

TITULO DE LA TESIS: INHOMOGENEIDAD DE RESPUESTA
DEL NODO ATRICULOVENTRICULAR

AUTOR: JUAN SANCHIS FORZES

DIRECTOR: Prof. VICENTE LOPEZ MERINO
Prof. FRANCISCO JAVIER CHORDO GASCO

TRIBUNAL: Prof. Dr. D. JOSE VINA GINER
Prof. Dr. D. IGNACIO FERREIRA MONTERO
Prof. Dr. D. JUAN LLAVADOR SANCHIS
Prof. Dr. D. ADOLFO BENAGES MARTINEZ
Prof. Dr. D. LUIS SUCH BELENGUER

FECHA DE LA LECTURA: 15/4/1982

CALIFICACION OBTENIDA: APTO CUM LAUDE

D. VICENTE LOPEZ MERINO, CATEDRATICO DE CARDIOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD LITERARIA DE VALENCIA.

Y

D. FRANCISCO JAVIER CHORRO GASCO, PROFESOR TITULAR DE CARDIOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD LITERARIA DE VALENCIA.

CERTIFICAN: Que bajo su dirección D. JUAN SANCHIS FORES ha realizado el trabajo "INHOMOGENEIDAD DE RESPUESTA DEL NODO AURICULOVENTRICULAR" para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirujía.
Y para que conste a los efectos legales, firman la presente en Valencia, Febrero de mil novecientos ochenta y siete.



Fdo. D. Vicente López Merino



D. F.J. Chorro Gasco

**INHOMOGENEIDAD DE RESPUESTA
DEL NODO
AURICULO-VENTRICULAR.**

**Tesis doctoral
presentada por**

JUAN SANCHIS FORES

UMI Number: U602914

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U602914

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC
789 East Eisenhower Parkway
P.O. Box 1346
Ann Arbor, MI 48106-1346

A mis padres y hermana.

A Pilar.

AGRADECIMIENTOS.

A los profesores D. Vicente López Merino y Francisco Javier Chorro Gascó por su asesoramiento científico y acertada dirección que han permitido la culminación de este trabajo.

A los compañeros Ricardo Ruiz Granell, Ernesto Casabán Ros, Roberto García Civera, Rafael Sanjuan Máñez y Salvador Morell Cabedo, por su desinteresada colaboración en la realización de las partes experimental y clínica del mismo.

Al profesor Luis Such Belenguer, al Dr. Antonio Alberola Aguilar y a todo el Departamento de Bioquímica y Fisiología de la Facultad de Medicina de Valencia en cuyos laboratorios se efectuó la parte experimental del estudio.

A todos los integrantes del Servicio de Cardiología del H.C.U. de Valencia por su constante apoyo tanto para la realización de este trabajo como para mi formación como cardiólogo.

INDICE

1- INTRODUCCION

ANATOMIA DEL NODO AURICULOVENTRICULAR	1
Células del nodo aurículo- ventricular.	3
Arquitectura del nodo aurículo- ventricular.	4
FISIOLOGIA DE LA CONDUCCION NODAL	10
I- Estudios con microelectrodos.	10
Propiedades electrofisiológicas del nodo aurículoventricular.	10
Zonas funcionales del nodo aurículoventricular.	15
Secuencia de activación nodal. Correlación anatomofuncional.	16
II- El nodo aurículoventricular como estructura unitaria.	21
Curva de función del nodo aurículoventricular. Cuantificación de la conducción nodal.	21
Acomodación.	23
Fatiga.	24
INHOMOGENEIDAD DE LA CONDUCCION NODAL. REENTRADA NODAL.	26

	PAGS.
EFFECTOS DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO SOBRE LA CONDUCCION NODAL. BLOQUEO AUTONOMICO.	29
2- HIPOTESIS DE TRABAJO	33
3- MATERIAL Y METODOS	36
I- Grupos de estudio.	37
II- Metodología.	38
1- Animales de experimentación.	38
2- Grupo de pacientes.	41
III- Obtención de datos.	43
IV- Análisis matemático.	46
4- RESULTADOS	55
I- Grupo de animales de experimentación.	56
A) Homogeneidad de respuesta en las proximidades del PRENAV.	56
B) Efectos del intervalo de acoplamiento del extraestímulo.	57
C) Efectos del propranolol, atropina y bloqueo autonómico.	58
D) Distribución de los tiempos de conducción nodal.	60

	PAGS.
II- Grupo de pacientes.	63
A) Curva de función nodal continua.	63
B) Doble vía nodal.	65
C) Bloqueo autonómico.	68
5- DISCUSION	70
I- Inhomogeneidad de respuesta del nodo aurículoventricular.	71
II- Inhomogeneidad de respuesta en el perro y en el hombre.	81
III- Inhomogeneidad de la conducción y doble vía nodal.	83
6- CONCLUSIONES	90
7-BIBLIOGRAFIA	
8- TABLAS	
9- FIGURAS	

INTRODUCCION

ANATOMIA DEL NODO AURICULOVENTRICULAR

El estudio morfológico del nodo auriculoventricular ha sido objeto de discusión desde que fue descrito por primera vez por Tawara (Tawara, 1906). Incluso el concepto de nodo auriculoventricular ha suscitado controversia según se haya definido desde un punto de vista anatómico o funcional. Desde un punto de vista anatómico, el nodo auriculoventricular es la zona del tejido especializado de conducción que sirve de conexión entre aurículas y ventrículos (Lev, 1968); funcionalmente, es el lugar donde se produce un retraso en la conducción auriculoventricular (Hoffman, 1960). Estudios experimentales (Anderson, 1974) han demostrado que el frenado de la conducción se verifica tanto en el nodo "morfológico" como en su zona proximal constituida por células menos típicas (células de transición). Considerando ambos aspectos, anatómico y funcional, se puede definir el nodo auriculoventricular como la zona del tejido especializado de conducción, que sirve de conexión entre las células miocárdicas auriculares y ventriculares, donde se produce un retraso en la conducción. Se encuentra ubicado en la parte derecha del tabique interauricular en una zona triangular limitada por detrás por el seno coronario, en la parte inferior por la inserción de la válvula tricúspide, y en la parte superior por la línea de soldadura del seno

a la aurícula o banda sinusal (Anderson, 1974; Tranum-Jensen, 1976). Sus límites anatómicos proximal (atrionodal) y distal (atriohisiano) son difíciles de determinar.

