

DR. ALFREDO ALESSANDRI DE MICHELI
SIERRA**

ENFOQUE RACIONAL DE CIERTOS ASPECTOS DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS DEL MIOCARDIO*

EN RELACION AL COMENTARIO del Maestro Vaquero (las bases del tratamiento polarizante son discutibles), me permito señalar lo siguiente:

Toda terapéutica correcta de las cardiopatías, por su misma naturaleza, trata de restablecer a la normalidad el exceso de cargas negativas libres intracelulares (polarización diastólica) al activar los sistemas de transporte iónico. Por lo tanto, cualquier tratamiento adecuado es directa o indirectamente repolarizante. El concepto de terapéutica

metabólica fue establecido hace muchos años por diferentes autores, en particular los de la Escuela de Nancy¹, que auspiciaban una reintegración iónica celular como una ley de patología general. Recientemente se ha vuelto a insistir sobre este punto², criticándose la escasa atención prestada por la mayor parte de los investigadores a un aspecto fundamental de la fisiopatología del infarto.

Ahora bien, cabe preguntarse si el método de repolarización propuesto por Sodi Pallares es efectivamente el mejor. Para poder contestar a tal pregunta, conviene hacer hincapié en el hecho de que las venoclisis con soluciones glucosa-potasio-insulina constituyen sólo un componente del tratamiento polarizante. Sodi Pallares ha insistido siempre sobre este punto fundamental. De nada sirve el intento de repolarizar las células miocárdicas dañadas, con la administración más o menos adecuada de dichas venoclisis, si por otro lado se sigue despolarizándolas con la ingestión libre de sodio en los alimentos, o con fármacos muy despolarizantes. El principio del método, cuyas bases fisi-

* Tesis presentada por el autor en su examen de Grado de Doctor en Ciencias Médicas (Cardiología).

La discusión de la Tesis tuvo lugar en la Sala de Grados de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M., el 19-VIII-1970. El Jurado estuvo formado por los Dres. Manuel Vaquero (Presidente), Demetrio Sodi Pallares (Secretario), Luis Méndez (Primer Vocal), Rafael Méndez (Segundo Vocal), Isaac Costero (Tercer Vocal) y Edmundo Calva (Vocal Suplente).

** Del Departamento de Electrocardiografía y Vectocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología de México.

patológicas parecen bien justificadas, no debería estar sujeto a dudas. Pero puede discutirse algún aspecto práctico de su empleo, cosa susceptible de modificarse en base a conocimientos ulteriores y a la experiencia que se va adquiriendo.

En lo referente al primer comentario del Maestro Luis Méndez (relaciones entre el infarto experimental y el clínico), debo decir que el infarto experimental realizado en el perro no es completamente superponible al infarto clínico. El primero constituye un modelo y, por consiguiente, una simplificación inevitable de fenómenos biológicos más complejos, que no pueden reproducirse en su integridad. De todos modos, no deben olvidarse ni el valor práctico ni las limitaciones obvias de los modelos en biología.

Hay que reconocer ciertas diferencias —oportunamente señaladas en la Tesis— entre infartos experimentales e infartos clínicos, tanto en los aspectos diagnósticos como en los terapéuticos. Los experimentos se han realizado en el corazón del perro, que es algo distinto al del hombre por características estructurales y posicionales. De hecho, el corazón de los cánidos, por su riqueza en masa septal derecha antero-inferior y por su posición habitualmente vertical con dextrorrotación, es más semejante al corazón del niño que al del adulto. En el corazón del perro, la masa septal derecha predomina en el tercio inferior del tabique interventricular y la red de Pukinaje es menos extensa en las porciones inferiores del ventrículo derecho. Por eso, en presencia de un bloqueo de rama izquierda de grado avanzado, se registran en general complejos ventriculares de tipo rS en las derivaciones precordiales derechas y transicionales del perro. Al contrario, en las precordiales derechas del hombre, se registran complejos de tipo QS, ya que en el hombre el primer vector septal derecho no puede manifestarse como en el perro. Los complejos ventriculares QS en V_1 y V_2 , por sí solos, no pueden considerarse como signo de necrosis septal en un trazo clínico con bloqueo de rama izquierda del haz de His de grado avanzado.

La exploración eléctrica, esencialmente funcional, no siempre permite inferencias anatómicas precisas. La figura 1 muestra cómo los complejos ventriculares se vuelven negativos —QS— en las derivaciones periféricas DII, DIII y aVF (trazo B

de la parte superior de la figura) y en las unipolares epicárdicas directas (trazo B de la parte inferior: derivaciones epicárdicas), por efecto de una necrosis experimental pósterio-inferior. Cuando a ésta se le agrega un bloqueo de la subdivisión posterior de la rama izquierda del haz de His, los complejos ventriculares aparecen nuevamente positivos en las derivaciones alejadas (trazo C de la parte superior de la figura: DII, DIII y aVF), mientras que persisten negativos en las unipolares cercanas (trazo C de la parte inferior)³. En las primeras, por ejemplo aVF, se analiza el fenómeno eléctrico por el ángulo sólido o por el teorema de la equivalencia; en las segundas, se hace el análisis por la integral de Poisson basada en el principio de la superficie electromotriz. La figura 2 indica cómo las principales fuerzas de activación ventricular, desviadas hacia arriba a consecuencia de una necrosis postero-inferior experimental, vuelven a dirigirse en su mayor parte hacia abajo cuando se produce un bloqueo de la subdivisión posterior de la rama izquierda del haz de His. Además, la rotación del VCGF, horaria en la curva de control, se hace antihoraria en presencia de la necrosis postero-inferior y vuelve horaria al agregarse el bloqueo de la subdivisión posterior izquierda. La figura 3 permite ver complejos ventriculares negativos en las derivaciones precordiales del trazo clínico de la izquierda, por efecto de una necrosis antero-lateral. Coexiste otra zona de necrosis en la cara diafragmática, por la presencia de complejos QS en DII y aVF, y Qr en DIII. Las morfologías unipolares se vuelven positivas en las derivaciones precordiales V_1 , V_2 , y V_3 del trazo de la derecha por el establecerse de un bloqueo de rama derecha de grado acentuado, que limita el diagnóstico *cuantitativo* de la necrosis septal.

Por otra parte, el estudio del proceso de activación del corazón del perro puede considerarse completo —especialmente gracias a las investigaciones de la Escuela de Sodi Pallares— mientras que es todavía incompleto en el corazón humano *in situ*^{4,7}. A esto es preciso agregar que la localización de los infartos clínicos es a menudo más irregular, y podría decirse más caprichosa, que en los infartos experimentales. Debe concluirse, pues, que, en el aspecto diagnóstico, el estudio experimental del infarto da una pauta para extrapolaciones útiles al campo clínico.

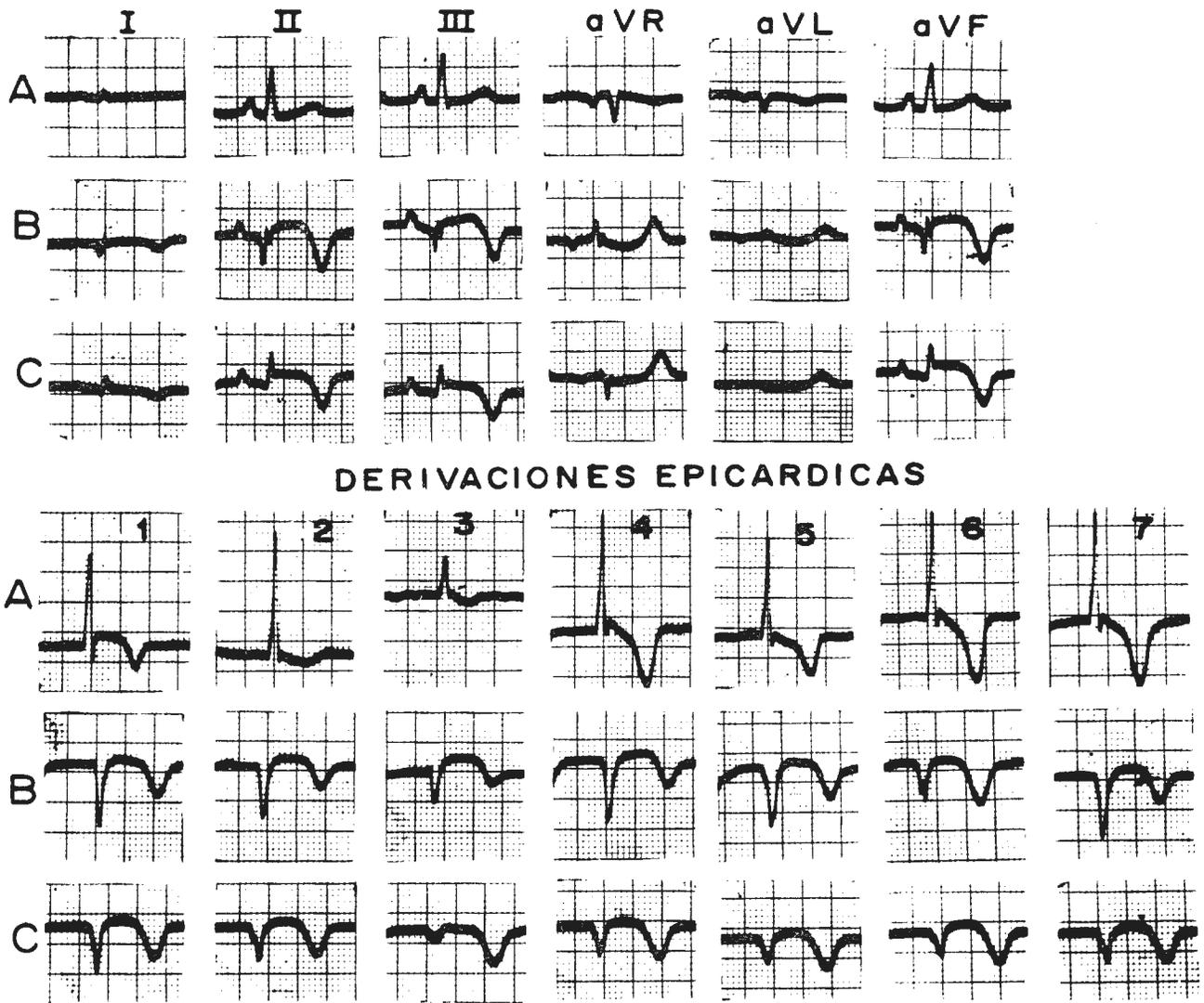


FIGURA 1. Experimento realizado en corazón de perro. En A: trazos de control. En B: complejos ventriculares en W en D_2 , D_3 y aVF, complejos QS en las unipolares epicárdicas directas, por efecto de una necrosis postero-inferior. En C: los complejos ventriculares se vuelven de tipo qR solamente en las derivaciones alejadas D_2 , D_3 y aVF, al agregar un bloqueo de la subdivisión posterior de la rama izquierda del haz de His.

