



**SUBDIRECCION DE INVESTIGACION
Y ESTUDIOS DE POSTGRADO**

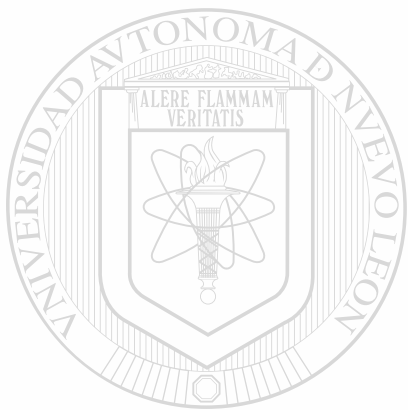
**"INFLUENCIA DE LA DIETA RICA EN MAGNESIO
SOBRE LA APARICION DE FIBRILACION
VENTRICULAR EN EL INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO EXPERIMENTAL EN PERROS"**

**TESIS QUE EN OPCION AL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS
ESPECIALIDAD: FISIOLOGIA MEDICA**

PRESENTA:

DR. ENRIQUE FRANCISCO JOSE MARTINEZ G.

MONTERREY, N. L., ABRIL DE 1988.



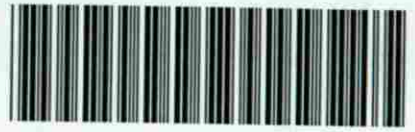
UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

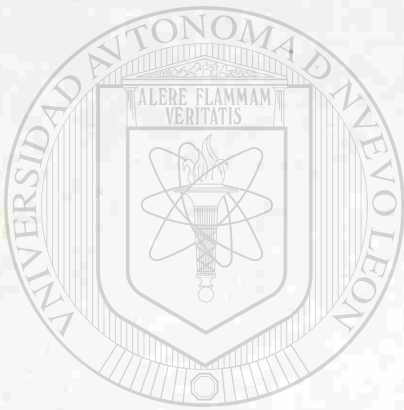
®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TM
QP112
M3
E.1



1080071407



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

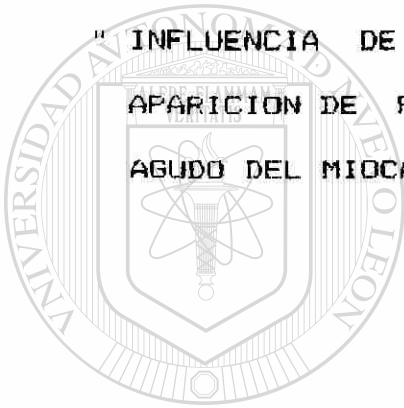
®

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

SUBDIRECCION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS DE POSTGRADO

" INFLUENCIA DE LA DIETA RICA EN MAGNESIO SOBRE LA
APARICION DE FIBRILACION VENTRICULAR EN EL INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO EXPERIMENTAL EN PERROS "



UANI



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
Tesis que en opción al grado de :

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS
MAESTRO EN CIENCIAS

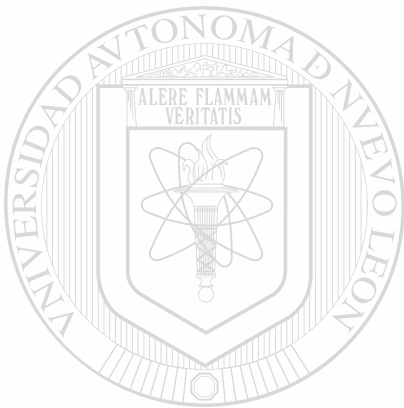
Especialidad : FISILOGIA MEDICA

Presenta :

DR: ENRIQUE FRANCISCO JOSE MARTINEZ GOMEZ

Monterrey, N. L., ABRIL de 1988.

M
P112
M3



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

BURSAL RENGLIFER
UANL
FONDO
TESIS MAESTRIA



ASESOR : DR. JOSE PISANTY OVADIA.

TRABAJO DE TESIS QUE SE DESARROLLO EN EL
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA DE LA FACULTAD

DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
NUEVO LEÓN , MEXICO. ®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



GRACIAS A LA VIDA QUE ME HA DADO TANTO.....

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

INDICE

CAPITULO	PAGINA
I	INTRODUCCION..... 1
II	MATERIAL Y METODOS..... 9
III	RESULTADOS..... 14
IV	DISCUSION Y CONCLUSIONES... 25
V	RESUMEN..... 30
VI	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. 32
	APENDICE 1..... 39
	AGRADECIMIENTO..... 41

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

®

CAPITULO I

INTRODUCCION.

Antes de ser agricultor y ganadero el hombre se alimentaba de frutas silvestres y de los animales que cazaba. Después comenzó a sembrar la tierra y a domesticar animales destinándolos a su alimentación.

A lo largo de la historia de la tierra y hasta mediados del siglo XX, podemos decir que los agricultores eran también ganaderos, y el suelo alimentaba a los hombres y al ganado, posteriormente todos los desechos de las cosechas, animales y hombres volvían a la tierra y la fertilizaban formando un ciclo natural suelo-plantas-animales-hombre-suelo (27).

Cuando los medios de comunicación y el avance científico lo permitieron, comenzaron a llevarse fertilizantes naturales al campo. Uno de los primeros fertilizantes usados fue el guano, fertilizante fosfatado que proporciona otra serie de nutrientes al suelo tales como potasio, magnesio y nitrógeno, necesarios para las plantas. El resultado fue un equilibrado aumento de la producción de alimentos.

A consecuencia de la segunda guerra mundial, países, como Alemania, altamente desarrollados, implementan la tecnología para la producción de ferti-

lizantes artificiales. Se logra la producción de sulfato de amonio, urea y amoníaco, utilizándose en grandes cantidades para fertilizar los campos de cultivo.

En la actualidad es una práctica corriente el uso de fertilizantes en la agricultura, y aunque se reconoce que las plantas extraen del suelo entre 20 y 30 kilogramos de magnesio por hectárea al año, no suelen utilizarse compuestos o suplementos de magnesio (27).

Existen una serie de errores admitidos, incluso por médicos y científicos, en relación al magnesio, como son la creencia de que todos los suelos son ricos en magnesio y que este elemento vuelve a la tierra con el excremento; la afirmación de que una dieta balanceada cubre los requerimientos de magnesio; la utilización del magnesio por las plantas únicamente para formar clorofila y que este elemento se encuentra principalmente en las partes verdes de éstas; las necesidades diarias del humano ya establecidas en 3-4 miligramos por kilogramo de peso, cuando en realidad son de 7-10 miligramos por kilogramo de peso, y en estados especiales como el embarazo, la niñez y la lactancia pueden duplicarse o triplicarse estas necesidades (33,27). Esto, sumado a la purificación de la sal doméstica, la utilización de hari-

nas y alimentos refinados, el cocimiento de los alimentos y el consumo cada vez más exagerado de alimentos previamente procesados, enlatados o sintéticos, han originado que una dieta teóricamente equilibrada, no aporte más de 200 a 300 miligramos de este mineral, cuando las cifras deseables son entre 450 a 800 miligramos diarios (33,27).

Pero, cuál es el papel que juega este elemento en el metabolismo de los seres vivos?

El magnesio (tabla 1) interviene en todas las síntesis biológicas pues se encuentra formando complejos con las moléculas fosforadas llamadas moléculas de alta energía (ATPMg, GTPMg).

TABLA 1.

NOMBRE:	MAGNESIO	SIMBOLO:	Mg
P. ATOMICO:	24.312	N. ATOMICO:	12
DENSIDAD:	1.74	RADIO ATOMICO:	1.36 nm .

DIRECCION GENERAL DE BIBLIOTECAS

Es importante en el mantenimiento de la homeostasia a través de la membrana celular de las células excitables, en la fase de repolarización, actúa como co-factor y favorece el transporte activo de varios elementos hacia el interior de la célula como es el caso del potasio (16,25,39,41).

El magnesio también interviene en la síntesis y

metabolismo de glúcidos, lípidos y prótidos, es esencial para mantener la homeostasia, el equilibrio ácido-básico, las reacciones de óxido-reducción, el equilibrio hidro-electrolítico (2,6,11,27,33) y además posee efecto cardioprotector.

Efecto cardio-protector?

El magnesio es esencial para que el potasio regrese al espacio intracelular en la fase de repolarización, debido a que actúa como co-factor con el ATP activando las bombas de Na y K.