Células del nodo aurículoventricular

El grupo de trabajo de James y Sherf (James y Sherf, 1968, 1971; Wood, 1982; Sherf, 1985) ha descrito cuatro tipos celulares dentro del nodo aurículoventricular: células P, por su similitud con las células P del nodo sinusal, células transicionales, por su morfología intermedia entre las células P y las del miocardio ordinario, células de Purkinje y células miocárdicas ordinarias (ambas situadas casi exclusivamente en los márgenes del nodo). Anderson y col. (Anderson, 1974; Tranum-Jensen, 1976) han clasificado las células nodales en tres grupos que se corresponden, en líneas generales, con su ubicación en el nodo aurículoventricular: células transicionales (en la parte superior del nodo), células medionodales (en el centro) y células nodales inferiores.

a) Células transicionales

Como su nombre indica, se caracterizan por su morfología intermedia entre las células del miocardio auricular y las células medionodales. Se distinguen de las células auriculares por su mayor palidez a la

tinción, menor tamaño y por el hecho de estar separadas entre sí por bandas de tejido conectivo. Es común la presencia de nexos intercelulares.

b) Células medionodales

Son células esféricas y de pequeño tamaño que corresponderían a las células P de James y Sherf. Las células están estrechamente empaquetadas y presentan largos tramos de íntima aposición de membranas que deja un espacio intercelular exiguo. Sus miofibrillas discurren en varias direcciones en el interior del citoplasma conectando mediante fascias adherens con las miofibrillas de otras células. No existen nexos intercelulares ni tejido conectivo de separación interpuesto.

c) Células nodales inferiores

Su tamaño es superior y se tiñen con mayor intensidad que las células anteriores. Presentan nexos intercelulares y bandas de tejido conectivo que adoptan la configuración de grandes haces.

Arquitectura del nodo auriculoventricular

La primera descripción anatómica del nodo auriculoventricular corresponde a Tawara (Tawara, 1906) quien dividió "la parte auricular del sistema de conducción" en dos porciones: una posterior, con células

procedentes del miocardio auricular dispuestas en pequeños haces separados por tejido conectivo (área intermedia), y otra anterior formada por un compacto paquete de células que llamó "knoten". Posteriormente James (James, 1961, 1967) definió el nodo auriculoventricular como una estructura plana y ovalada de pequeñas fibras profusamente ramificadas; de su parte anteroinferior partía en perfecta continuidad el haz auriculoventricular, siendo el hallazgo distintivo el punto en que las fibras comenzaban a hacerse paralelas; a su parte posterosuperior llegaban las fibras procedentes del miocardio auricular divididas en dos grupos, superior y posterior; en este último grupo habían unas fibras que se dirigían hacia la base de la válvula tricúspide y en algunos casos penetraban directamente en el septo interventricular sin pasar por el interior del nodo, que James denominó fibras de "by-pass" puesto que hipotéticamente cortocircuitaban el nodo auriculoventricular. Truex (Truex, 1967) realizó la primera reconstrucción tridimensional del nodo auriculoventricular a partir de cortes histológicos observando dos capas de células, una superficial de orientación longitudinal y en contacto con el miocardio auricular, y otra profunda de orientación oblicua y transversa que se continuaba distalmente con el haz auriculoventricular; asimismo observó que las fibras que había descrito James como de "by-pass" no cruzaban en ningún caso el anillo tricuspídeo ni establecían

continuidad con el septo interventricular, postulando que dichas fibras constituirían una ruta indirecta y larga hacia el nodo más que un cortocircuito. Anderson y col (Anderson, 1974; Tranum-Jensen, 1976), basándose en estudios realizados en conejos, han dividido el nodo en dos porciones separadas por un collar fibroso (procedente del anillo fibroso tricuspídeo y cuerpo fibroso central) que envolvía la parte anterior nodal: nodo abierto o posterior, en contacto con el miocardio auricular, y nodo cerrado o anterior que se continuaba con el haz de His.

Con el fin de unificar criterios dos grupos de trabajo han indicado normas en cuanto a nomenclatura anatómica del nodo aurículoventricular, uno americano (Hecht, 1973) que ha incorporado el concepto de fibras de "by-pass" de James y otro europeo (Anderson, 1974, 1975; Becker, 1976) que desarrollaremos más ampliamente por su mejor correlación anatomofuncional. Según el criterio de éste último grupo se distinguen cuatro zonas en el nodo aurículoventricular sobre la base de la morfología y arquitectura celular: 1) zona de transición, 2) nodo compacto, 3) haz aurículoventricular penetrante, 4) haz aurículoventricular ramificante.

1) Haz aurículoventricular ramificante

Se encuentra situado en el septo interventricular muscular. A este nivel el haz se bifurca en sus ramas

izquierda, que se desprende a modo de cascada, y derecha que representa la continuación del propio haz. Sus células son de tamaño similar al de las células miocárdicas ordinarias.

2) Haz auriculoventricular penetrante

Abarca distalmente hasta el punto donde se desprende el primer fascículo de la rama izquierda del haz de His. Sus células están envueltas por tejido conectivo procedente del cuerpo fibroso central. En la parte distal las células son idénticas a las del haz ramificante mientras que en la parte proximal la morfología es más heterogénea, asemejándose las células más superficiales a las del nodo compacto.

3) Nodo auriculoventricular compacto

Corresponde al "knoten" de Tawara (Tawara, 1906) y al área reconstruida por Truex (Truex, 1968). En la parte proximal presenta una cascada medio oval de células transicionales que abraza a un paquete denso de células medionodales, que se dirige hacia las células nodales inferiores. Estas últimas se disponen, en su porción anterior, en forma de grandes haces separados por bandas de tejido conectivo que se continúan con el haz auriculoventricular; en la parte distal (zona del haz) son frecuentes las conexiones entre células transicionales y nodales inferiores. El grupo posterior de células nodales inferiores se extiende posteriormente por debajo del seno coronario a modo de

invaginación en fondo de saco.

El punto de demarcación entre nodo auriculoventricular compacto y haz penetrante no se puede definir mediante criterios citológicos; se considera haz penetrante cuando el nodo compacto deja de ser envuelto por células transicionales y pasa a ser recubierto por tejido conectivo, haciéndose penetrante. Por consiguiente el nodo compacto es la parte de la unión auriculoventricular que está en contacto con el miocardio auricular.

4) Zona de transición

Corresponde al área intermedia de Tawara (1) y se define como la zona ocupada por células histológicamente diferentes del miocardio auricular, interpuesta entre el miocardio auricular y el nodo compacto. Contiene células transicionales separadas por pequeñas bandas de tejido conectivo que adopta una disposición plexiforme. Esta zona constituye la entrada al nodo auriculoventricular y se divide en tres frentes por la presencia de los orificios del seno coronario y fosa oval en el tabique interauricular: a) anterior, por delante de la fosa oval, b) medio, entre fosa oval y seno coronario, c) posterior, por debajo del seno coronario (Anderson, 1974). Estos tres tractos son producto de los accidentes anatómicos señalados sin que exista diferenciación histológica alguna con respecto al miocardio auricular (Janse, 1974); así, según Janse,

no se trataría de tejido especializado de conducción como había indicado James (James, 1963). Los tres frentes se orientan hacia el nodo compacto salvo unas fibras del frente anterior que se dirigen directamente hasta la base de la válvula tricúspide para curvarse a continuación en sentido posterior y emerger de nuevo anteriormente, junto con las células del frente posterior, hacia el nodo compacto; estas fibras, que equivaldrían a la vía de "by-pass" de James, no cortocircuitan el nodo compacto (puesto que no atraviesan el tejido conectivo que envuelve al haz penetrante) y su orientación es de anterior a posterior (Anderson, 1974, 1975); la parte más inferior de estas células sería más una vía muerta que un tracto de "by-pass" según Anderson.

