

11205
56
2ef
-f



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

EFFECTO DE LA CIMETIDINA SOBRE LAS DIMENSIONES DEL INFARTO DE MIOCARDIO EXPERIMENTAL EN RATAS.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener la Especialidad en
C A R D I O L O G I A
p r e s e n t a

DR. CARLOS RUBIO NAVARRO

Profesor del Curso: Dr. Eduardo Salazar Dávila

Director de Tesis: Dr. Jorge Peón Domínguez



INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

SUBDIRECCION GENERAL DE ENSEÑANZA



México, D. F.

1992

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	página
INTRODUCCION.....	1
I. ANTECEDENTES DE LA HISTAMINA CARDIACA	
A) HISTORIA DE SU EFECTO CARDIOVASCULAR.....	3
B) HISTAMINA CARDIACA Y ANAFILAXIA.....	6
C) LOCALIZACION Y EFECTOS DE LA HISTAMINA CARDIACA.....	8
D) EFECTO DE LA HISTAMINA EN VASOS CORONARIOS.....	12
E) HISTAMINA EN LA ISQUEMIA DEL MIOCARDIO.....	16
1. EXPERIMENTACION ANIMAL.....	16
2. EN ISQUEMIA AGUDA EXPERIMENTAL EN LA RATA.....	18
II. FARMACOS ANTAGONISTAS H ₂	
A) ANTECEDENTES.....	19
B) EFECTOS CARDIOVASCULARES.....	20
C) INTERACCION CIMETIDINA CON CLASICOS ANTIARRITMICOS.....	24
III. ARRITMIAS CARDIACAS	
A) GENERALIDADES.....	24
B) ARRITMIAS EN EL INFARTO.....	25
C) FARMACOS ANTIARRITMICOS.....	26
D) ARRITMIAS EXPERIMENTALES.....	27
IV. ISQUEMIA MIOCARDICA EXPERIMENTAL	
A) GENERALIDADES.....	28
B) LIGADURA CORONARIA Y DIMENSION DEL INFARTO EN RATAS.....	29
OBJETIVO.....	31
MATERIAL Y METODOS.....	33
A) MODELO A: DIMENSION DEL INFARTO.....	34
B) MODELO B: ARRITMIAS POR ISQUEMIA.....	38
C) ANALISIS ESTADISTICO.....	41

R E S U L T A D O S.....	42
A) MODELO A.....	42
B) MODELO B.....	48
 D I S C U S I O N.....	 53
 C O N C L U S I O N E S.....	 68
 B I B L I O G R A F I A.....	 72

I N T R O D U C C I O N

Con la administración de un antagonista H₂ de la histamina se pretende analizar el grado de protección del miocardio de la rata tras la ligadura de una arteria coronaria. Protección que se reflejaría en la disminución de las dimensiones del tamaño del infarto y en la intensidad de las arritmias, lo que implicaría muy probablemente una acción directa de la histamina sobre los fenómenos arritmogénicos en el seno del infarto agudo del miocardio.

Es de interés creciente el conocimiento que existe sobre la histamina, su contenido en el tejido miocárdico y su liberación durante diversas circunstancias y en particular en la isquemia, ya que se han atribuido a este autacóide diferentes acciones sobre la fisiopatología del corazón, donde existen receptores H₁ y H₂ que estarían involucrados en sus efectos.

Existen estudios experimentales que demuestran la participación de la histamina y sus receptores en las arritmias cardíacas inducidas por isquemia del miocardio (3) (32) (48) (72) (96) (97) (102).

Durante la isquemia se libera histamina en cantidades importantes y parece jugar un papel en la génesis de las arritmias, aunque su importancia relativa no está aún claramente establecida (72) (102) (32).

También se sabe que hay otras situaciones en las que se libera histamina en el corazón: anafilaxia, procedimientos

quirúrgicos, medios de contraste radiológicos, stress, etc., donde se producen cambios en la contractilidad y fenómenos arritmogénicos, participando el corazón como protagonista del evento fisiopatológico (8) (10) (11) (19) (29) (41) (52) (67) (72) (78) (96).

Es considerable el número de pacientes que sufren infarto agudo del miocardio y de ellos aproximadamente la cuarta parte fallecen debido a la enfermedad. Más del 60% de las muertes asociadas al infarto del miocardio ocurren dentro de la primera hora del evento y es atribuido a las arritmias, más frecuentemente a fibrilación ventricular. En los últimos años se ha producido una disminución en la mortalidad por infarto agudo del miocardio debido a mejoras en la intervención médica, tales como establecimiento de unidades coronarias, resucitación prehospitalaria, y nuevos tratamientos contra la enfermedad de las arterias coronarias.

No hay duda de que el cuidadoso monitoreo del ritmo cardíaco y el rápido tratamiento de las arritmias primarias ha reducido considerablemente la mortalidad por infarto.

La bradicardia sinusal, por incremento del tono vagal, es la arritmia más común en pacientes con infarto agudo del miocardio en su fase temprana, y hay evidencia que esta arritmia es un importante factor de riesgo y predispone al desarrollo de arritmias ventriculares repetitivas (83).

El concepto de que el tamaño del infarto es un determinante importante del pronóstico, ha llevado a

seleccionar intervenciones fisiológicas y farmacológicas para proteger al miocardio comprometido, mejorando con la disminución de las demandas de oxígeno así como la restauración de la perfusión de los tejidos isquémicos.

I. ANTECEDENTES SOBRE LA HISTAMINA CARDIACA:

A) HISTORIA DE LA HISTAMINA Y SU EFECTO CARDIOVASCULAR:

La historia del betaaminoetilimidazol, o histamina muestra similitudes con la de la acetilcolina. Ambos compuestos se sintetizaron como curiosidades químicas antes de reconocer su importancia biológica; ambos se detectaron primeramente como estimulantes uterinos en extractos de cornezuelo de centeno de los que luego se aislaron (Barger y Dale en 1910) y ambos fueron contaminantes casuales del cornezuelo como resultado de la acción bacteriana.

Cuando Dale y Laidlaw (1910, 1911) sometieron a la histamina a un estudio farmacológico intensivo, descubrieron entre otras cosas que la misma estimulaba numerosos músculos lisos y tenía intensa acción vasodepresora, iniciándose prácticamente desde entonces el estudio de los efectos cardíacos de la histamina. Pronto siguieron demostraciones de su presencia en diferentes tejidos y así surgió el nombre de histamina (griego histos, tejido) (34)(95).

Hashimoto, en el año 1925 (58), mostró en registros electrocardiográficos que la inyección intravenosa de

histamina causaba cambios en la conducción auriculo-ventricular, observandose una prolongación del intervalo P-R.

En 1931, Crip (29) observó con el análisis electrocardiográfico obtenido en el cobayo, que en situaciones experimentales de asfixia y anafilaxia se producía disminución de la frecuencia cardiaca, acompañada de bloqueos de parciales a completos del nodo AV, con bloqueo de rama, ritmo nodal ocasional, taquicardia ventricular paroxística y episodios de fibrilación auricular, aún ventricular y paro cardiaco (29). Estos datos establecían en principio una relación entre reacciones anafilácticas y trastornos del ritmo cardiaco, y por tanto la posible participación de la histamina.

Con estos datos también se postuló que la liberación de histamina por el músculo cardiaco se vería incrementada por anoxemia (3) (102).

Posteriormente se realizaron más experimentos en otras especies, en la rata se demostró el paralelismo entre los efectos de la histamina y el shock anafiláctico en el corazón. Con la administración de agonistas histaminérgicos se producía una brusca reducción de la contracción cardiaca y del flujo coronario. Se reportó en aurícula aislada como respuesta a la histamina y reacción anafiláctica una desorganización de la actividad auricular de tipo fibrilatorio (40).

Bernreiter, en 1959 (8), publicó el caso de un paciente, sin antecedentes de enfermedad cardiaca, que tuvo

shock anafiláctico tras la administración de penicilina, se registró en el electrocardiograma fibrilación auricular con alteraciones en la conducción intraventricular, insuficiencia coronaria severa y daño en la pared posterior del ventrículo izquierdo. Un segundo electrocardiograma registrado una vez superado el episodio anafiláctico mostró cambios hacia la normalidad. La característica importante referente a los cambios electrocardiográficos severos fue su temporalidad.

W.Flacke, en 1967, en el preparado cardiopulmonar de perro demostró que la histamina a dosis bajas causa un incremento de la frecuencia cardiaca con descenso de la presión atrial y del gasto sistémico, así como un acortamiento transitorio seguido de prolongación del intervalo electrocardiográfico P-Q. A dosis más altas la frecuencia cardiaca disminuye significativamente. Se utilizaron varios antihistamínicos, antagonistas H₁ (prometazina, difenhidramina), que presentaron efecto de bloquear completamente la acción de la histamina a bajas dosis, de enlentecer la conducción aurículo-ventricular, sin embargo solo disminuyeron los efectos sobre la frecuencia cardiaca y la contractilidad sin llegar a antagonizarlos completamente. Esta respuesta a dosis altas de histamina, no suprimida con antihistamínicos, se intentó explicar aduciendo que estas dosis liberaban catecolaminas(43). Estos datos implican una relación compleja entre los efectos cardiacos y la concentración de histamina cardiaca.

B) HISTAMINA CARDIACA Y ANAFILAXIA:

R. Levi, a principio de los años 70, fundamentándose en que la histamina presente en el corazón de los mamíferos, incluido el hombre, puede ser movilizada durante reacciones de hipersensibilidad, estudió en el corazón aislado del cobayo los efectos de la histamina exógena y de la endógena liberada por anafilaxia. Tanto la histamina exógena como la endógena inducían un efecto inotrópico y cronotrópico positivo y prolongación de la conducción aurículo-ventricular. Efectos que son dependientes de la concentración excepto el efecto inotrópico de la histamina endógena. Durante la anafilaxia las arritmias observadas (taquicardias y retraso en la conducción A-V) aparecieron con mayor frecuencia y severidad que con la histamina exógena, y coincidiendo además con una disminución del flujo coronario. Encontraron que el 65% del total de la histamina endógena se liberó en los primeros dos minutos, el 26% en los siguientes dos minutos, y cesó a los diez minutos del estímulo antigénico. Los subsiguientes estímulos no presentaron mayor liberación de histamina (69).

También se provocó anafilaxia "in vivo" en cobayos, en los que se presentaron frecuentes arritmias cardiacas (taquicardia sinusal, bloqueos de conducción aurículo-ventricular, aumento del automatismo ventricular), indicando por tanto que el corazón sería un "órgano lábil" a la reacción anafiláctica (19).

Experimentalmente, se halló una acción antianafiláctica de los agonistas de los receptores H₂ de la histamina en el

corazón aislado de cobayo(11). Después de éstas observaciones se ha cuestionado al respecto de si la cimetidina estaría indicada en el tratamiento del shock anafiláctico agudo, siendo su beneficio aún incierto (66).

Referente a la utilidad de la cimetidina en el shock anafiláctico. De Soto y Turk (33), describieron el uso de cimetidina endovenosa durante shock anafiláctico transoperatorio. Otros autores no están totalmente de acuerdo con el empleo rutinario de bloqueadores H2 en estas circunstancias, el tema es controvertido y no hay una clara evidencia del beneficio que pueda aportar en la terapéutica. La actividad de receptores H2 puede tener un efecto favorable en el shock anafiláctico, incluyendo incremento del inotropismo y cronotropismo, así como vasodilatación coronaria. La estimulación de receptores H2 puede ejercer un feedback negativo al disminuir la liberación de mediadores vasoactivos de los basófilos y de las células cebadas (66).

Como ya se comentó, Elandina et al (11), habían demostrado en 1987 protección frente a las acciones de la histamina en situaciones de anafilaxia en el corazón aislado del cobayo utilizando un agonista H2 (dimaprit)(11).La controversia tanto experimental como en la clínica es el denominador común en la mayoría de los autores.

Recientemente se caracterizaron los efectos de los receptores H1 y H2 de la histamina en la anafilaxia cardíaca. Los receptores H2 serían los responsables del incremento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y vasodilatación

coronaria, mientras que los H₁ median un efecto cronotrópico y vasoconstricción coronaria. Experimentos realizados en cobayos, induciendo anafilaxia cardiaca con ovalbúmina se obtuvo un incremento de la contractilidad y de la frecuencia cardiaca, con presencia de arritmias y disminución del flujo coronario. La conclusión más importante es que la histamina actuaría como mediador de estos fenómenos arritmogénicos y vasculares a través de sus receptores H₁ y fundamentalmente de los H₂, ya que con la presencia de un bloqueador H₂ como la cimetidina se antagonizan significativamente los efectos inotrópicos y cronotrópicos (41).

C) LOCALIZACION Y EFECTOS DE LA HISTAMINA CARDIACA:

Surgieron preguntas acerca de la localización de la histamina en el corazón. Pollak en 1957, reportó que entre las múltiples funciones de las células cebadas presentes en el endotelio de los vasos sanguíneos está la de liberar histamina durante situaciones de stress, demostrado en shock experimental (85).

La histamina que es un beta-imidazoletilamina, está formada por la descarboxilación enzimática de la histidina por medio de la histidina descarboxilasa, las células cebadas y los basófilos contienen una alta concentración de esta enzima y son ricos en el almacenaje de gránulos que contienen histamina (40). Los efectos sistémicos de la

histamina y los efectos clásicos de este agente sobre las vísceras y músculo liso vascular son de todos familiares. La histamina se ha encontrado en prácticamente todos los tejidos blandos del organismo animal (40).