Desde el punto de vista terapéutico, no se presenta ninguna estadística personal. Solamente se subraya cómo el enfoque *poliparamétrico* del síndrome de infarto justifica las bases racionales del tratamiento polarizante y permite la valoración correcta de sus resultados. En la página 168 de la Tesis, puede leerse lo siguiente: "En el animal de experimentación, que está anestesiado e inhala aire con presión positiva gracias al aparato de respiración artificial, no se presentan ciertas complicaciones señaladas a veces en la clínica, como el edema

pulmonar agudo. Por otra parte, el desarrollo de la circulación colateral debería ser más precoz y más efectivo en un perro con coronarias sanas y abundantemente distribuidas y anastomosadas, que en un hombre con arterias coronarias dañadas y menos ramificadas. Los hechos considerados pudieron explicar ciertas discrepancias entre los resultados experimentales y los clínicos".

Acercas del segundo comentario del Maestro Luis Méndez (valoración objetiva de los efectos de tratamiento polarizante), es preciso hacer hin-

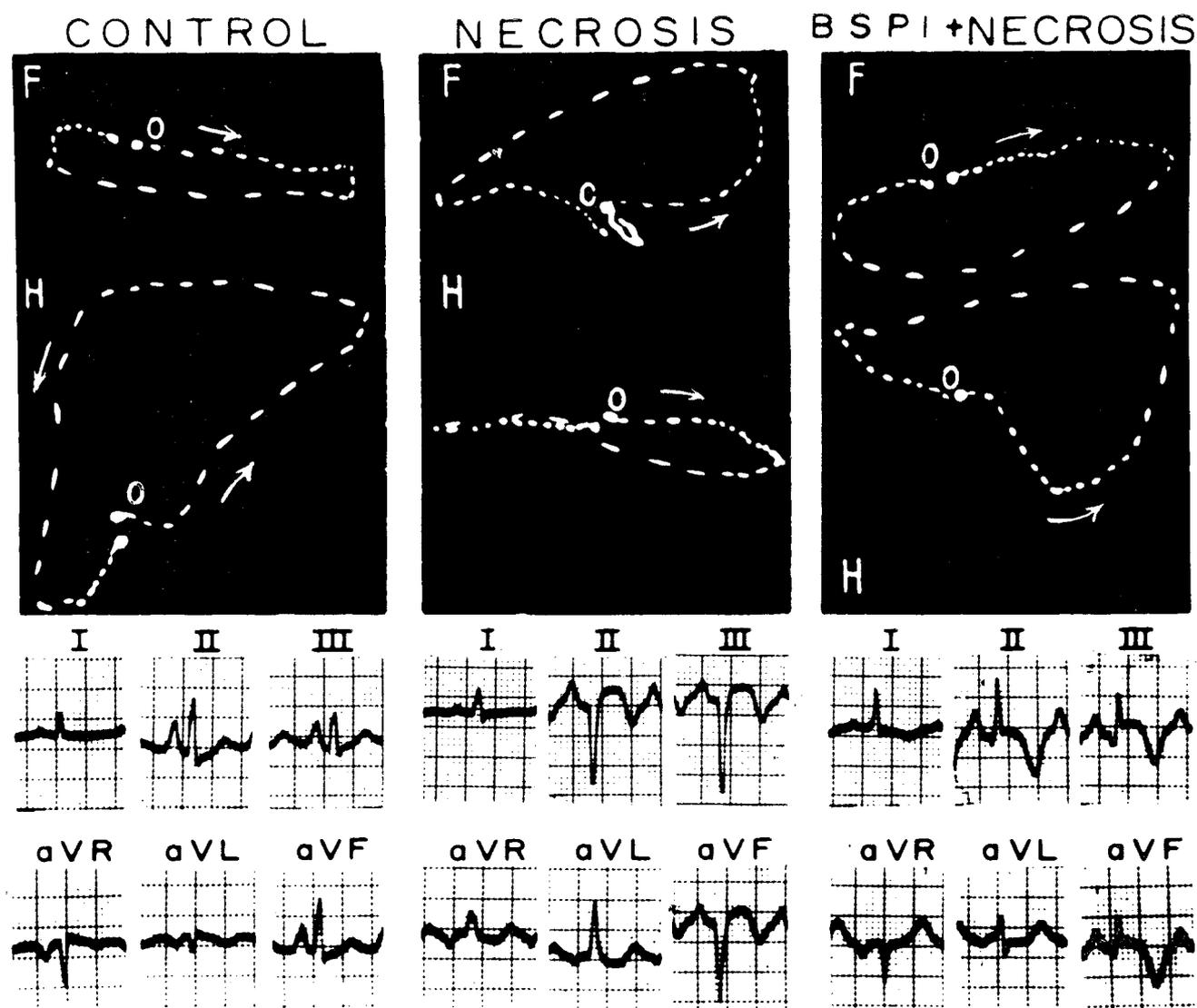


FIGURA 2. Trazos experimentales (los vectocardiogramas se tomaron con el método del cubo de Grishman). Las principales fuerzas de activación ventricular, desviadas hacia arriba a consecuencia de una necrosis postero-inferior, vuelven a dirigirse en su mayor parte hacia abajo cuando se produce un bloqueo de la subdivisión posterior de la rama izquierda del haz de His.

capié en el punto siguiente. Dado que éste constituye una terapéutica de protección, su resultado definitivo varía según pueda o no compensarse el déficit del riego coronario y restablecerse un aporte de oxígeno adecuado al músculo cardíaco, o normalizarse el metabolismo celular al eliminar la causa de la agresión. Si las arterias coronarias están muy dañada por alteraciones ateroscleróticas acentuadas y difusas, obviamente no puede desarrollarse un sistema de riego vicariante. Cuando se tra-

ta de un proceso degenerativo o inflamatorio del miocardio, con evolución progresiva, tampoco puede obtenerse una mejoría sustancial. En tales casos, la terapéutica polarizante —como cualquier otra— estaría destinada al fracaso. Respecto a las complicaciones del infarto, es posible perder al enfermo pese al tratamiento mencionado si, en el curso de la enfermedad, se presentan accidentes de tipo embólico o episodios de insuficiencia miocárdica aguda. En verdad, la acción benéfica de los fár-

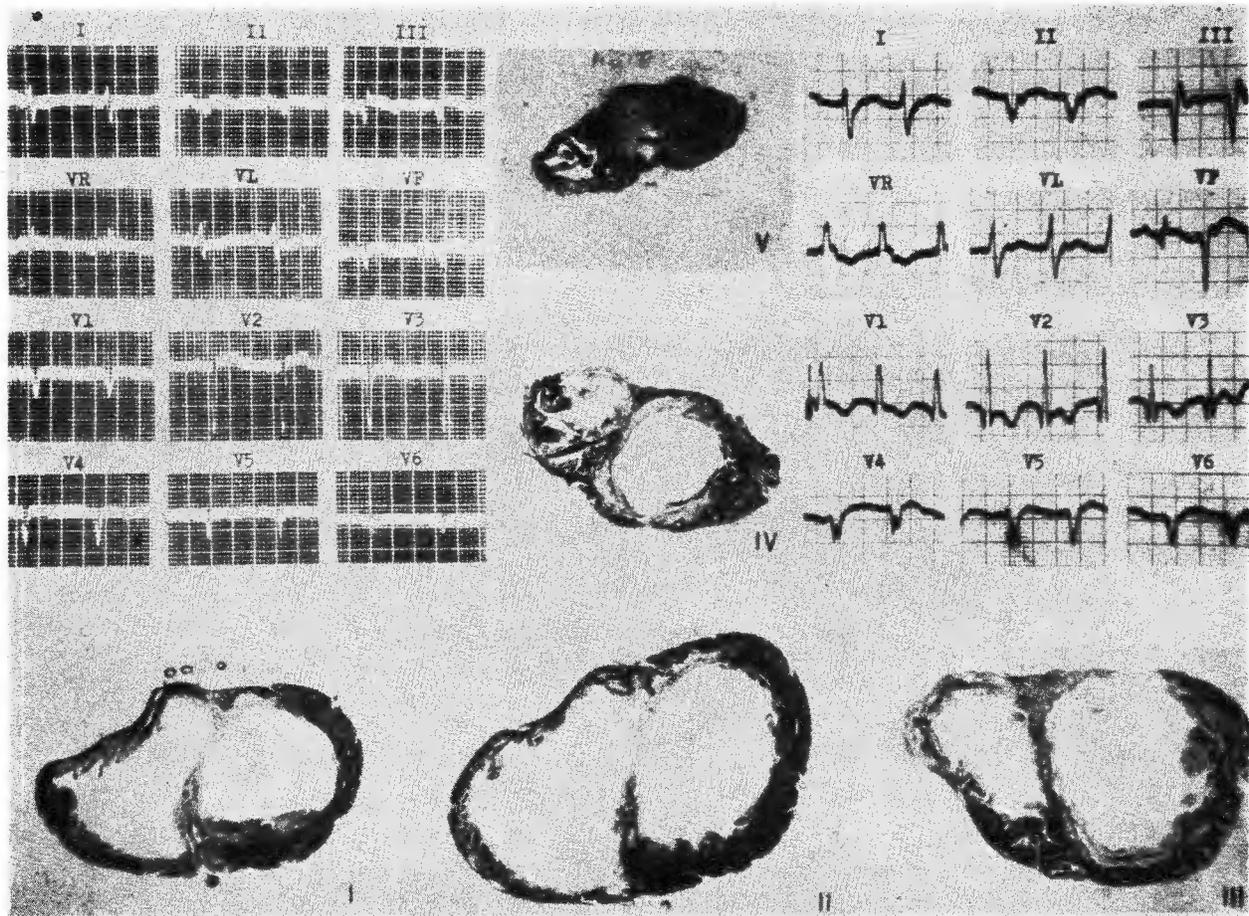


FIGURA 3. Trazos clínicos. En el trazo de la izquierda, se observan complejos QS de V_1 a V_6 , como expresión de necrosis antero-lateral. En el otro trazo, al presentarse un bloqueo acentuado de la rama derecha, los complejos ventriculares se vuelven de tipo qR en V_1 , qRs en V_2 y V_3 .

