

Métodos experimentales para la obtención de infartos del miocardio

Por el Profesor NICOLAI NOVITSKY(19)

El infarto del miocardio fue diagnosticado por primera vez en un ser vivo por V. P. *Obrastov* y N. D. *Strashesco* en el año 1909.

Más de medio siglo los clínicos y experimentadores prestaron gran atención a esta enfermedad. El infarto del miocardio afecta al hombre en la edad en que éste puede trabajar con productividad y, con frecuencia es la causa de su muerte.

Es sabido que las observaciones clínicas solas no bastan para estudiar completamente una enfermedad. Los clínicos no tienen la posibilidad de estudiar los procesos patológicos desde su aparición hasta su completa liquidación pasando por todas sus etapas, agregando que la aplicación de distintos medicamentos (no importa si están dirigidos al factor etiológico o no) alteran el transcurso del proceso patológico.

Durante un experimento se puede influir activamente sobre el proceso patológico, crear artificialmente las condiciones que permitan determinar la reacción del organismo entero, o algún órgano o tejido en la situación correspondiente. Los experimentadores, como regla, tratan de asemejar las condiciones del experimento a las condiciones naturales, creando las combinaciones artificiales que se encuentran o pueden encontrarse en la clínica.

Por todo lo dicho anteriormente creemos que el triunfo del conocimiento médico depende de la estrecha cooperación y coordinación entre los amplios experimentos de laboratorios entre animales y las observaciones clínicas adecuadas. Es precisamente la productividad de la unión entre experimentadores y clínicos lo que determina el nivel de desarrollo de la ciencia médica.

Sólo experimentalmente es posible separar una u otra función del organismo para conocer su esencia, los caminos de su formación y su papel en condiciones normales tanto como el modo de sus alteraciones.

El uso de algunos medicamentos en clínica, exige un gran cuidado, mientras que el experimento en un animal nos permite estudiar todos los efectos tanto positivos como negativos, de la sustancia dada.

El modelo de los procesos patológicos debe tener su objetivo para que pueda revelar las causas y vías de trastornos de una u otra función. Es evidente que no se puede prever en el experimento toda la multitud de variaciones existentes en una enfermedad, y por eso la patología experimental puede responder sólo a las preguntas más generales de etiopatogenia y descubrir las leyes más generales de alteraciones posibles en el organismo.

La creación del infarto del miocardio experimental y de la insuficiencia coronaria presenta ciertas dificultades.

19 Departamento de Fisiología de la Escuela de Medicina "Victoria de Girón".

Hasta ahora este problema no está resuelto. El infarto del miocardio es la necrosis de la pared del corazón; esta necrosis puede ser provocada por la acción de distintos irritantes, sin embargo, por el mecanismo de su desarrollo y por su carácter, estas afecciones se diferencian mucho del infarto del miocardio que se desarrolla en el hombre; aunque los cambios hemodinámicos, alteraciones de la capacidad contráctil del miocardio, la dinámica de la contracción cardíaca y otros trastornos relacionados con la existencia del foco de necrosis en el corazón, pueden ser parecidos a los que aparecen en el hombre.

En el experimento el estado patológico no puede ser copiado por completo, o cuando se modela, no dura tanto como en condiciones clínicas debido a la actividad de los mecanismos de defensa compensatorios, los cuales en el hombre pueden estar disminuidos por distintas causas.

El aspecto histórico del infarto del miocardio está relacionado con los trastornos de la circulación coronaria, con la detención del flujo de sangre en el vaso coronario; pero en el proceso de estudio de este problema, aparecieron datos de que el infarto del miocardio puede desarrollarse sin la detención completa del flujo de sangre en las arterias coronarias, por lo que surgieron otras ideas de cómo obtener el infarto del miocardio experimentalmente.

El más viejo y más difundido en la actualidad es el de ligar una de las arterias coronarias. El lugar y el tamaño del vaso ligado por lo general corresponden al objetivo del experimento; sin embargo, el caso más corriente es el de modelar el infarto del miocardio en un animal, con la localización y tamaños típicos a los de los casos clínicos.

En el hombre con mayor frecuencia tiene lugar la oclusión de la rama anterior descendente de la arteria coronaria izquierda, es decir, el infarto del miocardio surge en la región de la pared anterior de los ventrículos (izquierdo y derecho) y también en la parte anterior del tabique interventricular. Con más frecuencia se utiliza en el experimento la ligadura de la rama descendente de la arteria coronaria izquierda con la aparición del foco de necrosis en la pared anterior del ventrículo izquierdo.¹⁻²

Hemos hecho la ligadura de los vasos coronarios en perros, conejos, gatos y ratas. En distintos animales el tamaño del infarto, obtenido por la ligadura de vasos idénticos, varía mucho. Así, en los perros, gatos y ratas la ligadura de la rama descendente de la arteria coronaria izquierda en el tercio superior del ventrículo izquierdo provoca la formación de una superficie grande de necrosis, en la mayoría de los casos mortal, mientras que en los conejos tal ligadura provoca un infarto relativamente pequeño y todos los animales sobreviven a la operación.