En 1988, Rydzynski et al(88), reportan los hallazgos de la existencia de una reserva importante de histamina en la aurícula derecha de corazones humanos, con una significativa correlación entre el número de células cebadas y el contenido de histamina en la aurícula, sugiriendo que la mayoría de la histamina cardíaca está localizada en las células cebadas(52). También sus hallazgos muestran la posible existencia de otra reserva no dependiente de las células cebadas (57), reserva que estaría localizada en las terminaciones nerviosas cardíacas (88).

En el corazón aislado del cobayo se han descrito (11)(19)(41)(69)(70)(71)(100) que los receptores H1 estarían localizados preferencialmente en el nodo aurículo-ventricular y en los vasos coronarios, los receptores H2 estarían en el nodo sinoatrial y fibras ventriculares. Con el empleo del antagonista burimamide, se han bloqueado los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos producidos por histamina, aunque no el dromotropismo negativo. Con el empleo de antagonistas H1 (clorfeniramina y difenhidramina), se observó un efecto inotrópico negativo, y a dosis más altas un cronotropismo negativo; estos antihistamínicos no inhiben el aumento de la frecuencia cardíaca y de la

contractilidad inducidos por la histamina, pero si se observaba inhibición del efecto dromotrópico y de vasodilatación coronaria(71).

Estos resultados en el corazón aislado del cobayo, sustentan la hipótesis de que los receptores H2 mediarían el incremento en la frecuencia y contractilidad inducidos por la histamina, mientras que los receptores H1 mediarían la disminución de la velocidad de conducción aurículo ventricular (70).

También se confirmó la presencia de receptores H1 en aurícula izquierda y ventrículo derecho, y de receptores H2 en aurícula derecha y ventrículo derecho, en el corazón del cobayo. La estimulación de estos receptores es responsable de un efecto inotrópico positivo solamente mediado por los H2 y asociado con un incremento en el AMP-c, lo que no ha sido reportado con la estimulación de los receptores H1. Los efectos H2 se bloquearon con la utilización de burimamide (100).

Datos que confirman la existencia en el corazón de los dos tipos de receptores a la histamina los H1 y H2.

En el corazón humano, los receptores H2 en atrio y ventrículo mediarían una respuesta cronotrópica e inotrópica positiva, similar a la de los receptores beta-adrenérgicos, ambos estarían mediados por la formación de AMP-c. En arterias epicárdicas coronarias los receptores H1 median vasoconstricción mientras que los H2 causan vasodilatación, efectos similares a los mediados por los receptores alfa y beta adrenérgicos. Hay pues una analogía entre los receptores

H1-alfa y H2-beta. La evidencia por experimentación animal revela que los receptores alfa median una depresión de la conducción en tejido de purkinje y la estimulación de los receptores H1 prolongan la conducción AV. Por otra parte no se ha encontrado evidencia de que los receptores H2 medien aceleración en la conducción AV como en el efecto beta adrenérgico (16).

Estudios electrofisiológicos del efecto de la histamina después del infarto del miocardio en cobayos, indican que un determinado umbral de concentración de histamina induce cambios del ritmo en el marco del infarto de miocardio, y que con cimetidina se evitan dichos transtornos. Así sugieren, de nuevo, que la histamina jugaría algún papel en las arritmias asociadas con infarto del miocardio en humanos(18).

Se estudió el papel de los potenciales tardíos oscilatorios en la acción arritmogénica de la histamina: la histamina incrementa la amplitud de los potenciales y eventualmente induciría actividad disparada(2).

Investigaciones electrofisiológicas con la histamina en diferentes tejidos cardiacos mostraron los siguientes resultados: histamina y agonistas H2, dimaprit e impromidine, presentaron acción similar en los parámetros electrofisiológicos del miocardio ventricular, especialmente un decremento en la duración del potencial de acción, totalmente bloqueado con cimetidina y exacerbado por un inhibidor de la fosfodiesterasa. Estos efectos pueden ser explicados por un aumento del AMP-c celular. Por otra parte,

se llegó a sugerir que la estimulación de receptores H1 atriales causan directamente un incremento en la conductancia de los canales del calcio independiente del contenido de AMP-c intracelular (14).

La histamina reduce el intervalo AH, incrementa el Vmax de células-NH y puede inducir arritmias del nodo-AV, efectos reversibles con cimetidina. La conclusión principal de estos resultados indica que la histamina incrementa la conducción aurículo ventricular vía receptores H2 (14).

Estudios electrofisiológicos y bioquímicos indican que los receptores H1 y H2 también están presentes en el cerebro, existe pues una acción central de la histamina(53).

D) EFECTOS DE LA HISTAMINA EN VASOS CORONARIOS:

El espasmo arterial coronario se puede definir como una disminución focal y reversible en el diámetro de la arteria coronaria que provoca la aparición de isquemia miocárdica. Hay que tener en cuenta que las arterias normales no son conductos inmóviles, en muchas muestras de fragmentos arteriales aislados se ha registrado la existencia de actividad rítmica espontánea; en el ser humano las arterias coronarias se contraen cada 60-80 mseg. Entre los numerosos agentes farmacológicos que incrementan la fuerza de contracción coronaria se encuentra la histamina (además de la noradrenalina, acetilcolina, serotonina, prostaglandinas y ergonovina), estos movimientos contráctiles rítmicos estarían en relación con la concentración intracelular de calcio.

Desde hace tiempo se sabe que en el músculo liso de las paredes vasculares, al contrario de lo que ocurre en el miocardio y en el músculo esquelético, la entrada de calcio extracelular desempeña un papel muy importante en su excitación (60).

La histamina, junto con la serotonina, son agentes que presentan intensos efectos vasoconstrictores sobre segmentos aislados de arteria coronaria humana. La densidad más elevada de receptores para ambos agentes se encuentra en las zonas proximales de los segmentos arteriales, que es donde aparecen con mayor frecuencia los espasmos. Clínicamente se ha observado que la administración de histamina produce dolor torácico y elevación del segmento ST en pacientes con angina atípica (60).

La histamina produce espasmo cuando se inyecta por vía intravenosa en pacientes susceptibles. La angina de pecho variante se puede reproducir tras diversos estímulos como bebidas alcohólicas, comida, beber agua fría, ejercicio físico o infusión masiva y rápida de dextrano. Todo esto indica que en diferentes circunstancias: humorales, neuronales y por estímulo mecánico, se puede precipitar el espasmo (Maseri, 1980).

Kimura et al, en 1983, indican que la acción presináptica inhibitoria de la histamina sobre la neurotransmisión simpática en el perro, estaría mediada principalmente por los receptores H₁; así mismo, la

vasodilatación coronaria por acción de la histamina estaría mediada por los dos receptores de la histamina: H1 y H2.

Tras la inyección intrarterial de histamina en el perro se incrementó el flujo en la arteria coronaria derecha, este resultado sólo fué parcialmente inhibido por clorfeniramina y cimetidina. El resultado inhibitorio aumentó cuando se usó conjuntamente ambos fármacos. Sugieren que los receptores H2 estarían localizados en los vasos coronarios más largos y los H1 en vasos más distales y más cortos (67).

También se postuló una aparente superioridad con el uso simultáneo de beta-bloqueadores y estimulación de receptores H2 sobre el tratamiento convencional con drogas beta-simpaticomiméticas en el periodo post-agudo del infarto del miocardio en animales de experimentación (5).

En arterias aisladas del perro, la relajación inducida por histamina estaría mediada por receptores H2, esto ocurre en arterias coronarias intactas. En el periodo postinfarto, la contracción inducida por histamina fué significativamente mayor que en arterias intactas. Existe una supersensibilidad en los vasos ateroscleróticos probablemente por un incremento en la densidad de los receptores H1. Así pues la isquemia puede causar diferencias en la densidad de los subtipos de receptores de la histamina en todos los vasos del corazón (94).

En pacientes portadores de angina vasoespástica, y angiográficamente demostrada, la administración de cimetidina intravenosa en una dosis de 200 mg inducía espasmo coronario

en un porcentaje significativo de casos. La vasoconstricción era mayor en los segmentos relacionados con espasmo ya demostrado que en los segmentos no espásticos, tan extenso como el espasmo inducido por ergonovina. Sugieren que la cimetidina tiene un potencial efecto vasoconstrictor en pacientes con espasmo arterial coronario(89).

Noburu Toda (1987), estudió el mecanismo de acción de la histamina en arterias coronarias humanas extraídas de los corazones en las autopsias hasta 6 horas después de la muerte, fallecimientos que no eran de causa específicamente cardiaca. La contracción inducida por histamina en arterias coronarias está mediada por receptores H1 en músculo liso, y la relajación estaría mediada por receptores H2 en el músculo liso y por receptores H1 en el endotelio. La estimulación de los receptores H1 en el endotelio libera sustancias vasodilatadoras y posiblemente activa la guanilato ciclasa del músculo liso para acumular guanosina monofosfato cíclico celular (GMP-c). La cimetidina aumentó la vasoconstricción en las preparaciones de arterias con endotelio. A altas concentraciones de histamina se observó vasoconstricción y a concentraciones bajas vasodilatación. Los receptores H1 median la vasoconstricción y los H2 la vasodilatación o relajación de los vasos, los receptores H1 endoteliales liberan factor de relajación vascular (RF) (95).

Más recientemente (Nishimoto, 1990), se publicó que la histamina induce contracción arterial a través de receptores H1, asociado con el "turnover" de "phosphoinositides". El "factor relajante endotelial" se liberaría probablemente,

y mediado por receptores H1 endoteliales, por la histamina en resultado a la propia supresión del sistema "turnover phosphoinositide" y de la contracción vascular (82).

E) HISTAMINA EN LA ISQUEMIA DEL MIOCARDIO:

La isquemia es un proceso dinamico que origina alteraciones metabólicas y funcionales (primero de la función diastólica y después de la sistólica), seguido de cambios en el electrocardiograma, dolor y de necrosis celular.

El músculo cardiaco es el tejido que más oxígeno consume y mayor fracción de oxígeno arterial extrae de todos los tejidos de la economía, por lo tanto es el primer producto cuyo aporte se limita cuando disminuye el flujo coronario. Aunque la principal alteración metabólica del tejido isquémico es un suministro anormal de oxígeno, el metabolismo cardiaco se altera a todos los niveles, quizás el efecto secundario más importante de la reducción del metabolismo oxidativo sea la pérdida de nucleótidos de adenosina de las reservas totales de ATP, ADP y AMP. La función mecánica del corazón depende de un aporte adecuado de ATP y la pérdida de nucleótidos se asocia con el inicio de lesión hística irreversible (80).

1. EXPERIMENTACION ANIMAL:

Con la experimentación animal se llegó también al estudio de los tejidos cardiacos isquémicos y su relación con la histamina para establecer nexos en la fisiopatología del

infarto del miocardio y ahondar aun mas en las circunstancias que acontecen. Objetivo primordial de nuestro trabajo.

En tejidos isquémicos pobremente perfundidos se encontró histamina, que en el tejido ventricular izquierdo del perro incrementa la frecuencia espontánea, observando cómo sus efectos se antagonizaban con cimetidina y clorfeniramina. La histamina aumentaba el ritmo irregular de las preparaciones infartadas (48).

Los efectos de la histamina sobre el tono vasomotor y sobre el flujo miocárdico se describió en conejos; los hallazgos muestran que la histamina causa isquemia tisular por un mecanismo mediado por receptores H₁, la respuesta está aumentada en presencia de aterosclerosis, la vasoconstricción se atenuaría con antagonistas H₁ y bloqueadores de canales de calcio (96).

Una aparente variabilidad en cuanto a la afinidad histamínica de receptores H₂ quedó patente en preparaciones de aurícula derecha del cobayo. Diferencias en la respuesta con dos antagonistas H₂, cimetidina y tiotidina, en la muestra de ciclasa cardiaca podría implicar la existencia de subtipos de receptores. La expresión en los resultados de la acción de cimetidina en la muestra de ciclasa cardiaca pero no en la muestra de tejido intacto implica que la disrupción del mismo es de importante consideración (97).

2. ISQUEMIA AGUDA EXPERIMENTAL EN LA RATA:

La relación entre la concentración de histamina ventricular y la presencia de arritmias en la fase temprana de la isquemia miocárdica aguda se investigó en ratas anestesiadas con pentobarbital. Se encontró una significativa disminución de la concentración en el ventrículo izquierdo, pero no en el derecho, de la histamina tisular a los cinco minutos de la ligadura de la arteria coronaria izquierda. El pretratamiento con rhodanina (inhibidor selectivo de la histidina decarboxilasa) causa una marcada reducción de la concentración de histamina ventricular, retrasando el inicio y la intensidad de las arritmias ventriculares ocasionadas por la isquemia. Este estudio en ratas demostró que la concentración de histamina tisular en el ventrículo izquierdo disminuye significativamente tras la ligadura coronaria izquierda. Así pues la ligadura coronaria causa una deplección del contenido de histamina ventricular. Estos hallazgos soportan la hipótesis de que la isquemia miocárdica aguda puede estimular liberación de histamina de los tejidos cardiacos. El mecanismo de este fenómeno no está claro. Sería posible que el incremento en la liberación de histamina desde el miocardio durante la isquemia aguda puede ser el resultado de un incremento en la actividad secretora de las células cebadas, pero esto podría ser la consecuencia de la necrosis tisular. También se ha considerado la posibilidad de que la disminución en los niveles de histamina ventricular pueda ser debido a un deterioro en la síntesis o a un catabolismo acelerado. Esto último no está del todo claro pues también se

ha postulado que la producción de histamina por el músculo cardíaco se incrementa por anoxemia (3) y que la enzima histamina-catabolizante está ausente en corazón de rata(87). Estos hallazgos establecen la hipótesis de que la histamina liberada de los tejidos cardíacos puede contribuir a la génesis de arritmias cardíacas tempranas, pero no a los cambios en la presión sanguínea y frecuencia cardíaca(no hubo diferencias significativas con los grupos control), durante isquemia miocárdica aguda en la rata (32).