macos empleados comúnmente en el infarto tiene sus limitaciones. Si nadie objeta el uso de glicósidos cardiotónicos en presencia de insuficiencia cardiaca, aparece dudosa la administración indiscriminada de tales compuestos en todos los casos de infarto del miocardio⁵. No debe olvidarse que, en el miocardio dañado (fig. 4), los digitálicos pueden tener efecto despolarizante directo acentuando los signos de lesión y los fenómenos de automatismo ectópico^{9,10}. Asimismo la quinidina —por lo menos en ciertas condiciones— favorece la salida de cationes potasio de la célula miocárdica¹¹, y puede disminuir la capacidad de respuesta de la membrana celular¹², que es la relación existente entre la velocidad máxima de la rama ascendente del potencial de acción y el nivel del potencial de membrana en el momento en que la célula es estimu-

lada¹³. El empleo de los anticoagulantes constituye fundamentalmente una medida profiláctica contra la extensión del trombo y contra las complicaciones de tipo embólico, con todas las limitaciones y las contraindicaciones bien conocidas. Los llamados dilatadores de las coronarias tienen acción dudosa o no completamente satisfactoria, como se demostró en estudios experimentales¹⁴ y clínicos¹⁵. Aun cuando se haya invocado un factor espástico en los vasos coronarios como consecuencia de la trombosis de uno de ellos, el empleo de los bloqueadores beta adrenérgicos no ha dado resultados definitivamente favorables en la clínica^{16,17}. Varios agentes bloqueadores han demostrado ser un tratamiento antiarrítmico electivo de emergencia. Esta acción se debe probablemente a efecto anestésico local¹⁸, que consiste en una disminución de la ex-

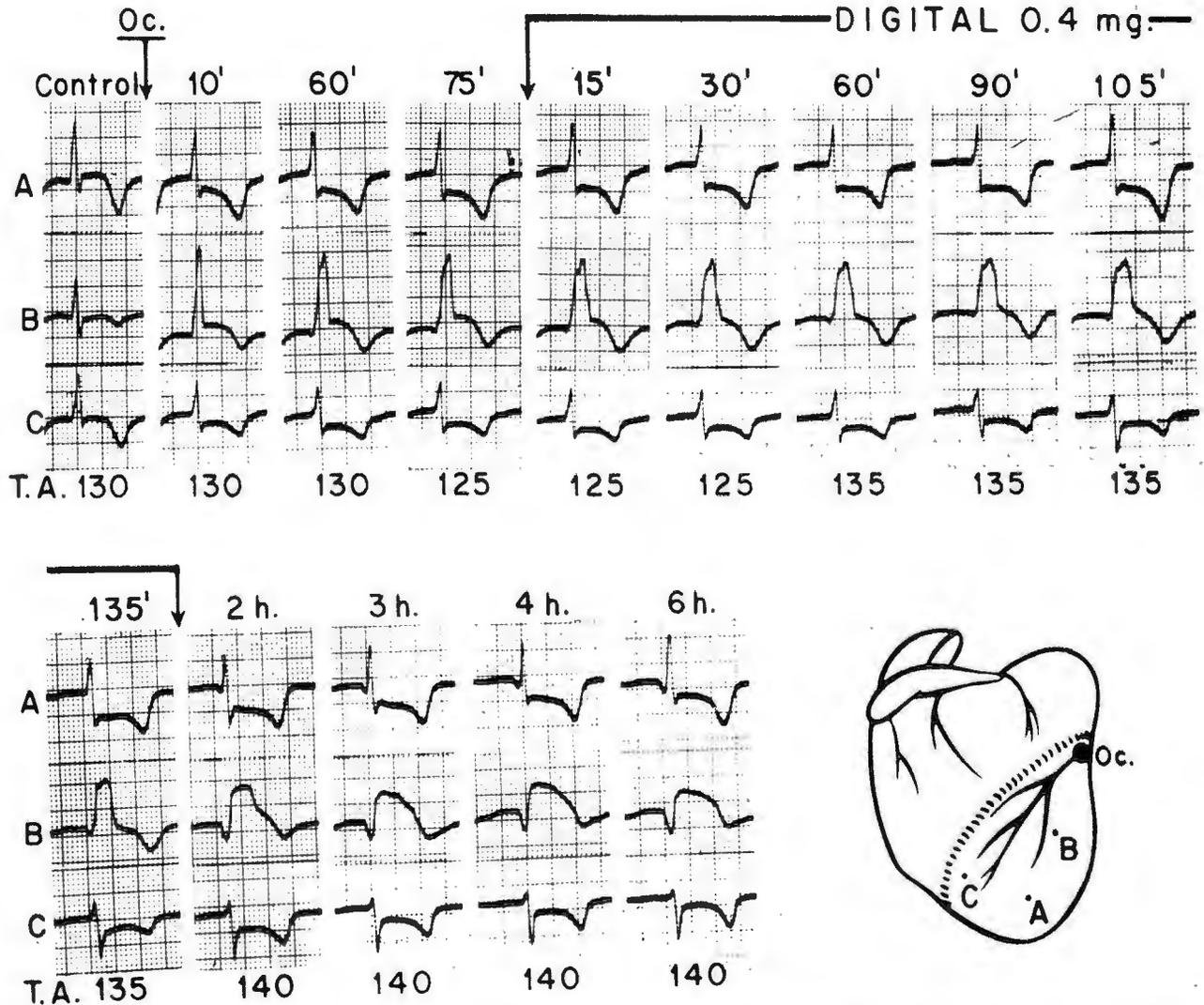


FIGURA 4. Durante la venoclisis con suero glucosado 5% 500 cc. y Cedilanid 0.4 mg. (60 gotas por min.), en un perro con infarto del miocardio antero-lateral, se observa acentuación progresiva de los signos de bloqueo local en el centro del área afectada.

citabilidad basal de la célula miocárdica por elevación del umbral celular. Pero tales medicamentos pueden ser peligrosos por el riesgo de que depriman la fuerza de contracción del miocardio y abatan la presión arterial sistémica, agravando el círculo vicioso entre la circulación periférica y la coronaria. Los fármacos fibrinolíticos, que pudieran ser la terapéutica directa para la canalización del trombo oclusivo de la coronaria afectada, apenas comienzan a emplearse por vía venosa en el tratamiento del infarto. La experiencia clínica al respecto es todavía limitada¹⁹ aunque se hayan señalado buenos resultados con la asociación de fibrinolisina y solu-

ción polarizante²⁰ tanto en el animal de experimentación como en el hombre.

La acción benéfica del tratamiento polarizante observada por el grupo de Sodi Pallares²¹ consiste fundamentalmente en disminución de los trastornos del ritmo, estabilización precoz del electrocardiograma y, en el campo experimental, aumento de la amplitud de la contracción miocárdica en la periferia del área de infarto.

La experiencia de otros grupos de investigadores abarca estudios de tipo experimental y clínico. La casi totalidad de los primeros arroja datos favorables. Conviene recordar las experimentaciones

elegantes del grupo de Bing²², y las sistemáticas del grupo de Regan^{23,24}, en los Estados Unidos de Norteamérica, así como las investigaciones precisas del grupo de Shinohara^{25,27} en Japón. La falta de acción protectora de las soluciones G-KCl-I, cuando la venoclisis comienza en el momento mismo de la oclusión experimental aguda de una coronaria²⁸, se explica por la ausencia de circulación colateral suficiente. Esta es indispensable para que el tratamiento pueda actuar, como se señaló desde 1963²⁹.

Los estudios clínicos han dado resultados contradictorios. Algunos, particularmente los que se han acercado más al procedimiento original de Sodi Pallares, señalan un índice de mortalidad más bajo y menor frecuencia de trastornos del ritmo que en los grupos testigos. Demuestran igualmente la corrección de fallas en la conducción aurículo-ventricular y una evolución más rápida que la habitual hacia la estabilización del cuadro electrocardiográfico y del clínico. Se mencionan en la bibliografía de la tesis unas treinta publicaciones realizadas de 1961 a 1969 en América, de los Estados Unidos del Norte a la República Argentina; en Europa, de Suecia a Italia y de Inglaterra a Rusia, y hasta en la lejana India. Al contrario, ciertos autores han utilizado las soluciones polarizantes con efectos nulos, o estadísticamente no significativos, tanto sobre la mortalidad como sobre la frecuencia de los trastornos del ritmo. En sentido negativo, figuran en la bibliografía nueve publicaciones de las que tenemos conocimiento hasta la fecha, realizadas en los Estados Unidos, Suecia, Inglaterra, Italia y una en México. Cabe señalar que, en estas investigaciones, no se siguió fielmente el procedimiento original. No se hizo un reajuste del régimen dietético de los enfermos, se modificó arbitrariamente la composición de las soluciones empleadas, las venoclisis pasaron de manera intermitente y se redujo con frecuencia al mínimo (3 días) la duración del tratamiento. Así las investigaciones mencionadas, bien controladas en el aspecto estadístico, son válidas para juzgar solamente el método seguido en cada una de ellas. No son fidedignas para una valoración objetiva de la terapéutica propuesta por Sodi Pallares, porque, cuando se quiere comprobar el valor de un procedimiento, es indispensable reproducirlo en su integridad.

