

ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS, BIOQUIMICAS Y ULTRAESTRUCTURALES EN EL MIOCARDIO Y MUSCULO ESQUELENICO DESPUES DE LA INTOXICACION ALCOHOLICA SUBAGUDA Y CRONICA EN LA RATA *

Dr. ANTONIO J. BAYES DE LUNA

con la colaboración de los doctores M. Cedierno, A. Corominas, J. Esquerda, C. Pociello, S. Schwartz y M. Ylla

INTRODUCCION

Antecedentes, objeto y motivo de la investigación

Ya en 1885 se menciona el alcohol como factor causal de insuficiencia cardíaca y, en 1884, BOLLINGER introdujo el término de cardiopatía de los bebedores de cerveza de Munich.^{1, 2} Fue GRAHAM STEELL² el primero que aludió a la posible coexistencia de cardiopatía alcohólica con beriberi y, aunque posteriormente se discutió el efecto directo del alcohol sobre el corazón, los trabajos de AALSMEYER y WENCKEBACH³ y KEEFER⁴ polarizaron la atención hacia la cardiopatía beribérica, considerándose durante mucho tiempo que el alcohol actuaba exclusivamente a través de un déficit de tiamina sobre el corazón.

En estos últimos años, distintos autores han revisado el tema y han insistido en la presencia de alcoholismo en pacientes portadores de miocardiopatía llamada idiopática.^{2, 5-8, 17-20}

También durante estos últimos años se han realizado trabajos, tanto en el hombre como en el animal de experimentación, que ponen de manifiesto la existencia de importantes alteraciones hemodinámicas⁹⁻¹⁶ y ultraestructurales a nivel miocárdico^{21-24, 25-29, 30-32} después de la ingestión de alcohol; sin embargo, desde el punto de vista ultraestructural no existe uniformidad entre los hallazgos de distintos investigadores⁶¹⁻⁶⁵ (vide infra), lo que ha constituido un aliciente importante para realizar esta investigación.

No hemos podido encontrar en cam-

* Memoria galardonada con el Premio "Anales de Medicina y Cirugía" de la Convocatoria de la Real Academia de Medicina de Barcelona, 1972. Lema: "Alcohol Afficiens Cor".

bio trabajos que estudien la ultraestructura del músculo esquelético después de la intoxicación alcohólica experimental y, como es natural, tampoco hemos hallado trabajos que correlacionen las alteraciones ultraestructurales miocárdicas y de músculo esquelético. No obstante, se han realizado estudios clínicos que demuestran la existencia de afectación miopática evidente como consecuencia del alcoholismo.^{33,37} Tampoco tenemos referencia de que se hayan investigado en el animal de experimentación las alteraciones radiológicas, electrocardiográficas y bioquímicas que se presentan después de la intoxicación alcohólica.

Por todo lo dicho, hemos creído de interés estudiar al microscopio electrónico la ultraestructura miocárdica y de músculo esquelético, después de la intoxicación alcohólica en la rata y comprobar, en el caso de que se encuentren alteraciones, si éstas son en los dos territorios parecidas en cuanto a su morfología, intensidad y presentación cronológica.

En estos mismos animales hemos considerado interesante, por una parte, comprobar al microscopio óptico las alteraciones halladas en las preparaciones hepáticas, y por otra, hacer un estudio comparativo antes y después de la intoxicación desde el punto de vista radiológico, electrocardiográfico y bioquímico.

Desde el punto de vista bioquímico hemos medido los niveles de transectolasa en suero, con el fin de demostrar si existe déficit de tiamina como consecuencia de la intoxicación alco-

hólica, y hemos estudiado distintos metales (cobre, zinc, magnesio y calcio), lo que creemos es de gran interés, habida cuenta que para algunos autores la hipomagnesemia es un factor a tener en cuenta en la patogenia de la miocardiopatía alcohólica.³⁸

Vamos a continuación, y antes de hablar del material y método de nuestro trabajo, a exponer los conceptos actuales sobre la ultraestructura y el electrocardiograma de la rata normal.

ULTRAESTRUCTURA

La ultraestructura de la rata normal es parecida a la humana, tanto en lo que hace referencia al miocardio (figuras 1-4), como al músculo esquelético (fig. 5).

El microscopio electrónico ha permitido estudiar bien la ultraestructura miocárdica, y gracias a él, pues, conocemos las características morfológicas de dicha estructura.

El miocardio se compone³⁹ de numerosas *fibras* o células interconectadas de 5 a 10 micras de diámetro (figuras 6 y 7), que desde luego son también visibles al microscopio óptico. Las fibras están formadas por una serie de estructuras alargadas y estrechas llamadas *miofibrillas*. El microscopio electrónico ha permitido ver que estas miofibrillas juntadas en manojo forman una fibra (fig. 8) y que a lo largo de dichas miofibrillas se van repitiendo de forma regular unas estructuras que son los *sarcómeros* (figs. 8 y 9), que representan la última unidad contractil a nivel del corazón y del músculo

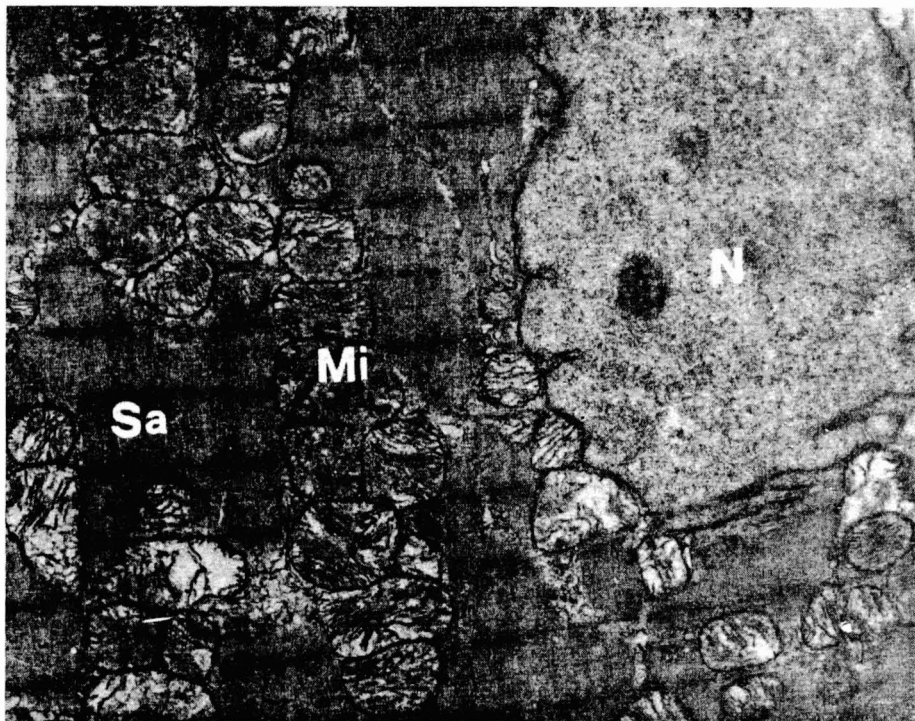


Figura 1. — Miocardio normal de rata. Mi. Mitocondrias, N. Núcleo, Sa. Sarcómeros.

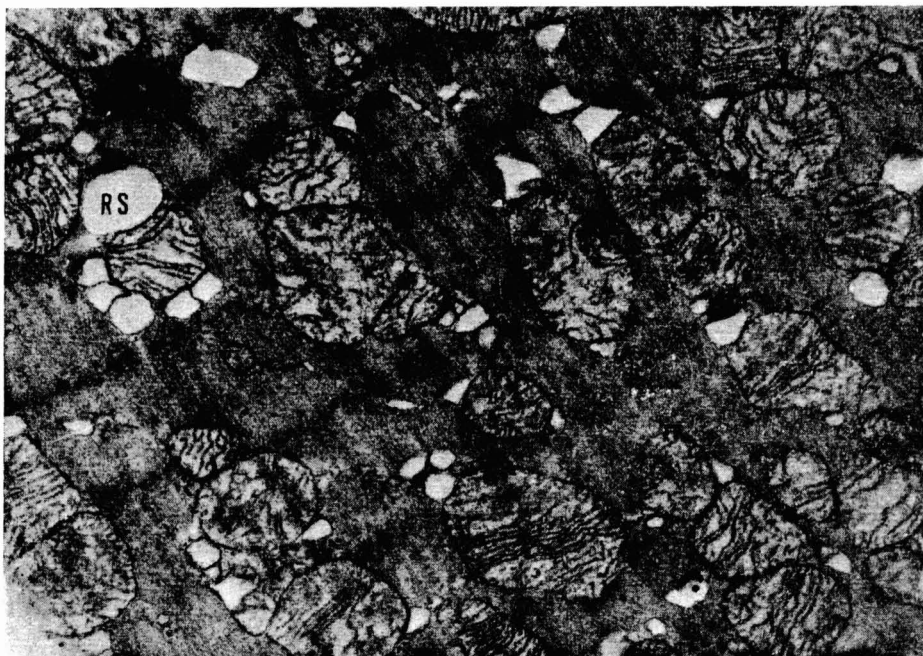


Figura 2. — Miocardio normal de rata con retículo sarcoplasmático dilatado por deficiencias técnicas (RS).

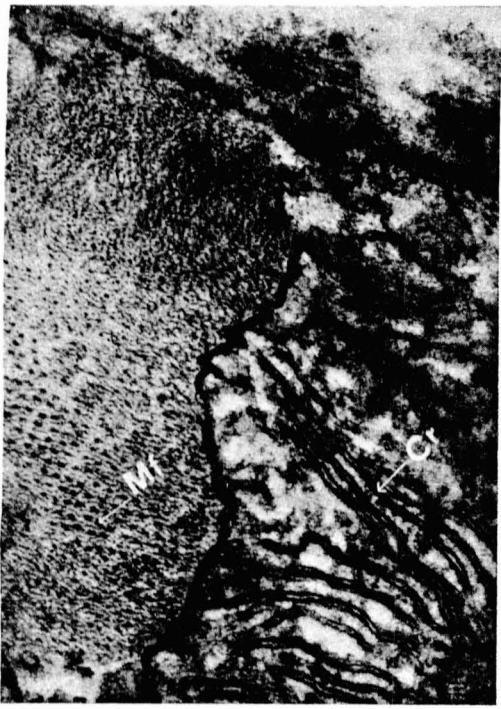


Figura 3. — Miocardio normal de rata a mayor aumenton en un corte transversal de los miofilamentos: Cr, crestas mitocondriales; Mf, miofilamentos.



Figura 4. — Miocardio normal de rata en un corte más longitudinal: Rs, retículo sarcoplasmático.

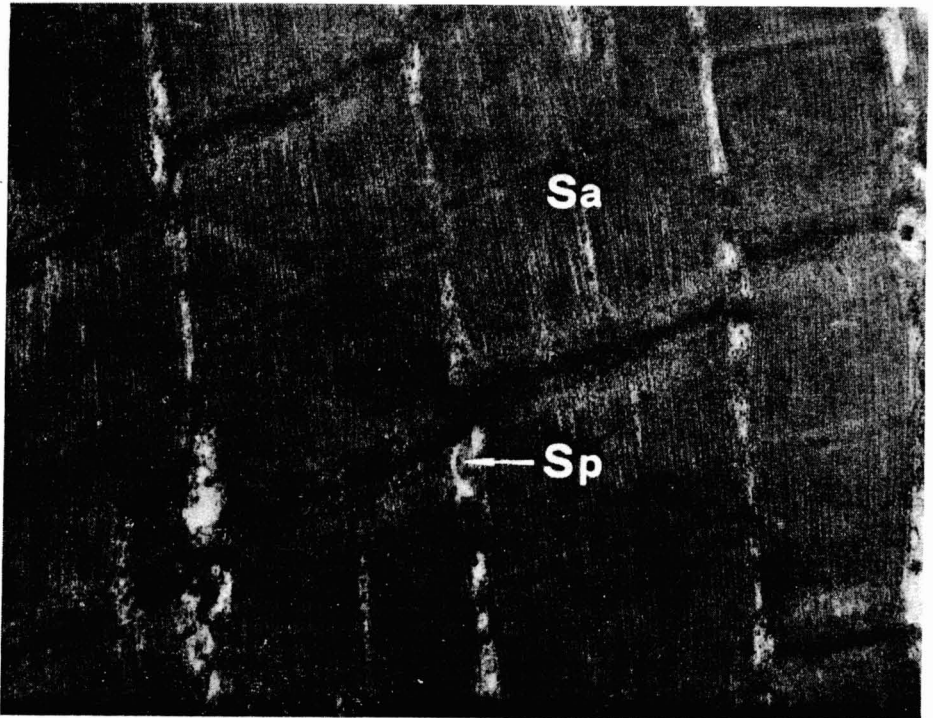


Figura 5. — Músculo esquelético normal de rata: Sa, sarcómero; Sp, sarcoplasma.

lo esquelético. Los sarcómeros dan a las fibrillas su apariencia acintada o estriada.

A su vez los sarcómeros se componen de *dos tipos de miofilamentos* alargados y redondos, unos algo más gruesos compuestos de agregados de moléculas de miosina y otros más delgados formados por agregados de moléculas de actina. Estos dos tipos de miofilamentos están situados de forma que (figs. 8 y 9) están interconectados y la contracción del miocardio se produce a expensas de interacciones entre la actina y la miosina. A lo largo de los miofilamentos delgados de actina se han descubierto otros agregados proteicos entre los que se encuentran la

tropomiosina y la troponina, de los cuales hablaremos más tarde.

Desde el punto de vista funcional, la “máquina” miocárdica tiene tres componentes: a) un sistema para activar y relajar la célula, formado por el sarcómero o membrana celular, el sistema T y el retículo sarcoplasmático; b) un “aparato” que es capaz de generar fuerza y provocar la contracción, el sarcómero, y c) un sistema capaz de proporcionar la energía para que la célula funcione, sistema mitocondrial o sarcosoma.

Vamos a ampliar ahora estas nociones.