II) FARMACOS ANTAGONISTAS H2:

A) ANTECEDENTES:

El primer antagonista H2 de la histamina conocido fue la burimamide, bloqueando la secreción ácido gástrica estimulada por histamina (9) (Black, 1972). Comenzando así la definición y antagonismo de los receptores H2 de la histamina.

La cimetidina, el primer bloqueador H2 que se introdujo en la práctica clínica general, fue rápidamente aceptado para el tratamiento de la úlcera duodenal y en condiciones hipersecretorias gástricas, de esta forma se convirtió en una de las drogas más prescritas. Este éxito llevó a la síntesis de numerosos congéneres y al descubrimiento de muchos otros bloqueadores H2 efectivos, como ranitidina y famotidina entre los más utilizados hasta la actualidad(34).

No obstante, con el empleo de estos fármacos

antagonistas H2 se han reportado algunos efectos secundarios cardiovasculares, siendo la bradicardia el más señalado tras su administración endovenosa, lo que hace pensar en su participación sobre los fenómenos eléctricos del corazón (1) (21) (25) (28) (34) (45) (46) (47) (54) (56) (61) (73) (86) (91) (17).

B) EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS ANTAGONISTAS H2:

Reding et al, en 1977, demostraron en un paciente tratado con cimetidina oral (1 g/día) por problemas de sangrado gastrointestinal, presencia de alteraciones de su ritmo cardiaco normal consistentes en bradicardia sinusal seguido de disociación atrioventricular con ritmo idioventricular. La supresión del tratamiento oral con cimetidina llevó a la reversión de éstos fenómenos. Esto sugiere que la cimetidina al bloquear los receptores H2 puede ocasionar bradicardia y disociación atrioventricular (86). Se comenzaban a intuir efectos directos del fármaco sobre el corazón.

Se reportaron otros casos de pacientes tratados con cimetidina intravenosa que presentaron arritmias, entre ellas bradicardia y disociación auriculo-ventricular. Como probable mecanismo de acción se atribuyó que en estos pacientes había una alta concentración de histamina plasmática y que con cimetidina se bloqueaban los receptores H2.

Una hipótesis alternativa implica a la prolactina: la cimetidina bloquea a la dopamina y ello provoca liberación de prolactina. En voluntarios sanos se observó una elevación de

los niveles de prolactina serica a los pocos minutos de la administración intravenosa de cimetidina. En ratas, dosis farmacológicas de prolactina pueden producir arritmias (25) (30).

En pacientes con insuficiencia renal que fueron tratados con cimetidina (800 mg i.v.) presentaron extrasistoles auriculares frecuentes y hasta paro cardiaco (1), lo que confirma las hipótesis propuestas por Cohen (25) y otros autores sobre los efectos arritmogénicos de la cimetidina tras su administración endovenosa (47).

Iberti et al (61), publicaron que la administración de cimetidina en infusión endovenosa ocasionó cambios hemodinámicos en pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos, con disminución de la presión arterial y de las resistencias vasculares sistémicas por efecto de vasodilatación. Los cambios se presentaron rápidamente tras la infusión, en los primeros tres minutos, y estos eran transitorios. Con la administración lenta de cimetidina se disminuyeron los efectos adversos. Guay et al, atribuyeron estos efectos a un deterioro en la función renal de los pacientes con aumento de la concentración sérica de cimetidina(54).

También, por la presencia de otras arritmias tras su administración, como arritmias ventriculares y aún fibrilación ventricular, se llegó a recomendar que su utilización se realizara con precaución (73), y entre ellas que la administración del fármaco se hiciera lentamente (45)(46).

En 1981, Ginsburg et al, estudiaron que la infusión de histamina en arterias coronarias de pacientes provoca vasoespasmo y este efecto es antagonizado con el pretratamiento de cimetidina(51).

La cimetidina ha sido usada en más de 50 millones de pacientes, con un alto grado de seguridad, presentando bajo número de efectos secundarios, casi siempre en poblaciones de alto riesgo.

Con ranitidina, otro de los antagonistas H₂ muy utilizados en la clínica, también se han reportado casos de pacientes que presentaron bradiarritmias tras su administración(17)(21)(91) e incluso paro cardiaco(56). Otros autores no encontraron cambios hemodinámicos ni del ritmo cardiaco en un estudio realizado con la administración endovenosa de ranitidina, lo que contrasta con las alteraciones encontradas con cimetidina (21)(28).

Los efectos cardiovasculares seguidos de administración intravenosa de 200 mg de cimetidina y de 50 mg de ranitidina fué también investigado en pacientes ingresados en Cuidados Intensivos. Ambos agentes causaban un transitorio descenso de la presión arterial media y resistencia vascular sistémica, y no se presentaron cambios en la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco, presión venosa central, presión de enclavamiento o en la resistencia vascular pulmonar. Los efectos fueron más frecuentes tras la administración de cimetidina que cuando se utilizó ranitidina (91).

Todos estos hallazgos que no fueron coincidentes en la mayoría de los casos, a la vez que alertaban sobre la posible inducción de arritmias con la administración endovenosa de estos fármacos, dejaban intuir la participación cardiaca de la histamina y sus receptores H₂.

Existe la hipótesis de que la cimetidina y no la ranitidina actuara por un mecanismo independiente de los receptores H₂. Mecanismos que incluyen: la inhibición del enzima hepático citocromo P-450, la acción de secuestrador de radicales libres de oxígeno por la unión cimetidina/cobre, e inhibición de la síntesis de tromboxano. Actuando por vía de uno de estos mecanismos se estudió que la cimetidina protegía contra los cambios en la permeabilidad vascular y colapso circulatorio en situaciones de lesión térmica (15).

Estudios en animales de experimentación indican que la cimetidina protege contra los efectos hepatotóxicos del acetaminofen, y que la ranitidina puede actuar potenciando el daño hepático. Esta diferencia entre ambos antagonistas H₂ radicaría probablemente en la afinidad de transportar el enzima citocromo P-450, la cimetidina inhibe este sistema enzimático más eficazmente, y la inhibición producida por la ranitidina no es lo suficientemente efectiva para proteger contra la hepatotoxicidad (10).

Comparado con la cimetidina, parece haber una mayor afinidad por los receptores H₂ con el uso de ranitidina y famotidina, cualitativamente con un espectro farmacodinámico distinto en su acción debido a diferencias en su estructura química (7).

C) INTERACCIONES DE CIMETIDINA CON CLASICOS ANTIARRITMICOS:

Entre las interacciones estudiadas de cimetidina con drogas antiarrítmicas se ha descrito que este antagonista H₂ puede inhibir el metabolismo oxidativo de drogas que son transportadas por el sistema microsomal hepático del citocromo P-450. Las posibles drogas que interactúan con la cimetidina son: lidocaina, antiarrítmicos de la clase I, propanolol y verapamil (62) (50).

Trzeciakowski en 1985 estudió los efectos de la cimetidina sobre la toxicidad de la digital, estableció la hipótesis de que actuando contra un componente indirecto de la toxicidad digitalica podría aumentar el margen de seguridad de los glucósidos cardiacos. En su estudio, administró cimetidina a cobayos, observando un incremento significativo en la dosis letal de ouabaína y un retraso en el inicio de las arritmias, no se observó efecto con cimetidina sobre la acción inotrópica de la ouabaína(98).

III. ARRITMIAS CARDIACAS:

A) GENERALIDADES:

El término arritmia implica una desviación de los límites convencionalmente definidos de la frecuencia o regularidad del latido cardiaco, o cualquier otra alteración de la secuencia normal de la activación cardiaca. Las alteraciones del ritmo pueden clasificarse de formas diversas atendiendo a su frecuencia, lugar de origen y localización

del retraso o bloqueo (92).

Fisiológicamente, al músculo cardiaco se le atribuyen cuatro propiedades fundamentales, que son: inotropismo o contractilidad, cronotropismo o automatismo, badmotropismo o excitabilidad, y dromotropismo o conductibilidad. Los transtornos del ritmo se deben a alteraciones en las tres últimas propiedades, ya que la primera sólo se afecta en ellos de manera secundaria (20).

B)ARRITMIAS EN EL INFARTO:

Las arritmias que se producen durante un infarto del miocardio son frecuentes y ocasionan mortalidad elevada, en general las arritmias ventriculares han demostrado tener valor pronóstico en los pacientes con cardiopatía isquémica. El desarrollo de taquiarritmias ventriculares en el postinfarto de miocardio es uno de los puntos que más literatura y controversia ha generado últimamente. La muerte súbita de origen coronario se ha relacionado con el desencadenamiento de taquiarritmias ventriculares (39).

La administración empírica de fármacos antiarrítmicos clásicos (procainamida, quinidina, difenilhidantoína, etc) ha mostrado grandes limitaciones en el control de este tipo de arritmias ventriculares(39).

Se define la eficacia de un fármaco por la supresión de una arritmia que se da espontáneamente. Esto se basa en la observación de que en pacientes con enfermedad cardiaca, la presencia de cierto tipo de arritmias, primariamente accesos

de taquicardias ventriculares no sostenidas, se asocia con un incremento de muerte súbita cardíaca. El mecanismo responsable es la reentrada, mismo mecanismo causante de las taquicardias ventriculares sostenidas. Probablemente la taquicardia ventricular no sostenida indica la presencia de un circuito de reentrada activo que puede generar una arritmia sostenida cuando se dan las condiciones apropiadas. La supresión de esta arritmia corresponde a la inactivación del circuito de reentrada que se vuelve incapaz de generar una taquiarritmia repetitiva. Los efectos colaterales debidos a fármacos antiarrítmicos limitan con frecuencia su uso. Una de las complicaciones más serias e impredecibles es el empeoramiento de la arritmia inducida por el fármaco (84).

C) FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS:

Hay numerosos fármacos antiarrítmicos en desarrollo, todavía el fármaco ideal no existe. Muchos de los nuevos agentes ofrecen algunos avances, aunque modestos, sobre los convencionales, que clásicamente se clasifican según el esquema propuesto por Vaughan Williams y Braham Singh, quizás el más ampliamente utilizado en la práctica clínica (93)(90)(24).

En relación con estos fármacos se sabe que su uso no está exento de limitaciones como la no despreciable incidencia de efectos colaterales, descritas entre los fármacos más utilizados como son la amiodarona, mexiletina, propafenona, procainamida, quinidina, etc. (39)(84). Incluso

con respecto a la lidocaina ampliamente utilizado para prevenir la fibrilación ventricular primaria en el infarto agudo, algunos autores desaconsejan su uso profiláctico rutinario ya que no ha demostrado un mayor índice de supervivencia en los grupos estudiados, unido a la baja incidencia de fibrilación ventricular primaria (inferior al 5%), y el riesgo de toxicidad (99).

D) ARRITMIAS EXPERIMENTALES:

Diversos estudios experimentales han demostrado que la estimulación simpática favorece el desarrollo de arritmias ventriculares y muerte súbita durante la oclusión coronaria, mientras que la disminución del tono simpático ejerce un efecto protector. La denervación simpática del corazón total o la denervación parcial a nivel de la cadena simpática cervical disminuye la incidencia de arritmias ventriculares malignas. Paralelamente, el tratamiento previo con bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos tiene efecto protector frente a las arritmias de la isquemia miocárdica aguda. La estimulación vagal puede reducir el umbral de fibrilación ventricular y propiciar arritmias ventriculares. La atropina ejercería un efecto protector. La noradrenalina y la acetilcolina, neurotransmisores del sistema nervioso autónomo, tienen la capacidad de poder modificar el automatismo, la conducción y la refractariedad de las células cardíacas. En esta situación las arritmias pueden ser el resultado de un efecto directo sobre el automatismo de las células marcapaso, o bien la consecuencia de alteraciones

B) LIGADURA CORONARIA Y DIMENSIONES DEL INFARTO EN LA RATA:

Se han desarrollado diversos métodos de ligadura coronaria en la rata ya sea consciente o anestesiada para estudiar la capacidad de modular los fenómenos arritmicos y las dimensiones de la lesión secundaria a la isquemia (64) (23) (32) (26) (31) (38) (63) (76) (81).

Se sabe desde hace tiempo (Corday E. et al, 1959) que el flujo de las arterias coronarias se reduce significativamente con la presencia de arritmias (27). Cuando se produce el infarto, las arritmias pueden comprometer aún más el flujo coronario y aumentar el área infartada.

En modelos experimentales con ratas se puede medir el tamaño del infarto del miocardio tras la ligadura de una arteria coronaria. Con el estudio de Lepran y Koltay se demostró que la dimensión del infarto está determinado en parte por la intensidad de las arritmias que se producen (68), por lo que se puede analizar el fenómeno isquémico cuantificando tanto la magnitud de la lesión como las arritmias concomitantes.

