

ALTERACIONES EN EL MUSCULO CARDIACO POR ACCION DE LA NORADRENALINA

Por el

Dr. JORGE ALBERTO MERCURI¹ y Dra. MARIA O. CONFORTI de MERCURI²

INTRODUCCION

Después de los primeros resultados favorables observados con la 1-noradrenalina (Kurland y colab., 1952) (Hall, 1955), en el tratamiento del shock, su uso se ha generalizado.

Ultimamente, sin embargo, se han señalado algunas dificultades graves de las cuales la droga sería la responsable.

Aparte de la posibilidad de necrosis local en el lugar de la inyección, se han observado crisis hipertensivas severas con los consiguientes inconvenientes.

Nahas y col. (1959), han señalado la presencia de infartos de miocardio y lesiones cardíacas del tipo de las observadas en las miocarditis.

Szakacs y Cannon en 1958, en dos pacientes con shock hipotónico que fueron tratados con dosis masivas de noradrenalina, observaron lesiones de miocarditis comprobadas también en la autopsia.

Afirman los autores que dichas lesiones fueron semejantes a las observadas cuando hay gran producción de adrenalina y noradrenalina tal como sucede en el caso del feocromocitoma. En su descripción dicen que ellas están constituidas por: hipertrofia y

dilatación ventricular y focos de necrosis hemorrágica con tendencia evolutiva a la fibrosis.

Jarvinen en 1960, trabajando en ratas jóvenes de 20 gramos, inyectadas por vía subcutánea con dosis masivas, ha comprobado que la noradrenalina, produce en el corazón, edema y degeneración de las células musculares.

Mezzano en 1960, trabajando en conejos también con dosis masivas de noradrenalina, previa endotoxina tífica comprobó aparición de hemorragias en el intestino, hígado y más especialmente en miocardio con degeneración de las miofibrillas, atribuyendo esto a la acción sensibilizante de la endotoxina tífica.

El objeto de nuestro trabajo es establecer si dosis no masivas de la droga, pero repetidas y sin acción de ningún sensibilizante previo, producen alteraciones miocárdicas en perros y comprobarlas eléctricamente y por examen anatomopatológico completo.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron perros mestizos de alrededor de 3 años de edad cuyos pesos oscilaban entre 10 y 15 kg, administrado por vía intraperitoneal.

A todos los animales previo examen clínico general se les efectuó electrocardiograma, descartándose aquellos que tenían lesiones o trazados de difícil interpretación.

¹ Departamento de Fisiología.

² Departamento de Histología.

Trabajo presentado en el VI Congreso Latinoamericano de Ciencias Fisiológicas. Viña del Mar. Chile. Noviembre 1964. A publicarse próximamente.

Lote N^o V: se inyectó el primer, octavo y décimoquinto días y se sacrificó a los 8 días del tercer goteo. En cada lote se inyectaron perros

testigos con solución dextrosada al 5 % y se sacrificaron a igual tiempo que los administrados con la droga (fig. I) (Tablas I, II, III, IV, V y VI).

Tabla II. — CANTIDADES DE I-NE ADMINISTRADA A CADA UNO DE LOS ANIMALES DEL LOTE II

Lote	Perro N ^o	Microgramos de I-NE/kg/minuto	Tiempo de perfusión (en minutos)	Cantidad total de microgramos/kg
II	6	0.6	180	108
	8	0.6	150	80
	19	0.5	180	90
	20	0.5	180	90
	22	0.4	210	84
	23	0.5	180	90
	24	0.8	180	144
	26	0.8	180	144
	43	0.8	180	144
	44	0.5	190	95

Tabla III. — CANTIDADES DE I-NE PARCIALES Y TOTALES ADMINISTRADAS A CADA UNO DE LOS ANIMALES DEL LOTE III

Lote	Perro N ^o	PRIMERA PERFUSION			SEGUNDA PERFUSION			Cant. total mg/kg
		Mg de I-NE kg/min	Tiemp. de perfusión	Cant. parcial mg/kg	Mg de I-NE kg/min	Tiemp. de perfusión	Cant. parcial mg/kg	
III	2	0,5	180	90	0,5	180	90	180
	13	0,8	180	144	0,8	180	144	288
	17	0,4	210	84	0,4	210	84	168
	27	0,8	180	144	0,8	180	144	288
	28	0,8	180	144	0,8	180	144	288
	29	0,6	180	108	0,6	180	108	216
	32	0,5	180	90	0,5	180	90	180
	37	0,5	180	90	0,5	180	90	180
	38	0,5	180	90	0,5	180	90	180
	40	0,6	190	114	0,8	180	144	258

