

Oclusión coronaria reciente - Infarto agudo de miocardio

(En homenaje al Dr. Luis M. Becú, en sus 30 años con la Patología Cardiovascular)

Prof. Aux. Dr. JOSE MILEI * y Dr. RODOLFO NUÑEZ **

RESUMEN

Herrick describió en 1912 la trombosis coronaria como causa del infarto agudo del miocardio (IAM). Desde ese entonces hasta alrededor de 1945, los términos Trombosis u Oclusión Coronaria e IAM fueron utilizados como sinónimos. Sin embargo, en 1939 se sugirió que la trombosis coronaria sería un hecho secundario al IAM. Varios hechos apoyan tal secuencia: 1) Dosis altas de catecolaminas provocan experimentalmente lesiones "simil infarto", desbordes enzimáticos y trastornos del ECG semejantes al IAM humano; 2) Se requeriría un determinado tiempo de supervivencia luego del comienzo del IAM para que se desarrolle la trombosis, tal como se ha comprobado en pacientes fallecidos luego de diferentes períodos de sobrecarga y con la incorporación de fibrinógeno marcado con I^{125} a las trombosis coronarias; 3) Autopsias realizadas por patólogos bien entrenados, con cortes transversales seriados de las arterias coronarias muestran alrededor de menos del 40 % de trombosis coronarias; 4) No se observa experimentalmente desarrollo de fibrinólisis en

infartos provocados y ha sido demostrado la histoquímica y microscopía electrónica en el animal aterosclerótico; finalmente 5) El síndrome del robo coronario, el espasmo, el aumento de trabajo cardíaco, no han sido suficientemente probados experimentalmente como causas acompañantes de la trombosis y/o desencadenantes del IAM. Nuestra experiencia sobre este tema ha sido publicada (52-68-69-70-71-72-82-89-80). Los corazones (MS) humanos, de pacientes muertos de IAM o de muerte súbita de origen coronario fueron estudiados por cortes transversales de ambos ventrículos y coloreados con técnicas específicas para isquemia-necrosis; se realizó planimetría de las áreas lesionales tanto macro como microscópicamente. Los casos se agruparon en IAM "agudos" (3 a 10 días de evolución), "transmurales" y "extensos" (más del 30 % de la masa del V. I. necrótica) por un lado y en IAM "subendocárdicos", "focales o confluentes" y "poco extensos" (menos del 10 % de la masa del V. I. necrótica) por el otro. En el primer grupo se observaron las trombosis post-infarto, el choque cardiogénico y las rupturas cardíacas. Esto indica claramente que se requieren ciertas condiciones para que se instale una trombosis coronaria (tiempo, extensión y espesor de la pared ventricular), por lo que el porcentaje fue sólo del 26 %. Los tipos de necrosis miocárdicas hallados fueron: a) necrosis de coagulación; b) miocito-

* Sección Cardiopatología. Div. Patología y Cardiología. Hospital Fernández y Depto. Docencia e Investigación Fund. Favaloro. Bs. As.

** Jefe de Residentes. Div. Patología Hospital Fernández.

lisis colicuativa y c) miocitolisis coagulativa. A fin de aclarar el mecanismo de producción de esta última se efectuaron estudios con técnicas de necrosis-isquemia, radioautografía, histoquímica y microscopía electrónica en corazones de ratas tratadas con isoproterenol (ISP) marcado con tritio. Ya a los 5 minutos de la inyección de ISP-H³ se observó isquemia, "bandas de contractura" y depósito del radionucleido sobre el sarcolema en forma de "estrías". A las 24 horas la miocitolisis está ya constituida. ¡Estas lesiones fueron inhibidas totalmente por la prenilamina en el 85 % de los animales. Estos hallazgos nos sugirieron una rápida acción del ISP sobre el sarcolema, activación de la bomba de Ca, pérdida de las uniones de alta energía, coagulación de las proteínas endomiocelulares y muerte celular semejante a la miocitolisis coagulativa observada en el IAM y en la MS. Baroldi, con quien concuerdan nuestros hallazgos, ha especulado en la fisiopatogenia del IAM de la siguiente manera: producido el IAM, la necrosis de coagulación presenta luego del 3er. día edema y trombosis de los pequeños vasos, se establece estasis local, que se transmite proximalmente a la arteria mayor correspondiente, previamente aterosclerótica, estableciéndose la trombosis post-infarto. Los efectos negativos de tipo hemodinámico llevan a la secreción catecolamínica y producción de miocitolisis coagulativa. Múltiples factores deberán ser tenidos en cuenta en el futuro, a fin de aclarar la génesis del IAM, pero los esfuerzos mayores deberán estar destinados a aclarar la etiopatogenia de la necrosis de coagulación.

En 1878, Hammer describe (1) "un colapso de comienzo súbito y evolución progresiva" y piensa que es "sólo explicable merced a un impedimiento nutritivo brusco y sostenido en el corazón mismo" y además "que únicamente la trombosis de por lo menos una de las arterias coronarias podía determinar la obstrucción vascular supuestamente instalada". En una autopsia parcial, en un ataúd, a las casi treinta horas del fallecimiento confirmó su presunción diagnóstica.

En cambio el síntoma angina de pecho se remonta a las descripciones de Plinio el Viejo, Siglo I después de Cristo, luego magistralmente descrito por Heberden en 1768.

Fue Herrick en 1912 quien describió la trombosis coronaria como un proceso clínico importante y no como un hecho aislado (2).

De ahí en adelante las descripciones corresponden a nuestro siglo y sería imposible señalar todos los trabajos realizados sobre el tema TROMBOSIS CORONARIA - ATEROSCLEROSIS CORONARIA - INFARTO DE MIOCARDIO. Muchas de estas publicaciones serán citadas a lo largo de esta revisión.

De cualquier forma, siguiendo a Herrick quedó firmemente consagrada la obliteración trombótica de uno o más troncos coronarios como causa del I.A.M. (3).

La literatura entre 1912 y 1945 hizo sinónimo los términos TROMBOSIS u OCLUSION CORONARIA e I.A.M. y resume la concepción de la "TEORIA CLASICA de la fisiopatogenia del I.A.M.". Sus argumentos son los siguientes:

1) La obstrucción coronaria experimental se sigue de necrosis de una zona de miocardio, ascensos enzimáticos plasmáticos y alteraciones típicas del ECG.

2) Estudios anatomopatológicos muestran las siguientes incidencias de trombos frescos en pacientes fallecidos por I.A.M.: 73 % (4), 78 % (5), 87 % (6, 7), 88 % (8), 85 % (9), 91 % (10, 11), 93 % (12, 13), 95 % (14), 89,3 % (15), y 100 por ciento (1).

3) La posibilidad de que la trombosis en grandes troncos pueda pasar desapercibida en la autopsia, hace que aquella no deba ser desestimada como causa del I.A.M.

4) La desaparición de la trombosis por fibrinolisis (16), incluso producida post-mortem (17), podría explicar la ausencia de trombosis coronarias en casos de I.A.M.

5) La existencia de trombosis en arterias no examinadas, de menor calibre ya sean intra o extramiocárdicos.

6) Producción de necrosis sin obliteración reciente, pero con graves lesiones arterioscleróticas y desencadenadas por: aumento del trabajo miocárdico, casos de hemoglobina "avara" (18-19) y espasmo coronario (20).

La "TEORIA CLASICA" ha sido rebatida punto por punto por quienes afirman

que el infarto es causa y no consecuencia de la trombosis coronaria (21, 22, 23, 24, 25, 26). Hace ya casi cuarenta años, Gross y Sternberg (26) sugirieron que la trombosis coronaria sería un evento secundario en el I.A.M.

Veamos las críticas a la "Teoría Clásica":

1) Grandes dosis de catecolaminas provocan experimentalmente lesiones "como infarto", desbordes enzimáticos y trastornos electrocardiográficos semejantes al I.A.M. (27, 28, 29, 30, 31), sin que existan trombosis de los grandes troncos coronarios (Fig. N° 1).

2) Se requeriría un determinado tiempo de supervivencia luego del comienzo del episodio de I.A.M., para que se desarrolle la trombosis. En efecto Spain y Bradess en dos estudios necrópsicos semejantes (101-102) encontraron en grupos con sobrevida de menos de una hora, de una a 24 hs. y en más de 24 hs., 16, 37 y 54 % de trombosis, respectivamente.

Iguales incidencias constataron diez años más tarde con valores de 17, 36 y 57 % en pacientes muertos antes de una hora, entre la primera y la octava y

con posterioridad a la octava hora del comienzo del I.A.M. Esto indica que producido el I.A.M. se necesita un tiempo de supervivencia para que se instale la trombosis.

En la tabla I se señalan las frecuencias de trombosis en I.A.M. El 100 % observado por Herrick, es sobre una casuística de sólo tres autopsias.

TABLA I
FRECUENCIA DE TROMBOSIS CORONARIA EN I. A. M.

Herrick (1) (1919)	100 %
Nathanson (32) (1925)	21 %
Davenport (33) (1928)	60 %
Parkinson y Bedford (34) (1928)	64 %
Levine (35) (1928)	50 %
Barnes y Bail (36) (1932)	53 %
Lisa y Ring (37) (1932)	51 %
Saphir (38) (1935)	53 %
Friedberg y Horn (5) (1939)	70 %
Mallory y col. (39) (1939)	70 %
Blumgart y col. (6) (1940)	87 %
Master (14) (1944)	95 %
Foord (27) (1948)	87 %
Yater (40) (1948)	50 %
Harrison y Wood (12) (1949)	93 %
Miller (41) (1951)	63 %
Snow (13) (1955)	93 %
Branwood y Montgomery (42) (1956)	21 %
Morgan (43) (1957)	40 %
Spain y Bradess (101) (1960)	32 %
Mitchell y Schwartz (44) (1963)	72 %