La rata es una de las especies utilizadas para realizar estudios de modulación de las dimensiones de infartos experimentales debido a su disponibilidad y bajo costo, asegurando una población homogénea, con resultados más reproducibles. Los aspectos quirúrgicos de éstos modelos son técnicamente factibles y la susceptibilidad a las infecciones es mínima. La determinación del tamaño del infarto es posible

mediante técnicas histoquímicas y la consistencia de los resultados se pueden analizar en el marco de múltiples estudios experimentales publicados en la literatura especializada (23) (68) (44) (81).

El método más popular empleado para la caracterización morfológica del infarto, utilizado por muchos laboratorios debido a su simplicidad y facilidad, es el uso de las tinciones con azul de tetrazolio que marcan el tejido no isquémico en cortes macroscópicos de miocardio fresco. Tanto el nitroazul de tetrazolio como el cloruro trifenil de tetrazolio tiñen el miocardio normal y producen un depósito visible de pigmento de color azul-rojo. Aunque en general se acepta que la reacción del color se debe a la reducción del colorante por enzimas deshidrogenasas, existen pruebas que sugieren que la pérdida de coenzimas reducidas (en particular los dinucleótidos nicotinamida adenina) en la región isquémica es la responsable de la discriminación entre el tejido isquémico y el normal. Los estudios de validación de la tinción de tetrazolio al cabo de 24 o 48 horas de la oclusión coronaria revelan una correlación muy estrecha con los parámetros histológicos del infarto (37) (68) (81).

OBJETIVO

El objetivo fundamental de este trabajo es contribuir al conocimiento del infarto de miocardio y su relación con la histamina cardiaca.

En particular en este trabajo se analizan los efectos del bloqueo de los receptores H₂ cardiacos con cimetidina sobre las dimensiones del infarto cardiaco en la rata, inducido experimentalmente mediante una ligadura coronaria, de manera paralela se cuantifican las arritmias cardiacas consecutivas al evento isquemico y la susceptibilidad de éstas al tratamiento de los animales con el antihistamínico.

Nuestra hipótesis en relación a la protección del miocardio sometido a isquemia experimental mediante el bloqueo de los receptores H₂ se basa en los múltiples datos que existen en la literatura especializada sobre la histamina y su participación en la fisiopatología cardiaca. La histamina se libera principalmente de las células cebadas y en diversas circunstancias (anafilaxia, stress, procedimientos quirúrgicos, etc.), una de ellas y motivo de éste trabajo es la isquemia aguda del miocardio. También se ha estudiado la relación entre esta liberación de histamina y los fenómenos arritmogénicos protagonizados en el infarto experimental, incluido la rata, animal que seleccionamos para el estudio de la acción de la cimetidina.

El motivo de elegir la cimetidina para el presente

estudio es por ser este medicamento el primero del grupo de los antagonistas H₂ en su utilidad clínica, llegando a ser uno de los fármacos más prescritos en el mundo y cuya indicación hasta la fecha ha sido para el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica. A su vez, ha sido el fármaco antagonista H₂ del cual más literatura hemos encontrado relacionada con efectos secundarios cardiovasculares, concretamente inducción de bradiarritmias, lo que nos hace pensar en las posibles acciones cardíacas de los receptores H₂, muchas de ellas ya descritas por diversos autores.

Otra de nuestras hipótesis, manifestada por otros autores (68), es que de manera indirecta al estudiar las dimensiones del miocardio infartado en la rata estamos valorando la magnitud de las arritmias que se producen.

No hay en la literatura ningún estudio basado en el análisis de las dimensiones del infarto en la rata tras la administración de cimetidina para investigar los efectos en la isquemia aguda experimental y las arritmias secundarias a la misma.

MATERIAL Y METODOS

Para el estudio del efecto de la cimetidina sobre el tamaño del infarto del miocardio experimental, utilizamos grupos homogéneos de ratas Wistar macho.

Se desarrolló la técnica descrita y utilizada por diversos autores sobre la ligadura de una arteria coronaria en la rata para el estudio de las arritmias y del tamaño del infarto secundarios a la misma (Clark 1983, Coker 1981, Curtis 1985, Fagbemi 1984, Johns 1954, Marshall 1983, Nachals 1963). (23) (26) (31) (38) (63) (76) (81).

Trabajamos con dos modelos experimentales. El modelo A: para el estudio de las dimensiones del infarto; y el modelo B: para cuantificar las arritmias cardiacas consecutivas a la isquemia.

Las condiciones del medio ambiente de las ratas se mantuvieron constantes durante todos los experimentos, ello incluye: una misma época del año, bioterio común, grupos de camadas homogéneos, idéntica manipulación del animal, adecuada temperatura y similitud en el horario de operación. Con todas estas medidas se intentó disminuir al máximo las posibles variantes por influencia externa al animal. También se eliminaron las ratas que presentaban algún signo físico tanto externo como interno que pudiera hacernos sospechar la existencia de patología en las mismas.

MODELO A:

Se trabajo con un grupo homogéneo de 18 ratas, de peso comprendido entre 250 y 270 gramos, y a las que se realizó el siguiente procedimiento: previa anestesia general con etílico, se les practicó una toracotomía lateral izquierda para exponer el corazón. Con una aguja atraumática de sutura y seda de seis ceros se ligó la arteria coronaria descendente anterior izquierda a nivel del borde libre de la orejuela izquierda en su posición natural, posteriormente se procede a suturar la herida del tórax y con una bombilla de hule se insuflan los pulmones para restaurar la presión negativa intratorácica y se espera que la rata se recupere pasado el efecto del anestésico.

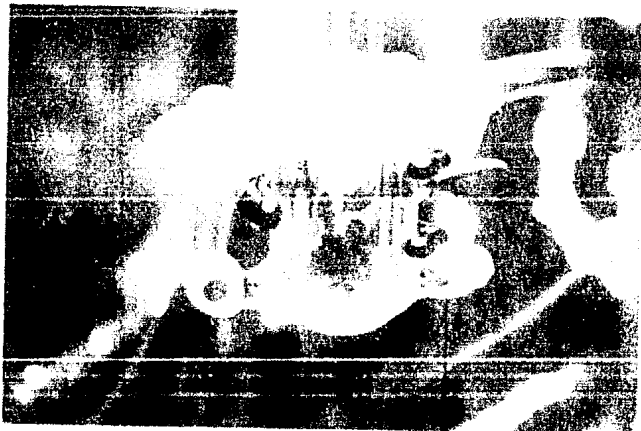
Transcurridas seis horas desde la ligadura se sacrifica al animal para extraer el corazón y proceder a su estudio.

Para valorar cuantitativamente el tamaño del infarto producido tras la ligadura de la coronaria se utilizó el método descrito originalmente por Nachals (81) basado en la existencia de deshidrogenasas en las células sobrevivientes que se marcan con azul de tetrazolio para su valoración ulterior por método fotoplanimétricos. Así, el corazón es cortado en rebanadas transversales de 1 mm de grosor, los cortes son lavados en solución salina isotónica, luego se introducen en azul de tetrazolio y se incuban a 37°C durante 20 minutos, por las propiedades que tiene este colorante de teñir las deshidrogenasas de tejido vivo de color azul, resultando las zonas de tejido isquémico de color rosa

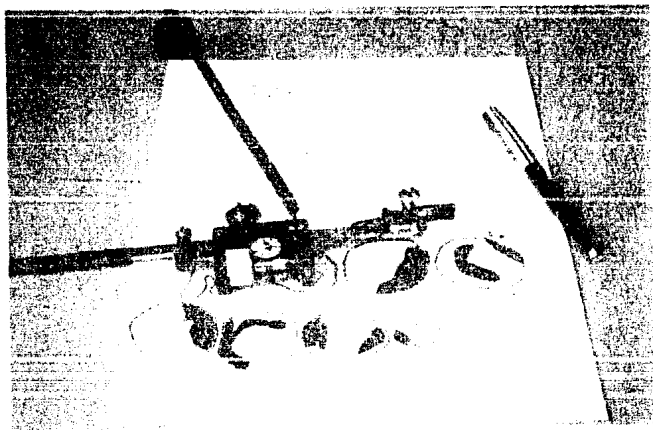
(fotografía 1). Los cortes de miocardio una vez teñidos se fijaron en formol al 6% durante 24 horas. Posteriormente se fotografiaron con película Tri-X PAN 400 asa, y el negativo se proyectó sobre papel para delinear las superficies marcadas por el colorante en cada corte cardiaco. Con un planímetro se midieron las áreas en cm^2 de la superficie total de los cortes del miocardio (fotografía 2).

A un total de 10 ratas se les administró cimetidina através de la vena caudal, se inyectaron dos dosis de 10 mg/Kg de peso cada una. La primera dosis se administró 15 minutos antes de proceder a la ligadura coronaria, la segunda dosis se administró 4 horas después de la primera.

A otras 8 ratas, que se utilizaron como testigos se les administró el volumen equivalente pero sólo del solvente, polyethylene glicol 400 al 100%. El volumen administrado por dosis fué de 0.5 ml/Kg que se hizo lentamente, durante un minuto, para cada rata utilizada en el experimento.



FOTOGRAFIA 1



FOTOGRAFIA 2

MODELO B:

Este modelo se utilizó para ver los resultados sobre las arritmias secundarias a la ligadura coronaria en la rata anestesiada.

Se estudiaron dos grupos homogéneos de ratas Wistar macho de peso comprendido entre 280 y 300 gramos.

Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital sodico intraperitoneal administrando dosis de 60 mg/Kg. Una vez anestesiadas se les realizó traqueostomía y seguidamente conectarlas a una bomba Palmer (C.F. Palmer, Londres) para respiración asistida con un volumen corriente de 15 ml/Kg y frecuencia respiratoria de 52 por minuto.

Después se les practicó, con material quirúrgico (bisturí, pinzas, tijeras, separadores, etc), una toracotomía posterolateral izquierda para exponer el corazón. Se extrae el pericardio, se localiza la arteria coronaria descendente anterior izquierda y a nivel del borde libre de la orejuela izquierda en su posición natural se realiza la ligadura de forma permanente con seda de seis ceros y aguja atraumática de sutura.

Para poder inyectar el fármaco se realizó disección de una vena femoral y de esta forma tener la seguridad de la total administración endovenosa del mismo, que se realizó con jeringa de cristal de 1 ml y aguja hipodérmica 26x13.

Se hicieron los registros electrocardiográficos con electrodos externos colocados en la piel de la rata y conectados a un poligrafo Grass modelo 79-D.

Sistemáticamente se hizo lo siguiente:

10) una vez administrado el anestésico se dejó pasar 10 minutos para que hiciera su efecto;

20) después de exponer el corazón y dejar la preparación dispuesta para su posterior ligadura coronaria realizamos el primer registro electrocardiográfico de control;

30) se espera a que la preparación se estabilice durante 15 minutos y se vuelve a tomar un nuevo registro de control;

40) a continuación se administra el fármaco lentamente, durante un minuto, y se hace nuevo registro de control;

50) se dejan pasar 5 minutos, y 30 segundos antes de llegar al 50 minuto se hizo nuevo control del ritmo cardiaco para después realizar la ligadura definitiva de la coronaria descendente anterior izquierda;

60) a partir de la ligadura registramos durante un periodo total de 20 minutos, se toman registros en los últimos 30 segundos de cada minuto;

70) por último, los trazos electrocardiográficos registrados son analizados diferenciando entre los latidos normales y anormales, realizando una cuenta total de ambos para ver de esta forma la magnitud de la arritmia representada por los latidos anormales en el total de los 20 minutos registrados del experimento.

A un grupo de 6 ratas (grupo cimetidina) se les administró 10 mg/Kg de cimetidina endovenosa, a un segundo grupo de 8 ratas (grupo control) se les administró como solvente polietilén-glicol 400 también por vía endovenosa. El volumen administrado fue de 0.5 ml/kg que se hizo lentamente, durante un minuto.

Se administró cimetidina a los 5 minutos previos a la ligadura coronaria, y de igual forma se hizo con la administración del solvente.

Los registros fueron estudiados y se midieron el número total de latidos, separando los latidos normales de los anormales correspondientes a las arritmias producidas por la isquemia. Desde el momento de ligadura se promediaron los latidos cada dos minutos para su análisis posterior y graficación.

ANALISIS ESTADISTICO:

Los resultados se expresaron en promedios \pm el error tipo de la media, y fueron analizados por la prueba "t" de Student para grupos no apareados. Se analizaron los resultados del area total del miocardio estudiado, del miocardio infartado, y del porcentaje del infarto del grupo de ratas tratado con cimetidina en contra del grupo testigo, considerandose los resultados significativos para una $p < 0.05$.

Para el estudio de los latidos cardiacos que fueron registrados durante los 20 minutos posteriores a la ligadura coronaria, estos se expresaron en latidos totales, latidos normales y latidos anormales. Los resultados se analizaron y graficaron de la siguiente forma:

- a) los latidos de cada rata se promediaron cada dos minutos \pm el error tipo de la media, los latidos totales y latidos normales se representaron gráficamente, en abcisas el tiempo en minutos y en ordenadas la frecuencia cardiaca en latidos por minuto;
- b) se calculó el total de latidos anormales de cada grupo hallandose la media \pm el error tipo de la media de los mismos, y posterior representación de los resultados en una gráfica de barras;
- c) los resultados fueron analizados mediante la "t" de Student para grupos no apareados, considerandose significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

MODELO A:

De las 18 ratas utilizadas en el experimento sólo se estudiaron 14, ya que 4 ratas, que pertenecían 2 a cada grupo fallecieron antes de poder llegar al periodo preestablecido para el estudio. Se incluyeron en los resultados a un total de 8 ratas para el grupo tratado con cimetidina y 6 ratas para el grupo control.