Desde un punto de vista funcional los tres grupos de células transicionales se concretan en un doble frente de entrada nodal: posterior (formado por el grupo posterior de células transicionales) y anterior (constituído por los grupos medio y anterior de células transicionales).

FISIOLOGIA DE LA CONDUCCION NODAL

I- ESTUDIOS CON MICROELECTRODOS

Propiedades electrofisiológicas del nodo auriculoventricular

Desde un punto de vista electrofisiológico las células nodales se caracterizan por: a) baja excitabilidad b) velocidad de conducción lenta c) conducción decremental d) fenómenos de sumación.

a) Excitabilidad

La excitabilidad se define mediante el umbral diastólico de estimulación siendo éste el mínimo estímulo capaz de despolarizar una célula durante su diástole eléctrica (Watanabe y Dreifus, 1975); un umbral diastólico elevado implica una baja excitabilidad mientras que un umbral diastólico bajo corresponde a una alta excitabilidad. La excitabilidad de las células nodales presenta las siguientes características (Hoffman y Cranefield, 1960; Merideth, 1968):

- * Umbral diastólico superior al de las células del miocardio auricular y ventricular adyacente.

- * Retraso en la recuperación de la excitabilidad más allá del final de la fase de repolarización del

potencial de acción (excitabilidad tiempodependiente), a diferencia de las células auriculares o ventriculares cuyo umbral diastólico se alcanza al final de la fase de repolarización; por consiguiente estímulos rápidos o prematuros se conducirán lentamente a través del nodo auriculoventricular.

* Aumento del umbral diastólico y tiempo de recuperación de la excitabilidad al aumentar la frecuencia del ciclo base de estimulación (fatiga)

* Las propiedades arriba indicadas alcanzan su máxima expresión en el centro del nodo auriculoventricular, siendo la región medionodal la zona de menor excitabilidad y mayor tiempodependencia.

b) Velocidad de conducción

En el nodo auriculoventricular se produce una lentificación en la velocidad de conducción del impulso auricular hasta alcanzar un valor mínimo de 0.05 milisegundos en la región medionodal (Hoffman, 1959, 1961). El frenado nodal viene condicionado por tres factores:

1) Características de los potenciales de acción intranodales. Las células nodales presentan un potencial de reposo inferior al de las células del miocardio auricular o ventricular, con una fase 0 de pendiente de ascenso lenta, baja amplitud y mayor duración del potencial de acción (Hoffman, 1959, 1961; Hoffman y Cranefield, 1960). Estas características son

voltage dependientes (Zipes, 1973) y están en relación con las corrientes iónicas responsables de los potenciales de acción en el nodo auriculoventricular. Diversos estudios (Zipes y Fisher, 1974; Noble, 1979) demuestran la ausencia de corriente de entrada rápida de sodio siendo la corriente lenta de calcio la que juega un papel preponderante en la fase de despolarización del potencial de acción.

2) Resistencia eléctrica pasiva del nodo auriculoventricular. En general, cuanto mayor es el diámetro de una célula más fácil y rápida es la transmisión de impulsos (Katz, 1948). Las células nodales tienen un diámetro de 6 micras, en el corazón del perro, y presentan ramificaciones de menor tamaño (Hoffman, 1961); esta disposición supone una elevada resistencia al flujo de corriente. El frenado en la velocidad de conducción del impulso que se produce en el nodo auriculoventricular está condicionado en parte por la alta resistencia intracelular existente en la vía de conducción (De Mello, 1977).

3) Anatomía del nodo auriculoventricular. La disposición geométrica de las células puede afectar la conducción de dos formas: a) la velocidad de conducción es superior cuando el impulso atraviesa un fibra longitudinalmente que cuando lo hace transversalmente (Sano, 1959), b) la convergencia de varias pequeñas fibras en un única de mayor tamaño

causa sumación de impulsos, mientras que la ramificación de una fibra en varias pequeñas origina un fraccionamiento del frente de onda (Watanabe y Dreifus, 1975). El papel que juega la anatomía del nodo auriculoventricular en la lentificación de la conducción se abordará en el apartado de correlación anatomofuncional, pero ya se puede adelantar que constituye un sustrato anatómico idóneo para esa función.

c) Conducción decremental

Se denomina conducción decremental a la progresiva pérdida de efectividad y magnitud de respuesta de un impulso a lo largo de una vía de conducción, determinando una lentificación anterógrada progresiva (Paes de Carvalho y De Almeida, 1960; Hoffman, 1959, 1961; Hoffman y Cranefield, 1960; Watanabe y Dreifus, 1975). Este fenómeno se presenta en el nodo auriculoventricular y parece relacionado con la fragmentación del frente de excitación al atravesar una estructura anatómicamente no uniforme.

d) Sumación

Cuando dos frentes de onda que circulan por vías diferentes no conducen individualmente pero producen respuestas locales en un lugar común a los dos frentes, ambas respuestas pueden sumarse si se producen simultáneamente recuperándose la conducción (Zipes, 1973). Este fenómeno, denominado sumación, ocurre en el nodo auriculoventricular y traduce la

estructura sincitial del mismo con múltiples conexiones intercelulares de baja resistencia; la sumación no tendría lugar si el nodo se estructurara a modo de cables paralelos eléctricamente aislados entre sí (Zipes, 1973).

La evidencia de sumación fue sugerida inicialmente por Hoffman y Cranefield (Hoffman y Cranefield, 1960). Posteriormente Merideth (Merideth, 1968) la ha demostrado indirectamente al observar que estímulos auriculares precoces evocaban una respuesta nodal conducida a intervalos de acoplamiento más cortos que cuando se estimulaban directamente las células nodales con microelectrodos. Watanabe y Dreifus (Watanabe y Dreifus, 1965, 1975) y Zipes (Zipes, 1973) han puesto de manifiesto experimentalmente el papel de la sumación de impulsos en la efectividad de la conducción; el modelo experimental de Zipes consistía en realizar un corte a través del techo y suelo del seno coronario, dejando aisladas anatómicamente dos entradas hacia el nodo aurículoventricular; la conducción nodal se producía al estimular simultáneamente ambas entradas nodales a intervalos de acoplamiento precoces que originaban tan solo respuestas locales al estimular individualmente cada lado.