Hay distintos métodos de ligar los vasos coronarios.

Hemos operado los perros con narcosis de morfina-éter 30 minutos antes de la operación el perro fue inyectado por vía subcutánea con una solución de morfina al 1%, calculando 0.01 g. por kilo gramo del peso corporal. Después lo fijamos en la mesa operatoria y añadimos éter con ayuda de una careta, después hicimos la intubación y pasamos la anestesia intratraqueal con ayuda del aparato soviético AN-U (modelo 252). Abrimos el tórax por planos en la región del 4to. ó 5to. espacio intercostal izquierdo y pasamos a dar la respiración artificial.

La pleura, el pericardio, el hilio pulmonar fueron anestesiados adicionalmente con la

solución de novocaína al 1-2% (5-8 ml). Le abrimos el pericardio con una sección longitudinal y fijamos sus labios con ligaduras.

Después ligamos 3-4 ramas de la arteria descendente anterior izquierda junto con las venas correspondientes en el tercio medio del ventrículo izquierdo. Ligando distintas cantidades de ramas arteriales pequeñas hemos recibido regiones de isquemia más o menos iguales. En la parte inferior de la ligadura la región del miocardio de 12-16 cm² se pone cianótica.

Después de ligar los vasos coronarios, suturamos el pericardio con 3-4 suturas y le inyectamos unas 150 mil unidades de penicilina. Las costillas fueron acercadas con ligaduras de seda, los músculos y tejido subcutáneo con catgut, y la piel con seda. De la cavidad pleural izquierda succionamos por medio de un tubito de goma el aire con ayuda de la jeringuilla de Yaire. Desconectamos el aparato de respiración artificial. Dentro de los 30-40 segundos siguientes el perro empieza a respirar independientemente. En la cavidad pleural también se le inyecta 150 mil unidades de penicilina. Durante el 4to. ó 5to. días después de realizada la operación los perros fueron inyectados por vía intramuscular con 150 mil unidades de penicilina cada 12 horas. Hemos usado otros tipos de anestesia como nembutal (pentobarbital sódico) 30 mg por kilogramo de peso corporal.

En total fueron operados más de 50 perros; aproximadamente 10% de ellos murieron (mayoría al cabo de 24 horas después de la operación). 32 perros fueron observados durante diferentes períodos de tiempo (3 meses, 6 meses, un año).

En los perros después de ligar los vasos coronarios se observaron las modificaciones típicas (le ECG (Fig. 1), la reducción de la

presión arterial, del gasto cardíaco y del gasto sistólico, de la resistencia periférica total, y también modificaciones características en la estructura de fase de la sístole (la disminución del período de evacuación, el aumento de las fases de las contracciones asincrónica e isométrica y del período de tensión).

En autopsia se encontraron las cicatrices de distintas formas y tamaños (aproximadamente 2x2 cm) en cara anterior del ventrículo izquierdo, cicatrices a través de todo el músculo y subendocardiacos, a menudo están afectados los músculos papilares. En un caso observamos el desarrollo de aneurisma del corazón transcurrido un año después de ligar los vasos coronarios.

Hay que hacer notar aquí, que la ligadura de las arterias coronarias conjuntamente con las venas correspondientes es para los animales más favorable que la ligadura sola de arterias. Este hecho por lo visto, puede ser explicado por las particularidades funcionales de las venas del corazón y por la existencia de las anastomosis arteriovenosas.

Al ligar los vasos coronarios en condiciones del experimento agudo hay que recordar que la pleurotomía, el trauma operatorio, anestesia, hemorragia, etc. las que pueden hasta cierto punto tergiversar la influencia de la ligadura coronaria en el estado funcional de los órganos.³

Para disminuir la influencia de los factores secundarios es necesario ligar el vaso coronario un rato después de la pleurotomía o sea, cuando el organismo ya se adaptó más o menos a las condiciones nuevas.