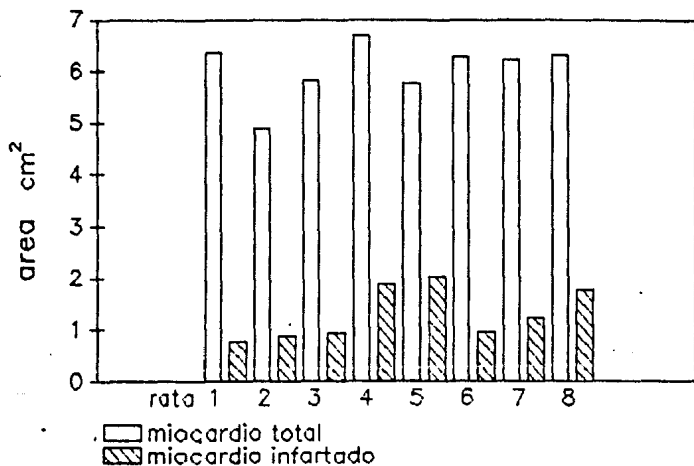
En este modelo que se comparó la magnitud del infarto entre dos grupos de ratas, uno tratado con cimetidina y otro que se administró el solvente como grupo control, se observa una significativa reducción del tamaño de infarto en el grupo de ratas que se usó cimetidina por vía endovenosa.

Se representan los resultados obtenidos en el experimento con las siguientes gráficas de barras:

-En la gráfica A.1 se puede observar el tamaño del infarto en contraste al total de superficie de miocardio de los corazones de las 8 ratas que fueron tratadas con cimetidina i.v. a dosis de 10 mg/Kg.

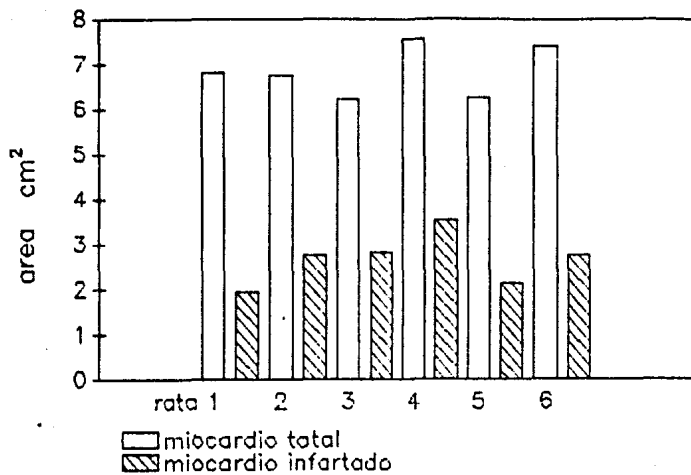
-En la gráfica A.2 se observa el tamaño del infarto en contraste al total del miocardio de los corazones de las 6 ratas que forman el grupo control del experimento, a quienes se administró únicamente el solvente por vía endovenosa.

RATAS TRATADAS CON CIMETIDINA I.V. 10 mg/Kg



GRAFICA A. 1

RATAS CONTROL

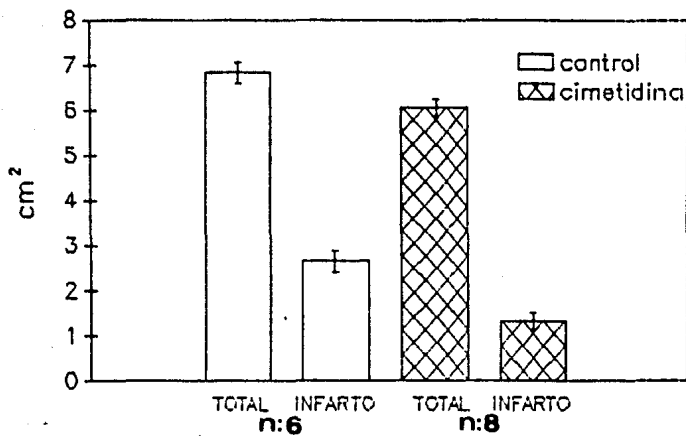


GRAFICA A. 2

-En la gráfica A.3 están representados los dos grupos de ratas con el área total del miocardio y la proporción de tejido infartado; el promedio del miocardio fué de 6.82 ± 0.22 cm^2 y 6.04 ± 0.19 cm^2 para las ratas control y tratadas con cimetidina respectivamente ; el promedio del infarto producido fué de 2.64 ± 0.23 cm^2 y de 1.30 ± 0.178 cm^2 en las ratas control y tratadas con cimetidina respectivamente. lo que representa una reducción significativa de la magnitud del infarto cuando se administró cimetidina i.v. en las ratas ($P < 0.01$).

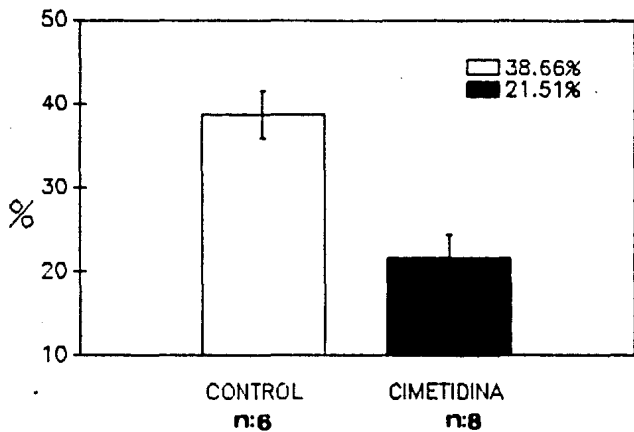
-En la gráfica A.4 se muestra el porcentaje del promedio de superficie infartada del promedio del miocardio total de las ratas estudiadas en ambos grupos. El grupo control tuvo un área de infarto del $38.66 \pm 2.83\%$, mientras que el grupo tratado con cimetidina tuvo un promedio de área infartada del $21.51 \pm 2.79\%$, datos estadísticamente significativos ($P < 0.01$). Así pues, se redujo hasta en un 44.36% el tamaño del infarto en el grupo de cimetidina comparado con el infarto del grupo control.

AREA DEL MIOCARDIO ESTUDIADO



GRAFICA A. 3

MIOCARDIO INFARTADO



GRAFICA A. 4

MODELO B:

Modelo en el cual estudiamos los efectos de la cimetidina sobre las arritmias secundarias a isquemia aguda por ligadura de arteria coronaria experimental en la rata anestesiada.

El grupo de 6 ratas tratadas con cimetidina (10 mg/Kg i.v.) presentó una significativa reducción de la magnitud de la arritmia comparado con el grupo de 8 ratas utilizado como control.

En este modelo experimental las arritmias se inician entre el minuto cuarto y sexto de la ligadura, se presentan de forma característica y son más intensas a partir del sexto minuto de la ligadura coronaria. Generalmente es del sexto al décimo minuto cuando se presentan las arritmias más intensas, y a partir del décimo minuto se observa la presencia de taquicardia y/o fibrilación ventricular incesante y que conducen al fallecimiento de la rata.

En la gráfica B.1 en abscisas está representado el tiempo en minutos, el minuto cero indica el momento de la ligadura, el total de registro fué de veinte minutos. Los latidos están promediados \pm el error tipo de la media cada dos minutos, en ordenadas se representa la frecuencia cardiaca en latidos/minuto. Con círculos están representados los resultados del grupo control y en triángulos los del grupo cimetidina. Las figuras vacías corresponden a los latidos normales y las figuras llenas a los latidos totales, el área comprendida entre ambas líneas trazadas representa la

magnitud de la arritmia.

El patrón típico de presentación de las arritmias es el que observamos en el grupo control, como se puede ver en la gráfica B.1 donde a partir del sexto minuto comienzan a disminuir los latidos normales que llegan a desaparecer desde el doceavo minuto, los latidos totales van aumentando progresivamente y en relación directa con la disminución de los latidos normales, esto representa la magnitud de la arritmia y queda representada por el área comprendida entre ambas curvas. Al final va disminuyendo, también progresivamente, el número total de latidos pero continúan siendo todos los latidos anormales. Todas las ratas del grupo control fallecieron en el periodo de estudio.

Los resultados obtenidos en el grupo tratado con cimetidina también se pueden analizar en la gráfica B.1, en contra del grupo control la magnitud de la arritmia se reduce significativamente tal y como queda representado en esta gráfica.

Comparado con el grupo control, las ratas tratadas con cimetidina fueron protegidas contra la instalación, intensidad y frecuencia de las arritmias secundarias a la ligadura. Analizando la gráfica B.1 observamos como también es a partir del sexto minuto cuando comienzan a aparecer latidos anormales pero claramente de menor intensidad y frecuencia que en el grupo control. En este grupo de ratas tratado con cimetidina nunca llega la magnitud de la

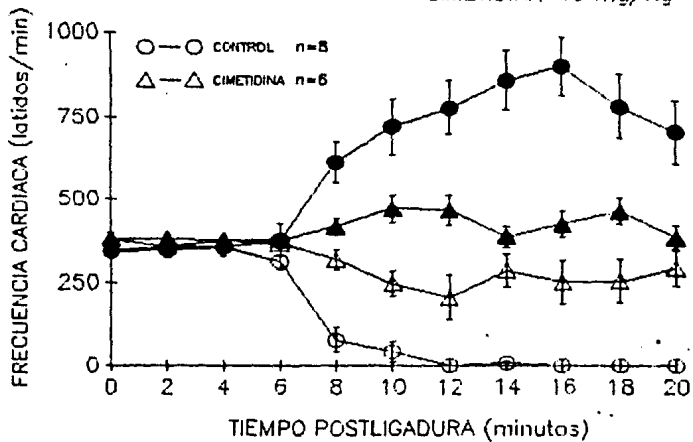
arritmia a equipararse con la del grupo control. Al final de los veinte minutos de registro se observa que las ratas tratadas presentan el total de latidos prácticamente normales con un ritmo cardiaco similar al que presentaban antes de la instalación de las arritmias.

En la gráfica de barras B.2 está representado el promedio \pm el error tipo de la media de los latidos anormales registrados en los veinte minutos post-ligadura de las ratas de cada grupo. En el grupo control el total de latidos anormales promediados de las ocho ratas fue de 10610 ± 857.19 ; en el grupo cimetidina el promedio de latidos anormales de las seis ratas fue de 2406.33 ± 724.37 .

Hay una significativa disminución de los latidos anormales al comparar el grupo tratado contra el grupo control con una p menor de 0.001 según análisis de la "t" de Student para grupos no apareados.

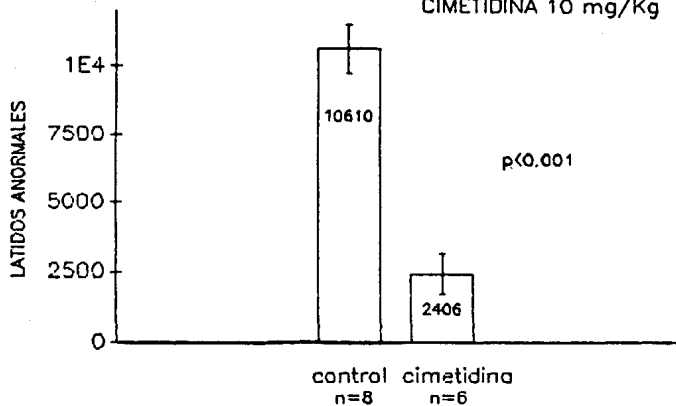
Este experimento complementa al estudio previo sobre dimensiones del infarto para así entender mejor el efecto encontrado con la cimetidina

ARRITMIAS POR ISQUEMIA
CIMETIDINA 10 mg/Kg



GRAFICA B. 1

ARRITMIAS POR ISQUEMIA
CIMETIDINA 10 mg/Kg



GRAFICA B. 2

D I S C U S I O N

Se ha podido comprobar a lo largo de los años en los diversos estudios experimentales que la histamina está presente en los tejidos cardiacos, su liberación en situaciones de anoxia, anafilaxia, stres, y también en el infarto agudo del miocardio (3) (70) (77) (95) (102), tema del trabajo que presentamos. Un autacoide con efectos cardiacos modulados através de sus receptores H1 y H2, también localizados en el corazón además de su conocida presencia sistémica (7) (11) (14) (41) (59). La síntesis de fármacos que bloquean estos receptores ha servido para el estudio más profundo de las acciones de la histamina, y ha permitido estudiar los efectos sobre el corazón y durante el infarto (5) (6) (7) (9) (34) (45) (98).

La mayoría de los estudios sobre histamina y corazón se han relacionado con el fenómeno de la anafilaxia cardiaca, encontrandose interesantes acciones de este autacoide sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos cardiovasculares (8) (11) (19) (29) (33) (41). El papel que juega la histamina en el corazón va más allá de lo estudiado en su relación con la anafilaxia, ya que se ha comprobado que también se libera en otras situaciones como en la isquemia aguda (3) (32) (72) (96) (97), tema experimental que discutimos con este trabajo.

