

ESTUDIO EXPERIMENTAL DE LA ACCION DEL ACIDO ASCORBICO SOBRE EL CORAZON

POR LOS DRES. JORGE MENESES HOYOS
Y HECTOR CARAZA PALACIOS
Colaboración especial para los Anales
del Instituto de Biología.

En las fases avanzadas del escorbuto infantil (enfermedad de Barlow) con frecuencia ocurren trastornos cardiovasculares de importancia. "Hay aumento de la frecuencia del pulso y de las respiraciones. En algunos casos, las pulsaciones pueden alcanzar la frecuencia de 200 por minuto. En los niños normales la relación entre la frecuencia de las respiraciones y la de las pulsaciones es de uno a cuatro. En el escorbuto, la frecuencia de las respiraciones puede llegar a 60 por minuto y la relación puede cambiar a ser una respiración por cada dos pulsaciones.... Hess ha llamado la atención acerca del ensanchamiento del área del corazón, particularmente hacia la derecha. También ha demostrado que a los rayos X se observa ensanchamiento bien marcado de la base del corazón en la región del pedículo vascular. También ha apreciado submacieiz y disminución del murmullo vesicular en la espalda, en la base de los pulmones. Los registros electrocardiográficos obtenidos por Hess han demostrado únicamente taquicardia, tal como es común en el bocio exoftálmico, con la onda T excepcionalmente alta en algunos trazos". (1).

La existencia de estos trastornos cardiovasculares en la avitaminosis C nos condujeron a estudiar la acción de la vitamina C en el funcionamiento del corazón.

El punto no había sido estudiado aun por nadie con suficiente extensión. La acción del ácido ascórbico sobre la presión arterial ya era conocida (2); pero acerca de la acción del ácido ascórbico sobre el corazón, en noviembre de 1938, el Research Department de Thomas Nelson & Sons, sólo pudo informarnos del estudio realizado por

Bruch H. y Vasilescu en el corazón aislado de la rana (3). Considerando que el material biológico empleado por estos autores y las concentraciones de ácido ascórbico por ellos usadas (2 o 3 gotas de solución al 2.5 %) no se asemejaban en nada a las condiciones de administración terapéutica del ácido ascórbico en el hombre, realizamos una serie de estudios destinados a averiguar cual es la acción de la vitamina C en los trastornos cardiovasculares del escorbuto experimental del cuy y cual es la acción de las soluciones diluídas de ácido ascórbico en el corazón.

LA VITAMINA C Y LAS ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS DEL ESCORBUTO EXPERIMENTAL DEL CUY.

—A un lote de 5 cuyes normales, a los que previamente se les había registrado el electrocardiograma (derivaciones I y III), se les sometió a un régimen escorbútigeno, el de Shermann, constituido por una parte de cloruro de sodio, diez de mantequilla, veinte de salvado, treinta de leche descremada, hervida durante dos horas a 110 grados centígrados y treinta y nueve partes de avena; heno y agua a discreción.

A los diez días de ese régimen y cuando los fenómenos de escorbuto experimental apenas se iniciaban, se volvió a registrar el electrocardiograma en las mismas derivaciones. Cuando la avitaminosis C estuvo completamente constituida con enflaquecimiento manifiesto, caída abundante del pelo, hemorragias uterinas, tumefacción de las articulaciones, dientes quebradizos y encías supurantes, se registró de nuevo el electrocardiograma.

Entonces se inició la cura del escorbuto experimental por medio de la inyección intramuscular de ácido ascórbico al 5 % o por medio de la administración de jugo de limón. Un nuevo electrocardiograma fué tomado 5 días después de iniciado el tratamiento curativo. Cuando el restablecimiento de los cuyes fué completo se registró por última vez el electrocardiograma (derivaciones I y III).

Las gráficas de la fig. 1, son los electrocardiogramas correspondientes a las cinco etapas sucesivas: 1a. antes de iniciada la dieta; 2a. a los diez días del régimen de Shermann; 3a. en pleno escorbuto experimental; 4a. a los cinco días de tratamiento por jugo de naranja; 5o. a los diez días del tratamiento.

Como se ve, en el cuy, la carencia de vitamina C ocasiona disminución del potencial eléctrico del electrocardiograma en todas las derivaciones (potencial absoluto). A medida que va curando el escorbuto el potencial eléctrico va recobrando sus valores anteriores.

