

INFARTO DE MIOCARDIO EXPERIMENTAL EN PERROS: VALORACIONES BIOPATOLÓGICAS, ELECTROCARDIOGRÁFICAS E HISTOPATOLÓGICAS

Experimental myocardial infarction in the dog: biopatology, electrocardiography and histopathology valuations

Montes Cepeda, A. M.^{a*}

Cátedra de Patología General Médica y de la Nutrición. Facultad de Veterinaria. Universidad de Murcia.

Recibido: 20 abril

SUMMARY

In this work, we have studied the experimental myocardium heart-attack in dogs, for which we began by performing a surgical occlusion of the coronary arteries.

We divided the animals into three separate groups. In the first group, a ligature of the left coronary artery was performed at the branch, *interventricularis paraconalis*, in the second group, a ligature in the branch *circunflexus* of the left coronary artery and in the third group, a ligature in the branch *circunflexus* of the right coronary artery.

Previously, the catheterization of the carotid artery had been carried out on all the animals with the objective of easily obtaining blood samples.

Blood samples and electrocardiograms are taken before the occlusion and 4, 8, 12, 24 hours and 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 days after the ligature.

From the studies and evaluations carried out, we can deduce that a leukocytosis originates 4 hours after the ischemia and which reaches its maximum at 12 and 24 hours, with $29050 \pm 3410,82$ leukocytes per cubic millimetre.

Other observations which we have been able to verify, were the changes which occurred in the leukocyte formula, underlining the neutrophilia as one of the most important with a clear swing to the left. This neutrophilia appears a few hours after the heart-attack, a recovery towards normal figures occurring after 6 days.

In groups 1 and 2, the partial pressure of carbon anhydride (pCO_2) increases in a significant way with respect to figures taken before the animals were operated on. The alkaline reserve suffers a drop a few hours after the coronary occlusion, then increases gradually during the following days. The partial oxygen pressure suffers a slight decrease in every group.

The most notable variations are in enzymatic activity. The CK-MB which initially gives us a value of $52,8 \pm 6,48$ and $66,7 \pm 4,65$ UI/L., rises rapidly after 4 hours reaching maximum activity after between 12 and 24 hours with figures of $2312,9 \pm 508,37$ UI/L. The same thing happens with the LDH and the GOT-ASAT, an increase occurring after a few hours reaching its maximum after between 12 and 48 hours, later recovering after around 6 days.

With regard to the seric ferogram, we must underline the obvious increase, statistically checked, which occurred in the albumins, obtaining a slow but progressive decrease in them, reaching its minimum in between 4 and 5 days, from which time its gradual increase begins. The globulines alpha, also suffer variations since after 24 hours an increase begins which reaches its maximum limit in between 3 and 4 days after the attack, then slowly decreasing again.

In relation to the Zinc and copper determined, a slight hypercupremia and hipozincemia was obtained respectively although this was not a dominant feature in all the groups.

* Tesis doctoral realizada en el Departamento de Patología General Médica y de la Nutrición de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León. Director: Prof. Dr. Don Paulino García Partida.

As for the most obvious changes in the electrocardiographic study, we would like to point out the rapid appearance (after 4 hours) of alterations in rhythm and cardiac conduction with a tachycardia which reached the order of 200-210 p.p.m. reaching its maximum 8-12 hours after ligation, then going down from 2 days onwards.

Ventricular extrasystoles with VPC complexes appeared at this time just as sinus-type blockages during the course of 12 and 24 hours.

The voltages of QRS and T waves were high.

The typical heart-attack signs like uneven S-T segment T negative and Q deep were the obvious norms in all the recordings taken after the ligation.

In the histology study, the changes in the cardiac tissue 4-8 hours after the ligation appearing, were checked perivascular edema and congestion. Between 24 hours and 2 days, fibrosis, areas of hemorrhaging and inflammatory reaction in intrafibrillar areas appeared. After 2 and 3 days signs of stromoreaction began to appear.

After between 7 and 8 days, fibrillar breakdown, myocytolysis and necrobiosis appear. There is a clear subendocardial edema and in the areas of necrobiosis, there are few collagen fibres with reticulin.

Keywords: Myocardial infarction, electrocardiography, dogs.

INTRODUCCIÓN

A la hora de plantearnos el trabajo que sirviese de tesis doctoral, y debido a nuestra inclinación y dedicación por los animales de compañía, decidimos que el estudio del infarto de miocardio experimental en el perro, nos serviría para ampliar nuestros conocimientos y experiencias en este campo.

Nos dimos cuenta, desde un principio, que íbamos a necesitar ayuda por el empleo de ciertas técnicas, hasta ese momento ajenas a nosotros, pero eso no fue un inconveniente, sino acicate, para superar estos problemas iniciales.

Revisamos técnicas quirúrgicas a emplear en la oclusión experimental de las arterias coronarias y escogimos aquello que nos pareció más útil de cada una de ellas. Los trabajos de KOIKE (1981), KIMURA (1981), LECOANET (1981) y GUPTA (1982), nos dieron la pauta a seguir en la obtención de muestras y análisis que deberíamos realizar.

Hemos encontrado algunos puntos oscuros en la biopatología del infarto de miocardio y hemos tratado de estudiarlos, para ver si éramos capaces de aportar alguna luz a los mismos.

Hemos enfocado así mismo el presente trabajo desde el punto de vista de las alteraciones electrocardiográficas que se originan tras la provocación del infarto de miocardio en el perro, realizando una secuencia, en el tiempo, de todos aquellos cambios que aparecían en el registro electrocardiográfico.

Por último, hemos querido comprobar el tipo de lesiones que se producen en el infarto de miocardio a nivel histológico, no solamente pasados ocho días, sino en el transcurso de horas y días de la misma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los animales utilizados fueron perros de diferentes razas, tanto machos como hembras, con edades comprendidas entre tres y cinco años aproximadamente, oscilando los pesos entre 12 y 30 kilos.

De un total de cien perros, empleamos cincuenta para la experiencia, los cuales fueron previamente seleccionados y sometidos a un período de observación. Durante este período, realizamos análisis de control, constantes sanguíneas, electrocardiografía, pruebas cardiorespiratorias y pesaje semanal de los mismos. A los veinte días, los animales que eran considerados sanos, y por lo tanto válidos para la experiencia, pasaban a otras perreras, donde permanecían hasta su utilización.

La alimentación de los mismos fue a base de arroz, carne, leche y pan. El agua *ab libitum*, era de la utilizada para el consumo, y no se realizó ningún tipo de tratamiento en o sobre la misma. Todas las instalaciones donde permanecieron los animales, previamente desinfectadas, eran sometidas a limpieza diaria y desinfección periódica cada semana.

De los animales intervenidos, un grupo de ellos, nos ha servido para poner a punto y ensayar diferentes técnicas de anestesia e intervención quirúrgica, así como la distribución e intervalo entre las diferentes tomas de muestras.

De los animales operados, algunos de ellos morían al cabo de 4, 8, 12, 24, 48 horas, o bien a los 3, 4, 5 días; de estos animales, hicimos un lote, que nos ha servido, al igual que el resto de los animales, para realizar el estudio histopatológico.

Con el resto, hemos realizado una distribución en tres grupos de diez animales cada uno.

El grupo I, formado por aquellos a los que se realiza la ligadura de la arteria coronaria izquierda a nivel de la rama *interventricularis paraconalis* una vez ha emitido la rama *colateralis proximalis*.

Al grupo II, se le realiza la ligadura a nivel de la rama *circunflexus* de la arteria coronaria izquierda, una vez ha emitido su rama *proximalis ventriculi izquierda*.

El grupo III, son los animales a los que se liga a nivel de la rama *circunflexus* de la arteria coronaria derecha, inmediatamente antes de emitir su rama *proximal ventriculi derecha*.

A los animales utilizados en la experiencia, se les somete, siete días antes de la oclusión, a la colocación de un cateter de polietileno en la arteria carótida primitiva, con el propósito de poder obtener sangre arterial, fácilmente, para el seguimiento de la provocación del infarto de miocardio. Para ello, sometimos a los animales a una preanestesia, siguiendo la técnica de GARCÍA y MARTÍN (1978), mediante la utilización de una droga atarctica por vía intramuscular, obteniendo de esta forma la sedación de los animales; asimismo, les administramos sulfato de atropina por vía intramuscular.

Posteriormente pasamos a realizar la anestesia general de los animales, para lo cual hacemos la canulación de la vena cefálica siguiendo la técnica de ANNIS y ALLEN (1875), procediendo a introducir el anestésico lentamente, hasta llegar a producir una anestesia de base suficientemente profunda. Esto nos permite manipular libremente al animal, para introducir una sonda laringotraqueal, y conectar con el aparato de anestesia, en nuestro caso un Nar-koseapparat, con el que obtenemos la ventilación pulmonar asistida. El anestésico utilizado fue el tiopental sódico en solución al 2'5%, dependiendo la dosis de la reacción individual de cada animal, pero siempre entre 14 y 28 mgrs/kg de peso vivo.

Colocamos el animal en decubito lateral derecho, cortamos y rasuramos el pelo del cuello, procediendo a continuación al lavado del campo operatorio y secado del mismo, desinfectamos la zona aplicando una solución de etilmercuriosalicilato de sodio y colocamos los paños de campo, procediendo al abordaje de la arteria carótida primitiva siguiendo la técnica de ALEXANDER (1981) y MARKOWITZ (1967).

Para llevar a cabo la ligadura de la arteria coronaria elegida, es necesario previamente, realizar una toracotomía, seguida de la apertura del pericardio. La sujeción y anestesia del animal, la realizamos de la misma forma que describimos en el caso de la cateterización de la carótida, omitiendo el uso del sulfato de atropina, para prevenir la posible interferencia que

esta droga tiene con los reflejos cardíacos.