Los resultados de este trabajo, donde desarrollamos un modelo experimental de ligadura coronaria, se pueden interpretar a favor de la liberación de histamina durante la isquemia aguda y la participación de los receptores H2 cardiacos que se bloquearon farmacológicamente con cimetidina.

Teoría que contribuye a la expresada en la literatura especializada y que apoyamos fundamentalmente por las significativas reducciones en las dimensiones del infarto del miocardio y en la magnitud de las arritmias, observado en el grupo de ratas tratado con cimetidina comparado con el grupo testigo al cual y con la misma metodología únicamente se administró el solvente.

La cimetidina en nuestros experimentos por sí sola reduce el tamaño del infarto agudo en las ratas estudiadas, y se comporta como un antiarrítmico significativo, lo que pone claramente en relevancia a la histamina y sus receptores H2 en la fisiopatología cardíaca.

Según un trabajo de R. Levi(69) aunque en el marco de la anafilaxia cardíaca, encontró que el 65% del total de la histamina se liberaba en los dos primeros minutos, desapareciendo la secreción a los diez minutos del estímulo antigénico, agotándose las reservas de la misma. Algo parecido podría suceder durante la fase aguda inmediata del infarto y presentar en esos primeros minutos el mayor efecto de la histamina, lo que podríamos deducir de lo observado en

nuestros experimentos con el bloqueo de los receptores H2 que disminuyen los efectos arritmogénicos de la histamina en esa fase inicial del infarto.

Como se ha descrito en los últimos años, fundamentalmente en la experimentación animal, los receptores H2 median un aumento del inotropismo y cronotropismo cardíaco (11) (19) (41) (69) (70) (71) (100). En estos antecedentes también hemos basado nuestra hipótesis de que con cimetidina se obtendría un efecto protector en los eventos fisiopatológicos de la isquemia.

También este último punto se relaciona con los efectos secundarios cardiovasculares encontrados, frecuentemente bradicardia sinusal y en algún caso paro cardíaco, con el uso de cimetidina (86) (47) (25) (61) (1) (54).

Nosotros no encontramos ningún efecto deletéreo sobre las ratas al administrar lentamente la cimetidina.

Kimura describió (62) que la vasodilatación coronaria debido a la histamina estaba mediada por receptores H2. Otros estudios reportan el hecho de que en el periodo post-infarto agudo del miocardio la presencia de histamina en los vasos coronarios induce contracción mediada por receptores H1 probablemente debido a una supersensibilidad de los receptores de la histamina en el infarto (94). Con estas afirmaciones se supone que al bloquear los receptores H2 aumentaría la vasoconstricción de la histamina mediada por receptores H1, tal y como se reportó en pacientes con angina

vasoespástica cuando se les administró cimetidina endovenosa(89).

No estamos de acuerdo con este último punto ya que si realmente fuera así, al administrar cimetidina en los animales estudiados tendríamos que encontrar un aumento del área del infarto ocasionado por la supuesta vasoconstricción que ocasionaría el bloqueo de los receptores H₂, y lo que encontramos fue todo lo contrario. Si estamos de acuerdo con R.Ginsburg, quien estudió que la cimetidina administrada en arterias coronarias de pacientes antagonizaba la vasoconstricción ocasionada por histamina(51).

En este trabajo analizamos los efectos de la cimetidina administrada en dos modelos experimentales de ligadura coronaria, modelos que se complementan entre sí para una mejor comprensión de los hallazgos encontrados.

MODELO A:

Analizamos dos grupos formados por ratas Wistar macho, uno tratado con cimetidina y otro como testigo al que se administró el solvente. Inicialmente se trataron 10 ratas con cimetidina y otras 8 ratas fueron utilizadas como grupo control, un total de 4 ratas fallecieron antes de llegar al estudio establecido y que correspondían a 2 por cada grupo, lo que en proporción significó menor mortalidad para el grupo cimetidina, del 20% contra el 25% del grupo control, dentro del tiempo de estudio previamente establecido.

Por método fotoplanimétrico se estudiaron las áreas totales del miocardio y las áreas del infarto que comprometía al miocardio, fueron teñidas según el método descrito originalmente por Nachals(81) y basado en la existencia de deshidrogenasas en las células sobrevivientes que se marcan con azul de tetrazolio, método más popular para la caracterización morfológica del infarto.

Los estudios de validación de la tinción de tetrazolio revelan una correlación muy estrecha con los parámetros histológicos del infarto. Así pues, la determinación del tamaño del infarto es posible mediante técnicas histoquímicas y la consistencia de los resultados se puede analizar en el marco de múltiples estudios experimentales publicados en la literatura (37)(44)(68)(81).

En este trabajo, el análisis de las áreas totales del miocardio estudiado (Tabla 1) reveló que era mayor la superficie del miocardio en las ratas del grupo control comparado con el grupo cimetidina, con significancia estadística ($P < 0.05$). Resultado que no atribuimos al mayor peso promedio de las ratas del grupo control pues no hay diferencia estadísticamente significativa comparado con el grupo cimetidina ($P > 0.1$).

Interpretamos que este hallazgo estaría relacionado probablemente con la denominada "expansión del infarto", caracterizado por dilatación y adelgazamiento de la zona infartada y asociado con deterioro de la función cardíaca y

dilatación aguda regional ventricular, concepto descrito por LW. Eaton en 1981 (36).

De acuerdo con el fenómeno de la "expansión del infarto", que aparece en infartos transmurales y frecuentemente en infartos anteriores y anteroseptales y que conlleva la remodelación ventricular izquierda, la magnitud de la remodelación es directamente proporcional al tamaño del infarto (H.F. Weisman) (101).

H.F. Weisman estudió este fenómeno en ratas y en humanos, seleccionó a las ratas porque su corazón está exento de circulación colateral y por esta característica estudiar mejor las variaciones del tamaño del infarto, similar a lo que sucede en el corazón humano donde el desarrollo de circulación colateral es menor sobre todo cuando se estudia la oclusión coronaria aguda. Concluyeron que la incidencia de la expansión en corazones de humanos que muestran los infartos transmurales es similar a la encontrada en la rata y mucho más significativa que con otros animales de experimentación. Realizaron una ligadura de la arteria coronaria izquierda en la rata y encontraron que las áreas del miocardio son de mayor superficie en relación directa al grado de expansión del infarto (101).

Existe un paralelismo entre estos estudios de Weisman y lo hallado en nuestro trabajo en relación con el mayor tamaño del área total del miocardio en las ratas del grupo control, que a su vez presentaron un mayor infarto, comparado con el grupo cimetidina. Paralelismo que alcanza mayor significancia en cuanto que el animal de estudio es el mismo y realizamos

similar ligadura coronaria que en los experimentos realizados por este autor.

Además de todo lo expuesto hay que señalar que el método utilizado significa una ligadura permanente de la arteria coronaria, por lo que queda suprimida la posibilidad de reperfusión de la arteria coronaria implicada en la zona de miocardio isquémico.

Tabla 1

Grupo experimental	Control n=6	Cimetidina n=8
*Peso ratas en gr.		
Promedio.....	257.50	250.00
Desv. Standar.....	7.59	11.78
Error.....	3.10	4.16
		(P > 0.1)
*Area de miocardio estudiado (cm²)		
Promedio.....	6.83	6.05
Desv. Standar.....	0.56	0.55
Error.....	0.23	0.20
		(P < 0.05)

El análisis del área de miocardio infartado (Tabla 2) demostró que fue significativamente menor en las ratas del grupo tratado con cimetidina ($P < 0,01$).

Este es el hallazgo principal del experimento ya que indica claramente el efecto protector que sobre el miocardio tiene este antihistamínico administrado en el modelo experimental de isquemia aguda en ratas.

Este efecto contribuye a la evidencia de que la histamina se libera durante el infarto agudo del miocardio, e indica que el bloqueo de los receptores H_2 antagoniza las acciones de la histamina, que se piensa estarían en relación con el desencadenamiento y perpetuación de arritmias malignas, tendencia de muchos investigadores a afirmar que así sucede tanto en el animal de experimentación como en el hombre (3) (18) (32) (48) (72) (95) (97) (102).

Afirmamos que el efecto de la cimetidina está antagonizando las acciones arritmogénicas de la histamina por los resultados obtenidos en el Modelo B de este trabajo donde cuantificamos las arritmias secundarias a oclusión coronaria, la cimetidina disminuye significativamente la magnitud de las arritmias comparada con el grupo control.

Por otra parte, hay que hacer referencia a Leprán y sus resultados en la cuantificación del área de infarto e intensidad de las arritmias, demostrando claramente que la disminución de los fenómenos arritmogénicos en el marco de un infarto está directamente relacionado con una menor zona de infarto del miocardio. Leprán observó una estrecha relación

entre las dimensiones del infarto y las arritmias que se producian sobre todo en los primeros minutos post-ligadura coronaria en la rata(68). Tambien, y segun lo descrito en 1959 por Corday(27), posteriormente demostrado en otros estudios, las arritmias cardiacas van a ocasionar alteraciones hemodinámicas y entre ellas disminucion del flujo coronario, se interpreta que ademas las arritmias pueden aumentar el tamaño del infarto por la disminucion del flujo coronario.

Según esto y ante la evidencia de que la cimetidina disminuye las arritmias, la menor dimensión del infarto observada en el grupo de ratas tratadas se puede asociar a la disminucion de las arritmias durante la fase aguda del infarto del miocardio.

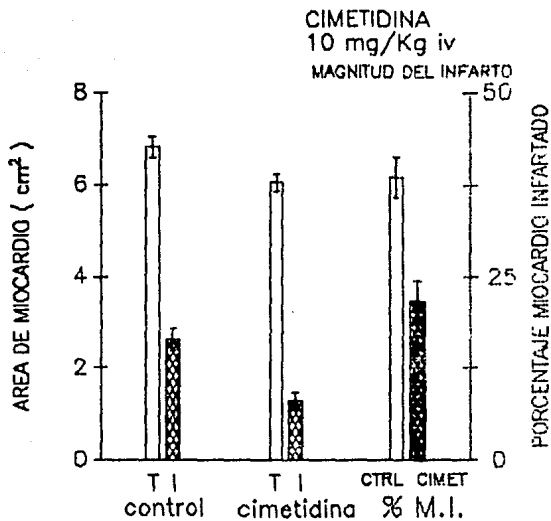
 Tabla 2

	Area miocardio estudiado (cm ²) promedio ± etm	Area miocardio infartado (cm ²) promedio ± etm	Porcentaje infarto
Grupo Control n=8	6.83±0.23	2.65±0.23	38.6±2.83 -----
Grupo Cimetidina n=6	6.05±0.20	1.31±0.18	21.51±2.80 -----
	*P<0.05	*P<0.01	*P<0.01

(*Prueba de t de Student para valores no apareados)

La representación gráfica del total de resultados obtenidos sobre las dimensiones del infarto agudo del miocardio en la rata, podemos observarla en la grafica de barras A.5, en la que se muestra el conjunto de los hallazgos: en ordenadas a la izquierda se indica el área total en cm^2 y a la derecha el % de miocardio infartado, la primera barra vacia representa el promedio del total del miocardio estudiado de las ratas control ($6.82 \pm 0.22 \text{ cm}^2$), la barra rayada nos muestra el promedio del área del miocardio infartado del grupo control ($2.64 \pm 0.23 \text{ cm}^2$). El siguiente grupo de barras representa las ratas tratadas con cimetidina: la barra vacia es el promedio del área total del miocardio medido ($6.04 \pm 0.19 \text{ cm}^2$) y la barra rayada el promedio del área isquemica ($1.30 \pm 0.17 \text{ cm}^2$).

El ultimo grupo de barras representa el porcentaje de miocardio infartado: en la barra vacia es de 38.66 ± 2.83 % (ratas control), y en la barra con puntos en su interior de 21.51 ± 2.79 % (ratas tratadas con cimetidina). Significa una reducción del tamaño del infarto del 44.36% para las ratas tratadas con cimetidina.



GRAFICA A.5

MODELO B:

Con este modelo de oclusión coronaria en rata anestesiada estudiamos la intensidad de las arritmias en el marco del infarto agudo del miocardio.

Método de estudio ya realizado por otros muchos autores para el estudio de los tejidos cardiacos isquémicos.

Analizamos de forma similar y complementaria al Modelo A de este trabajo el efecto de la administración endovenosa de cimetidina como antagonista de los receptores H₂ de la histamina, modelo ya discutido y con el que hallamos una reducción significativa del tamaño del infarto.

En este experimento, las ratas tratadas con 10 mg/Kg de cimetidina presentan una marcada reducción de la intensidad y frecuencia de las arritmias cardiacas secundarias a la oclusión de una arteria coronaria.

En el modelo experimental de nuestro trabajo, realizamos en la rata una ligadura coronaria después de 5 minutos de la administración del fármaco. El inicio de la arritmia se produce indistintamente entre el cuarto y el sexto minuto posteriores a la oclusión coronaria y es sobre el décimo minuto cuando alcanza mayor intensidad en los grupos control. Interpretamos por los resultados obtenidos que durante esos minutos podría estar la máxima liberación de histamina en las ratas estudiadas y que la disminución de la arritmia se produce únicamente en el grupo de ratas tratadas con antihistaminicos ya que en el grupo control el desencadenamiento de la arritmia termina en fibrilación

ventricular mortal.

La magnitud de la arritmia como queda representado en la gráfica B-1 se redujo de manera significativa ($p < 0.001$) en el grupo tratado con cimetidina en contra del grupo control donde se presentó el patron característico de arritmias en estos modelos experimentales.