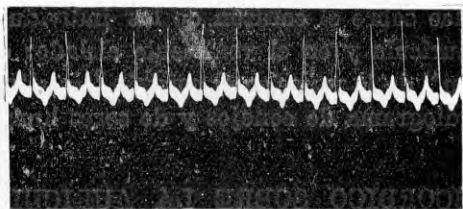
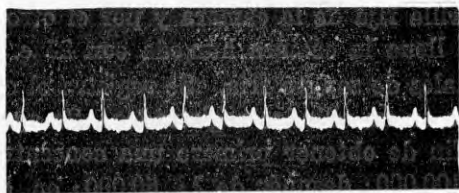
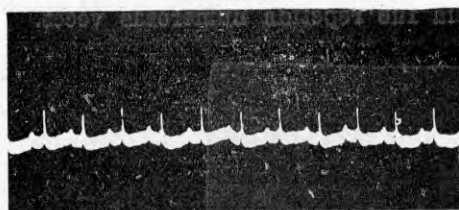


Fig. 1.—Electrocardiogramas del cuy.

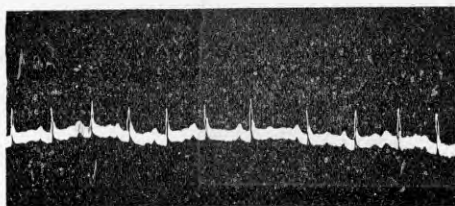
1.—Antes de la dieta escorbútigena



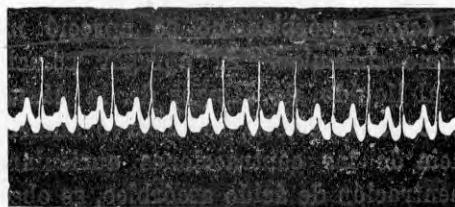
2.—A los diez días de régimen de Shermann.



3.—En pleno escorbuto experimental.



4.—A los cinco días de cura por la vitamina C.



5.—Después de la curación.

La acción del ácido ascórbico sobre el corazón de los individuos normales fué estudiada en la aurícula y en el ventrículo aislados de la tortuga, en el corazón "in situ" de la rana, en el corazón "in situ" de la tortuga y en el electrocardiograma de conejos y de seres humanos (voluntarios).

ACCION DEL ACIDO ASCORBICO SOBRE LA AURICULA AISLADA DE LA TORTUGA.—Las aurículas extraídas de una tortuga por la técnica de rigor son colocadas en una cámara húmeda, unidas por un extremo a la varilla fija de la cámara y por el otro a una palanca cardiográfica. Se llena la cámara húmeda con 25 c. c. de líquido de Ringer para animales de sangre fría. Se registra el automatismo de la aurícula aislada en un cilindro registrador. Se agregan diluciones convenientes a fin de obtener primero una concentración de ácido ascórbico de 1: 100,000; después de 1: 50,000; en seguida del 1: 20.000, luego de 1: 1,000 y finalmente de 1: 500. En cada una de las concentraciones dichas se toma un registro del automatismo auricular. La experiencia fué repetida numerosas veces.

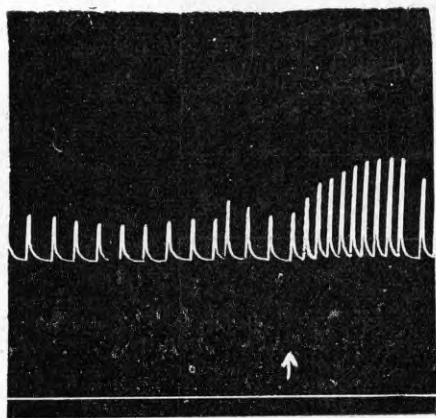


Fig. 2—Efecto del ácido ascórbico al 1:20,000 sobre el automatismo de la aurícula aislada de la tortuga.

Con las altas diluciones de ácido ascórbico no se apreció ninguna alteración en el automatismo auricular. Al agregar solución concentrada de ácido ascórbico al líquido de Ringer de la cámara húmeda, elevando la concentración a 1: 20,000, se observó aumento de la amplitud y de la frecuencia de las contracciones auriculares. Al aumentar a 1: 10,000 la concentración de ácido ascórbico, se obser-