a) *El sistema de activación y relajación está formado por una serie*

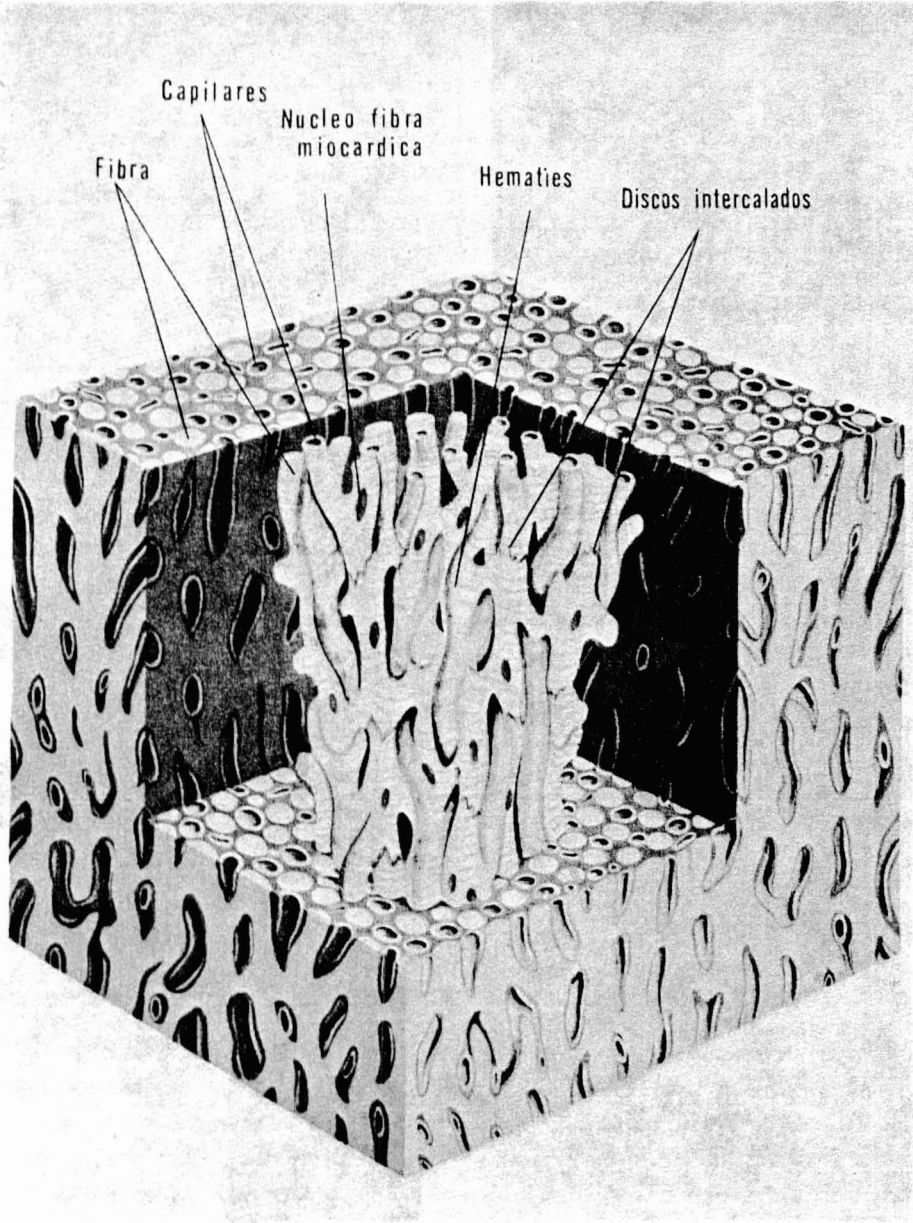


Figura 6

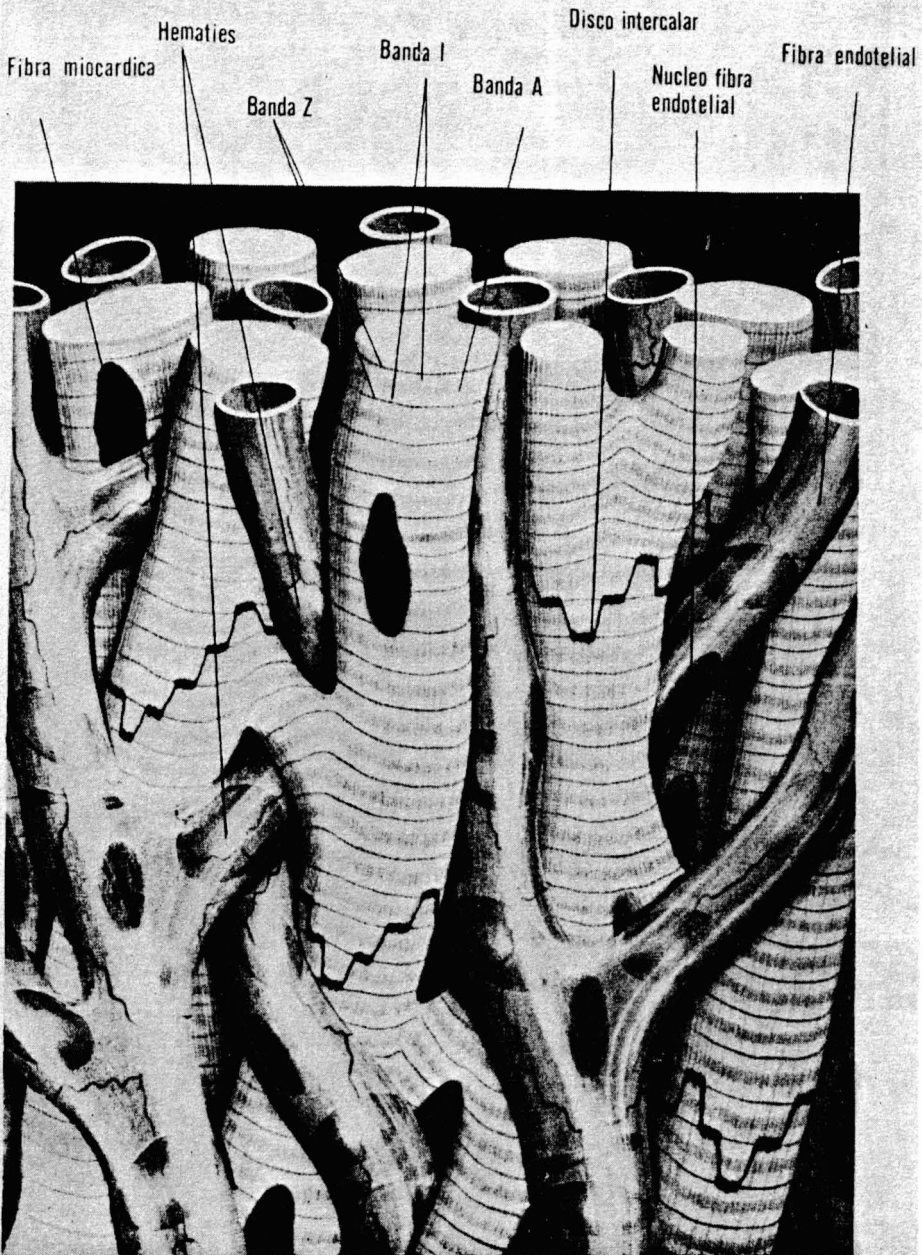


Figura 7

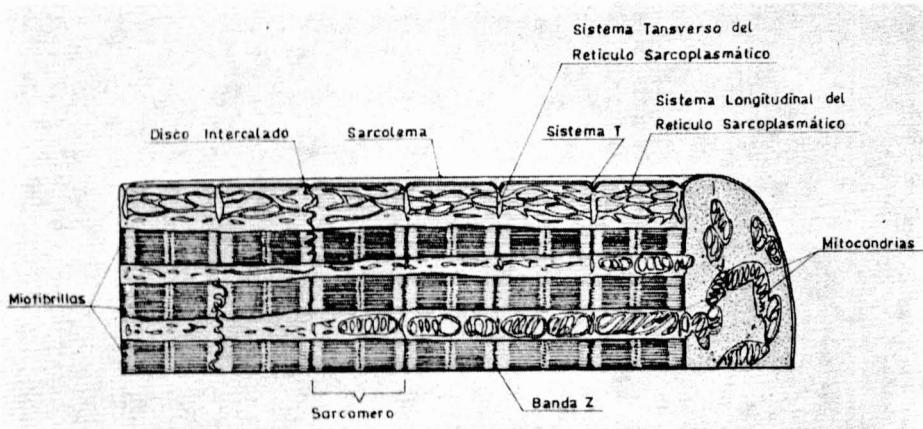


Figura 8

de membranas que cubre a la célula y penetran en su interior. — Por fuera las fibras o células cardíacas están cubiertas por el sarcolema que es la membrana que permite el paso de la actividad eléctrica a través de la superficie celular. El sarcolema regula también los cambios entre la célula y el medio que le rodea, o sea, regula los cambios entre el medio extracelular y el intracelular.

La membrana celular a sarcolema está compuesta por dos capas princi-

pales (fig. 10): una capa lipídica bimo-
lecular con sus grupos polares orienta-
dos hacia fuera y una capa proteica
formada por dos moléculas que se dis-
ponen a lo largo de los elementos po-
lares de la capa lipídica. La elasticidad
y la resistencia mecánica de la mem-
brana se atribuyen a la capa proteica.
La capa lipídica es muy importante en
el transporte activo de algunos iones
como el calcio y sodio y de otras sus-
tancias como la glucosa. La estructura
química del sarcolema cuando se es-

Sección Transversal

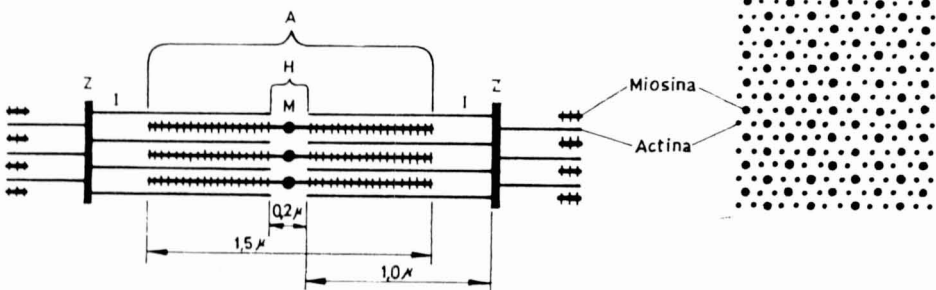


Figura 9

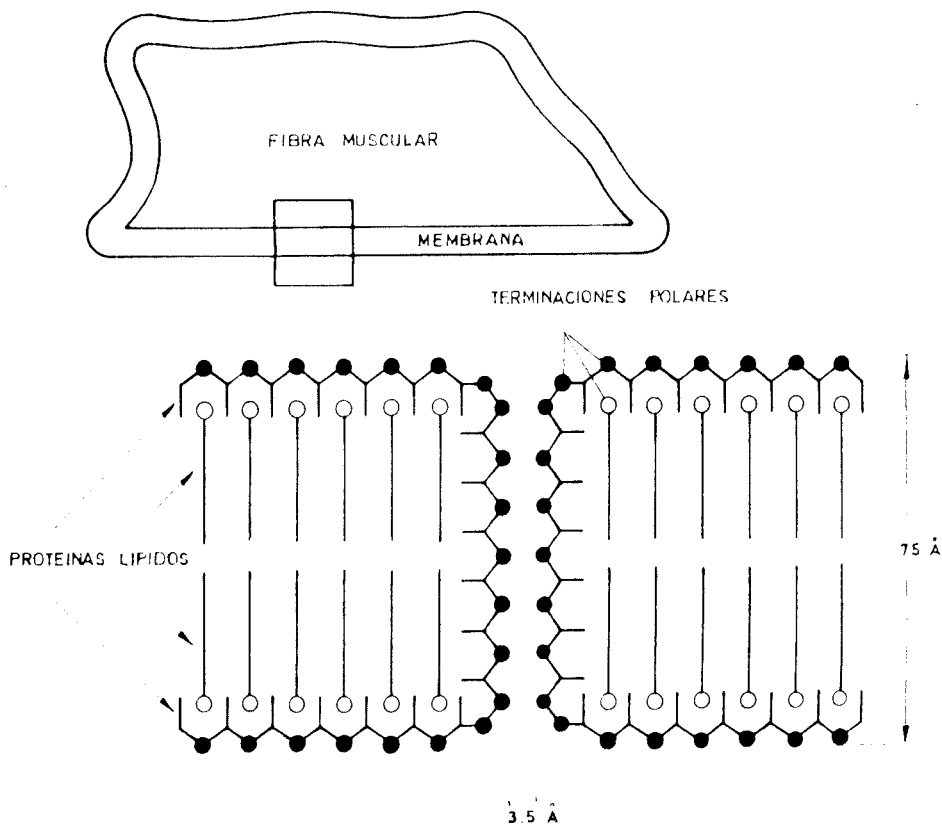


Figura 10

tudia al microscopio electrónico aparece formada por tres capas, cada una con un espesor de 25 angstroms.

En los últimos años se ha descubierto la existencia de poros en la membrana celular. Se calcula que el radio de estos poros es de alrededor de 3,5 angstroms. Los iones de menor tamaño, como el K, cuyo radio efectivo es de 2,2 angstroms, pueden pasar por los poros de la membrana. El poro está formado solamente por la capa proteica con los grupos polares orientados hacia la luz del mismo poro.

Con el fin de que las fibras miocár-

dicas estén unidas en un sincitio funcional, el sarcolema se modifica en las partes finales de dichas fibras, dando lugar a los llamados *discos intercalados* (figs. 6, 7 y 8), que son, pues, partes modificadas de la membrana celular superficial o sarcólema, que, al mismo tiempo que mantiene unidas a las células, permite que a su través exista un camino de baja resistencia eléctrica. Además, y a nivel de la banda Z del sarcómero y comunicando con ella a través del sistema tubular transversal del retículo sarcoplasmático, el sarcólema se invagina con el

fin de llevar la actividad eléctrica profundamente al interior de la célula. Esta zona de sarcólema invaginado constituye el sistema tubular o sistema T (fig. 8), que sirve, pues, para comunicar el sistema extracelular con el intracelular⁴⁰ y lleva, por lo tanto, al estímulo eléctrico desde el sarcólema a través del sistema T al sistema tubular transverso del retículo sarcoplasmático y de allí a las vesículas sarcoplasmáticas, para liberar el calcio con lo que se convertirá la miosina aislada en actomiosina contractil (vide infra).

Hemos de insistir en que tanto los discos intercalados como el sistema T son extensiones especializadas del sarcólema.

En el interior de la célula y rodeando la "máquina contractil" tenemos el *retículo sarcoplasmático* (fig. 8), un sistema de finos tubitos que se unen al sarcólema y al sistema T en unas terminales o uniones especializadas. Hay, en realidad, dos tipos distintos de tubitos; unos que se disponen perpendicularmente al eje mayor de la célula a nivel de la banda Z y que conecta con los poros de la membrana celular a través del sistema T —sistema tubular transverso o porción transversa del retículo sarcoplasmático—, y otros que corren paralelos a dicho eje rodeando al sarcómero en forma de malla irregular —porción longitudinal del retículo— (fig. 8). Los tubitos paralelos al eje mayor de la célula se ramifican en tubitos más pequeños que llegan hasta alcanzar los componentes de la banda A del sarcómero. Los pliegues de dichos sistemas tubu-

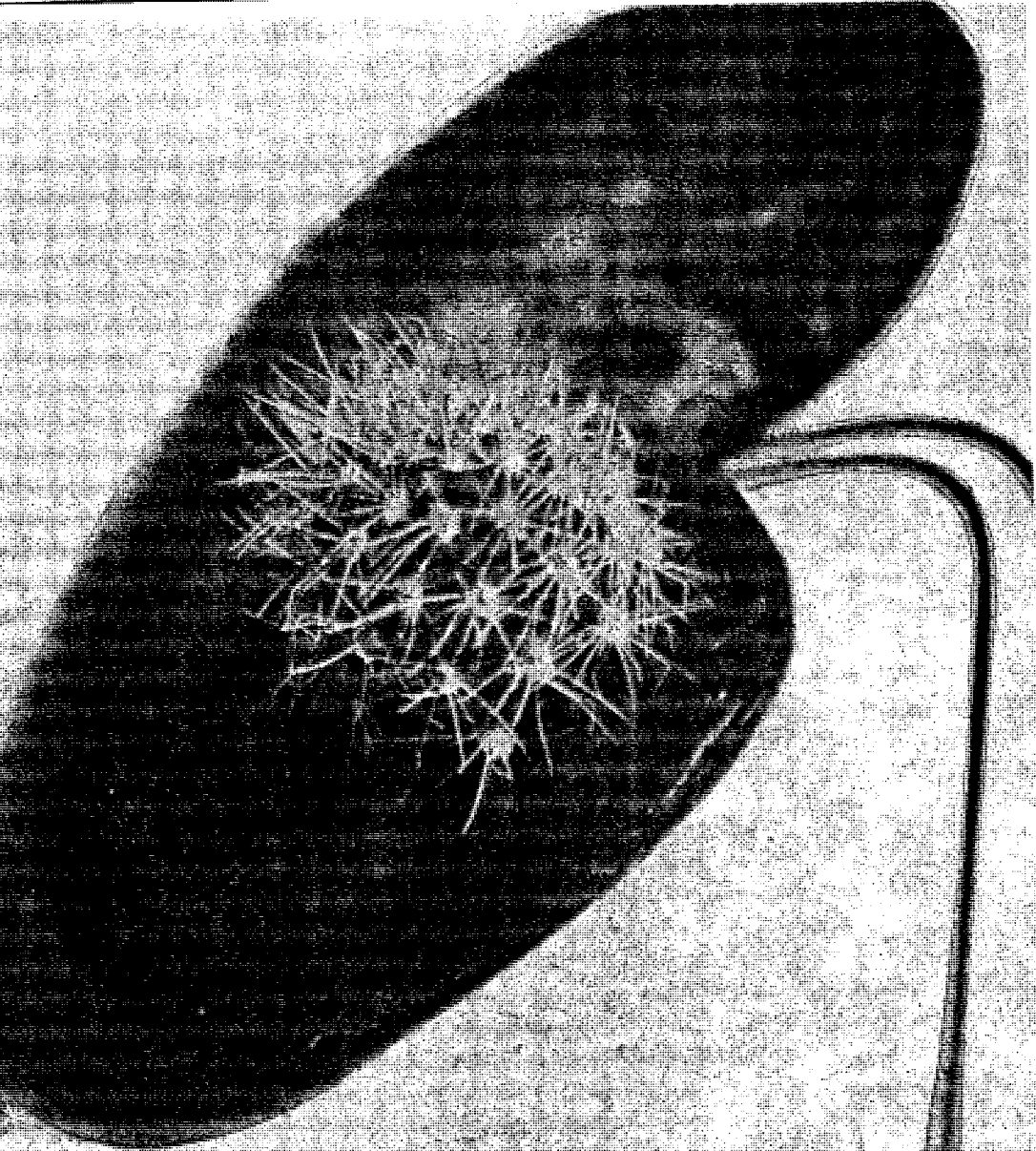
lares dan lugar a unas cavidades llamadas vesículas o cisternas.

Cuando la actividad eléctrica llega al interior de la célula, dicha electricidad condiciona la liberación de un activador, probablemente el calcio, del interior del retículo sarcoplasmático y da lugar posteriormente a la activación celular. Por el contrario, cuando el retículo sarcoplasmático reabsorbe el calcio, la máquina contractil de la célula se inactiva.

b) Vamos a hablar ahora, pues, *del aparato o máquina contractil, el sarcómero*, que constituye cerca del 50 % de la fibra miocárdica. Como podemos apreciar es un tanto por ciento relativamente bajo si lo comparamos con el tanto por ciento de proteínas contractiles que se encuentran en el músculo esquelético, en donde hasta el 80 ó 90 % de la masa total es fibra contractil. Esto se explica porque en el músculo cardíaco hay una cantidad mucho más importante de mitocondrias (figs. 1 y 5).

Al microscopio electrónico (figs. 6, 7 y 8) llama la atención en la disposición sucesiva de los sarcómeros su apariencia en bandas alternando de forma repetida de un sarcómero a otro, bandas oscuras y claras. Esto es debido a la disposición íntima de los dos grupos de complejos proteínicos, la actina, con diámetro de 50 angstroms, y la miosina, que tiene un diámetro de 100 angstroms, cuya interacción produce la fuerza de contracción.

El sarcómero termina a cada lado por unas líneas oscuras y delgadas que



URO-HUBBER

infecciones
de las

grageas

URO-HUBBER

GRAGEAS

Terapéutica específica de las infecciones urológicas

INDICACIONES

Pielitis. Pielonefritis. Cistitis. Nefritis intersticiales. Nefritis agudas exudativas. Nefritis supuradas. Antrax renal. Nefritis intersticial crónica y esclerosis intersticial. Pielitis gravídica. Pionefrosis. Perinefritis. Uretritis y uretrotrigonitis. Epididimitis. Enfermedades infecciosas del aparato uro-genital de cualquier etiología.

PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con 36 grageas, conteniendo cada una:

Eritromicina base (en forma de lauril sulfato del éster propiónico) 75 mg; Clorhidrato de tetraciclina 125 mg; Nitrofurantoína 25 mg; Metil bromuro de escopolamina 0,5 mg; Tripsina (2.500 u. N. F./mg) 5 mg; Alfaquimotripsina (1.000 u. N. F./mg) 3 mg; Excipientes c.s.

ADMINISTRACION Y DOSIS

Siempre, según criterio facultativo. Por vía oral, como dosis media, 2 grageas en los adultos, cada 6 horas. En los niños, una gragea cada 6 a 8 horas.

LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorios de Productos Biológicos y Farmacéuticos
Berlín, 38-48 - Teléf. *321 72 00 - BARCELONA-15 (España)

se llaman líneas Z (fig. 9). Estas líneas Z proporcionan puntos de inserción para los delgados filamentos de actina de los sarcómeros yuxtapuestos. No es bien conocida todavía la estructura íntima de la línea Z, pero en general se cree que tiene el aspecto de una estera de paja, en el interior de la cual se colocan los finos filamentos de actina. Hemos de insistir ahora en que hoy se sabe que la troponina está situada junto a la actina y juega un papel muy importante en la regulación de las interacciones entre la actina y la miosina.

En la parte central del sarcómero (fig. 9) existe un área más ancha y oscura, la banda A, que está compuesta por la suma de las filamentos de miosina más los de actina superpuestos, excepto en la parte más central del sarcómero, a donde no llegan los filamentos de actina y que está formada sólo por los filamentos de miosina. En esta parte central existen unos filamentos muy delgados —filamentos S—, que conectan entre sí las puntas internas de la actina. Esta parte más central formada por miosina se llama banda H y es más clara. Justo en la parte central del sarcómero y por lo tanto en el centro de la banda H, los filamentos de miosina son algo más gruesos, lo que da lugar a que el sarcómero en su parte central tenga la apariencia de una línea, llamada línea M.

Entre la línea Z y la parte más externa de la banda A hay una zona clara llamada zona I, formada por los delgados filamentos de actina hasta el

límite de su superposición con los de miosina (principio de la banda A).

Parece que últimamente se han aclarado algunos hechos que nos permitirán conocer algo mejor cómo se genera la fuerza contráctil de los miofilamentos.

A lo largo de los filamentos gruesos de miosina y a partir de una cierta distancia del punto M se extienden unas delgadas prolongaciones —sitios activos—, separadas entre sí por intervalos de 400 angstroms (fig. 9). Durante el reposo, la troponina que se encuentra a lo largo de los filamentos de actina, inhibe e impide la interacción entre estas prolongaciones de la miosina con los filamentos de actina; sin embargo, en presencia de calcio, esta inhibición cesa y se forman unos puentes entre la miosina y la actina. En este momento se activa un enzima en la parte miosínica del puente (la ATP-asa) destinada a convertir el ATP en ADP, con lo cual el puente genera fuerza y se produce un desplazamiento que acerca los filamentos de actina. Este hecho repetido a lo largo del músculo origina la contracción.