Tabla IV. — CANTIDADES PARCIALES Y TOTALES DE I-NE ADMINISTRADAS A CADA UNO DE LOS ANIMALES DEL LOTE IV

Lote	Perro N ^o	PRIMERA PERFUSION			SEGUNDA PERFUSION			TERCERA PERFUSION			Cant. total mg/kg
		Mg de I-NE kg/min	Tiemp. de perfusión	Cant. parcial mg/kg	Mg de I-NE kg/min	Tiemp. de perfusión	Cant. parcial mg/kg	Mg de I-NE kg/min	Tiemp. de perfusión	Cant. parcial mg/kg	
IV	14	0,4	180	72	0,5	180	90	0,5	180	90	252
	15	0,5	180	90	0,5	180	90	0,4	300	120	300
	30	0,6	180	108	0,5	210	105	0,6	180	108	321
	31	0,5	180	90	0,5	180	90	0,5	180	90	270
	34	0,8	180	144	0,8	180	144	0,8	210	168	456
	35	0,6	180	108	0,6	180	108	0,6	180	108	324
	36	0,8	180	144	0,8	180	144	0,8	180	144	432
	41	0,8	180	144	0,8	180	144	0,8	180	144	432

Tabla V. — CANTIDADES DE I-NE PARCIALES Y TOTALES ADMINISTRADAS A CADA UNO DE LOS ANIMALES DEL LOTE V

Lote	Perro N ^o	PRIMERA PERFUSION			SEGUNDA PERFUSION			TERCERA PERFUSION			Cant. total mg/kg
		Mg de I-NE kg/min	Tiemp. de perfusión	Cant. parcial mg/kg	Mg de I-NE kg/min	Tiemp. de perfusión	Cant. parcial mg/kg	Mg de I-NE kg/min	Tiemp. de perfusión	Cant. parcial mg/kg	
V	21	0,6	180	108	0,6	180	108	0,6	45	270	243
	33	0,8	180	144	0,8	180	144	0,8	180	144	432
	39	0,5	180	90	0,5	180	90	0,5	160	80	260
	42	0,6	180	108	0,6	180	108	0,6	180	108	324
	45	0,6	180	108	0,6	180	108	0,6	180	108	324
	46	0,5	180	90	0,5	180	90	0,5	180	90	270
	47	0,8	180	144	0,8	180	144	0,8	180	144	432
	48	0,6	180	108	0,6	180	108	0,6	180	108	324

UNIVERSIDAD DEL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
Dto. de HISTOLOGIA

Lote	Macroscopía	Microscopía
1	Derrame pericárdico 80 %	Normal 100 %
2	Normal 100 %	Normal 100 %
3	Hemorragias miocárdicas y subendocárdicas, edema tricuspídeo 100 %	Infiltrados linfocitarios en miocardio y endocardio 100 %
4	Iguals al anterior, sin edema tricuspídeo 100 %	Infiltrados linfocitarios en miocardio y endocardio, edema en miocardio, tumefacción de las células musculares, fragmentación fibrillas 100 %
5	Hemorragias miocárdicas y subendocárdicas 100 %	Iguals al anterior más intensas 100 %

Tabla VI. — Resumen de los resultados anatomopatológicos, macro y microscópicos de los cinco lotes.

RESULTADOS

ANATOMOPATOLOGICOS:

Describiremos en primer lugar los resultados anatomopatológicos (figura II) y luego los eléctricos.

LOTE N° I:

Macroscopía: en 10 animales del lote se observó líquido citrino en la cavidad pericárdica en cantidad de 30 a 80 cm³.

En tres animales había moderada dilatación del ventrículo derecho, especialmente del tracto pulmonar. El resto del examen no demostró alteraciones.

Microscopía: todas las secciones observadas correspondientes a diversas regiones cardíacas presentaban caracteres normales.

LOTE N° II:

Macroscopía y microscopía: todos los animales de este lote presentaron al examen anatomopatológico macroscópico y microscópico, caracteres normales.