Colocamos el perro en decúbito lateral, bien sea derecho o izquierdo, dependiendo de la arteria que se va a ligar. Fijamos los miembros del mismo a la mesa operatoria, dejando uno anterior libre a disposición del anestesista. Posteriormente se intuba al animal con sonda endotraqueal para mantener el mismo con ventilación asistida mediante aire y oxígeno.

Una vez el animal está bajo anestesia profunda, se prepara la región del torax, rasurando y desinfectando la zona. Se procede entonces a la apertura del tórax, para lo cual, indicimos en el quinto espacio intercostal siguiendo la línea de la costilla, pasando piel, tejido celular, músculo cutáneo, músculo dorsal ancho de las regiones media y superior, y las inserciones del oblicuo externo del abdomen en la región inferior. Seguidamente se inciden los músculos intercostales y pleura, penetrando en la cavidad torácica.

Separamos las costillas con un separador autostático, procurando no lesionar los lóbulos pulmonares, separamos así mismo los lóbulos pulmonares para el abordaje del pericardio. Seguidamente, y con pinzas de mano, traccionamos el pericardio parietal dos centímetros por debajo del nervio vago y realizamos un corte de dos centímetros de longitud aproximadamente. En el caso de intervenir por el lado derecho, la apertura del pericardio parietal se lleva a cabo a medio centímetro del borde inferior de la oreja de la aurícula derecha.

La ligadura, en todos los casos, se realiza con terylene enfilado 00 con aguja atraumática, interesando el paquete arterio-venoso suavemente para evitar la fibrilación ventricular.

Una vez provocada la oclusión quirúrgica de los vasos coronarios, se sutura el pericardio mediante dos puntos aislados, con catgut 00, pasando seguidamente a la reconstrucción de los planos musculares, utilizando catgut del n.º 1, y siguiendo la técnica de cierre de tórax descrita por ALEXANDER (1981) y MARKOWITZ (1967). La piel y tejido subcutáneo se fija por puntos aislados con seda del n.º 1.

Todos los pasos o fases de la intervención son asépticos; se limpia la herida quirúrgica con agua oxigenada y se coloca el apósito de gasa estéril fijándolo con tela adhesiva alrededor del tórax.

Posteriormente, los animales se mantienen en una sala aclimatada durante las primeras 48 horas. No se administró a los animales ningún tratamiento con actividad cardio-respiratoria, únicamente suero salino glucosado atemperado a 37° C por vía subcutánea y en cantidad variable según el animal. A las 24 horas de la operación se administró una mezcla de penicili-

na-estreptomina por vía parenteral, que se repitió durante cinco días, así como la cura periódica de la herida.

Previamente a la realización de la intervención quirúrgica, se obtiene de los animales el registro electrocardiográfico tras la sedación de los mismos con una solución al 1% de N(3-dimetilamino-propil)-3-propionil-fenotiacina a dosis de 0'13 cc por Kg de peso vivo. Recogemos posteriormente sangre arterial directamente de la carótida cateterizada, en dos jeringuillas diferentes, en una, que está heparinizada, se toman 2 cc de sangre para las pruebas gasométricas. En la otra se obtienen 10 cc de sangre que pasan a un tubo de vidrio con el fin de centrifugar y obtener plasma para las posteriores determinaciones.

Dos cc. van a un tubo con EDTA y a partir de él realizamos el morfológico sanguíneo; una gota la extendemos sobre un portaobjetos para hacer una extensión y a partir de ella, la fórmula leucocitaria. Finalizada la obtención de la muestra, se introduce heparina en el cateter.

Se repiten estas tomas de muestras a las 4, 8, 12, 24 horas de la oclusión, así como a los 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 días. Transcurrido este tiempo, los animales son sacrificados y se realiza a los mismos la necropsia, observando las alteraciones existentes, principalmente en pericardio y miocardio. Se toman muestras de miocardio para su posterior estudio.

Los recuentos globulares de eritrocitos leucocitos, así como la determinación de hemoglobina, hematocrito y VCM se realizó utilizando un contador hematológico Coulter Counter modelo S 5, se trata de un método ya recomendado por GUELFY en 1979.

La fórmula leucocitaria se realiza depositando una gota sobre un portaobjetos con el fin de realizar la extensión de la misma y posterior tinción. Luego se observa al microscopio con objetivo de inmersión, contando las diferentes formas de leucocitos sobre doscientas células.

La valoración de gases se hace a partir de 2 cc. de sangre arterial heparinizada utilizando un autoanalizador de gases Corning 147 que nos determina automáticamente la presión parcial de oxígeno, de anhídrido carbónico, el Ph, reserva alcalina, saturación de oxígeno, así como exceso de base.

Para determinar la CK-MB, isómero de la enzima creatin-fosfo-quinasa, se realiza sobre plasma fresco y utilizando los reactivos suministrados por la casa Merck, compuestos por una solución tampón y una mezcla de enzima, coenzima y anticuerpos. La medición se hace en un fotómetro, donde se mide la actividad enzimática cada minuto durante cinco minutos a 25 ° C.

La determinación de la lactatodeshidrogenasa (LDH) se realiza utilizando reactivos Merck que se componen de solución tamponada de sustrato y NADH₂. Se mezclan y se mide la extinción a 25 ° C cada minuto durante 3 minutos en un fotómetro.

Para la GOT o ASAT, se utiliza el mismo procedimiento que para las anteriores, y con reactivos de la misma casa. El cálculo de la actividad de la GOT, se determina con la ayuda de una curva patrón previamente trazada en papel semilogarítmico.

La determinación de la bilirrubina total en plasma, se realiza por copulación con ácido sulfanílico diazoado tras la adición de cafeína, benzoato de sodio y acetato de sodio. Con la solución alcalina de Fehling se forma azobilirrubina azul, cuyo contenido puede determinarse en presencia de subproductos amarillos de manera selectiva por fotometría.

En cuanto a las proteínas totales del plasma, se determinan por refractometría, utilizando un refractómetro Bausch-Lomb. Para el estudio del ferograma sérico, nos basamos en la determinación mediante electroforesis en bandas de cellogel y tiñendo con la técnica del negro amido. Para la lectura de las tiras por fotodensitometría se utilizó un integrador automático Biotécnica modelo BT 506.

En la determinación del calcio, se utilizaron los reactivos suministrados por la casa Kincerborker, y que consistían en: un indicador, un tampón, patrón de calcio y magnesio y un control combinado de calcio y magnesio. La mezcla obtenida, se mide en un fotocolorímetro.

El fosfato inorgánico y el magnesio, se determinaron por fotocolorimetría, y el Sodio y el Potasio por fotometría de llama en un fotómetro Corning EEI utilizando una mezcla de aire y gas butano.

Los valores de cobre y cinc se obtuvieron mediante espectrofotometría de absorción atómica, utilizando para ello plasma problema previamente desproteinizado con ácido tricloroacético.

Para los registros electrocardiográficos, utilizamos un electrocardiógrafo Cardioline eta 125, con tres canales de registro y electrodos de aguja.

La recogida de muestras para el estudio morfológico, se realiza cuando el animal muere tras la provocación del infarto, o bien cuando lo sacrificamos transcurridos ocho días de la oclusión coronaria. Las técnicas de tinción utilizadas fueron: Hematoxilina-Eosina, Tricrómico de Van Gienson, Pas Azul Alcian y Reticulina de Gomori.

Seguimos la siguiente metodología para el

estudio estadístico de los resultados obtenidos: 1.- Caracterización de cada serie mediante los valores centrales y de dispersión. 2.- Realización de análisis de varianza de doble vía. Utilizamos para su estudio una Hewlett Packard HP-97 y un microprocesador Philips-P-2000.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las cifras medias de eritrocitos obtenidas por nosotros en los animales, antes de la intervención quirúrgica, varía desde $6.182 \times 10^3 \pm 280'83$ y $6.558 \times 10^3 \pm 303'10$ por mm^3 , estando estas cifras comprendidas entre las que ETTINGER (1983), KIRK (1984) y SCHALM (1981), consideran normales para la especie canina.

Después de la oclusión coronaria, las cifras de eritrocitos sufren ligeras variaciones; en un principio un descenso, para posteriormente sufrir una recuperación, pero se trata de variaciones estadísticamente no significativas, excepto en el grupo tres, en el que la elevación de la cifra de hematíes coincide con ligeras elevaciones de la hemoglobina y hematocrito (éstas no significativas), y que pueden considerarse debido a una hemoconcentración.

Las cifras medias de leucocitos en los perros

antes de la intervención fluctúan entre $10.490 \pm 653'06$ y $10.900 \pm 631'85$ por mm^3 , cifras que están dentro del rango de las consideradas normales para la especie por COLES (1974), SPURLING (1977) y SCHALM (1981).

Si observamos ahora las cifras de leucocitos obtenidas después de la oclusión (figura 1), nos damos perfectamente cuenta que, como señala CISCAR, se produce una leucocitosis, muy acusada en los tres grupos de animales. Esta leucocitosis ya se origina a las 4 horas de oclusión, alcanzando su máximo entre las 12 y 24 horas, grupo 1 = $26.810 \pm 2.925'70$, grupo 2 = $29.050 \pm 3.410'82$ y grupo 3 = $23.440 \pm 1745'53$ por mm^3 .

El número de leucocitos llega a alcanzar cifras casi tres veces superiores a la media observada en los animales antes de la oclusión. Esta leucocitosis está acompañada de una linfopenia, que al igual que la leucocitosis, pasados unos días, va desapareciendo, tendiendo a la normalidad.