Zonas funcionales del nodo auriculoventricular

Desde el punto de vista funcional se distinguen en el nodo auriculoventricular diferentes zonas denominadas en el corazón de conejo AN, N y NH (Paes de Carvalho y Almeida, 1960; Anderson, 1974; Janse, 1976; Billette, 1976a) y en el corazón de perro proximal y distal (Woods, 1982; Sherf, 1985), equivalentes la proximal a las zonas AN y N, y la distal a la zona NH.

a) Zona AN

En esta zona se inicia el frenado de la velocidad de conducción. La configuración de su potencial de acción va cambiando gradualmente desde un potencial auricular típico (pendiente de ascenso rápida) a un potencial nodal típico (pendiente de ascenso lenta) (Anderson, 1974; Billette, 1976a). La activación de la zona AN ocupa la mayor parte del tiempo de conducción nodal (intervalo AH).

b) Zona N

La lentificación de la velocidad de conducción alcanza su máximo en la zona N, siendo los potenciales de acción de pendiente de ascenso más lenta. En esta zona se produce el alargamiento progresivo de los tiempos de conducción y bloqueo en los ciclos de Wenckebach (Anderson, 1974; Janse, 1976) así como el frenado ante impulsos precoces (Billette, 1976a). Billette ha observado, al aplicar cinco extraestímulos

de precocidad creciente sobre un tren base, como los potenciales de acción N se disociaban progresivamente en dos componentes que eran sincrónicos con los potenciales AN tardíos y NH precoces; ambos componentes corresponderían a potenciales electrotónicos procedentes de las células AN y NH vecinas, de manera que la corriente de excitación que alcanzaba la zona NH sería en parte la procedente de la zona AN, que ha atravesado la zona N, y en parte una corriente activa resultado de la despolarización de las células N. En el retraso de la conducción dependiente de la longitud de ciclo del impulso probablemente el componente pasivo domina sobre la respuesta activa (Billette, 1976a).

c) Zona NH

En la zona NH la velocidad de conducción sufre una nueva aceleración que es máxima al llegar al haz de His. La pendiente de ascenso del potencial de acción se hace progresivamente más rápida en sentido distal (Anderson, 1974; Janse, 1976).

Secuencia de activación nodal. Correlación anatomofuncional

El impulso procedente del nodo sinusal atraviesa las aurículas por vías preferenciales de conducción hasta penetrar en el nodo auriculoventricular a través de las vías de entrada nodal. Durante su trayecto en el

nodo circula por zonas que no contribuyen a la conducción del impulso hacia el haz de His; son las llamadas vías muertas. En la secuencia de activación nodal distinguiremos tres apartados: a) entrada nodal, b) trayecto del impulso dentro del nodo, c) vías muertas.

a) Entrada nodal

Existe una doble entrada hacia el nodo auriculoventricular (Janse, 1969; Van Capelle, 1972; Janse, 1976; Mazgalev, 1984): posterior, en la crista terminalis por debajo del seno coronario, y anterior, a través del septo interauricular. La entrada posterior está formada por el grupo posterior de células transicionales mientras que la entrada anterior corresponde a los grupos medio y anterior de células transicionales (Anderson, 1974). Experimentalmente se ha demostrado, estimulando por separado ambas entradas, que la crista terminalis es la vía preferente en la transmisión del impulso sinusal normal (Janse, 1969; Van Capelle, 1972); la estimulación independiente del septo interauricular provoca (Janse, 1969): a) bloqueo auriculoventricular 2:1 a longitudes de ciclo que mantienen la conducción 1:1 en la estimulación de la crista terminalis, b) menor amplitud y pendiente de ascenso del potencial de acción de las células nodales, c) patrón de excitación nodal marcadamente alterado, d) excitación asincrónica y conducción inhomogénea con

posibilidad de disociación longitudinal y reentrada del impulso. Mazgalev (Mazgalev, 1984) ha observado, al estimular simultáneamente ambas vías de entrada con diferentes secuencias de estimulación, que la relativa contribución de una u otra entrada conlleva diferentes tiempos de conducción nodal a pesar de un intervalo de acoplamiento constante del extraestímulo. Estudios clínicos (Batsford, 1974; Amat y Leon, 1975) han mostrado como los cambios de ubicación del punto de estimulación auricular provocan variaciones en los tiempos de conducción nodal.

b) Trayecto del impulso dentro del nodo auriculoventricular.

La corriente de excitación procedente de ambas vías de entrada nodal converge en el interior del nodo. La vía posterior llega directamente. La vía anterior se curva inicialmente en dirección posterior para emerger de nuevo anteriormente, junto con la vía posterior, hacia el centro nodal (Anderson, 1974; Janse, 1976). Una vez dentro del nodo el impulso atraviesa sucesivamente las tres zonas funcionales AN, N y NH.

Los primeros estudios de correlación anatomofuncional fueron los de Paes (Paes de Carvalho y De Almeida, 1960) siendo ampliados posteriormente por grupos de trabajo europeos (Anderson, 1974; Janse, 1976; Billette, 1976) y americanos (Wodds, 1982; Sherf, 1985). En todos ellos, en líneas generales, la zona AN

corresponde a la de células transicionales, la zona N a la de células medionodales y la zona NH al grupo anterior de células nodales inferiores. Por tanto, aparentemente, cada comportamiento funcional se corresponde con una morfología celular. No obstante ni la configuración del potencial de acción ni el comportamiento funcional (por ejemplo: aumento del tiempo de conducción al acortarse la longitud de ciclo) parece determinarse únicamente por la morfología celular (Anderson, 1974; Janse, 1976); la disposición arquitectónica de las células también contribuye a la electrofisiología nodal.

1- Zona AN

La disposición de las células transicionales en pequeños haces irregulares separados por tejido conectivo facilita el descenso gradual de la amplitud del potencial de acción y la velocidad de conducción (Anderson, 1974; Wodds, 1982). Esta arquitectura parece ideal para fenómenos como sumación y disociación en dos o múltiples vías funcionales (Janse, 1976; Sherf, 1985). La zona AN es la responsable de una parte importante del retraso nodal, hasta un 60 % del intervalo AH (Anderson, 1974).

2- Zona N

Las células medionodales se encuentran densamente empaquetadas sin tejido conectivo ni nexos de unión entre ellas. En este lugar se produce el incremento de

la conducción ante estímulos precoces y los ciclos de Wenckebach, y probablemente sean las características especiales de membrana las responsables de su comportamiento funcional (Anderson, 1974; Janse, 1976).

3- Zona NH

En la zona NH las células nodales inferiores se disponen en forma de grandes haces que contribuyen a que la conducción se haga de nuevo rápida y sincrónica (Anderson, 1974; Janse, 1976).

c) Vías muertas

Se denominan vías muertas intranodales al conjunto de células que, a pesar de ser excitadas, no participan en la transmisión del impulso. Se detectan al comparar la activación de las mismas durante la conducción anterógrada y retrógrada (Van Capelle, 1972, Janse, 1976). La suma de los tiempos de conducción anterógrado y retrógrado para una célula nodal debe ser del 100 % (expresado en porcentaje total del tiempo de conducción). Para las células de las vías muertas la suma es superior al 100 % indicando que se activan demasiado tarde en ambos sentidos de conducción. Se han identificado dos vías muertas, una posterior (correspondiente a la extensión posterior de las células nodales inferiores) y otra anterior (correspondiente al grupo anterior de células transicionales que se dirige hacia la base de la válvula tricúspide). La vía muerta anterior sería para

Anderson (Anderson, 1974) lo que James denominó fibras de by-pass.

