

# LA CONTRACCION MIOCARDICA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA \*

por el doctor

MANUEL RENE MALINOW \*\*

El conocimiento de la contracción miocárdica cobra actualmente suma importancia desde que se admite que debe buscarse a su nivel la explicación del anormal funcionamiento que se observa en la insuficiencia cardíaca de origen cardiogénico. Sin embargo, a pesar de los adelantos que recientemente se han incorporado en este vasto campo, la esencia íntima de la insuficiencia cardíaca es desconocida, por lo que se justifica una revisión parcial del problema.

Las técnicas que se han utilizado para ampliar nuestros conocimientos el respecto, se limitan a: a) estudio químico de los componentes del miocardio y comparación con los hallazgos en corazones insuficientes <sup>1, 2</sup>; b) determinación de la utilización miocárdica de ciertos substratos (glucosa, ácido láctico, pirúvico, etc.) o del oxígeno en preparados cardiopulmonares o in situ, en este caso mediante la determinación de las diferencias entre los niveles arteriales y los venosos, obtenidos generalmente en el seno coronario <sup>3</sup>, y, c) estudio físicoquímico de las proteínas contráctiles del miocardio en triturados musculares, extractos de tejido, etc.

Debido a la semejanza morfológica y funcional entre el miocardio y los músculos estriados esqueléticos, comenzaremos esta exposición refiriendo algunos estudios efectuados en estos últimos por ser los más numerosos; de ellos pueden ser permisibles ciertas extrapolaciones al miocardio y tal vez aún al miocardio insuficiente.

*Morfología y química del músculo.* — Un músculo es una máquina viviente que transforma energía potencial química en energía mecánica con una eficiencia variable <sup>4</sup>; el trabajo que así efectúa

\* Presentado parcialmente en el Curso de Cardiología para Graduados efectuado en el Pabellón de Cardiología "Luis H. Inchauspe". Jefe: Prof. Blas Moia, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires.

\*\* Jefe del Departamento de Investigaciones, Pabellón de Cardiología Inchauspe.

está en relación con las reacciones "exergónicas" (que liberan energía) de su metabolismo<sup>5</sup>. El conocimiento del funcionamiento muscular puede obtenerse por diversos medios físicos (microscopía, cambios en la viscosidad, producción de calor, espectro de difracción, etc.) o químicos (reconocimiento de los productos intermedios, enzimas, etc.). La siguiente descripción está basada especialmente en estudios practicados en músculos esqueléticos<sup>5</sup> pero puede aplicarse con ciertas limitaciones también al miocardio<sup>6</sup>; muchos de los datos se han tomado de la excelente revisión de Perry<sup>7</sup> a la que se refiere al lector para la bibliografía pertinente así como para una discusión más amplia.

Nos referiremos sólo muy someramente al aspecto químico pues existen muchas dificultades para la comprensión de las reacciones que se suceden en la contracción muscular ya que, 1) tienen lugar muy rápidamente en fracciones de microsegundos, y, 2) dada la pequeña cantidad de sustancias que reaccionan es difícil demostrar los productos intermedios.

En las fibras musculares deben distinguirse los siguientes elementos:

1) *Cuerpos granulares*. En el sarcoplasma y entre las fibrillas musculares existen distintos gránulos cuyo aspecto morfológico, conocido de antiguo, se ha visto recientemente acrecentado con el estudio químico, desde que pueden ser separados del resto de la célula por medio de técnicas apropiadas de ultracentrifugación.

a) *Sarcosomas*. Los sarcosomas corresponden a las mitocondrias de otros tejidos. Su composición varía en distintas especies y difiere también en el músculo esquelético y en el miocardio. En estos gránulos se encuentra, especialmente, el sistema enzimático cicloforasa, aunque enzimas similares y capaces de oxidar los ácidos grasos, se encuentran también en extractos cardíacos libres de mitocondrias<sup>8</sup>. En el músculo, los sarcosomas poseen además una ATP-asa distinta de la ATP-asa unida a la miosina, estimulada por DPN y por los iones Mg y Mn; los sarcosomas son, por el contrario, pobres en miokinasa. La función de estos cuerpos está relacionada con la generación de ATP (vide infra) durante la oxidación de los substratos que se encuentran en el sarcoplasma y la cantidad de sarcosomas es mayor en aquellos músculos que desempeñan trabajos intensos o continuados, como el corazón.