El magnesio también actúa sobre el metabolismo del calcio al favorecer la síntesis de la proteína transportadora del calcio, evitando así el aumento del calcio iónico plasmático, el depósito de éste en

las paredes arteriolas y la captación excesiva por las mitocondrias de las células miocárdicas.

Por otro lado, el Infarto Agudo del Miocardio ha sido estudiado desde hace mucho tiempo, sus complicaciones siempre han sido tema de interés debido a su variedad y gravedad (21).

Desde 1923, año en que Mc William dilucidó la relación entre la hipoxia miocárdica, la fibrilación ventricular y la muerte súbita, la fibrilación tomó cada vez más importancia hasta llegar a ser la complicación más grave y mortal del Infarto (21).

La incidencia de infarto ha aumentado en las últimas décadas y sus complicaciones son cada vez más fáciles de diagnosticar, basándose en esto el criterio para implementar un tratamiento correcto y oportuno que converja en tratar de prevenirlas, y si ya se instalaron, evitar que el daño al miocardio se extienda (26).

Las alteraciones a nivel del sistema de conducción del corazón son las complicaciones más frecuentes del infarto, pero, la más grave y temida por su evolución y difícil tratamiento es la fibrilación ventricular (26)

Por otro lado, el magnesio es uno de los cationes más abundantes del organismo, junto con el potasio, sodio y calcio. Fué reconocido como nutriente esencial desde 1932. Su entrada al organismo es con el agua y los alimentos por vía digestiva, se distribuye de la siguiente manera: 50% en hueso, 45% en el espacio intracelular y 5% en forma libre en el plasma. En su distribución específica por tejidos es abundante en hueso, músculo estriado, miocardio, hígado y otros más (44,33), es excretado por riñón y heces fecales.

Su metabolismo ha sido estudiado desde 1932, año en que Kruse, Orent y McCollum produjeron deficiencia

de magnesio en ratas (33), observando sus efectos. Posteriormente se describió y demostró la aparición de irritabilidad neuromuscular, calcificaciones cardiovasculares, arritmias cardíacas y daño renal por deficiencia de magnesio (33).

La relación específica entre el magnesio y el miocardio ha sido estudiada desde 1952, época en que Iseri (23), observó la disminución de potasio y magnesio en miocardio y suero en estados de infarto y angor pectoris, acompañándose esto de un aumento marcado de calcio y sodio intracelular.

Otros autores han reportado posteriormente, con estudios más específicos en estados de infarto, angor pectoris e insuficiencia cardíaca, la relación entre la disminución de magnesio y potasio sérico y miocárdico con un aumento intracelular de sodio y calcio (1,13, 15,25,35,41,45).

Se ha observado que el aumento de calcio iónico intracelular asociado con disminución del magnesio, provoca la acumulación de calcio dentro de las mitocondrias con la posterior cristalización, vacuolización y muerte celular (29,35).

Altura-Altura y otros (2,4,34,39,43), han reportado que el músculo liso arterial, en estados de deficiencia de magnesio, se hace más sensible al

efecto de ciertas sustancias como prostaglandinas, catecolaminas y ciertas hormonas, y sugieren que es debido a una alteración a nivel de la $ATPase\ Na^+-K^+$.

El estudio de la influencia de la dieta sobre el equilibrio normal del magnesio miocárdico en el humano ha sido estudiado, pero no lo suficiente, y, sobre todo, no se le ha dado la importancia que merece (10,22,31,36,42).

En 1957 Kobayashi sugirió una relación entre el síndrome de muerte súbita y la dureza del agua dependiente del magnesio, haciendo notar que las regiones con agua dura tiene menos frecuencia de infarto que las regiones en las cuales el agua es blanda.

Schroeder y otros (9,33) demostraron que el cocimiento de los alimentos hace que éstos lleguen a perder más de un 50% de su contenido de magnesio.

Mismo fenómeno ocurre al refinar o tratar los alimentos para su conservación.

El uso cada vez más indiscriminado de ciertos tipos de sustancias o medicamentos, como son los antibióticos o los diuréticos, asociados con enfermedades crónicas como alcoholismo, desnutrición, síndrome de mala absorción y otros, favorecen la pérdida de magnesio por el riñón, que asociado con una ingesta deficiente de este elemento, causan una depleción

cada vez mayor en el organismo, y según lo publicado por varios autores, (16,17,37) un aumento en la aparición, tanto espontánea como asociada con el infarto, de extrasístoles ventriculares y de fibrilación ventricular, siendo resistentes a los tratamientos convencionales y el uso del magnesio por vía intravenosa el tratamiento efectivo (8,12,14,16,17,28,37,38).

Ghani, por otro lado reporta que la hipomagnesemia aumenta en alto grado el riesgo de intoxicación por digitálicos, trayendo como consecuencia la aparición de extrasístoles y arritmias cardíacas (18).

Belden y cols, en trabajos aún no publicados, encontraron que el sulfato de magnesio administrado en forma aguda, en bolo intravenoso, en perros con

isquemia miocárdica aguda, prolonga el tiempo de aparición de fibrilación ventricular.

Con estos antecedentes se ideó un proyecto para determinar la influencia del magnesio en las arritmias cardíacas, en especial la fibrilación ventricular, planteándose la siguiente hipótesis:

" LA INGESTA DE CANTIDADES SUPRANORMALES DE MAGNESIO EN LA DIETA REDUCE LA PROBABILIDAD DE APARICION DE FIBRILACION VENTRICULAR EN EL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EXPERIMENTAL EN PERROS. "

CAPITULO II

MATERIAL Y METODOS.

Se escogió como animal de experimentación al perro, los especímenes fueron proporcionados y preparados por el bioterio del departamento de Fisiología; escogidos al azar, en aparente buen estado de salud, adultos, con un peso entre 13 y 20 kilogramos, de raza criolla, sin importar el sexo. Fueron desparasitados y alimentados con una dieta controlada comercial (aproximadamente 500 gramos diarios) y un complemento a base de vitaminas (complejo B) y hierro.

El proyecto se llevó a cabo en tres fases.

PRIMERA FASE:

Se analizaron las concentraciones séricas de magnesio, calcio, sodio, potasio y cloro en 25 animales diferentes, para determinar los valores normales.

La determinación de los electrolitos se llevó a cabo de la siguiente manera:

Magnesio, potasio y calcio por el método de espectrofotometría de absorción atómica.

Sodio por el método de espectrofotometría de emisión atómica.

Cloro por el método de titulación.

SEGUNDA FASE. (fase de preparación)

Se formaron dos grupos de animales con las siguientes características.

+ Grupo problema: Formado por 9 animales, alimentados durante dos meses con una dieta controlada (alimento Ascan, 500 gr. diarios), complementada con un gramo de cloruro de magnesio diario. En este lapso de tiempo a estos animales se les determinó sodio, potasio, calcio, cloro y magnesio sérico una vez a la semana.

+ Grupo testigo: se formó de 9 animales alimentados durante 15 días con una dieta controlada (alimento Ascan, 500 gr. diarios). En este lapso de tiempo se les determinaron electrolitos séricos sodio, potasio, cloro, calcio y magnesio una vez a la semana.

Se excluyeron aquellos animales que presentaron dificultad para su manipulación, para la administración del cloruro de magnesio y para la toma de muestras sanguíneas.

Terminada la fase de preparación de ambos grupos se procedió a la tercera fase.

TERCERA FASE.

Se anestesió a los animales mediante la adminis-

tracción de Pentobarbital sódico (ANESTHESAL, Norden de México) a dosis de 33 miligramos por kilogramo de peso por vía intravenosa, se procedió a colocar intubación endotraqueal para mantener ventilación controlada con un ventilador volumétrico tipo Palmer, con volúmen de intercambio de 350 a 500 cc dependiendo del peso del animal, con una frecuencia respiratoria de 16 por minuto.

Se disecó la arteria femoral para la colocación de catéter para registro de presión arterial mediante un transductor Statham de alta presión (P 23 AC) conectado a un polígrafo Grass modelo 79 D., y la vena yugular externa para la colocación de catéter en la aurícula derecha para la toma de muestras de sangre.

Se colocaron electrodos en extremidades para registro electrocardiografico mediante un polígrafo Grass modelo 79D y un electrocardiógrafo clínico Hewlett Packard modelo 1511.

Además se efectuó monitoreo continuo de la actividad eléctrica de miocardio con un osciloscopio Hewlett Packard modelo 7803 B.