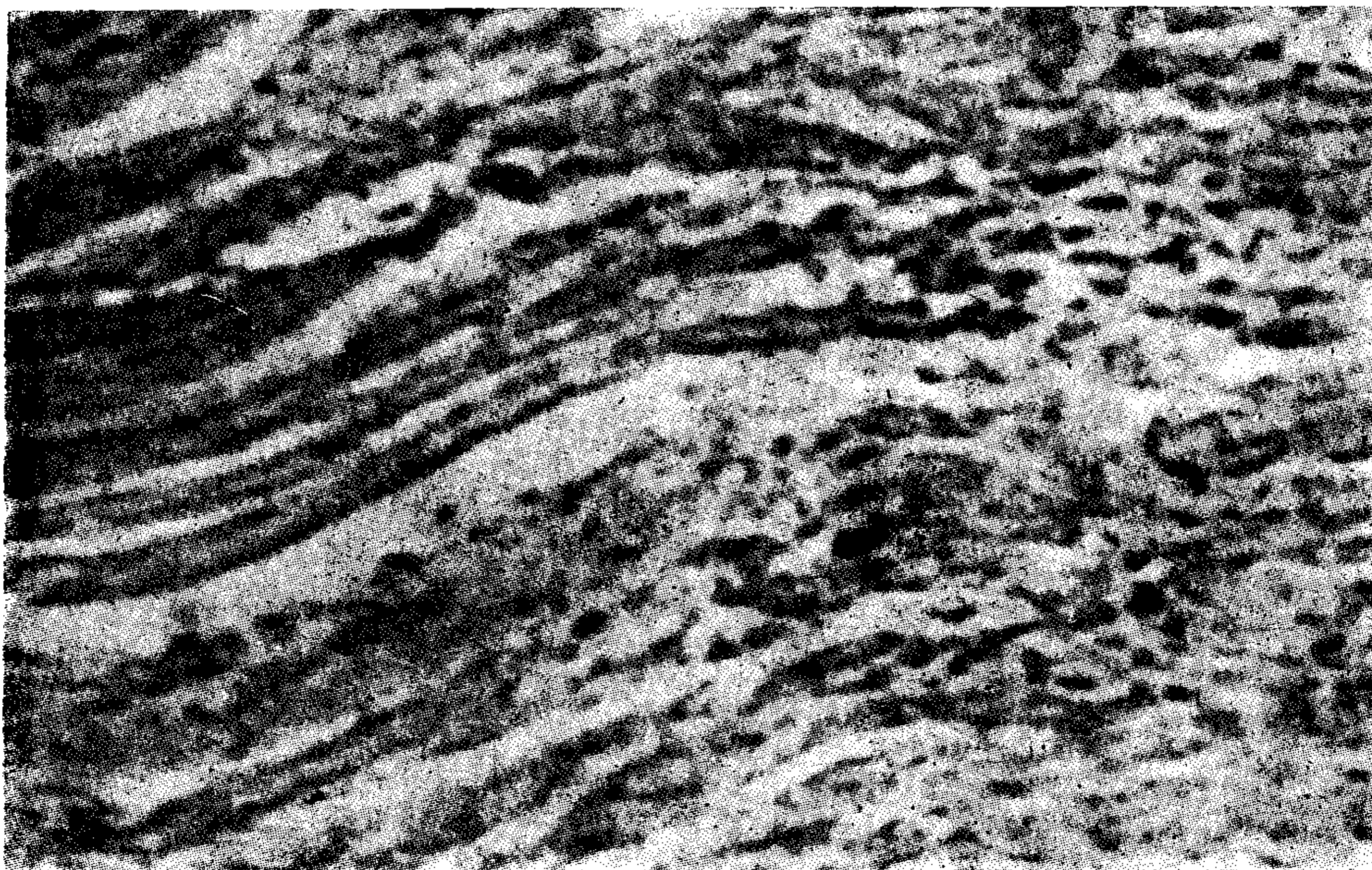


Fig. II: (Perro N° 30, correspondiente al lote IV). Infiltración difusa de células redondas en la pared ventricular izquierda, disociando las células cardíacas Hem-eosina, 100 x.