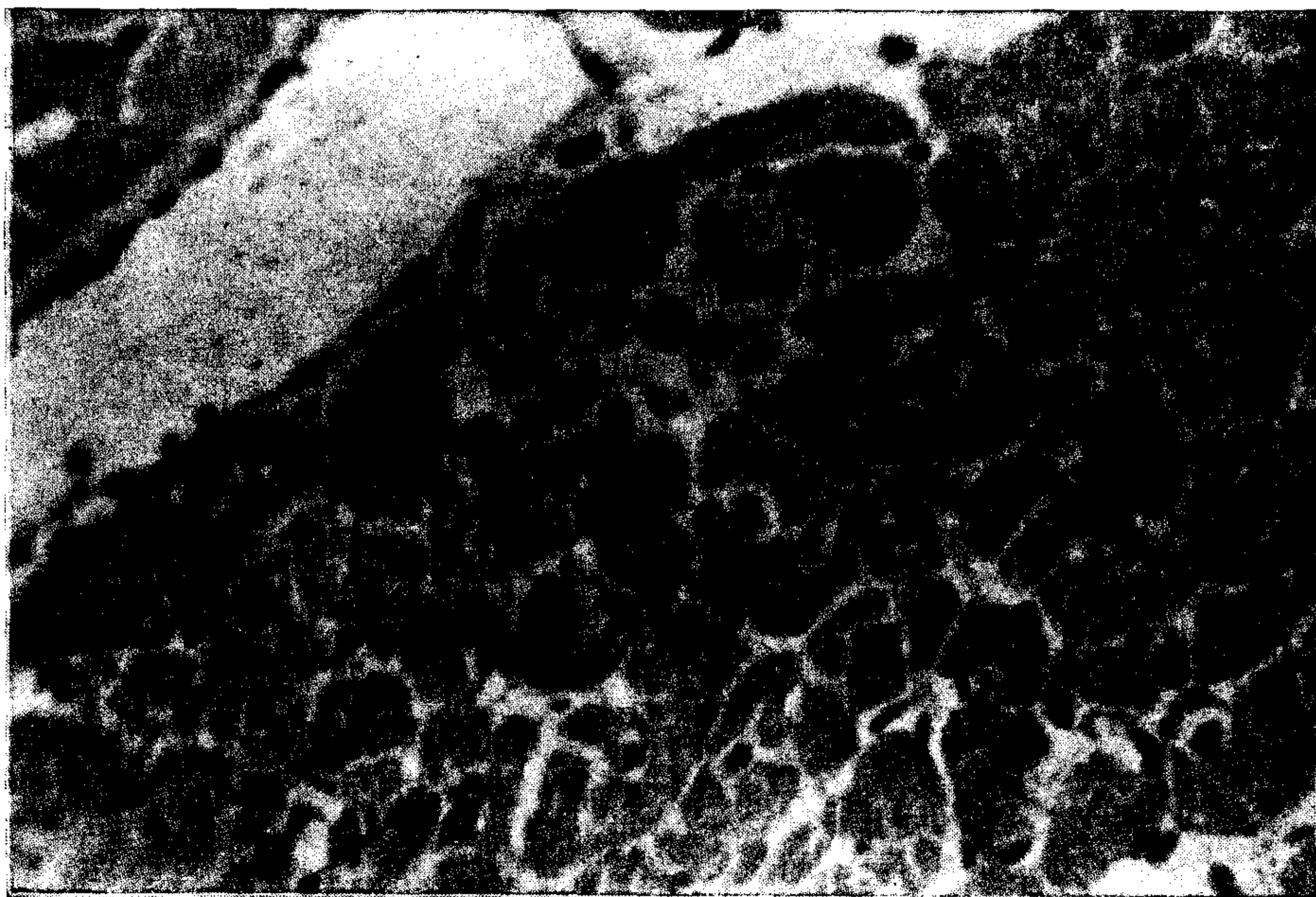


Fig. 1. — Necrosis focal, homogenización y degeneración fibrilar, infiltrados mononucleares, posición subendocárdica. Hematoxilina eosina; miocardio de rata (X 200). Inyección de isoproterenol (ISP) y sacrificio a las 24 horas.

Erlich y Shinohara (24) (1964)	50 %
Mitchell y Schwartz (8) (1965)	88 %
Baroldi (21) (1965)	47 %
Meadows (45) (1965)	30 %
Kurland (46) (1965)	55 %
Harland y Holburn (20) (1965)	91 %
Chapman (11) (1968)	91 %
Kagan (47) (1968)	49 %
Heckel (48) (1969)	68 %
Davis (49) 1970)	96 %
Spain y Bradess (102) (1970)	39 %
Waiston (50) (1970)	49 %
Bouch y Montgomery (51) (1970)	66 %
Page (9) (1971)	85 %
Roberts y Buja (17) (1972)	39 %
Sinapius (15) (1972)	89 %
Baroldi (23) (1974)	38 %
Milei y Núñez (52) (1975)	26 %

Las diferencias en la frecuencia de trombosis, se atribuye a diferentes técnicas de examen, diferentes conceptos y parámetros para el diagnóstico de trombosis y al error de no considerar a los infartos subendocárdicos.

Esto último es de gran importancia, pues se sabe que la incidencia de trombo oclusivo o mural aumenta con el tamaño del infarto (23), es mayor en los infartos "masivos" y está ausente en los "focales" y en los subendocárdicos. Da-

do que no hay razón alguna para pensar que solo los grandes infartos son infartos verdaderos (8-11), los infartos subendocárdicos deben ser incluidos como tales, lo que disminuye francamente la incidencia de trombosis.

Branwood y Montgomery (42) y Emirich (53), encontraron evidencias microscópicas que indican que en algunas instancias el trombo coronario puede ser más reciente que la necrosis miocárdica correspondiente (Fig. N° 2).

Erhardt (54) estudió la incorporación de fibrinógeno marcado con I^{125} en trombos arteriales coronarios. En 6 pacientes con ECG sugestivo de injuria miocárdica como signo de comienzo de necrosis, el fibrinógeno marcado se incorporó al trombo.

En cinco pacientes el trombo entero era radioactivo, esto favorece la teoría de que la trombosis coronaria sería un hecho secundario en el I.A.M., pues la incorporación del I^{125} a todo el trombo indicaría que este se formó luego de la inyección, cuando ya los pacientes tenían diagnóstico de I.A.M.

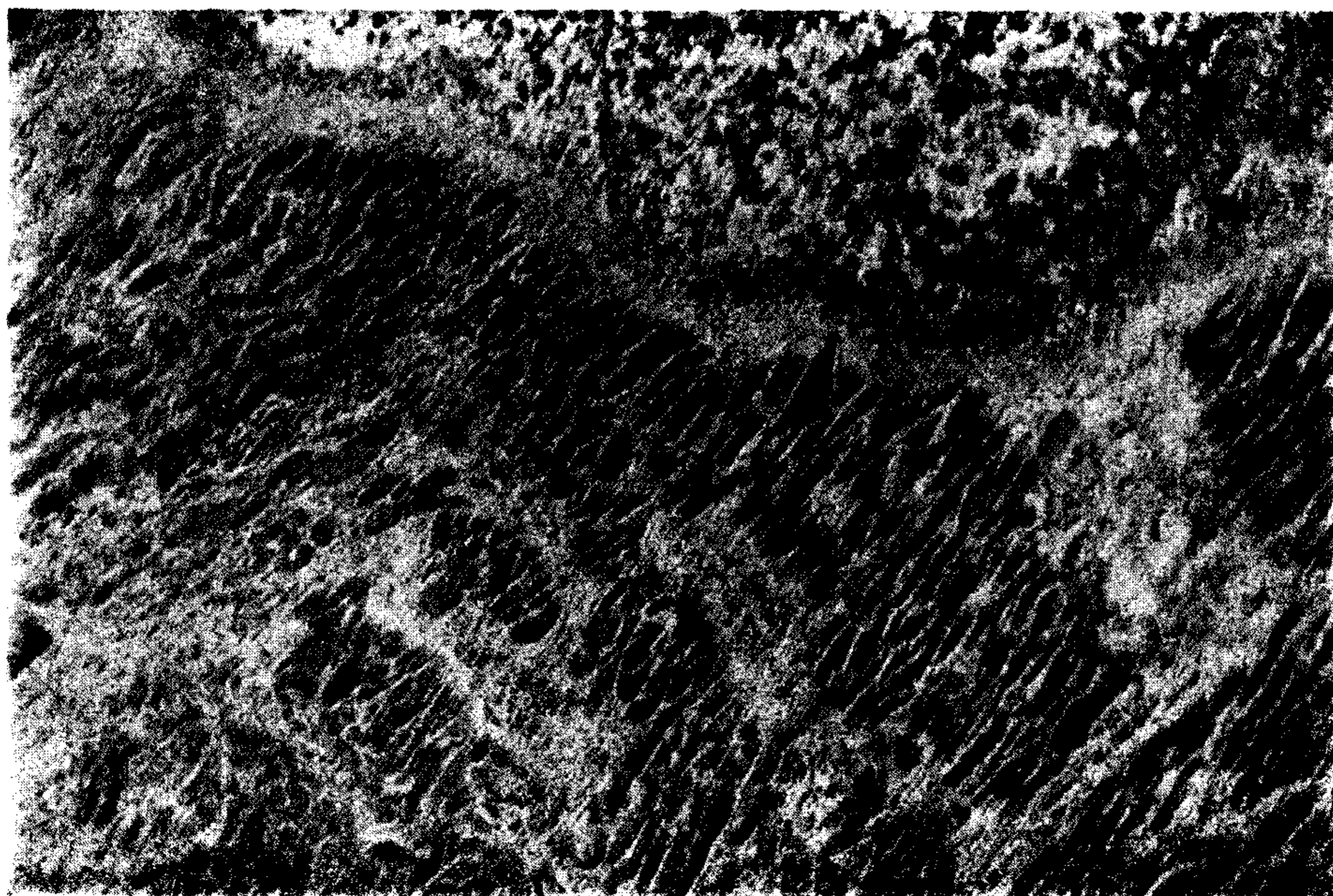
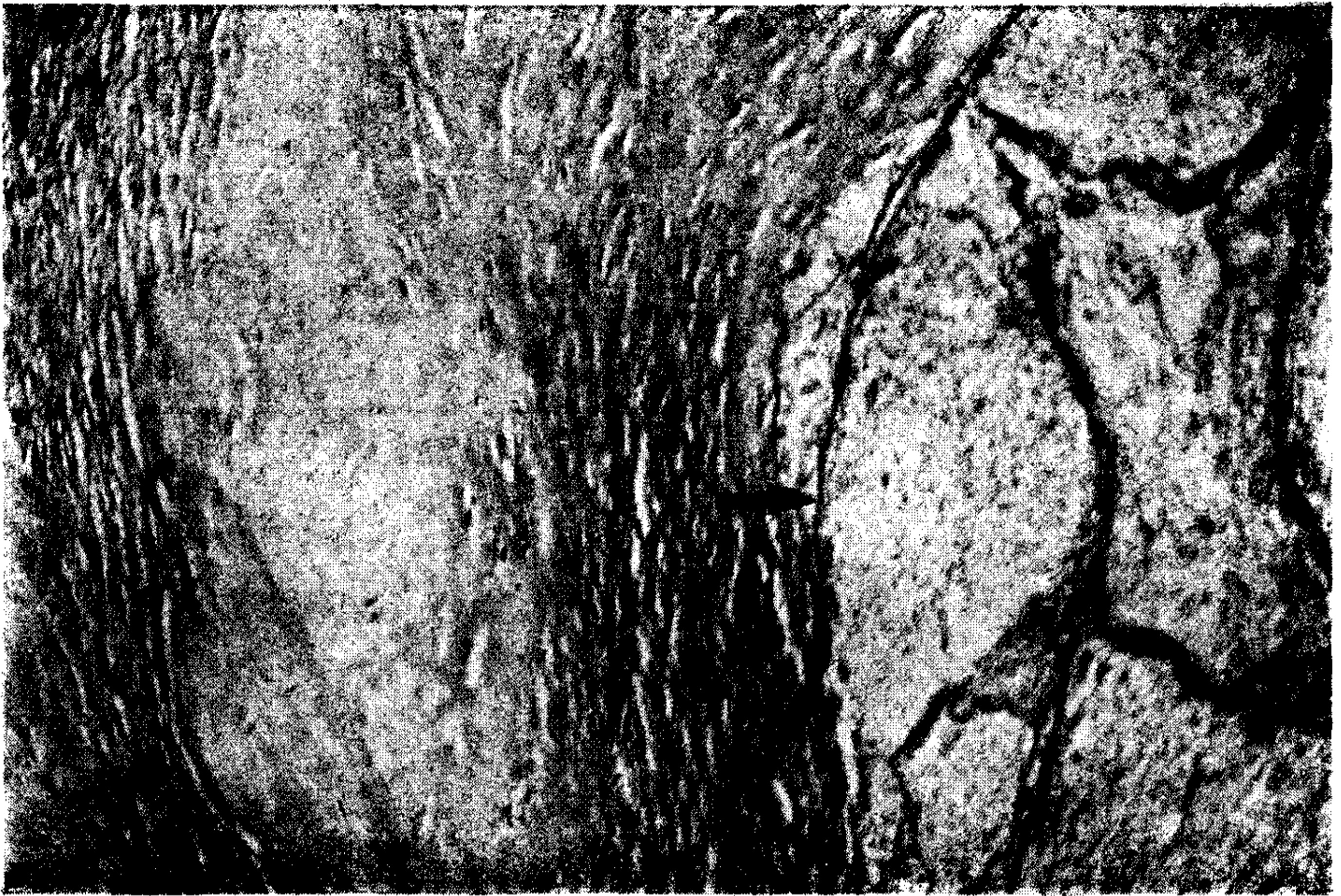