En conclusión, cuando se reproduce el método con fidelidad, el empleo del tratamiento polarizante parece estar justificado en el infarto del miocardio reciente. Es importante subrayar que aun las publicaciones desfavorables señalan efectos nulos o estadísticamente no significativos, pero en general no dañinos, del tratamiento en cuestión. El mismo Sievers³⁰, clínico sueco del Hospital General de Malmö, describe resultados individuales excelentes o hasta espectaculares en las arritmias por infarto, aunque no haya obtenido diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado y el testigo. Agréguese a esto que algunos autores³¹ basan su escepticismo acerca del tratamiento mencionado en datos de segunda o de tercera mano y no en una experiencia personal. Lo comprueba la confusión que hacen^{32,33} entre el método de Sodi Pallares y el de Mitra³⁴, completamente distinto.

Permitaseme creer, pues, que el tratamiento polarizante —lejos de constituir la panacea universal— haya alcanzado el derecho a formar parte del armamentario terapéutico para el infarto del miocardio. Merece probarse por lo menos en virtud de su acción contra los trastornos del ritmo, que constituyen la complicación más frecuente (entre 73% y 95%)³⁵ y la causa más importante de muerte en el infarto miocárdico reciente. Es curioso ver cómo en todos los centros especializados para las coronariopatías, los responsables se preocupan del tratamiento "agresivo"³⁶ (palabra poco feliz, pero que bien refleja la mentalidad de ciertos colegas de allende el río Bravo) de los trastornos del ritmo y de la conducción, mientras que poco o nada hacen por su profilaxis. ¡Prevenir es siempre mejor que curar!... Sería lógico tratar de evitar estas graves complicaciones al mejorar el metabolismo y la función de las células miocárdicas dañadas, más que agredir el pobre corazón, ya bastante maltrecho, con métodos violentamente despolarizantes. Y también cuando se impone la medida heroica de un tratamiento de emergencia, parecería justificado proteger el miocardio con la terapéutica polarizante para compensar los efectos devastadores de la agresión celular y para evitar que se repitan las arritmias. De hecho, la fibrilación ventricular tardía después del choque eléctrico es frecuente, especialmente cuando se han admi-

nistrado medicamentos con acción despolarizante como la digital³⁷.

Efectivamente, como lo subraya el Maestro Rafael Méndez en su comentario, las dosis de potasio, en criterio estrictamente aritmético, deben ser superiores en el hombre que en el perro. El punto lo recoge el Maestro Sodi Pallares ajustando las dosis de potasio no rigurosamente al peso corporal, sino a la potasemia en el momento de iniciación de la venoclisis. Así, el autor mencionado³⁸ sugiere que se debe emplear una solución glucosada (1000 c.c.) al 20% en la fase aguda, al 10% en la subaguda, con 60 mEq de KCl cuando la potasemia es inferior a 4 mEq/L, con 40 mEq cuando ésta fluctúa entre 4 y 5 mEq/L, con 20 mEq cuando el potasio hemático es de 5 ó 5.5 mEq/L y, cuando supera los 5.5 mEq/L, no debe agregarse potasio a la mezcla. La cantidad de insulina en la solución varía de acuerdo con los niveles de glucosa en la sangre. Se debe procurar mantener la glucemia entre 120 y 150 mg/L. Si ésta se acerca a 200 mg/L, la insulina puede aumentarse discretamente (en 5 ó 10 unidades) respecto a la dosis habitual de 20 unidades por litro de suero glucosado. Las infusiones deben ser continuas, día y noche, a una velocidad promedio de 40 gotas por minuto durante 1 ó 2 semanas y aún más si fuera necesario. El tratamiento intravenoso debe completarse con una dieta hiposódica estricta (300 a 360 mg. de sodio al día), hiperpotásica (3900 mg. de sales de potasio diarios) y rica en agua, que complete hasta 3 litros de líquido en las 24 horas. Se impone, además, la supresión o la reducción de los fármacos intensamente despolarizantes. Parece oportuno recordar que el aumento de agua en el espacio vascular, particularmente en el sector arterial, inhibe la secreción de aldosterona y que el suero glucosado hipertónico tiene acción diurética por mecanismo osmótico.

La acción antiarrítmica del potasio se ejerce esencialmente en los trastornos del ritmo mantenidos por descargas aisladas o repetitiva de focos ectópicos (extrasístoles y taquicardia paroxísticas), como se demostró en campo experimental³⁹ y clínico⁴⁰. Acerca del mecanismo de acción de los iones potasio, ciertos autores^{41,42}, atribuyen el efecto antiarrítmico a aumentada permeabilidad de la

membrana celular al elemento en cuestión. Los partidarios de esta interpretación opinan que el aumento de concentración de los cationes potasio extracelulares, favorece la salida de los homónimos intracelulares por un fenómeno de difusión⁴³. Tal migración iónica tendería a impedir la acumulación de cargas positivas dentro de la célula, reduciendo la velocidad de desarrollo del prepotencial⁴⁴. De este modo, serían suprimidos los focos de automatismo ectópico.

Otra teoría quiere explicar la supresión de los focos de automatismo ectópico por un proceso de repolarización celular, debido a activación de los sistemas de transporte iónico activo. Según ella, la solución glucosa-insulina acarrea más fácilmente el potasio dentro de la célula *agredida*. Tanto el aporte de energía por dicho sistema como la devoción a la célula dañada de iones potasio, que no actúan solamente por su carga eléctrica —positiva como la de los iones sodio— parecen activar los mecanismos de transporte iónico. El potasio activa la ATPasa de la membrana celular⁴⁵ y estimula moderadamente la actividad de la ATPasa de la micsina⁴⁶. Además, podría actuar sobre la piruvatoquinasa⁴⁷, que permite la degradación del fosfoenolpiruvato a (enol) piruvato —con formación de ATP en presencia de iones magnesio— en las últimas etapas del ciclo de Embden-Meyerhof. En la intoxicación digitalica experimental, la administración de soluciones G-KCl-I concentradas, favorece el restablecimiento del ritmo sinusal. La administración de glucosa-potasio, en concentraciones iguales, deprime el automatismo y la conducción hasta producir paro cardíaco transitorio o definitivo⁴⁸. Los hechos aquí señalados, confirmados por otros autores⁴⁹ inducen a creer que el restablecimiento de los mecanismos energéticos activos, o mecanismos de *bomba*, permite la expulsión de las cargas positivas del interior de las células afectadas y, por lo tanto, el retorno al predominio de la negatividad intracelular. En otras palabras, hay razones para pensar que se obtiene una repolarización más completa cuando se administra el potasio en soluciones con glucosa e insulina.

Un análisis detallado de los efectos del potasio sobre los potenciales celulares, ha sido publicado recientemente por Méndez y Pastelín⁵⁰.

La observación del Maestro Costero es muy pertinente: ¿Cómo podría explicarse la llegada de

medicamentos ingeridos o inyectados hasta el lugar de la necrosis? La posibilidad para la solución polarizante de llegar al área de infarto, objetada por algunos, encuentra una justificación decisiva en estudios antiguos⁵¹ y recientes⁵² acerca de las adaptaciones compensadoras de los vasos coronarios. Rees y Redding⁵³, al determinar los cambios del flujo coronario mediante la depuración de Xenon¹³³ en la zona de infarto, en las regiones circunvecinas y en las distales, encontraron un aumento del 20% de la circulación, como promedio (entre el 6% y el 43%), en los territorios limitrofes al área afectada respecto a los distales. Nosotros mismos, al efectuar la oclusión de la arteria coronaria descendente anterior según el método de Harris, pudimos ver claramente —en el intervalo entre la ligadura parcial y la total— el resalte progresivo de vasos, que eran casi invisibles antes de la operación. Es éste uno de los aspectos de la dinámica circulatoria, bien documentada en las excelentes filmaciones del Dr. Chévez en el servicio del Maestro Cestero. La revascularización de tejidos y órganos es un fenómeno general, como lo demostró Liebow⁵⁴,⁵⁵ al obtener —después de la ligadura completa de una rama principal de la arteria pulmonar— la irrigación del pulmón correspondiente por obra de las arterias brónquicas. El autor mencionado demostró también, con método experimental, el desarrollo de la circulación colateral del corazón del perro, consecutivo a la oclusión de una coronaria. Evidentemente el proceso de adaptación de la circulación colateral es más rápido en el corazón del perro que en el del hombre con coronariopatía. Por eso, en clínica, la duración del tratamiento polarizante debe ser prolongada (de una a tres semanas, o más).