Debido a que la interacción entre actina y miosina, que es básica para la contracción cardíaca, depende del grado de superposición de los filamentos de actina y miosina, la longitud de dichos filamentos es muy importante para valorar el grado de interacción. Normalmente los filamentos gruesos de miosina son aproximadamente de 1,5 micras de longitud y los de actina de alrededor de 1 micra. Parece claro hoy en día que la longitud absoluta

de los filamentos permanece constante durante el período de reposo, sin embargo, cuando la célula es activada, se produce una interacción entre los mismos que condiciona que los filamentos delgados de actina se vean empujados hacia el centro de la banda A, con lo cual se acorta el sarcómero y se produce la contracción.

Puesto que el número de "sitios activos" o de prolongaciones de la miosina que se ponen en contacto con la actina depende naturalmente del grado de superposición, ésta es en definitiva la que determinará el grado de fuerza generado entre los dos tipos de filamentos. Estas prolongaciones de los filamentos de miosina no existen en la parte central en una distancia aproximada de 0,2 micras, por lo que en este espacio no puede haber interacción entre la actina y la miosina.

Puesto que la miosina mide 1,5 micras y ocupa la parte central del sarcómero y la actina se extiende desde la línea Z una micra en cada dirección y recordando que la interacción no es posible en 0,2 micras en el centro del sarcómero, se ha llegado a la conclusión de que la longitud óptima del sarcómero, o sea, la longitud en la que se producirá una máxima superposición entre actina y miosina y por tanto máxima fuerza de contracción, será 2,2 micras (figs. 9 y 11).

Se ha demostrado que para las longitudes en las que el músculo cardíaco ordinariamente funciona no sólo hay una relación directa entre la longitud del sarcómero y la del músculo, sino que la longitud del sarcómero en la

parte media de la pared ventricular izquierda puede correlacionarse muy bien con la presión de llenado de dicho ventrículo. Efectivamente, estudios de correlación hemodinámica y anatómica han demostrado que el límite superior de la presión de llenado para el corazón normal está entre 10 y 15 mm de mercurio y a esta presión la longitud del sarcómero es de 2,2 micras. Desde un punto de vista teleológico es perfecto el hecho de que se dé la circunstancia de que el punto máximo normal de la presión de llenado ventricular coincide exactamente con la amplitud óptima del sarcómero. A medida que el corazón se reduce el sarcómero se hace más pequeño y disminuye la presión de llenado ventricular y la fuerza generada. ,

Se ha demostrado⁴⁰⁻⁴² que la longitud de 2,2 micras es la óptima normal para el sarcómero en diástole, mientras que la longitud normal del sarcómero en sístole es de 1,9 micras. La diferencia en la longitud del sarcómero durante la sístole y la diástole explica la cantidad de sangre *bombada* por el corazón, o sea, el volumen sistólico.

En la dilatación aguda y crónica se produce un aumento en la longitud del sarcómero. En la hipertrofia del miocardio las miofibrillas aparecen más aumentadas de tamaño que de número.

Para concluir diremos que a medida que sube la curva de tensión longitud de un músculo dado, curva que se obtiene al hacer un plotting entre la longitud del sarcómero y la tensión

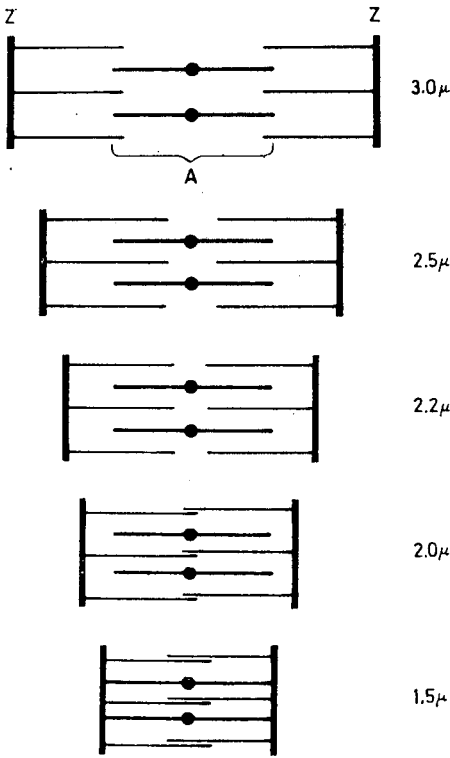


Figura 11

que produce en % de la máxima, se llega a un punto en el que al aumentar la longitud del sarcómero no va seguido de un aumento de la tensión, punto en que la curva de Starling alcanza su cúspide (fig. 12). Por lo tanto, los sarcómeros en particular y todo el corazón en general, irán alargándose más, pero el corazón, a pesar del aumento de volumen, no tendrá una eyección superior. En un intento de compensar el déficit de eyección, el corazón aún se hará mayor.

El individuo con un corazón insuficiente se caracteriza porque no puede ya actuar más en la rama ascendente de la curva de tensión longitud activa,

sino más bien cerca de su cúspide. Por lo tanto, ha perdido la capacidad de aumentar la tensión si aumenta el volumen diastólico, lo cual explica la disnea que presentan al estar echados. Efectivamente, entonces una mayor cantidad de sangre va a los pulmones aumentando el tamaño del corazón, pero como éste no es capaz de aumentar la eyección se producirá un aumento de la presión capilar pulmonar, lo que explica la disnea y los síntomas de congestión pulmonar.

c) *Por último vamos a hablar del sistema mitocondrial.* — La mitocondria es un organoide de forma variable; en general su aspecto es filamentososo o granular. Su longitud es de 15.000 angstroms aproximadamente y su diámetro de 5.000 angstroms.

La distribución de las mitocondrias en el citoplasma es uniforme, alrededor de 2 mitocondrias por sarcómero. Un número tan alto de mitocondrias se explica por la gran cantidad de energía requerida por el corazón, tanto durante la sístole (contracción) como durante la diástole (mecanismo de bomba para el sodio y el potasio). En efecto, las mitocondrias son los orgánoides en donde se forman los compuestos de alta energía (ATP).

La mitocondria (fig. 13) consta de dos membranas y dos compartimentos. La membrana exterior está probablemente relacionada con la permeabilidad del organoide. La membrana interior muestra numerosos pliegues dentro de la cavidad mitocondrial, por lo que se forman sacos de diferentes tamaños: las crestas mitocondriales.

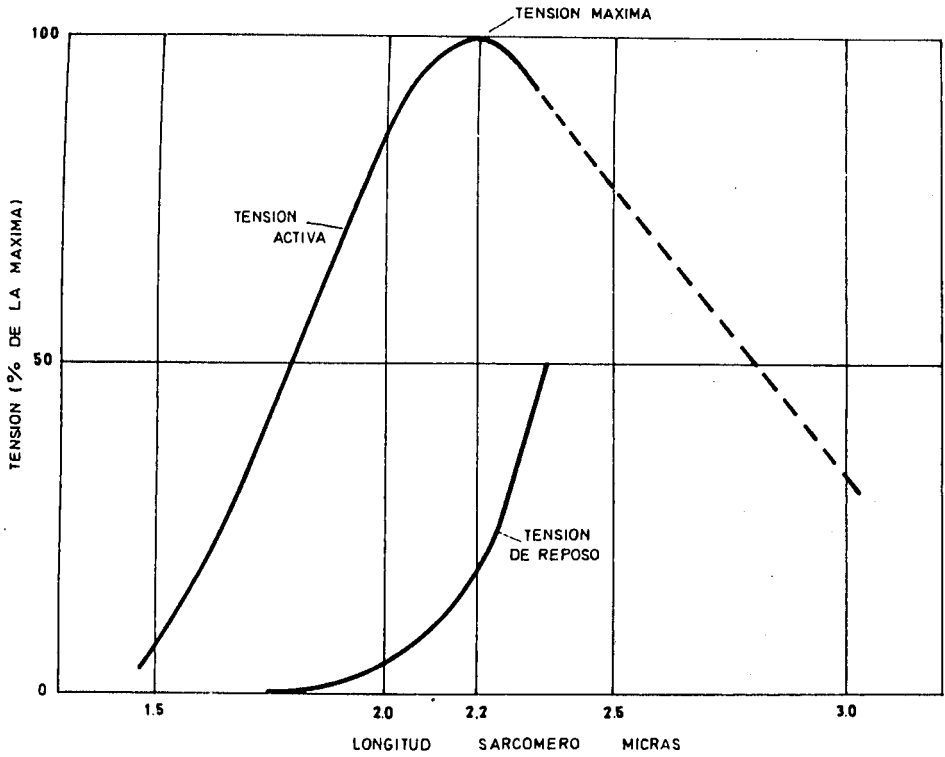


Figura 12

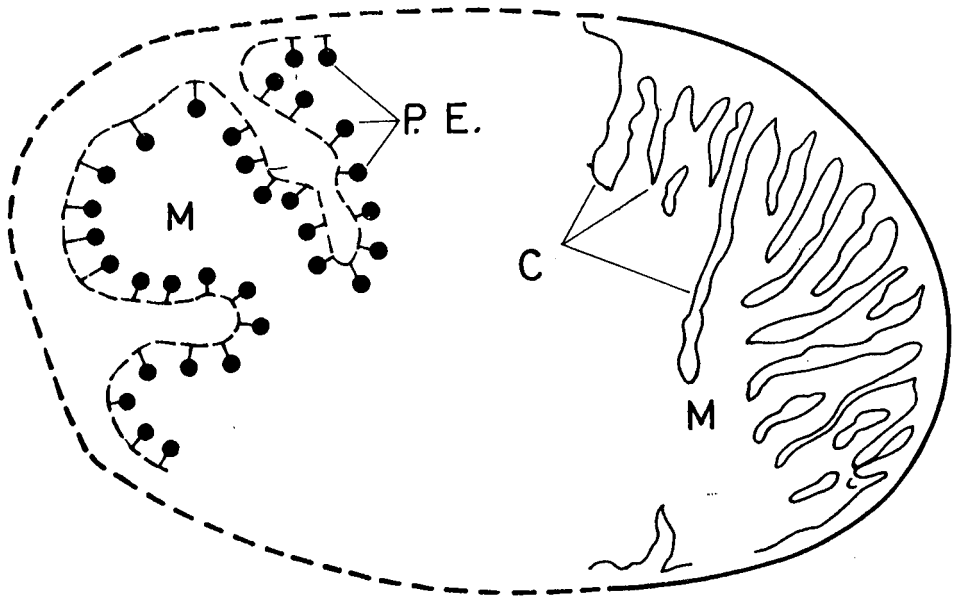


Figura 13

Entre las membranas existe una cámara con material líquido. Esta cámara se continúa hacia el interior de las crestas. La membrana interna limita una cámara interior que contiene un material relativamente denso conocido como "la matriz mitocondrial". En este material hay cationes bivalentes, particularmente Mg^{++} y Ca^{++} . Las crestas mitocondriales tabican la cámara interior, pero no llegan a romper la continuidad de la matriz dentro de la mitocondria.

Como la membrana celular, las dos membranas de la mitocondria están formadas por dos capas de moléculas lipídicas con sus grupos no polares en el centro, y dos capas externas formadas por moléculas proteicas. Los trabajos de FERNÁNDEZ MORÁN⁴³ han demostrado que la superficie de ambas membranas está salpicada por miles de partículas, tanto en la superficie exterior de la membrana superficial como en la superficie interior de la membrana interna. Estas partículas son conocidas como "Partículas elementales" o "unidades elementales" de FERNÁNDEZ MORÁN.⁴³ Se trata de estructuras elementales en donde se llevan a cabo las actividades químicas más importantes de la mitocondria, esto es, la fosforilización oxidativa. El líquido contenido entre las dos membranas abastece de enzimas el proceso de fosforilización.

Conviene señalar que las unidades elementales mitocondriales tienen tres funciones principales:

1. Llevan a cabo las reacciones de oxidación que proporcionan electro-

nes (ciclo de Krebs) al proceso de fosforilización oxidativa.

2. Transfieren electrones a lo largo de una cadena de compuestos químicos que sintetizan ATP (fosforilización oxidativa).

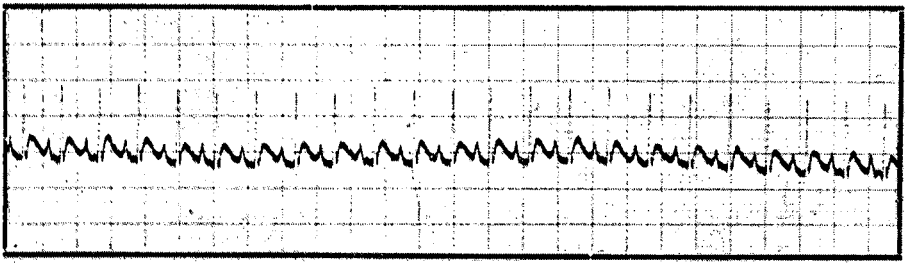
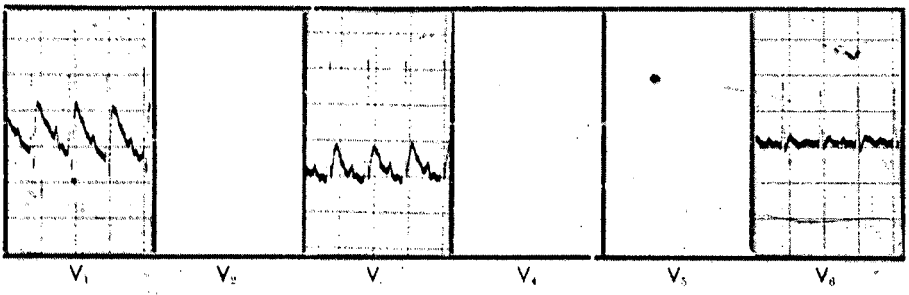
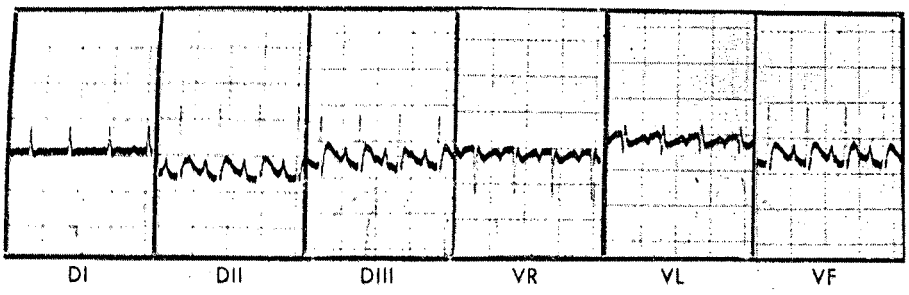
3. Reacciones de síntesis dependientes del ATP.

La lesión metabólica más precoz y más importante de las mitocondrias es la falta de acoplamiento oxidación-fosforilización.

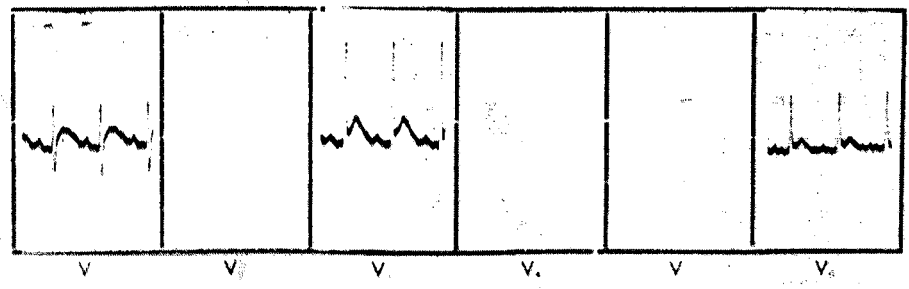
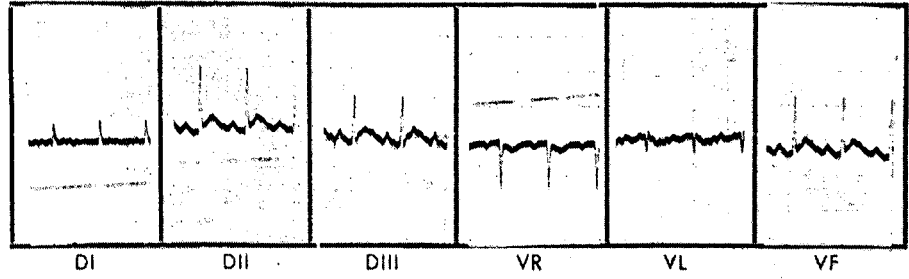
Otros organoides. — Dentro de las células hay otros organoides importantes que no serán discutidos aquí. Ellos incluyen los ribosomas y los lisosomas, el aparato de Golgi y el retículo sarcoplasmático al que ya nos hemos referido.

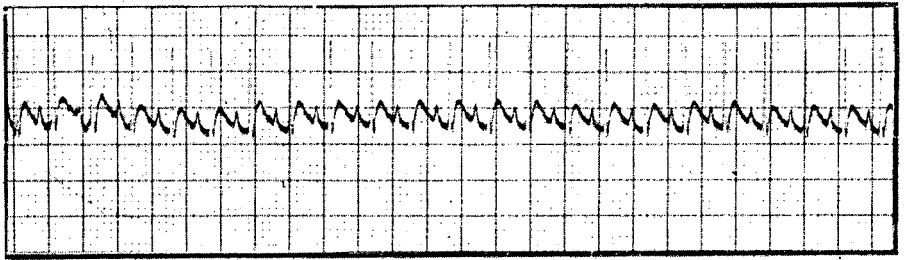
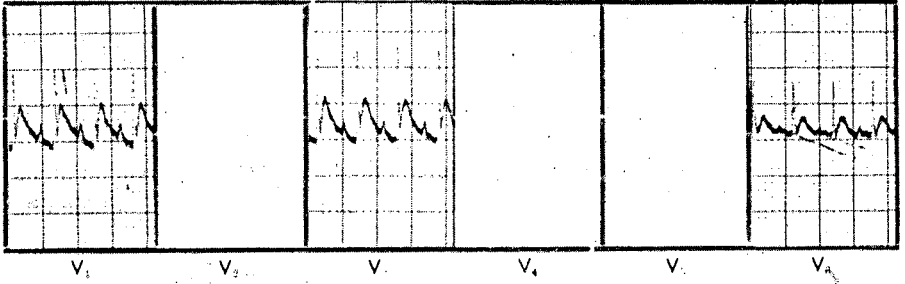
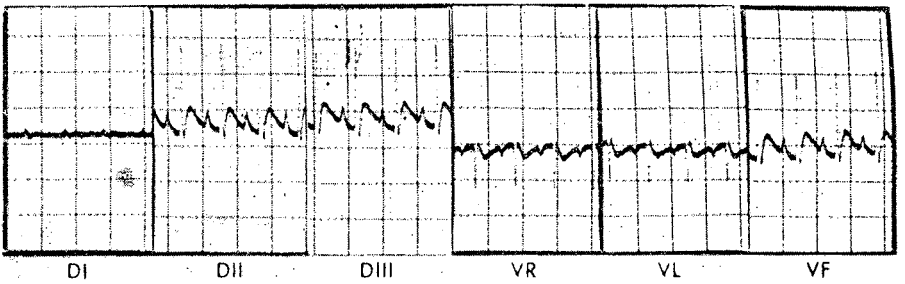
Los cromosomas ricos en ácido desoxiribonucleico (DNA) dan la información necesaria para la síntesis proteica a través de su acción reguladora. El ácido ribonucleico (RNA) lleva el mensaje a nivel ribosómico para que los aminoácidos se distribuyan en sucesión correcta durante la proteinogénesis. Los lisosomas contienen enzimas hidrolíticos cuya función es la ingestión intracelular de sustancias diferentes a la autólisis postmortem cuando la célula se destruye.