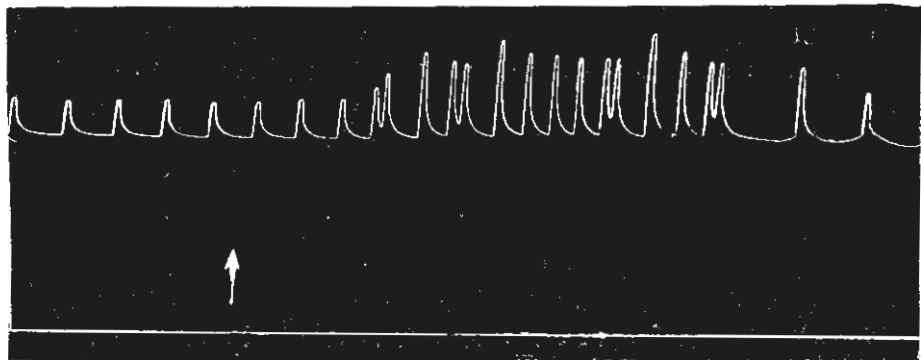


Fig. 3.—Efecto del ácido ascórbico al 1:10,000 sobre el automatismo de la aurícula aislada de la tortuga.

vó aún aumento de la amplitud y de la frecuencia y aumento de la excitabilidad (aparición de sístoles tempranas). A partir de esta concentración (1: 10,000) al ir agregando ácido ascórbico a la cámara húmeda, la amplitud de las contracciones va disminuyendo progresivamente hasta hacerse muy pequeñas o nulas, por la concentración 1: 500.



Fig. 4.—Acción del ácido ascórbico al 1:500 sobre el automatismo de la aurícula aislada de la tortuga.

Las gráficas de las figs. 2, 3 y 4 representan el efecto de las concentraciones 1: 20,000, 1: 10,000 y 1: 500 respectivamente, sobre el automatismo de la aurícula aislada de la tortuga.

ACCION DEL ACIDO ASCORBICO SOBRE EL VENTRICULO AISLADO DE LA TORTUGA.—Previa destrucción del encéfalo y de la médula, se fija la tortuga a la mesa de contención, se le quita la porción ventral del carapacho, se incide el saco pericárdico, se corta el ligamento cardiopericárdico, se fija una pincita en la punta del ventrículo y otra en la base y por un corte de las tijeras se secciona el surco aurículoventricular separando el ventrículo. Se lleva éste a

una cámara húmeda, fijando una pincita en la varilla fija de la cámara y uniendo la otra por un hilo a la palanca cardiográfica, se registra en un cilindro con papel ahumado el automatismo ventricular, antes y después de agregar ácido ascórbico. Se observa aún con diluciones de 1: 20,000 a 1: 10,000 de esta substancia, un aumento manifiesto de la frecuencia de las contracciones con aumento ligero de la amplitud. En algunos ventrículos el efecto fué nulo; pero en ninguno se obtuvo disminución de la amplitud de las contracciones con la adición del ácido ascórbico.

ACCION DEL ACIDO ASCORBICO SOBRE EL CORAZON "IN SITU" DE LA RANA.—A una rana, a la que previamente se le destruye el encéfalo y la médula, se le fija convenientemente, se le incide la piel de su cara ventral, se desprende el esternón y se abre el saco paricárdico. Se une la punta del corazón, por medio de una pincita y de un hilo, a una palanca cardiográfica.

Se registra primero el automatismo normal y se agrega, de medio en medio centímetro cúbico, solución de ácido ascórbico al 1: 1000. A cada adición se observa aumento de la amplitud y de la frecuencia de las contracciones cardiacas. En algunos casos en que había cesado el automatismo se obtuvo su recuperación por la adición de solución de ácido ascórbico al 1: 1000. En un sólo caso, la adición de adrenalina (5 gotas de solución al 1: 1000) no provocó la recuperación del automatismo y la adición subsiguiente de ácido ascórbico sí dió lugar a dicha recuperación. (fig. 5).

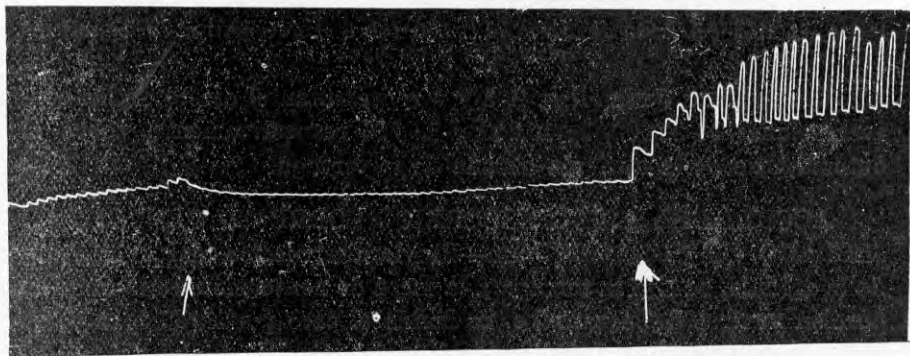


Fig. 5.—Acción de 5 gotas de adrenalina al 1:1000 y recuperación del automatismo perdido al agregar 2 c.c. de ácido ascórbico en el corazón "in situ" de la rana.