II- EL NODO AURICULOVENTRICULAR COMO ESTRUCTURA UNITARIA

Hasta el momento se han descrito los fenómenos que acontecen en el interior del nodo auriculoventricular registrados directamente, en preparaciones experimentales, con microelectrodos. En electrofisiología cardíaca clínica el estudio del nodo auriculoventricular solo se puede abordar considerándolo como una estructura unitaria como una señales de entrada (impulsos auriculares) y de salida (tiempo de conducción nodal del impulso). La relación de ambas señales permite el estudio de las curvas de conducción nodal así como la adaptación de la conducción nodal a los cambios de frecuencia (fenómenos de acomodación y fatiga).

Curvas de función del nodo auriculoventricular.

Cuantificación de la conducción nodal.

La curva que define la relación entre el tiempo de conducción nodal (intervalo AH) de un impulso auricular y su intervalo de acoplamiento (intervalo A1A2) se denomina curva de función nodal(López Merino, 1977,

1984). En ella se observa como a medida que los intervalos auriculares son más precoces se produce una prolongación de los tiempos AH hasta alcanzar el período refractario efectivo nodal en el que ya no son conducidos.

El primer estudio cuantitativo de la curva de conducción nodal corresponde a Heethar (Heethar, 1973a, 1973b) quien, en estudios sobre corazones de rata, relacionó el intervalo PR con el intervalo PP previo y demostró que un ascenso o descenso gradual de la frecuencia de estimulación auricular ocasionaba un incremento o decremento en el intervalo PR que seguía un curso exponencial; este modelo se mantenía al emitir estímulos auriculares al azar. Ferrier y Dressel (Ferrier y Dressel, 1973, 1974), en corazón aislado de perro, describió la relación entre el tiempo de conducción nodal y la precocidad del extraestímulo mediante una ecuación exponencial:

$$*AH = A \cdot e^{-Bx}$$

siendo *AH= incremento en el tiempo de conducción nodal del extraestímulo respecto al mínimo AH previo, x= intervalo de acoplamiento del impulso auricular; A y B son parámetros de la curva constantes en cada caso y determinables experimentalmente. Teague (Teague, 1976) ha demostrado la aplicabilidad de este modelo al corazón humano en casos con conducción nodal normal. López Merino (López Merino, 1978a, 1978b) ha confirmado dicha aplicabilidad cuando la conducción es normal y

patológica (bloqueo AV 1 grado, bloqueos de rama) tanto para extraestímulos aislados como para frecuencias mantenidas, y también su aplicabilidad al corazón de perro íntegro antes y después del bloqueo autonómico (Valentín, 1982a,b). Asimismo se pueden aplicar a la curva de función nodal otros modelos matemáticos como el modelo hiperbólico (López Merino, 1981).

Acomodación

Se denomina acomodación a las variaciones en los tiempos de conducción nodal provocadas por un cambio en la frecuencia de estimulación y que persisten hasta que se alcanza un nuevo estado estable (Runge, 1972, 1973a, 1973b, 1973c; Narula, 1976). El primer latido del nuevo ciclo, de frecuencia más rápida, acusará el enlentecimiento de la conducción nodal frecuencia dependiente; los cambios en latidos ulteriores corresponden al fenómeno de acomodación. Narula ha descrito dos tipos de comportamiento en la acomodación nodal:

* Tipo I: El primer latido del nuevo ciclo muestra un alargamiento en la conducción frecuencia dependiente; en los diez latidos subsiguientes aumenta gradualmente el intervalo AH; posteriormente se observan incrementos adicionales de menor magnitud que se estabilizan en un minuto en la mayoría de casos.

* Tipo II: Tras el primer latido se observan

amplias fluctuaciones en los tiempos AH que no siguen un patrón determinado durante los primeros 30 segundos (ocasionalmente hasta los dos minutos); dichas fluctuaciones se abolían con atropina en muchos casos, sugiriendo un mecanismo vagal.

El fenómeno de acomodación parece condicionado por dos hechos:

a) Modo en que se produce el cambio de frecuencia. Lehman (Lehman, 1983), intercalando una pausa variable entre el último latido de la frecuencia previa y el primer latido de la nueva frecuencia, ha observado tres patrones de acomodación (crescendo, instantáneo y decrescendo) según la longitud de la pausa. Además la respuesta del nodo auriculoventricular es diferente según el cambio de frecuencia sea brusco o lineal (Loeb, 1985). Estos fenómenos representarían una "histéresis" ya que el modo de alcanzar el nuevo equilibrio depende de cómo se ha llegado a la nueva frecuencia, es decir, de la historia anterior.

b) Nivel absoluto de frecuencia. Ante frecuencias de estimulación auricular rápidas, próximas al punto de Wenckebach, la acomodación es más manifiesta (Loeb, 1985).

Fatiga

Se define la fatiga como el empeoramiento de la conducción a través del nodo auriculoventricular durante la estimulación con una frecuencia alta

mantenida. El término fue introducido por Lewis (Lewis, 1925). Posteriormente Merideth (Merideth, 1968) constató el fenómeno tanto en los tiempos de conducción como en la excitabilidad. Ferrier y Dressel (Ferrier y Dressel, 1974) ha cuantificado la fatiga mediante la emisión de extraestímulos con intervalo de acoplamiento constante sobre trenes básicos de frecuencia diferente; el incremento en la conducción del extraestímulo sobre trenes básicos rápidos se debería a la fatiga producida por la frecuencia y duración del tren. Billette (Billette, 1976 a y b, 1981) ha cuestionado el concepto de fatiga señalando que el principal condicionante de la conducción era el estado de recuperación nodal tras el paso de un impulso auricular (medido con el intervalo HA entre el hisiograma del impulso previo y el auriculograma del impulso actual); por consiguiente el tiempo de conducción de un extraestímulo puede ser mayor sobre trenes rápidos simplemente porque el impulso penetra en el nodo más pronto, en su ciclo de recuperación. Billette ha indicado que la conducción empeora por efectos acumulativos de la frecuencia a intervalos HA intermedios y largos mientras que se facilita a intervalos HA cortos de forma que la conducción se comportaría como el período refractario funcional mejorando ante frecuencias rápidas; probablemente la fatiga estaría presente independientemente del intervalo HA pero a intervalos HA cortos predominaría el efecto facilitador de la

conducción. López Merino (López Merino, 1981) ha propuesto cuantificar la fatiga comparando las curvas de conducción nodal obtenidas una mediante el test del extraestímulo auricular y otra mediante estimulación mantenida con frecuencias crecientes hasta el punto de Wenckebach.

INHOMOGENEIDAD DE LA CONDUCCION NODAL. REENTRADA NODAL.