A continuación, a través de toracotomía lateral izquierda a nivel del 5to ó 6to espacio intercostal y pericardiotomía, se expuso, disecó y refirió la arte-

ria coronaria descendente anterior inmediatamente después de la emisión de su primera rama.

Se procedió a colocar electrodos de acero inoxidable colocados directamente en epicardio. en el ápex del corazón y a nivel de la desembocadura de la vena cava superior cerca del seno auricular.

Una vez realizada la preparación anterior se ligó la arteria coronaria previamente referida, produciendo un infarto anterior, en este momento se inició registro de tiempo y cada 10 minutos se registró en el polígrafo presión arterial y electrocardiograma. El registro en el electrocardiógrafo clínico de las derivaciones I, II, III, aVR, aVL y aVF se realizó cada 30 minutos.

Durante todo el experimento se mantuvo control de la actividad eléctrica del miocardio por medio del osciloscopio, con el objeto de registrar cambios en el electrocardiograma así como el momento y tiempo exactos de aparición de la fibrilación ventricular.

Si después de dos horas de haber ligado la coronaria descendente anterior no apareció fibrilación ventricular se procedió a estimular el miocardio de la siguiente manera:

Se conectaron los electrodos previamente colocados en miocardio a un estimulador Grass modelo S4C,

se inició estimulación continua, con pulsos monofásicos, a una duración de 0.9 mseg. a una frecuencia de 1000 Hz, iniciando con un voltio y aumentando un voltio cada 5 minutos hasta provocar la fibrilación ventricular.

En el momento de aparición de la fibrilación, ya fuera antes o después de la estimulación, se dió por concluido el experimento y se registro el tiempo y el voltaje necesarios para llegar a la fibrilación.

Se tomaron muestras de sangre de aurícula derecha para determinación de los electrolitos séricos sodio, potasio, calcio, magnesio y cloro antes de ligar la arteria coronaria, en el momento de ligarla, una hora después de ligarla y al momento de la fibrilación.

Al concluir el experimento se tomó biopsia de ventrículo derecho y ventrículo izquierdo a nivel del ápex, para determinación de magnesio tisular total.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó la determinación de media, error estándar, análisis de varianza de Kruskal-Wallis, el análisis de Mann-Whitney y la t de Student.

CAPITULO III

RESULTADOS

A : PRIMERA FASE

Los valores normales séricos de magnesio, calcio, cloro, sodio y potasio de nuestros perros se muestran en la tabla 2. No se encuentran diferencias significativas con las concentraciones proporcionadas por los laboratorios Purina.

TABLA 2. CONCENTRACIONES SERICAS DE ELECTROLITOS.
(media, DS.)

ELECTROLITO	CONCENTRACION			
	PUBLICADA	OBTENIDA		
MAGNESIO	2.3	2.1 ±	0.4	mg %
CALCIO	9.6	9.6 ±	0.6	mg %
SODIO	150.0	146.0 ±	4.0	mEq/l
POTASIO	5.0	4.6 ±	0.4	mEq/l
CLORO	106.0	110.0 ±	5.0	mEq/l

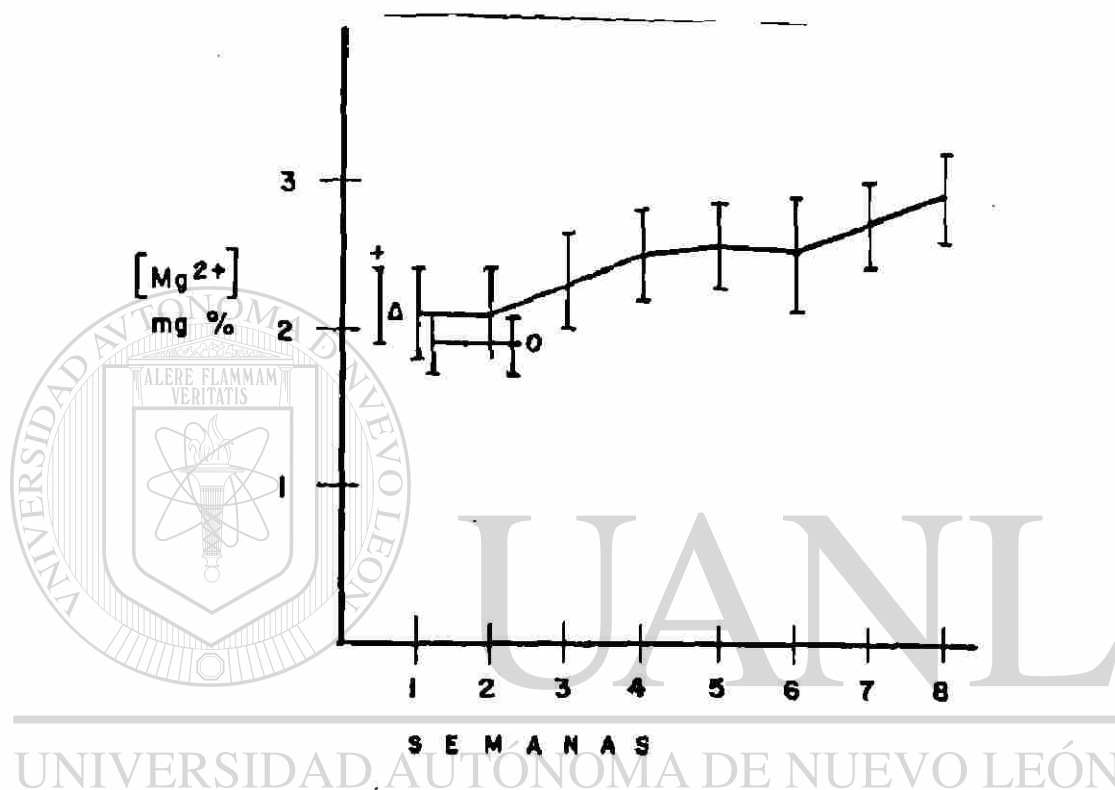
n = 25 determinaciones.

B : SEGUNDA FASE.

En la segunda fase del proyecto se formaron dos grupos a estudiar:

El grupo problema recibió una dieta controlada con un complemento a base de un gramo de cloruro de magnesio, vfa oral. Se le determinaron los electrolitos séricos ya mencionados, cada semana durante ocho semanas, observándose un incremento en el magne-

sio sérico de un 38 % (gráfica 1) al finalizar el tratamiento, incrementándose de un valor inicial de 2.1 ± 0.4 mg % a un valor de 2.9 ± 0.4 mg. % .



GRAFICA 1. [Mg⁺⁺] sérico. \bar{X} , ES.

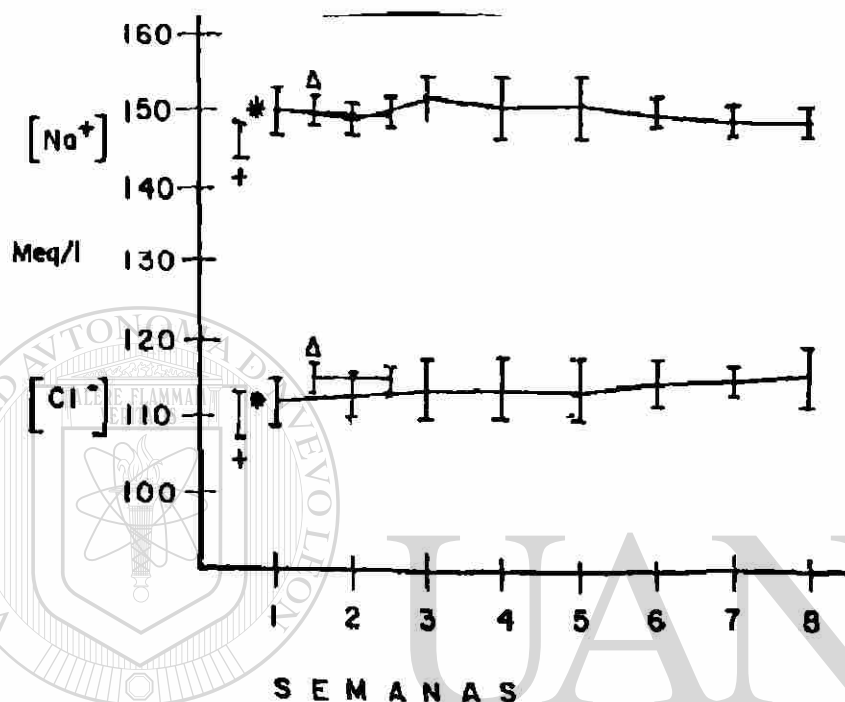
Δ = Grupo problema. Dieta con complemento de MgCl₂. n = 7

o = Grupo testigo. n = 9

+ = Valor control obtenido en la primera fase.