ACCION DEL ACIDO ASCORBICO SOBRE EL AUTOMATISMO DE LA AURICULA Y DEL VENTRICULO DEL CORAZON "IN SITU" DE LA TORTUGA.—Después de la destrucción del encéfalo y de la médula a una tortuga, se le fija en una mesa de contención; se le quita la porción ventral del carapacho; con un corte de tijera se abre el saco pericárdico y se secciona el ligamento cardiopericárdico. Se unen el ventrículo y una de las aurículas a sendas palancas cardiográficas por medio de pincitas e hilos convenientemente dispuestos y se registra en un cilindro con papel ahumado el automatismo del corazón "in situ" de la tortuga. Se agrega solución de ácido ascórbico al 1: 1000 de medio en medio centímetro cúbico, registrando en cada vez el efecto obtenido, que consistió en aumento de la amplitud de las contracciones auriculares y ventriculares, tal como se ve en la fig. 6.

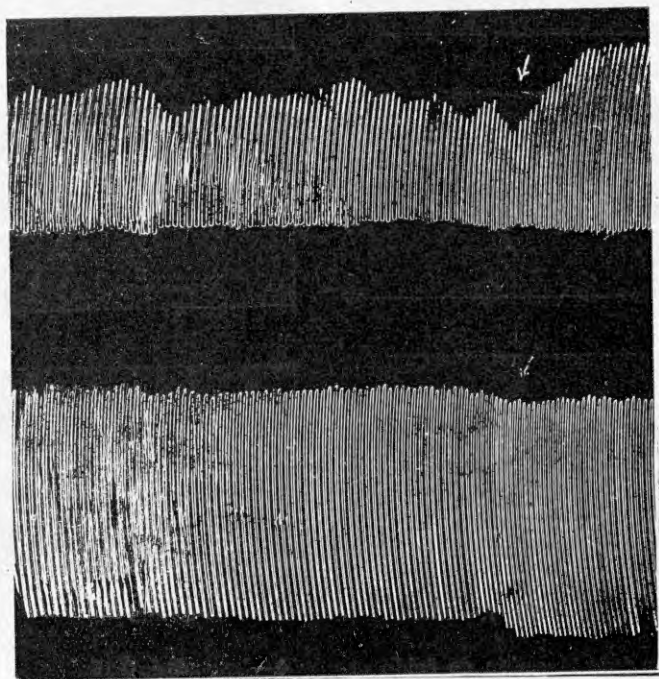


Fig. 6.—Acción del ácido ascórbico sobre el corazón "in situ" de la tortuga.

ACCION DEL ACIDO ASCORBICO SOBRE EL ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL DEL CONEJO. Acción de las dosis menores.—A un conejo de dos kilos de peso se le tomó el electrocardio-

grama (derivaciones I y III). Después se le inyectó en la vena marginal de la oreja, de centímetro en centímetro cúbico, una solución de ácido ascórbico al 5 %, registrando el electrocardiograma después de cada inyección de un centímetro cúbico. De esa manera se tienen los trazos representados en la gráfica de la fig. 7, que son los electrocardiogramas normal y después de las dosis de 0.05, 0.10, 0.15, 0.20 y 0.25 gr. de ácido ascórbico sucesivamente. Se observó aumento ligero del potencial eléctrico del electrocardiograma manifiesto en todas las derivaciones.