Para separar en el tiempo el trauma operatorio de la ligadura de los vasos coronarios se fijan debajo de la piel los cabos de ligadura coronaria sin anudarlos. Después de unos 5 a 7 días

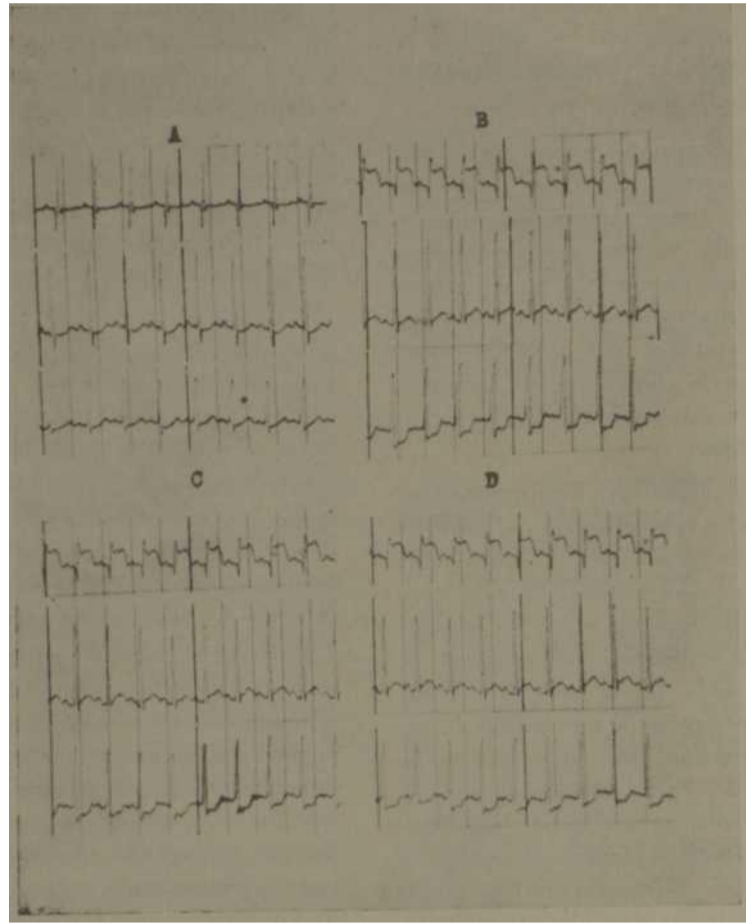


Fig. 1.—ECG de un perro antes de la operación (A), y después de ligar tres ramas de la arteria descendente izquierda en el tercio medio (B: 15 minutos; C: 25 minutos; D: 40 minutos).

se puede amular (apretar) los cabos y así lograr la isquemia del miocardio en el perro sin anestesia. Pero este método también tiene sus desventajas que son: primero, el proceso de ligadura en esa situación puede causar el desplazamiento del corazón, que puede provocar muchos efectos cardiovasculares por vía refleja, y también el corazón puede quedarse fijado con la ligadura en la pared torácica. Segundo, con el tiempo puede relajarse el nudo y restablecerse el flujo de sangre por el vaso coronario. Así se pierde el valor de ese método para los experimentos crónicos,

porque el mejoramiento del estado funcional del corazón puede estar relacionado no sólo con la movilización de los mecanismos compensatorios, sino también con el restablecimiento del flujo de sangre.

Con el propósito de detener y restablecer el flujo coronario en el experimento se utilizan diferentes técnicas con ligaduras temporales o pinzas que permiten lograr la isquemia del miocardio limitada en el tiempo y en grado.^{7,8,9,10}

Para crear la isquemia temporal transitoria del miocardio en el experimento

hemos suturado¹¹ al pericardio un tubo pequeño de metal, dentro del cual la ligadura, pasada por debajo de la arteria coronaria, sale afuera. Al tensar la ligadura se detiene el flujo de la sangre por la arteria coronaria. La forma del tubo es tal que éste no impida los desplazamientos del corazón durante el ciclo cardíaco. El tubo 2do. pasa libremente por el tubo 1ro. que está fijado