Tras la observación de la fórmula leucocitaria, y siguiendo el esquema de ARNETH, diremos que aparece una neutrofilia con desviación a la izquierda, hecho ya señalado en 1972 por CISCAR. De cifras iniciales de $6'80 \pm 1'36\%$ de neutrófilos I, se pasa a obtener cifras de $16'9 \pm 2'86\%$ a las 12 horas; al igual que seña-

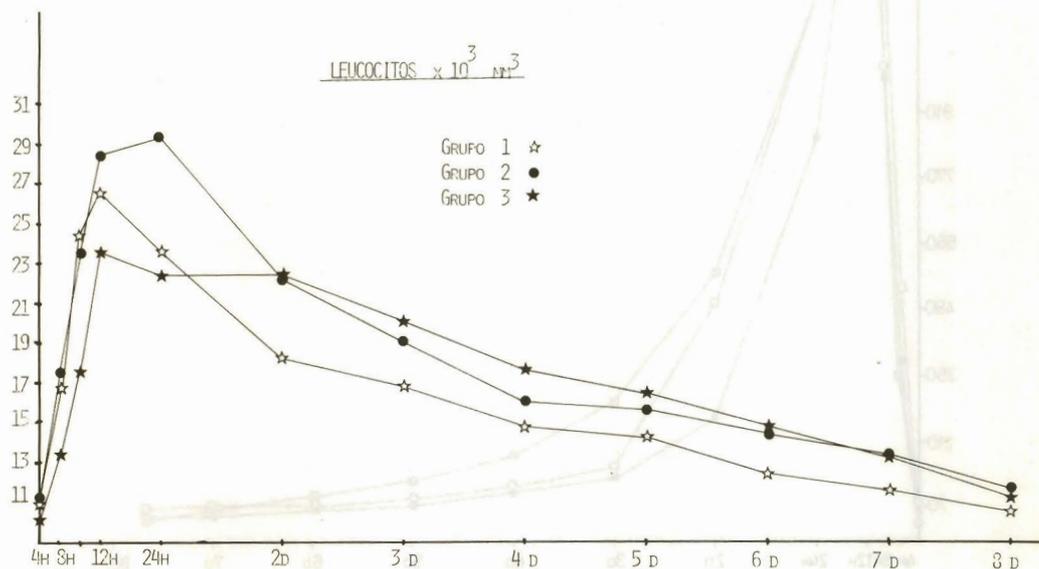


FIGURA 1. Variaciones de los leucocitos observadas a lo largo de la experiencia.

lara CISCAR, estas cifras, lentamente después de transcurridos unos días, tienden a la normalidad.

Esta leucocitosis neutrofílica, tan marcada en el período inicial de la oclusión, se debe a la destrucción anóxica de estos tejidos, y al esfuerzo del organismo vivo para contrarrestar

este proceso. Consideramos que la linfopenia es más relativa que veraz, al crecer esponencialmente los polinucleares neutrófilos. La recuperación porcentual de las cifras de la fórmula leucocitaria, se enmarca en la reorganización que se evidencia tanto a nivel enzimático como electrocardiográfico y morfológico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las cifras medias de citocitos obtenidas por nosotros en los animales, antes de la intervención quirúrgica, varió desde $0.181 \times 10^6 \pm 300.83$ y $6.528 \times 10^6 \pm 305.10$ por mm^3 , cuando estas cifras comprendían entre las que ESTEWER (1981), KIRK (1984) y SCHAM (1981), consideran normales para la especie en

preparos de la oclusión coronaria, las cifras de citocitos sobre ligeros variaciones, en un principio al descenso, para posteriormente ser una recuperación, pero se trata de variaciones estadísticas no significativas, excepto en el grupo I, en el que la elevación de la cifra de hemátocrito con ligeros elevaciones de la hemoglobina y hematocrito están no significativas y que pueden considerarse debidas a una hemodilución.

Las cifras medias de leucocitos en los grupos

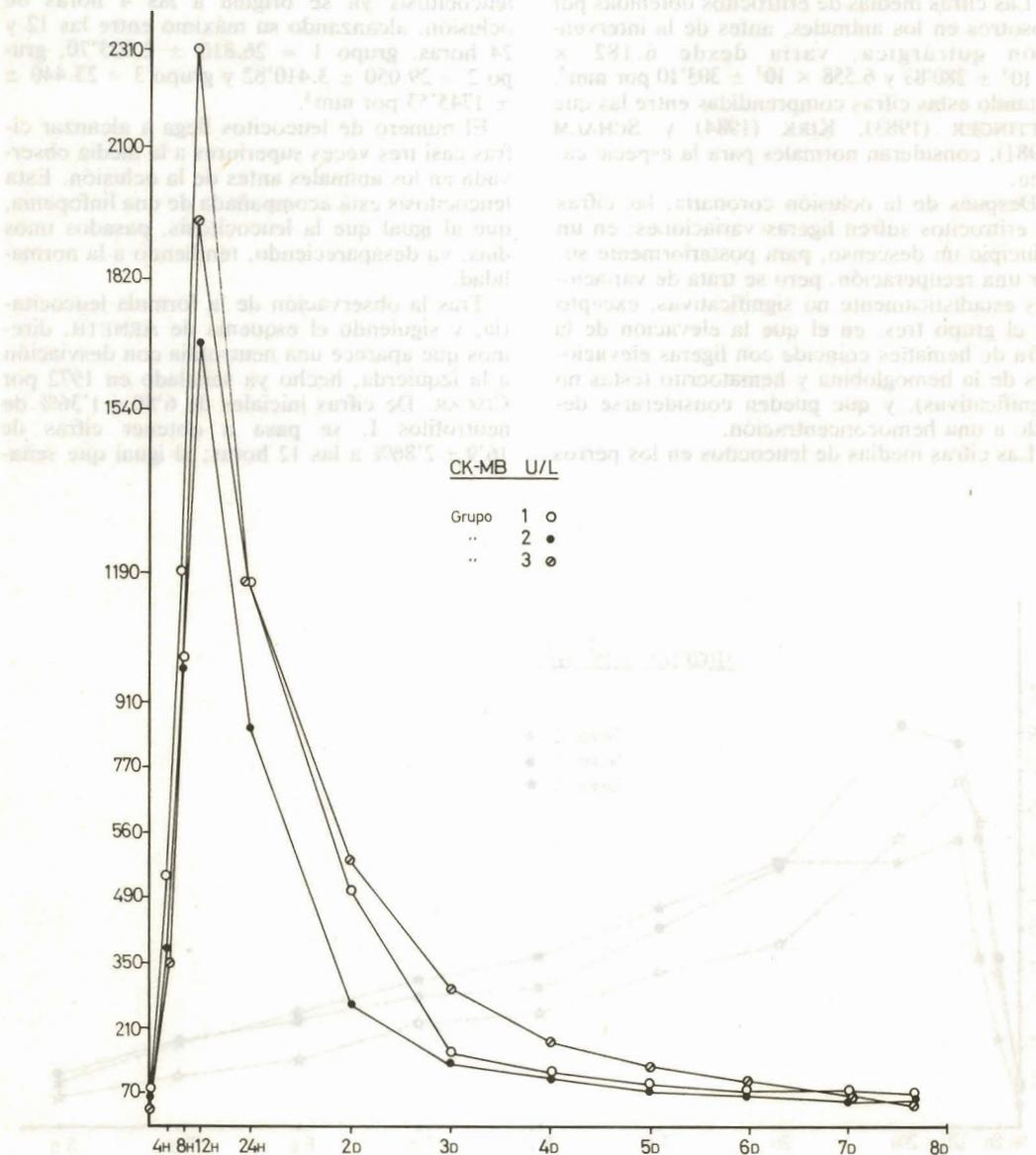


FIGURA 2. Variaciones de las cifras de CK-MB a lo largo de la experiencia.

En lo referente a hemoglobina y hematocrito, las cifras medidas por nosotros obtenidas en los animales antes de la intervención quirúrgica, se encuentran dentro de las normales dadas por BAUER (1983), BULDIN (1970), con cifras medias entre los tres grupos de $14'99 \pm 0'67$ y $13'55 \pm 0'70$ grs/100 ml. para la hemoglobina y del $39'37 \pm 1'55$ y $44'8 \pm 1'83\%$ para el hematocrito, y aunque, como indicamos antes, se produce una ligera elevación de estas cifras a las pocas horas de la oclusión coronaria, ésta no es estadísticamente significativa y podrían deberse a una hemoconcentración. KOLB (1976), SHIFRINE (1973), GOGNI-GOUBERT (1974-82).

Las cifras de pH, presión parcial de oxígeno, presión parcial de anhídrido carbónico, saturación de oxígeno, reserva alcalina y exceso de base, se pueden considerar normales antes de la oclusión coronaria experimental, si las comparamos con las dadas por GANIVET (1976), PAULIK (1973), SCHOLAND (1973). Coincidimos con ZARCO y CORNELIUS en que ya a las 4 horas de oclusión, se observa una disminución de la presión parcial de oxígeno y aumento de la presión

parcial de anhídrido carbónico entre los 4 y 5 días de la ligadura.

Uno de los hechos más evidentes que se producen en todo infarto de miocardio, ya sea experimental o natural, es la elevación rápida de ciertas enzimas CK-MB, LDH y GOT. Señalan KOIKE (1981) y WILSON (1976) que la elevación de CK se produce a las pocas horas de comienzo del infarto de miocardio, hecho comprobado de igual forma por nosotros, la enzima se mantiene elevada hasta transcurridos 4 días en que vuelve a descender, recuperándose casi las cifras normales.

En nuestra experiencia, la CK-MB, que inicialmente nos da cifras medias de $66'7 \pm 4'65$ UI/L y $52'8 \pm 6'48$ UI/L, sufre una fuerte elevación al cabo ya de las 4 horas post infarto (figura 2), alcanzando su máximo a las 12 horas de oclusión con cifras de $2.312 \pm 508'37$ UI/L y 1.679 ± 312 UI/L. Estas cifras máximas, como señala ZARCO en 1979, y nosotros comprobamos, son incluso 40 veces superiores a las normales.