Fig. 2. — A) Infarto reciente (parte inferior) y organización de un trombo intracavitario de punta de corazón (parte inferior de la figura). La flecha señala el endocardio dañado. Hematoxilina y eosina. (X 200). B) El mismo paciente que en la figura 2 A). Escasa organización de un trombo post-infarto ubicado a 3 cm del ostium de la arteria coronaria derecha. La flecha señala el endotelio y al trombo suprayacente. En la pared arterial se observa una placa de ateroma. Hematoxilina y eosina. (X 200).



3) La posibilidad de que trombosis en grandes troncos puedan pasar desapercibidos en la autopsia pone en duda la técnica usada por centros con personal bien entrenado. La sección transversal de los grandes troncos cada 3 mm (23) o cada 2 mm, y su estudio histológico posterior asegura un estudio sistemático y veraz.

4) La fibrinólisis "in vitam" o "post mortem" ha sido frecuentemente esgrimida para explicar la ausencia de trombos oclusivos en las autopsias, sin embargo en perros normales las trombosis coronaria provocada seguida de infarto no mostró ningún cambio fibrinolítico antes de 10 días y en el 17º día de sobrevivida la luz estaba completamente ocluida en el 66,6 % de los casos (55). En los animales ateroscleróticos la capacidad fibrinolítica está reducida dado que existe incapacidad para resolver la trombosis que sigue a la inyección intracoro-

naria de trombina (56-57) y en la arteriosclerosis coronaria humana se ha observado una reducción de la actividad fibrinolítica y anticoagulante (57).

Hasta ahora nos hemos referido al trombo clásico, pero deseamos considerar el trombo plaquetario evanescente y reversible, no hallado en la autopsia si la fijación se pospone (58). Su importancia radica si actúa como tromboembolo transitorio en la microcirculación, lo que ha sido sugerido como causa de muerte súbita y de infarto de miocardio (59-59). Esto se vincula a los resultados obtenidos por la infusión intracoronaria e intraventricular de ADP que lleva a la formación de agregados plaquetarios en la microcirculación y evidencias de infarto de miocardio. Esto hizo pensar que la formación de agregados plaquetarios en la microcirculación causados por la liberación de ADP por diferentes mecanismos debería ser tenido en cuenta por el he-

cho de que en la cardiopatía isquémica se ha demostrado un aumento de la adhesividad plaquetaria (60). Sin embargo, el mismo tipo de necrosis puede ser provocado por oclusión coronaria experimental, combinación de sales y hormonas, catecolaminas (61), por lo que aún no pueden sacarse conclusiones.

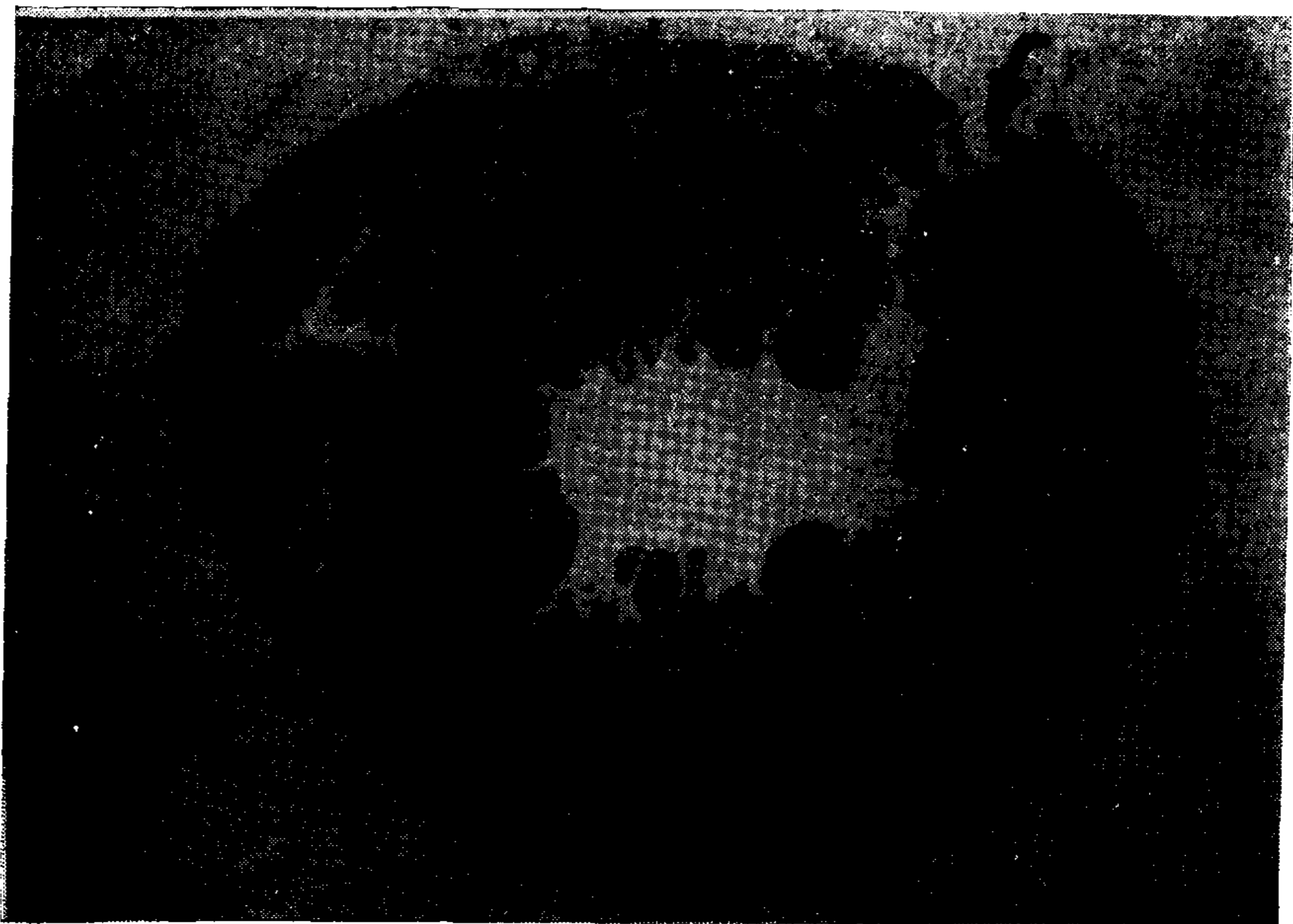
Por otro lado la infusión del árbol coronario debería traer como consecuencia infartos ampliamente diseminados, lo que no ocurre pues se originan infartos limitados a un área bien definida (62).

Además en patología humana existen aparentes buenos "modelos experimentales" para la evaluación de las "alteraciones de la microcirculación", tales como púrpura trombótica trombocitopénica (agregación de eritrocitos "sludging"), la anemia de células falciformes (sedimentación de masas eritrocitarias) y el síndrome de coagulación intravascular diseminada.

En 39 casos de Púrpura trombótica trombocitopénica (67) solo en el 10,2 % se demostraron raros focos de necrosis



Fig. 3. — A) Infarto agudo de cara posterior y diafragmática (flecha mayor). Infarto antiguo de cara anterior (flecha menor). Trombosis de la arteria coronaria derecha, sobre placa de ateroma, a 3 cm del ostium, arriba y a la izquierda (F), correspondiente a la histología de la figura 2 B). Nótese la discordancia macro y microscópica entre el infarto agudo (3 a 10 días) y la trombosis coronaria (1 a 2 días), sugestivo de "trombosis post-infarto". B) Macrocorte histológico tomado de la cara superior de cortes macroscópicos transversales de ambos ventrículos, similares a los de la figura 3 A). Inclusión en parafina y sección por macromicrótomo. Hematoxilina y eosina. Tamaño natural. En la cara póstero-lateral del ventrículo izquierdo y entre líneas negras se observa un infarto transmural que toma el 33 % de la masa ventricular izquierda. La flecha de rama curva señala una ruptura cardíaca externa. Las flechas vertical y horizontal señalan las arterias descendente anterior y posterior respectivamente.



(48) y en casos de anemia por células falciformes (64) no se halló signos de necrosis aguda del miocardio.

Un solo caso (65) de infarto de miocardio hallaron los mismos autores en 56 casos de choque traumático y/o hemorrágico prolongado. Todo esto hace muy discutible las alteraciones de la microcirculación como única causa del infarto de miocardio.

5) En cuanto a la existencia de trombosis de arterias no examinadas, intra o extramiocárdicas está en franca contradicción con nuestros hallazgos en 27 casos de I.A.M. En efecto, según nuestra técnica de estudio se cortan transversalmente las grandes ramas extramiocárdicas cada 1 mm y las ramas intramiocárdicas son estudiadas por cortes transversales por micromicrótomo (Ver Fig. 3) que incluye todo el miocardio y las ramas correspondientes; en ese estudio no hemos hallado a ninguna trombosis reciente vinculada al I.A.M. y a la M.S. en los vasos intramurales o extramurales menores.