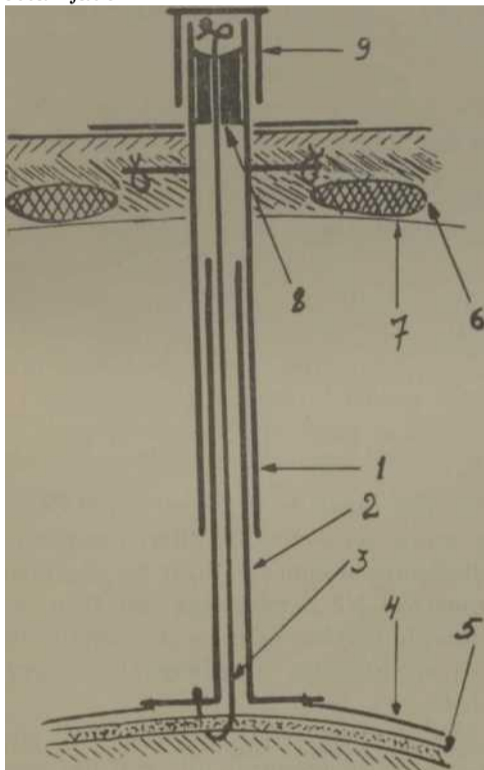


Fig. 2.—Los tubos de metal inoxidable para la obtención de la isquemia temporal del miocardio (1: tubo de diámetro exterior 5 mm.; 2: tubo de diámetro exterior 3mm; 3: la ligadura de seda o de nylon No. 1; 4: pericardio; 5: arteria coronaria; 6: la costilla; 7: pleura parietal; 8: tapa de goma; 9: tapa de metal).

en la pared torácica (Fig. 2). El mismo desplazamiento tiene lugar al tensar la ligadura.

Hemos experimentado con 9 perros que fueron observados durante 2-3 semanas. Hemos ligado la rama descen-

dente de la arteria coronaria izquierda en el tercio medio del ventrículo izquierdo. La ligadura provocaba la detención del flujo sanguíneo que duraba de 10 a 40 segundos. En el momento de la ligadura el perro se muestra intranquilo, gime y se acuesta en la mesa, se levanta, y la frecuencia respiratoria aumenta. Todo esto atestigua la aparición del dolor.

Los cambios en el electrocardiograma en el momento de la ligadura son propios de la isquemia del miocardio. Por lo general se aumenta el voltaje de ondas electrocardiográficas, aparece el desplazamiento discordante de intervalo S-T de la línea isoeletrica. Algunos perros al durarle la isquemia 40-60 segundos mostraban típicos complejos monofásicos. Aparecían extrasistóles en el ventrículo izquierdo. Un perro se murió durante el experimento por causa de fibrilación ventricular.

A los conejos los hemos operado con anestesia por vía intravenosa (uretano—1 g/kg, tiopental—25 mg/kg, pento- barbital sódico—25 mg/kg). Por la línea esternal izquierda se hace la incisión y se abre el tórax (mediastino) por planos, sin abrir las cavidades pleurales. El acercamiento al corazón por este lado permite operar sin respiración artificial. Para lograr hemostasis se liga la arteria mamaria interna izquierda en el 2do. ó 3er. espacio intercostal. Cortamos los cartílagos de la 3ra., 4ta. y 5ta. costillas, sus cabos los fijamos con ligaduras y dilatamos la herida (será mejor no usar los separadores mecánicos, pues es muy fácil dañar la pleura). El pericardio lo abrimos con la incisión longitudinal y ligamos la rama descendente de la arteria coronaria izquierda en el tercio superior. En la herida se inyecta 150 mil unidades de penicilina y después se sutura capa por capa por completo.

porque algunos métodos que se usau en condiciones de! experimento agudo, causan la muerte del animal.

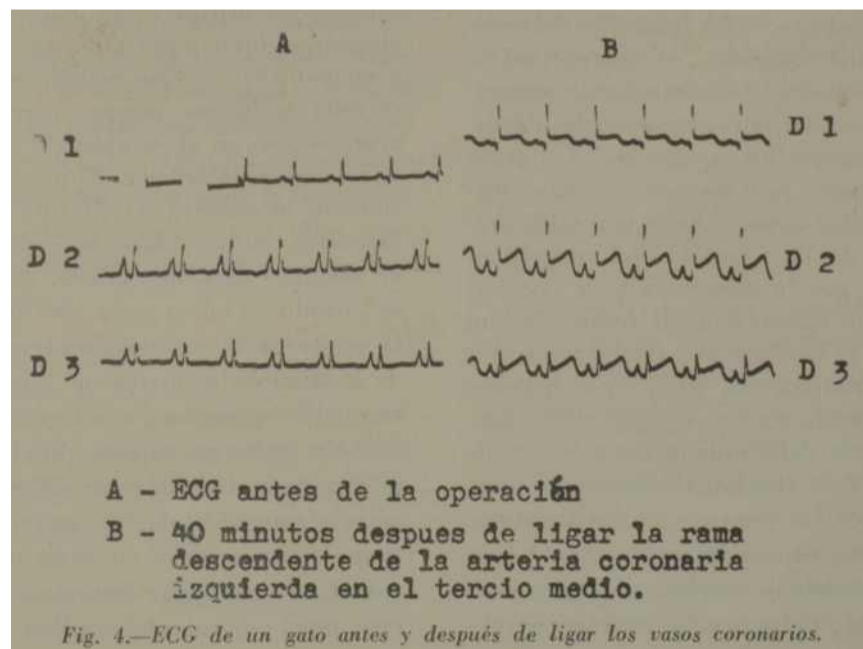
La rama descendente de la arteria coronaria izquierda liay que ligarla en la frontera del tercio superior y tercio medio, pues en el tercio medio la arteria se ramifica y por lo general es difícil hacerlo. Teniendo un cierto grado de habilidad se puede ligar también la rama circunfleja en el tercio medio. La incomodidad principal en este caso es que uno se ve obligado a acercarse a la superficie posterior del corazón.