El desarrollo de la circulación vicariante es el punto clave para la curación de los infartos debidos a oclusión de una arteria coronaria. Pero ¿puede acaso establecerse la identidad Infarto=trombosis o embolia en una coronaria? En realidad, se impone una distinción entre el concepto morfológico y el funcional. "Distingue frequenter et nunquam errabis", reza un conocido apotegma de la escolástica medieval. Puede considerarse al infarto en el sentido clásico de la expresión "infarcissement", es decir, como una invasión del tejido miocárdico, privado de riego, por elementos corpusculares salidos de los vasos gracias a fenómenos de diapedesis. Pero puede considerarse también en

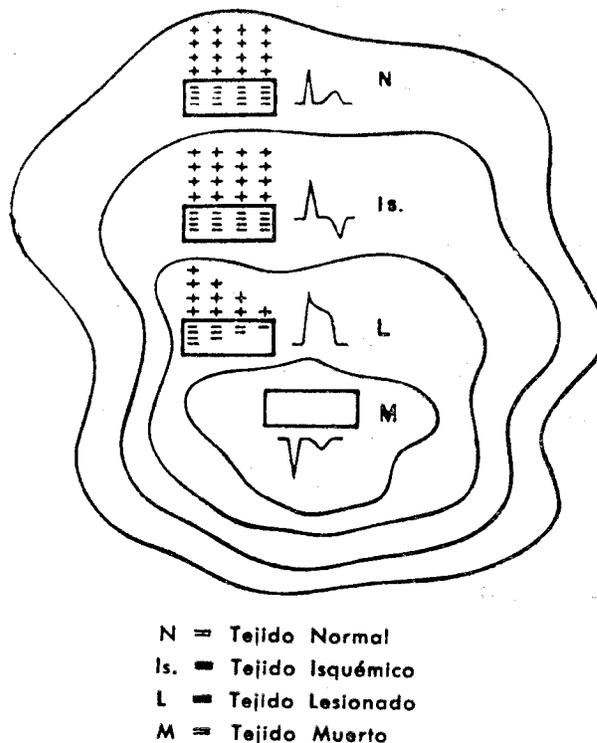


FIGURA 5. Representación esquemática de las tres zonas del infarto miocárdico reciente. N = Miocardio normal. Is. = Zona isquémica. L = Zona Lesionada. M = Zona "muerta".

sentido electrofisiológico como un gradiente de despolarización diastólica y por lo tanto como un vector, desde la periferia que linda con el tejido sano hacia el centro de la zona afectada. Bajo este aspecto, pueden considerarse varias zonas entrelazadas en donde las alteraciones metabólicas y funcionales difieren en sentido cuantitativo más que cualitativo. Se trata (fig. 5) de la zona de isquemia, caracterizada esencialmente por alteraciones del proceso de repolarización celular, de la lesión, correspondiente a despolarización diastólica parcial y de la de necrosis o tejido inactivable en forma transitoria o definitiva. De este modo, el infarto puede ser considerado como un síndrome debido a causas diversas. El *primum movens* de dicho síndrome reside en una discrepancia entre los requerimientos del músculo cardíaco en oxígeno y el aporte de tal elemento. Varios factores cardíacos y extracardíacos, aislados o combinados, pueden

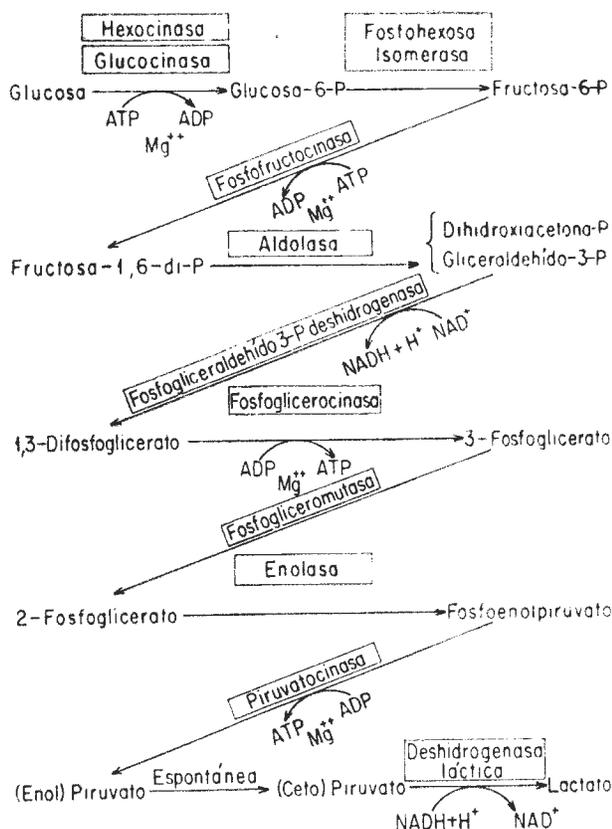


FIGURA 6. Ciclo de Embden-Meyerhof, que se lleva a cabo en el sarcoplasma.

alterar la relación entre la demanda y el aporte en oxígeno. Cualquier agresión a las células miocárdicas por catecolaminas, sustancias del tipo de la histamina, agentes tóxicos o infecciosos, cambios metabólicos, desequilibrios electrolíticos, aumento brusco del trabajo del corazón, hipoxemia de diferentes orígenes, alteraciones de las coronarias, etc., pueden ser factores responsables del síndrome. Por lo tanto, no rige una igualdad absoluta entre sufrimiento del miocardio y trombosis de una coronaria. El trombo oclusivo del vaso se ha encontrado en la mitad de los casos de infarto agudo,^{57,58} fluctuando entre el 30%⁵⁸ y el 91%⁵⁹. Se señala también que la trombosis se observa con más frecuencia en los infartos subagudos y en los complicados con shock cardiogénico⁶⁰. Algunos autores⁶¹ llegan a considerar la trombosis coronaria como una consecuencia del infarto y del shock. Otros, explican la falta del hallazgo de un trombo coronario en el infarto agudo por exploración ana-

tómica inadecuada⁶² o por acción fibrinolítica⁶³. Otros⁶⁴, señalan la existencia de fenómenos hemorrágicos en las placas de ateroma de las coronarias. En lo referente a la necrosis subendocárdica, puede invocarse un estrechamiento o una oclusión de las pequeñas arterias con diámetro comprendido entre 0.1 y 1 mm. de la pared libre del ventrículo izquierdo⁶⁴ y del tabique interventricular⁶⁵. Dichas alteraciones arteriolares podrían ser debidas a procesos de esclerosis o a agregación de plaquetas⁶⁶. Sin embargo, el concepto funcional de una discrepancia aguda entre requerimiento y aporte en oxígeno puede explicar perfectamente el síndrome. Algunos investigadores han insistido sobre el efecto agresor de las catecolaminas⁶⁷, que se movilizan en la reacción general del organismo a un "stress", y de la histamina⁶⁸. La patogenia del daño miocárdico no es sólo un problema de *tubería*, sino algo más complejo y más íntimo que debe analizarse a nivel celular tanto en sus aspectos diagnósticos como en los terapéuticos. La inespecificidad de la respuesta miocárdica a una *agresión* y su relativa independencia respecto a las condiciones de los vasos coronarios, apoyan aún más el fundamento racional del tratamiento polarizante en el infarto del miocardio.

El Maestro Calva pregunta con razón: ¿Por qué en el tratamiento polarizante se da la glucosa, si en la zona de infarto la actividad glucolítica está disminuida? No es difícil contestar, si se tiene en cuenta que el área de infarto no constituye un todo homogéneo, sino una degradación progresiva de las capacidades metabólicas y funcionales desde las células miocárdicas menos afectadas hasta las más dañadas. La glucosa y la insulina, particularmente esta última, podrían estimular ciertas actividades enzimáticas, como las de la glucocinasa, de la fosfofructocinasa y de la piruvatocinasa del ciclo de Embden-Meyerhof en las células poco alteradas y resultar ineficaces en las pérdidas definitivamente. De hecho, la acción benéfica del tratamiento polarizante se ejerce selectivamente sobre el tejido lesionado, que corresponde al daño miocárdico de grado intermedio. Investigadores del grupo de Bing⁶⁹, hablan de un aumento de las actividades enzimáticas de los ciclos de Embden-Meyerhof y de Krebs en el miocardio limítrofe al tejido afectado. El ciclo de Embden-Meyerhof (fig. 6) representa la primera etapa de la degradación de la glucosa, siendo un sistema multienzimático con

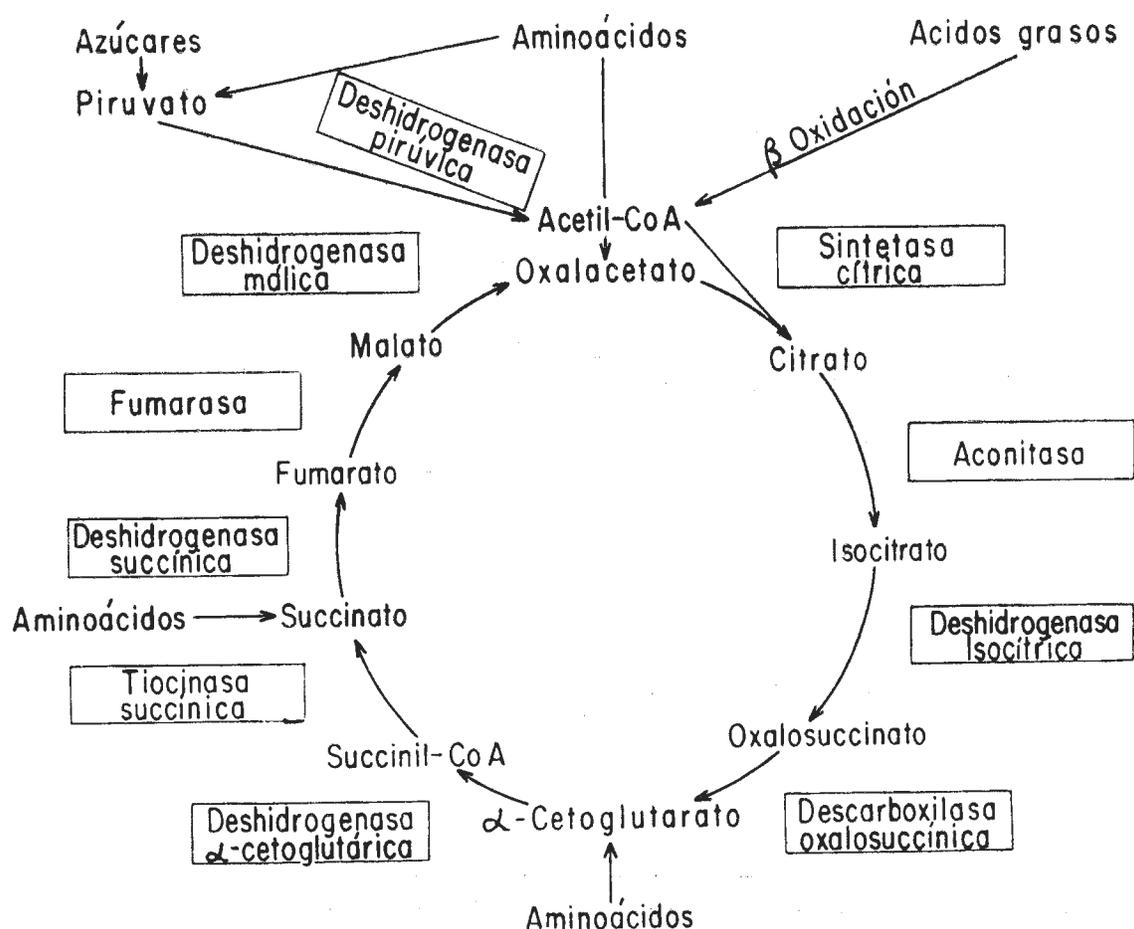


FIGURA 7. Ciclo tricarboxílico común o de Krebs, que se efectúa en la matriz mitocondrial.