6) El síndrome del robo coronario y la disminución del flujo, así como el espasmo se contradicen con la riqueza de colaterales presentes en cualquier área y en lo que concierne al espasmo, por su configuración estructural, que es principalmente de tipo capilar (22). Además el espasmo ha sido criticado por no es-

tar respaldado por datos experimentales (65-66).

En cuanto a la necrosis sin obliteración reciente pero con graves lesiones arterioscleróticas desencadenadas por aumento de trabajo se contradice, por ejemplo, con la rareza de producción de infartos en casos de marcada estenosis de los ostia coronario secundarios a aortitis (67), con gran hipertrofia cardíaca, o en casos de estenosis aórtica.

La realidad es que en aproximadamente el 90 % de los I.A.M. se asocian a coronarioesclerosis obstructivas y graves, pero también es cierto que la mayoría de los individuos con coronarioesclerosis no muestran I.A.M.

Con respecto a lo tratado hasta aquí, haremos referencia a nuestra experiencia. Esta ha sido ya publicada (52, 68, 69, 70, 71, 72). En resumen, hemos estudiado dos tipos de materiales. 1) Corazones humanos, portadores de I.A.M. o muerte súbita de origen coronario, procesados de la siguiente forma: a) cortes transversales de punta a base, realizándose planimetrías de las áreas lesionadas, b) de los cortes de a), inclusión en parafina y corte por macromicrotomo, obteniéndose macrocortes microscópicos que fueron utilizados para marcos histológicos (Nitro blue de Tetrazolium Tricróse utilizaron técnicas para necrosis-isquemia de las lesiones, c) en todos los casos

mico de Barbeito-López de T. de la fucsina básica), y d) cortes transversales seriados del árbol coronario cada 2 mm. 2) 16 corazones de ratas "wistar" tratados con isoproterenol (ISP) a las dosis de 10 mgr/Kgr peso más 5 microcuries de ISP, marcado con tritio (ISP-H₃), sacrificadas a los 5 y 30', 24 y 72 horas, a los que se les efectuó los siguientes estudios: a) M/O: técnicos para necrosis-isquemia; b) técnicos histoquímicos: succínico-dehidrogenasas y fosfatasa ácida; c) radioautografía con el método del stripping film, y d) microscopía electrónica convencional.

Resultados de corazones humanos con IAM

Los principales hallazgos están resumidos en la Tabla II, (ver aclaraciones al pie de la Tabla).

La edad media de los pacientes fue

de 64.7 ± 12.3 años. La masa ventricular izquierda varió entre <10 a 61% con una media de $25,1 \pm 14,6\%$, 30 pacientes fallecieron en los primeros dos días de evolución (IAM "temprano"), 11 entre 3 a 10 días (IAM "agudo") y 3 entre 11 a 30 días (IAM "reciente"). Los infartos "transmurales" y "masivos" (más de 5 mm de masa ventricular izquierdo con todas sus células necróticas) se observaron en pacientes con IAM "agudo", en cambio los IAM "no transmurales" y "no masivos" ("focales" y "confluentes") era IAM "tempranos". ($P < 0.001$) Tabla III.

La estenosis de las 3 arterias coronarias mayores, consideradas en conjunto, fue de $83.1 \pm 13,2\%$ de la luz y la incidencia de trombos coronarios frescos en la arteria correspondiente a la zona del IAM fue de 25.9% , y siempre localizadas en una zona con más del 70%

TABLA II

TIPO	EDAD	TEMPRANOS (0 a 2 días)			AGUDOS (3 a 10 días)				RECIENTES (11 a 30 días)					
		%M.V.I. EXTENS.	>10%	>30%	>50%	>10%	>30%	>50%	>70%	>10%	>30%	>50%		>70%
MASIVOS	INTERNOS	5												1
	TRANSMUR		25			3-21-11 16 22	6 13 9 1	4		15				12
CONFLUENTES	SUB-ENDOC	8 17 20-26	14											5
	INTERNOS		2											1
	TRANSMUR			10								12		2
FOCALES	SUB-ENDOC	19-24												2
	INTERNOS	18-27			23									3
	TRANSMUR								7					1
TOTALES		9	3	1	1	5	4	1	1	1	-	1	27	

Aclaraciones a la Tabla II: Trombosis coronaria fresca, Ruptura cardíaca, Choque cardiogénico.

Obsérvese que los casos tienden a agruparse en los casilleros que corresponden a los infartos "agudos", "transmurales" y con extensiones de más del 30 %, por un lado y en las divisiones que corresponden a infartos con alrededor del 10 % de extensión, "subendocárdicos" o "internos" y "focales" o "confluentes", determinando así dos modalidades de presentación. En el primer grupo aparecen las trombosis postinfarto, choque cardiogénico y rupturas cardíacas.

TABLA III

RELACION ENTRE EDAD Y TIPO DE INFARTO

	<i>></i> de 2 días	3 a 10 días	11 a 30 días
I.A.M. MASIVO Y TRANSMURAL	1	10	1
I.A.M. NO MASIVO Y NO TRANSMURAL	12	1	2

χ^2 : (ENTRE *>* 2 DIAS y 3 a 10 DIAS) 16.6
 $p < 0.001$

de la luz subocluida. La trombosis fresca estuvo siempre asociada a IAM "masivos" y "transmurales" fallecidos entre 3 a 10 días ("agudos") ($P < 0.001$) Tabla IV.

Aún tomando solamente este tipo de IAM, las trombosis frescas mostraron una frecuencia baja (58 %).

De nuestros datos existen evidencias claras que la trombosis sigue cronológicamente al IAM. La relación con IAM "agudos", "masivos" y "transmurales" es clara. Es decir que deben existir condiciones adecuadas para que se produzca la trombosis post-infarto.

En estos casos, en que se produce una aparente necrosis miocárdica coronarogénica podría explicitarse la secuencia fisiopatogénica como sigue (Baroldi) (23, 7).

Por todo lo expuesto, es obvio que existen aún muchas dudas acerca de la patogénesis del I.A.M., sin embargo, el hallazgo de tres tipos distintos de necrosis miocárdica (necrosis de coagulación, miocitolisis coagulativa y miocitolisis coluciativa) permite teorizar sobre los diversos mecanismos de muerte de la célula miocárdica (74-75).

En la necrosis de coagulación hay primero lesión mitocondrial y nuclear, sin daño evidente del sistema miofibrilar (76-77), el daño inicial sería una pérdida

de la contractilidad posiblemente por acidosis intracelular y consiguiente falla de la bomba de calcio para efectuar la contracción (78-79).

La célula miocárdica muere en atonía, con distensión pasiva debido a la presión intraventricular y distensión sistólica. El aumento de la presión intersticial y la trombosis de los pequeños vasos en la zona infartada, agravan la reducción del flujo local, que es mínimo al comienzo en la zona central (80) lo que lleva a un círculo vicioso isquémico. El estasis local se transmite proximalmente a la arteria mayor correspondiente, previamente ateroesclerosa y se produce la trombosis post-infarto. No hay pruebas morfológicas que la causa de la necrosis de coagulación sea la oclusión coronaria aguda (75) y el rol de la isquemia es también discutible (22, 23, 74).

En cambio en la miocitolisis coagulativa la célula muere en hipercontracción ("muerte tetánica") mostrando al principio rexis miofibrilar y bandas de contractura, pero sin daño nuclear, tal como ocurre en los casos de feocromocitoma (81) y la necrosis experimental por catecolaminas (27, 28, 29, 30, 31, 61, 82), lo que es muy sugestivo del rol primario de estas en su génesis.

Justamente, con el fin de aclarar el

mecanismo de producción de la miocitolisis coagulativa efectuamos estudios experimentales en ratas inyectadas con ISP (61, 82, 89, 90).

Brevemente, los hallazgos fueron positividad para las técnicas de isquemia, ya a los 5' (Fig. 4), a los 30' "bandas de contractura" y "degeneración fibrilar", miocitólisis de aspecto alveolar a las 24 hs. (Fig. N° 1).

El depósito del ISP-H₃ se efectuó como "estrías", sobre el sarcolema de fibras dañadas (Fig. 5) ya desde los 5' y 30'. Las enzimas succínico dehidrogenasas estaban aumentadas difusamente y disminuidas en las zonas lesionadas, y la microscopía electrónica mostró desde los primeros estudios hipercontractión y reducción de la longitud de los sarcómeros y "bandas de contractura" (Fig. 6). A los 30' se agregó la aparición de fragmentación fibrilar. Estas lesiones fueron inhibidas por la prenilamina en el 85 % de los animales (89) (Fig. 7).

Estos hallazgos sugieren una rápida acción del ISP sobre la membrana (radioautografía), con activación de la bomba de calcio, exageración de la excitación-contracción ("bandas de contractura"), pérdida progresiva de uniones de alta energía (aumento de las succínico dehidrogenasas y luego depresión y alteraciones mitocondriales) y finalmente muerte celular semejante a la miocitólisis coagulativa.

En realidad las catecolaminas determinan un aumento masivo en la entrada de Ca⁺⁺ a través de la membrana, con depleción de fosfatos de alta energía (82, 83, 84). Aunque un desequilibrio iónico mayor (85, 86, 87) y hormonal (88) deben ser considerados como causas agravantes.