En una forma no claramente diferenciada de los sarcosomas, al-

gunos autores distinguen gránulos lipoproteicos en el sarcoplasma cuya cantidad varía según el estado de nutrición del animal.

b) Glucógeno. En el músculo existen gránulos de glucógeno distribuidos posiblemente sólo en el sarcoplasma y no en las miofibrillas. Parece probable que este polisacárido se encuentre bajo dos formas: una libre y otra unida a las proteínas sarcoplásmicas.

c) Microsomas. Después de la extracción de los sarcosomas por ultracentrifugación, quedan en el líquido sobrenadante pequeños gránulos denominados microsomas y cuya función en el músculo es desconocida; en el hígado parece probable que cuerpos similares están relacionados con la síntesis proteica.

2) *Núcleo*. Las células musculares cardíacas son multinucleadas. El núcleo ovalado se encuentra por debajo de la membrana y es difícil de estudiar químicamente por no poderse separar bien de los otros componentes celulares. En el corazón vacuno constituye el 5-6 % del total de la materia seca, por lo que se puede deducir que tiene una función importante, aunque no determinada claramente en la actualidad.

3) *Sarcoplasma*. El sarcoplasma constituye una solución viscosa con un alto contenido de proteínas en la que están sumergidas las miofibrillas; de él extraen éstas los substratos necesarios para la contracción y hacia él difunden los productos de sus reacciones enzimáticas. Como, en realidad, no existe membrana alrededor de las miofibrillas, es evidente que el sarcoplasma y sus productos en solución o en suspensión penetran libremente en el interior de las mismas.

Las proteínas sarcoplásmicas constituyen aproximadamente el 20 al 30 % del total de las proteínas musculares, formando parte de numerosas enzimas, especialmente miokinasa, deaminasa 5-adenílica, difosfokinasa nucleósida ("nudiki"), etc. Una de estas proteínas es la mioglobina que actúa como un importante fermento respiratorio semejante a la hemoglobina y que provee el O<sub>2</sub> necesario para la oxidación de los distintos substratos en el músculo. En esta localización, se encuentra también el factor de relajación descrito por Marsh, que inhibe la ATP-asa de la miosina y promueve la relajación de las miofibrillas.

4) *Sarcolema*. En la membrana muscular o sarcolema deben distinguirse dos estructuras, una externa reticular, formada por fibrillas colágenas y de reticulina y otra interna, sin estructura

aparente. Ambos componentes están relacionados con las funciones de permeabilidad y con los fenómenos eléctricos que caracterizan la activación muscular. La depolarización de la membrana, asociada con la contracción, es llevada al interior de la célula por la línea Z que se inserta en la membrana; aparentemente, la función del sarcolema es conducir rápidamente la excitación y separar al mismo tiempo el sarcoplasma del medio pericelular. El sarcolema se encuentra especialmente, en el músculo estriado pero no en el miocardio.

5) *Miofibrillas*. Las miofibrillas caracterizan al tejido muscular; son formaciones alargadas que se extienden longitudinalmente por toda la fibra y que, en los músculos esqueléticos, se continúan con los tendones. Son ellas las que confieren carácter contráctil al tejido, por lo que la función del músculo está íntimamente relacionada con el metabolismo propio de las miofibrillas.

Las miofibrillas están constituídas por un gel semicristalino, con un contenido proteico del 15 al 20 %; su diámetro varía entre 0.5 y 2.0  $\mu$  y se observan en ellas bandas alternadas de distintas refringencia que caracterizan al tejido muscular estriado; la banda anisótropa se denomina banda A, y la isotropa, I. Dentro de estas bandas principales se pueden visualizar, con ciertas técnicas, otras estructuras descritas en los tratados clásicos de Histología pero que escapan a los límites de la presente comunicación. Mencionaremos sólo la línea Z que atraviesa todo el ancho de la fibra muscular, conectando las diversas bandas I de las distintas miofibrillas con el sarcolema.