En vez de ligaduras es posible hacer la electrocoagulación en el vaso coronario. Pero la electrocoagulación del miocardio provoca nada más que defecto del tejido donde se queda poco del músculo necrotizado y prácticamente no existe la influencia del tejido necrotizado sobre el miocardio no afectado. La electrocoagulación de la arteria coronaria provoca la hemorragia peligrosa y algunas veces el paro cardíaco. En realidad, la electrocoagulación no tiene ventajas con la ligadura de los vasos. Mejor utilizar las

agujas atraumáticas para que esta operación se realice sin complicaciones.

La técnica operatoria para la ligadura de los vasos coronarios en gatos es parecida a la misma en conejos. Pero es necesario utilizar la respiración artificial (la técnica de intubar el gato es fácil). Añadimos, que los gatos sobreviven los infartos grandes, 20-25% de la superficie del ventrículo izquierdo con el tabique interventricular. En nuestros experimentos los gatos con el infarto de 30% de la superficie ventricular vivían 18-20 horas. En todos los gatos hemos observado los cambios electrocardiográficos muy típicos (Fig. 4), y en autopsia hemos observado las cicatrices grandes. Se puede considerar que los gatos tienen poca posibilidad compensatoria de la circulación colateral.

Algunos autores^{12,30} teniendo en cuenta que en el hombre al desarrollarse el infarto del miocardio la trombosis del vaso coronario se produce gradualmente, es decir, el vaso se oblitera después de la disminución previa del flujo sanguíneo, han dedicado a producir la obli-



teración completa del vaso, reduciendo gradualmente el espacio claro (la luz) del vaso coronario. Ellos ponían en la rama descendente o circunfleja de la arteria coronaria izquierda un nudo de amerioide. La caseína se hinchaba poco a poco y apretaba la arteria. En la autopsia se veían infartos grandes del miocardio.

Por lo tanto, se puede concluir, que la ligadura de los vasos coronarios no produce la patogénesis del infarto del miocardio, sino su última etapa; la necrosis de una región del miocardio después de las alteraciones de circulación sanguínea.

Pero estos experimentos nos permiten estudiar la influencia de la parte necrótica en la capacidad contráctil del miocardio, el metabolismo cardíaco, o emodinámica general y regional, los fenómenos eléctricos en el músculo cardíaco. Sin embargo, hay que tener gran cuidado en hacer las conclusiones para la clínica acerca del carácter de desarrollo del infarto del miocardio.

En el hombre el infarto se caracteriza por los síntomas amenazantes, restablecimiento lento de las funciones del corazón, exige cuidados en compartimientos (limitación de movimiento musculares, excitaciones emocionales, etc.) mientras que los perros al 5-7 días ya son activos y esto no se refleja en el trabajo del corazón. Esta normalización rápida de la actividad del corazón se explica por la existencia bien expresada de los mecanismos de compensación, porque la ligadura de vasos se realiza en el corazón normal, sano, en el organismo intacto. Aparte de esto existe una diferencia determinada entre la constitución y la función de los vasos coronarios en los perros y en los hombres. Los vasos coronarios de los perros son más plásticos y regulan mejor las funciones afectadas que las arterias corona-

rias del hombre. El calibre de las arterias en comparación con el peso del corazón del perro es mayor que el del hombre. En los perros se observaron mayor cantidad de anastomosis arterioarteriales y arteriovenosas,¹³ es decir, las capacidades compensatorias del miocardio del perro son considerablemente mayores que las del hombre. En el hombre los cambios necróticos del miocardio son resultado del proceso patológico prolongado, cuando se agotan ya las posibilidades compensatorias del organismo. El fin de la enfermedad depende del estado funcional inicial del sistema cardiovascular y de los mecanismos reguladores.

En el hombre el infarto muchas veces es la consecuencia de la insuficiencia de los mecanismos compensatorios; en los animales tiene lugar la movilización total de esos mecanismos.