Desde hace años se ha postulado la existencia de fenómenos de reentrada en el nodo aurículoventricular (Drury, 1924; Barker, 1943 a, 1943 b; Moe, 1956; Rosenblueth y Rubio, 1958; Kistin, 1963; Wallace y Dagget, 1964; Méndez, 1965; Watanabe y Dreifus, 1965; Mendez y Moe, 1966; Schuilenburg y Durrer 1968; Schuilenburg y Durrer, 1969; García Civera, 1984). En 1956 Moe (Moe, 1956), estudiando la relación entre la precocidad del impulso y su tiempo de conducción en el corazón de perro, observó en algunos casos un aumento brusco en el tiempo de conducción del impulso cuando su acoplamiento se acortaba hasta un intervalo crítico que se acompañaba generalmente de una respuesta reciprocante o eco en la cámara donde se originaba el impulso. Moe sugirió la existencia de dos vías de conducción a través del nodo aurículoventricular, una de velocidad de conducción rápida y período refractario largo (vía beta) y otra de conducción lenta y período

refractario corto (vía alfa); a un intervalo de acoplamiento crítico el impulso encontraría la vía rápida en período refractario y se conduciría a través de la vía lenta, condicionando un aumento brusco en el tiempo de conducción; el impulso regresaría a continuación a través de la vía rápida a la cámara de origen generando una respuesta eco. Además de obtener latidos eco, se han conseguido inducir (Moe, 1963; Wit, 1971; Janse, 1971) reentradas repetitivas nodales en preparaciones experimentales. Rosen describió (Rosen, 1972) el caso de un paciente que presentaba una curva de función nodal con dos poblaciones de tiempos de conducción que sugerían dos vías de conducción. Posteriormente se ha publicado la existencia de curvas discontinuas anterógradas de conducción nodal en pacientes con taquicardia paroxística supraventricular y se ha hecho hincapié en el posible papel de una doble vía nodal en la génesis de estas arritmias (Denes, 1973; Wu, 1974).

Las dobles vías nodales constituyen un tipo de conducción nodal relativamente común que puede ser visto tanto en pacientes con historia de taquicardias paroxísticas como sin ella (Denes, 1975; Neuss, 1975; Bisset, 1976; Touboul, 1976; Thapar y Guillette, 1979; Casta, 1980). En las series de Denes (Denes, 1975), el 10 % de adultos que se someten a estudio electrofisiológico presentan una doble vía nodal, mientras que otros (Thapar y Guillette, 1979; Casta,

1980) encuentran una incidencia del 46 % y 36 % respectivamente en niños. Sin embargo no todos los casos presentan crisis de taquicardias paroxísticas supraventriculares. En pacientes con doble vía nodal, la incidencia de taquicardias oscila entre el 40 y 70 % de los casos (Denes, 1975; Bisset, 1976; Csapo, 1979). En general, se precisa de una buena conductividad de las dos vías en ambos sentidos de forma que todos los componentes del circuito puedan responder repetitivamente a un impulso recíprocante (Denes, 1977). Por consiguiente existirían tres comportamientos de la conducción nodal: vía única, doble vía sin taquicardias y doble vía con taquicardias por reentrada intranodal. El sustrato anatómico correspondiente a cada situación es motivo de especulación; estudios electrofisiológicos recientes (Brugada, 1981; Sung, 1981) han mostrado que en algunos casos, en los que previamente se ha descartado la presencia de un vía accesoria, la secuencia de activación auricular retrógrada varía según que la conducción se produzca por la vía rápida o lenta, sugiriendo una diferenciación anatómica de las vías. Ocasionalmente pueden detectarse múltiples discontinuidades en la curva de conducción nodal durante la estimulación auricular programada que sugieren la existencia de múltiples vías en el nodo aurículoventricular (Dopirak, 1980; Swiryn, 1982; Kuck, 1984).

EFFECTOS DEL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO SOBRE LA CONDUCCION NODAL.BLOQUEO AUTONOMICO.

El nodo aurículoventricular posee una rica inervación vegetativa, simpática y parasimpática, muy superior a la del miocardio auricular y ventricular (Morison, 1912; Meiklejohn, 1913; Stotler y Mc Mahon, 1947; Rossi, 1955; Martin, 1977). El sistema parasimpático, a través de su mediador acetil colina, lentifica la conducción nodal disminuyendo la amplitud y pendiente de ascenso del potencial de acción (Cranefield, 1959; Paes de Carvalho, 1969; Martin, 1977); el efecto se produce en las zonas AN y N (Cranefield, 1959; Takayasan, 1960; West y Toda, 1967; Martin, 1977). El sistema nervioso simpático, por el contrario, acelera la conducción y aumenta la pendiente de ascenso y amplitud del potencial de acción, acortando su duración (Matsuda, 1958; Alanis, 1960; Vaughan Williams, 1966; Hoffman y Singer, 1967; Cranefield, 1975; Wit, 1975). La atropina ha sido el antagonista colinérgico preferentemente utilizado (Pilcher y Sollman, 1914) mientras que para bloquear el sistema nervioso simpático se han utilizado los fármacos bloqueantes beta y entre ellos el propranolol (Black, 1965).

Jose (Jose, 1966) ha descrito por primera vez el bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo con atropina y propranolol comprobando que una mezcla

intravenosa de 0.04 mg/Kg de peso de atropina y 0.2 mg/Kg de peso de propranolol era capaz de bloquear, tanto en el perro como en el hombre, cualquier respuesta cronotrópica o inotrópica de estímulos vagales o simpáticos por un período de tiempo de 20 minutos. Sin embargo la efectividad del bloqueo parasimpático no está especificada en ninguno de los trabajos de Jose y colaboradores, y en sus experiencias en perros han utilizado diversas dosis de atropina: 0.04 mg/Kg de peso (Jose, 1970), 0.2 mg/Kg de peso (Jose y Stitt, 1967; Jose y Taylor, 1969) y 1 mg/Kg de peso (Jose y Stitt, 1969), en ocasiones repetidas a diferentes intervalos de tiempo o incluso con una perfusión continua. Estudios posteriores de Valentín (Valentín, 1981a, 1981b, 1982a, 1982b) en perros toracotomizados han mostrado el 100 % de eficacia de las dosis de 1 mg/Kg de peso de atropina para inhibir el efecto cronotrópico negativo de la estimulación eléctrica del nervio vago. La eficacia del bloqueo simpático en el perro fue estudiada por Jose y Taylor (Jose y Taylor, 1969) y observaron que la respuesta cronotrópica a la perfusión de isoproterenol era inhibida por 0.2 mg/Kg de peso intravenosos de propranolol prolongándose el efecto por espacio de 20 minutos. Valentín (Valentín, 1981a, 1982a) ha encontrado hallazgos diferentes a los anteriores, ya que solamente con una dosis de 0.6 mg/Kg de peso conseguía un efecto similar. Las dosis de propranolol

empleadas por otros autores para inhibir el sistema simpático varían ampliamente entre 0.2 y 2 mg/Kg de peso (Valentín, 1982 b); Randall (Randall, 1967) ha utilizado dosis de 0.5 mg/Kg de peso próximas a la referida por Valentín.