Todos estos compuestos se encuentran en la llamada matriz citoplasmática de las células. La matriz citoplasmática es la parte más importante de la célula y constituye el verdadero medio interno. Su estudio detallado escapa a las pretensiones de esta revisión, aunque conviene hacer énfasis de que

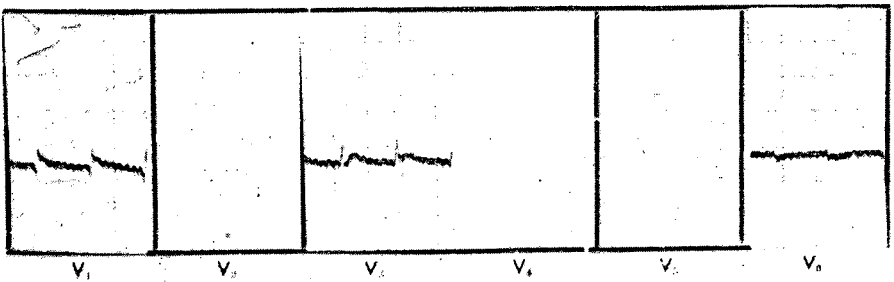
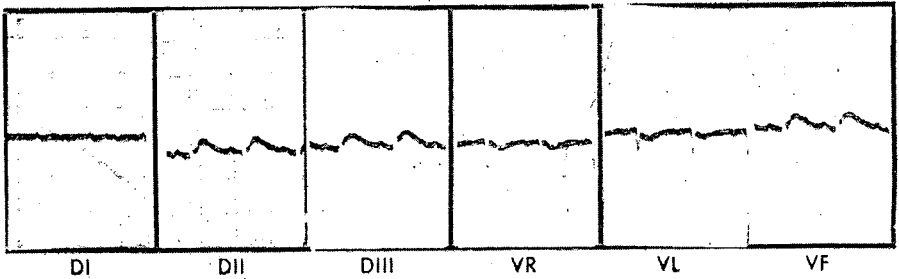


E.C.G. DESP. INTOX. SUBAGUDA.





E.C.G. DESP. INTOX. SOBAGUDA.



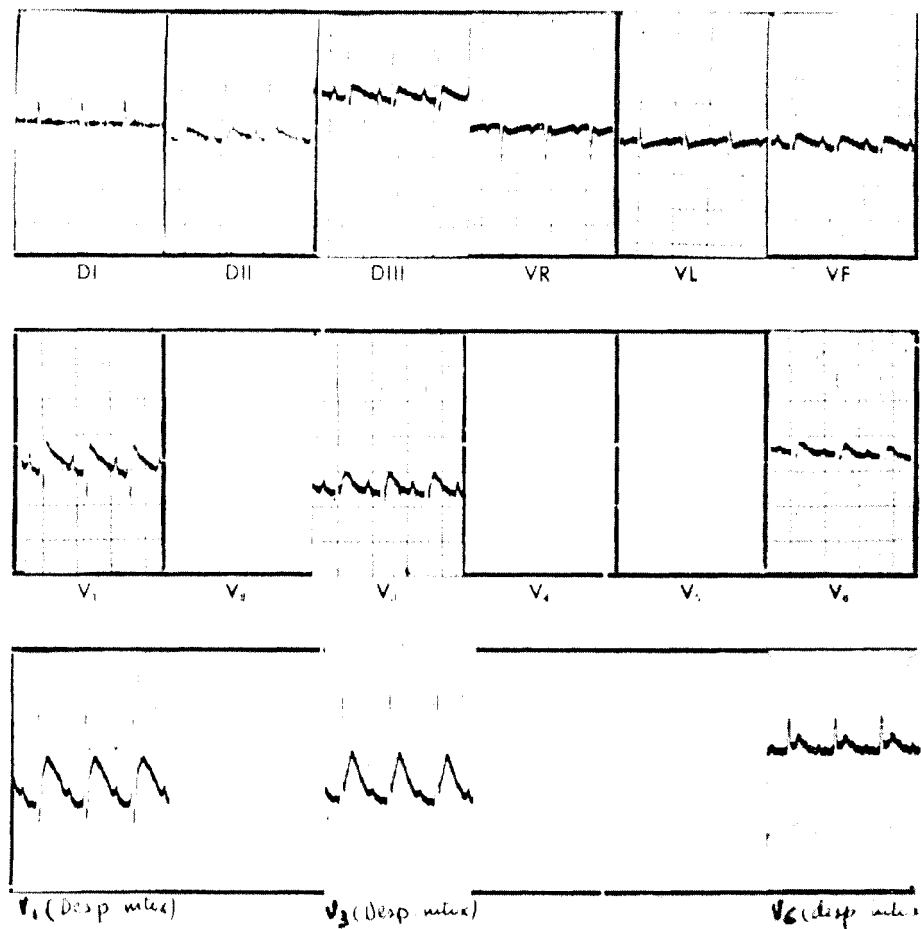


Figura 16

en dicho medio se encuentran los enzimas solubles de la glicolisis anaerobia de la que ya hemos hablado.

ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma normal de la rata presenta ciertas diferencias con respecto al electrocardiograma humano. Fundamentalmente son las siguientes (figs. 14-16):

1. Frecuencia mucho más elevada (alrededor de 8 veces más), lo que nos da una frecuencia por minuto cercana a los 500 latidos.⁴⁴⁻⁴⁵

2. El enfriamiento corporal produce modificación importante de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y morfología de las ondas (aumento de la amplitud).

3. La hipoxia produce bradicardia, alternancia eléctrica e incluso bloqueo a.v., pero no da lugar a la inversión

de onda T,⁴⁴ probablemente debido a que en el diminuto corazón de la rata la anoxia es uniforme y no da oportunidad a que se invierta la onda T, al no modificarse la secuencia de repolarización.

4. Presencia de QT corto en relación a la sístole mecánica, con T que simula a veces una muesca del QRS debido a la falta de segmento ST. Este hecho sólo se ha encontrado en tres especies de mamíferos (canguro, erizo y rata).⁴⁴⁻⁴⁷

5. Presencia de una pequeña onda positiva después de la onda T, habiéndose demostrado que se debe a la onda de repolarización auricular (Ta).⁴⁸

MATERIAL Y METODO

Desde el punto de vista farmacológico partimos de un grupo de 110 animales hembras de raza Swis, de unos 2-3 meses de vida y peso comprendido entre 130 y 150 g distribuidos en jaulas de 10 animales, a los que se ha dividido en dos lotes, uno se ha sometido a una intoxicación durante 5 meses (intoxicación crónica) y el otro lote a una intoxicación más corta, durante sólo dos meses (intoxicación subaguda).

Se procedió a la intoxicación siguiendo la técnica de ROGERS y colaboradores⁴⁹⁻⁵¹ con las modificaciones que a continuación detallamos. Administramos la solución de alcohol con la bebida en una única botella, colocada de forma que el animal tenga que incorporarse para poder beber (figuras 17 y 18), con el fin de que no se

produzcan falsos vaciamientos por roce de la boquilla con el lomo del animal o con las virutas de la jaula.

Se ha realizado a 5 animales de cada jaula de ambos lotes, al comienzo y final de la experiencia, electrocardiograma con un aparato Fukuda de 1 canal, recogiendo las derivaciones I, II, III, aVR, aVL, aVI y precordiales V1, V3 y V6, a una velocidad de 25 mm y con una sensibilidad de 1 millivolt.

Hemos tabulado ritmo, frecuencia, PR, QT, ejes de P, Qrs y T, en el plano frontal, características de la T y voltaje, onda TA, y todo ello en el electrocardiograma control y después de la intoxicación. No hemos tabulado trastornos del ritmo, hipertrofias ni trastornos de la conducción, por no presentarlos ningún caso. A los mismos animales se les ha practicado, antes y al final de la intoxicación, radiografía de tórax con un aparato Löntgen Emisa, S. A.

La anestesia utilizada para obtener estos parámetros ha sido el pentobarbital Na a dosis de 5 mg/kg y la temperatura ambiente se ha mantenido por climatización entre 22° y 24° C.

Vamos a describir a continuación las características de la intoxicación crónica y subaguda.

Intoxicación crónica

Se llevó a cabo con 50 animales a los que se intoxicó con una solución de agua y alcohol al 25 %; se les alimentó normalmente con comida Pam-lab[®], cuya composición es la siguiente

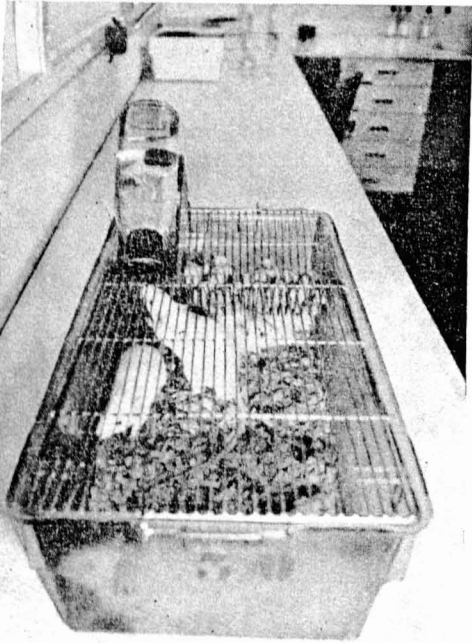


Figura 17

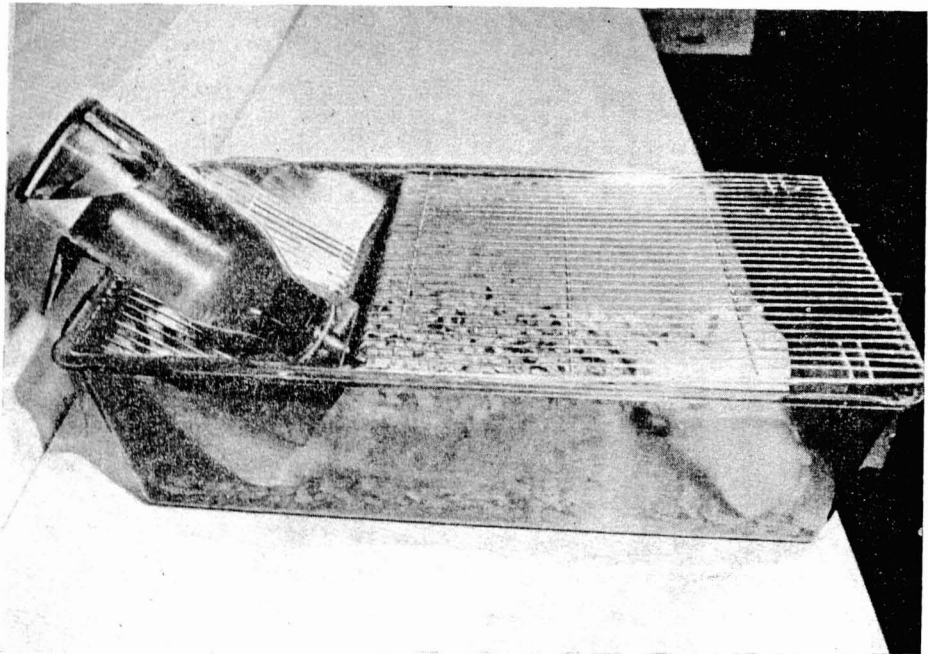


Figura 18

te: proteínas, 20,9 %; grasas, 4,1 %; fibra, 4,5 %; minerales, 6 %, y humedad, 9,7 %.

Se llevó durante la experiencia control promedio de consumo de bebida rata/día (fig. 19) y control semanal de peso (figs. 20 y 21).

Los animales de este grupo han estado sometidos a la intoxicación durante 5 meses, al término de los cuales se les ha sacrificado previa nueva toma de un electrocardiograma y radiografía a los mismos animales a los que se habían tomado estos parámetros al inicio de la experiencia.

Una vez sacrificados los animales (vide infra) se han extraído muestras

de sangre para determinar transcetolasa y metales; asimismo se han tomado muestras de músculo intercostal, corazón, hígado y músculo esquelético (cinturón escapular) para su análisis anatomopatológico.

El tiempo de intoxicación de 5 meses ya es considerable teniendo en cuenta que la vida media de una rata es de unos dos años.

Intoxicación subaguda

Los animales de que dispusimos para este tipo de intoxicación fueron divididos en dos grupos de 30 ratas cada uno. Un grupo ha sido sometido a la intoxicación y el otro grupo se

CONTROL DE BEBIDA

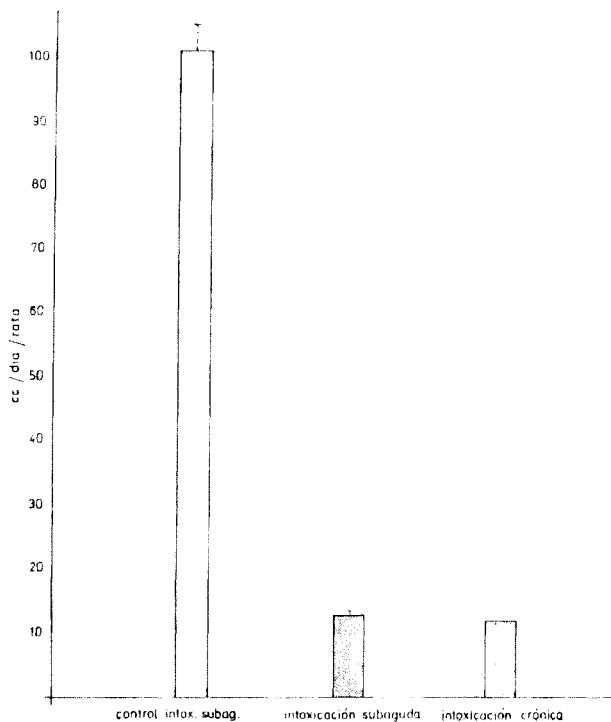


Figura 19

CONTROL DE PESOS INTOXICACION ALCOHOLICA SUBAGUDA

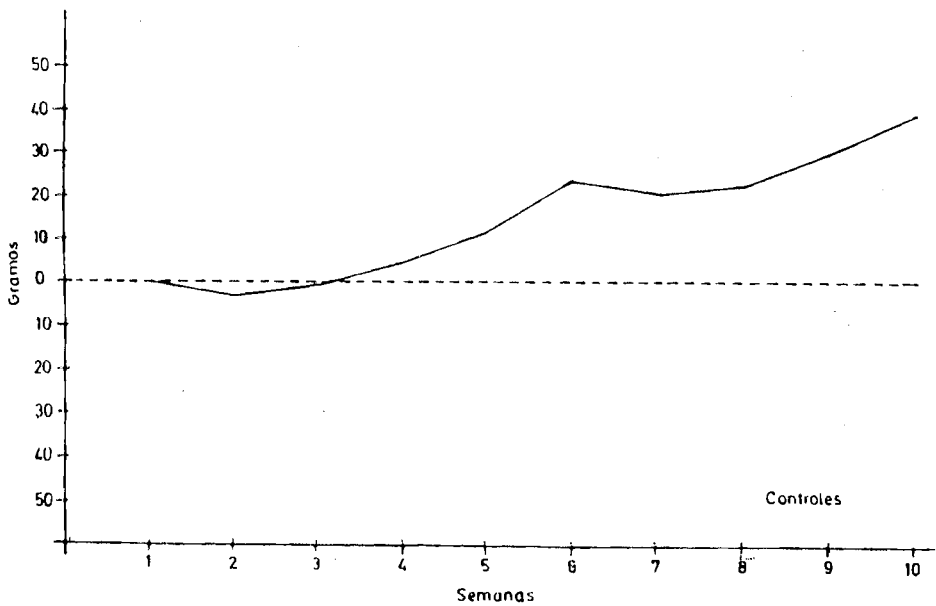
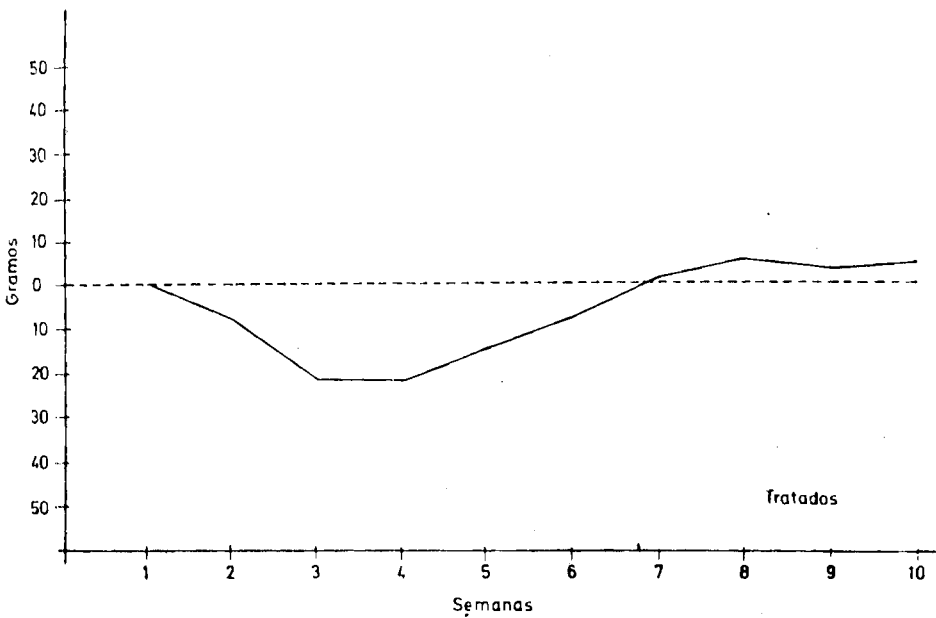


Figura 20

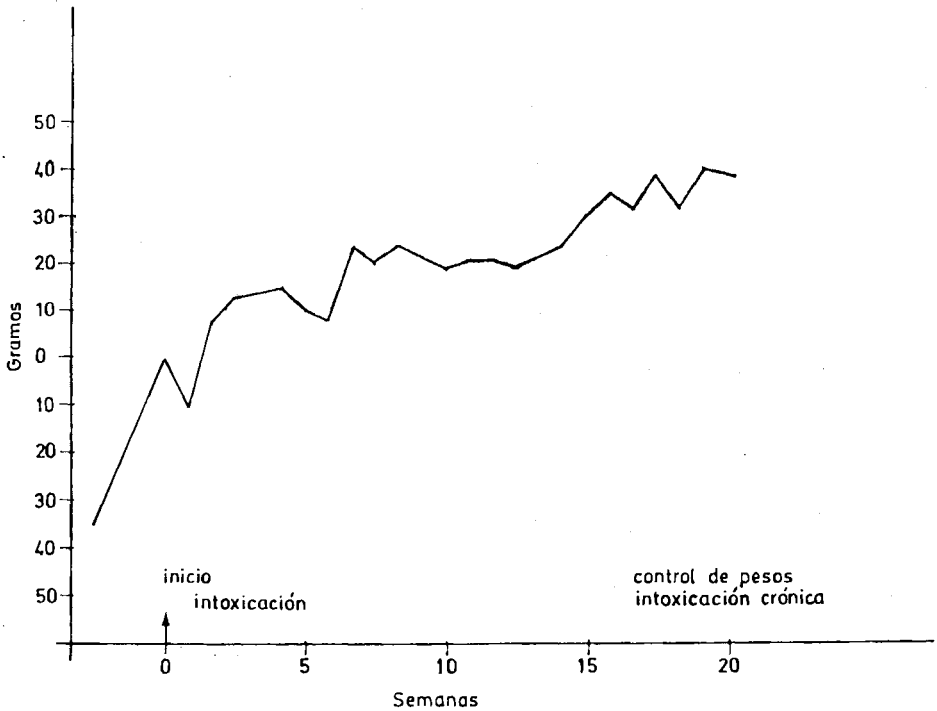


Figura 21

ha utilizado como control. Aquí la intoxicación ha sido más corta (dos meses), pero acompañada de ayuno, al que han sido sometidos por igual los dos grupos y, para evitar muertes por desnutrición, en lugar de solución de agua y alcohol, se administró solución glucosada al 5 % y alcohol, de manera que el régimen al que estaban sometidos los dos grupos era el siguiente:

1.º *Grupo control.* — Bebida a base de solución glucosada al 5 % y ayuno, de manera que comían 3 días consecutivos a la semana, ayunando el resto.

