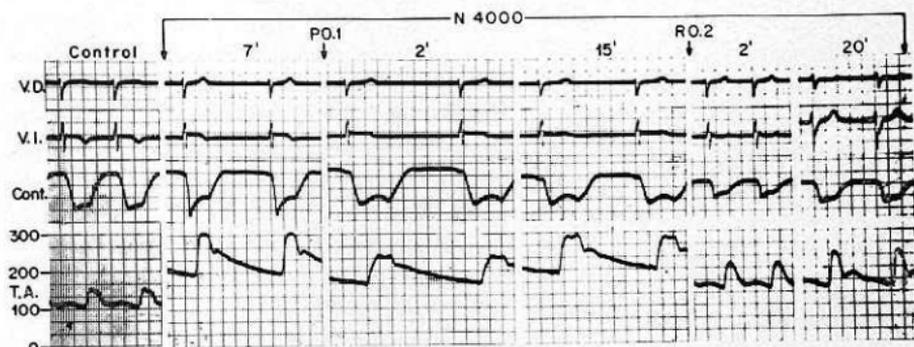


FIG. 4. Experimento similar al anterior, pero la noradrenalina (4,000 gamas) se pasó por venoclisís en 20 minutos.

duce un aumento considerable en la amplitud de la contracción ventricular y en la T.A. La contracción disminuye a los dos minutos de administrada la amina, coincidiendo con un importante aumento de la zona lesionada sub-epicárdica. Tal aumento en la T.A. con abatimiento en la contracción ventricular puede explicarse por insuficiencia miocárdica simultánea o como resultado de la intensa insuficiencia coronaria.

En un tercer grupo de experimentos, la amina presora se administró por venoclisís; pero nuevamente después del bloqueo de los receptores alfa y beta. En la figura 4 se observa que la hipertensión se acompañó de bradicardia lo que sugiere que el reflejo vagal por la hipertensión, dominó al efecto directo de la noradrenalina sobre el marcapaso. La amplitud de la contracción aumentó poco en un principio para disminuir después por efecto del propranolol; obsérvense los signos de daño miocárdico en el electrocardiograma.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados experimentales, podemos concluir:

1. De acuerdo con lo relatado en la literatura:

- a) La noradrenalina produce aumento de la T.A. sistólica y diastólica.
- b) Hay aumento en la amplitud de la contracción ventricular.
- c) La frecuencia cardíaca aumenta y aparecen focos de automatismo incrementado.

2. Como hallazgos no descritos en la literatura:

- d) Aparecen signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica importante.
- e) Los bloqueadores de los receptores beta moderan el aumento en la amplitud de la contracción ventricular y disminuyen la isquemia.
- f) El aumento en la T.A. no es necesariamente simultánea con el aumento de la contracción ventricular.
- g) La isquemia miocárdica depende importantemente de la sobrecarga, aunque no exclusivamente de ésta. Así se observó en el experimento No. 1, en el que la zona lesionada apareció a los 4' a pesar de que la T.A. solamente subió de 65 a 100 mm. de Hg.; pero de-

bemos recordar que el corazón de este perro en shock, no era normal.

h) Los bloqueadores de los receptores alfa impiden el aumento de la T.A.; pero no la isquemia miocárdica.

i) Se pueden disociar los aumentos de la T.A., frecuencia cardíaca y contracción ventricular.

j) La hipertensión y la isquemia miocárdica son simultáneas, aunque la segunda puede aparecer en ausencia de la primera; lo contrario no fue observado, es decir, en ningún experimento se presentó aumento de la T.A. sin isquemia miocárdica.

k) Es, pues, evidente que la noradrenalina produce daño miocárdico con dosis clínicas como las que se usan en el tratamiento del shock. Lo importante es encontrar la causa de este daño miocárdico que parece ser debido a una o a todas de las siguientes causas:

1. Los experimentos de Méndez y Kabelá⁴ al estudiar la circulación coronaria muestran que la inyección de noradrenalina produce una fuerte vasoconstricción con caída del flujo coronario a cero, durante unos 10 seg.; seguida de una vasodilatación más duradera. Podríamos aceptar que esta sería la causa de la lesión miocárdica en los primeros segundos que siguen a la inyección de noradrenalina, pero no nos explicaría por qué la lesión aparece más intensa a los 2, 3 ó 4 minutos después de la administración de la amina presora.