La inhibición de las lesiones por catecolaminas por acción de algunos fármacos desacoplas del mecanismo

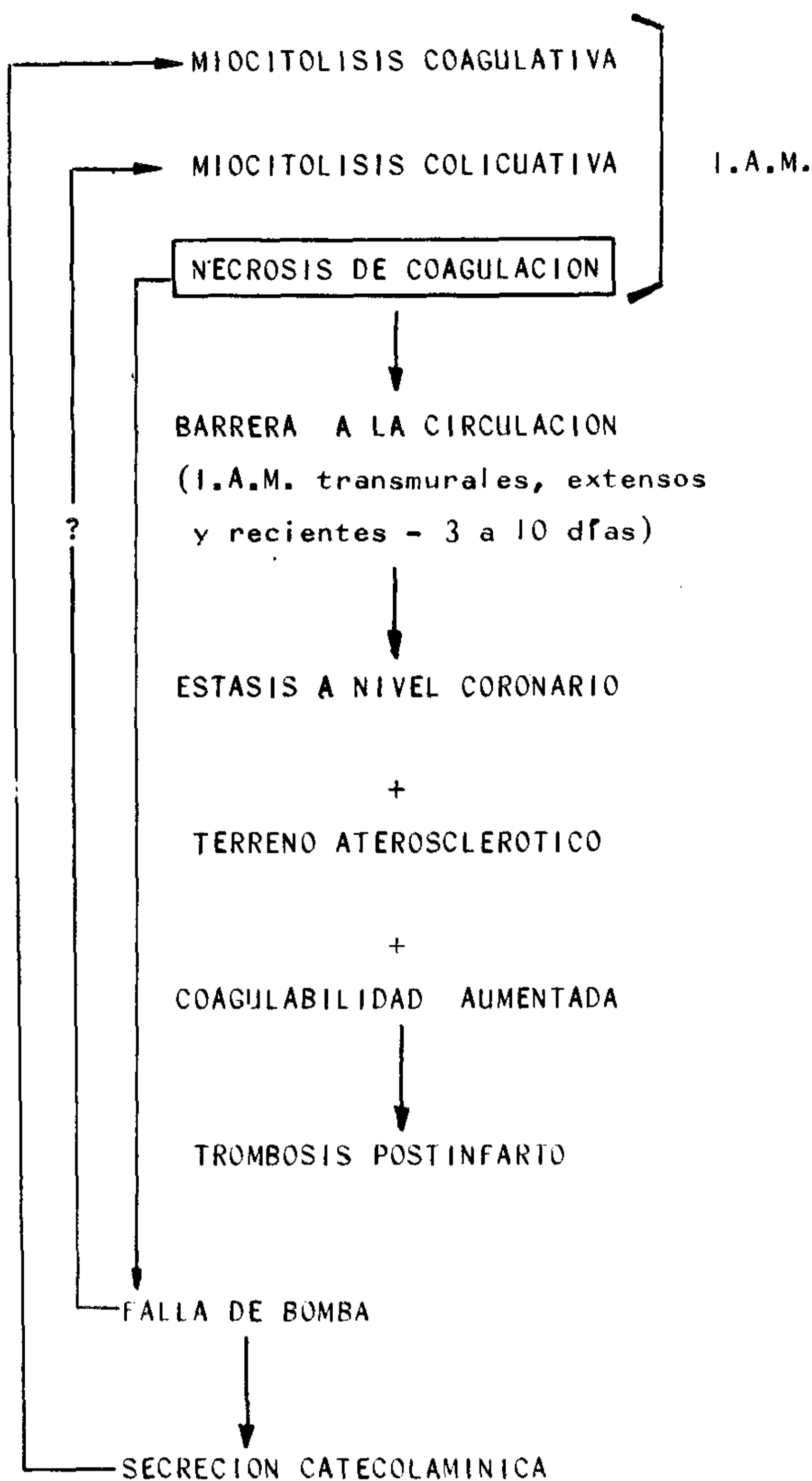
TABLA IV

RELACION ENTRE TIPO DE INFARTO Y PRESENCIA DE TROMBO FRESCO EN LA ARTERIA CORRESPONDIENTE

	Trombosis	No Trombosis
I.A.M. MASIVO Y TRANSMURAL	7	5
I.A.M. NO MASIVO Y NO TRANSMURAL	0	15

$$\chi^2 : 12.6$$

$$p < 0.001$$



excitación contracción, como la prenilarmina (89), apoyan la teoría de que una exageración en el mecanismo de activación de la bomba de calcio sería la génesis de dichas lesiones.

El tercer tipo de necrosis es la miocitólisis colicuativa, en la que la célula miocárdica cae en una insuficiencia de contracción con edema intracelular y vacuolización progresiva hasta llegar a disolución de las miofibrillas (75), tal como se suele ver en la miocardiopatía alcohólica con bajo volumen minuto (91) (Fig. 7).

Con estos conocimientos histológicos Baroldi (75) especula sobre los posibles mecanismos fisiopatogénicos puestos en juego en la cardiopatía isquémica:

Producido el I.A.M., sinónimo para algunos de necrosis de coagulación, los efectos hemodinámicos negativos debido a la "falla de bomba" pueden ser sólo

equilibrados por la hiperfunción del miocardio sano, especialmente en el límite con la región no contráctil.

Se ha demostrado esta hiperfunción (91), por efecto catecolamínico (92), hormonas habitualmente elevadas en el suero de pacientes con I.A.M. (88, 83, 94).

Esto puede explicar la miocitólisis coagulativa de la zona externa del I.A.M., en el miocardio normal adyacente a un I.A.M. en cualquier etapa de su evolución, en la estenosis aórtica aguda experimental con sobrecarga ventricular aguda (84, 95) y en los casos de M.S. En esta última no se puede descartar la posibilidad de una necrosis de coagulación aguda no detectable por los métodos habituales.

Además como ambas muestran cambios acidófilos tempranos, los métodos usados hasta el presente pueden ser



Fig. 4. — Positividad para las "Técnicas de ischemia" miocárdica. Posición subendocárdica. Coloración de la fucsina básica, hematoxilina y ácido pícrico; miocardio de rata (X 200). Inyección de 10 mgr/Kgr/peso de ISP y sacrificio a las 24 horas.

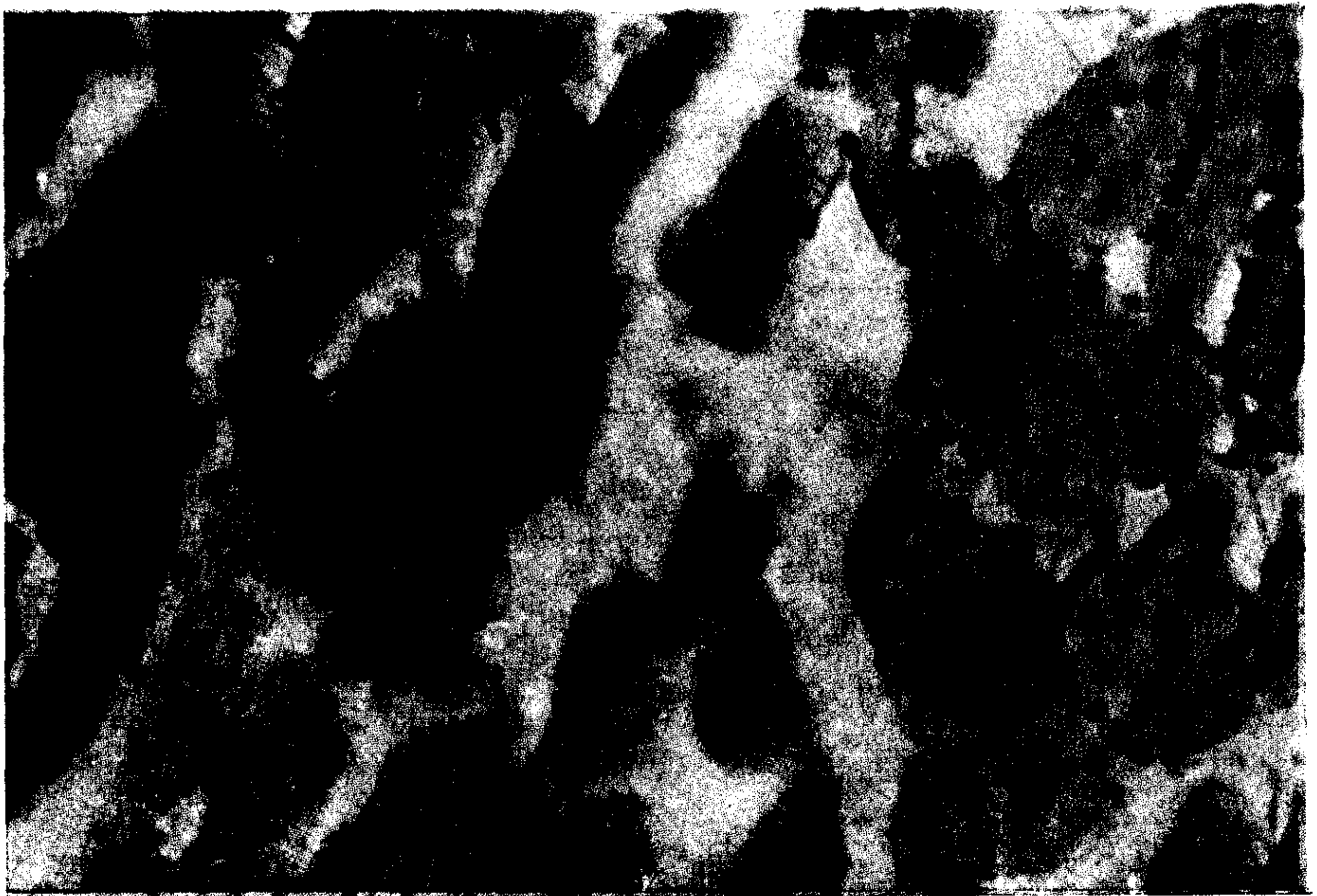


Fig. 5. — Autorradiografía de ISP marcado con tritio. Miocardio de rata. Depósito evidente sobre el sarcolema y en menor cuantía en el interior de las fibras (los puntos negros representan al radionucleído, que se deposita como "estrias" sobre el borde sarcolemático). Técnica del Strip-ping-Film. Coloración con Azul de Toluidina al 10 % (X 200). Sacrificio a los 5 minutos. El rápido depósito sobre la membrana sugiere un efecto predominante sobre la "bomba de calcio" miocárdica.