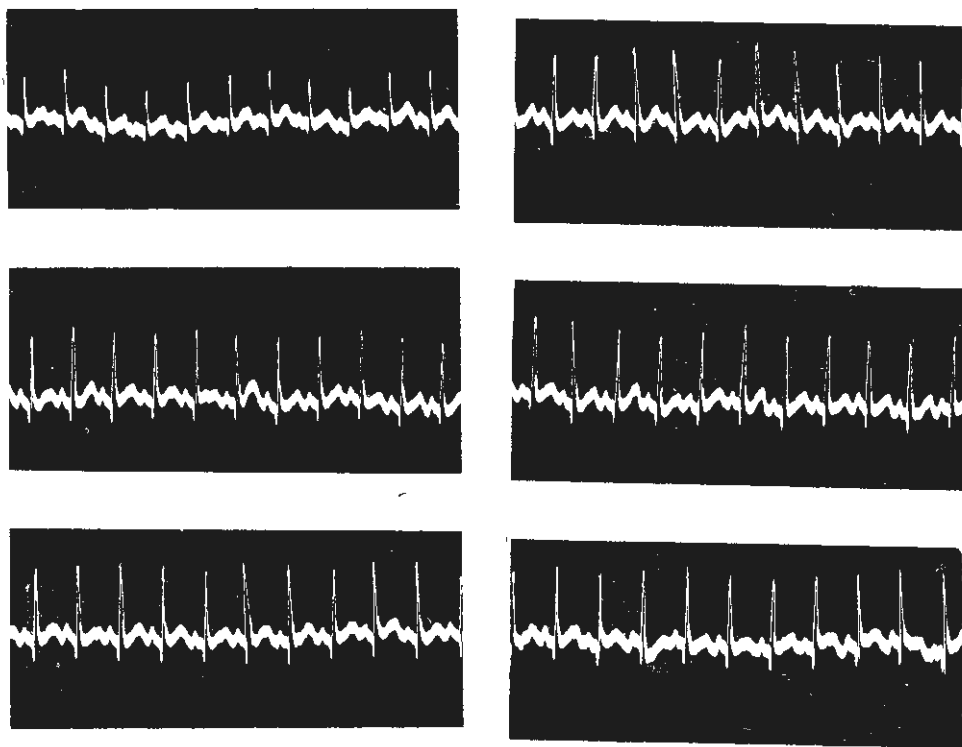


Fig. 7.— Electrocardiogramas de un conejo.

- | | |
|---|-------------------------|
| 1.—Antes de la inyección de ácido ascórbico. | 4.—Después de 0.15. |
| 2.—Después de inyectar intravenoso 0.05 gr. de ácido ascórbico. | 5.— Después de 0.20 gr. |
| 3.—Después de inyectar 0.10 gr. | 6.—Después de 0.25 gr. |

Acción de las dosis altas.—A un conejo de dos kilos de peso se le registró electrocardiograma (derivaciones I y II) antes y después de inyectarle en la vena marginal de la oreja dosis crecientes de ácido ascórbico. Las gráficas de las figs. 8 y 9, muestran sucesivamente el electrocardiograma normal y los obtenidos después de las dosis de 0.5, 0.75, 1, 1.25 y 1.5 gr. respectivamente. Se observa aumento del potencial eléctrico que alcanza su máximo con la dosis de 1 gr. para disminuir luego ligeramente. Con las dosis altas (0.5 a 1.5) el electrocardiograma muestra ya predominio eléctrico ventricular (izquierdo).

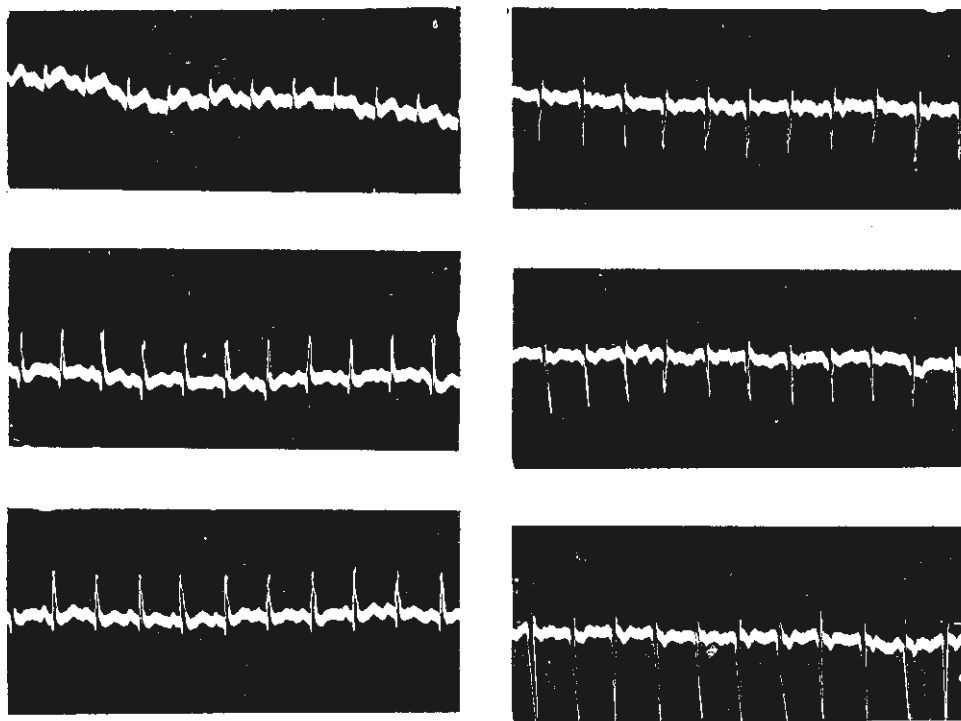


Fig. 8.—Derivación I del electrocardiograma de un conejo.