Es un hecho señalado por gran cantidad de

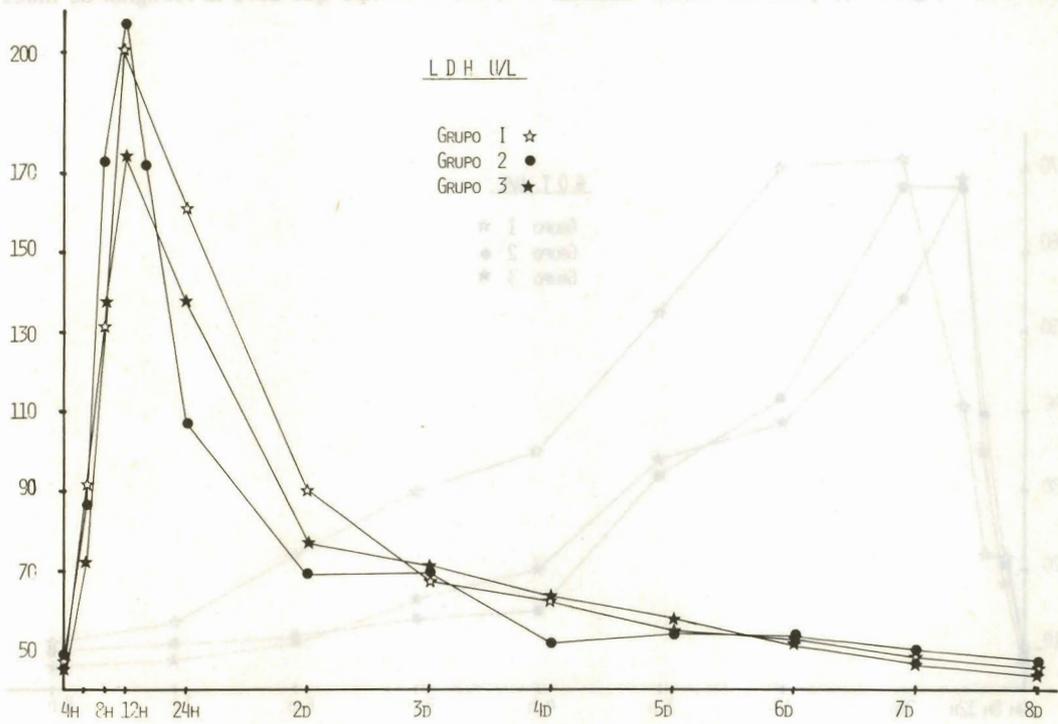


FIGURA 3. Variaciones de las cifras de LDH en el transcurso de la experiencia.

autores como HESS, DUBIN (1980), el de que la elevación de la CK, así como que la determinación de la CK-MB nos serviría para hacer un diagnóstico rápido y precoz del infarto de miocardio. Incluso en los trabajos de SHARMA (1980) se comprueba que la elevación de esta enzima continúa aún después de la reperfusión tras la isquemia miocárdica.

Esta enzima CK-MB es específica del corazón, de ahí que su elevación en suero se produzca después del infarto de miocardio, cuando se ha producido destrucción de fibras musculares cardíacas. HESS (1964), GUPTA (1982).

Hemos señalado anteriormente, que otra de las enzimas que se eleva de una forma acusada es la LDH, manteniéndose elevada durante varios días como nos indica ERROZ (1973). En nuestro trabajo hemos podido comprobar este hecho, pues de cifras normales de LDH de 47.2 ± 2.87 UI/L, se pasa a cifras de 208.2 ± 58.65 UI/L a las doce horas (figura 3), la recuperación de las cifras normales sobreviene a los 7 días. Esta elevación, al igual que nos sucediera con la CK-MB, tiene una alta significación estadística.

La transaminasa glutámico oxalacética o ASAT, es la otra enzima estudiada, que al igual que las otras dos anteriores, sufre una fuerte elevación (figura 4), pues de cifras iniciales

entre 7.4 ± 1.30 y 9 ± 1.09 UI/L se pasa a cifras de 68.5 ± 13.58 y 72.5 ± 18.18 UI/L, hecho que sucede entre las 12 y 24 horas; como vemos son cifras 8 veces superiores a las normales. Estos datos coinciden con los observados por ANDRE y LECOANET (1981), aunque en nuestro caso no llegamos a obtener cifras 12 veces superiores a las normales como señalara ZARCO (1979). Si coincidimos con la mayoría de los autores en que cronológicamente, la presencia de mayor actividad sérica de aspartato amino transferasa es posterior al aumento de la CK-MB.

Hemos determinado la bilirrubina total, y las cifras, antes de la oclusión de las coronarias, fue entre 0.39 ± 0.03 y 0.20 ± 0.02 mg/l, estos valores quedan incluidos dentro de los normales dados para la especie por autores como CORNELIUS (1981), MARTIN (1968), MORAILLON (1974), entre otros.

Del estudio de los datos obtenidos, horas y días posteriores a la ligadura, diremos que las cifras de bilirrubina total sufren ligeras variaciones, pero que en ningún caso tienen significación estadística.

En cuanto a las proteínas totales, las cifras medias en grs/100 ml., fueron, antes de la operación de 7.57 ± 0.30 ; 6.88 ± 0.15 y 7.24 ± 0.16 respectivamente para los grupos 1, 2 y 3. Durante el tiempo que duró la recogida de mues-

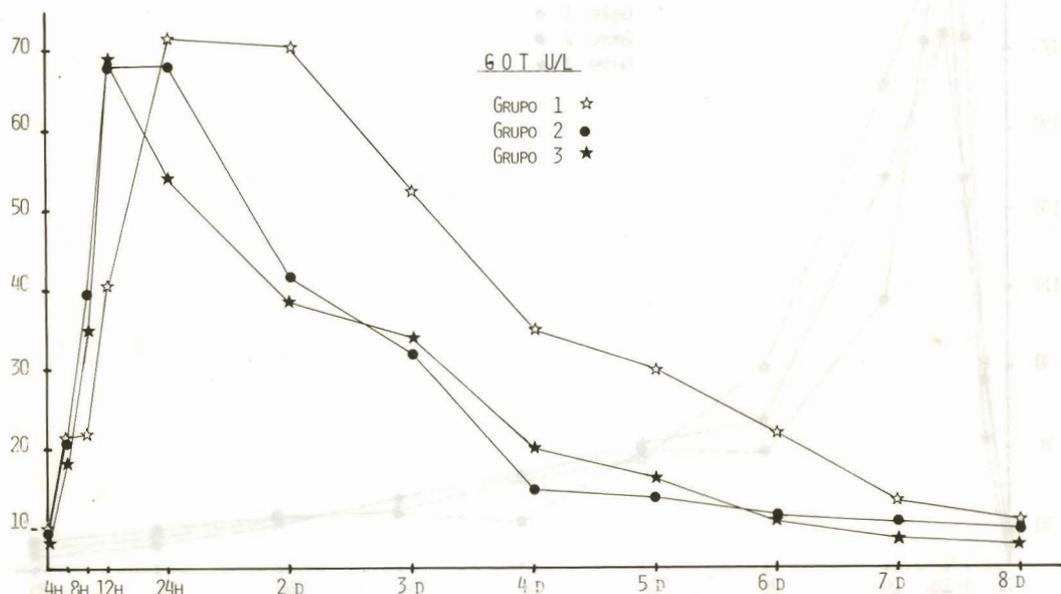


FIGURA 4. Variaciones de las cifras de GOT en el transcurso de la experiencia.

tras no observamos ningún tipo de variación estadísticamente significativa.

Del estudio del ferograma sérico, deducimos que las cifras de las diferentes fracciones, antes de la oclusión, se encuentran dentro de las dadas como normales por los distintos autores, GROULADE (1978), ISHIHARA (1977). Después de la oclusión coronaria, coincidimos con POLI en que se produce un aumento significativo de las globulinas alfa, y sobre todo de las alfa₂, aunque nosotros observamos esta elevación a partir ya del primer día post-infarto.

Afirmamos como GRASS (1983) que se produce una hipoalbuminemia en los perros que se les ha provocado un infarto de miocardio, pues de cifras iniciales de $50'9 \pm 1'50$; $52'40 \pm 0'74$ y $48'5 \pm 1'12$ para los tres grupos, pasamos a obtener cifras de $43'80 \pm 1'51$; $38'90 \pm 1'38$ y $39'80 \pm 1'82\%$ respectivamente. Es comprensible que ante un proceso inflamatorio agudo, se altere el cociente Albúminas/Globulinas en favor de las segundas, así como que la alfa₂ esté elevada, concuerdan estos hechos con la marcada neutrofilia que manifiestan estos animales.

Hemos valorado las cifras de calcio, fósforo y magnesio en plasma de los animales. Después de provocado el infarto, se produjeron ligeras fluctuaciones de las cifras medias, pero en ningún caso las pudimos considerar como significativas a nivel estadístico.

Las cifras expresadas en miliequivalentes por litro para el sodio y potasio encontradas en la

bibliografía, DOXEY (1977), LANE (1970), MEDWAY (1973), coinciden con las halladas por nosotros antes de la intervención. Posteriormente se produjeron fluctuaciones, que únicamente en el caso del potasio, y en el grupo 2 de animales, pueden considerarse como estadísticamente significativas. Estas fluctuaciones podrían deberse como indica FLOLKIS en 1983 a una alteración del retículo endoplásmico, que origina disturbios a nivel del sodio y potasio. De igual forma, la necrobiosis de las fibras justificarían estas fluctuaciones.

Se estudiaron las cifras de cinc y cobre previa desproteinización del plasma sanguíneo. Tras la provocación del infarto, podemos deducir que, encontramos una ligera hipocincemia, hecho ya señalado por HALSTED y LINDEMAN (1972) en el hombre. Por el contrario, si observamos, al igual que NAVARRO (1980) y MALLETT (1982) una elevación del cobre sérico (hipercupremia) que nos dio significación estadística, pues de cifras iniciales de $0'51$, $0'52$ y $0'53$ p.p.m. pasamos a obtener respectivamente para los tres grupos cifras de $0'61$; $0'61$ y $0'66$ p.p.m. (figura 5).