Además de la periodicidad transversal referida, se observa al ultramicroscopio una periodicidad longitudinal que permite suponer que las miofibrillas están constituídas por dos clases de filamentos longitudinales con un diámetro de 40 Å y de 110 Å, respectivamente, aunque los primeros se ensanchan localizadamente hasta alcanzar un diámetro de 140 Å a nivel del disco H de la banda A. Durante la contracción o la relajación moderadas, la banda A no cambia prácticamente de tamaño y todas las modificaciones de longitud del músculo se efectúan, en estas condiciones, a nivel de la banda I.

La banda A es fuertemente birrefringente y en ella se concentra seguramente la miosina que tiene también una fuerte birrefringencia positiva. La banda I, en realidad, no es totalmente isotropa, sino sólo levemente refringente; se supone que, en esta banda, las proteínas con birrefringencia positiva se ven enmascaradas por



proteínas con birrefringencia negativa o que las micelas proteicas estarían menos orientadas.

*a)* componentes proteicos. Una gran parte de las miofibrillas está constituida por proteínas, estando el 80 % de éstas distribuidas entre la miosina, la actina y la tropomiosina.

*aa)* Miosina. La miosina se encuentra, como dijimos, especialmente en la banda A; así, cuando de un músculo se extrae sólo la miosina, desaparece dicha banda. La ausencia de estriación en el músculo liso probablemente indica que la miosina estaría distribuida en una forma uniforme dentro de la miofibrilla.

Distintos cálculos indican que la miosina tiene aproximadamente un peso molecular de 850.000 y que forma una micela sumamente alargada de 2300 Å de longitud y de 23 Å de ancho. En ciertas condiciones, las moléculas de miosina pueden separarse en distintas fracciones. Así, degradándolas en urea —que no rompe las uniones péptidas— una unidad se disocia en 5 fracciones de un peso molecular de 165.000 aunque pierden la capacidad de combinarse con la actina o de funcionar como ATP -asa.

Atacando la miosina con tripsina, la micela se degrada en dos clases de moléculas: la H-meromiosina, con un peso molecular de 230.000, que retiene la función de ATP -asa y de unirse a la actina, y la L-meromiosina, con un peso molecular de 96.000 que retiene las características de solubilidad de la miosina.

*ab)* Actina. La actina forma el 20-25 % del total proteico de las miofibrillas. Constituye también una proteína compleja que requiere una extracción prolongada después de haberse extraído la miosina y de deshidratarse con acetona. En estas condiciones, se obtiene un precipitado del que se puede extraer la actina con agua. De acuerdo con la concentración iónica, la actina posee una viscosidad baja o elevada (actina globular o actina-G y actina fibrilar o actina-F, respectivamente). La conversión G-F se denomina polimerización, aunque no con el mismo significado que en la química usual. Durante esta transformación, se produce una hidrólisis del ATP. La actina-G existe en dos formas, con un peso molecular de 70.000 y 140.000, respectivamente, por lo que la segunda forma debe considerarse un dímero de la primera. Se desconoce como se encuentra la actina en la miofibrilla.

*ac)* Tropomiosina. La tropomiosina constituye aproximadamente el 2,5 % del total proteico de la miofibrilla, y es la única