En la misma gráfica 1 observamos también que el magnesio sérico del grupo testigo, que no recibió complemento con cloruro de magnesio, se mantuvo en valores constantes, comparables a los del grupo problema al inicio del tratamiento.

El sodio y el cloro de ambos grupos, testigo y problema, no sufrieron variaciones importantes como se puede observar en la gráfica 2.



GRAFICA 2. [Na⁺, Cl⁻] sérico. \bar{x} , ES.

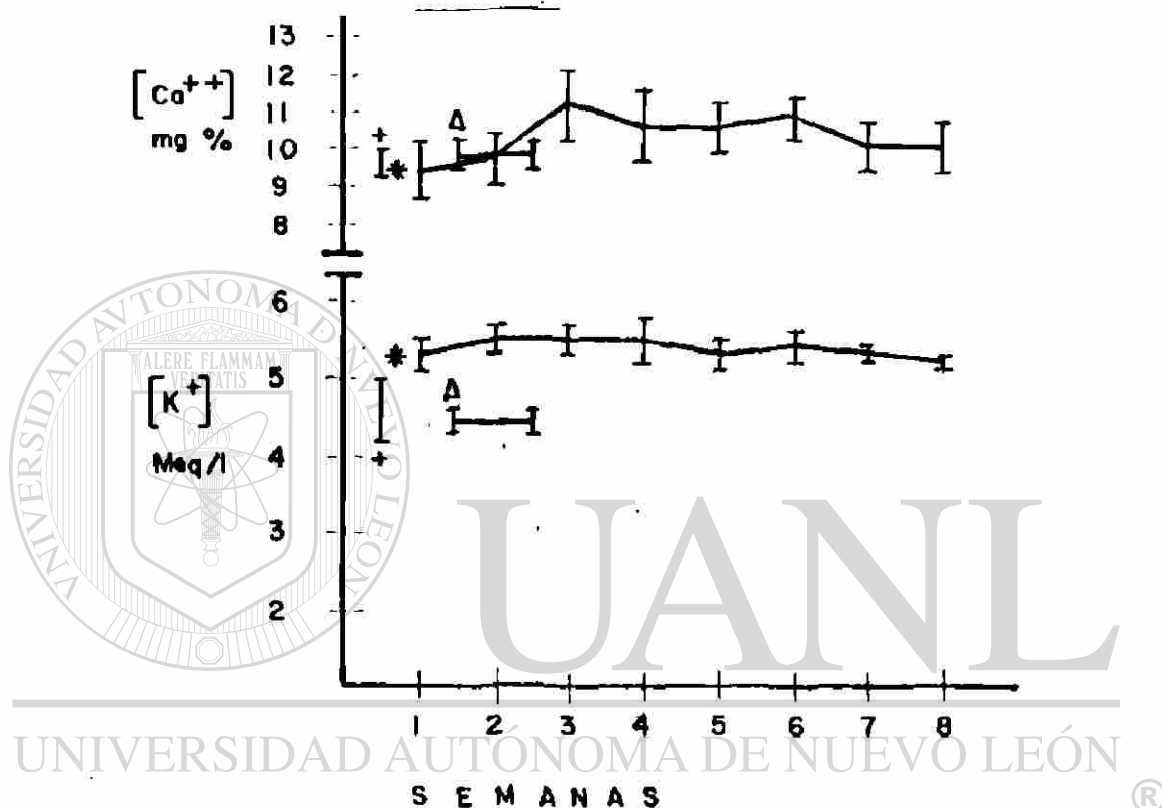
* = Grupo problema n = 7

Δ = Grupo testigo n = 9

+ = Valor control obtenido en la primera fase.

En la gráfica 3 observamos el comportamiento en esta segunda fase, del calcio y del potasio en ambos grupos. En el calcio del grupo problema se observa un pico en la tercera semana (aumento de un 20 % con respecto al valor inicial), que al final regresó a cifras control, siendo esta diferencia no significativa. El potasio del grupo problema se encontró con

cifras elevadas con respecto al grupo testigo desde el inicio. El calcio y el potasio del grupo testigo se encuentran en cifras normales.



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

GRAFICA 3. [Ca⁺⁺, K⁺] séricos. \bar{X} , ES.

* = Grupo problema. n = 7

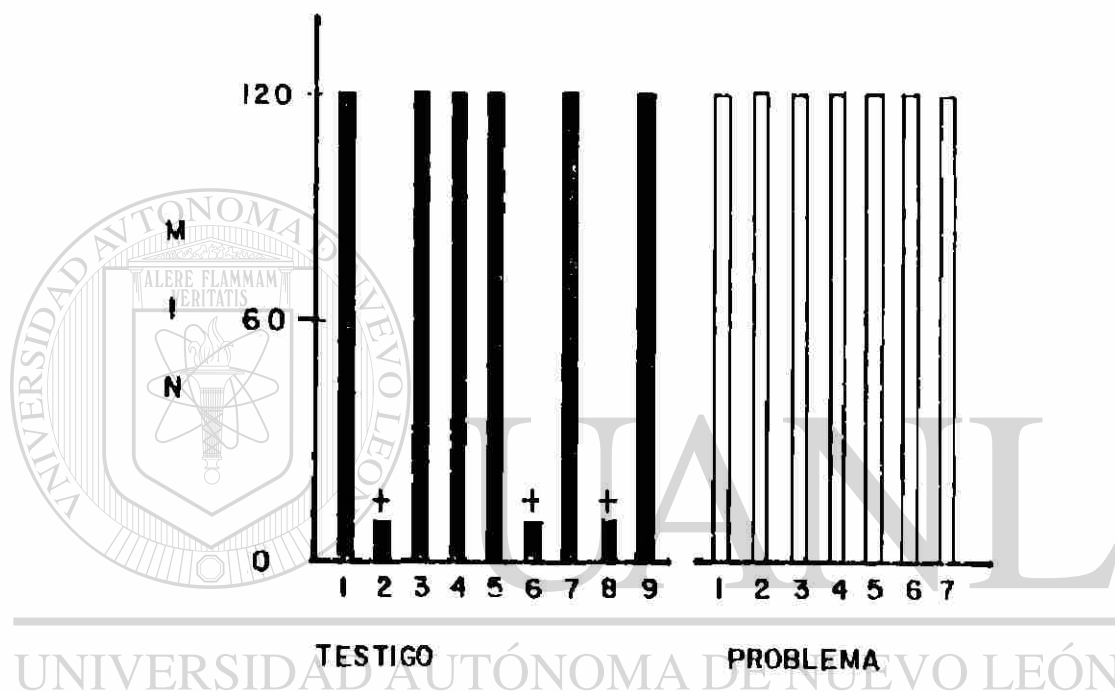
Δ = Grupo testigo. n = 9

+ = Valor control obtenido en la primera fase.

C : TERCERA FASE.

En esta fase se observó que todos los animales del grupo problema (gráfica 4), soportaron las dos horas de evolución sin presentar fibrilación. Cabe

hacer notar que se presentaron abundantes extrasístoles ventriculares con un promedio de 53 ± 38 por minuto, disminuyendo a 24 ± 15 por minuto entre la primera y la segunda hora de esta fase.



GRAFICA 4. Tercera fase. Tiempo desde que se liga la arteria coronaria hasta antes de iniciar la estimulación.

Cada barra muestra el tiempo de vida del animal.
+ = muerte del animal.

Se reportan solo 7 animales del grupo problema, dos se excluyeron del trabajo por detectarse, en uno de ellos un cuerpo extraño en endocardio (una munición) y en el otro animal por error no se ligó la arteria.

En el grupo testigo, (gráfica 4), se observa un

comportamiento diferente al grupo problema: Encontramos que un 33 % de los animales (3 de 9), presentaron fibrilación ventricular antes de completar las dos horas de evolución del infarto. Estos animales desarrollaron taquicardia supraventricular antes de los 5 minutos, después taquicardia ventricular para caer posteriormente en fibrilación ventricular.