2.º *Grupo de tratadas.* — Bebida a base de una solución de glucosa al 5 % y alcohol al 25 %, y comida 3

días por semana, ayunando el resto. Esto se ha realizado con el fin de poder comparar las alteraciones provocadas por el ayuno aislado, y el ayuno más alcohol.

La comida ha sido Pamlab^R, cuya composición ha sido anteriormente descrita.

Al cabo de dos meses de intoxicación se ha sacrificado a los animales de la forma que describiremos y se les ha practicado los mismos análisis y estudios anatomopatológicos que al grupo de intoxicación crónica.

Desde el punto de vista anatomopatológico hemos estudiado un lote de 4 ratas sanas, con el fin de familiarizarnos con la ultraestructura normal, utilizando ratas de la misma raza,

sexo y edad que las expuestas a intoxicación.

El estudio ultraestructural lo hemos realizado en 4 lotes distintos de animales. El primer lote está formado, como ya hemos dicho, por 4 ratas sanas, el segundo por 8 ratas con dieta hipoproteica y suplemento de glucosa, el tercero por 8 ratas con las mismas condiciones que el segundo, pero habiendo bebido alcohol "ad libitum" por un período de tiempo de 2 meses, y el cuarto está formado por 4 ratas que han tenido alimentación normal y han ingerido alcohol "ad libitum" por 5 meses.

Se sacrificó a los animales practicándoles una toracotomía media y se procedió a la evisceración del corazón. Fragmentos de ventrículo izquierdo en zona cercana a la punta, y miocardio auricular, fueron fijados inmediatamente con glutaraldehído al 40 % en tampón fosfato (Ph = 7,4), durante dos horas. Lo mismo se realizó con un fragmento de músculo esquelético de cintura escapular e intercostal.

Los fragmentos tisulares fueron cortados en bloques de 1 a 2 mm³ y almacenados en tampón fosfato - sacarosa a 4º C. Se procedió a la postfijación en tetróxido de osmio al 1 % en tampón fosfato - sacarosa durante dos horas; después de lavados con tampón fosfato - sacarosa se sometieron a la deshidratación con acetona e inclusión en *Araldit*. Los cortes se han obtenido con un ultramicrotomo Reichert OM3. Los cortes, montados sobre rejillas, se sometieron a la acción del acetato de uranilo y posteriormen-

te al citrato de plomo, según REINOLDS. Las observaciones se han realizado con un microscopio electrónico Hitache HV-12 a un voltaje de aceleración de 75 kilovoltios.

Además, muestras de miocardio auricular y ventricular, músculos de la cintura escapular, intercostales e hígado en todas las ratas estudiadas fueron fijadas en formol calcio e incluidas en parafina y teñidas por hematoxilina eosina.

Una vez realizada la toracotomía media y con aguja estéril se procedió a la extracción total de la sangre del animal, consiguiendo generalmente alrededor de 5 c. c., que se colocaban a partes iguales en dos tubos estériles preparados y procediéndose a su inmediato traslado para la realización, por una parte, de la medición de los metales pesados y, por otra, del enzima transcetolasa y del efecto T.P.P. Previamente habíamos estudiado los valores normales de dichos parámetros en dos lotes de ratas sanas no intoxicadas.

La medición de los metales pesados se realizó con la técnica de espectrofotometría de absorción atómica, la cual se fundamenta en la teoría de Kirchoff sobre la absorción espectral, que podemos resumir en la regla siguiente: "Un cuerpo sometido a ciertas condiciones de excitación emite unas radiaciones que se pueden absorber en las mismas condiciones"⁵²⁻⁵³

La espectrofotometría de absorción atómica, representa bien una aplicación de esta teoría, ya que el vapor atómico cuando se encuentra, por

ejemplo, en una llama, emite y absorbe las mismas radiaciones. La especificidad de las medidas obtenidas por esta técnica derivan asimismo de la regla de Kirchoff: en efecto, si la luz incidente es perfectamente monocromática y corresponde exactamente a la longitud de onda susceptible de ser emitida o absorbida por el cuerpo que se va a dosificar, su absorción será debida exclusivamente a este cuerpo.

El modelo instrumental que hemos utilizado para efectuar las determinaciones de calcio, magnesio, cobre y zinc es un Perkin - Elmer 290 B, y las lámparas usadas son igualmente Perkin - Elmer de cátodo vacía. Este instrumento lleva incorporado el registrador Perkin 165, con amplificador.

La medición de la actividad del enzima transcetolasa y del efecto T.P.P. se realizó con la técnica de Myron Brin, que se basa en la determinación de un producto coloreado al fin del período de incubación. El producto final es un fosfato de hexosa. El reactivo de color es la antrona.⁵⁴⁻⁵⁵

Reactivos. — Para la incubación: I - Tampón: Na^+ 4 mM; K^+ 115 mM; PO_4^{3-} 20 mM; Mg^{2+} 5 mM; pH =

= 7,4. II - Pirofosfato de tiamina 0,26 mM (en tampón). III - Ribosa - 5 - fosfato (47 mM). IV - Ac. tricloracético 7,5 % (P/V) aproximadamente 0,45 M.

Para la reacción coloreada. — V - Sol. patrón de glucosa (0,55 M) en tricloracético. VI - Reactivo de la antrona (Antrona 2,5 mM; tiourea 0,13 M; en SO_4H_2 aproximadamente del 66 %).

Se determina la actividad de la transcetolasa en U/ml y el efecto T.P.P. en tantos por ciento. Dicho efecto consiste en medir la diferencia de la actividad enzimática entre el tubo problema y un tubo que contenga exceso de pirofosfato de tiamina.

Los valores normales de la actividad de la transcetolasa son de 0,075 a 0,092 U/ml y del efecto T.P.P. cuando la diferencia de actividad es del 0 al 14 %. Cifras entre 15 y 24 % son límites carenciales y cifras del 25 % o más demuestran grave carencia de tiamina.

Se determinan simultáneamente el problema y el efecto T.P.P.

Incubación. — Pipetear en el tubo de ensayo:

	<i>Problema</i>	<i>Blanco I</i>	<i>Problema + T.P.P.</i>
Sol. problema	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Tampón (I)	0,45 ml	0,65 ml	—
Sol. de T.P.P. (II)	—	—	0,45 ml
Mezclar, dejar 30 min. a 38° C. Añadir después:			
Sol. de R-5-P (III)	0,2 ml	—	0,2 ml
Mezclar. Incubar 60 min. a 38° C. Detener la reacción con:			
Sol. Ac. tricloracético	6,0 ml	6,0 ml	6,0 ml
Agitar. Filtrar. Se trabaja a continuación sobre el filtrado.			

Color. — Se prepara además un blanco con tricloracético frente al cual se efectúa la medición.

Pipetear en tubos de ensayo:

	<i>Problema + T.P.P. y blanco 1</i>	<i>Problema patrón</i>	<i>Blanco 2</i>
Filtrado	1,0 ml	—	—
Sol. patrón de glucosa	—	1,0 ml	—
Ac. tricloracético	—	—	1,0 ml
Reactivo antrona	10,0 ml	10,0 ml	10,0 ml

Sumergir los tubos 10 min. en agua hirviendo. Enfriar 5 min. con agua fría. Dejar 20 min. a la oscuridad.

Lectura. — A 620 ml frente a blanco 2.

Cálculos:

$$\text{Actividad} = 0,238 \frac{\Delta E \text{ Problema}}{\Delta E \text{ Patrón}} \cdot C. \text{ Patrón} = U / \text{ml.}$$

$$\text{Efecto T.P.P.} = \frac{\text{Problema} + \text{T.P.P} - \text{Problema}}{\text{Problema}} \cdot 100$$

RESULTADOS

Farmacología

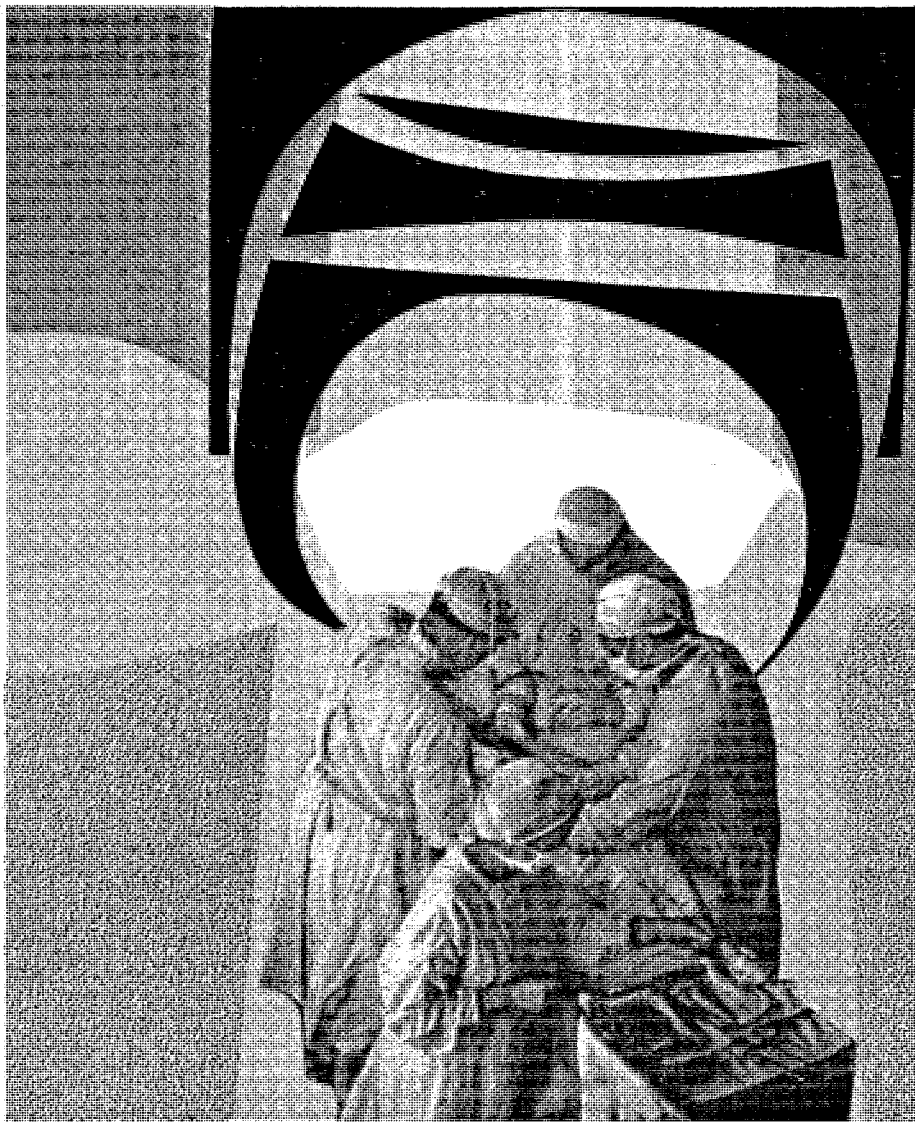
A lo largo de las experiencias se ha ido midiendo el volumen de bebida consumido por los animales y sacado el promedio de ingestión de una rata en un día, tal como está expresado en la figura 19. El resultado del control semanal de peso del que han sido objeto se ve en las figuras 20 y 21. Dichas gráficas están confeccionadas por incrementos de peso producidos a partir del inicio de la intoxicación en que consideramos peso cero.

Radiología

No parece que existan variaciones de la silueta cardíaca durante la intoxicación, aunque la estimación exacta del contorno de la silueta cardíaca, debido a la poca densidad a Rayos X del corazón de la rata y a problemas técnicos, ha sido generalmente difícil.

Electrocardiografía

Hemos estudiado 12 casos del lote de intoxicación subaguda (tabla II), 12 del lote control con ayuno más glucosa sólo (tabla I), y 9 casos del lote de intoxicación crónica (tabla III).



F. Ferreras

En los días precedentes a la operación...

Gameval Vigorizador
Desintoxicante celular
predispone a soportar mejor el trauma operatorio

Proporciona bienestar orgánico integral

ENVASE CON SEIS AMPOLLAS LIOFILIZADAS Y SEIS DE DISOLVENTE: 562 PTAS.
ENVASE CON TRES AMPOLLAS LIOFILIZADAS Y TRES DE DISOLVENTE: 330 PTAS.

ALTER, S.A. DE PRODUCTOS QUIMICO-FARMACEUTICOS

ESSAVENON®

GEL

Acción terapéutica local sin efecto general
y directo sobre la
coagulación y sobre la circulación



Indicaciones

Alteraciones de la circulación venosa, varices, piernas dolorosas y cansadas, calambres, tromboflebitis superficial, etc. Hematomas y edemas después de contusiones y accidentes deportivos. Perniosis.

Presentación

Tubo de 40 g.

Composición

40 g. de Essavenon® Gel contienen:
Escina 400 mg.
Heparina sódica 4.000 U.I.
Sustancia EPL 400 mg.

TABLA I

Control de intoxicación subaguda (glucosa + ayuno)

	Ritmo	Frec.	PR	QT	AP	AQRS	AT	T	Voltaje	Ta
1DII Antes	S	500	4	6	90	80	90	=	=	sí
145 Despúes	S									no
113D An.	S	550	4	6	90	90	90	=	=	no
145 Desp.	S	+	+	+	+	+	+	=	=	—
1D An.	S	480	4	6	90	60	70			no
145 Desp.	S	200	4	6	90	+ 70	90	↓	↓	no
B An.	S	500	4	6	90	+ 70	90			no
145 Desp.	S	400	4	6	90	80	90	↓	↓	no
B An.	S	500	4	6	90	80	70			sí
166 Desp.	S	480	4	6				↓	↓	sí
1D An.	S	500	4	6	90	80	70			sí
166 Desp.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
II An.	S	500	5	6	70	70	60			sí
166 Desp.	S	500	5	6	70	70	60	↓	↓	no
1DII An.	S	420	4	6	100	100	90			sí
166 Desp.	S	400	4	6	90	60	90	=	=	sí
B An.	S	500	4	6	90	70	90			sí
184 Desp.	S	550	4	6	90	80	90	↓	↓	sí
II An.	S	480	4	6	90	40	90			sí
184 Desp.	S	500	4	6	90	40	90	=	=	sí
1DII An.	S	500	4	6	90	70	70			sí
184 Desp.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
1D An.	S	500	4	6	90	70	70	+	+	sí
184 Desp.										

+ Casos que fallecieron con la anestesia.

TABLA II

Intoxicación subaguda (glucosa + ayuno + alcohol)

	Ritmo	Frec.	PR	QT	AP	AQRS	AT	T	Voltaje	Ta
B Antes	S	520	4	6	+ 90	+ 70	+ 90	=	=	sí
167 Después	S	480	4	6	+ 90	+ 70	+ 90	=	=	no
1D An.	S	500	4	6	+ 90	+ 80	+ 90	=	=	sí
167 Desp.	S	240	3	6	+ 90	+ 80	+ 90	=	=	no
II An.	S	480	4	5	+ 90	+ 70	+ 90	↓	↓	no
167 Desp.	S	440	4	5	+ 90	+ 80	+ 90	↓	↓	no
1D1I An.	S	480	5	5	+ 90	+ 30	+ 90	=	=	sí
167 Desp.	+	+	+	+	+	+	+	=	=	—
B An.	S	500	4	5	+ 90	+ 80	+ 90	=	=	sí
185 Desp.	S	400	4	5	+ 90	+ 70	+ 90	=	=	sí
1D An.	S	500	4	5	+ 90	+ 70	+ 90	↓	↓	sí
185 Desp.	S	440	5	6	+ 90	+ 70	+ 90	↓	↓	sí
1D1I An.	S	520	4	6	+ 90	+ 70	+ 80	=	=	sí
185 Desp.	S	440	4	6	+ 90	+ 70	+ 80	=	=	sí
2D An.	S	500	4	6	+ 70	+ 70	+ 70	↓	↓	sí
185 Desp.	S	420	4	6	+ 90	+ 80	+ 90	↓	↓	no
1D1I An.	S	500	4	6	+ 90	+ 80	+ 90	↓	↓	no
148 Desp.	S	400	3	6	+ 90	+ 90	+ 90	↓	↓	no
II An.	S	500	5	6	+ 90	+ 90	+ 90	↓	↓	no
148 Desp.	S	400	5	6	+ 90	+ 90	+ 90	↓	↓	no
1D An.	S	490	4	6	+ 90	+ 80	+ 90	↓	↓	no
148 Desp.	S	400	4	6	+ 90	+ 80	+ 90	↓	↓	no
B An.	S	500	4	6	+ 90	+ 80	+ 90	=	=	sí
148 Desp.	+	+	+	+	+	+	+	=	=	—

TABLA III

Intoxicación crónica

	Rit.	Frec.	PR	QT	AP	AQRS	AT	P	QRS	T	Volt.	Ta
1D Antes	S	480	5	6	+ 90	+ 70	+ 90			=	=	no
40 Después	S	420	5	6	+ 90	+ 70	+ 70					no
B An.	S	480	4	4	+ 90	+ 70	+ 90					no
40 Desp.	S	420	5	6	+ 90	+ 70	+ 70			↑	=	no
1I An.	S	420	5	5	+ 90	+ 70	+ 70					sí
40 Desp.	S	420	5	5	+ 90	+ 60	+ 70			=	=	sí
1DII An.	S	480	4	4	+ 90	+ 70	+ 90					no
40 Desp.	S	500	3	4	+ 90	+ 70	+ 80			=	=	sí
B An.	S	500	4	5	+ 90	+ 70	+ 90					sí
39 Desp.	S	500	4	5	+ 90	+ 70	+ 90			=	=	no
1DII An.	S	420	4	5	+ 90	+ 70	+ 70					sí
39 Desp.	S	420	4	5	+ 90	+ 30	+ 90			=	=	
1D An.	S	420	4	5	+ 90	+ 70	+ 70					sí
39 Desp.	S	420	4	6	+ 90	+ 70	+ 90			↓	↓	no
1I An.	S	500	5	5	+ 90	+ 70	+ 90					sí
39 Desp.	S	400	5	6	+ 90	+ 80	+ 90			↑	↑	sí
2D An.	S	420	5	6	+ 90	+ 70	+ 90					sí
39 Desp.	S	400	5	6	+ 90	+ 70	+ 90			↑	↑	no

La medición de la actividad de la transcetolasa y del efecto T.P.P. se obtuvo en 11 ratas sanas (tabla IV), en 22 casos de la intoxicación subaguda (tabla VI) y en 14 controles de la intoxicación subaguda (tabla V). En las tablas siguientes podemos ver los resultados de dichas mediciones.