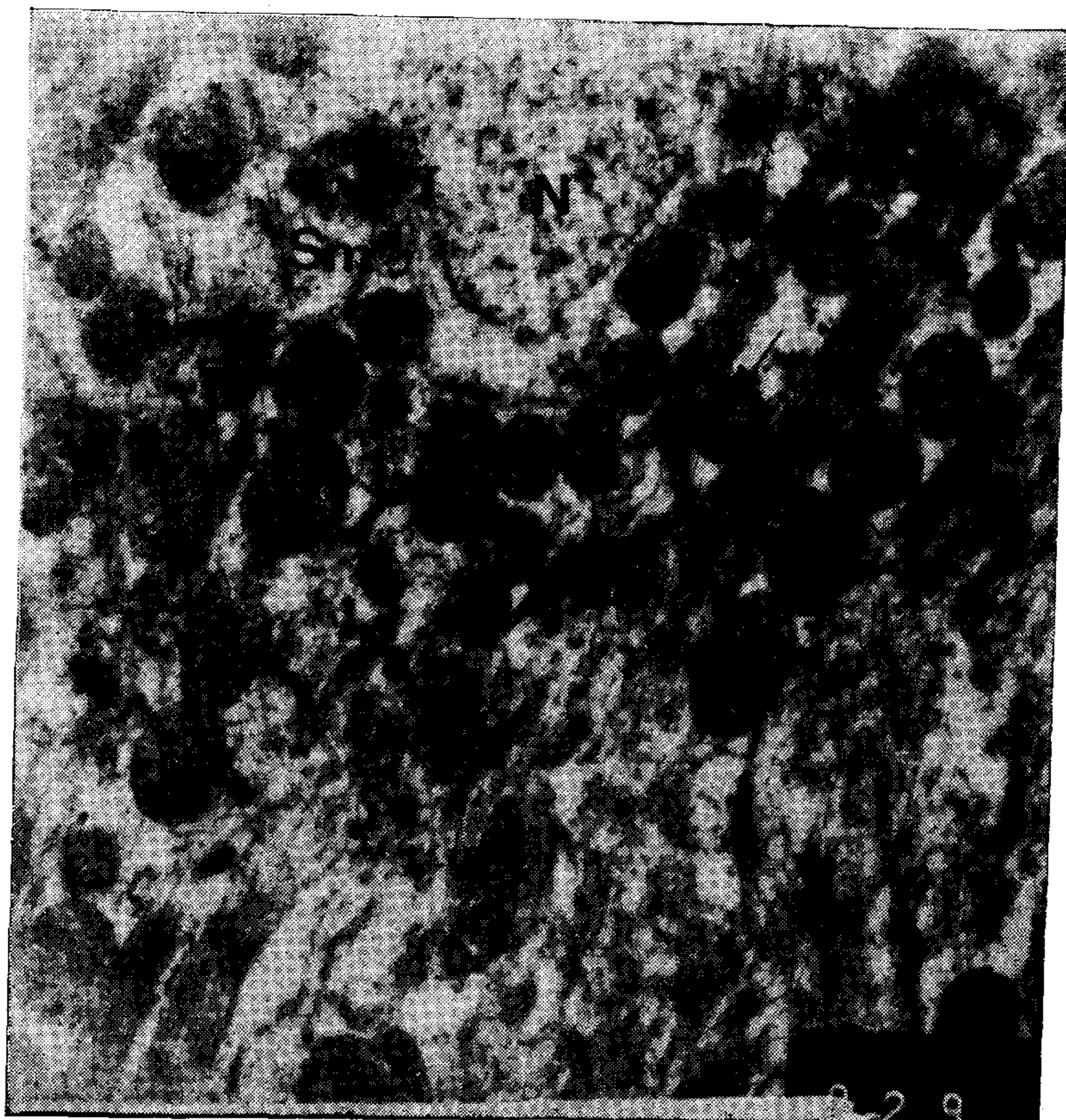


Fig. 6. — Miocardio de rata o ISP 10 mgr/Kgr/peso. Sacrificio a las 24 horas. Microscopía electrónica convencional. (X 12.000). Bandas de contractura (flecha corta), tumefacción mitocondrial (M), fragmentación miofibrilar (Mf), miofilamentos fragmentados y dispersos (Sm) y depósitos granulares intramitocondriales (flecha larga).

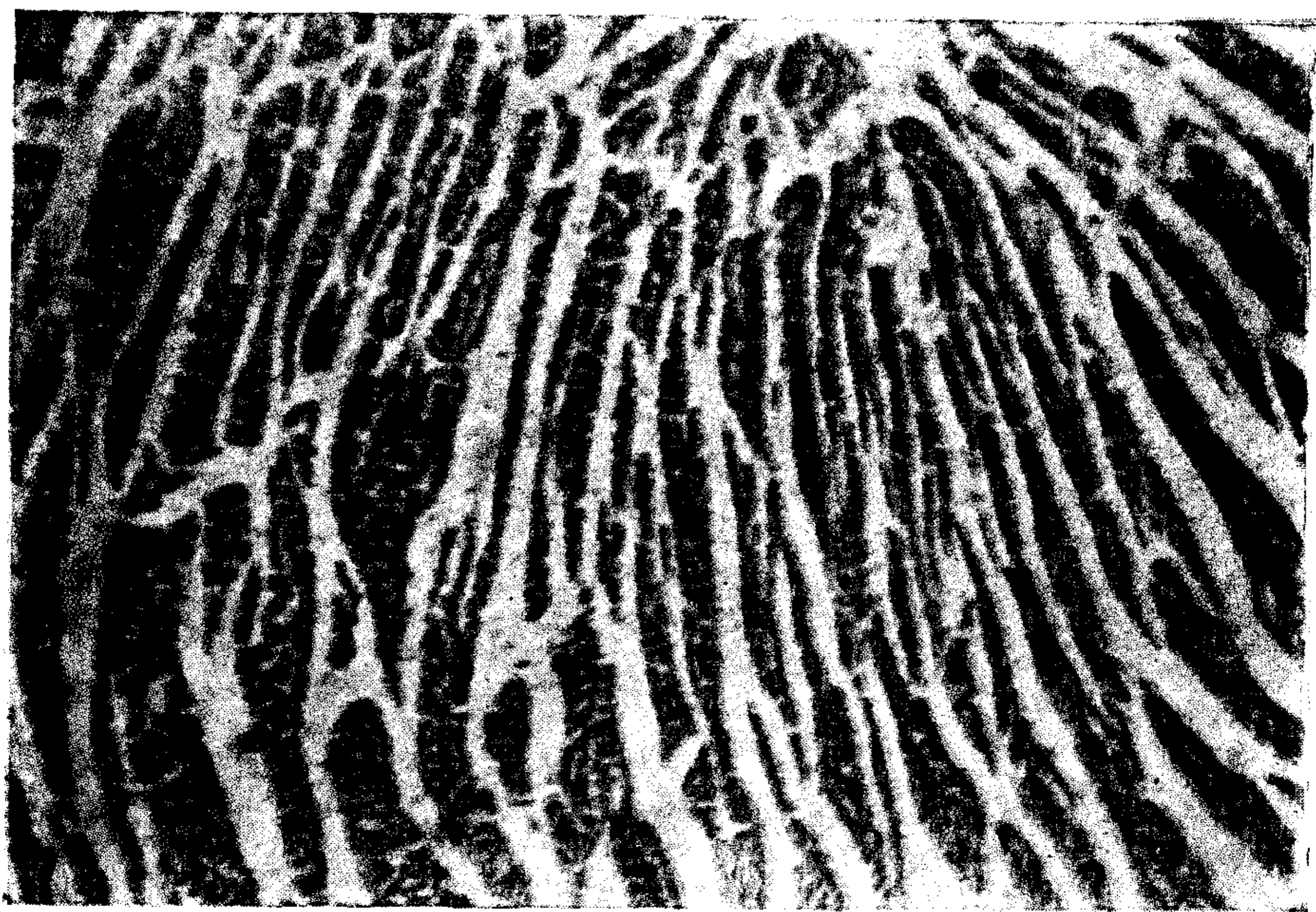


Fig. 7. — Negatividad para las "Técnicas de siquemia" en ratas tratadas con prenilamina. (X 100). Inyección de ISP, 10 mgr/Kgr/peso. Una hora antes y una hora después de la inyección de ISP, se protegió a los animales del efecto de éste, con 9 mgr/Kgr/peso de lactato de prenilamina.

cuestionados en su papel de diferenciar ambos tipos de necrosis.

Aunque los casos de M.S. que muestran sólo miocitólisis coagulativa, sugieren que una necrosis primaria por catecolaminas pudiera haber ocurrido, puesto que por ejemplo (muchos casos de paro cardíaco recuperados no muestran signos ulteriores de infarto (96).

La miocitólisis coagulativa en sus estadios más tempranos, sería el origen de las fibrilaciones ventriculares fatales del I.A.M. y de la M.S. (la causa más común de muerte inmediata en la cardiopatía isquémica) en razón de las graves alteraciones bioquímicas presentes en las células dañadas.

Actualmente, por todo lo dicho la trombosis coronaria juega un rol totalmente secundario y es consecuencia y no la causa del I.A.M.

Este deberá dejar de ser considerado como sinónimo de necrosis de coagulación y los mecanismos de producción de ésta, de la miocitólisis coagulativa y collicuativa y sus interrelaciones deberán ser cuidadosamente estudiadas. El rol de las lesiones ateroscleróticas de los grandes ramos coronarios y el sinnúmero de factores en juego (catecolaminas, disminución del flujo subendocárdico, "robo coronario" (9), espasmo (98), Hemoglobina "avara", agregación plaquetaria (99), oclusión de los ramos penetrantes por desplazamiento de las dos capas de los músculos cardíacos mayores por fibrilación ventricular prolongada (100), deberán ser exhaustivamente revisados a fin de aclarar definitivamente la génesis del I.A.M. y de la M.S. Pero los esfuerzos más importantes deberán ser destinados a conocer la etiopatogenia precisa de la necrosis de coagulación.

SUMMARY

The initiating events leading to acute myocardial infarction (AMI) are still unknown. The terms of "coronary occlusion and AMI used interchangeably. It has become apparent that the concept of a cause-effect relationship between coronary artery thrombosis and AMI is no longer tenable. In 1939, it has been suggested that coronary thrombosis may be a secondary event in AMI. Several findings support this concept: 1) Catecholamines produce "infarct-like" lesions, pathological waves in ECG and increased SGOT and CPK values,

similar to those of human AMI; 2) It is necessary some days for the developing of coronary thrombosis, as observed in necropsies performed at different intervals of survival (this is coincident with results in patients with AMI who are given 125 I-labelled fibrinogen); 3) serial sections of the coronary tree showed a frequency of less of 40 per cent; 4) Experimentally, the induced coronary thrombosis followed by an infarct did not show any fibrinolytic change and the atherosclerotic animals with reduced fibrinolytic activity were unable to resolve the thrombi following an intracoronary injection of thrombin; 5) The steal syndrome, as well as spasm, are not sufficiently supported by experimental data. Our own experience has been published elsewhere (52-61-68-69-70-71-72-82-89-90). 27 human hearts, of patients deceased of AMI or coronary sudden death (SD) were studied. All of each slice and those of AMI were measured by a polar planimeter and the percentage of necrotic tissue calculated. Specific stains for ischemia-necrosis were performed. Two different groups of AMI were observed: a) "acute" (3 to 10 days old), "extensive" (more than 30 per cent) and "transmural", always associated to coronary thrombosis, cardiogenic shock and cardiac rupture; b) "early" (first two days of evolution), "non-extensive" (less than 10 per cent) and "subendocardial" not associated with coronary thrombosis. Therefore it seems evident that adequate conditions allowing coronary thrombosis produce this event and explains its relative low frequency (26 per cent). Three different types of myocardial necrosis were found, namely: a) coagulation necrosis; b) collicuative myocytolysis and c) coagulative myocytolysis (COAM). Previous studies were undertaken in the hope of providing a better understanding of COAM. Rats of "Wistar" hearts were studied by techniques of ischemia-necrosis, radioautography, histochemistry and electron microscopy, after the injection of tritiated isoproterenol (³H-ISP). At 5 min ischemia, "contracture bands" and deposits of ³H-ISP with a strialike shape were observed. At 24 hour COAM lesions were completely constituted. These lesions were inhibited by prenilamine in 85 per cent of animals. These findings suggested a primary effect of ISP on the membrane and an increased activation of the "calcium pump" and lack of high energy phosphates and cellular death. This histologic pattern is closely similar to COAM found in AMI and SD. Baroldi, with who we agree speculated on the following statement: as the likelihood of thrombus formation is maximal in presence of a large, acute and transmural infarct, the blockage of the intramural flow in the coagulation necrosis area due to edema and thrombosis of small vessels results in stasis at the level of the major coronary artery, and coronary thrombosis occurs. The negative hemodynamic effects of AMI are counterbalanced by secretion of catecholamines, and