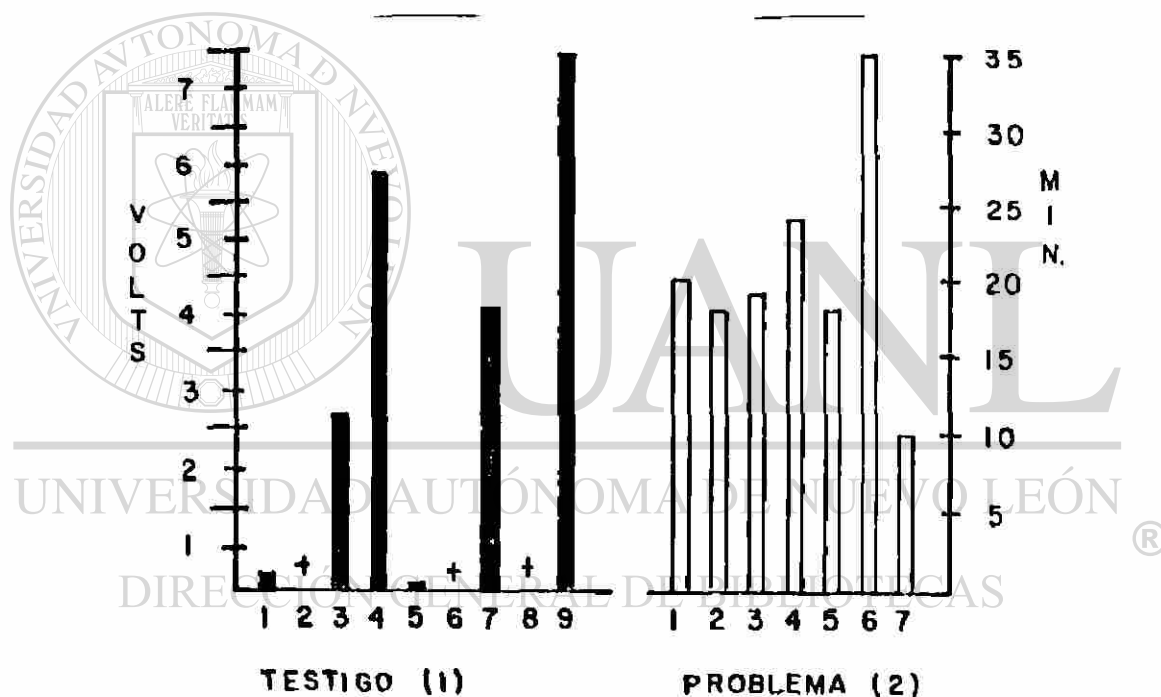
El resto de los animales de este grupo toleró las dos horas de evolución del infarto.

Este grupo también desarrolló abundantes extrasístoles ventriculares siendo en la primera hora de 93 ± 86 y en la segunda hora disminuyeron a 23 ± 10 .

En la fase de estimulación, la cual fue iniciada con un voltio, a 1000 Hz y con una duración de pulso de 0.9 mseg., aumentando un voltio cada 5 minutos. Encontramos que todos los animales del grupo problema toleraron mas de 10 minutos (2 voltios), hasta un máximo de 35 minutos (7 voltios) de estimulación, con una media de 20.5 minutos (4.2 voltios), (gráfica 5).

Por otro lado, el grupo testigo del cual únicamente 6 animales pasaron a esta fase, se comporta otra vez de forma irregular ya que dos animales fibrilaron inmediatamente después de iniciada la

estimulación (30 segundos y 2 minutos respectivamente), los cuatro animales restantes se comportaron igual que los del grupo problema (gráfica 5). La media fue de 15.3 minutos (2.4 voltios). No se observó diferencia estadística significativa aunque, en forma apreciativa, si se observan diferencias en el comportamiento de ambos grupos.



GRAFICA # 5. Tercera fase, estimulación continua, con pulsos monofásicos de 0.9 mseg. de duración a una frecuencia de 1000 Hz. Cada barra muestra el tiempo y voltaje necesario para la fibrilación.

Grupo testigo	\bar{X} = 2.4 V	(15.3 min)
Grupo problema	\bar{X} = 4.2 V	(20.5 min)

Posterior a la muerte del animal se procedió a la extracción del corazón y obtención de la biopsia de ventrículo derecho e izquierdo, para determinar la concentración total de magnesio tisular.

En la tabla 3 observamos la media con el error estándar de los valores obtenidos de ambos ventrículos y ambos grupos. Se observó que en ambos grupos hubo una disminución en la concentración, comparando el ventrículo derecho (que no estaba infartado) con el izquierdo (que estaba infartado), diferencia que solo fué significativa en el grupo testigo ($P < 0.05$). En el grupo problema no se encontró diferencia significativa entre las concentraciones de magnesio total de los dos ventrículos.

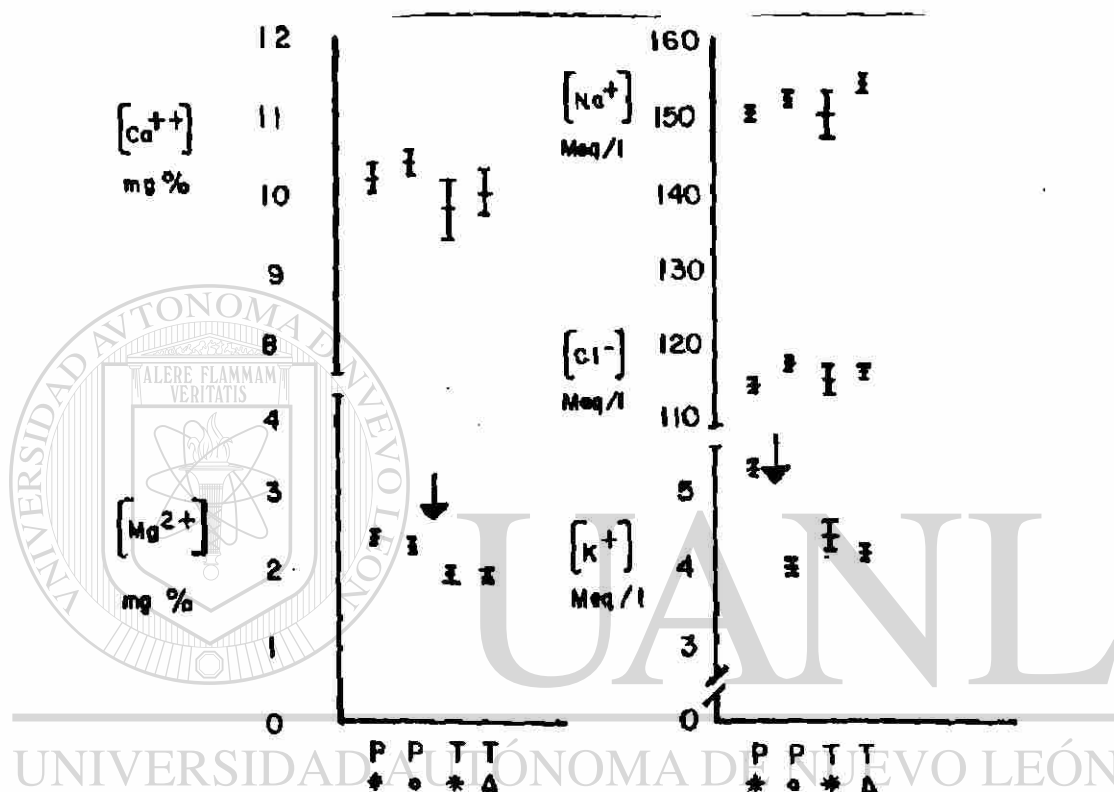
TABLA 3. [Mg++] TOTAL MIOCARDICO
mgr / gr de tejido húmedo.

GRUPO	n	VENT DER. \bar{x} , ES.	VENT IZQ. \bar{x} , ES.
TESTIGO	9	641 ± 128	444 ± 130 (*)
PROBLEMA	7	745 ± 128	518 ± 130

(*) Significativa ($P < 0.05$)

Durante la fase experimental se obtuvieron muestras de sangre de la aurícula derecha antes de ligar

la arteria coronaria, en el momento de ligar, una una hora después de ligar al momento de la fibrilación para determinación de electrolitos séricos.



GRAFICA 6. Comparación de la concentración de electrolitos séricos entre el valor control y el de la tercera fase.