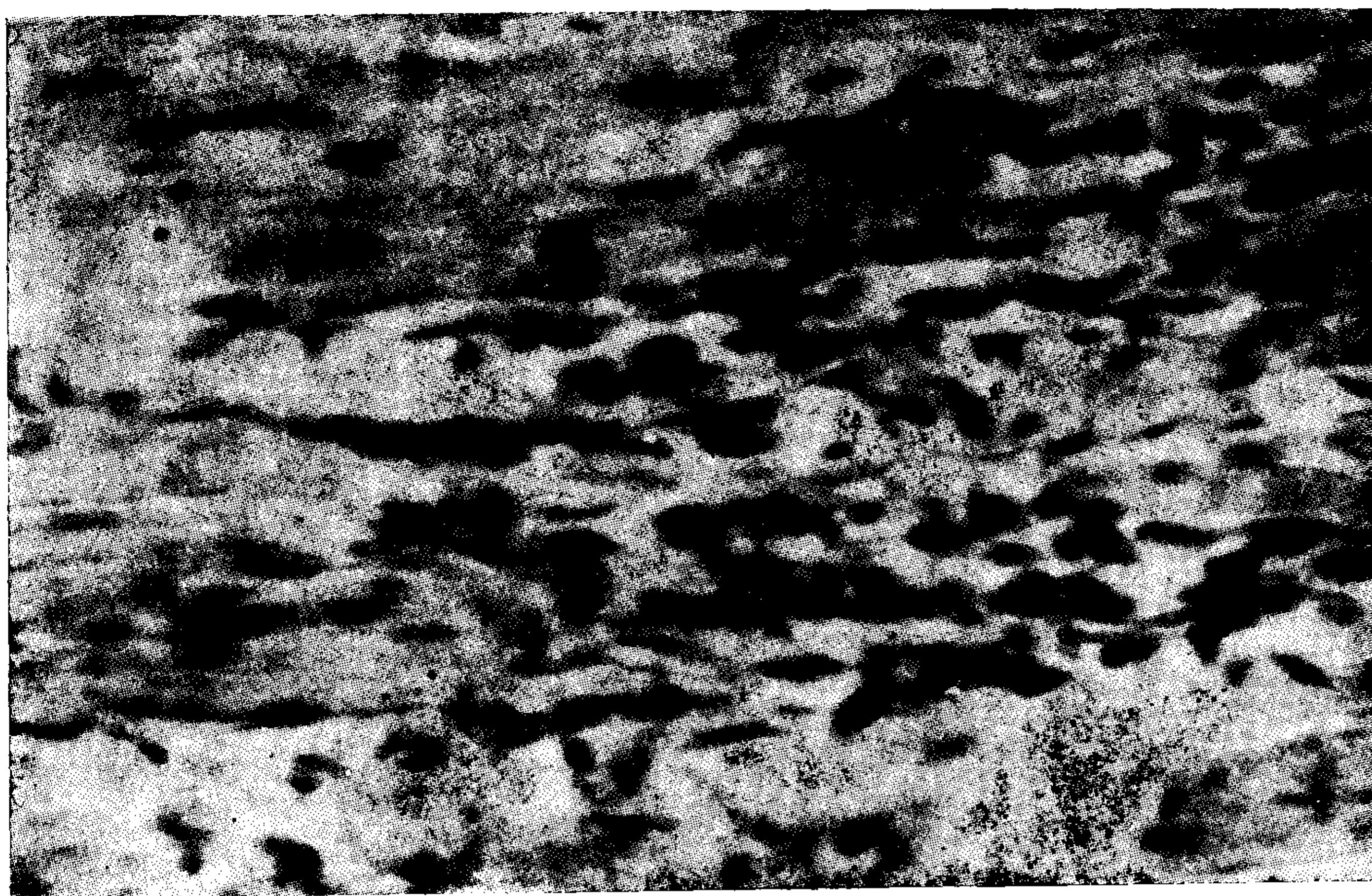


Fig. II bis: (Perro N° 30, correspondiente al lote IV). Un sector del preparado anterior visto con mayor aumento. Se observa un intenso infiltrado disociando el tejido muscular. Hem-esina 500 x.



Fig. III: (Perro N° 48, correspondiente al lote V). Zona de fibrosis con infiltrados linfocitarios vecinos y alteraciones degenerativas de las células musculares Hem-eosina, 300 x.