COAM is produced. If the unsettled nature of coronary thrombosis-AMI relationship is recognized, efforts might be turned to search the multiple mechanisms that may generate coagulation necrosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Hammer, A. Cit. por Major, R. H.: *Classic Descriptions of Disease*. Springfield (Illinois). Charles G. Thomas. 1948.
2. Herrick, J. B.: Clinical feature of Sudden Obstruction of the coronary arteries. *J.A.M.A.* 59: 2015, 1912.
3. Bastaroli, J. C., Vázquez, A., Norymberg, M.: El rol del trombo coronario en el infarto Agudo de Miocardio. *Medicina (Bs. As.)*. 34: 64, 1974.
4. Kagan, A., Livsic, A. M., Sternby, N., Vihert, A. M.: Coronary-artery thrombosis and the acute attack of coronary heart disease. *Lancet*, 2: 1199, 1968.
5. Friedberg, C. K., Jorn, H.: Acute myocardial infarction not due to coronary artery occlusion. *J.A.M.A.* 112: 1675, 1939.
6. Blumgart, H. L.: Studies on the relation of the clinical manifestations of angina pectoris, coronary thrombosis and myocardial infarction to the pathologic findings with particular reference to significance of collateral circulation. *Amer. Heart. J.* 19: 1, 1940.
7. Foord, A. C.: Embolism and thrombosis in coronary heart disease. *J.A.M.A.* 138: 1009, 1948.
8. Mitchell, J. R. A., Schwartz, C.: I. The relation between myocardial lesions and coronary artery disease. II. A. selected group of patients with massive cardiac necrosis or scarring. *Brit. Heart J.* 25: 1, 1963.
9. Page, D. L.: Myocardial changes associated with cardiogenic shock *New Eng. J. Med.* 285: 133, 1971.
10. Harland, W. A., Holburn, A. M.: Coronary thrombosis and myocardial infarction. *Lancet*, 2: 1158, 1966.
11. Chapman, I.: Relationships of recent coronary artery occlusion and acute myocardial infarction. *J. Mt. Sinai Hosp.* 35: 149, 1968.
12. Harrison, C. V. and Wood, P.: Hypertensive and ischaemic heart disease: a comparative clinical and pathological study. *Brit. Heart J.* 11: 205, 1949.
13. Snow, P. J. D.: Coronary disease: a pathological study. *Brit. Heart J.* 17: 503, 1955.
14. Master, A. M.: Coronary occlusion, coronary insufficiency and angina pectoris; a clinical and post-mortem study. *Amer. Heart. J.* 27: 803, 1944.
15. Sinapius, D.: Beziehungen zwischen Koronarthrombosen und Myocardinfakten. *Deutsch. Med. Uschr.* 97: 443, 1972.
16. Thomas, W. A., Lee, K. T., Goodale, F., Scott, R. F., Daoud, A. S.: Thrombogenesis, thrombolysis, myocardial necrosis and their relationship to dietary manipulations in: *The Etiology of myocardial Infarction*. Edited by T. N. James and I. W. Keyes. Boston. Little, Brown & Co. 1963, pág. 153.
17. Roberts, W. C., Buja, L. M.: The frequency and significance of coronary arterial thrombi and other observations in fatal acute myocardial infarction. A study of 107 necropsy patients. *Am. J. Med.* 52: 425, 1972.
18. Glancy, D. L., Marcus, M. L., Epstein, S. E.: Myocardial infarction in young women with normal coronary arteriograms. *Circulation*, 44: 495, 1971.
19. Perloff, I. K.: Coronary artery disease antidote to a stereotype. *Am. J. Cardiol.* 30: 437, 1972.
20. Harland, W. A., Holburn, A. M.: Coronary thrombosis and myocardial infarction. *Lancet*. 2: 1158, 1966.
21. Baroldi, G.: Acute coronary occlusion as a cause of myocardial infarct and sudden coronary heart death. *Am. J. Cardiol.* 16: 859, 1965.
22. Baroldi, G., Scmazzone, G.: Coronary circulation in the normal and pathologic human heart. U. S. Government Printing Office. *Am. Registry Pathol. AFIP*, Washington, D. C. 20305, 1967.
23. Baroldi, G., Radice, F., Schmid, G. and Leone, A.: Morphology of acute myocardial infarction in relation to coronary thrombosis. *Amer. Heart. J.* 87: 65, 1974.
24. Ehrlich, J. C., Shinohara, Y.: Low incidence of coronary thrombosis in myocardial infarction. *Arch. Path.* 78: 432, 1964.
25. Friedman, M.: The coronary thrombus: Its origin and fate. *Hum. Path.* 2: 81, 1971.
26. Gross, H., Sternberg, W. H.: Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch. intern. Med.* 64: 249, 1939.
27. Zbinden, G. and Bagdon, R. E.: Isoproterenol-induced heart necrosis, an experimental model for the study of angina pectoris and myocardial infarct. *Progress in muscle research, part II: Cardiac muscle. Rev. Canad. Biol. Symposium.* 1963, 257.
28. Rona, G., Chappel, I. C.: The effect of breed, age and sex on myocardial lesion and other toxic manifestation produced by isoproterenol in the rat. *Arch. Path.* 67. 443, 1959.
29. Maruffo, C.: Fine structural study of myocardial changes induced by isoproterenol in Rhesus monkeys. (*Macaca Mu'atta*). *Amer. J. Path.* 50: 27, 1967.
30. Chappel, I. C., Rona, G., Balazs, T. and Gaudry, R.: Severe myocardial necrosis produced by isoproterenol on the rat. *Arch. int. Pharmacodyn.* 122: 123, 1951.
31. Rona, G., Zoster, T., Chappel, C. and Gaudry, R.: Myocardial lesions, circulatory and electrocardiographic changes produced by isoproterenol in the dog. *Rev. Canad. Biol.* 18: 83-94, 1959.
32. Nathanson, M. H.: Disease of coronary arteries: clinical and pathological features. *Amer. J. Med. Sci.* 170: 240, 1925.
33. Davenport, A. B.: Spontaneous heart rupture a statistical summary. *Amer. J. Med. Sci.* 176: 62, 1928.

34. Parkinson, J., Bedford, D. E.: Cardiac infarction and coronary thrombosis, *Lancet*. 1: 4, 1928.
35. Levine, S. A.: Coronary thrombosis: its various clinical features. *Medicine*, 8: 245, 1929.
36. Barnes, A. R., Ball, R. G.: The incidence and situation of myocardial infarction in one thousand consecutive postmortem examinations. *Amer. J. Med. Sci.* 183: 215, 1932.
37. Lisa, J. R., Ring, A.: Myocardial infarction or gross fibrosis; analysis of 100 necropsies. *Arch. Int. Med.* 50: 131, 1932.
38. Saphir, O.: Coronary arteriosclerosis, coronary thrombosis and the resulting myocardial changes. *Amer. Heart. J.* 10: 567, 762, 1935.
39. Mallory, G. K., White, P. D., Salcedo-Salgar, I.: The speed of healing myocardial infarction: a study of the pathologic anatomy in 72 cases. *Amer. Heart J.* 18: 647, 1939.
40. Yater, W. M.: Coronary artery disease in men 18 to 39 year of age; report of 866 cases. 450 with necropsy examination. *Amer. Heart J.*: 36: 334, 481, 683, 1948.
41. Miller, R. D.: Myocardial infarction with and without acute coronary occlusion: a pathologic study. *Arch. Inter. Med.* 88: 597, 1951.
42. Branwood, A. W., Montgomery, G. L.: Observations on the morbid anatomy of coronary artery disease. *Scot. Med. J.* 1: 367, 1956.
43. Morgan, A. D.: *The Pathogenesis of Coronary Occlusion*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1957.
44. Mitchell, J. R. A., Schwartz, C. J.: The relation between myocardial lesion and coronary artery disease. II. A selecte group of patients with massive necrosis or scarring. *Brit. Heart J.* 25: 1, 1963.
45. Meadows, R.: Coronary thrombosis and myocardial infarction. *Med. J. Australia*, 8: 409, 1965.
46. Kurland, G. S.: The relation between the location of coronary occlusions and the occurrence of shock in acute myocardial infarction. *Circulation*. 31: 646, 1965.
47. Kagan, A.: Coronary-artery thrombosis and the acute attack of coronary heart disease. *Lancet*: 2: 1199, 1968.
48. Hackel, D. B. et al.: Some problems concerning coronary artery occlusion and acute myocardial infarction. *Circulation*, 40 (Suppl. IV) IV-31, 1969.
49. Davis, N. A.: Incidence of thrombosis in myocardial infarction. *Aust. Ann. Med.* 19 (Suppl): 60, 1970.
50. Walston, R., et al.: Acute coronary occlusion and the "power failure" syndrome. *Amer. Heart, J.*, 79 613, 1970.
51. Bouch, D. C. and Montgomery, G. L.: Cardiac lesions in fatal cases of recent myocardial ischaemia from a coronary care unit. *Brit. Heart. J.* 32: 795, 1970.
52. Milei, J., Núñez, R., Fortunato, M. R.: Nuevo enfoque en la Patogenia del Infarto Agudo del Miocardio. XV Congreso de la Cardiología Argentina. 1975.
53. Emmrich, P.: Untersuchungen über den zeitlichen Zusammenhang zwischen Koronarthrombose und Myokardinfarkt. *Zschr. ges. inn. Med.* 25: 10, 1970.
54. Erhardt, L. R., Lundman, T., Mellsted, H.: Incorporation of I^{125} labelled fibrinogen into arterial thrombi in acute myocardial infarction in man. *Lancet*. 1: 287, 1973.
55. Weiss, A. B., Lahan, P. H., Ettinger, P. O., Moschos, C. R., Regan, T. I.: The fate of experimentally induced coronary artery thrombosis. *Amer. J. Cardiol.* 23: 229, 1969.
56. Myasnikov, A. D., Chazov, E. I., Koshevnikova, T. L., Nikolseva, L. F.: Some new data on the occurrence of coronary thrombosis in conjunction with atherosclerosis. *J. Atheroscl. Res.* 1: 401, 1961.
57. Myasnikov, A. L., Kipschidze, N. N., Tchazov, E. I.: The experimental induction of myocardial infarction. *Amer. Heart. J.* 61: 7, 191.
58. Mustard, J. P., Packman, M. A.: Platelet function and myocardial infarction. *Circulation* 40: (Supp. IV), 20, 1969.
59. Jorgensen, L., Rowsle, H. C., Hovig, T., Glyn, M. F., Mustard, J. F.: Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and myocardial infarction in Swine. *Lab. Invest.* 17: 616, 1967.
60. Horlick, L.: The adhesive index, a mesure of platelet stickness. Its response to myocardial injury and to anticoagulant treatment. *Intern. Symposium "Anticoagulants and fibronolysins"*. Pp. 56-7 (Toronto, 1961).
61. Milei, J., Núñez, R., Fortunato, M. A., Kurz, C.: "como infarto" provocadas por el isoprote-Inhibición por imipramina de las lesiones renol en el miocardio de ratas. X Congreso Argentino de Cardiología. Mar del Plata, 1973.
62. Baroldi, G.: From Human Myocardial Infarction: Coronarogenic or Noncoronarogenic coagulation necrosis. *Recent Advance in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*. Vol. 1. E. Bajuz and G. Rona. Editors University Park Press, 172.
63. Baroldi, G., Manion, W. C.: Microcirculatory disturbances and human myocardial infarction. *Amer. Heart. J.* 74: 171, 1967.
64. Baroldi, G.: High resistance of the human myocardium to shock and red blood lcel aggregation. (Sludge). *Cardiologia*. 54: 271, 1969.
65. Joyce, E. E., Gregg, D. E.: Coronary artery occlusion in the intact unanesthetized dog: intercoronary reflexes. *Amer. J. Physiol.* 213: 64, 1967.
66. Levy, M. N., Cutarely, R., Zies Ke, H. Jr. and Nelson, G.: Effect of acute coronary artery ligation upon blood flow to the normal myocardium. *Amer. J. Cardiol.* 13: 48, 1964.
67. Scharfman, W. E., Wallach, J. B., Angrist, A.: Myocardial infarction due to syphilitic coronary ostial stenosis. *Amer. Heart. J.* 40: 603, 1950.
68. Núñez, R. G., Milei, J., Fortunato, M. R.: Miocitolisis extensa como causa de infarto agudo de miocardio. XV Congreso de la Cardiología Argentina.
69. Milei, J., Fortunato, M., Núñez, R.: Tipos de necrosis en el infarto agudo de miocardio. XX Reunión Científica. Soc. Arg. de Investigación Clínica. Diciembre 1975.