1.—Antes de inyectar ácido ascórbico.

4.—Después de 1 gr.

2.—Después de inyectarle en la vena marginal de la oreja 0.50 gr. de ácido ascórbico.

5.—Después de 1.25 gr.

3.—Después de 0.75 gr.

6.—Después de 1.5. gr.

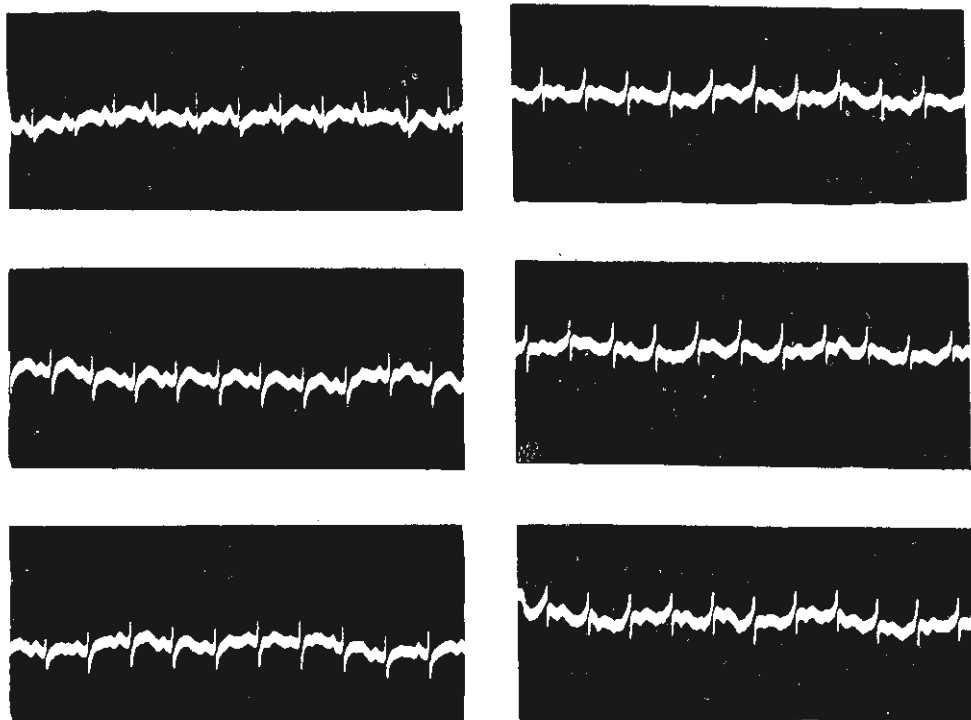


Fig. 9.—Derivación III del electrocardiograma del mismo conejo de la fig. 8. Los electrocardiogramas se suceden de la misma manera que en la fig. 8.

ACCIÓN DEL ÁCIDO ASCORBICO SOBRE EL ELECTROCARDIOGRAMA HUMANO.—A un grupo de voluntarios, clínicamente sanos, se les tomó el electrocardiograma en derivaciones I y III. En seguida se les inyectó ácido ascórbico a las dosis sucesivas de 0.05, 0.10, 0.15 y 0.2 gr. por vía endovenosa, registrando el electrocardiograma después de cada dosis. Las dosis superiores a 0.1 gr. provocaron muy frecuentemente, aumento del potencial eléctrico en todas las derivaciones. (fig. 10).

INTERPRETACION

La acción del ácido ascórbico sobre el electrocardiograma del cun en escorbuto, del conejo y del hombre normales, consistió fundamentalmente en aumento del potencial eléctrico. En los registros