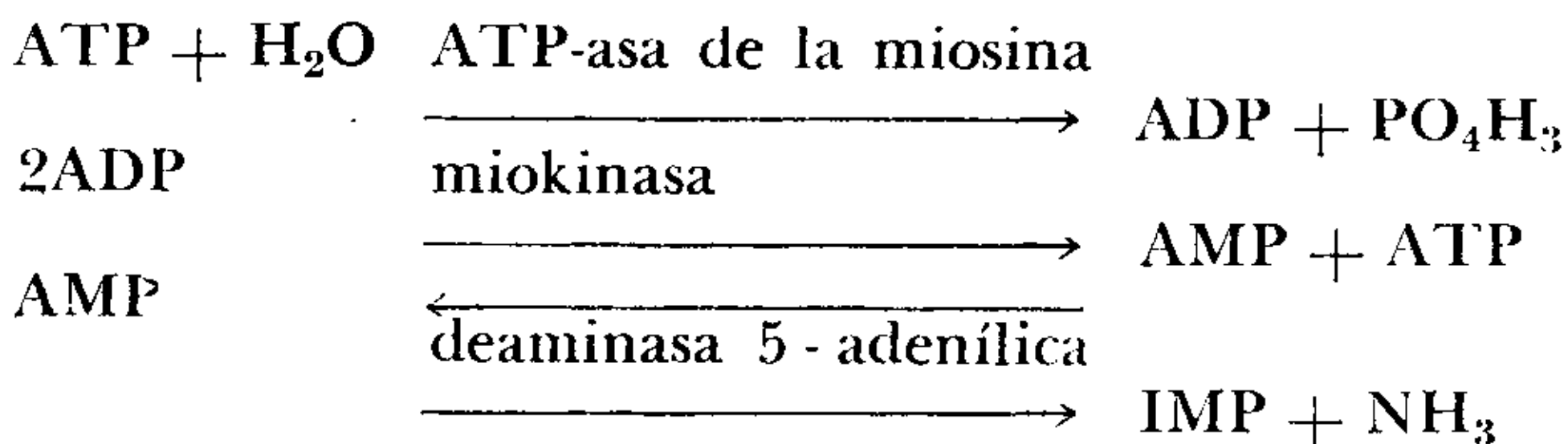
que se ha obtenido en cristales verdaderos, ya que los denominados cristales de miosina no son sino filamentos orientados. Posee un peso molecular de 50.000 y forma filamentos de 3.000 Å por 250Å; es muy resistente a la desnaturalización y se desconoce cuál es su función dentro del mecanismo muscular.

*ad)* Actomiosina. La miosina constituye compuestos con la actina que son específicamente atacados por el ATP en una forma que depende fundamentalmente de la concentración iónica y del tipo de coloide resultante.

Los soles de actomiosina se observan a concentraciones iónicas mayores de 0.3 bajo la forma de soluciones viscosas que disminuyen su viscosidad con el agregado de ATP. Si se dejan reposar estas soluciones, el ATP se hidroliza y la viscosidad vuelve a sus valores previos. Los cambios en viscosidad se explican generalmente como una disociación de la actomiosina en sus proteínas constitutivas, aunque parece ser que se producen también otros cambios. Otros nucleósidos trifosforados (como el ITP y el UTP), también muestran, al respecto, una acción semejante al ATP, aceptándose que los nucleósidos compiten con la actina por los centros activos de la miosina.

A concentraciones iónicas menores que 0.3, la actomiosina precipita como un gel y, con técnicas apropiadas, puede hacerse adoptar la forma de fibrillas que se contraen sin desarrollar tensión cuando se agrega ATP en presencia de Ca o de Mg (en la miofibrilla la actomiosina probablemente se encuentra bajo esta forma de gel). Cuando en el músculo se extraen las proteínas sarcoplásmicas con mezclas acuosas de glicerol, las miofibrillas quedan intactas, a juzgar por los datos proporcionados por el ultramicroscopio y están constituidas por un gel de actomiosina que se contrae desarrollando cierta tensión al agregársele ATP. Para la contracción de este gel es imprescindible la presencia de grupos -SH intactos; así, por ejemplo, al inactivarlos con Salirgán el ATP muestra sólo la acción plástica de disminución de viscosidad.

*b)* Actividad enzimática de la miofibrilla. La miosina tiene actividad como ATP-asa y, de la mayoría de las investigaciones, puede concluirse que la proteína y dicha enzima son idénticas. Esta enzima hidroliza el fosfato terminal del ATP, pero como los extractos no purificados están contaminados con otras enzimas, el ATP puede degradarse hasta el estado IMP y  $\text{NH}_3$ .