El mecanismo por el cual se producen estos cambios no está del todo aclarado, parece ser que cuando existen lesiones tisulares, infecciones o procesos inflamatorios, se libera el *mediador leucitario endógeno* por los leucocitos, con capacidad de estimular el hepatocito para captar el cinc, hierro y aminoácidos libres, incrementando

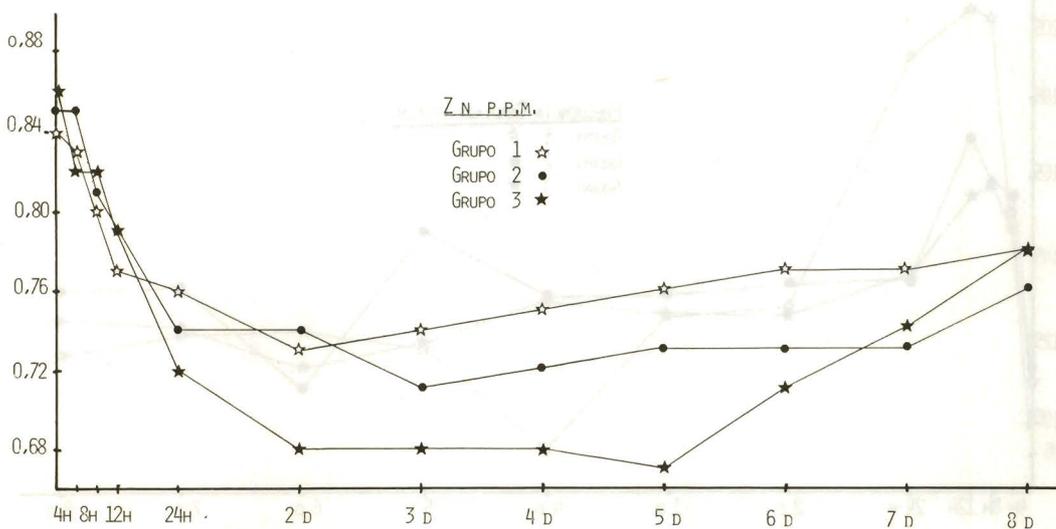


FIGURA 5. Variaciones de las cifras de Zn durante los 8 días que duró la prueba.

la síntesis de alfa₂ globulina, que contiene la ceruplasmina, y determinando de esta forma la disminución del cinc y el aumento del cobre (LINDEMAN 1973).

Los datos obtenidos, antes de la operación, del estudio electrocardiográfico, se ajustaron perfectamente a los dados como normales en esta especie por los diferentes autores, BOLTON (1975), TILLEY (1979).

Pasadas 4 horas de haber realizado la oclusión coronaria, las alteraciones en el electrocardiograma, de manera inmediata, fueron las referidas a las frecuencias cardíaca pues de 100 a 120 pulsaciones por minuto, pasamos a registrar taquicardias de 160 ± 10.57 pulsaciones por minuto, llegando a alcanzarse máximas de 205 ppm. a las 12 horas (figura 6).

En este tiempo de experiencia, empezaron a manifestarse los típicos signos de infarto como son: las desnivelaciones en el segmento S-T y las ondas Q profundas; así como el aumento del tiempo de duración de los complejos ventriculares (figura 7).

A partir de las 8 horas, todos los registros manifestaban signos evidentes de infarto de miocardio, así mismo, los voltajes de las ondas fueron elevados y las complicaciones del infarto con trastornos de la conducción intraventricular (bloqueo por lesión, bloqueo intrainfarto, bloqueo periinfarto y bloqueo de rama) eran las notas más destacadas, también las arritmias por

taquicardia, fibrilaciones auriculares, sístoles prematuras ventriculares (V P C) y las arritmias por alteración en la conducción del estímulo (bloqueo auriculo-ventricular). JAFFE (1974), BALCELLS (1979), describen las complicaciones tempranas del infarto de miocardio debidas a los trastornos de la conducción y a la aparición de las arritmias dificultando la lectura de los registros electrocardiográficos. HERRERO (1977).

Pasados los dos días de infarto, las frecuencias cardíacas registradas, eran dentro de las normales dadas para la especie, y los casos de taquicardias observadas fueron de tipo paroxístico. Tuvimos ejemplos de bloqueo auriculo-ventricular y de rama, también casos de sístoles prematuras, así como algunas secuencias de fibrilaciones. A partir de este momento, las complicaciones del infarto debida a las arritmias y a los trastornos de la conducción, fueron desapareciendo a lo largo de los días sucesivos de la experiencia, permaneciendo las alteraciones debidas a la necrosis celular, lesión e hipoxemia (Q profundas, S-T desnivelado y T negativa (figura 7).

Del estudio macroscópico se deduce que el músculo cardíaco presentaba infarto de miocardio. Se observó que tanto la sutura de la piel como de la pared torácica, estaban bien enfrontadas, y que la sutura a nivel de la bolsa pericárdica siempre fue buena. Se comprobó

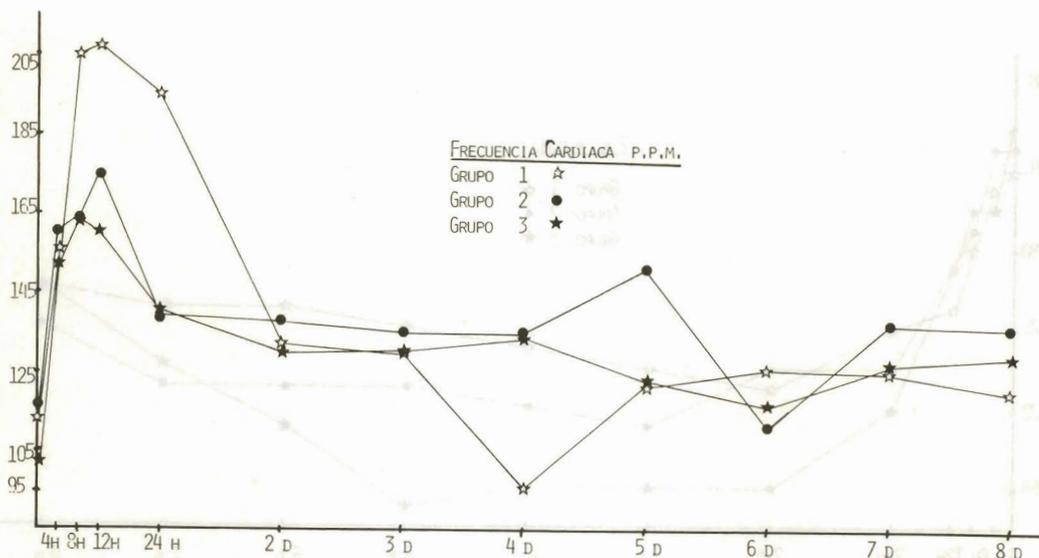


FIGURA 6. Variaciones de la frecuencia cardíaca a lo largo de la experiencia.

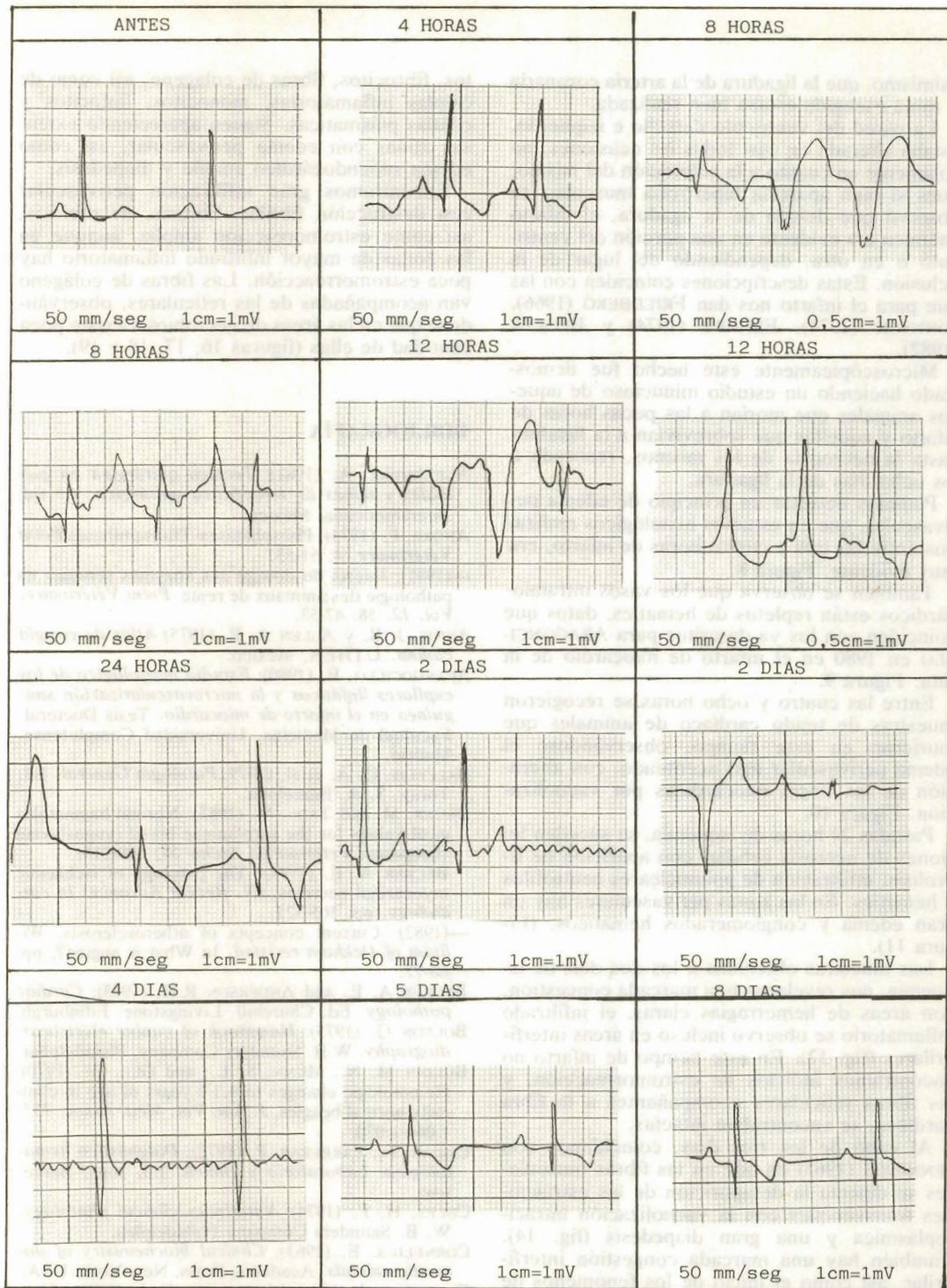


FIGURA 7. Electrocardiogramas más representativos de las alteraciones que aparecen a lo largo del infarto de miocardio experimental.

asimismo, que la ligadura de la arteria coronaria o rama escogida estaba bien realizada.