A menudo la causa del infarto del miocardio en el hombre es la embolia de los vasos coronarios, que puede ocurrir en el corazón relativamente intacto (no cambiado), cuando los cambios patológicos existen en otros órganos. La embolia se utiliza como modelo para obtener el infarto del miocardio en experimentos.^{14,15,16} Este método a primera vista es bueno, porque permite lograr necrosis en el corazón sin hacer la operación intratorácica. El papel de los émbolos lo realizan semillas de plantas, mercurio, bolitas plásticas o de cristal de distintos tamaños, grasas, etc. Estos se introducen como regla con ayuda de la sonda en la aorta y en el momento de la diástole se meten en las arterias coronarias provocando sus obliteraciones. Sin embargo, es muy difícil determinar el tamaño del vaso obliterado y además por el hecho de poder encontrarse estos émbolos en otras regiones vasculares (cerebro, riñón, etc.)²³ su uso crea muchas desventajas. Han experimentado con

suspensiones de émbolos los cuales introducían directamente en la arteria coronaria.^{17,18}

Algunos autores inyectaban la suspensión en la arteria coronaria después de realizada la toracotomía con lo que la operación se hace irrazonable, ya que es más fácil ligar la arteria. Aunque en los últimos años se ha investigado el método del sondaje de la arteria coronaria tanto con toracotomía, como sin ella (con ayuda de rayos X),¹⁹ esta operación exige equipos complicados y mucha experiencia con las sondas. Por estas razones no se emplea actualmente mucho para producir el infarto del miocardio. En general, la introducción de émbolos, como el modelo del infarto del miocardio no encontró amplia difusión.

Hay que notar, que rro siempre el infarto del miocardio está relacionado con el espasmo de la arteria coronaria. Cuando los procesos metabólicos en el corazón están extremadamente intensificados el flujo sanguíneo puede ser insuficiente para satisfacer las necesidades crecientes del miocardio. Este puede ser resultado de acción de catecolaminas, del trabajo duro, etc. La inadecuada irrigación del corazón a su trabajo intenso pueden ser provocados factores nerviosos y humorales. Los factores emocionales son muy importantes para la formación de la insuficiencia coronaria, ellos cambian las funciones del sistema nervioso y endocrino.

Algunos autores producían infarto del miocardio en los animales, creando estados neuróticos y accidentes de la actividad nerviosa superior. Como es sabido el accidente de la actividad nerviosa superior puede ser lograda por la super- yensión de los procesos inhibitorios y excitatorios de la corteza cerebral o bien por el choque de estos procesos.

*B. P. Lequishvili*²⁰ observaba el desarrollo de la insuficiencia coronaria al rehacer los reflejos condicionados positivos a los inhibitorios. *Y. O. Magakvan* y colaboradores^{21,29} obtenían la insuficiencia coronaria al chocar los reflejos alimenticios, sexuales y defensivos en los monos.

En los últimos años para provocar insuficiencia coronaria se usa mucho la pituitrina (pitresina). Esta contiene vasopresina, oxitocina y la hormona anti-diurética. El ingrediente activo para las coronarias es la vasopresirra. La pituitrina en cantidades de 0.1-0.2 mg/kg de peso corporal provoca síntomas típicos de insuficiencia coronaria. Estimula también otras reacciones en el organismo: aumento de la presión arterial, cambios del tono de los nervios cardíacos (vagos y simpáticos), etc. Conviene considerar que en el mecanismo de acción de pitresina sobre los vasos coronarios predomina coronaroespasma, aunque no se excluyen y otras vías de influencia.

Se sabe, que la excitación de los L y B adrenerreceptores del miocardio provoca las necrosis.²² La afección más fuerte del miocardio se observa durante la excitación intensa de los receptores por medio de la adrenalina e isadrina. La administración de las catecolaminas endógenas y noradrenalina provoca las afecciones del miocardio menos evidentes.

Durante la inyección simultánea por vía intravenosa en los conejos de la pitresina (0.5 mg.) y de la trombina (4.0 mg) en este caso 20% de los animales se mueren a causa de las necrosis grandes del miocardio.²³ La inyección de la pitresina en otras combinaciones, por ejemplo, con el dextrán de peso molecular grande (75000) también provoca las necrosis amplias.²⁴

*Selye*²⁵ hizo una técnica interesante para producir necrosis en el corazón. Está basada en la influencia que tiene sobre la corteza de las glándulas suprarrenales. La acción combinada de esteroides, electrolitos y del "stress" los cuales pueden conducir a la necrosis del miocardio. Las hormonas por sí mismas no causan afecciones del corazón, pero ellas pueden cambiar el estado del organismo de tal modo que corrientes irritantes, como cloruro de sodio, se hacen patógenas. Por ejemplo, en ratas se desarrolla una necrosis grave si ellas reciben corticosteroides y sales de sodio —NaH₂PO₄, Na₂SO₄, o NaClO,—. Esta reacción necrótica se suprime al agregar NaCl, MgCl₂ y ClK. Por lo tanto, unos electrolitos sensibilizan y otros desensibilizan el organismo a la acción necrótica de los corticoides.