vías colaterales. El segundo ciclo (fig. 7) es la senda metabólica aeróbica común para los azúcares, los aminoácidos y los ácidos grasos, ubicada en la matriz mitocondrial. Paralelamente al ciclo tricarboxílico común, funciona la cadena respiratoria o sistema transportado de los electrones liberados en las diferentes etapas del ciclo de Krebs hacia el oxígeno celular. Este proceso se lleva a cabo en las crestas mitocondriales o en los corpúsculos de Fernández Morán. Concomitantemente al transporte de electrones a través de la cadena respiratoria, se forma ATP a partir del difosfato de adenosina (ADP) y del fosfato inorgánico activado: acoplamiento de fosforilación y oxidación. Ahora bien, Calva y Cols.⁷⁰ Han demostrado que los sarcosomas aislados del miocardio infartado de perros, que habían recibido solución

polarizante, consumían oxígeno a ritmo más rápido y mantenían un control respiratorio más eficiente y una mejor relación P/O que los sarcosomas del miocardio infartado de los animales testigos. Algunos autores⁷¹, afirman que, en presencia de anoxia, la insulina es poco activa sobre el almacenamiento de glucógeno en las células miocárdicas. Pero otros autores⁷², señalan que la glucosa sola y la asociación glucosa-insulina pueden suprimir o reducir los efectos desfavorables de la anoxia sobre la duración del potencial de acción y sobre la amplitud de la contracción en fragmentos de músculo papilar izquierdo de corazón humano, aislados durante intervenciones quirúrgicas. La insulina sola no tiene el efecto benéfico descrito. En resumen, nuestras ideas respecto al mecanismo de acción de la solución G-KCl-E son necesariamente

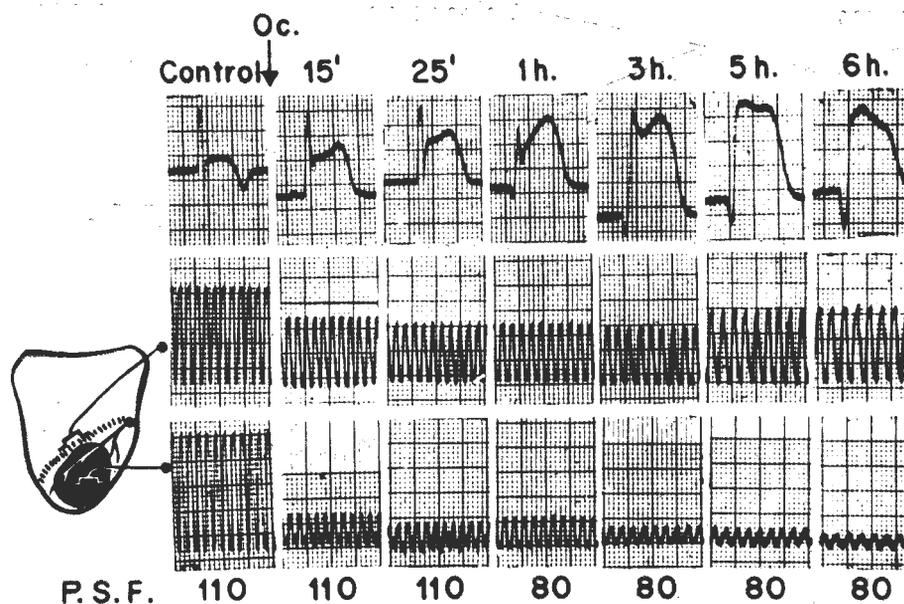


Figura 8. Trazos experimentales. En el centro del área de infarto, paralelamente al aumento de los signos de lesión subepicárdica y de necrosis, disminuye la amplitud de la contracción miocárdica

limitadas y en gran parte provisionales. Dicha solución actúa probablemente en forma más compleja y variable que lo imaginado en nuestros esquemas.

La segunda pregunta del Maestro Calva es muy interesante: ¿Por qué la terapéutica del infarto del miocardio no recurre también a sustancias que son fuentes de energía, tales como los ácidos grasos libres, los cuerpos cetónicos y los triglicéridos? Al respecto, conviene recordar que, pocas horas después del comienzo del síndrome doloroso típico, aumenta el contenido hemático de ácidos grasos no esterificados⁷³. Esto se debe fundamentalmente a la acción de las catecolaminas, liberadas a consecuencia del infarto⁷⁴. Estas no sólo tienen efecto lipolítico, sino que dificultan la respuesta funcional de las células beta del páncreas a los aumentos de la glucemia⁷⁵. Los ácidos grasos constituyen un sustrato energético muy importante, porque la degradación de una molécula de ácido graso libre de 16 átomos de carbono permite la formación de 131 moléculas de ATP. Pero dichos cuerpos necesitan de oxígeno para poder pasar a través de la fase de beta oxidación, que se efectúa en las mitocondrias, y entrar en el ciclo tricarbóxico común. El glicerol, componente de los

triglicéridos que aumentan tardíamente en la sangre durante la evolución del infarto, podría ser utilizado en la glucólisis gracias a la actividad de una cinasa y de una deshidrogenasa. Sin embargo, carecemos todavía de datos experimentales y clínicos para valorar su utilidad terapéutica en el síndrome de infarto.

En lo referente a la tercera pregunta: ¿Por qué se prefirió la investigación de los aspectos eléctricos a la de los fenómenos mecánicos? Porque los primeros pueden orientar la interpretación de los trazos clínicos y proporcionar datos indirectos sobre la contractilidad del miocardio. La figura 8 muestra el aumento progresivo de los signos de lesión y la disminución de la amplitud de la contracción del miocardio en el centro del área de infarto. En general, la actividad mecánica del miocardio dañado evoluciona paralelamente a los cambios eléctricos, como se ha demostrado en varias comunicaciones de nuestro departamento⁷⁶. El fenómeno eléctrico constituye el mecanismo de gatillo para la contracción. La despolarización de la membrana plasmática, transmitida hacia el interior de la célula por los túbulos transversales, determinaría la liberación de cationes calcio de los tubu-

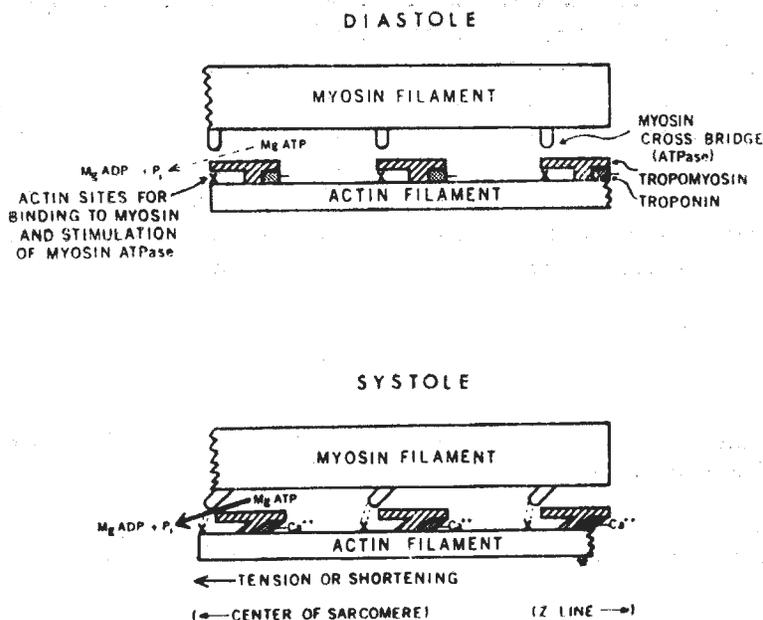


FIGURA 9. Esquema del mecanismo de la contracción muscular según A. M. Katz (Physiol. Rev., 50: 63, 1970).

los longitudinales del retículo sarcoplasmático, en particular de las llamadas cisternas. Los iones mencionados probablemente van a interponerse entre la actina de los miofilamentos delgados y los puentes de miosina de los miofilamentos gruesos. Así pueden provocar la retracción de los puentes, al bloquear las cargas negativas del ATP contenido en el extremo libre. Esto hace que dicho ATP caiga en el radio de acción de la ATPasa de la miosina y que los miofilamentos delgados se deslicen a lo largo de los gruesos (hipótesis de Davis).⁷⁶ Según el esquema elaborado recientemente por Katz⁷⁷ (fig. 9), durante la diástole y en ausencia de iones calcio, las dos proteínas moduladoras (tropomiosina y troponina) inhiben la interacción de las dos proteínas contráctiles (actina y miosina). En la sístole mecánica, la llegada de iones calcio a los receptores de la troponina B anula la inhibición de la interacción actina-miosina por parte del complejo tropomiosina-troponina. La relajación se produce cuando los iones calcio regresan a los centros de almacenamiento gracias a un mecanismo de transporte activo.