2. Todos los autores están de acuerdo en que la estimulación adrenergética produce un aumento de la glicogenolisis, lo que significa que hay un

aumento en la producción de energía; por otra parte, si consideramos las relaciones entre el metabolismo miocárdico y la insuficiencia cardíaca, observamos que en la producida por sobrecarga hay un aumento considerable en la utilización de energía. De esta manera, podemos sugerir que la lesión miocárdica sea debida a que esta utilización de energía excede a la producción.

3. El efecto directo de las catecolaminas sobre las sendas metabólicas no parece una explicación adecuada, ya que estas aminas presoras producen un aumento de la glicogenolisis.

Futuras investigaciones estarán encaminadas a aclarar estos puntos, pero por lo pronto, es evidente que el electrocardiograma es uno de los métodos más precisos para juzgar acerca de estos daños.

SUMMARY

The effect of catecholamines was studied in twenty dogs, on the electrocardiogram, amplitude of ventricular contraction, blood pressure and automatism. The results suggest that the myocardial ischemia resulting after de administration of noradrenaline is partially counterbalanced by the beta-receptors blocking agents. The different effects can be dissociated by the use of propranolol and regitine. The influence on cell metabolism is also discussed.

REFERENCIAS

1. Ahlquist, R. P.: *A study of the adrenergic receptors*. Am. J. Physiol. 153: 86, 1948.
2. Dale, H. H.: *On some physiological ac-*

3. *tions of ergot*. J. Physiol. 34: 163, 1906.
Laborit, H.: *A global study of the mechanism of action of epinephrine and of the so-called alfa and beta-lytic agents on the cardiovascular system*. VII Congreso Interamericano de Cardiología. Lima, 1968.
4. Méndez, R. y Kabela, E.: *Beta receptors in coronary vessels*. Lancet. 1: 908, 1966.
5. Sodi-Pallares, D.; Medrano, G. A.; Bisteni, A. y Ponce de León, J.: *Electrocardiografía deductiva*. México, Ed. Instituto Nal. de Cardiología, 1968.

COMENTARIO OFICIAL

DR. GUSTAVO A. MEDRANO¹

EL TRABAJO experimental que nos presenta hoy el Dr. Bisteni tiene por objeto fundamental el enfocar algunos aspectos de la acción de las catecolaminas sobre el corazón. A nadie escapa, probablemente, la pregunta ¿qué hay de novedoso en él, si la literatura mundial está saturada con trabajos de esta naturaleza? Sin embargo, el enfoque electrocardiográfico presentado por el Dr. Bisteni, es muy particular. Llama la atención sobre el paralelismo que se observa entre el alza de la tensión arterial y el aumento de la amplitud de la contracción con la aparición de signos eléctricos de lesión subepicárdica, o subendocárdica, de isquemia subepicárdica y del aumento del automatismo ventricular. Como es sabido, todas estas alteraciones indican una despolarización diastólica parcial de la fibra miocárdica. Es decir, un efecto entrópico de la droga sobre el miocardio.

El mecanismo o los mecanismos íntimos que producen estas alteraciones son el objeto de amplios estudios en el campo del metabolismo celular. Sin embargo, podríamos atribuirlos en forma más objetiva a los cambios anatómicos observados durante la infusión intravenosa de noradrenalina; ésta produce hemorragias en las porciones subendocárdicas del miocardio: en la válvula mitral,

músculo papilar, y aun en el miocardio subepicárdico. Estas alteraciones aparecen aún en ausencia de aumentos significativos de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Es también conocido que el flujo coronario no aumenta en forma proporcional al aumento del efecto inotrópico de la droga, 15% del primero con respecto al 60% del segundo; aún más, el consumo de oxígeno por la fibra no aumenta en proporción paralela al aumento de trabajo. Todas estas alteraciones se acompañan de una pérdida de potasio intracelular y de un aumento significativo de las transaminasas en la sangre de las venas coronarias. Todo ello significa pues, un sufrimiento miocárdico semejante al observado en la insuficiencia coronaria aguda. Nada resulta más obvio, que el electrocardiograma se modifique en forma significativa, como nos lo hace notar el Dr. Bisteni; y como insiste en su trabajo, el electrocardiograma se vuelve una guía accesible en la clínica diaria para juzgar nuestros tratamientos, no en cuanto su indicación y efectividad sino más en cuanto el daño causado por la droga en un momento dado.

Es de todos conocido que actualmente se preconiza en el tratamiento del choque cardiogénico la asociación de drogas que bloqueen el efecto de la noradrenalina sobre los receptores alfa, en otras palabras, drogas que protejan al organismo contra los efectos

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.