La actividad de la ATP-asa es influenciada grandemente por los iones bivalentes, dependiendo también de su concentración, del estado sol o gel de la actomiosina, etc. Es interesante señalar que en el músculo existen otros nucleósidos trifosforados (ITP, UTP y GTP) que por la acción de enzimas (difosfoquinasa nucleósida) transfieren un fosfato a nucleósidos difosforados (como el ADP) generándose así ATP; en consecuencia, debe recordarse que, además de la fosfocreatina, existen otras fuentes de -P en el músculo. La miosina también hidroliza el ITP y el UTP por lo que la ATP-asa no es específica para la base nitrogenada, sino que funciona específicamente para el grupo trifosforado.

*Esquema de Szent-Györgyi.* Una concepción esquemática de la dinámica muscular, basada en los hechos anteriores es la siguiente <sup>6</sup>: la unidad elemental muscular está constituida por micelas de "miosina", que es una proteína compleja. Estas unidades poseen radicales disociados, pero predominan los grupos ácidos, con lo que la proteína tiene cargas negativas libres. Estas cargas negativas se encuentran rodeadas por una nube de átomos ionizados de  $\text{K}^+$ , de tal manera que las micelas se encuentran dispersadas por esta fuerza electrostática en un equilibrio improbable. Junto a la "miosina" se encuentran en el músculo micelas de "actina", otra proteína compleja que actúa como precipitina, pues puestas en contacto por el proceso de excitación, forman complejos de acto-miosina, que poseen la característica de encontrarse plegados, es decir, que el músculo se ha contraído. El paso de "miosina"- "actina" a la molécula de acto-miosina no libera de por sí energía; otra reacción paralela sí lo hace: la "miosina", además de su atmósfera de  $\text{K}^+$ , tiene adsorbidas moléculas de ácido adenil-trifosfórico (ATP). Los complejos de acto-miosina-ATP que se forman, pueden existir en dos formas: a) como partículas alargadas altamente cargadas, y, b) como partículas plegadas y descargadas. La transformación a-b se efectúa con liberación de energía y esta energía es transformada en trabajo.

Es decir, la contracción transforma las micelas primitivas en complejos acto-miosina-ATP descargados y se libera  $K^+$ . En la relajación se debe absorber energía, lo que el sistema adquiere por hidrólisis enzimática del ATP bajo el influjo de la "miosina" que actuaría como ATP-asa. La "actina" y la "miosina" se disocian, el  $K^+$  vuelve a rodear a la "miosina" y el sistema vuelve a su nivel energético anterior gracias a la síntesis de ATP por el metabolismo celular<sup>6</sup>.

Esta concepción de la contracción admite, pues, que las moléculas se encuentran dispuestas en un estado improbable por la presencia de un estabilizador, el cual removido por el estímulo les permite acortarse a un estado más probable. La energía para la contracción es derivada, pues, de un aumento de la entropía de las moléculas y el proceso se invierte en la relajación por la acción de los sistemas químicos de la célula. Otra teoría supone, por el contrario, que las variaciones en la longitud producen cambios en la energía interna de las moléculas, en vez de simples cambios en la entropía<sup>4</sup>. También se ha supuesto que la polimerización de la actina  $G \rightarrow \text{actina } F$ , se produce simultáneamente con la fosforólisis  $ATP \rightarrow ADP + P$ , siendo esta polimerización una de las reacciones químicas de la contracción, presumiblemente antes y durante el aumento de tensión<sup>9</sup>. Estas teorías se conocen con el nombre de teorías físicas, en oposición a las teorías fisiológicas en las que se acepta lo contrario de las anteriores, es decir, que la energía química almacenada en la célula (distinta de la almacenada en la estructura de la miosina) se moviliza en la contracción, efectuando un trabajo o desarrollando tensión y la relajación sería un proceso pasivo. Las teorías fisiológicas se basan especialmente en que Fenn demostró que un músculo libera más energía cuando se acorta efectuando un trabajo que cuando no lo efectúa (Fenn W. O., cita<sup>4</sup>). De cualquier manera, además de no estar resuelto todavía si el proceso íntimo de la contracción requiere energía en la contracción o en la relajación, hay que recordar que estos experimentos efectuados en músculos estriados en contracción tetánica, están claramente muy alejados, en teoría de los procesos miocárdicos —en los que no es posible la contracción tetánica— y más aún de los procesos del miocardio insuficiente.