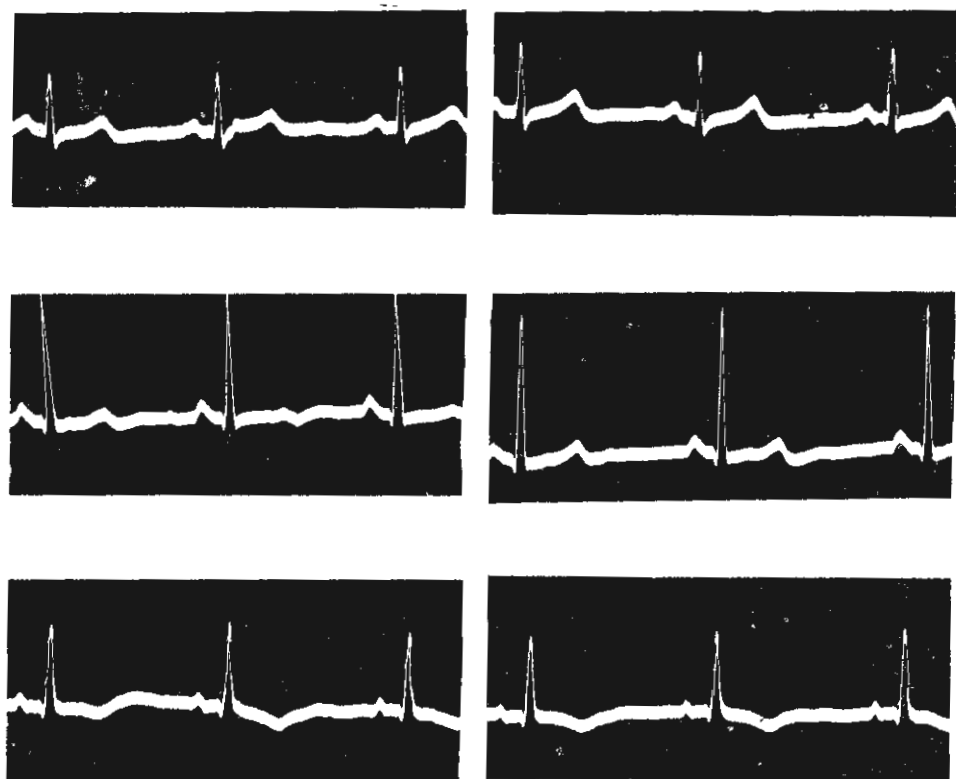


Fig 10 —Electrocardiogramas humano en sus tres derivaciones antes y después de inyectar 0.15 gr. de ácido ascórbico por vía intravenosa.

mecánicos, la acción del ácido ascórbico sobre el corazón "in situ" de las ranas y de las tortugas consistió siempre en aumento de la amplitud de las contracciones, a menudo con aumento de la frecuencia y de la excitabilidad.

Ambos efectos (aumento del potencial eléctrico del electrocardiograma del cuy, del conejo y del hombre y aumento de la amplitud de las contracciones en los registros mecánicos en las ranas y tortugas) deben ser asimilados e interpretados como acción inotrópica positiva del ácido ascórbico a dosis pequeñas o medias. En favor de este concepto obra el hecho de que en el cuy en escorbuto, junto con el descenso de potencial eléctrico del electrocardiograma, se observa aparente disminución de la energía de las contracciones con insufi-

ciencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca es, por otra parte, ostensible en el escorbuto infantil. Allí probablemente haya también disminución del potencial eléctrico del electrocardiograma; pero el hecho no ha sido descubierto por la falta de curvas electrocardiográficas anteriores al establecimiento del escorbuto infantil.

El aumento provocado por el ácido ascórbico en la energía de las contracciones del corazón no se debe a una periférica de esta sustancia sobre el aparato vascular (v. g| vasoconstricción), ni a estimulación del sistema nervioso vegetativo, sino a una acción directa sobre el miocardio, como lo prueba el hecho de presentarse en la aurícula y en el ventrículo aislados.

Este efecto no se debe a la preparación de ácido ascórbico usada, ni a su acidez, pues se presentó con preparados diversos (cebión, cantán, redoxon) y con jugo de naranja en los estudios del escorbuto experimental del cuy.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1º—El ácido ascórbico, a la concentración de 1: 1000 provoca aumento de la amplitud y de la frecuencia del corazón "in situ" de la rana y de la tortuga.

2º—En algunas ocasiones en que el automatismo del corazón "in situ" de la rana había cesado, se logró su restablecimiento por adición de ácido ascórbico.

3º—En concentraciones comprendidas entre 1: 100,000 y 1: 50,000, el ácido ascórbico carece de acción sobre el automatismo de la aurícula aislada de la tortuga. En concentraciones comprendidas entre 1: 20,000 y 1: 10,000, el ácido ascórbico provoca aumento de la amplitud y de la frecuencia del automatismo de la aurícula aislada de la tortuga. A concentraciones de 1: 1,000 a 1: 5000 el ácido ascórbico disminuye la amplitud de las contracciones auriculares.

4º—En concentraciones de 1: 20,000 a 1: 1000, el ácido ascórbico aumenta ligeramente la amplitud de las contracciones del ventrículo aislado de la tortuga.