LOTE N° III:

Macroscopía: en todos los animales se observaron hemorragias pequeñas subpericárdicas y subendocárdicas en moderada cantidad. Predominaban en el ventrículo izquierdo y en la región de la base del mismo.

En todos ellos las valvas tricuspídeas se presentaban edematosas, tumefactas y algo despulidas.

Microscopía: las diversas secciones observadas mostraron edema intersticial, congestión e infiltración leucocitaria. Estas alteraciones eran difusas aunque con cierto predominio en las zonas subendocárdicas. (Figs. III y IV).

LOTE N° IV:

Macroscopía: se encontraron en todos los casos pequeñas hemorragias difusas subpericárdicas y subendocárdicas.

Estas lesiones predominaban en la mayoría de los casos en el ventrículo izquierdo y en el tabique interventricular.

Microscopía: aunque con ciertas variaciones en la intensidad, se observaron alteraciones en todos los integrantes del lote.

Las modificaciones consistían en edema, congestión e infiltrados de linfocitos y plasmazellen en el estroma, asociados a procesos degenerativos de las fibras musculares. Estas últimas se observaron con tumefacción, pérdida de las estriaciones transversales y zonas de vacuolización. Además, los núcleos en las zonas donde la alteración era más intensa, presentaban moderado polimorfismo.

LOTE N° V:

Macroscopía y microscopía: se encontraron lesiones semejantes a las del lote N° IV. Sin embargo existían zonas, especialmente las correspondientes a la base del corazón donde el infiltrado inflamatorio, era mucho más intenso disgregando y separando las fibras musculares en degeneración.

En los animales testigos de todos los grupos el examen anatomopatológico no demostró alteraciones.

ELECTROCARDIOGRAFICOS

Los resultados bioeléctricos obtenidos en este trabajo, estudiados a travez del electrocardiograma, nos muestran alteraciones diferentes de acuerdo a los distintos lotes de animales mencionados.

LOTE N° I:

Se observaron únicamente modificaciones del Cronotropismo representadas por taquicardia o bradicardia sinusal.

LOTE N° II:

Presentaba alteraciones del Cronotropismo: taquicardia y bradicardia sinusal; alteraciones del Batmotropismo: extrasistolia ventricular monofocal y alteraciones de la repolarización ventricular, con segmento ST sobre elevado y onda T más-menos.

LOTE N° III:

Analizando los resultados en la misma forma, encontramos luego del segundo goteo: alteraciones del Cronotropismo: taquicardia y bradicardia sinusal; alteraciones del Dromotropismo; conducción auriculoventricular aumentada y en una caso disociación auriculoventricular; alteraciones del Batmotropismo; extrasístoles ventriculares mono o polifocales y taquicardia ventricular.

LOTE N° IV:

Consideraremos también los electrocardiogramas registrados luego de la última perfusión.

Presentaban alteraciones del Cronotropismo: semejantes a las de los lotes anteriores: taquicardia y bradicardia sinusal; alteraciones del Dromotropismo: con aumento del tiempo de conducción auroventricular en la mayoría de los animales; alteraciones del Batmotropismo, por existencia de extrasistolia ventricular mono o polifocal y colgajos de taquicardia ventricular y alteraciones de la repolarización, tanto auricular como ventricular. La primera se evidenciaba por aumento de la depresión de la onda Ta (en casos de disociación), y la segunda por sobreelevación del segmento ST y aumento de la altura de la onda T.

LOTE N° V:

A los quince días del comienzo de la experiencia, luego de la tercera perfusión se observaron las mismas alteraciones del Cronotropismo: taquicardia y bradicardia auricular, alteraciones del Dromotropismo, con aumento del tiempo de la conducción auriculoventricular y además alteraciones de Batmotropismo; representadas por extrasistolia mono o polifocal ventricular, taquicardia ventricular franca o en salvas y en algunos casos fibrilación ventricular.

Se encontraron también alteraciones de la repolarización auricular; aumento de la depresión de la onda Ta y de la repolarización ventricular: sobreelevación del segmento ST y onda T alta, gigante en algunos casos del llamado tipo coronario.

En los animales de este lote aparecieron cambios de la formología del QRS, que en algunos casos presentaba la configuración de QS con ST sobreelevado (tipo infarto).