TABLA IV

Transcetolasa U/ml	T. P. P. %
0,079	9,0
0,084	1,5
0,074	1,0
0,075	10,0
0,084	2,8
0,085	0,0
0,080	3,1
0,085	5,3
0,075	9,0
0,075	5,9
0,076	4,7

El valor medio en la rata sana fue de 0,079 U/ml para la actividad de la transectolasa con cifras límites 0,075 y 0,085 U/ml y de 4,75 % para el efecto T.P.P. Consideramos normal el efecto T.P.P. entre 0 y 14 %, mientras que cifras entre 15 y 24 % representan límite carencial y por encima de 24 % ya significa carencia tiamínica evidente. La desviación standard fue de 0,0079 y de 0,95 respectivamente.

TABLA V
Control intoxicación subaguda

<i>Transectolasa U/ml</i>	<i>Efecto T. P. P. %</i>
0,066	13,3
0,070	6,0
0,067	13,6
0,066	17,6
0,068	10,5
0,063	11,1
0,067	10,0
0,062	
0,074	
0,067	6,6
0,072	1,0
0,062	
0,066	
0,034	22,1

El valor medio fue de 0,064 U/ml para la actividad de la transectolasa y de 11,18 % para el efecto T.P.P. La desviación standard fue de 0,012 y de 5,68 respectivamente.

TABLA VI
Intoxicación subaguda

<i>Transectolasa U/ml</i>	<i>Efecto T. P. P. %</i>
0,051	—
0,101	1,2
0,079	17,4
0,075	14,1
0,077	9,1
0,066	18,9
0,063	9,0
0,075	9,5
0,078	7,6
0,084	5,4

TABLA VI (continuación)

0,066	3,7
0,050	17,9
0,073	0,0
0,081	5,0
0,056	—
0,072	7,4
0,072	10,1
0,071	3,9
0,066	11,1
0,064	6,8
0,066	11,5
0,079	0,0
0,0684	9,046

El valor medio fue de 0,07 U/ml para la actividad de la transectolasa y de 8,50 % para el efecto T.P.P. La desviación standard fue de 0,054 y 5,3 respectivamente. En ningún caso el efecto T.P.P. demostró carencia tiamínica importante, y sólo en dos casos del grupo control de intoxicación subaguda (20 %), y en 3 casosos del grupo de intoxicación subaguda (33 %) se encontraron cifras de T.P.P. que demostraron ligera carencia tiamínica.

Por último medimos en 20 ratas del grupo control de intoxicación subaguda, y en 24 ratas del grupo de intoxicación subaguda y en 18 ratas del grupo de intoxicación crónica, los valores de magnesio, zinc, cobre y calcio. En algunos casos de todos los grupos no se pudieron medir todos los metales por falta de suero o no se pudo aprovechar la extracción por estar la sangre hemolizada. En el grupo de intoxicación crónica sólo pudimos mirar cobre y zinc. Previamente habíamos mirada los valores normales de estos metales en 29 ratas, lo que nos dio, para la rata normal, los siguientes resultados (tabla VII).

TABLA VII

Cu en γ %	Zn en γ %	Ca en mg %	Mg en mr %
114	152	8,73	2,2
69	86	10,18	1,93
96	99	10,33	2,31
94	120	7,85	1,91
114	84	10,76	2,24
89	91	8,00	2,17
69	244	10,47	2,31
61	233	11,00	2,31
94	242	10,62	2,11
99	231	9,5	2,11
73	363	10,29	2,17
105	233	10,03	2,24
126	266	10,29	2,17
73	404	10,29	2,14
84	222	13,2	1,98
68	242	9,76	2,12
126	221	8,97	1,91
241	188	9,76	2,24
136	177	10,03	2,17
220	199	10,29	2,04
231	209	10,03	2,56
131	209	9,24	2,21
94	209	8,97	2,21
	155	9,5	2,76
		9,5	2,56
		9,76	2,05
		9,9	1,93
		9,37	2,29
			1,93

El valor medio y la desviación standard para la rata sana los vemos en la tabla VIII.

TABLA VIII

	Valor medio	Desviación standard
Mg normal entre 1,91 y 2,76 mg %	2,18 mg %	0,21
Zn normal entre 84 y 363 γ %	203,24 γ %	73,4
Cu normal entre 61 y 241 γ %	113,43 γ %	50,04
Ca normal entre 7,85 y 413,2 mg %	9,87 mg %	1,06

Los resultados de dichas determinaciones biofísicas en la intoxicación subaguda y crónica y en el lote control de intoxicación subaguda, pueden verse en las tablas IX, X y XI.

TABLA IX

Intoxicación subaguda
Lote tratado (glucosa + alcohol + hambre)

Cu en γ %	Zn en γ %	Ca en mg %	Mg en mg %
90,65	172,22	8	1,90
81,40	154,78	7,2	1,74
74	190,75	8,6	1,74
62,90	147,15	7,0	2
72,15	163,50	7,6	1,70
57,35	170,04	7,7	1,78
68,45	168,95	8,8	1,86
61,05	187,48	7,0	1,64
74	174,44	—	2,36
77,70	150,92	6,2	2,24
51,80	165,60	4,5	2,64
64,75	188,16	5,0	2,18
83,25	137,20	7,2	3,32
75,85	173,46	5,5	3,56
77,70	133,28	10,6	2,12
70,30	112,70		1,92
79,55	135,24		1,78
68,45	134,26		1,62
68,45	124,46		2,30
77,70	129,36		1,98
66,60	147		2,32
81,48	169,56		2,48
83,42	140,40		2,44
67,90	124,20		2,12
M.: 72,36	153,9	7,2	2,15
D.S.: 9,01	21,9	7,7	0,504

TABLA X

Lote control de intoxicación subaguda
(glucosa + hambre)

Cu en γ %	Zn en γ %	Ca en mg %	Mg en mg %
81,40	152,60	8,5	1,76
86,95	139,52	9,5	1,76
83,25	174	8,2	1,68
90,65	162,40	7,3	1,84
90,65	127,60	7,0	2
70,30	150,80	7,4	1,66
86,95	153,12	7,7	2,12
86,95	114,84	8,0	1,60
79,55	301,60	6,7	1,64
79,55	153,12	8,6	1,84

TABLA X (Continuación)

92,50	119,48	8,0	1,76
68,45	120,64	7,8	1,84
66,60	129,36	7,9	1,98
90,65	147		1,90
83,25			1,88
103,60	172,48		1,70
81,40	137,20		2,20
83,25	156,80		1,80
92,50	137,20		1,68
M.: 84,12	152,7	7,8	1,82
D.S.: 8,8	1,82	39,87	0,19

TABLA XI
Intoxicación crónica

	<i>Cu en γ %</i>	<i>Zn en γ %</i>
	217,28	133,92
	83,42	162
	108,64	
	100,88	162
	116,40	205,20
	89,24	165,20
	100,88	114,12
	108,64	162
	143,56	160,86
	93,12	
	95,06	144,86
		144,12
Media:	114,28	152,42
D.S.:	36,05	25,79

Por lo que respecta al cobre, en ninguno de los tres lotes a estudiar (intoxicación subaguda, crónica y control de subaguda), se apreció ninguna cifra por fuera de las consideradas como normales después de las medi-

ciones realizadas en ratas sanas (ver tabla VII). Lo mismo podemos decir para el zinc. El calcio, en cambio, estuvo, en 9 casos (63 %) del grupo de intoxicación subaguda y en 6 (46 %) del grupo control de intoxicación subaguda, por debajo de las cifras normales. Por último, el magnesio se encontró bajo en 8 casos del grupo de intoxicación subaguda (33 %) y alto en 2 casos (8,25 %), mientras había 13 casos del grupo control de intoxicación subaguda (67 %) que tenían el magnesio bajo.

Desde el punto de vista anatomopatológico, en todos los casos estudiados, por lo menos, una preparación de ventrículo izquierdo y otra de músculo esquelético y, en algún caso de cada grupo, una preparación auricular.

Los resultados del estudio ultraestructural con microscopía electrónica fueron los siguientes. En el grupo de control de intoxicación subaguda los resultados fueron normales en 5 casos. En los otros 3 se apreció en las mitocondrias unas discretas alteraciones en las crestas, que daba la impresión habían perdido su alineamiento (ver tabla XII).

TABLA XII
Intoxicación subaguda control

Alteraciones	<i>Ventrículo izquierdo</i>		Dep. lípidos	<i>M. esquelético</i>
	<i>Mitocondrias</i> ↑ <i>Tamaño</i> y <i>n.º</i>	<i>Alteración</i> <i>de las</i> <i>miofibrillas</i>		
no	no	no	no	nl
no	no	no	no	nl
sí +	no	no	no	nl
sí +	no	no	no	nl
no	no	no	no	nl
sí	no	no	no	nl
no	no	no	no	nl
no	no	no	no	nl

En el grupo de intoxicación subaguda hemos estudiado 8 ratas con los siguientes resultados (tabla XIII).

TABLA XIII

Ventrículo izquierdo

<i>Alteraciones</i>	<i>Mitocondrias</i> ↑ <i>Tamaño y n.º</i>	<i>Alteración</i> <i>de las</i> <i>miofibrillas</i>	<i>Dep.</i> <i>lípidos</i>	<i>M. esquelético</i>
sí ++	no	no	+	nl
no	no	no	+	nl
no	+++	sí ++	no	nl
sí ++	+++	sí ++	no	nl
sí ++	+++	sí +++	no	nl
sí ++	+++	sí ++	+	nl
no	+++	sí ++	+	nl
no	+++	sí +++	no	nl

En el grupo de intoxicación crónica hemos estudiado 4 ratas con el siguiente resultado (tabla XIV).

TABLA XIV

Ventrículo izquierdo

<i>Alteraciones</i>	<i>Mitocondrias</i> <i>Tamaño y n.º</i>	<i>Miofibrillas</i>	<i>Dep.</i> <i>lípidos</i>	<i>M. esquelético</i>
no	+++	sí +++	no	nl
sí ++	+++	sí ++	no	nl
sí ++	+++	sí ++	+	nl
no	+++	sí ++	no	nl

COMENTARIOS

Por lo que hace referencia al aspecto farmacológico, vemos que el consumo de unos 12 a 13 cm³ de solución de alcohol al 25 % en los animales de los grupos de intoxicación subaguda y crónica, es normal si lo comparamos al agua que bebe una rata en condiciones normales. Este consumo de alcohol representa una dosis diaria de 17 g/kg por animal, lo que, ateniéndonos a lo que decíamos antes de que se puede considerar que una rata ingiere alcohol suficiente cuando consu-

me de 4 a 10 g/kg de peso y día, podemos decir que estos animales consumen una respetable cantidad de alcohol diariamente, cantidad que equivale, aproximadamente, a la ingestión por el hombre de 5 litros de una bebida que contenga un 20 % de alcohol, lo cual representa una ingestión de alcohol importante para el hombre, pero que no es infrecuente la beban los alcohólicos.⁵⁶

El gran consumo de solución glucosada en los animales del grupo control de intoxicación subaguda es debido

probablemente a un mecanismo compensador del déficit alimenticio al que están sometidos (fig. 20), déficit que, en el caso de una intoxicación subaguda, es compensado por la ingestión de alcohol.

La diferencia del consumo de bebidas entre el grupo de intoxicación subaguda y el grupo control de intoxicación subaguda se acusa también en los gráficos de peso (fig. 20), viéndose en ellos que el mayor consumo de glucosa en el grupo control impide la pérdida de peso que es marcada en el grupo intoxicado.

Para algunos autores⁵⁷⁻⁵⁸ el alcohol no puede considerarse como responsable de las alteraciones que se presentan después de una intoxicación experimental, a no ser que se dé a los animales expuestos una superdieta compensadora; llegando otros a decir que probablemente gran parte de las alteraciones hepáticas que se observaron en ratas intoxicadas por alcohol, se deben a deficiencias nutritivas.⁵⁹ Sin embargo, BURCH⁶⁰ demostró que los animales peor alimentados tenían algo menos de alteraciones ultraestructurales que los otros, por lo que parece que la malnutrición no es un factor importante en la presencia de alteraciones. Nuestra experiencia corrobora esta opinión de BURCH (vide infra).

Por lo que respecta a las alteraciones electrocardiográficas, hemos de decir que éstas fueron escasas en los dos grupos de intoxicación. La frecuencia se ententeció algo en la mayoría de casos, pero sólo en un caso del grupo control y en dos del grupo de intoxica-

ción subaguda se apreció una franca bradicardia, probablemente relacionada con la anestesia.

Lo más llamativo fue la disminución de la amplitud de la onda T y la disminución del voltaje de QRS y de P, que se apreció en 6 de los 12 casos del grupo de intoxicación subaguda (50 %); pero también se encontró en 5 de los 10 casos control de intoxicación subaguda, por lo que no puede achacarse al alcohol, sino, en todo caso, a la dieta. El hecho de que en los casos con intoxicación crónica la respuesta fue variable (ver tabla III y figura 15) va también a favor de que estas modificaciones del electrocardiograma sean inespecíficas. De hecho ya hemos dicho⁴⁴ que el electrocardiograma de la rata se modificaba fácilmente en distintas condiciones (frío, hipoxia, etc.) y, aunque en este caso podemos descartar el frío porque ya hemos dicho que el ambiente estaba climatizado, y la anestesia se aplicó siempre a la misma dosis, es posible que haya otros factores que se nos escapan e influyan sobre el electrocardiograma. Por último, la onda de repolarización auricular (Ta) no la vimos en todos los casos; concretamente y fijándonos en el electrocardiograma previo, estaba presente en 9 de 12 casos (75 %) del grupo control de intoxicación subaguda, en 9 también de los 12 casos (75 %) del grupo de intoxicación subaguda y en 6 de los 9 casos (66 %) del grupo de intoxicación crónica. Esta pequeña onda no se ve en todas las derivaciones; en nuestra experiencia se ve, sobre todo, en D2,

D3, VF, V1 y V6, y además su voltaje varía hasta el punto de que en un trazo continuo (fig. 16) no es visible más que en algunos complejos.

En una ocasión se acentuó después de la intoxicación, un bimodalismo de la onda T (fig. 16), pero en conjunto y a pesar de que encontramos modificaciones del voltaje de la T, éstas fueron inespecíficas y no creemos puedan compararse a los trastornos de repolarización que se ven en el corazón humano.

La medición de la actividad de la transcetolasa y del efecto T.P.P. demostró que no existía una carencia de tiamina importante a pesar de que los animales estaban sometidos a una dieta carencial. Pensamos que la discreta diferencia de la actividad de la transcetolasa se debió a dicha dieta y no al alcohol, pues desde el punto de vista estadístico la comparación de las cifras medias del efecto T.P.P. entre el grupo de ratas sanas con alimentación normal y el grupo de ratas sanas sometidas a dieta de hambre + glucosa, fue algo significativa ($P < 0,05$), cosa que no ocurrió al comparar las ratas sanas con las ratas sometidas a dieta de hambre + glucosa + alcohol ($P < 0,2$).

En valor del efecto T.P.P. en el grupo control de intoxicación subaguda demostró carencia tiamínica ligera en dos casos (20 %) y lo mismo se vio en 3 (33 %) del grupo de intoxicación subaguda. Estos resultados, junto a unas cifras de valor medio del T.P.P. aún más altas para el grupo control de intoxicación subaguda que para el

mismo grupo de intoxicación subaguda, nos indica que la discreta alteración del T.P.P. se debe en los dos grupos a la dieta.

Creemos, pues, que dichos resultados, nos permiten afirmar que en la patogenia de la intoxicación alcohólica no interviene como factor importante la carencia de tiamina.

Las mediciones de las cifras de cobre y zinc por absorción atómica, tanto en el grupo de intoxicación subaguda (lotes control y tratados), como crónica, han dado cifras dentro de la normalidad. Este hecho, sobre todo la falta de alteraciones del cobre, es interesante, pues en otro trabajo nuestro¹⁷ demostramos que en el alcohólico se encontró una hipercupremia en más del 50 % de los casos; la falta de incidencia parecida en la intoxicación por etanol en la rata, nos indica que probablemente este alto tanto por ciento de hipercupremias en el alcohólico era debido a que el vino estaba contaminado por cobre, quizá como consecuencia de que los viñedos son tratados con pesticidas o abonos que lo contienen. Creemos es interesante ahondar en este aspecto.

El calcio y el magnesio, que no se midieron en la intoxicación crónica por deficiencias técnicas, se encontraron bajos en un tanto por ciento elevado de casos, tanto en el grupo control de intoxicación subaguda como en el grupo de intoxicación subaguda, por lo que creemos se debe fundamentalmente a la dieta a que han estado sometidos y no al alcohol "per se".³⁸ En el paciente alcoholizado que no so-

lía presentar grandes deficiencias nutritivas, la incidencia de hipomagnesiemia que encontramos fue muy baja.¹⁷

BURCH⁶¹ ha realizado un estudio histológico y ultraestructural del miocardio de ratas que ha nestado expuestas a una intoxicación, por etanol puro a distintas concentraciones, cerveza, o vino, ingeridos como única bebida, en períodos que van de 4 a 10 semanas. Los resultados de su experimentación ponen de manifiesto que el alcohol puede producir alteraciones miocárdicas incluso en ratas adecuadamente alimentadas y encontrando, como ya hemos dicho, menos cambios en el miocardio de las ratas que realizan una dieta inadecuada (comida normal sólo una vez a la semana, bebiendo "ad libitum" vino con concentración de alcohol al 20 %). Las alteraciones más llamativas fueran desestructuración e hinchazón de las crestas mitocondriales, hinchazón del retículo sarcoplasmático, desorientación y desorganización de las miofibrillas y depósitos de lípidos, alteraciones parecidas a las que se han descrito en el hombre por ALEXANDER,²⁴ pero sin que BURCH encontrara mitocondriosis.