La pared del ventrículo derecho e izquierdo, estaba alterada en casi todas las ocasiones, no solamente en cuanto a la coloración del mismo, pues si bien aparecía hipertrofia muscular, se observó que debajo de la ligadura, el infarto anémico era evidente en una porción del ventrículo o en otra, dependiendo del lugar de la oclusión. Estas descripciones coinciden con las que para el infarto nos dan FRIEDBERG (1966), JONNISON (1974), ERHART (1974) y BECKER (1982).

Microscópicamente este hecho fue demostrado haciendo un estudio minucioso de aquellos animales que morían a las pocas horas de infarto y aquellos que sobrevivían a la ligadura hasta la necropsia de los mismos, realizada a los ocho días de la ligadura.

Pudimos detectar un principio de edema perivascular, que en estudios histológicos realizados entre las tres y cuatro horas de infarto, era muy evidente. Figura 8.

También se observa que los vasos intramiocárdicos están repletos de hematíes, datos que coinciden con los ya descritos para ARAGONCILLO en 1980 en el infarto de miocardio de la rata. Figura 9.

Entre las cuatro y ocho horas se recogieron muestras de tejido cardíaco de animales que murieron en este tiempo, observándose el edema perivascular más acentuado, con alteración de las fibras miocárdicas por vacuolización. Figura 10.

Pasadas 24 horas de isquemia, se suceden lesiones de necrosis celular, con aparición de fibrolisis, infiltración de polinucleares neutrófilos y hematíes. En las zonas perivasculares hay un gran edema y conglomerados hemáticos. (Figura 11).

Las muestras obtenidas a los dos días de isquemia, nos revelaron una marcada congestión, con áreas de hemorragias claras, el infiltrado inflamatorio se observó incluso en áreas interfibrilares (fig. 12). En este tiempo de infarto no encontramos indicios de estromorreacción, y las fibras reticulares acompañantes a la fibra cardíaca, se encontraban intactas.

Al cabo de los tres días, coincidimos con JENNINGS (1965) en que en las fibras musculares se detecta la desaparición de las estriaciones transversales con la vacuolización intracitoplásmica y una gran diapedesis (fig. 14). También hay una marcada congestión interfibrilar, así como el inicio de los fenómenos de necrosis celular (figura 13).

Pasados seis días de lesión isquémica, hay una gran destrucción fibrilar (figura 15). La zona de necrosis está sustituida por fibroblas-

tos, fibrocitos, fibras de colágeno, así como de células inflamatorias, monocitos, linfocitos y células plásmáticas. Siguen apareciendo extensas zonas con edema perivascular, así como edema subendocárdico amplio y diapedesis.

Encontramos gran infiltración perivascular con destrucción fibrilar, fibrosis, necrobiosis, así como estromorreacción amplia, aunque en las zonas de mayor infiltrado inflamatorio hay poca estromorreacción. Las fibras de colágeno van acompañadas de las reticulares, observándose que en las áreas de necrobiosis existe poca cantidad de ellas (figuras 16, 17, 18 y 19).

BIBLIOGRAFÍA

- ALEXANDER, A. (1981): *Técnica quirúrgica en animales y temas de terapéutica quirúrgica*. 4.ª Ed. Interamericana. México.
- ANDRE, F. (1974): Phosphatases-Transaminases *Point Vétérinaire*, 4: 51-53.
- (1981): Intéret du dosage des enzymes sériques en pathologie des animaux de rente. *Point Vétérinaire*. Vol. 12. 58: 47-53.
- ANNIS, J. R. y ALLEN A. R. (1975) *Atlas de cirugía canina*. UTHEA. México.
- ARANGOCILLO, B. (1980): *Estudio morfológico de los capilares linfáticos y la microvascularización sanguínea en el infarto de miocardio*. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.
- BALCELIS, G. A. et al. (1979): *Patología General*. Ed. Toray, S. A. Barcelona.
- BAUER, M. and TADIC M. (1983): Normal haematological values for the sarplaninac breed (yugoslavian sheepdog). *Veterinarski Arhiv* 53: 199-216.
- BECKER A. E. (1981): The pathology of ischaemic myocardial necrosis. *IN. Recent Advances in cardiology*, pp. 305-321.
- (1982): Current concepts of atherosclerosis. *William of Ockham revisited*. In What is angina?, pp. 68-77.
- BECKER A. E. and ANDERSON R.H. (1983): *Cardiac pathology*. Ed. Churchill. Livingstone. Edinburgh.
- BOLTON G. (1975): *Handbook of canine electrocardiography*. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- BULDIN M. N., MUNN, S. L.; and GEE, W. (1970): Hematologic changes to 4 1/2 years of age in clinically normal beagles. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 157: 1.064-1.070.
- CISCAR, F., FARRERAS, P. (1972): *Diagnóstico hematológico: Laboratorio y clínica*. Ed. Jims. Barcelona.
- COLES, H. E. (1974): *Veterinary clinical pathology*. W. B. Saunders Company Philadelphia.
- CORNELIUS, E. (1963): *Clinical biochemistry of domestic animals*. Academic Press. New York. USA.
- CORNELIUS, L. M. and LAWLINGS, C. A. (1981): Arterial blood gas and acid-base values in dogs with various diseases and signs of disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 178: 992-995.
- DOXEY, D. L. (1966 a): Cellular changes in the blood

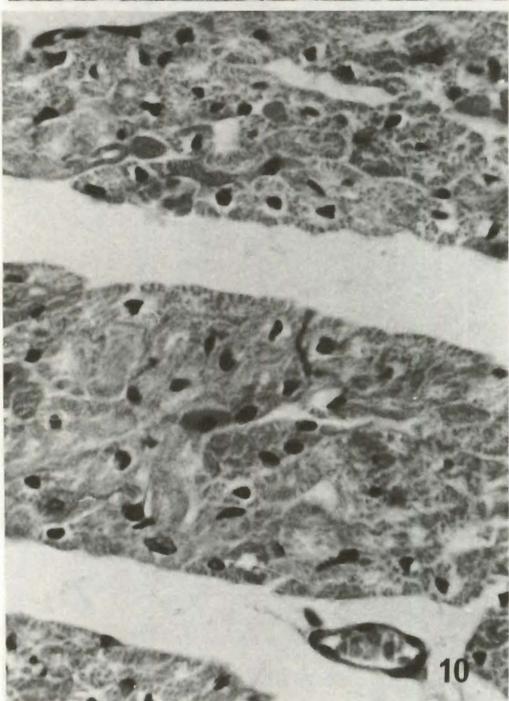
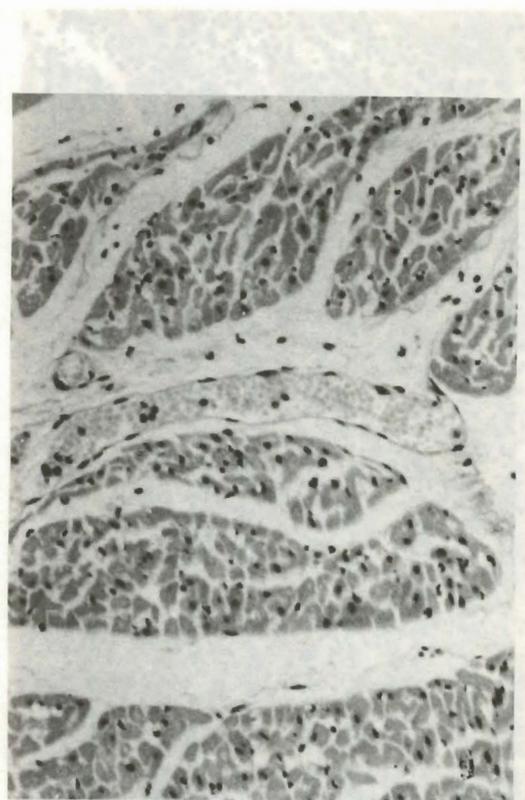
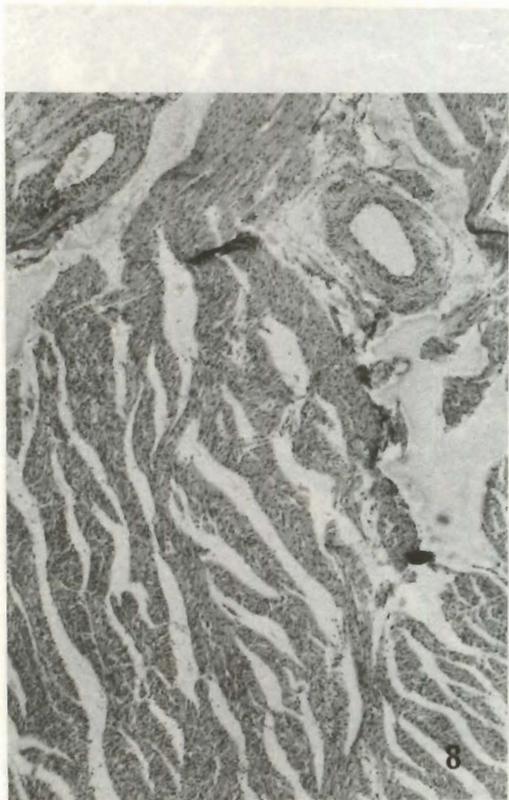


FIGURA 8. Edema perivascular (H.E. 4 X). FIGURA 9. Congestión y edema (H.E. 20 X). FIGURA 10. Vacuolización de las fibras musculares (H.E. 40 X). FIGURA 11. Edema perivascular con infiltración (H.E. 4 X).