Del mismo modo las necrosis pueden surgir en condiciones del "stress". *Selye* considera incorrecta la hipótesis de que sólo la hipoxia puede provocar la necrosis del miocardio. Por lo visto, como la respuesta de acción combinada de corticosteroides, sales de sodio e irritantes de "stress" sobre el miocardio, surgen cambios metabólicos que a su vez provocan incorrespondencia entre el metabolismo e irrigación del corazón. Pero este mecanismo tampoco es universal.

El síndrome de insuficiencia coronaria muchas veces va acompañado de otras enfermedades. También son de interés las relaciones entre la enfermedad hipertensiva, arteriosclerosis e insuficiencia coronaria. Según las observaciones del anatomopatólogo soviético *N. N. Anichkov*^{26,27} 88.6% de los enfermos con infarto del miocardio tienen arteriosclerosis de las arterias coronarias. Según *Klauson* (citado en la referencia 28) 75% de personas muertas por causa de la esclerosis coronaria durante la vida sufrían de enfermedad hipertensiva. El enlace, las

relaciones patogénicas que existen entre insuficiencia coronaria, arteriosclerosis y enfermedad hipertensiva, sirvieron de base para modelar en el experimento la insuficiencia coronaria, reproduciendo la arteriosclerosis y la enfermedad hipertensiva.

Al alimentar a los conejos durante un largo rato (4-6 meses) con colesterolina les surgía la arteriosclerosis de vasos coronarios. La arteriosclerosis de las arterias coronarias provoca su obliteración. *Wilgram* (citado en la referencia 28) encontró cambios necróticos en el miocardio de 337c de los animales experimentales. Además, en caso de arteriosclerosis, el espasmo de los vasos sin obliteración alguna, también puede resultar causa de infarto. La inyección de la pectina y del dextran en los conejos con la arteriosclerosis experimental provoca las reacciones isquémicas más evidentes que en los animales de control.²⁴

El infarto del miocardio acompañado por la enfermedad hipertensiva es mucho más grave, los animales mueren con más frecuencia que los normales. Muchas veces aparecen microinfartos fuera de las zonas de ligadura.

Al combinarse el infarto con la coartación de la aorta² y con el trabajo físico, los cambios morfológicos en el corazón son mucho más grandes.

Así, existe multitud de modelos para obtener infartos en el miocardio. Cada uno reproduce sólo uno de los aspectos del proceso patogénico. Hay que elegir uno, que corresponda a los fines y objetivos del experimento.

El modelo más seguro es la ligadura de la arteria coronaria. Su ventaja principal es la posibilidad de obtener el infarto del miocardio del tamaño y localización deseado y fijo. Pero en lo posterior conviene buscar los métodos de obtención del infarto del miocardio que aproximen las condiciones experimentales a las clínicas. Conviene tender a

utilizar los complejos de diferentes irritantes que afectan a la circulación coronaria de diferentes modos, ya que en