En realidad la discrepancia mayor en los distintos autores estriba en lo que hace referencia a las mitocondrias, pues mientras para algunos⁶¹⁻²⁵ no había modificación del número de las mitocondrias, aunque éstas estaban algo hipertrofiadas,⁶¹ BULLOCH²⁶ afirma que tanto en la miocardiopatía alcohólica como en la idiopática, el número de mitocondrias suele estar disminuido. ALEXANDER²⁴ y GROSGO-

GEAT,⁶² en cambio, encuentran que las mitocondrias estaban muy aumentadas de número (mitocondriosis), estando su ultraestructura conservada en los casos de GROSGOGEAT y alterada en los de ALEXANDER, hecho que también se vio, como hemos dicho, en el trabajo de BURCH,⁶¹ pero que no encontraron, además de GROSGOGEAT,⁶² ni BULLOCH,²⁶ ni BISHOP.²⁵

En el trabajo de GROSGOGEAT, que compara las lesiones ultraestructurales en la miocardiopatía idiopática y alcohólica, se encontraron como rasgos distintivos más característicos los siguientes: hinchazón y distensión del retículo sarcoplasmático en la alcohólica, mientras éste se encontró casi normal en la idiopática; y mitocondriosis importante con conservación ultraestructural y aumento de tamaño de de las mitocondrias en la miocardiopatía alcohólica, mientras que en los casos de miocardiopatía idiopática se encontró que había disminución del número de las mitocondrias y que éstas eran pequeñas de tamaño y presentaban alteraciones en su ultraestructura; y, por último, alta incidencia de depósitos de lípidos en la miocardiopatía alcohólica, mientras éstos eran raros en la idiopática. Esta diferencia significativa entre los dos tipos de miocardiopatía en esta serie, tiene más valor, pues aunque en el material y método de su trabajo no queda bien especificado, da la impresión de que los dos grupos de miocardiopatía estaban en insuficiencia cardíaca congestiva, o sea, estaban en el mismo período evolutivo,

Para BULLCH²⁶ en cambio, lo único que desde el punto de vista ultraestructural distingue la miocardiopatía alcohólica de la idiopática, es que en la alcohólica se aprecian frecuentemente dilataciones anormales en el retículo sarcoplasmático, cosa que no ocurre en la miocardiopatía idiopática. Sin embargo, en nuestra experiencia estas dilataciones creemos pueden ser debidas a defectos técnicos, pues las hemos encontrado en ratas sanas (fig. 2). En su trabajo, las alteraciones mitocondriales eran muy discretas en los dos grupos, aunque algo más constantes en la miocardiopatía idiopática, pero, cosa curiosa, el número de mitocondrias estaba, como ya hemos dicho, disminuido en los dos grupos.

Vamos a comentar a continuación nuestros resultados.

Las alteraciones encontradas han sido muy parecidas en los dos lotes de intoxicación, no encontrándose, en cambio, apenas alteraciones de ningún tipo en el lote control de intoxicación subaguda. Esto nos permite asegurar que las alteraciones halladas en la intoxicación subaguda se deben al alcohol y no a la dieta.

Encontramos presencia de muy franca mitocondriosis (relación mitocondrios / miofibrillas en algunas áreas de nuestras preparaciones era de 4/1, cuando la proporción normal no debe ser superior a 1/1) en 6 de los 8 casos de intoxicación subaguda (figs. 22-25) y en los 4 casos de intoxicación crónica, mientras no se apreció en ninguno de los casos control. Vimos alteraciones ultraestructurales, sobre todo dis-

rupción de las crestas y pérdida de alineamiento, en 4 casos del grupo de intoxicación subaguda y en 2 del grupo de intoxicación crónica, mientras en 3 de los 8 casos control se encontraron alteraciones parecidas aunque menos llamativas y también, en alguna ocasión, hemos visto estas alteraciones en ratas sanas con dieta normal. Esto nos induce a pensar que, por lo menos en parte, son debidas a deficiencias técnicas, probablemente como consecuencia de la fijación.

Creemos que, en cambio, la mitocondriosis es muy llamativa y consideramos que es una alteración cuya presencia es muy característica de intoxicación alcohólica por la alta incidencia con que la hemos encontrado. El hecho de que no presentaran gran desestructuración o que ésta fuera en parte debida a problemas de fijación, no disminuye su valor, pues otros autores²⁶ han encontrado también mitocondriosis importante con buena conservación de la estructura interna de las mismas. Creemos que probablemente fases más avanzadas de intoxicación pondrían de manifiesto las alteraciones intramitocondriales.

Es probable que las alteraciones metabólicas condicionen, en una primera fase, un aumento del número de mitocondrias, para más tarde alterar las mismas y quizá posteriormente producirse una disminución del número y tamaño. Este distinto comportamiento de las mitocondrias en distintos períodos evolutivos explicaría las discrepancias halladas y ya comentadas, aunque en nuestro trabajo no se vio diferencia

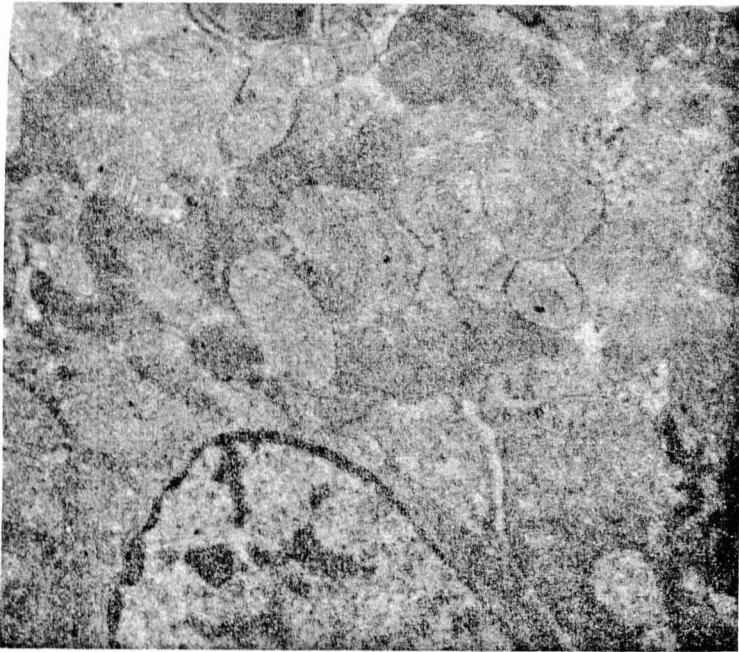


Figura 22. — Abundante mitocondriosis con conservación de las crestas y discreta compresión de los miofilamentos.

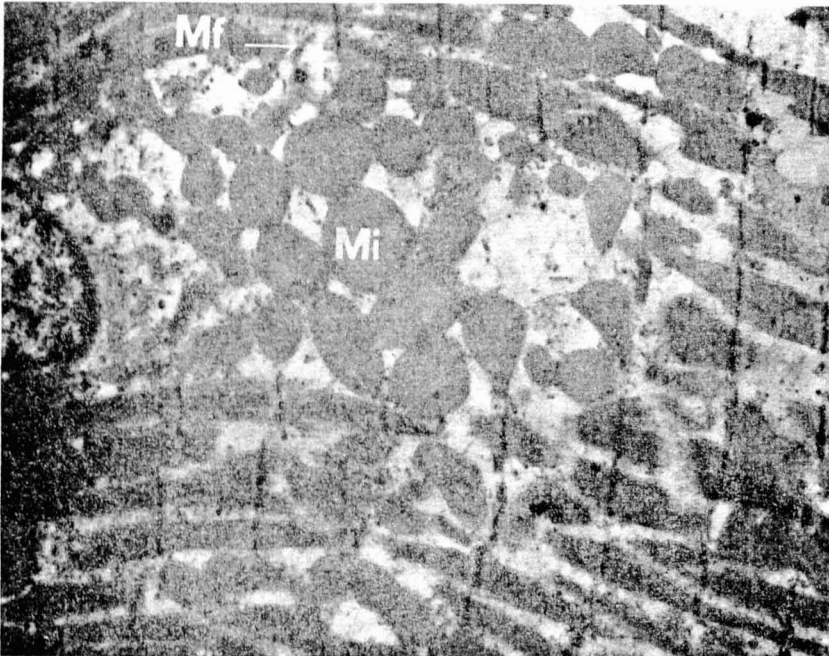


Figura 23. — Intensa mitocondriosis (mi), que origina desestructuración de los miofilamentos (mf) con ocupación del espacio destinado a los mismos. Se puede apreciar que han desaparecido las crestas mitocondriales siendo sustituidas por una sustancia amorfa.

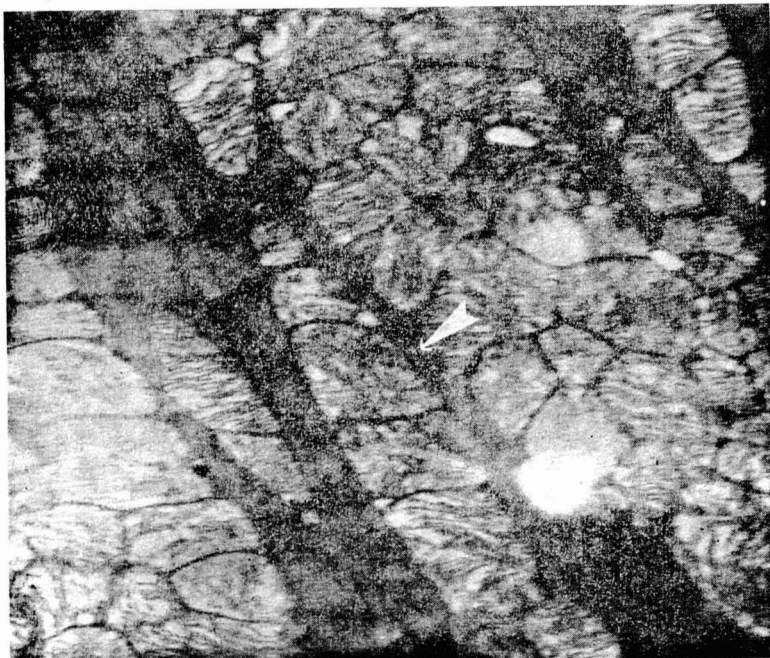


Figura 24. — Mitocondriosis importante con conservación estructura mitocondrial y manifiesta compresión de los sarcómeros.

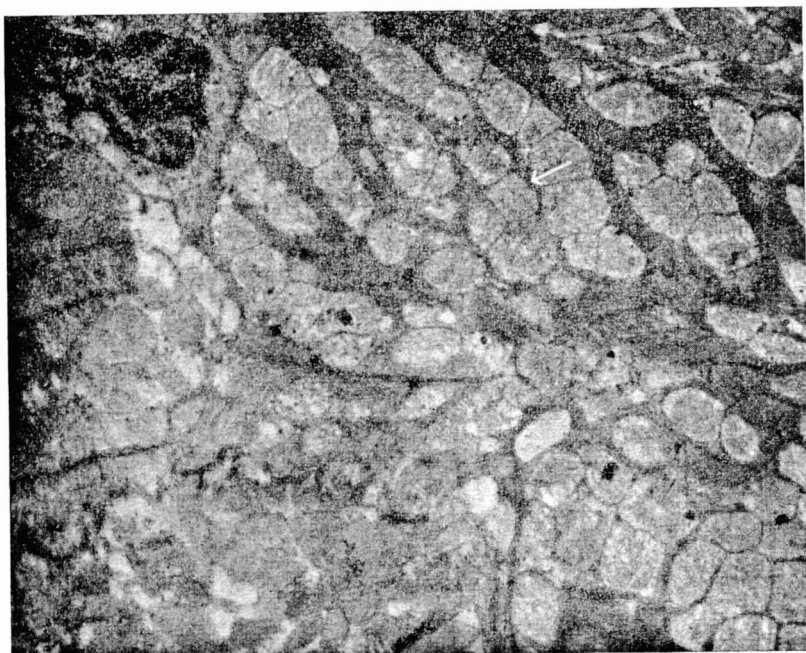


Figura 25. — Otra imagen parecida (flecha).

apreciable entre el grupo de intoxicación subaguda y crónica.

La mitocondriosis no es un hallazgo frecuente en otras afectaciones cardíacas, aunque tampoco es específico de la miocardiopatía alcohólica, habiéndolo encontrado PEARSE⁶³ en biopsias de pacientes con estenosis subaórtica hipertrófica.

Hemos encontrado, por otra parte, alteraciones miofibrilares en 6 de los 8 casos de intoxicación subaguda y en 4 de intoxicación crónica (figs. 22-25), no observando ninguna alteración en el grupo control. Estas alteraciones consistían en cambios en la estructura de la trama miofibrilar con elongación de los miofilamentos y desaparición, en ocasiones, de los mismos. Frecuentemente se apreciaban zonas de miofibrillas comprimidas por la gran mitocondriosis, con desestructuración de los sarcómeros y consiguiente mala contractilidad.

Hemos observado que frecuentemente el retículo sarcoplasmático está hinchado o dilatado y, a veces, vesiculado y fragmentado aunque hemos considerado que estas alteraciones eran debidas probablemente a la fijación, pues también las hemos visto en ratas sanas (vide supra) (fig. 2). Es por ello que no las hemos tabulado.

En lo que hace referencia a los depósitos de lípidos, éstos se encontraron en 4 casos de intoxicación subaguda y en 1 caso de intoxicación crónica, mientras no los presentaron ninguno de los casos del grupo control (figura 26).

No hemos encontrado ningún traba-

jo que correlacionara las lesiones ultraestructurales miocárdicas y de músculo esquelético. En nuestra experiencia no existe esta correlación, pues no hemos encontrado alteración ultraestructural en ninguna de las preparaciones de músculo esquelético estudiadas. Podemos, pues, afirmar que con el tipo y tiempo de intoxicación alcohólica practicado, la alteración de miocardio es más precoz que la de músculo esquelético. Puede explicar esta discrepancia el hecho de que el miocardio, debido a su mayor requerimiento metabólico y a su riqueza mucho mayor en mitocondrias y por lo tanto en reacciones enzimáticas intramitocondriales, es más susceptible de ser alterado por la intoxicación alcohólica. Sin embargo, en un trabajo previo,¹⁷ encontramos que en 3 de nuestras 7 biopsias de músculo esquelético en pacientes con miocardiopatía alcohólica se apreciaron alteraciones ultraestructurales.

En los casos en que hemos practicado estudio de músculo auricular (3 de intoxicación subaguda y 3 de intoxicación crónica) hemos encontrado como alteración más frecuente, una discreta mitocondriosis, desde luego menos llamativa que la que se ve en el ventrículo.

Las preparaciones hepáticas se estudiaron con el microscopio óptico, no apreciándose alteraciones importantes, llamando sólo la atención la presencia de depósitos de lípidos de forma microvacuolar, que se puso de manifiesto por el negro Sudán. Estos depósitos representan fases iniciales de intoxicación alcohólica.

A continuación se exponen el material y método que hemos seguido en este trabajo y los resultados de las alteraciones electrocardiográficas, bioquímicas y ultraestructurales que se han observado. Se comentan las mismas a la luz de los trabajos de otros autores, llegando a las siguientes conclusiones:

1. La alteración electrocardiográfica más llamativa después de la intoxicación alcohólica, que fue la disminución de la amplitud de la onda T y del voltaje del QRS y de la P en un 50 % de los casos de intoxicación subaguda, debemos de considerarla inespecífica, pues se presentó en un tanto por ciento similar en el lote control de intoxicación subaguda, por lo que no puede achacarse al alcohol, sino, en todo caso, a la dieta.

2. La medición de la actividad de la transacetolasa y del efecto T.P.P. demostraron que no existía una carencia tiamínica franca y que el discreto aumento del T.P.P. se debe a los dos grupos a la dieta. De estos resultados y de los datos obtenidos en otro trabajo nuestro¹⁷ podemos deducir que en la patogenia de la miocardiopatía alcohólica no interviene como factor importante la carencia tiamínica.

3. El tanto por ciento de hipomagnesemias fue incluso más alto en el grupo control de intoxicación subaguda (67 %) que en el grupo de intoxicación subaguda (33 %), por lo que creemos que se debe a la dieta a que han estado sometidas las ratas y no al alcohol "per se".

4. Falta de hipercupremia en los dos lotes de intoxicación, lo cual es de

gran interés, habida cuenta la alta incidencia de hipercupremias (+ 50 %) que encontramos en el alcohólico.¹⁷ Si en el alcohólico que ha tomado vino existía alta incidencia de hipercupremia y ésta no se presenta en la rata intoxicada por etanol, podemos fácilmente colegir que esta hipercupremia era probablemente consecuencia de que el vino está contaminado con cobre, quizá debido a que los viñedos son tratados con pesticidas o abonos que lo contengan.

5. Las alteraciones ultraestructurales encontradas han sido muy parecidas en los dos lotes de intoxicación, no encontrando alteraciones en el lote control de intoxicación subaguda. Esto nos permite asegurar que las alteraciones halladas en la intoxicación subaguda se deben al alcohol y no a la dieta.

6. Las alteraciones ultraestructurales más características han sido:

a) Una franca mitocondriosis, con aumento de tamaño de las mitocondrias y en general discreta alteración ultraestructural, alteración que, por otra parte, es probable sea debida, por lo menos en parte, a fallo técnico. Esta franca mitocondriosis, aunque no específica, sí creemos es muy constante y característica de la intoxicación alcohólica.

b) Una frecuente alteración miofibrilar consistente en elongación de los miofilamentos y desaparición, en ocasiones, de los mismos. Se aprecian frecuentemente zonas de miofibrillas comprimidas por la gran mitocondriosis, con desestructuración de los sarcóme-

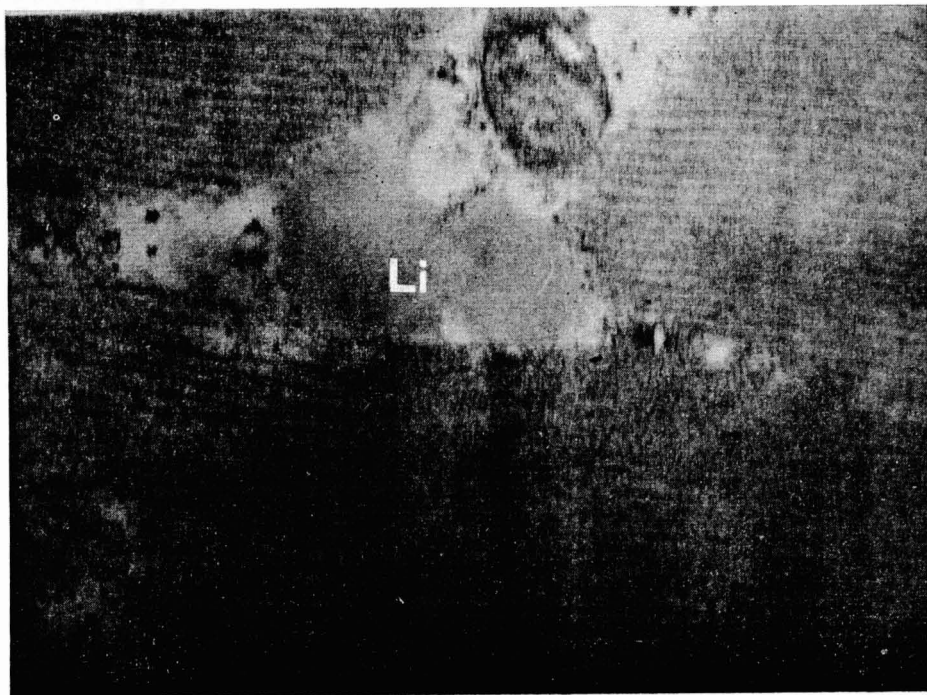


Figura 26. — Depósitos lipídicos (Li), en el sarcoplasma del miocardio de rata intoxicada: Mi, mitocondrias.