*Metabolismo energético muscular: El papel del ATP.* El ATP, además de estar íntimamente relacionado con el traspaso energético primario de la contracción en una forma cuyo mecanismo íntimo



es desconocido\*<sup>4</sup>, actúa como transporte energético principal entre las reacciones "exergónicas" (o productoras de energía) y las reacciones "endergónicas" (o consumidoras de energía) del metabolismo celular. La energía proporcionada por el ATP se utiliza, entonces, para efectuar el trabajo de la contracción muscular, para las síntesis "endergónicas" y para el transporte de sustancias en contra de gradientes de concentración<sup>11</sup>. La energía acumulada en el ATP es, pues, la fuente de todo el movimiento energético del metabolismo celular. El ATP se concibe, así, como un acumulador de energía y esta energía está asociada con la ligadura química de uno de sus P, por lo que ésta se denomina ligadura de alta energía y se expresa con el símbolo  $\sim$ P. La energía requerida para la síntesis de uno de estos  $\sim$ P es de 12.000 cal. y equivale a una diferencia de potencial de 0.25 voltios, suponiendo que un par de electrones pasa a través de esta diferencia de potencial<sup>11</sup>. En algunos experimentos recientes, sin embargo, se ha podido observar que una contracción aislada no produce disminución del ATP, por lo que habría que buscar en otros cuerpos fosforados la fuente del  $\sim$ P que interviene en la contracción muscular<sup>12</sup>.

La síntesis del  $\sim$ P en el ATP se denomina fosforilación oxidativa:  $ADP + \sim P \rightarrow ATP$ . La fosforilación oxidativa es una reacción que requiere energía, la que se genera en las reacciones "exergónicas" del metabolismo intermedio: la energía liberada como equivalente electrónico, pasa de los substratos al oxígeno molecular a través de las enzimas respiratorias y permite efectuarse la reacción  $ADP + \sim P \rightarrow ATP$ . Es decir, que los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos se degradan hacia la forma activada del ácido acético (acetil-coA) y penetran en el ciclo de Krebs. Los compuestos tricarboxílicos se oxidan y forman finalmente  $H_2O$  a través de las enzimas respiratorias. La oxidación de las formas reducidas de dichas enzimas por el próximo oxidante que se encuentra a un potencial más elevado, representa la reacción productora de energía a la cual se encuentra unida el mecanismo de fosforilación, es decir, que se transforma la energía liberada durante la oxidación en "energía unida al P" ( $\sim$ P)<sup>11</sup>. Hagamos notar, por último, que ciertos compuestos (uncoupling agents), son

\* Recientemente se ha sugerido que el ATP interviene en una forma no específica en la contracción muscular depolarizando la membrana celular al formar complejos con iones Ca.<sup>10</sup>

capaces de inhibir la fosforilación aún permitiendo la oxidación, por lo que ambos procesos son independientes<sup>11</sup>. La oxidación fosforilada se efectúa especialmente en las mitocondrias desconociéndose el mecanismo íntimo, aunque extractos de tejido sin mitocondrias también son capaces de efectuar fosforilaciones oxidativas<sup>8</sup>. El metabolismo del ATP es aparentemente diferente en el miocardio y en el músculo esquelético: el primero es capaz de sintetizar todo el ATP necesario a medida que se emplea por lo que no existe anaerobiosis, al contrario de lo que sucede en el músculo esquelético, que no puede sintetizar todo el ATP en condiciones aeróbicas y debe recurrir a la glicolisis anaeróbica<sup>6</sup>.

En el músculo en reposo el nivel de ATP se mantiene constante porque se efectúa un equilibrio entre los sistemas que producen ATP y aquellos que lo utilizan: a) sistemas que producen ATP: 1) conversión anaeróbica del glucógeno en ácido láctico; 2) oxidación del ácido láctico por el sistema cicloforasa; 3) traspaso del  $\sim$ P de la fosfocreatina al ADP a través de la creatinafosfoquinasa; b) sistemas que utilizan el ATP: 4) ATP-asa de la miofibrilla; 5) ATP-asa de los sarcosomas; 6) reacciones sintéticas endergónicas; 7) otras reacciones endergónicas relacionadas con la actividad eléctrica de la membrana, etc.<sup>7</sup>.