Los animales testigos no presentaron alteraciones en los registros electrocardiográficos.

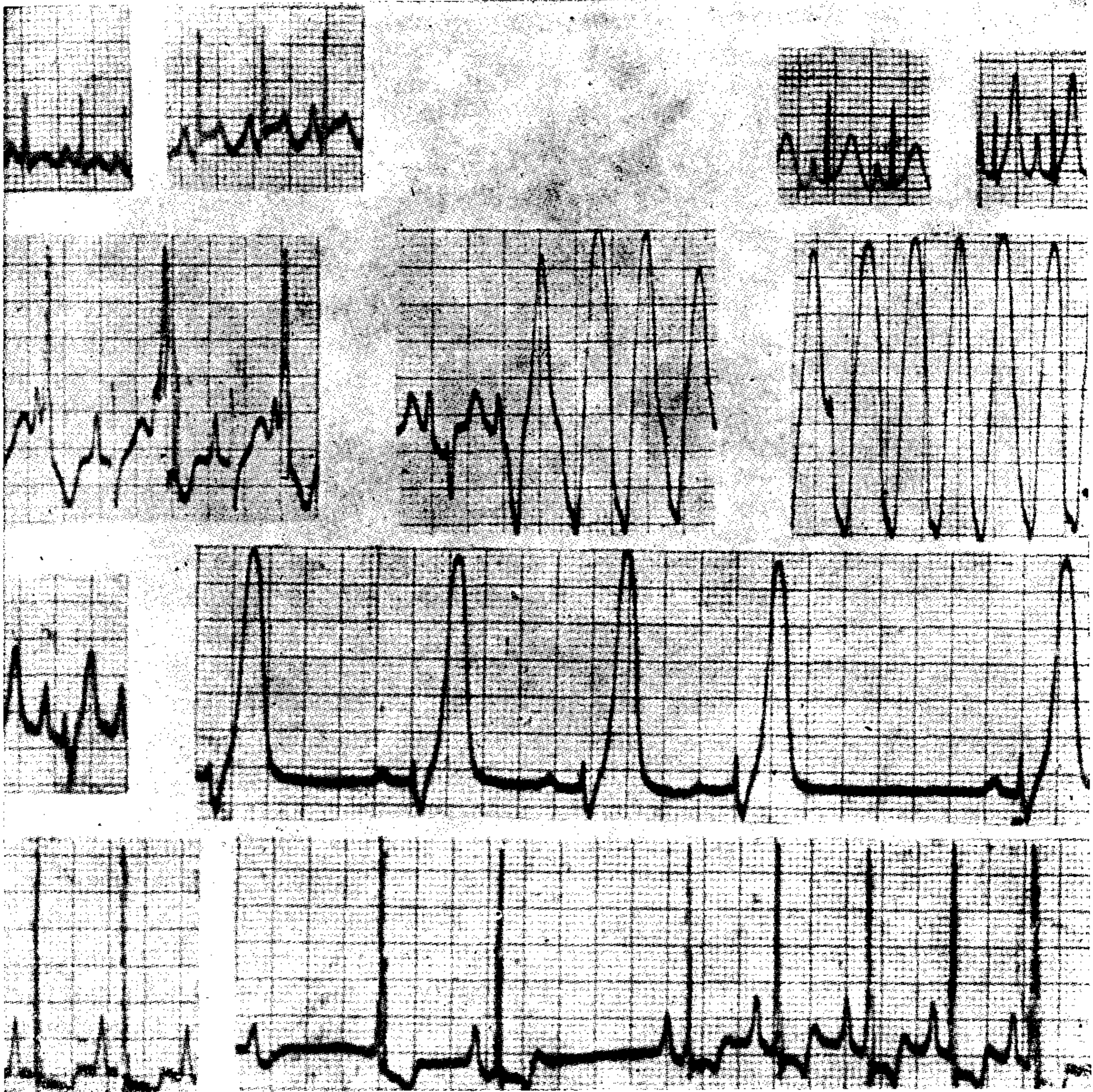


Fig. IV: En el primer renglón se ven dos electrocardiogramas, (tiras 1 y 2: perro 8 del lote II; tiras 3 y 4: perro 17 del lote IV). Se aprecian modificaciones de la repolarización caracterizadas por aumento del voltaje de la onda T (perturbaciones de la repolarización). En dicho renglón el trazado de la izquierda es el previo y el de la derecha corresponde a la perfusión. En el segundo renglón (perro 32 del lote III) el trazado previo ya muestra una bigeminia extrasistólica. Durante la perfusión el efecto batmotrópico se acentúa y se transforma en crisis de taquicardia ventricular. En el tercer renglón (perro 21 del lote V) el trazado previo muestra ya el aumento del voltaje de la onda T, el que se acentúa extraordinariamente durante la perfusión. También se aprecia un alargamiento del intervalo PR y hacia el final hay una depresión sinusal transitoria. En el cuarto renglón el trazado previo muestra un desnivel oponente del segmento ST y onda T con R de gran voltaje. Durante la perfusión dichas características se acentúan y además aparece depresión sinusal. Es interesante recalcar que los trazados más patológicos se ven en los lotes de animales que han recibido perfusiones repetidas.

DISCUSION

Nuestros resultados se podrían resumir así:

a) **Anatomía Patológica:** se encontraron hemorragias, congestión, edema, infiltrados de células redondas en el intersticio y además en algunos casos, degeneración de las células musculares cardíacas. Todas estas le-

siones similares a las observadas en la miocarditis.

b) **Electrocardiografía:** existían:

Alteraciones del cronotropismo: taquicardia y bradicardia sinusal,

Alteraciones del batmotropismo: extrasistolia ventricular mono o polifocal y taquicardia ventricular.

Alteraciones del dromotropismo:

aumento de la conducción aurículo-ventricular.

Alteraciones de la repolarización: auricular, evidenciada por aumento de la depresión de la onda Ta. Y también ventricular, evidenciada por segmento ST sobreelevado y onda T más-menos.

Estas observaciones resultaron similares a las realizadas por otros investigadores.

El trabajo de Jarvinen hecho en ratas mostró en todos los casos, en el registro eléctrico, signos evidentes de miocarditis.