Habida cuenta esta discreta afectación hepática, hemos de pensar que el grado de intoxicación no fue muy intenso, y, por lo tanto, creemos tienen más importancia las lesiones ultraestructurales miocárdicas que hemos encontrado.

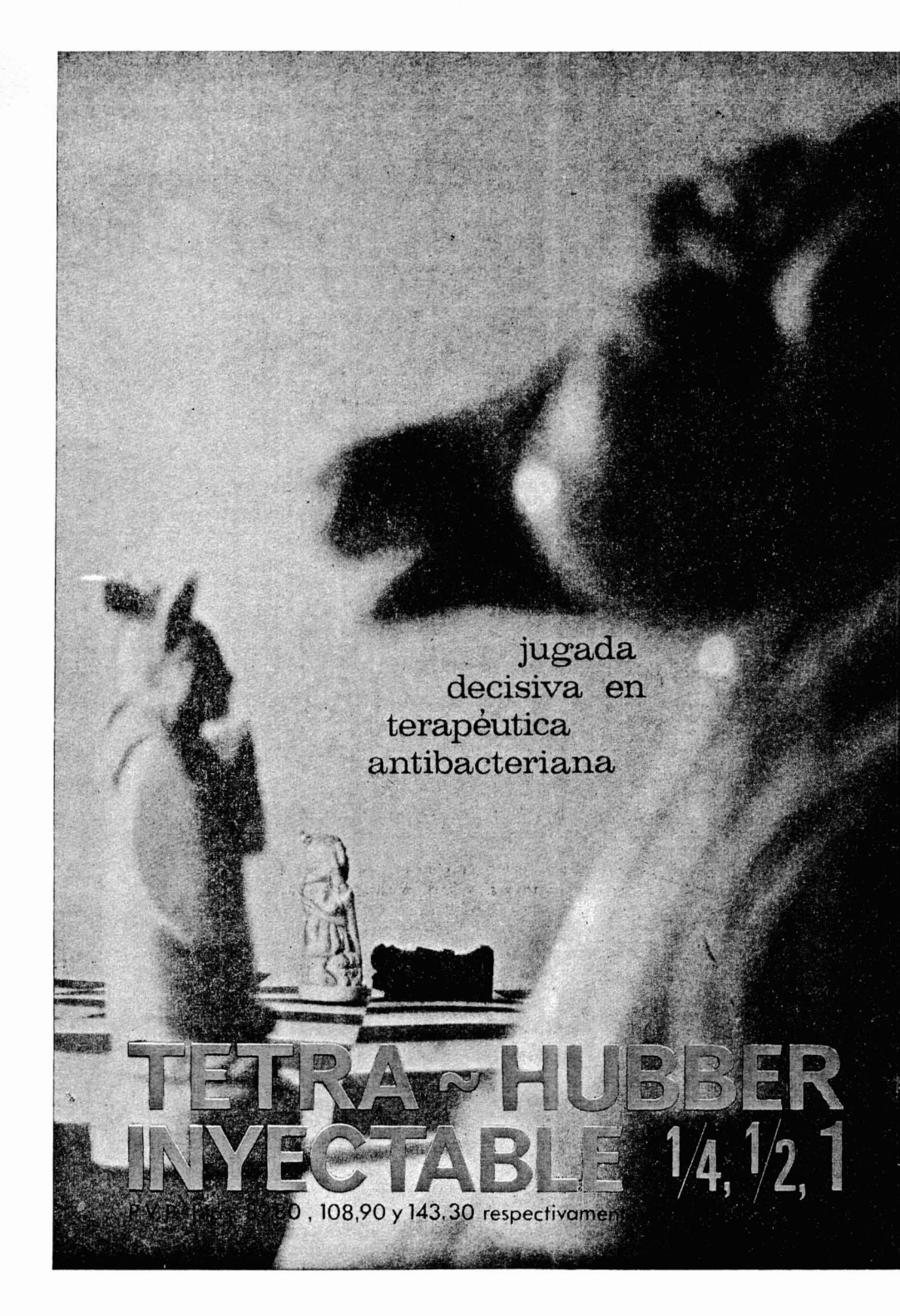
RESUMEN Y CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación hemos sometido a dos lotes de ratas a una intoxicación alcohólica subaguda y crónica respectivamente.

La finalidad de dicho trabajo ha sido: a) Estudiar las alteraciones radiológicas y electrocardiográficas. b) Hacer un estudio de las alteraciones ul-

traestructurales halladas en miocardio y músculo esquelético con el microscopio electrónico y en hígado con el microscopio óptico, c) Medir los niveles de transcetolasa con el fin de demostrar si existe déficit de tiamina como consecuencia de la intoxicación alcohólica, y de distintos metales para comprobar si el déficit de los mismos es un factor a tener en cuenta en la patogenia de la miocardiopatía alcohólica.

Después de exponer brevemente los antecedentes históricos de la afectación cardíaca por el alcohol, pasamos a revisar las características ultraestructurales y electrocardiográficas de la rata normal.

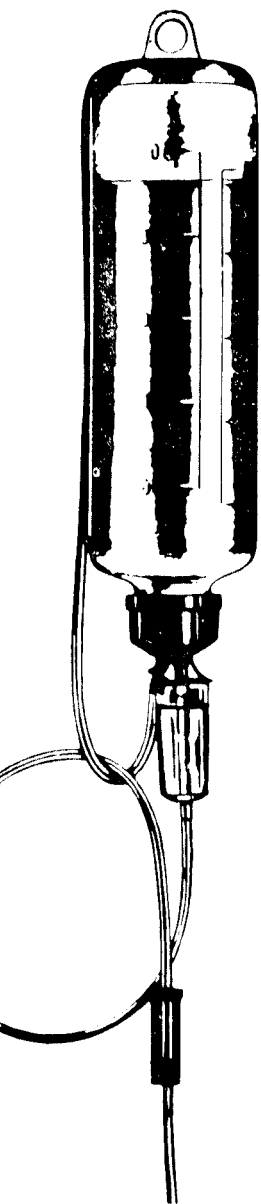


jugada
decisiva en
terapéutica
antibacteriana

TETRA ~ HUBBER
INYECTABLE 1/4, 1/2, 1

P.V.P. 108,90 y 143,30 respectivamente

Hemoce[®]



sustituto
del plasma
a base de
polipéptidos

siempre
dispuesto

P.V.P. Plas. 363'90



Conocido internacionalmente
como Haemaccel



BEHRINGWERKE AG
MARBURG-LAHN

Schering

ros, lo que condiciona una mala contractilidad.

c) Relativa alta incidencia de depósitos lipídicos.

7. Ha sido interesante comprobar la absoluta normalidad de los resultados del estudio de las preparaciones de músculo esquelético, por lo que podemos afirmar que el alcohol, por lo menos en el tipo y tiempo de intoxicación practicado, afecta más precozmente al miocardio que al músculo esquelético, probablemente debido a que el miocardio, debido a su mayor requerimiento metabólico y a su riqueza mucho mayor en mitocondrias y por lo tanto en reacciones enzimáticas intramitocondriales, es más susceptible de ser alterado por la intoxicación.

8. Habida cuenta de que se han en-

contrado en las preparaciones hepáticas observadas con el microscopio óptico sólo alteraciones discretas o iniciales de intoxicación alcohólica, hemos de pensar que el grado de intoxicación no ha sido muy importante y por lo tanto hemos de valorar más las lesiones ultraestructurales miocárdicas halladas.

Queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento a los profesores J. GIBERT-QUERALTÓ y D. RIBAS MUJALS, y a los doctores P. PUIG MUSET y P. PUIG PARELLADA por sus atinadas observaciones y sugerencias y a los citados doctores PUIG por su inestimable y desinteresada ayuda al poner a nuestra disposición el Departamento de Farmacología de Laboratorio P.E.V.Y.A.

BIBLIOGRAFIA

1. BOLLINGER, O.: *Dtsch. med. Wschr.*, 10, 180, 1884. Citado por 2.
2. FERRANS, V. J.: *Alcoholic cardiomyopathy*. *Amer. J. Med. Sci.*, 252, 89, 1966.
3. AALSMER, W. C., y WENCKEBACH, K. F.: *Herz und kreislauf bei der beriberi krankheit*. *Wien Arch. inn Med.*, 16, 193, 1929. Citado por 2.
4. KEEFER, A.: Citado por 2.
5. ALEXANDER, C.: *Alcohol and the heart*. *Ann Intern. Med.*, 67, 670, 1967.
6. BRIDGEN, W., y ROBINSON, J.: *Alcoholic heart disease*. *Brit. Med. J.*, 2, 1283, 1964.
7. EVANS, W.: *Alcoholic myocardiopathy*. *Prog. Card. Dis.*, 7, 151, 1964.
8. BURCH, G. H., y WALSH, J. J.: *Cardiac insuficieny in Chronic alcoholism*. *Amer. J. Cardiol.*, 6, 864, 1960.
9. REGAN, T. G.; KOROXENIDIS, G.; MOSCHOS, C. B.; OLDEWURTEL, H. A.; LEHAN, P. H., y HELLEMS, H. K.: *The acute metabolic and hemodynamic responses of the left ventricle to ethanol*. *J. Clin. Invest.*, 45, 270, 1966.
10. EVANS, J. R.: *Importance of fatty acid in myocardial metabolism*. *Circulation (Supl. 11)*, 96, 1964.

11. REGAN, T. J.; MOSCHOS, C. B.; LEHAN, P. H.; OLDEWURTEL, H. A., y HELLEMS, H. K.: Lipid and carbohydrate metabolism of myocardium during the biphasic inotropic response to epinephrine. *Circulation Res.*, 19, 307, 1966.
12. WENDT, V. E.; STOCK, T. B.; HAYDEN, R. O.; BRUCE, T. A.; GUBJARNASON, S., y BING, R. J.: The hemodynamics and cardiac metabolism in cardiomyopathy. *Med. Clin. N. Amer.*, 46, 1445, 1962.
13. WEBB, W. R., y DEGERLI, I. U.: Ethyl alcohol and the cardiovascular system. *J. Amer. med. Ass.*, 191, 1055, 1965.
14. REGAN, T. J.; GILBERT, E. I.; OLDEWURTEL, H. A.; FRANK, M. J.; WEISE, A. B., y MOSCHOS, C.: Ventricular function in miocardiacs with alcoholic fatty liver. Role of ethanol in the production of cardiomyopathy. *J. clin. Invest.*, 48, 397, 1969.
15. CONWAY, C.: Hemodynamic effects of ethyl alcohol in coronary heart disease. *Amer. Heart J.*, 76, 581, 1968.
16. HEATON, F. W.; PYRAH, L. N.; BERESFORD, C. C.; BYSON, R. W., y MARTIN, D. F.: Ethyl alcohol and the myocardial metabolism. *Lancet*, 2, 802, 1962.
17. BAYÉS DE LUNA, A.: Trabajo para la Tesis Doctoral. No publicado.
18. ROMÁN CASTILLO y BAYÉS DE LUNA: Miocardiopatía alcohólica I. *Medicina Clínica*, 58, 127, 1972.
19. A. BAYÉS DE LUNA, y M. ROMÁN CASTILLO: Miocardiopatía alcohólica II. *Medicina Clínica*, 58, 224, 1972.
20. BALAGUER, I.; DUARTE, G.; TRILLA, E.; BAYÉS, A., y FORT, R.: Miocardiopatía en alcohólicos. *Simpósium sobre miocardiopatías. Temes Liade*, 1, 84, 1966.
21. FERRANS, V. J.: Alcoholic cardiomyopathy. *Am. J. Med. Sci.*, 123, 89, 1966.
22. ALEXANDER, C. S.: Electron microscopic examination of myocardial biopsy specimen in alcoholic heart disease. *Am. J. of Med.*, 41, 229, 1966.
23. HIBBS, R.; FERRANS, V.; BLANCK, V.; WAIS, J. BURCH, G.: Alcoholic cardiomyopathy an electron microscopic study. *Am. Heart J.*, 69, 766, 1965.
24. ALEXANDER, C. S.: Electron microscopic observations in alcoholic heart disease. *Brit. Heart J.*, 29, 200, 1967.
25. BISHOP, M.; ROSEMBLUM, I.; DAVIES, J.; STEIN, A.: Response of the rat myocardium to prolonged ethanol ingestion: *Supplements II to Circulation*, 35, 69, 1967.
26. BULLOCH, R.; PEARCE, M.; JENKINS, B., y DAVIS, J.: Myocardial lesions in idiopathy. *Am. J. Cardiology*, 29, 15, 1972.
27. BULLOCH, R.; MURPHY, M.; PEARCE, M.: Intracardiac needle biopsy of the ventricular septum. *Am. J. of Card.*, 16, 227, 1965.
28. KONNO, S.; SAKAKIBARA, S.: Endomyocardial biopsy. *Dis. of Chest.*, 44, 345, 1963.
29. LINDRAUGH, J.; FIEBER, C. S.: Alcohol-induced malabsorption of vitamin B12 in man. *Nature (Londres)*, 224-806, 1969.
30. MEESSEN, H.: Ultrastructure of the myocardium. Its significance in myocardial disease. *Amer. J. Cardiol.*, 319, 1968.

31. SOHAL, R. S., y BURCH, G. E.: Effects of alcohol ingestion on the intercalated disc in mouse heart. *Experientia*, 25, 279, 1969.
32. BURCH, G. E., y SOHAL, R. S.: Morphological and patologic aspects of the intercalated disc of the heart. *Am. Heart J.*, 78, 358, 1969.
33. HED, R.; LARSON, H.: Acute myoglobinuria in alcoholism. *Acta Med. Scand.*, 152, 459, 1955.
34. HED, R.; ORELL, S.: Acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *Acta Med. Scand.*, 171, 585, 1962.
35. EKBOM, K.; HED, R.: Muscular affection in alcoholism. *Arch. Neurology*, 10, 449, 1964.
36. PERKOFF, G.; VÉLEZ-GARCÍA, E.: Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism. *New England J. of Med.*, 274, 1277, 1966.
37. DOUGLAS, R.; FLEWINGS, J.: Recurrent rhabdomyolysis precipitated by alcohol. *Austr. Ann. Med.*, 15, 251, 1966.
38. ALEXANDER, C. S.: Alcohol and the heart. *Ann. of Int. Med.*, 67, 670, 1967.
39. FIZZOTI, E.: The cardiac muscle. Simes S. S. Milán, 1969.
40. SONNENBLICH, ED.: Myocardial ultrastructure in the normal and failing heart. *Hospital Practice*, 35, 43, 1970.
41. SONNENBLICH, ED.: Correlation of Myocardial ultrastructure and function. *Circulation*, 38, 29, 1968.
42. HUXLEY, H.: The mechanism of muscular contraction. *Scientific American*, 213, 18, año 1965.
43. BROWN, W. V.; BERTKE, E.: Text book of Cytology. St. Louis, Mosby, 1969.
44. RICHARDS, A.; SIMONSON, E.: E. C. G. and Ph. C. G. of adult and newborn mice. *Am. J. of Phys.*, 174, 293, 1953.
45. GOLDBARDG; BRUELL, K.: E. C. G. of the normal mouse. *Cardiov. Res.*, 2, 93, 1968.
46. JOHANSON, B.: The E. C. G. of hedgehog. *Cardiología*, 30, 37, 1957.
47. SPORI, H.: Starke dissociation zwischen den Ende der elektrischen and mechanischen systolendauer bei kangurhus. *Cardiologia*, 28, 278, 1956.
48. KAMAL, K.; HRRRIS, W.: The atrial repolarization wave: anewly described finding in the E. C. G. of the mouse (*mus musculus*). *J. of Electrol.*, 3, 317, 1970.
49. ROGERS, L.; PELTON, R.: Effects of behavior altering drugs on alcohol consumption by rats. Southwide Chemical Conference Memphis. December, 1956.
50. ROGERS, L.; PELTON, R.; WILLIAMS, R.: Aminoacid supplementation and voluntary consumption by rats. *J. Biol. Chem.*, 220, 321, 1956.
51. RAGERS, L.; PELTON, R.; WILLIAMS, R.: Voluntary alcohol consumption by rats following administration of glutamate. *J. Biol. Chem.*, 214, 503, 1955.
52. SAUNSTEAD, H. H. y cols.: Current concepts on trace minerals. *Med. Clin. North.*, 54, 1509, 1970.
53. HALSTED, J. A., y SMITH, J. C.: Plasma zinc in health and disease. *Lancet*, i-322, 1970.

54. Thiamine Deficiency. Ciba Foundation. Study Group n.º 28.
55. AKBARIAN, M.; DREIFUS, P. M.: Transketolase activity in beriberi heart disease. *J.A.M.A.*, 203, 23, 1968.
56. GREENBERG, L. A.: Alcohol in the body, en R. MCCARTHY (ed. Drinking and intoxication. Glencoe Illinois. The Free Press and Yale Center of Alcohol Studies, 1958.
57. HARTROFT, S.: Alcohol ingestion by mice. *Am. J. of Card.*, 29, 302, 1972.
58. TAKADA, A.; PORTA, E.: Regresion of dietary cirrhosis in rat fed alcohol and "super-diet". *Am. J. Clin. Nu.*, 20, 213, 1967.
59. PORTA, E.; HARTROFT, W.; GÓMEZ DUMM, C.: Role of dietary constituents in experimentalchronic alcoholism. *Process. Seven Int. Cong. Nutr.*, 5, 223, 1966.
60. BURCH, G.: Alcohol ingestion by mice. *Am. J. of Card.*, 29, 303, 1972.
61. BURCH, G. E.; COLCOLOGH, H.; HARB, J.; CHING YA TSUI: The effect off ethyl alcohol, wine and beer in the myocardium of mice. *Am. J. of Card.*, 27, 522, 1971.
62. GROSOGEAT, Y.; BHATACHARRIA, R.: Etude ultrastructurale des myocardiopathies primitives non obstructives. *Arch. Med. Coeur.*, 65, 93, 1972.
63. PEARSE, A.: Simposium sobre cardiomyopathies. Ciba, pág. 132, 1964. Churchill Ltd.