*T,*P = Valores control obtenidos en la primera fase para ambos grupos.

OP = G. problema. Conc. de la tercera fase.

OT = G. testigo. Conc. de la tercera fase.

↓ = Significativa ($t < 0.001$).

En la gráfica 6 se compara entre la concentración sérica del magnesio, sodio, potasio, cloro y calcio en la fase de preparación (control \bar{X} , ES), y

la concentración sérica en la fase experimental (\bar{X} , ES) en ambos grupos.

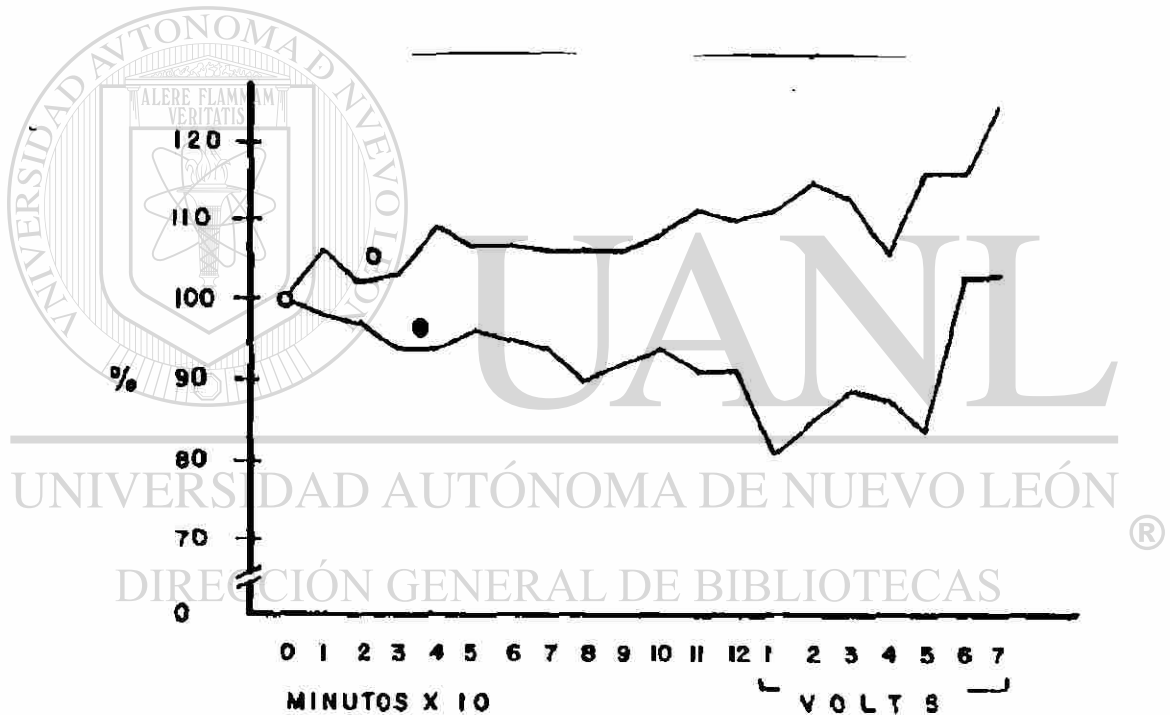
El calcio, el sodio y el cloro de ambos grupos no muestran diferencias significativas entre sí.

En el magnesio se observa diferencia altamente significativa ($t < 0.001$) entre los niveles séricos de ambos grupos en la fase experimental. No se observan diferencias en los niveles de cada grupo comparados con su control.

El potasio presenta diferencia altamente significativa en el grupo problema ($t < 0.001$) al haber una disminución en la fase experimental con relación a su nivel control. En el grupo testigo no se observan diferencias significativas en sus valores séricos de potasio.

En el transcurso de la tercera fase se llevó a cabo el control de la presión arterial desde el momento de la ligadura hasta el momento de la fibrilación. Pudimos observar una variación de casi un 25 % entre la presión arterial media del grupo problema y la del grupo testigo; cabe hacer notar que el grupo testigo siempre se mantuvo con niveles más elevados de presión (gráfica 7). Hay que tomar en cuenta que la gráfica muestra los valores normalizados en porcentajes de la curva de presión arterial media del

grupo problema, con la media de 7 animales en las primeras dos horas, después el número de animales disminuye conforme van fibrilando; lo mismo ocurre con la curva del grupo testigo, sólo que aquí al inicio son 9 animales, después de los 10 minutos disminuyen a 6 animales hasta los 120 minutos para continuar disminuyendo en la fase de estimulación conforme van fibrilando.



GRAFICA 7. VALORES NORMALIZADOS DE PRESION ARTERIAL MEDIA.

o = Grupo testigo $\bar{X} = 106$ mmHg + 2.6 %.

● = Grupo problema $\bar{X} = 96.9$ mmHg + 2.6 %.

CAPITULO IV

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

La relación entre la ingesta diaria de cantidades adecuadas de magnesio y la fibrilación ventricular como complicación del Infarto Agudo del Miocardio ha sido muy poco estudiada (4,20,27,32,33).

En éste trabajo se observa que la ingesta de una dieta rica en magnesio, en éste caso un complemento de un gramo de cloruro de magnesio, si tuvo influencia sobre la concentración sérica de este elemento, lo cual era de esperarse, siendo este un incremento considerable pero sin sobrepasar significativamente el nivel normal máximo. Este resultado ha sido reportado por otros autores (30,33) los que han observado un aumento en los niveles séricos de magnesio al ingerir agua dura dependiente del magnesio y, una disminución del mismo al tener una dieta deficiente de este elemento (27), reportando sus complicaciones sobre aparato cardiovascular y sobre el sistema nervioso.

Los efectos cardioprotectores, tanto en circulación como en miocardio, han sido estudiados desde 1952 (23,5). Otros autores (24,28) también han reportado las complicaciones que se presentan en

pacientes que cursan con hipomagnesemia. Específicamente en el infarto se ha reportado un aumento en la aparición de arritmias cardíacas como son extrasístoles auriculares y ventriculares y, en el peor de los casos fibrilación ventricular, cuadros que solo ceden al tratamiento con sulfato de magnesio intravenoso. Belden (en trabajos aún no publicados) realizó trabajos en perros a los que producía isquemia miocárdica aguda, administró sulfato de magnesio intravenoso en bolo al momento de la isquemia y observó una prolongación en el tiempo de aparición de la fibrilación ventricular.

En este estudio se administró una dieta rica en magnesio a nuestros perros, y al someterlos a un

estado de isquemia miocárdica aguda encontramos una prolongación del tiempo necesario para que aparezca fibrilación ventricular, teniendo un comportamiento más estable aquel grupo que recibió la dieta con un complemento de magnesio, lo cual concuerda con los resultados encontrados por los autores arriba mencionados.

Estos autores sostienen la hipótesis de que: El efecto del magnesio es debido a la acción de éste como cofactor con el ATP y la ATPasa Na-K, favoreciendo la entrada de potasio a la célula, movimiento

indispensable a través de la membrana para la fase de repolarización de las células excitables.

Por otro lado, la concentración sérica de magnesio no es representativa de la concentración intracelular del mismo. En el infarto agudo del miocardio se ha reportado pérdida de potasio y magnesio intracelular (41) pudiendo explicarse ésto por dos mecanismos: 1) Citólisis producida en el área de la necrosis y 2) la hipoxia o anoxia que se presentan, generando como consecuencia alteración en el movimiento de electrolitos como son el sodio y el potasio, por alteración en la fosforilación oxidativa y a nivel de la ATPasa y el ATP (11,15,35,41). Este fenómeno se observó también en el magnesio miocárdico

de nuestro experimento, ya que el ventrículo izquierdo (que cursaba con isquemia), tuvo una concentración menor de magnesio que el ventrículo derecho (que no tenfa isquemia). Esta pérdida de magnesio por el miocardio isquémico sumado a las alteraciones por hipoxia miocárdica altera mas el movimiento de los electrolitos, en especial el potasio, favoreciendo la aparición de arritmias ventriculares. Nosotros encontramos que el grupo de animales que recibió una dieta rica en magnesio tuvo una concentración miocárdica mayor que el grupo que no la recibió, lo que

puede explicar el comportamiento mas estable del ritmo y la conducción hasta la aparición de la fibrilación ventricular.