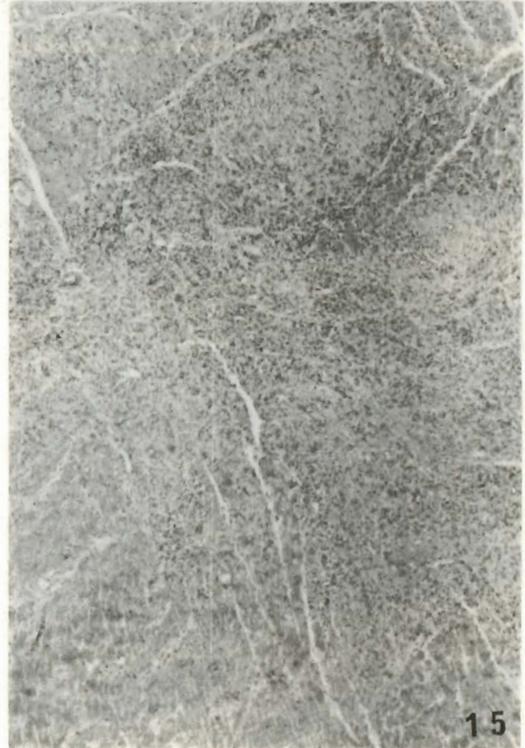
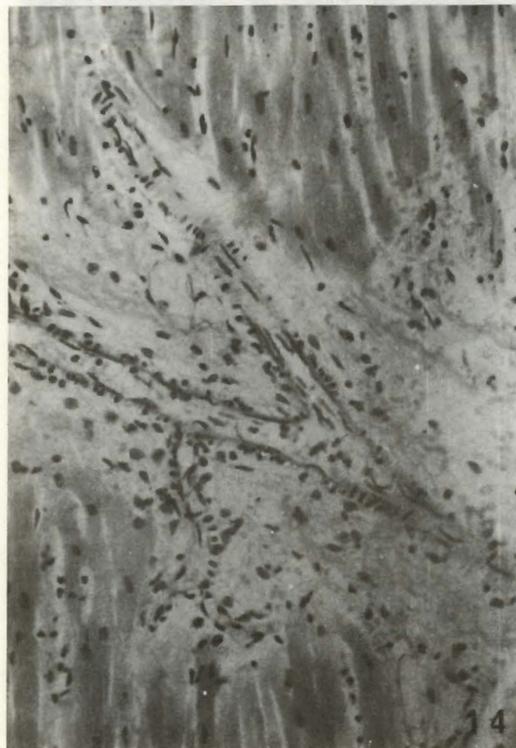
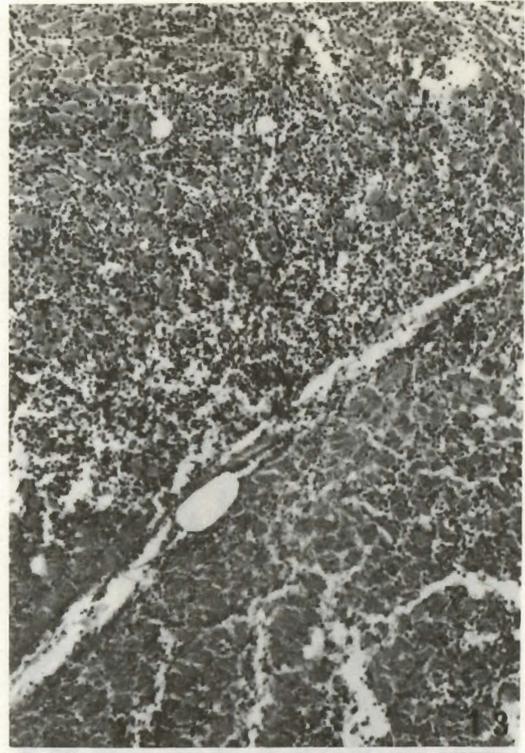
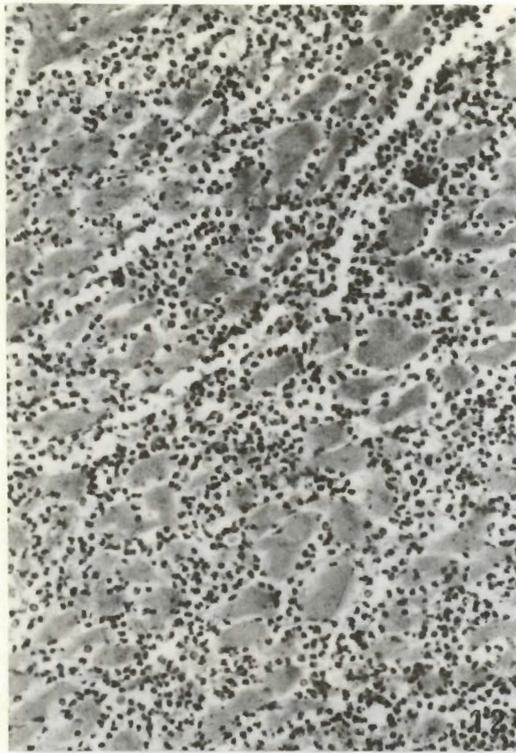


FIGURA 12. Inflammation interstitial (H.E. 20 X). FIGURA 13. Necrosis with inflammatory infiltrate (H.E. 10 X). FIGURA 14. Diapedesis (H.E. 20 X). FIGURA 15. Fibrosis (H.E. 4 X).

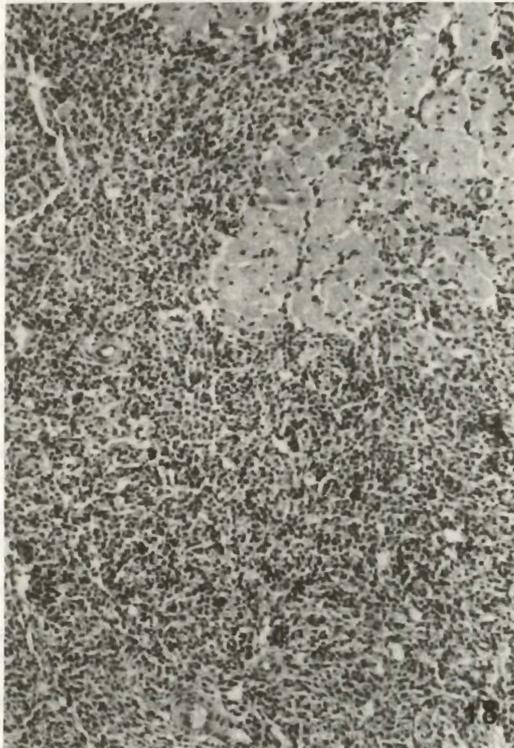
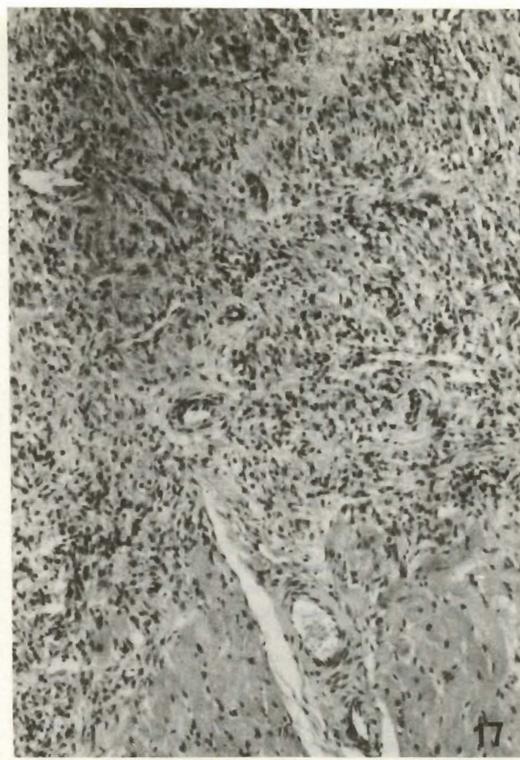
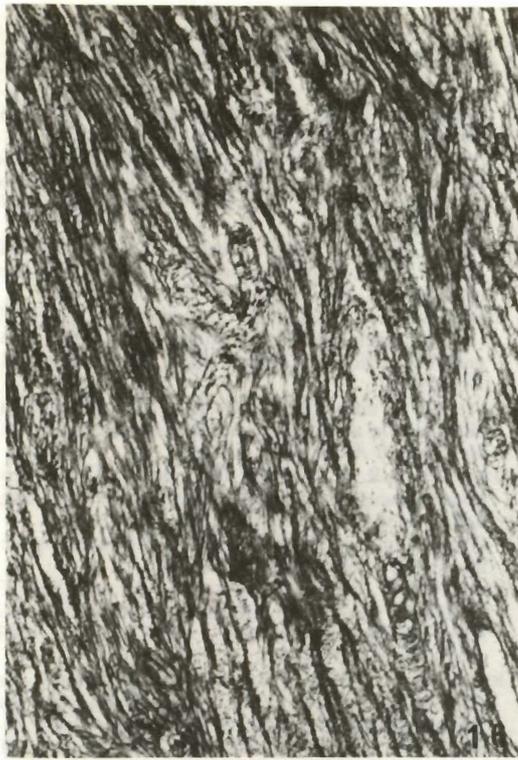


FIGURA 16. Fibras reticulares acompañando a las colágenas (Reticulina de Gomori 10 X). FIGURA 17. Fibrosis (H.E. 10 X). FIGURA 18. Areas de infiltración (H.E. 10 X). FIGURA 19. Fibrosis (H.E. 20 X).