Los efectos producidos por el bloqueo autonómico (denervación quirúrgica o farmacológica) son difíciles de precisar puesto que dependen de la especie animal utilizada, modelo experimental y estado autonómico basal previo a la denervación (Valentín, 1984). Cannon (Cannon, 1973, 1975) ha sido el primero en estudiar las propiedades electrofisiológicas intrínsecas del nodo aurículoventricular humano al analizar, en pacientes con trasplante cardíaco, los intervalos AH, HV y punto de Wenckebach, así como la respuesta de estos parámetros a diferentes fármacos. Tonkin (Tonkin, 1980), tras bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo en personas a dosis de 0,03 mg/Kg de peso de atropina y 0.15 mg/Kg de peso de propranolol, no ha encontrado cambios significativos en el intervalo AH y punto de Wenckebach y ha observado un significativo decremento de los periodos refractarios funcional y efectivo nodales que ha atribuido a los efectos de la atropina. Vallin (Vallin, 1980), en un estudio similar pero con dosis de 0.02 mg/Kg de peso de atropina y 0.10 mg/Kg de peso de propranolol, tan solo ha evidenciado una discreta disminución del intervalo AH y periodo refractario efectivo (únicos parámetros analizados) sin

significación estadística. En un estudio más reciente (Morell, 1982) en personas sin aparente patología cardíaca, el intervalo AH, punto de Wenckebach y los periodos refractarios efectivo y funcional nodales no evidenciaron cambios estadísticos significativos tras el bloqueo autonómico realizado según la técnica de Jose. Valentín (Valentín, 1981a, 1982a,b), trabajando en perros toracotomizados a dosis de 1 mg/Kg de peso de atropina y 0.6 mg/Kg de peso de propranolol, ha apreciado un incremento de los periodos refractarios efectivo y funcional. La aparente discrepancia con los hallazgos de Tonkin sería atribuible al diferente modelo experimental utilizado; en condiciones basales existiría una acción dominante del simpático en el perro a tórax abierto y del parasimpático en las personas utilizadas por Tonkin. Finalmente, el bloqueo autonómico, en el estudio de Valentín (Valentín, 1982a) desvía la curva de función nodal hacia la derecha y arriba con un aumento estadísticamente significativo de la ordenada en el origen ($\ln A$).

HIPOTESIS DE TRABAJO

Por las características anatómicas y funcionales, anteriormente descritas, el nodo aurículoventricular es una estructura inhomogénea. La inhomogeneidad de la conducción nodal se ha puesto de manifiesto en numerosos modelos experimentales al estudiar directamente los fenómenos nodales mediante la implantación de microelectrodos. Sin embargo en elctrofisiología cardíaca clínica el nodo aurículoventricular actúa como una estructura unitaria con unas señales de entrada (intervalo de acoplamiento del impulso auricular) y de salida (tiempo de conducción nodal del impulso); en este tipo de estudios se obtiene una curva de función nodal continua y ajustable a un modelo matemático. Las llamadas dobles vías nodales constituyen una excepción ya que en estos casos se observa una rotura en la curva de función (curva discontinua) que la subdivide en dos partes correspondientes a las llamadas vías rápida y lenta. El concepto de doble vía nodal se ha utilizado para denominar un determinado tipo de curva de función nodal pero no está demostrado que anatómicamente se corresponda con dos vías de conducción. Tampoco se ha clarificado si existen diferencias estructurales del nodo aurículoventricular entre los casos de curva de función continua y las llamadas dobles vías.

En el presente trabajo se han estudiado los tiempos de conducción nodal de impulsos auriculares repetidos y estables en tiempo y dirección. El propósito del mismo

ha sido:

a) Demostrar la inhomogeneidad de la conducción nodal en los casos de curva de función continua y homogénea; con este fin se ha evaluado la dispersión de los tiempos de conducción mediante parámetros estadísticos.

b) Estudiar la distribución de los tiempos de conducción y observar las diferencias cualitativas que pudieran existir entre los casos de curva de función nodal continua y las llamadas dobles vías.

MATERIAL Y METODOS

I- GRUPOS DE ESTUDIO

En el presente trabajo se han efectuado las experiencias en dos grupos de estudio constituidos el primero de ellos por animales de experimentación y el segundo por pacientes.

El grupo de animales de experimentación ha consistido en 12 perros mestizos de ambos sexos y pesos comprendidos entre 7 y 21 Kg. En todos ellos se realizaba un protocolo de estudio electrofisiológico y a continuación se administraba en 6 perros propranolol a dosis de 0.6 mg/Kg de peso intravenosos y en los 6 perros restantes atropina a dosis de 1 mg/Kg de peso intravenosos; se repetía el protocolo de estimulación y posteriormente se procedía al bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo perfundiendo, según la metódica de Valentín (Valentín, 1981, 1982 a y b), 1 mg/Kg de peso de atropina o 0.6 mg/Kg de peso de propranolol a los perros que previamente habían recibido propranolol o atropina respectivamente; finalmente se repetía el estudio electrofisiológico.

El grupo de pacientes ha estado formado por 23 personas de ambos sexos y edades comprendidas entre 17 y 79 años. Las indicaciones para que se les efectuara un estudio electrofisiológico y sus resultados han sido los siguientes: a) 12 casos pertenecían a un grupo de investigación de arritmias ventriculares en la fase subaguda del infarto de miocardio b) 10 casos se

estudiaron por síncope o presíncope, en uno de ellos se detectó una disfunción sinusal intrínseca mientras que en el resto el estudio fue normal; 1 caso por palpitaciones y se desencadenó un flutter auricular autolimitado. Se ha efectuado bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo en 7 casos a dosis de 0.04 mg/Kg de peso de atropina y 0,2 mg/Kg de peso de propranolol.

II- METODOLOGIA

1- ANIMALES DE EXPERIMENTACION

La anestesia se ha realizado mediante la administración endovenosa de tiopental sódico a dosis de 25 mg/Kg de peso. Una vez anestesiados se ha procedido a intubación endotraqueal y ventilación mecánica suministrando aire atmosférico a presión positiva intermitente mediante un ventilador tipo Palmer. Los parámetros ventilatorios se han ajustado según el peso del animal, y la eficacia de la ventilación se ha corroborado mediante gasometrías arteriales periódicas. A continuación se ha practicado una toracotomía a nivel del cuarto espacio intercostal derecho con el fin de ubicar dos electrodos bipolares en el epicardio de la aurícula derecha alta utilizados uno para estimulación y otro para registro auriculares. Por otro lado, a través de la vena femoral derecha, se ha introducido un catéter-electrodo USCI 6 F situando

su extremo distal en la unión aurículo-ventricular con el fin de registrar el electrograma del haz de His. Los potenciales del haz de His se han identificado según los criterios referentes a su morfología, situación adecuada entre los potenciales correspondientes a la despolarización de la aurícula baja y del ventrículo, y comportamiento habitual de las variaciones de los intervalos definidos por estas deflexiones ante la estimulación auricular.

Como sistema de estimulación se ha utilizado un estimulador GRASS S88 capaz de generar estímulos eléctricos rectangulares de duración y voltage regulables, interponiendo entre éste y el electrodo de estimulación la correspondiente unidad de aislamiento de los estímulos (SIU 5). El registro de las derivaciones periféricas II y III, de la derivación auricular derecha alta y del hisiograma se ha verificado en un polígrafo Mingograf 34 de cuatro canales a una velocidad de inscripción de 250 mm/seg. Para obtener los registros de los potenciales correspondientes al haz de His se ha utilizado además un amplificador modelo EMT 12 de ELMA-SCHOANER situándolo entre el catéter-electrodo empleado para tal fin y el polígrafo. Una vez comprobada la calidad de los registros y tras verificar la existencia de un umbral bajo de estimulación auricular (inferior a 5 voltios) se ha procedido a cubrir el tórax del animal para evitar pérdidas hidrocalóricas, controlando además

periódicamente la temperatura rectal y situando, en los casos necesarios, un foco calórico cercano al animal para evitar las variaciones térmicas.