Las observaciones en el hombre realizadas por el mismo autor corroboraron los resultados de la parte experimental del trabajo.

Mezzano y Peluffo³ experimentaron en conejos también con dosis masivas y previa sensibilización con endotoxina tífica y estudiaron las posibles alteraciones desde el punto de vista anatomopatológico.

Comprobaron lesiones hemorrágicas y degeneración celular en varios órganos especialmente en corazón. Atribuyen a la 1-noradrenalina administrada en forma masiva una acción tóxica especialmente sobre el miocardio. Afirman que las catecolaminas interfieren en el metabolismo cardíaco, elevando el consumo de O₂ y la combustión de hidratos de carbono, aumentando el acúmulo de ácido láctico y provocando una marcada disminución de ATP y de fosfocreatina.

En trabajos posteriores, estos mismos autores², en forma previa a la administración de noradrenalina, lesionaron el miocardio, localmente con inyecciones de alcohol. Comprobaron al examen microscópico que las reacciones inflamatorias eran más intensas en la vecindad de las zonas fibrosadas por el alcohol donde el aporte de oxígeno estaba disminuido.

Szakacs y Cannon¹ experimentaron por primera vez en perros y estudiaron los resultados sólo desde el punto de vista anatomopatológico. Observaron en el miocardio, hemorragias, infiltrados linfocitarios y degeneración de las fibras.

Nuestras experiencias difieren en un aspecto muy importante de todas las anteriores en que la droga se administró en dosis **no masivas** similares a las dosis terapéuticas humanas y repetidas a intervalos de ocho días.

No obstante ello los resultados concordaron con los de los investigadores mencionados. Cabe destacar que además nuestro trabajo fue hecho en perros, animales que como afirma Sollman⁵ por las características especiales de su músculo cardíaco, se muestran más resistentes a la acción de la droga.

Creemos que la noradrenalina administrada, actúa lesionando al músculo cardíaco por un doble mecanismo: 1) tóxico y 2) hipóxico.

El mecanismo tóxico, por acción directa de la noradrenalina administrada sobre la célula muscular cardíaca produciría en ella, alteraciones degenerativas con la consiguiente reacción inflamatoria circundante.

Las observaciones microscópicas muestran claramente miocarditis en los lotes con dos o más perfusiones. También los registros eléctricos ponen de manifiesto este tipo de alteraciones.