El efecto del magnesio sobre el potasio ha sido analizado por otros autores, demostrando que el magnesio ejerce un efecto opuesto al de la digital, o sea, favorece la acción de la bomba de Na-K con un aumento del flujo de potasio hacia el interior de la célula. En pacientes tratados con digital y que cursan con hipomagnesemia, es mas probable la aparición de intoxicación por la digital, con la consiguiente aparición de arritmias auriculares y ventriculares que ceden o mejoran con la administración de magnesio intravenoso, ésto explicado probablemente

por la acción antagónica del magnesio y la digital sobre el potasio. Altura-Altura y Kobayashi demostraron que lugares con agua blanda (pobre en magnesio) tienen una mayor incidencia de hipertensión, además demostraron que las células musculares de las paredes arteriolas en estados de hipomagnesemia eran mas sensibles al efecto de las catecolaminas. En nuestro trabajo encontramos que el grupo que recibió magnesio en su dieta se mantuvo siempre con cifras de presión arterial media menores (dentro de límites normales) que el grupo testigo. Es intere-

sante observar esto ya que la presión arterial en cifras bajas representa un trabajo menor para el miocardio y un menor requerimiento y consumo de oxígeno, lo que traería consigo un estado de menor gravedad y menos complicaciones.

Sabemos que el Infarto Agudo del Miocardio es una entidad de etiología multifactorial lo mismo que sus complicaciones, y sería muy difícil asegurar que el magnesio evita la aparición de éstas. Sin embargo creemos que este trabajo sugiere que sí existe influencia, quizás más de la que se piensa, entre la ingesta de cantidades normales de magnesio en la dieta y la aparición de complicaciones en el Infarto Agudo del Miocardio, en especial sobre las arritmias ventriculares.

Creemos también que esto requiere de futuras investigaciones poniendo énfasis en:

- 1) Determinación de Na, K, Ca y Mg intracelular y observar sus movimiento en estados normo e hipomagnésicos.
- 2) Registro de presión diastólica final del ventrículo izquierdo para valorar la función mecánica del miocardio y poder ser mas concluyentes.

CAPITULO V

RESUMEN .

La relación entre el magnesio y la enfermedad cardiovascular ha sido estudiada desde 1952.

En este trabajo se trató de demostrar la influencia que existe entre la ingesta de cantidades supra-normales de magnesio en la dieta y la aparición de complicaciones en el infarto experimental en perros.

Para lograrlo formamos dos grupos (testigo y problema) de 9 perros cada uno, escogidos al azar, sin importar el sexo, a los animales del grupo testigo se les dió una dieta controlada durante 15 días, al grupo problema se le administró una dieta controlada con un complemento diario de magnesio (un gramo

de $MgCl_2$) durante dos meses. Se les determinó sodio, potasio, magnesio, calcio y cloro séricos.

En la fase experimental se procedió a ligar la arteria coronaria descendente anterior y a esperar el momento de aparición de la fibrilación ventricular, si en 120 minutos no apareció se procedió a estimular directamente al miocardio con estímulos eléctricos, pulsátil, continuo, a 1000 Hz. y una duración de 0.9 mseg. iniciando con un voltio y aumentando un voltio cada 5 minutos hasta provocar la fibrilación. Se

extrajeran muestras de sangre antes de ligar la arteria coronaria, en el momento de ligar, una hora después de ligar y al momento de la fibrilación, además de biopsia del miocardio para determinación de magnesio tisular total al terminar el experimento.

Los resultados mostraron que: La dieta rica en magnesio sí aumenta las concentraciones séricas de magnesio, pero sin pasar los niveles normales superiores. El tiempo que tardó en aparecer la fibrilación ventricular fué mayor en el grupo que recibió una dieta rica en magnesio, observándose también que las concentraciones de magnesio total en miocardio fueron mayores que en el grupo que no recibió el complemento de magnesio y, el ventrículo izquierdo (que estaba infartado) del grupo problema tuvo una concentración mayor de magnesio que el ventrículo izquierdo del grupo testigo.

Se concluye que: Las cantidades supranormales de magnesio en la dieta sí influyen en la aparición de fibrilación ventricular en el infarto agudo del miocardio experimental en perros, sugiriendo que esto es debido a un efecto del magnesio sobre el ATP y la ATPasa Na-K favoreciendo la acción de la bomba de sodio-potasio en la fase de repolarización.

CAPITULO VI.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Abraham, A.; Eylath, U.; Weinstein, M.: Serum magnesium levels in patients with acute myocardial infarction. N. Eng. J. Med. 15,862-863 (1980).
- 2.- Altura, B.; Altura, B.M.: Ouabain membrane Na^+,K^+ -ATPase and the extracellular action of magnesium ions in arterial smooth muscle. Artery. 1, 72-83 (1977).
- 3.- Altura, B.; Altura, B.M.; Turlapaty, P.: Hypomagnesemia and vasoconstriction: Possible relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease and hypertensive vascular disease. Artery. 3, 212-231 (1981).
- 4.- Altura, B.M.; Altura, B.: Possible role of magnesium in prevention of cardiovascular disease and strokes. Mg, Na and K interactions and coronary heart disease. Symposium, Tokio 1982. Magnesium. 1, 241-265 (1982).
- 5.- Anderson, T.W.; Neri, L.C.; Schreiber, G.B.; Talbot, F.D.; Zdrojewski, A.: Ischemic heart disease, water hardness and myocardial magnesium. CMA J. 113, 199-203 (1975).

- 6.- Bersohn, I.; Oelofse, P.: Correlation of serum-magnesium and serum cholesterol levels in south african Bantu and european subjects. *Lancet*. 18, 1020-1021 (1957).
- 7.- Berns, A.; Kollmeyer, K.: Magnesium-induced bradycardia. *Ann. Intern. Med.* 6, 760-761 (1976).
- 8.- Boyd, L.; Scherf, D.: Magnesium sulfate in paroxysmal tachycardia. *Am. J. Med. Sci.* 206, 43-48 (1943).
- 9.- Bunce, G.E.; Chienchaisri, Y.; Phillips, P.H.: The mineral requirements of the dog. Effect of certain dietary and physiologic factors upon the magnesium deficiency syndrome. *J. Nutrition*. 76, 23-29 (1982).
-
- 10.- Burch, G.; Giles, T.: The importance of magnesium deficiency in cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 5, 649-657 (1977).
- 11.- Crompton, M.; Capano, M.; Carafoli, E.: Respiration-dependent efflux of magnesium ions from heart mitochondria. *Biochem. J.* 154, 735-742 (1976).
- 12.- Chadda, K.; Lichstein, E.; Gupta, P.; Chokalingam, P.: Hypomagnesemia and cardiac arrhythmia. *Clin. Res.* 24, 611-A (1976).

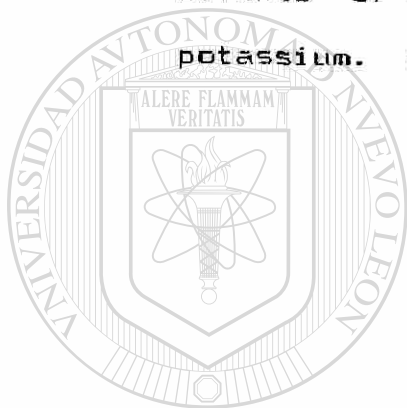
- 13.- Chadda, K.; Reilly, T.; Lichstein, E.; Gupta, P.: Alteration of serum magnesium in acute myocardial infarction. Clin. Res. 25, 611-A (1977).
- 14.- Chernow, B.; Smith, J.; Rainey, T.; Finton, C.: Hipomagnesemia: Implications for the critical care specialist. Critical Care Med. 3, 193-196 (1982).
- 15.- Dyckner, T.: Serum magnesium in acute myocardial infarction. Acta Med. Scand. 207, 59-66 (1980).
- 16.- Dyckner, T.; Wester, P.O.: Relation between potassium, magnesium and cardiac arrhythmias. Act. Med. Scand. Suppl. 647, 163-169 (1981).
- 17.- Enselberg, Ch.; Simmons, H.; Mintz, A.: The effects of magnesium upon cardiac arrhythmias. Am. Heart J. 39, 703-712 (1950).
- 18.- Ghani, M.; Smith, J.: The effectiveness of magnesium chloride in the treatment of ventricular tachyarrhythmias due to digitalis intoxication. Am. Heart J. 5, 621-626 (1974).
- 19.- Hansen, J.; Freier, E.: The measurement of serum magnesium by atomic absorption spectrophotometry. Am. J. Med. Tech. 3, 158-166 (1967).
- 20.- Hashimoto, K.; Suzuki, Y.; Chiba, S.: Influence of calcium and magnesium ions on the sino-atrial