- as an aid to diagnosis. *J. Small. Anim. Pract.*, 7: 77.
- DOXEY, D. L. (1966 b): Some conditions associated with variations in circulating oestrogens-blood picture alterations. *J. Small. Anim. Pract.* 7: 375.
- DOXEY, D. L. (1977): S. I. Units: The new method of recording laboratory results for diagnostic purposes. *Vet. Rec.*, 25: 655-656.
- DUBIN, A., et al. (1980): Serum and tissue enzymes in experimental myocardial infarction. *ASEAn J. Clin. Sci.*, 1: 373-378.
- ERHART, L. A., et al. (1974): Coronary thrombosis in myocardial infarction. *Ann. J. Cardiol.*, 34: 823.
- ERROZ SERRANO, A., y DIAZ RUBIO, C. (1973): Isoenzimas de la LDH e infarto de miocardio. *Rev. Clin. Esp.*, 128: 533.
- ETTINGER, S. J. (1983): *Textbook of veterinary internal medicine*. W. B. Saunders Comp. Philadelphia. USA.
- ETTINGER, S. J. and SUTER, P. F. (1970): *Canine cardiology*. W. B. Saunders Comp. Philadelphia.
- FRIEDBERG, C. K. (1966): *Diseases of the heart*. W. B. Saunders Co. Philadelphia. USA.
- FROLKIS, R. A. and MKHITARYAN, L. S. (1983): ATPase activity and binding of calcium (2+) by myocardial sarcoplasmic reticulum in coronary insufficiency. *Vopr. Med. Khim* 29: 38-42.
- GANIVET, A. (1976): La reanimation en pratique courante. *Point Vétérinaire*, 17: 47-61.
- GARCÍA ALFONSO, C. y MARTÍN MARTÍN, E. (1978): *Cirugía de los animales domésticos*. Instituto Experimental de Cirugía y Reproducción. Universidad de Zaragoza.
- GOGNI-GOUBERT, M. (1974): *Bandelettes réactives et analyseur sanguin: utilisation en médecine canine et équine, comparaison avec les résultats des techniques classiques de laboratoire*. These Doctorat Vét. Alfort.
- GOGNY-GOUBERT, M. (1982): *Guide pratique des examens complémentaires des animaux de compagnie*. Masson. Paris.
- GRASS, J. (1983): *Proteínas Plasmáticas: Fisiología, metabolismo. Fisiopatología y clínica de las proteínas extracelulares*. Ed. Jims. Barcelonal.
- GROULADE, P. (1973): Propos sur la biologie clinique chez le chien (hematologie et biochimie). *L'Animal de Compagnie*, 32: 221-237.
- (1978): L'Electrophorese des protéines sériques chez le chien a l'état normal et pathologique. *Rec. Med. Vet.*, 154: 833-846.
- GUELFY, J. F. et al. (1979): Hematologie canine. Etude critique des petits appareils compur pour l'explorations rapide des paramètres erythrocytaires. *Rec. Med. Vet.* 155: 895-898.
- GUPTA, M. P. et al. (1982): Biochemical basis of the protective effect of propranolol pretreatment in experimental myocardial necrosis. *Indian J. Exp. Biol.*, 20: 79-83.
- HALSTED, J. A. and SITH, J.C. Jr. (1970): Plasma zinc in health and disease. *Lancet*, 1: 322-330.
- HERRERO ALONSO, C. (1977): Complicaciones en el infarto de miocardio agudo. *Hospital general*, XVII, 4.
- HERRERO ALONSO, C., et al. (1980): Niveles de zinc y cobre séricos en el curso del infarto de miocardio agudo (I.M.A.). Proccidad de la hipocinemia en relación con la elevación sérica de creatinfosfocinasa. *N. Arch. Fac. Med.*, 41: 121-124.
- HESS J.W. and MACDONALD (1963): Serum creatine phosphokinase: A new diagnostic aid in myocardial and skeletal muscle disease. *J. Mich. State Med. Soc.*, 62: 1.095.
- HESS, J. W. et al (1964): Serum creatinephosphokinase (CPK) activity in disorders of heart and skeletal muscle. *Ann. Ind. Med.* 61, 1.015-1.028.
- IISHIHARA, K.; SUGANUMA Y., and WATENABE, Y. (1977): Electrophoretical studies on serum lipoprotein fractions in normal dogs. *Jap. J. Vet. Sci.* 39: 149-157.
- JAFFE K. R. and BOLTON, G. R. (1974): Myocardial infarction in a dog with complete heart block. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* 69: 197.
- JENNINGS, R.R. et al (1957): Production of an area of homogeneous myocardial infarction in the dog. *AMA. Arch. Path.*, 63: 580-587.
- (1965): Fine structure changes in myocardial ischemic injury. *Arch. Path.* 9: 135-143.
- JENNINGS, R. B.; KALTENBACH, J. P., and SMETHERS, G. W. (1957): Enzymatic changes in acute myocardial ischemic injury: GOT, LDH., *AMA Arch. Path.*, 64: 10-15.
- JONSSON, L. (1974): Coronary arterial lesions and myocardial infarcts in the dog. A pathologic and microangiographic study. *Acta. Scand. Suppl.* 38.
- KIMURA, K. (1981): Experimental studies on the effects of various drugs in the ischemic myocardium. *The Jpn. J. of Vet. Sci.*, 39: 515-529.
- KIRK, R. W. (1984): *Terapéutica Veterinaria. Práctica Clínica en Especies Pequeñas*. CECSA. México.
- KOIKE, H. et al (1981): Effects of bucomolol, a Beta adrenergic blocking agent, and its alfa isomer on myocardial infarction produced by coronary artery ligation in rats. *Jpn. Heart J.*, 22 (5): 815-823.
- KOLB, E. (1976): *Fisiología Veterinaria*. Ed. Acribia. Zaragoza.
- LANE, D. R. and ROBINSON, R. (1970): The utility of biochemical screening in dogs. I. Normal ranges. *Br. Vet. J.*, 126: 230-237.
- LECOANET, J. (1981): Application des dosages enzymatiques en pathologie du bétail et des animaux de basse-cour. *Point Vétérinaire*, 12 (58): 39-45.
- LINDEMAN, R. D. et al (1972): Influence of acute tissue injury on zinc metabolism in man. *J. Lab. Clin. Med.*, 79: 452-460.
- (1973): Myocardial zinc metabolism in experimental myocardial infarction. *J. Lab. Clin. Med.*, 81: 194-204.
- MALCON, H. J. (1976): The dog. *In the UFAW handbook on the care and management of laboratory animals*. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- MALLET, B., et al (1982): Papel de cobre en Patología: *Nouv. Presse. Med.* 1: 237-240.
- MARKOWITZ, J., ARCHIBALD, J., y DOWNIW, H. G. (1967): *Cirugía Experimental y Fisiología quirúrgica*. Ed. Interamericana. México.
- MARTÍN, G. A. (1968): *Contribution a l'étude des bilirubines libre et conjuguée chez le chien et le cheval essais de dosage*. Thèse. E.N.V. de Lyon. France.
- MEDWAY, W.; PRIER, J. E. y WILKINSON, J. S. (1973): *Patología Clínica Veterinaria*. UTEHA. México.

- MORAILLON, R. (1974): Normes et interprétations des resultats des examens biochimiques du sang en medicine des carnivores. *L'Animal de Compagnie*, 9: 65-73.
- NAVARRO, F. et al. (1980): Zinc sérico en el infarto agudo de miocardio. I Valor diagnóstico y pronóstico. *Rev. Clin. Esp.* 158: 49-52.
- PAULIK, V. et al. (1973): Vyznam sledovania zmien acidobazickej rovnováhy počas tromboembolie a. pulm. v. experimente. *Bratisl. léklisty*. 59: 551-559.
- POLI, E. (1951): *Fisiopatología e clinica del protidoplasma*. Soc. Ed. Delfino. Milano. Italia.
- SCHALM, O. W. et al. (1981): *Hematología Veterinaria*. Ed. Hemisferio Sur. Buenos Aires. Argentina.
- SHOLAND, CH.; LANG, D. (1973): Pufferbasen und bassendefizit beim wachsenden hund. *Z. Versuchstierk*, 15: 189-198.
- SHARMA, G. P.; HORNADY, G. (1980): Serum CPK enzymes in myocardial ischemia followed by re-perfusión. *Adv. Myocardiol.* 2: 383-396.
- SHIFRINE, M.; STORMONT, C. (1973): Hemoglobins, haptoglobins and transferrins in Beagles. *Lab. Anim. Sci.* 23: 704.
- SPURLING, N. W. (1977): The haematology of the dog. In ARCHER, R. K. and JEFFCOTT, L. B. *Comparative clinical haematology*. Blackwell Scientific Publications. London.
- TILLEY, L. P. (1979): *Essential of canine and feline electrocardiography*. The C.V. Mosby Company. London.
- WILSON, J. W. (1976): Serum creatine phosphokinase in the canine. *J. Amer. Anim. Hosp. Assoc.* 12: 522-524.
- ZARCO, P. (1979): La cardiopatía isquémica. En BALCELLS. *Patología General*. Ed. Toray. Barcelona.