Esto haría suponer que la droga a semejanza de otras catecolaminas tendría un efecto bloqueador del metabolismo de la fibra muscular cardíaca.

En cuanto al mecanismo hipóxico podría ser explicado por las alteraciones registradas en el electrocardiograma.

Es sabido, como se afirma en muchos textos de Fisiología y Farmacología que la estimulación de los nervios cardíacos simpáticos o la administración de noradrenalina tiene un efecto vasodilatador sobre las coronarias.

Sin embargo creemos por el resultado de nuestras experiencias que no debería descartarse la posibilidad que la noradrenalina tenga una acción vasoconstrictora en el corazón.

Hay algunas observaciones no confirmadas sobre la base de las cuales estamos trabajando actualmente que

afirman la existencia bajo el punto de vista fisiológico y farmacológico de tres tipos distintos de fibras simpáticas en el corazón de perro. Dos de ellos serían, fibras preganglionares, que producen vasoconstricción y uno, de fibras posganglionares, productoras de vasodilación.

Teniendo en cuenta lo que antecede, es probable que aún en las variaciones fisiológicas de concentración de este neurotransmisor químico ya se pueda producir algo de vasoconstricción coronaria, y que al perfundirlo con dosis moderadas y repetidas, estas variaciones de vasoconstricción aún mayores, someten a la fibra muscular a un régimen de menor aporte de oxígeno y de un menor rendimiento metabólico.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se perfundieron perros mestizos con 1-noradrenalina a razón de 0,5 a 0,8 microgramos/minuto/kg de peso.

Los animales se agruparon en 5 lotes según el número de perfusiones que recibieron y el momento en que se sacrificaron.

Se estudiaron las alteraciones por examen anatomopatológico macro y microscópico y por examen eléctrico, llegando a las siguientes conclusiones:

1) La administración de noradrenalina en dosis de 0,5 a 0,8 microgramos, no ha producido alteraciones miocárdicas, ni en forma precoz de acuerdo a los resultados del lote I, ni en forma tardía, según los resultados del lote II.

Desde el punto de vista electrocardiográfico los cambios se redujeron a modificaciones de la frecuencia.

2) Las administraciones repetidas y espaciadas por el término de una semana produjeron alteraciones del tipo de las miocarditis. En estos grupos de animales las modificaciones electrocardiográficas fueron mayores y más evidentes.

3) En el lote con dos goteos las lesiones consistieron principalmente en infiltración celular y edema en el intersticio.

4) Con tres goteos se observaron además procesos degenerativos de las fibras musculares.

5) En los casos del lote V pudo comprobarse que las alteraciones persistieron prácticamente con iguales características durante una semana después del último goteo, fecha en que se practicó la autopsia de los animales de experimentación.

6) Desde el punto de vista electrocardiográfico las alteraciones que se observaron en estos últimos lotes fueron: taquicardia o bradicardia sinusal, extrasistolia mono o polifocal, taquicardia o fibrilación ventricular, disminución de la conductibilidad auriculoventricular o intraventricular y cambios morfológicos del QRS y del STT. Estas alteraciones fueron tanto más marcadas cuanto mayor fue el número de perfusiones efectuadas.

7) Se considera la posibilidad de que las alteraciones descritas sean producidas por un doble mecanismo de acción: tóxico e hipóxico. El primero actuaría directamente lesionando la célula muscular cardíaca y el segundo por disminución del aporte de oxígeno a la misma por vasoconstricción coronaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Lt. Jenó, E. Szakacs, Mo USN and Lt. Cdr Albert Cannon, Mo USN: *Am. J. Clin. Path.*, 1958, 30: 425.
2. Mezzano, M.; Peluffo, G.: "Adrenergic mechanism in the pathophysiology of acute in the previously injured myocardium". *Pathologica*, Sep. Oct. 60; 52, 378-84.
3. Mezzano, M.; Peluffo, G.: "Cardiotropic selectivity in endotoxin-adrenaline synergism". *Pathologica*, sep.-oct. 60; 369-77.
4. Jarvinen, K. A.: *Ann. Med. Intern. Fenn.*, 1960, 49: 69-77.
5. Soilman Torald, M. D.: "Farmacología". Ed. Salvat, 1961.