Por fin —en contestación a la última pregunta del Maestro Calva— es de señalarse que se des-

cribe en detalle el método deductivo, porque la aplicación de éste a la interpretación de los trazos clínicos fue el primer intento para racionalizar la electrocardiografía y la vectocardiografía, mérito indiscutible de Demetrio Sodi Pallares. Se analizan también las limitaciones inherentes al método de la deducción pura, reconocidas por el mismo Aristóteles (Anal. Post., A 13, 78 a, 27), y se subraya el acierto del método poliparamétrico que constituye la ampliación o, mejor la integración del deductivo. La expresión *poliparamétrica* caracteriza a la electrocardiografía racional, estudiada con diferentes procedimientos e interpretada en función de múltiples parámetros. Es éste el enfoque dado en el presente estudio al problema diagnóstico y terapéutico del infarto del miocardio. El nuevo método, válido tanto para la interpretación como para la investigación, viene a completar el antiguo y ambos quedan comprendidos en el enfoque racional de la electrocardiografía moderna auspiciada por Wilson y formalizada por Sodi Pallares. De tal manera, la exploración eléctrica del corazón se integra oportunamente en el conjunto armónico de la cardiología y, superando barreras inadmisibles, en el universo de la ciencia. Se tien-

de a realizar así una aspiración, quizá el anhelo más vivo del Maestro Ignacio Chávez: el derribo de tabiques artificiosos entre los diferentes compartimientos del saber humano, el triunfo de la conciencia humanística, es decir, la preocupación por el hombre integral concebido como problema. La exploración de los fenómenos de la naturaleza y los "studia humanitatis", estudio del progreso de la civilización humana, enfocan diferentes fa-

cetas de la historia o *dispensación* del ser (seinsgeschick).⁷⁸

Este trabajo constituye, si acaso, una contribución modesta al adelanto científico y se pretende que su espíritu palpite al unisono con el canto del poeta: "...La mejor prueba que podemos dar de nuestra dignidad es este sollozo ardiente que arroja de generación en generación hacia las orillas de la eternidad en Dios".

REFERENCIAS

1. IERCAN, A. y HURIET, C.: *L'électrocardiogramme dismétabolique*, Ed. Masson, Paris, 1959.
2. ILSON, R. E.: *Metabolic intervention in the treatment of infarcting myocardium*. Circulation, 40 (Suppl. IV): 195, 1969.
3. MEDRANO, G. A.; BRENES, C. y DE MICHELI, A.: *Alteraciones de la activación ventricular producidas por el bloqueo de la subdivisión posterior de la rama izquierda del haz de His. Estudio experimental y clínico*. Gac. Méd. Méx., En prensa.
4. BARBATO, E.; PILEGGI, F.; DEBES, A. C.; FUJIOKA, T.; MAGALHAES, M. S.; TRANCHESI, J.; SAN JUAN, E. y DECOURT, L. V.: *Study of the sequence of ventricular activation and the QRS complex of the normal human heart using direct epicardial leads*. Amer. Heart J., 55:867, 1958.
5. BARBATO, E.; FUJIOKA, T.; DEBES, A. C.; PILEGGI, F.; BOURROUL FILHO, C.; DE PAULA E SILVA, P. y DECOURT, L. V.: *Study of the sequence of ventricular activation and the QRS complex of the pathologic human heart, using direct epicardial leads*. Amer. Heart J., 56:340, 1958.
6. BRUSCA, A.; GANDOLFO, S.; LAVEZZARO, C.; BRAGUZZI, S.; ROSETTANI, E. y ACTIS DATO, A.: *Il processo di attivazione del cuore humano. Nota I: L'ipertrofia del ventricolo destro*. Mal. Cardiovasc. 5:509, 1964.
7. BRUSCA, A.; BRAGUZZI, E.; GANDOLFO, S.; ROSETTANI, E. y GELATO, D.: *Il processo di attivazione del cuore umano. Nota II: I disturbi della conduzione intraventricolare*. Mal. Cardiovasc., 6:7, 1965.
8. SELZER, A.: *The use of digitalis in acute myocardial infarction*. Progr. Cardiovasc. Dis., 10:518, 1968.
9. SODI PALLARES, D.; DE MICHELI, A.; BISTENI, A.; MEDRANO, G. A.; PONCE DE LEÓN, J.; ARIZAS, H. D. y RIBEIRO NOGUEIRA, J. G.: *Valoración de la digital, aminofilina, papaverina y de los derivados del: D 1-oxo 1-2 cromeno (Intensain), piramido (5, 4-d) f'rimidina (Persantin) y del 1-Naftiloxi (ICI 45, 520 Inderal) en la evolución electrocardiográfica del infarto del miocardio reciente experimental*. Memorias del IV Congreso de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Monterrey, N. L., 1965, p. 70.
10. MORRIS, J. J. Jr.; TAFT, C. V.; WHALEN, R. E. y McINTHOSH, H. D.: *Digitalis and experimental myocardial infarction*. Amer. Heart J., 77:342, 1969.
11. CONN, H. L. Jr.: *Some consideration of quinidine and procaine amide action at the cellular level*. En: *The Myocardial Cell* (S.A. Briller and H. L. Conn Jr., ed.) University of Pennsylvania Press, Philadelphia, Penn., 1966, p. 269.
12. HOFFMAN, B. F.: *The possible mode of action of antiarrhythmic agents*. En: *The Myocardial Cell* (S. A. Briller and H. L. Conn Jr., ed.) University of Pennsylvania Press, Philadelphia, Penn., 1966, p. 251.
13. BIGGER, J. T. y HEISSENBITTEL, R. H.: *The use of procaine amide and lidocaine in the treatment of cardiac arrhythmias*. Progr. Cardiovasc. Dis., 11:515, 1969.
14. DE MICHELI, A.; RIBEIRO NOGUEIRA, J. G.; MEDRANO, G. A. y SODI PALLARES, D.: *Los vasodilatadores coronarios en el infarto experimental del miocardio por oclusión coronaria*. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 37: 63, 1967.
15. LUEBS, E. D.; COHEN, A.; ZALESKI, E. J. y BING, R. J.: *Effect of nitroglycerin, intensain, isoptin and papaverine on coronary blood flow in man measured by the coincidence counting technic and rubidium⁸⁴*. Amer. J. Cardiol., 17:535, 1966.
16. SOWTON, E.: *Beta-adrenergic blockade in cardiac infarction*. Progr. Cardiovasc. Dis., 10:561, 1968.

17. NORRIS, R. M.; CAUGHEY, D. E. y SCOTT, P. J.: *Trial of propranolol in acute myocardial infarction*. Brit. Med. J., 2:398, 1968.
18. MENDEZ, R. y KABELA, E.: *Cardiac Pharmacology*. Ann. Rev. Pharmacol., 10:291, 1970.
19. RICHTER, I. H.; EPSTEIN, S. y CLIFFTON, E.: *An evaluation of fibrinolysin therapy in acute myocardial infarction*. Angiology, 20:95, 1969.
20. JANUSCKEVICIUS, Z. I.; BLUJAS, I. I. y VITKUS, A. S.: *Lečenje infarkta miokarda poljarizujutscei i fibrinolinolipoljarizujutscei smesjami (Tratamiento del infarto del miocardio con la solución polarizante y la mezcla fibrinolisín-polarizante)*. Kardiologija, 4:48, 1966.
21. SODI PALLARES, D.: *The importance of electrolyte therapy in heart disease*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 156: 603, 1969.
22. GUIDBJARNASON, S.; FENTON, J. C.; WOLF, P. L. y BING, R. J.: *Stimulation of reparative processes following experimental myocardial infarction*. Arch. Intern. Med. (Chicago), 118:33, 1966.
23. BURKE, W. M.; OLDEWURTEL, H. A. y REGAN, T. J.: *Effects of varied arterial glucose concentrations on myocardial glucose and potassium uptake and arrhythmias during ischemia*. Amer. J. Cardiol., 19:322, 1967.
24. REGAN, T. J.; HARMAN, M. A.; LEHAN, P. H.; BURKE, W. M. y OLDEWURTEL, H. A.: *Ventricular arrhythmias and K⁺ transfer during myocardial ischemia and intervention with procaine amide, insulin, or glucose solution*. J. Clin. Invest., 46:1657, 1967.
25. BURKE, W. M.; ASOKAN, S. K.; MOSCHOS, C. B.; OLDEWURTEL, H. A. y REGAN, T. J.: *Effects of glucose and nonglucose infusions on myocardial potassium ion transfers and arrhythmias during ischemia*. Amer. J. Cardiol., 24:713, 1969.
26. SHINOHARA, Y.; HANAOKA, W.; MIYASHITA, H.; WATANABE, S. e YOSHITOSHI, Y.: *Ventricular fibrillation threshold (VFRT) in acute myocardial infarction: the effect of G-I-K solution on VFRT in experimental coronary occlusion*. Jap. Circ. J., 31:1936, 1967.
27. SHINOHARA, Y.: *Ventricular fibrillation threshold (VFRT) in experimental coronary occlusion: comparative studies on the effect of G-I-K solution and some new antiarrhythmic agents*. Jap. Cirrc. J., 32:1269, 1968.
28. DIXON, S.; HYDE, S.; LEONARD, R. P. y SCHLANT, R. C.: *Failure of glucose-insulin-potassium infusion to modify the consequences of acute coronary artery ligation*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 49:762, 1965.
29. DE MICHELI, A.; MEDRANO, G. A. y SODI PALLARES, D.: *Efectos de algunas soluciones electrolíticas sobre la evolución electrocardiográfica del infarto experimental agudo del miocardio*. Arch. Inst. Cardiol. Méx., 33:567, 1963.
30. SIEVERS, J.; LINDH, J.; JOHANSSON, B. W. y KARNELL, J.: *Acute myocardial infarction treated by glucose-insulin-potassium. (GIK) Infusión*. Cardiología (Basel), 49:239, 1966.
31. SURAWICZ, B.: *Evaluation of treatment of acute myocardial infarction with potassium, glucose, and insulin*. Progr. Cardiovasc. Dis., 10:545, 1968.
32. *Report by the Medical Research Council working-party on the treatment myocardial infarction. Potassium, glucose, and insulin treatment for acute myocardial infarction*. Lancet. II: 1355, 1968.
33. FRIEDBERG, C. K.: *General treatment of acute myocardial infarction*. Circulation, 40 (Suppl. IV): 252, 1969.
34. MITTRA, B.: *Use of potassium, glucose, and insulin in the treatment of myocardial infarction*. Progr. Cardiovasc. Dis., 10: 529, 1968.
35. STOCK, E.: *Arrhythmias after myocardial infarction*. Amer. Heart J., 75: 435, 1968.
36. KIMBALL, J. T. y KILLIP, T.: *Aggressive treatment of arrhythmias in acute myocardial infarction: Procedures and results*. Progr. Cardiovasc. Dis., 10: 483, 1968.
37. TEN EICK, R. E.; WYTE, S. R.; ROSS, S. M. y HOFFMAN, B. F.: *Post-countershock arrhythmias in untreated and digitalized dogs*. Circ. Res., 21: 375, 1967.
38. SODI PALLARES, D.: *El tratamiento polarizante en cardiología. Con referencia especial al infarto reciente del miocardio*. Medicina (México), 49: 393, 1969.
39. MENDEZ, R.; ACEVES, J. y KABELA, E.: *Differences among quinidine, atropine and potassium in their action on experimental arrhythmias*. Acta Cardiol. (Brux.), 20: 1, 1965.
40. BETTINGER, J. C.; SURAWICZ, B.; BRYFOGLE, J. W.; ANDERSON, B. N. y BELLET, S.: *The effect of intravenous administration of potassium chloride on ectopic rhythms, ectopic beats and disturbances in A-V conduction*. Amer. J. Med. 21: 521, 1956.
41. TRAUTWEIN, W.: *Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs*. Pharmacol. Rev., 15: 277, 1963.