- node pacemaker activity of the canine heart. *Tohoku J. Exp. Med.* 113, 187-196 (1974).
- 21.- Harris, A.: Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion. *Circulation*, 1, 1318-1328 (1950).
- 22.- Holden, M.; Ionescu, M.; Wooler, G.: Magnesium in patients undergoing open-heart surgery. *Thorax*, 27, 212-218 (1972).
- 23.- Iseri, L.; Alexander, L.; Mac Caughey, R.; Boyle, A.; Meyers, G.: Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction. *Am. Heart J.* 43, 215-227 (1952).
- 24.- Iseri, L.; Freed, J.; Bures, A.: Magnesium deficiency and cardiac disorders. *Am. J. Med.* 58, 837-846 (1975).
- 25.- Johnson, C.; Peterson, D.; Smith, E.: Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 32, 967-970 (1979).
- 26.- Julian, D.; Valentine, P.; Miller, G.: Disturbance of rate, rhythm and conduction in acute myocardial infarction. *Am. J. Med.* 37, 915-927 (1964).

- 27.- Lajusticia, A.M.: El magnesio. Ed. Plaza & Janes (1979).
- 28.- Loebis, H.; Pietras, R.; Gunnar, R.; Tobin, J.: Paroxysmal ventricular fibrillation in two patients with hypomagnesemia. *Circulation*. 37, 210-215 (1968).
- 29.- Lossnitzer, K.; Pfennigsdorf, G.; Brauer, H.: Miocardio, vasos sanguineos, calcio. Sinopsis en cuadros del principio de acción del calcio antagonismo. Ed. Knoll AG, Ludwingshafen (1983).
- 30.- Marier, J.: Cardio-protective contribution of hard waters to magnesium in-take. *Rev. Can. Biol.* 2, 115-125 (1978).
- 31.- Mordes, J.; Wacker, W.: Excess magnesium. *Pharm. Rev.* 29, 273-300 (1978).
-
- 32.- Rapoport, I.: Electrocardiographic studies in dog with experimental magnesium deficiency. *J. Pediatrics*. 5, 801-804 (1962).
- 33.- Schroeder, H.; Nason, A.; Tipton, I.: Essential metals in man. Magnesium. *J. Chron. Dis.* 21, 815-841 (1969).
- 34.- Seeling, M.; Heqqtveit, H.: Magnesium interrelationships in ischemic heart disease. A review. *Am. J. Clin. Nutr.* 27, 59-79 (1974).

- 35.- Shen, A.; Jennings, R.: Myocardial calcium and magnesium in acute ischemic injury. *Am. J. Path.* 3, 417-434 (1972).
- 36.- Singh, R.; Singh, V.; Katiyar, B.: Magnesium and the heart. *Acta Cardiol.* 5, 401-409 (1976).
- 37.- Singh, R.; Singh, V.; Baipai, H.: Refractory cardiac arrhythmia due to hypomagnesemia. *Acta Cardiol.* 6, 499-503 (1975).
- 38.- Singh, R.; Manmohan, M.; Dube, K.; Singh, V.: Serum magnesium concentrations in atrial fibrillation. *Acta Cardiol.* 3, 221-226 (1976).
- 39.- Somlyo, A.; Somlyo, A.: Effects and subcellular distribution of magnesium in smooth and striated muscle. *Federation Proc.* 40, 2667-2671 (1981).
- 40.- Sparrow, M.; Johnstone, B.: A rapid micro-method for extraction of Ca^{++} and Mg^{++} from tissue. *Biochim. Biophys. Acta.* 90, 425-426 (1964).
- 41.- Speich, M.; Bousquet, B.; Nicolas, G.: Concentrations of magnesium, calcium, potassium and sodium in human heart muscle after acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 12, 1662-1665 (1980).
- 42.- Szekely, P.: The action of magnesium on the heart. *Br. Heart J.* 8, 115-124 (1946).

- 43.- Turlapaty, P.; Altura, B.: Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: Relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease. *Science* 208, 198-200 (1980).
- 44.- Wacker, W.; Parisi, A.: Magnesium metabolism. *New Eng. J. Med.* 278, 712-717 (1968).
- 45.- Watanabe, Y.; Dreifus, L.: Electrophysiological effects of magnesium and its interactions with potassium. *Cardiovascular Res.* 6, 79-88 (1972).



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

APENDICE 1

* TECNICA USADA PARA LA DETERMINACION DE MAGNESIO MIDCARDICO TOTAL (19,40).

1.- Inmediatamente después de que fibriló el animal se procedió a extraer el corazón, del cual se obtuvieron muestras de ventrículo derecho e izquierdo de aproximadamente 10 gramos, las cuales se mantuvieron a cero grados centígrados.

2.- Se descongela la muestra y se obtiene 1.5 gramos de tejido de cada ventrículo.

3.- Se realizó digestión húmeda en un matraz de Kjeldhal del tejido previamente pesado, con una mezcla de HCl 10 cc + HNO₃ 10 cc concentrados, en una estufa Kjeldhal a 250 grados centígrados,

aproximadamente por 10 minutos.

4.- El resultado de la digestión se pasó a tubos de ensaye y se mantuvo en congelación hasta su análisis posterior. ®

5.- Obtenido el producto de la digestión se procedió a su preparación para la lectura y determinación del magnesio total de la siguiente manera:

+ Colocar la muestra en un matraz volumétrico y aforar a 100 cc con agua desionizada. Muestra que se usará en los dos métodos siguientes.

METODO DE ADICION ESTANDAR.

- 10 cc de la muestra, aforar a 25 cc.
- 10 cc de la muestra + 5 cc de una solución que contenga 1 ppm., aforar a 25 cc.
- 10 cc de la muestra + 10 cc de una solución que contenga 1 ppm., aforar a 25 cc.

METODO DIRECTO.

- 25 cc de la muestra + 10 cc de solución de cloruro de estroncio 9.38 mmol., aforar a 100 cc.

6.- Preparadas las muestras se procedió a la lectura en un espectrofotómetro de flama PMQ III de Carl Zeiss, por la técnica de absorción atómica.

Los estándares de calibración para el aparato fueron preparados de la siguiente manera:

+ 5 tubos conteniendo: 2.5 cc de HCl + 2.5 cc de HNO₃ + 10 cc cloruro de estroncio 9.36 mmol., agregando al tubo 1 0.1 ppm., al tubo 2 0.25 ppm., al tubo 3 0.5 ppm., al tubo 4 0.75 ppm., y al tubo 5 1.0 ppm. de magnesio metálico, aforando a 100 cc con agua desionizada.

El blanco se elaboró mezclando 2.5 cc de HNO₃ + 2.5 cc de HCl + 10 cc de cloruro de estroncio 9.36 mmol., aforando a 100 cc.

AGRADECIMIENTO

PROF. CIRO GONZALES BLACKALLER. (QEPD)
DR. JOSE MANUEL LEON PEREZ.

POR SU AMOR:

DR. ENRIQUE MARTINEZ CABRERA.
SRA. PIA GOMEZ DE MARTINEZ.
DRA. ALMA ELENA TREVINO ALVARADO.
JORGE, DIANA, JAIME, ANA, GABRIELA Y SABRINA.

POR SU EJEMPLO:

DR. JOSE PISANTY OVADIA.
DRA. NANCY ESTHELA FERNANDEZ GARZA.
DR. ERNESTO BELDEN LOZANO.

POR SU APOYO:

DR. MARIO BENAVIDES.
DR. JORGE BAHENA C.
DR. JUAN CALDERON RAZO.
DR. OSCAR SALAS FRAIRE
ARO. ROBERTO CAVAZOS DAVILA.
PERSONAL DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA.
PERSONAL DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA ANALITICA.
PERSONAL DEL DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA.

POR SU AMISTAD:

DR. DEMETRIO APCOS CAMARGO.
ALBERTO JOEL DAVILA VELA.
CARLOS ALEJANDRO DELGADO CORTEZ.

A LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE NUEVO LEON POR HABERME ACEPTADO EN SU SENO COMO SU
ALUMNO.....

.....A TODOS GRACIAS.