La importancia de estos resultados se deriva además por el hecho de que las ratas tratadas, al final de los veinte minutos de registro, alcanzaron en su mayoría un ritmo sinusal similar al que presentaron antes de la ligadura, no falleciendo ninguna de ellas, todo lo contrario a lo sucedido en el grupo control. Arritmias que ocasionaron una mortalidad del 100% en el grupo control y del 0% en el grupo tratado con cimetidina.

Analizando la grafica de barras B-2 donde representamos el promedio de latidos anormales de cada grupo de ratas se aprecia claramente la significativa diferencia entre ellos. En las ratas tratadas se calculó un promedio de 2606.33 ± 724.37 latidos anormales contra lo calculado para las ratas control que fué de 10610 ± 857.19 latidos anormales.

En la tabla 3 se describen los valores obtenidos al analizar estadísticamente los latidos anormales de las ratas estudiadas. El grupo tratado con cimetidina presentó una disminución estadísticamente significativa de los latidos anormales contra el grupo control según el cálculo de la "t" de Student para grupos no apareados ($P < 0.001$).

TABLA 3

ARRITMIAS POR ISQUEMIA

Grupo experimental	Control n=8	Cimetidina n=6

Latidos anormales		

Promedio	10610	2406.33
Desv.Standard	2424.50	1774.35
Error	± 857.19	± 724.37

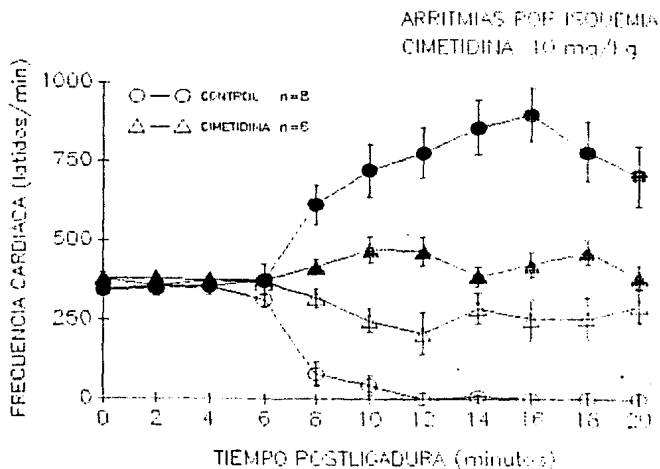
* p:0.001

* ("t" de Student para grupos no apareados)

En base a estos resultados añadimos una evidencia experimental más al efecto de la histamina liberada en el infarto del miocardio y la participación de sus receptores H₂ que fueron bloqueados con cimetidina.

Por todos los datos expuestos de ambos modelos experimentales, la disminución del tamaño del infarto con la administración de cimetidina estaría probablemente relacionada con su efecto antiarritmico tras la oclusión coronaria aguda y permanente.

Con el hallazgo del efecto tan significativo de disminución de las arritmias con la administración de cimetidina se justifica y realiza el efecto encontrado en el estudio de las dimensiones del infarto en la rata.



gráfica B-1

CONCLUSIONES

Concluimos por los resultados de este experimento, que con el empleo de un antagonista H₂ de la histamina como es la cimetidina, se encontró una significativa reducción de la superficie del infarto del miocardio y una importante disminución de las arritmias, secundarias a una ligadura coronaria experimental en la rata.

Entre los posibles mecanismos involucrados en la reducción de las dimensiones del infarto se encuentra la disminución de la intensidad de las arritmias. Teoría manifestada por otros autores y que nosotros podemos afirmar por los resultados obtenidos.

Utilizamos cimetidina a dosis de 10 mg/Kg en grupos homogéneos de ratas y cuantificamos las dimensiones del infarto por el método histoquímico basado en la existencia de deshidrogenasas en las células supervivientes que se marcan con azul de tetrazolio y su valoración ulterior por fotoplanimetría para medir las áreas del miocardio.

De forma paralela y con otros grupos de ratas analizamos el efecto de la cimetidina sobre las arritmias también secundarias a ligadura coronaria en la rata.

Los resultados son estadísticamente significativos para la hipótesis planteada.

El grupo de ratas tratadas con cimetidina presentó un área del miocardio infartado del 21.51±2.79% en contra del grupo control que fue del 38.66±2.83%, lo que significa una

reducción del 44.36% de la dimensión del infarto por efecto de la cimetidina administrada por vía enovenosa a las dosis descritas.

De igual forma también concluimos que la cimetidina disminuye significativamente las arritmias en el infarto de miocardio experimental.

Encontramos además, que el área total del miocardio estudiado fue significativamente ($P < 0.05$) mayor en las ratas control y pensamos que esto es debido probablemente a la denominada "expansión del infarto", caracterizado por dilatación y adelgazamiento de la zona infartada y asociado con deterioro de la función cardíaca y dilatación aguda regional ventricular, estrechamente relacionado con la magnitud del infarto, datos confirmados en la literatura especializada.

Nuestros resultados obtenidos en la rata hablan a favor de la liberación de histamina tisular cardíaca durante la isquemia miocárdica, y la participación de los receptores H_2 cardíacos, ya que el efecto de reducción del número de latidos anormales en el grupo de ratas tratadas con cimetidina se produciría, según nuestra hipótesis compartida con la de otros autores, al neutralizar la acción de la histamina con el bloqueo H_2 .

Hay evidencias experimentales y clínicas de la participación de la histamina en la génesis de arritmias cardíacas, siendo el corazón un órgano lábil de este

autacoide. También se sabe que los dos tipos de receptores de la histamina, los H1 y H2, están localizados en diferentes partes del corazón y estarían modulando sus efectos.

Es también evidente que durante el infarto agudo del miocardio se libera histamina en cantidades importantes participando en los fenómenos arritmogénicos, y sus receptores H2 cardiacos modularían estas acciones.

En la rata la causa del fallecimiento tras la oclusión coronaria está ligado principalmente a la intensidad de las arritmias. Pensamos en base a los resultados obtenidos que la cimetidina disminuye la intensidad de las arritmias y esto conlleva un menor tamaño del área infartada. Queda claramente demostrado que este antagonista H2 protege al miocardio en la isquemia aguda aunque su mecanismo íntimo no podamos definirlo en el contexto de este trabajo.

Hay algunas contradicciones en la literatura en relación a los efectos cardiacos a la histamina y sus receptores. Así mismo, también existe disparidad de hallazgos clínicos tras el amplio uso de antagonistas H2, que dificulta una clara especificidad de su mecanismo intracardiaco, el cual existe y del que no se puede dudar. Con los resultados obtenidos en nuestro trabajo se añade una evidencia más sobre los efectos de la histamina cardiaca en el infarto.

Afirmamos por todo lo descrito en este trabajo que el papel de la histamina es importante en la fisiopatología del infarto agudo del miocardio, su bloqueo puede ser realizado con facilidad y podría significar una mejoría en la evolución de esta patología de tan importante transcendencia.

PUNTOS FINALES:

- 1) La superficie de miocardio total está directamente relacionado con la mayor intensidad del infarto y con la denominada "expansión del infarto".
- 2) Las dimensiones del infarto del miocardio experimental se reducen con la administración de cimetidina.
- 3) Eficacia demostrada de la cimetidina contra la arritmias secundarias a oclusión aguda coronaria experimental.
- 4) Este efecto antiarrítmico probablemente condiciona la magnitud del infarto experimental.

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

- (1) Ahmad Saeed: Cimetidine and cardiovascular complications. Br Med J. 24 Nov 1979, p:1369.
- (2) Amerini S, Fusi F, Mugelli A: Role of the oscillatory afterpotentials in the arrhythmogenic action of histamine. Agents Actions. 1985, 16(3-4):219-21.
- (3) Anrep GV, Barsoum GS, Talaat M: Liberation of histamine by the heart muscle. J. Physiol. 1936, 86:431-451.
- (4) Axelrod PJ, Verrier RL, Lown B: Vulnerability to ventricular fibrillation during acute coronary arterial occlusion and release. Am J Card. 1975, 36:776-782.
- (5) Baumann G, Felix SB, Heidecke CD, Riess G, Loher U, Ludwig L, Blomer H: Apparent superiority of H₂-receptor stimulation and simultaneous beta-blockade over conventional treatment with beta-sympathomimetic drugs in post-acute myocardial infarction: cardiac effects of impromidine - a new specific H₂-receptor agonist- in the surviving catecholamine-insensitive myocardium. Agents Actions. 1984, 15(3-4):216-28.
- (6) Baird MB, Sfeir GT, Slade-Pacini CD: Lack of inhibition of mouse catalase activity by cimetidine: an argument against a relevant general effect of cimetidine upon heme metabolic pathways. Biochemical Pharmacology. 1987, 36 (N 24):4366-4369.

- (7) Baller D, Huchzermeyer H: Histamine effects on the heart with special reference to cardiac side effects of H₂ receptor antagonists. *Klin Wochenschr.* Aug, 1989, 67(15):743-755.
- (8) Bernreiter M: Electrocardiogram of patient in anaphylactic shock. *J.A.M.A.* Aug.1959, 170(14):1628-1630.
- (9) Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR, Parsons EM: Definition and antagonism of histamine H₂-receptor. *Nature.* 1972, 236:385-390.
- (10) Black M: Hepatotoxic and hepatoprotective potential of histamine (H₂)-receptor antagonists. *Am J Med,* 1987(suppl 6A): 68-75.
- (11) Blandina P, Brunelleschi S, Fantozzi R, Giannella E, Mannaioni PF, Masini E: The antianaphylactic action of histamine H₂-receptor agonists in the guinea-pig isolated heart. *Br J Pharmacol.* 1987, 90(3):459-466.
- (12) Blumenthal MR, Wang HH, Liu L: Experimental coronary arterial occlusion and release. *Am J Cardiol.* 1975, 36:225-233.
- (13) Booth BH, Patterson R: Electrocardiographic changes during human anaphylaxis. *JAMA.* 1970, 211(4):627-631.
- (14) Borchard U, Hafner D, Hirth C: Electrophysiological actions of histamine and H₁-, H₂-receptor antagonists in cardiac tissue. *Agents Actions.* 1986, 18(1-2):186-190.

- (15) Boykin JV, Manson NH: Mechanisms of cimetidine protection following thermal injury. *Am J Med*, 1987, 83 (6A):76-8
- (16) Bristow MR, Ginsburg R, Harrison DC: Histamine and the Human Heart: The other receptor system. *Jan 1982*, 49:249-251.
- (17) Camarri E, Chirone E, Fanteria G, Zocchi M: Ranitidine induced bradycardia. *Lancet*, July 1982, p.160.
- (18) Cameron JS, Gaide MS, Goad FL, Altman CB, Cuevas J, Myerburg RJ, Bassett AL : Enhanced adverse electrophysiologic effects of histamine after myocardial infarction in Guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984. 232:480-483.
- (19) Capurro N, Levi F: The heart as a target organ in systemic allergic reactions. Comparison of cardiac anaphylaxis in vivo and in vitro. *Circ Res*. 1975, 36:520-528.
- (20) Cárdenas M: La clínica de las arritmias. 2a.edición. La Prensa Médica Mexicana, 1987. Cap.1:1.
- (21) Chow JS, Wang RY, Wong PH, Chen WW, Lai CL: Intravenous ranitidine has no hemodynamic effects in subjects with normal lung function and patients with chronic obstructive airway disease. *Aust N Z J Med*. Jun, 1983, 13(3):261-263.
- (22) Cinca J, Moya A, Bardají A : Influencia del sistema nervioso autónomo sobre las arritmias. En : "Diagnostico y tratamiento de las arritmias cardiacas. 10 años de progreso". J.Cosin, A. Bayes de Luna. Ediciones Doyma. 1988, pag:19-22.
- (23) Clark C, Foreman IM, Kane AK: Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of

experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size. J Pharmacol Methods. 1983. 9:219-230.

(24) Cobbe SM, Rankin AC : Nuevos fármacos antiarrítmicos. En "Diagnostico y tratamiento de las arritmias cardiacas. 10 años de progreso". J.Cosin. A.Bayés de Luna. Ediciones Doyma. 1988, pags:62-66

(25) Cohen J, Weetman AP, Dargie HJ, Krikler DM: Life-threatening arrhythmias and intravenous cimetidine. British Medical Journal. September 1979, p 768.

(26) Coker SJ, Parrat JR: The effects of prostaglandins E2 F2a prostacyclin, flurbiprofen and aspirin on arrhythmias resulting from coronary artery ligation in anaesthetized rats. Br.J.Pharmac. 1981, 74:155-159.

(27) Corday E, Gold H, De Vera LB, Williams JH, Fields J: Effect of cardiac arrhythmias on the coronary circulation. Annals of Internal Medicine. March, 1959, 50(3):535-553.

(28) Coursin DB, Farin-Rusk C, Springman SR, Goelzer SL: The hemodynamic effects of intravenous cimetidina versus ranitidina in intensive care unit patients: a double-blind, prospective, cross-over study. Anesthesiology, 1988, 69:975-978.

(29) Crippe LH: Electrocardiographic studies of the effect of anaphylaxis on the cardiac mechanism. Archives of Internal Medicine. 1931, 48:1098-1109.

(30) Curtarelli G, Ferrari C: Hyperprolactenaemia and cardiac disorders. Br Med J. 10 Nov 1979. p 1223.