*La contracción muscular en la insuficiencia cardíaca, un intento teórico:* Dejaremos de lado otros mecanismos tales como trastorno en el ciclo de la colina<sup>13</sup> etc., y volveremos ahora al esquema de Szent-Györgyi de la contracción muscular, tratando de visualizar qué es lo que ocurre en la insuficiencia cardíaca (I. C.), aunque sólo se expondrán posibles teorías. Efectivamente, por experimentos efectuados especialmente en preparados cardiopulmonares de perros, se ha pretendido reconocer a qué nivel dentro del ciclo energético se encontraba situado el trastorno de la I. C. Para ello se relacionó el consumo de oxígeno, índice de todas las reacciones energéticas vinculadas con la contracción, con el trabajo efectuado por el corazón. Se discutió si en la I. C. existía un trastorno en la liberación de la energía<sup>14</sup> o en la utilización de la misma<sup>15</sup>. Sin embargo, esta simplificación de los procesos metabólicos, basada sólo en el consumo de O<sub>2</sub>, es una forma muy cruda de estudiar el metabolismo cardíaco y está muy lejos del nivel molecular a que hemos hecho referencia. En realidad, el mismo Katz<sup>16</sup>, en un reciente simposium, admite que el estudio del consumo de O<sub>2</sub> no es

sino un índice aproximado de las reacciones íntimas del metabolismo miocárdico.

En vista de nuestro desconocimiento, podemos admitir que en la I. C. puede producirse alteración en cualquiera de los cuatro puntos siguientes:

1) Por existir un trastorno en la generación de altos potenciales de energía unida al  $\text{—P}$ <sup>17</sup>. Los defectos de la fosforilación oxidativa pueden establecerse a distintos niveles dentro del esquema metabólico y existir múltiples trastornos que impidan, a) la liberación de la energía de la oxidación, o, b) su transformación en  $\text{—P}$ . Así, por ejemplo, los trastornos en el metabolismo del  $\text{O}_2$  (anemias, anoxias, etc.), falta de substratos (desnutrición, hipoglucemia), falta de enzimas (avitaminosis B, etc.); “uncoupling agents” (barbitúricos, 2:4 dinitrofenol, etc.), pueden afectar la fosforilación oxidativa.

Sin embargo, este mecanismo no parece predominar, por ejemplo, en preparados cardiopulmonares, puesto que la cantidad de fosfatos con alto nivel de energía (ATP y P-creatina) es semejante en el miocardio insuficiente y en el suficiente<sup>18</sup>.

2) Trastornos en la fosforólisis, o sea, en la hidrólisis del ATP, pueden estar implicados, por ejemplo, en preparados cardiopulmonares, puesto que la cantidad de fosfato con alto nivel de energía (ATP y P-creatina) es semejante en el miocardio insuficiente y en el suficiente<sup>18</sup> en la I. C. Se desconocen los mecanismos mediante los cuales al hidrolizarse el ATP se libera la energía acumulada en el  $\text{—P}$ . La transformación  $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{—P}$  está catalizada por la ATP-asa, la que se encuentra unida a la miosina y a los sarcosomas. In vitro, se ha demostrado que la concentración iónica incluye en esta reacción y, si esto sucediera también in vivo, se explicaría la I. C. unida a los trastornos electrolíticos, tan evidentes en el corazón aislado, por ejemplo y en la hipopotasemia clínica. También el factor de relajación de Marsh<sup>7</sup> inhibe la ATP-asa, por lo que, trastornos en dicho factor impedirían teóricamente la relajación normal.

3) La transformación de la energía química contenida en el  $\text{—P}$  en trabajo muscular, se efectúa a través de mecanismos desconocidos, los que también podrían verse trastornados en la I. C.