70. Milei, J., Núñez, R., Rapaport, M., Fortunato, M. R.: Nuevas técnicas histológicas en el infarto agudo de miocardio y en la isquemia. *Rev. Arg. Cardiol.* 42: 330, 1974.
71. Milei, J., Núñez, R., Vázquez, A., Fortunato, M. R.: The Pathology of Myocardial Infarction. A functional Approach. *Am. Heart J.* (En prensa).
72. Núñez, R., Fascio, E., Milei, J.: Tipos de necrosis en el infarto agudo de miocardio y su relación con la trombosis coronaria. *Congr. Arg. Patología.* Noviembre 1975.
73. Baroldi, G.: Comunicación Personal. Setiembre 1974.
74. Baroldi, G.: Coronary Heart Disease: Significance of the morphologic lesions. *Am. Heart J.* 5: 1, 1973.
75. Baroldi, G.: Different types of myocardial necrosis in coronary heart disease: A pathological review for their functional significance. *Amer. Heart J.* 89: 742, 1975.
76. Achor, R. W. P., Futch, W. D., Burchell, H. B., Edwards, J. E.: The fate of patients surviving acute myocardial infarction. A study of clinical necropsy data in two hundred fifty cases. *Arch. Intern. Med.* 9: 162, 1956.
77. Hort, W.: Mikroskopische Beobachtungen an menschlichen Infarkthezen *Virchows Archiv. für pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinisch Medizin* 345: 61, 1968.
78. Katz, A. M.: Effects of ischemia on the cardiac contractile proteina. *Cardiology*, 56. Karger, Basel, 276-283, 1971-1972.
79. Schwartz, A.: Calcium and sarcoplasmic reticulum. In Harris P. and Opie, L. H. "Calcium and the Heart". Acad. Press. London and New York, 1971.
80. Regan, T. H., Markov, A., Khan, M. I., Jesran, M. U. Oldenwmtel, H. A. Ettinger, P. O. Myocardial ion and lipid changes during ischaemia and catecholamine-induced necrosis: relation to regional blood flow. *Myocardiology.* Univ. Park Press, Baltimore, 1: 656, 1972.
81. Baroldi, G. and Mc. Ailister, H. A.: Myocardial damage in pheochromocytoma. (A publication).
82. Milei, J. Rapaport, M. Autoradiography of tritiated isoproterenol in "infarct like" lesions of rat myocardium. *Amer. Heart J.* En prensa.
83. Fleckenstein, A. Janke, J. Doring, H. I., Leder, O.: Die intrazelluläre Überladung mit Kalzium als entscheidender Kausalfaktor bei der Entstehung nichtkoronarogener. Myokard Nekrosen, *Verhandlungen der deutschen gesellschaft für Kreislaufforschung*, 37: 345, 1971.
84. Meerson, T. Z.: The myocardium in hyperfunction, Hypertrophy and heart failure. *Circul. Res.* 25 (Suppl. II) 1: 163, 1969.
85. Bloom, S. Davis, D. L.: Calcium as mediator of isoproterenol-induced myocardial necrosis. *Am. J. Pathol.* 60: 459, 1972.
86. Ferrans, V. J., Hibbs, R. G., Cipriano, P. R. Buja, L. M.: Histochemical and electron microscopic studies of norepine-induced myocardial necrosis in rat. In Bayus, Z. E. and Rona, G. "Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism". Univ. Park Press, Baltimore. *Myocardiology.* 1: 495, 1972.
87. Emberson, J. W. Muir, A. R. Changes in ultrastructure of rat myocardium induced by hypokalemia *J. of Exp. Physiol. and Cognate Med. Sci.* 54: 36, 1969.
88. Raab, V.: Presentive myocardiology. Fundamentals and targets. American Lecture Series. Publ. n. 767. I. Newton Kugelmass, Eds. Charles C. Thomas, Publ. Springfield, Illinois.
89. Milei, J. Rapaport, M. Núñez, Inhibición por prenilamina de las lesiones "infarto simil" provocadas por el isoproterenol en el miocardio de ratas. *Medicina (Bs. As.)* 25: 445, 1975.
90. Milei, J., Núñez, R.: Estudio histoquímico, radioautográfico y ultraestructural de la miocitólisis coagulativa inducida por el isoproterenol en el miocardio de ratas. XX Reunión *Sociedad Argentina de Investigación Clínica.* Diciembre 1975.
91. Hegyveit, H. A. Nadkorni, B. B.: Ultrastructural pathology of myocardium in Bayusz, E. and Jazmin, G. "Functional morphology of the heart, methods and achievements in experimental Pathology" 5, Karger, Basel, 474, 1971.
92. Goldstein, R. E.: Aumentation of contractility following ischaemia in the isolated supported heart. *Am. J. Cardiol.* 29 (Abstracts) 265, 1972.
93. Lesis, R. P. Bodoulas, H. Forrester, W. F. Weisler, A. M. Shortening of electromechanical systole as a manifestation of excessive adrenergic stimulation in acute myocardial. *Circulation* 47: 856, 1972.
94. Videback, J. Christensen, J. J. Sterndorff, B. Serial determination of plasma catecholamines in myocardial infarction. *Circulation*, 47: 846, 1972.
95. Vitali-Mazza, L. Anversa, P. Tedeschi, F. Mastandrea, R. Mavilla, V. Vision, O. Ultrastructural basis of acute left ventricular failure from severe acute aortic stenosis in the rabbit. *J. Molec. Cell. Cardiol.* 4: 661, 1972.
96. Bruce, R. A. The hundredth anniversary of self prediction of sudden, exertion of cardiac death. *Am. Heart J.* 84: 422, 1972.
97. Baker, L. D. Snow, J. A. Pomposiello, J. C. Sharma, G. U. R. K. Masser, J. V. Isoproterenol induced "coronary steal": metabolic observations in human coronary artery disease. (CAD). *Clin. Res.* 17: 228, 1969.
98. Boutet, M. Huttner, I. Rona, G. Effects of isoproterenol on the coronary microcirculation. Studies with proteina tracers. *Lab. Invest.* 26: 471, 1972.
99. Haft, J. I. Gershengörn, K. Kranz, P. D. Ostreicher, R. Protection against epinephrine-induced myocardial necrosis by drugs that inhibit platelet aggregation. *Am. J. Cardiol.* 30: 838, 1972.

AGRADECIMIENTOS

100. Ghidoni, J. J., Liotta, D., Thomas, H.: Massive subendocardial damage accompanying prolonged ventricular fibrillation. Amer. J. Pathol. 56: 15, 1969.
101. Spain, D. M. Bradess, V. A.: The relationship of coronary thrombosis to coronary atherosclerosis and ischemic heart disease a necropsy study covering a period of 25 years. Amer. J. Med. Sci. 240: 701, 1960.
102. Spain, D. M., Bradess, V. A.: Sudden death from coronary heart disease: survival time frequency of trombi, and cigarette smoking. Dis. Chest. 58: 107, 1970.

A la Revista "Medicina" por permitir la reproducción de las fotos Nº 1, 4, 5 y 7, aparecidas en "Medicina" (Bs. As.), 25: 445, 1975.

A C. H. Boehringer Sohn, S.R.L., por ceder las fotos Nº 2, 2B y 3A, aparecidas en Ateneos Cardiológicos Argentinos, Nº 15.

A Química Hoechst S.A. por la provisión del Lactato de Prenilamina.

A las Stas. Elsa Hermitte y Myrna Morteyrú por la valiosa asistencia técnica prestada.

LABORATORIOS E.M.E.

BARZIZZA IRUSTA y Cía. S. R. L.

Fabricante de los equipos **EME** para cardiología y de los electrocardiógrafos "**VISOCARDINE**" **EME**, comunica a sus favorecedores que, con el propósito de evitar el encarecimiento de sus productos, ha decidido suprimir intermediación.

Por tal razón hace saber que en lo sucesivo nos haremos cargo, en nuestra fábrica, de la atención directa de toda nuestra clientela, ya sea para venta de equipos, provisión de repuestos y accesorios y las reparaciones que requieran dichos aparatos.

Resuelve por lo tanto cesar su relación comercial con la firma F. MANZONI y Cía. S. R. L. dejando esta última de ser representante de **LABORATORIOS E.M.E.** (BARZIZZA IRUSTA y Cía. S. R. L.).

A partir del mes de junio, nuestra clientela será atendida directamente en fábrica, sita en la calle

VILELA 1931/45 - Capital Federal - T.E. 70-2531/5538