(31) Curtis MJ, Macleod BA, Walker MJA: The effects of ablations in the central nervous system on arrhythmias induced by coronary occlusion in the rat. Br.J.Pharmac. 1985, 86:663-670.

(32) Dai S: Ventricular histamine concentrations and arrhythmias during acute myocardial ischaemia in rats. Agents and Actions, 1987, 21:66-71.

(33) De Soto H, Turk P: Cimetidina in anaphylactic shock refractory to standard therapy. Anesth Analg. 1989, 69:264-5.

(34) Douglas W : Histamina y 5-hidroxitriptamina (serotonina) y sus antagonistas. En Goodman y Gilman "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Octava edición. Editorial Médica Panamericana, cap:26, pag:577.

(35) Drimal J, Magna D, Knezl V, Sotnikova R: Evidence that high affinity (3H) clonidine binding cooperates with H2-receptors in the canine coronary smooth muscle membrane. Agents and Actions. 1988, 23:263-265.

(36) Eaton LW, Bulkley BH: Expansion of acute myocardial infarction: its relationship to infarct morphology in a canine model. Circulation Research. 1981, 49,1:80-88.

(37) Factor SM, Kirk ES: Fisiopatología de la isquemia miocárdica. El corazón. J.Willis Hurst. Sexta edición.

Ed. Interamericana. Vol I, 970-73. 1986

(38) Fagbemi SO: The effect of aspirin, indomethacin and sodium meclofenamate on coronary artery ligation arrhythmias in anaesthetized rats. European Journal of Pharmacology. 1984, 97:283-287.

(39) Farré J, Grande A, Villacastin, Badarji, Torrecilla E: Arritmias ventriculares malignas y muerte repentina en la cardiopatía isquémica. En "Avances en cardiopatía isquémica". Ed. Doyma. 1989. Cap.6:58.

(40) Feigen GA, Prager DJ: Experimental cardiac anaphylaxis. Am. J. Cardiol. 1969, 24:474-491.

(41) Felix SB, Baumann G, Helmus S, Sattelberger U: The role of histamine in cardiac anaphylaxis; characterization of histaminergic H1- and H2-receptor effects. Basic Res Cardiol. 1988, 83(5):531-539.

(42) Ferrier GR, Moffat MP, Lukas A: Possible mechanisms of ventricular arrhythmias elicited by ischemia followed by reperfusion. Studies on isolated canine ventricular tissues. Circ Res. 1985, 56:184-194.

(43) Flacke W, Atanackovic D, Gillis RA, Alper MH: The actions of histamine on the mammalian heart. J. Pharmac. Exp. Ther. 1967 155(2):271-278.

(44) Fozzard A: Validity of myocardial infarction models. Circ. 1975, 51/52(supp III):131-138.

(45) Freston JW: Cimetidine II. Adverse reactions and patterns of use. *Ann Intern Med.* 1982, 97:728-734.

(46) Freston JW: Safety perspectives on parenteral H₂ receptor antagonists. *Am J Med* 1987, 83(supp 6A):58-67.

(47) Fry ENS: Life-threatening arrhythmias and intravenous cimetidine. *Br Med J.* 20 Oct 1979. p 1075.

(48) Gaide MS, Altman CB, Cameron JS, Kaiser CJ, Myerburg RJ, Bassett AL: Histamine modification of spontaneous rate and rhythm in infarcted canine ventricle. *Agents Actions.* 1984, 15(5-6):488-493.

(49) Giannella E, Masini E, Palmerani B, Pistelli A, Mannaioni PF: Modulation of anaphylactic release by calcium channel agonists and antagonists. *Agents and Actions.* 1988, 23(3/4):185-1

(50) Gillis AM, Kates RE: Clinical pharmacokinetics of the newer antiarrhythmic agents. *Clin Pharmacokinet.* 1984, 9(5): 375-403.

(51) Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N, Baim DS, Harrison DC: Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am Heart J.* Nov 1981, 102(5):819-822.

(52) Giotti A, Guidotti A, Mannaioni PF, Zilletti L: The influences of adrenotropic drugs and noradrenaline on the

**ESTA TITULO NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

histamine release in cardiac anaphylaxis in vitro. J Physiol. 1966, 184:924-941.

(53) Glick SD, Crane LA: Opiate-like and abstinence-like effects of intracerebral histamine administration in rats. Nature. 1978, 273:547-549.

(54) Guay DRP, Matzke GR: Hypotension after intravenous cimetidine in intensive care unit patients. Anesthesiology. 1986, 65:130-131.

(55) Harris A: Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. Circ. 1950, 1:1318.

(56) Hart AM: Cardiac arrest associated with ranitidine. B M J, August 1989, 299:519.

(57) Harvey SC: Studies on myocardial histamine. Effects of catecholamine depleting drugs. Arch Int Pharmacodyn. 1978, 232:141-149.

(58) Hashimoto H: Transient change in the auriculoventricular condition following the injection of histamin. Archives of Internal Medicine. 1925, 35:609-625.

(59) Hirschowitz BI: H-2 Histamine receptors. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1972, 19:203-44.

(60) Hopkins DG, Harrison DC: Espasmo arterial coronario. The Heart, Arteries and Veins. J. Willis Hurst. Sexta edición. Ed. Interamericana. Vol 1, 1121-1123. 1986.

(61) Iberti TJ, Paluch TA, Helmer L, Murgolo VA, Benjamin E: The hemodynamic effects of intravenous cimetidine in intensive care unit patients: a double-blind, prospective study. *Anesthesiology* 1986, 64:87-89.

(62) Jaillon P: Antiarrhythmic drug interactions: are they important?. *Eur Heart J.* 1987, 8(A): 127-132.

(63) Johns T, Olson B: Experimental myocardial infarction. I. A method of coronary occlusion in small animals. *Ann Surg.* 1954, 140:675-682.

(64) Johnston KM, McLeod BA, Walker MJA: Responses to ligation of a coronary artery in conscious rats and the actions of antiarrhythmics. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983, 61:1340-1353.

(65) Kahlson G, Rosengren E: New approaches to the physiology of histamine. January 1968, 48:155-196

(66) Kelly JS, Prielipp RC: Is cimetidine indicated in the treatment of acute anaphylactic shock?. *Anesth Analg.* 1990, 71:104-105.

(67) Kimura T, Satoh S: Inhibition of cardiac sympathetic neurotransmission by histamine in the dog is mediated by H1-receptors. *Br.J.Pharmac.* 1983, 78:733-738.

(68) Lepran I, Koltai M: Coronary artery ligation, early arrhythmias, and determination of the ischemic area in conscious rats. *J Pharmacol Methods.* 1983, 9:219-230.

(69) Levi R: Effects of exogenous and immunologically released histamine on the isolated heart: A quantitative comparison. *J Pharmacol Exp Ther.* 1972, 182:227-238

(70) Levi R, Capurro N, Lee CH: Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: Sensitivity to H1- and H2-receptor agonists and antagonists. *Eur J Pharmacol.* 1975, 30:328-335.

(71) Levi R, Kuye JD: Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: Sensitivity to H1-receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* 1974, 27:330-338.

(72) Li YS, Fu SX, Li CG: Arrhythmogenic effects of histamine on ischemic hearts of guinea pigs. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao.* 1987, 8(6):536-540.

(73) Mac Mahon B, Bakshi M, Walsh MJ: Cardiac arrhythmias after intravenous cimetidine. *N Engl J Med.* Oct, 1981, 305, 14: 832-833.

(74) Mannaioni PF, Giannella E, Palmerani B, Pistelli A, Gambassi F, Bani-Sacchi T, Bianchi S, Masini E: Free radicals as endogenous histamine releasers. *Agents and Actions.* 1988, 23:129-142.

(75) Marshall J, Muir WA, Winslow E: Development of a severe model of early coronary artery ligation-induced dysrhythmias in the anesthetized rat. *Br J Pharmacol.* 1981, 73:951-959.

(76) Marshall R, Muir A: Effects of antiarrhythmic drugs on ventricular fibrillation threshold of normal and ischaemic myocardium in the anesthetized rat. *Br J Pharmacol.* 1983, 78:165-171.

(77) Masini E, Giannella E, Bianchi S, Palmerani B, Pistelli A, Mannaioni PF: Histamine release in acute coronary occlusion-reperfusion in isolated guinea-pig heart. *Agents and Actions.* 1988, 23:266-269.

(78) Montrucchio G, Alloati G, Mariano F, Medea E, Tetta C, Emanuelli G, Camussi G: The pattern of cardiovascular alterations induced by infusion of platelet-activating factor in rabbit is modified by pretreatment with H₁-H₂ receptor antagonists but not by cyclooxygenase inhibition. *Agents and Actions.* 1987, 21(1/2):72-78.

(79) Montrucchio G, Alloati G, Tetta C, De Luca R, Saunders RN, Emanuelli G, Camussi G: Release of platelet-activating factor from ischemic-reperfused rabbit heart. *Am J Physiol.* 1989, 256:1236-46.

(80) Morgan HE, Neely LR: Regulaci3n metab3lica y funci3n mioc3rdica. *The Heart. Arteries and Veins.* J.Willis Hurst. Sexta edici3n. Edit. Interamericana. Vol I, 104-106. 1986.

(81) Nachals M, Shnitka T: Macroscopic identification of early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity. *Am J Pathol.* 1963, 42:379-405.

(82) Nishimoto T, Yokoyama M, Fukuzaki H: Self suppression of

phosphoinositide turnover and contraction by stimulating release of endogenous endothelium derived relaxing factor in vascular action of histamine. Cardiovascular Res. 1990, 24:364-372.

(83) Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE: Acute myocardial infarction. Heart Disease. Braunwald. Third Edition, 1988. Vol 2: 1222.

(84) Podrid Ph J : Terapéutica farmacológica de arritmias ventriculares malignas. En: "Diagnostico y tratamiento de las arritmias cardiacas. 10 años de progreso". J.Cosin. A. Bayes de Luna. Ediciones Doyma. 1988, pags: 179-184.

(85) Pollak OJ: Mast cells in the circulatory system of man. Circulation. Dec 1957,16:1084-1089.

(86) Reding P, Devroede C, Barbier P: Bradycardia after cimetidine. The Lancet. Dec 1977, p 1227.

(87) Reilly MA, Schayer RW: Further studies of histamine catabolism in vivo. Br J Pharmac. 1971, 43:349-358.

(88) Rydzynski K, Kolago B, Zaslonka J, Kuroczynski W: Distribution of mast cells in human heart auricles and correlation with tissue histamine. Agents and Actions. 1988, 23:273-275.

(89) Shimokawa H, Okamatsu S, Taira Y, Nakamura M: Cimetidine induces coronary artery spasm in patients with vasospastic angina. Canad J Cardiol, May 1987, 3(4):177-182.

(90) Singh BN, Opie LH, Marcus FI: Antiarrhythmic agents. "Drugs for the heart". LH Opie. Tercera edición. W.B.Saunders Company. 1991, cap. 8:180-216.

(91) Smith CL, Bardgett DM, Hunter JM: Haemodynamic effects of the i.v. administration of cimetidine or ranitidine in the critically ill patient. Br J Anaesth 1987, 59:1397-1402.

(92) Smith WM, Gallagher JJ: Mecanismos de las arritmias y anomalías de conducción. The Heart. J.Willis Hurst. Sexta edición. Ed.Interamericana. Vol I: 450. 1986.

(93) Smith WM, Wallace AG : Fármacos utilizados en el tratamiento de las arritmias cardiacas. "El corazon". J.Willis Hurst. Sexta edición. Interamericana. McGraw-Hill.Volumen II, pags:1780-1794.

(94) Sotnikova R, Gibala P, Drimal J: Heterogeneity in the response to histamine of isolated dog arteries. Agents and Actions. 1988, 23:270-272.

(95) Toda N: Mechanism of Histamine Actions in Human Coronary Arteries. Circ. Res.1987, 61(2):280-286.

(96) Tozzi CA, Dorrell SG, Merril GF: Evidence of histamine-induced myocardial ischaemia reversal by chlorpheniramine and potentiation by atherosclerosis. Card Res. 1985, 19:744-753.

(97) Trist DG, Black J, Gerskowitch VP, Shankley NP: Resultant

action of cimetidine in a cardiac adenylate cyclase assay: its elucidation by concentration-ratios analysis. *Journal Pharmacol Exp Ther.* 1987, 243(3):1043-1047.

(98) Trzeciakowski JP: Protective action of cimetidine against ouabain-induced pressor effects, arrhythmias, and lethality in guinea pigs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985, 7(4):622-629.

(99) Valentín i Segura V, Valls Grimá F, Arnau Silla A : Lidocaina. En "Diagnostico y tratamiento de las arritmias cardiacas. 10 años de progreso". J.Cosin, A.Bayés de Luna. Ediciones Doyma. 1988, pags:359-360.

(100) Verma SC, McNeill J: Cardiac histamine receptors: Differences between left and right atria and right ventricle. *J Pharmacol Exp Ther.* 1977, 200:352-362.

(101) Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA, Weisfeldt ML, Healy B: Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation.* 1988, 78:186-201.

(102) Wolff A, Levi R: Histamine and cardiac arrhythmias. *Circ Res.* Jan 1986, 58(1):1-16.

(103) Zarco P, Sáenz de la Calzada: Fisiopatología de la cardiopatía isquémica. *Avances en cardiopatía isquémica.* Ed. Doyma. 1989. Cap.2:113.