4) Por último, las propias proteínas contráctiles pueden sufrir cambios cuantitativos o cualitativos, que las transformen en elementos incapaces de contraerse normalmente y este mecanismo puede ser

tal vez responsable de algunos casos de I. C.<sup>19</sup> (amiloidosis, etc.). La íntima conexión entre estas proteínas y algunos electrolitos, como el K, nos señala nuevamente posibles mecanismos implicados en la I.C.

El cuadro se ve todavía más complicado por la acción de intermediarios nerviosos, elementos sanguíneos, etc., así como esteroides adrenales o digitálicos.

Siendo tan diversos los mecanismos posibles de verse trastornados, parecería lógico admitir que puedan existir muchos factores etiológicos capaces de producir I. C. Puede ser teóricamente aceptable que, a pesar de ser múltiples los mecanismos capaces de iniciar los trastornos de la I. C., tengan una patogenia resultante común capaz de ser influenciada por agentes de acción semejante, como sería el caso de los digitálicos, que podrían actuar en la mayoría de las I. C. a pesar de obedecer a etiologías distintas. Esto también explicaría porqué la digital no siempre es efectiva en todos los tipos de I. C., y porqué algunos tipos pueden ser más influenciados por la terapéutica que otros.

En resumen, se desconoce el mecanismo íntimo de la contracción, aún en los músculos estriados, que son los que se pueden estudiar más fácilmente. Sin embargo, se han hecho generalizaciones hacia el miocardio, que posiblemente se acercan a la verdad y que están de acuerdo con distintos hechos experimentales. Sobre la base de dichos mecanismos posibles se pueden suponer diferentes esquemas teóricos capaces de explicar los trastornos del funcionamiento miocárdico en la insuficiencia cardíaca. La falta de conocimientos en un campo tan importante de la medicina abre extensas vías para la investigación.

#### B I B L I O G R A F I A

1. *Herrman G. y Decherd G. M.* — "Ann. Int. Med.", 1939, 12, 1233.
2. *Wollenberger, A.* — "J. Pharmac. Exper. Therap.", 1949, 97, 311 (part. 2).
3. *Bing, R. J.* — "Harvey Lectures", 1954-55. Academic Press, Inc., N. Y., 1956, 27.
4. *Ramsey R. W.* — "Medical Physics", ed. O. Grasser. The Year Book Publ. Chicago, Ill., 1944, 784.
5. *Mommaerts W. F. H. M.* — "Muscular contraction. A topic in molecular physiology". Interscience Inc., N. Y., 1950.
6. *Szent-Györgyi.* — Disorders of the circulatory system. A Symposium, ed. R. L. Craig. The McMillan Co. N. Y., 1952, 11.
7. *Perry S. V.* — "Physiol. Rev.", 1956, 36, 1.



8. *Green D. E.* — "Science", 1952, 115, 661.
9. *Mommaerts W. F. H. M.* — "Circ. Research", 1954, 2, 1.
10. *Falk G.* — "Science", 1956, 123, 632.
11. *Lehninger A. L.* — "Harvey Lectures", 1953-54, Academic Press Inc., N. Y., 1955, 176
12. *Mommaerts W. F. H. M.* — "Nature", 1954, 174, 1083.
13. *Smits E.* — "Am. Heart J.", 1953, 45, 122.
14. *Landowne M. y Katz L. N.* — "Medical Physics.", ed. O. Glasser., The Year Book Publ. Chicago, Ill. 1944, p. 578.
15. *Vischer M. B.* — Blood, Heart and Circulation, Science Press, Washington, D. C., 1940.
16. *Katz L. N.* — "Physiol. Rev.", 1955, 35, 91.
17. *Mangun, G. H. y Myers V. C.* — "Arch. Int. Med.", 1946, 18, 441.
18. *Wollenberger A.* — "Am. J. Physiol.", 1947, 150, 732.
19. *Olson, R. E.* — "Am. J. Med.", 1956, 20, 159.

Se han empleado las siguientes abreviaturas: ATP, ácido adeniltrifosfórico; ADP, ácido adenildifosfórico; IMP, ácido inosínico; ITP, ácido inosintrifosfórico; UTP, ácido uridintrifosfórico; GTP, ácido guanidintrifosfórico; ATP-asa, adeniltrifosfatasa.