las condiciones naturales nos tropezamos siempre con los complejos de irritantes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Shakbazian, E. S.*: Materiales experimentales en las alteraciones de la circulación coronaria en el corazón. Diss. dokt, M-L, 1940.
2. —*Vinogradov, R. V.*: Infarto experimental del miocardio e influencia que ejercen ciertos estados del organismo sobre el desarrollo del mismo. Diss. Dokt, M., 1957.
3. *Rushmer, R. F.*: Shrinkage of heart in anesthetized, thoracotomized dogs. *Circulation Res.*, 2: 22-27, 1954.
4. —*Alien, Laadt, J.*: The effect of the level of the ligature on mortality following of the circumflex coronary artery in the dog. *Amer. Heart J.*, 39, 2: 273, 1950.
5. —*Lendyel, L. et al.*: Initial electrocardiographic changes in experimental occlusion of the coronary artery in non-anesthetized doge with closed thorax. *Amer. Heart. J.*, 53, 3: 334, 1959.
6. —*Aronova, G. N.*: Influencia refleja sobre la circulación coronaria en la oclusión de las arterias coronarias. *Fisiolog. Zhurnal, URSS*, 10: 42, 1956.
7. —*Gatsura, V. V.*: Terapia experimental de los trastornos de la actividad cardíaca en el infarto del miocardio. Diss. Dokt, Tomsk, 1962.
8. —*Bayley, R., La Duca, J., York, A.*: Further observation on the ischemia-injury pattern in the dog by temporary occlusion of a coronary artery. *Amer. Heart, J.*, 27: 657, 1944.
9. —*Eckstein, R. W.*: Effect exercise and coronary artery' narrowing on coronary collateral circulation. *Circulation Res.*, 5:3, 1957.
10. —*Eckstein, R. W., and Tilomas E.* *Discol*: Technique for temporary of chronic vascular occlusion or narrowing in intact animals. *Proceedings of the society for experimental Biology and Medicina*, 112, 2: 318-319, 1963.
11. —*Pruss, G. M., Novitsky, N. S., Bozhko, A. P.*: Isquemia temporal del miocardio en un experimento crónico. Material de la XXI sesión científica del Instituto Médico de Vitebsk, pág. 187, 1963.
12. —*Litvak, Siderides, Vinebery*: The experimental production of coronary artery insufficiencies occlusion. *Amer. Heart, J.*, 4: 53, 1957.
13. —*Milán Doskocil*: Vencite tepny psa. *Ceskoslovenská Morfologie*, III. 2: 93-110, 1955.
14. —*Kyandzhuntsev, E. A.*: En el libro: Asistencia médica urgente en el infarto del miocardio. M., 1965.
15. —*Kyandzhuntsev, E. A.*: En el libro: Insuficiencia cardíaca y coronaria, M., 1966.
16. —*Kyandzhuntsev, E. A.*: Papel que juega el componente neuro-reflejo' en el desarrollo de la hipotonía en la embolia de las arterias coronarias. *Kardiologiya*, 10: 63-67, 1968.
17. —*Ivanov, G. F.*: Propiedades del lecho colateral de la arteria coronaria en experimento. *Vestnik Khirtirgii y Progranichnih Oblastey*, 3: 26, 1932.
17. *Pisa, Hammer*: Hemodynamicke zineny po ocluzii venecny tepny. *Ceskoslov., fi-siol.*, 7, 4: 351, 1958.
19. —*Chechulinyu. s.*: Alteraciones de la reacción vascular del cuerpo humano después del infarto del miocardio y la estenocardia. *Patolog. fisiol. y eksper. ter.*, 2, 6: 21, 1958.
20. —*Lekilishvili, V. P.*: Influencia que ejerce la alteración funcional de la actividad nerviosa superior sobre el corazón. Resumen del autor. *Kand. Diss., L.*, 1953.
21. —*Magakyan, G. O.; Malinoshvili y Kaka-ya, G. ya.*: Estudio experimental de la patogénesis de la hipertomía y la insuficiencia coronaria.
22. —*Vedenev z.* Papel que juegan los receptores de gamma y beta sobre la procedencia de las necrosis del miocardio. *Byull. Eksper. Biol. y Med.* 64, 10: 50-53, 1967.
23. —*Chazov, E.* Papel que juega el espasmo en la alteración del sistema anticoagulante de la sangre. *Byull. Eksper. Biol. y Med.* 3: 28, 1960.
24. —*Bicher, H. J., Beemer, A. M.*: Induction of ischemic myocardial damage by red blood cell aggregation (sludge) in the rabbit j *Atheroscler. Res.*, 7: 409-414, 1967.
25. —*Selye, H.*: The chemical prevention of the cardiac necrosis. New York, 1958.
26. —*Anichshov, N. N.*: Anatomía patológica y patogénesis de la aterosclerosis según datos del material de la sección internacional. *Arkn. Biol. Nauk.* 9: 1, 1935.

27. —Anichkov, N. N., Volkov, K. G., Kikayon, E. E.: Aterosclerosis estenosante de las arterias coronarias del corazón y consecuencias de las mismas para el abastecimiento de sangre al miocardio' Patolog. Fiziol. y Ekspcr. Ter., 6: 17, 1967.
28. —Folokis, V. V., Kulchitsky, K. I., Milko, V. Kuzminkava U. ya: Circulación coronaria e infarto experimental del miocardio. Kiev, 1962.
29. —Magakyan, G. O.: Patogénesis de la hipertonia, insuficiencia coronaria o infarto del miocardio según datos obtenidos experimentalmente en monos. Vsb. Med. primatoJogiya, Tbilisi, 190-200, 1967.
30. —Schaper Wolfgang: Der Einfluß physikalischer Faktoren auf das Radialwachstum von kollateralgefäß en in koronarkreislauf. 'Verhande. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 1966, Bd. 32" Darmstadt, 282- 286, 1966.