42. VASALLE, M.: *Analysis of cardiac pacemaker potential using a "voltage clamp" technique.* Amer. J. Physiol., 210: 1335, 1966.
43. CARMELIET, E.: *L'influence de la concentration extracellulaire du K sur la perméabilité de la membrane des fibres de Purkinje de mouton pour les ions ^{42}K .* Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 18: C-15, 1960.
44. VASSALLE, M.: *Cardiac pacemaker potentials at different extra and intracellular K concentrations.* Amer. J. Physiol. 208: 770, 1965.
45. GLYNN, I. M.: *Activation of adenosinetriphosphatase activity in a cell membrane by external potassium and internal sodium.* J. Physiol. (London), 160: 18 P, 1962.
46. MEERSON, F. Z.: *The myocardium in hyperfunction, hypertrophy and heart failure.* Circ. Res., 25 (Suppl. II), 1969.
47. CALVA, E.: *El papel del potasio en los ciclos energéticos de la fibra cardíaca normal.* Arch. Inst. Cardiol. Méx., 34: 686, 1964.
48. DE MICHELI, A.; MEDRANO, G. A. y VILLARRREAL, A.: *Polarización del miocardio en la intoxicación digitalica experimental. Efectos del potasio. Memorias del VI Congreso de la Sociedad Mexicana de Cardiología.* México, D. F., 1969, p. 71.
49. LEVINSON, R. S.; Mc ILDUFF, J. B. y REGAN, T. J.: *Comparison of polarizing solution and isovoltmic KCl in digitalis-induced ventricular tachycardia.* Amer. Heart J., 80: 70, 1970.
50. MENDEZ, R. y PASTELIN, G.: *Modificaciones farmacológicas de los fenómenos bioeléctricos de los tejidos y células del corazón.* Gac. Méd. Méx., 100 (Supl. 1): 27, 1970.
51. MAUTZ, F. R. y GREGG, D. E.: *Dynamics of collateral circulation following chronic occlusion of coronary arteries.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 36: 797, 1967.
52. BERNE, R. M. y RUBIO, R.: *Acute coronary occlusion: Early changes that induce coronary dilatation and development of collateral circulation.* Amer. J. Cardiol., 24: 776, 1969.
53. REES, J. R. y REDDING, V. J.: *Experimental myocardial infarction in the dog. Comparison of myocardial blood flow within, near, and distant from the infarct.* Circ. Res., 25: 161, 1969.
54. LIEBOW, A. A.; HALES, M. R.; BLOOMER, W. E.; HARRISIN, W. y LINDSKOG, G. E.: *Studies on the lung after ligation of the pulmonary artery. II. Anatomical changes.* Amer. J. Path., 26: 177, 1950.
55. LIEBOW, A. A.: *Some aspects of collateral circulation of the lung.* Bull. N. Y. Acad. Med., 39: 66, 1954.
56. SNOW, P. L. J.: *Coronary occlusion and myocardial infarction.* Amer. Heart J., 58: 645, 1959.
57. EHRLICH, J. C. y SHINOHARA, Y.: *Low incidence of coronary thrombosis in myocardial infarction.* Arch. Path. (Chicago), 78: 432, 1964.
58. MEADOWS, R.: *Coronary thrombosis and myocardial infarction.* Med. J. Aust., 2: 409, 1965.
59. CHAPMAN, I.: *Relationship of recent coronary artery occlusion and acute myocardial infarction.* J. Mount Sinai Hosp. N. Y., 35: 149, 1968.
60. HACKEL, D. B.; ESTES, E. H.; WALSTON, A.; KOFF, S. y DAY, E.: *Some problems concerning coronary artery occlusion and acute myocardial infarction.* Circulation, 40 (Suppl. IV): 31, 1969.
61. ROBERTS, W. C. y BUJA, L. M.: *The prevalence and significance of thrombotic in coronary arteries in fatal acute myocardial infarction.* Ann. Intern. Med., 72: 781, 1970.
62. KAGAN, A.; LIVSIC, A. M.; STERNBY, N. y VIHERT, A. M.: *Coronary-artery thrombosis and the acute attack of coronary heart-disease.* Lancet, II: 1199, 1968.
63. THOMAS, W. A.; LEE, K. T.; GOODALE, F.; SCOTT, R. F. y DAOUD, A. S.: *Thrombogenesis, thrombolysis, myocardial necrosis and their relationship to dietary manipulations.* En: *The etiology of myocardial infarction.* (T. N. James and J. W. Keyes, ed.). Little Brown & Co., Boston, Mass., 1963, p. -153.
64. JAMES, T. N.: *The role of small vessel disease in myocardial infarction.* Circulation, 40 (Suppl. IV): 13, 1969.
65. LAUBRY, C.; SOULIE, P. y THYS, H.: *Les anastomoses septales.* Arch. Mal. Coeur, 41: 1, 1948.
66. GLYNN, M. F.; MURPHY, E. A. y MUSTARD, J. F.: *Platelets and thrombosis.* Ann. Intern. Med., 64: 715, 1966.
67. RAAB, W.: *Myocardial metabolic vulnerability key problem in pluricausal, "coronary" heart disease.* Cardiologia (Basel), 52: 305, 1968.
68. FRANCO-BROWDER, S.; GUERRERO, M.; GORODEZKY, M.; BRAVO, L. M. y ACEVES, S.: *Lesiones miocárdicas producidas por liberadores de histamina en ratas. Evolución histológica e histoquímica.* Arch. Inst. Cardiol. Méx., 30: 720, 1960.

ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS DEL MIOCARDIO

69. BRAASCH, W.; GUDBJARNASON, S.; PURI, P. S.; RAVENS, V. G. y BING, R. J.: *Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs.* Circ. Res., 23: 429, 1968.
70. CALVA, E.; MUJICA, A.; NÚÑEZ, R.; AOKI, K.; BISTENI, A. y SODI PALLARES, D.: *Mitochondrial biochemical changes and glucose-KCl-insulin solution in cardiac infarct.* Amer. J. Physiol. 211: 71, 1966.
71. WILLIAMSON, J. R.: *Metabolic control in the perfused rat heart.* En: *Control of energy metabolism.* (B. Chance, R. W. Esterbroock and J. R. Williamson, ed.), Academic Press, New York, 1965, p. 333.
72. PRASAD, K. y CALLAGHAN, J. C.: *Effects of glucose metabolism on the transmembrane action potential and contraction of human papillary muscle during surgical anoxia.* Ann. Thorac. Surg., 7: 571, 1969.
73. FREDRICKSON, D. S.: *The role of lipids in acute myocardial infarction.* Circulation, 40 (Suppl. IV): 99, 1969.
74. VALORI, C.; THOMAS, M. y SHILLINGFOR, J. P.: *Urinary excretion of free noradrenaline and adrenaline following acute myocardial infarction.* Lancet, I: 127, 1967.
75. MEDRANO, G. A. y de MICHELI, A.: *La contracción en la isquemia del miocardio. Su expresión electrocardiográfica.* Memorias del VI Congreso de la Sociedad Mexicana de Cardiología, México, D. F., 1969, p. 78.
76. DAVIES, R. E.: *A molecular theory of muscle contraction: calcium-dependent contractions with hydrogen bond formation plus ATP-dependent extensions of part of the myosin-actin cross-bridges.* Nature (London), 199: 1068, 1963.
77. KATZ, A. M.: *Contractile proteins of the heart.* Physiol. Rev. 50: 63, 1970.
78. HEIDEGGER, M.: *Le principe de raison.* (Traduit par André Préau), Ed. Gallinard, Paris, 1962, p. 174.