5º—En el escorbuto experimental del cuy se observa una lenta, progresiva y ostensible disminución del potencial eléctrico del electrocardiograma en todas las derivaciones. Al curar el escorbuto experimental por la adición de vitamina C (jugo de naranja) a la alimentación o por inyecciones de ácido ascórbico, el potencial eléctrico vuelve gradualmente a lo normal.

6º—La inyección intravenosa de dosis ligeras o medias de ácido ascórbico al conejo o al hombre (0.05 a 0.25 gr.) provoca aumento transitorio del potencial eléctrico del electrocardiograma.

7º—La administración de dosis enormes de ácido ascórbico (1 gr. a 1 gr. 5) a un conejo de dos kilogramos provocó disminución ligera del potencial eléctrico y predominio eléctrico ventricular.

8º—El conjunto de hechos anteriores debe ser interpretado como un aumento de la energía de las contracciones del corazón por la acción directa del ácido ascórbico sobre el miocardio. Las dosis muy grandes de ácido ascórbico tienen acción contraria deprimiendo el potencial eléctrico y la amplitud de las contracciones cardiacas.

SUMMARY.

1.—Increased frequency and amplitude of heart beats is induced in the frog and in the turtle by 1:1000 solutions of ascorbic acid.

2.—Upon the isolated auricle of the turtle, 1: 100,000 to 1: 50,000 solutions of ascorbic acid have no action; 1: 20,000 to 1: 10,000 solutions provoke only an increase in the amplitude and frequency of auricular beats; 1: 1000 to 1: 500 solutions induce a marked decrease in the amplitude of auricular beats.

3.—Upon isolated turtle's ventricle, ascorbic acid has either a slight action (increasing the amplitude of ventricular beats) or has not action at all.

4.—A gradual diminution in the electric potential of electrocardiogram is induced in Guinea's pig by Shermann's diet (experimental scurvy). The healing of scurvy by the administration of orange's juice is followed by the return of the electric potential to the normal level.

5.—An increase in the electric potential of electrocardiogram is provoked by intravenous injection of small doses (0.05 to 0.25 gr.) of ascorbic acid to the normal man.

6.—An increase in the electric potential of electrocardiogram is provoked by intravenous injection of small doses (0.05 to 0.20) or of large doses (0.5 to 1 gr.) of ascorbic acid to the rabbit. Only too high doses of ascorbic acid (1 gr. to 1 gr. 5) can induce a diminution of electric potential and ventricular preponderation in the electrocardiogram of the rabbit.

7.—Ascorbic acid action bears primarily upon heart muscle, since it is seen even in the isolated auricle or ventricle.

RESUME.

1.—La fréquence et l'amplitude des contractions du coeur de la grenouille et du coeur de la tortue "in vivo" sont augmentées par l'acide ascorbique à la concentration de 1: 1000.

2.—L'acide ascorbique, a la concentration de 1: 100,000 à 1: 50,000 n'a aucune action sur l'automacitité de l'oreillette isolée de la tortue; à la concentration de 1: 20,000 a 1: 10,000 l'acide ascorbique provoque une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions auriculaires; à la concentration de 1: 1000 a 1: 500 il provoque une diminution accentuée de l'énergie des contractions de l'oreillette.

3.—In vitro, les contractions du ventricule isolé de la tortue deviennent un peu plus fortes après l'addition d'acide ascorbique a 1: 10,000 a 1: 1000.

4.—Dans le scorbut expérimental de la cobaye, une diminution du potentiel électrique de l'électrocardiogramme est constaté dans toutes les dérivations. La guérison du scorbut par l'acide ascorbique ou par la vitamine C provoque le retour du potentiel électrique de l'électrocardiogramme à sa valeur primitive.

5.—Le potentiel électrique de l'électrocardiogramme du lapin et de l'homme est élevé par l'injection intraveineuse de petites ou de moyennes doses d'acide ascorbique.

6.—Une diminution du potentiel électrique de l'électrocardiogramme n'est atteinte chez le lapin que par l'injection intraveineuse de tres fortes doses (1 gr. a 1 gr. 5) d'acide ascorbique.

7.—L'acide ascorbique agit directement sur le myocarde. Son effet est constatable dans l'oreillette ou dans le ventricule de la tortue "in vitro".

INDICE DE CITAS

(1).—J. RURAH.—Infantile Scurvy. t. III, p. 154, Nelson's Medicine. 1938.

(2).—K A S A H A R A und KAWAMURA.—Klin. Wochnschr, 2: 1543, 1937.

(3).—BRUCHI H. und VASILESCU N.—Klin Wochnschr. 15: 1047, 1936.