A continuación se ha iniciado el estudio electrofisiológico. Los estímulos eléctricos utilizados para provocar la despolarización auricular han sido impulsos rectangulares de 2 milisegundos de duración y voltage doble del umbral de estimulación obtenido en cada caso. El protocolo de estimulación ha incluido en primer lugar la aplicación del test del extraestímulo auricular (Narula, 1975; García Civera, 1977; Josephson y Seides, 1979) consistente en la emisión de una sucesión de estímulos auriculares de 10 impulsos (tren base) a una frecuencia ligeramente superior a la sinusal espontánea, dejando entre cada dos trenes una pausa libre de estimulación de varios segundos; durante esta pausa y con intervalos progresivamente menores se va acoplado al último de los estímulos de cada tren un extraestímulo auricular partiendo de los máximos intervalos posibles (menores que el tiempo de aparición de una despolarización sinusal espontánea) hasta llegar a aquellos intervalos de acoplamiento en los que ya no se provoca la despolarización auricular. Posteriormente se ha procedido del siguiente modo: 1) Emisión de una serie de 75 extraestímulos acoplados cada uno de ellos al tren base con un intervalo fijo 20 milisegundos superior al periodo refractario efectivo del nodo aurículoventricular (PRENAV) o al periodo refractario

funcional de la aurícula (PRFA) en su defecto; ésta última situación ha sido la predominante, aceptándose la limitación en cuanto a la precocidad del extraestímulo como inherente al modelo experimental utilizado; II) Emisión de 4 series de 25 extraestímulos con intervalo de acoplamiento fijo y superior al PRENAV o PRFA en su defecto en 40, 60, 100 y 200 milisegundos. Tras propranolol o atropina y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (según pauta explicada anteriormente) se ha repetido la parte I del protocolo.

2- GRUPO DE PACIENTES

Previa autorización del paciente, los estudios se han realizado sin sedación y en el estado postabsortivo. Cualquier medicación cardioactiva fue retirada previamente al estudio por un tiempo de al menos cinco vidas medias. Tras lavar, rasurar y desinfectar la zona de punción se han utilizado como vías de acceso la vena femoral derecha y la vena subclavia derecha. A través de la vía femoral se ha introducido un catéter-electrodo bipolar hasta ubicarlo, bajo control fluoroscópico, en la cavidad ventricular derecha y retirarlo lentamente a continuación hacia la aurícula hasta colocarlo en la unión aurículoventricular en aquella posición donde se obtenían registros adecuados de los potenciales del haz de His. Estos potenciales se han identificado según los criterios habituales referidos anteriormente. A través

de la vena subclavia derecha se ha introducido un catéter-electrodo hexapolar hasta el ápex del ventrículo derecho, utilizando su par de electrodos bipolares proximales uno para estimulación (aurícula derecha alta) y otro para registro (aurícula derecha baja). La estimulación cardíaca se ha realizado mediante un estimulador Medtronic 5325 a una intensidad del estímulo doble del umbral. Los electrogramas endocavitarios se han filtrado entre 50 y 500 Hz y fueron registrados junto con varias derivaciones del ECG de superficie en un polígrafo Mingograf de 8 canales. Los registros se han efectuado a un velocidad de inscripción de 100 mm/seg.

El protocolo de estimulación ha consistido en primer lugar en la estimulación auricular a frecuencias crecientes y en la aplicación del test del extraestímulo auricular. La estimulación auricular a frecuencias crecientes se ha efectuado aplicando trenes de estímulos a la frecuencia deseada con una duración de cada tren de 60 segundos dejando entre dos trenes sucesivos una pausa de 60 segundos; la frecuencia de estimulación se ha ido aumentando en unas 10 pulsaciones por minuto en cada tren sucesivo partiendo de una frecuencia ligeramente superior a la sinusal espontánea y teniendo como límite superior aquella que provoca síntomas intolerables al paciente o frecuencias de 230/minuto. El test del extraestímulo auricular se ha realizado según la metodología explicada anteriormente

y se ha considerado criterio de doble vía nodal cuando se ha producido un incremento en el tiempo de conducción nodal del extraestímulo de al menos 50 milisegundos ante pequeños acortamientos del acoplamiento del auriculograma (Josephson y Seides, 1979); se ha observado una doble vía nodal en 6 casos. A continuación se ha emitido una serie de 75 extraestímulos con intervalo de acoplamiento fijo y superior al PRENAV o PRFA en su defecto (solo en dos casos) en 20 milisegundos; en los casos de doble vía nodal se ha utilizado un intervalo de acoplamiento 20 milisegundos superior al período refractario efectivo de la vía rápida. El protocolo se ha repetido tras bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (a dosis ya reseñadas) en 7 casos, 3 de los cuales cumplían criterios de doble vía nodal en situación control.

III- OBTENCION DE DATOS

Tanto en los animales de experimentación como en los pacientes se han efectuado las siguientes mediciones (Narula, 1975; García Civera, 1977; Josephson y Seides, 1979), realizadas todas ellas en cualquier situación estudiada (control, propranolol o atropina, bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo):

- INTERVALO R-R basal o intervalo entre dos

complejos QRS sucesivos en el momento de iniciar el estudio antes de efectuar el protocolo de estimulación.

- INTERVALO A-H basal o intervalo entre el auriculograma registrado en la derivación del hisiograma y el inicio de la despolarización del haz de His, obtenido previamente al comienzo del protocolo de estimulación.

- INTERVALO H-V basal entre el inicio de la deflexión del haz de His y el inicio de la deflexión inmediata correspondiente a la despolarización ventricular en cualquiera de las derivaciones registradas, previamente al comienzo del protocolo de estimulación.

- INTERVALO S1-S2 o intervalo entre el último estímulo del tren base de estimulación y el extraestímulo, tanto en el test del extraestímulo auricular como en las series de extraestímulos con intervalo de acoplamiento fijo.

- INTERVALO A1-A2 o intervalo entre el auriculograma correspondiente al último estímulo del tren base y el auriculograma del extraestímulo medidos en la derivación del hisiograma("entrada nodal"), tanto en el test del extraestímulo auricular como en las series de extraestímulos con intervalo de acoplamiento fijo.

- INTERVALO A2-H2 o intervalo entre el auriculograma de la derivación hisiana y la deflexión del haz de His correspondiente al extraestímulo

("salida nodal"), tanto en el test del extraestímulo auricular como en las series de extraestímulos con intervalo de acoplamiento fijo.

- INTERVALO H2-V2 o intervalo entre la deflexión del haz de His y el inicio de la despolarización del extraestímulo, en las series de extraestímulos con intervalos de acoplamiento fijo

- PW (PUNTO DE WENCKEBACK) o punto de aparición de los ciclos de Wenckebach que corresponde al mayor ciclo de estimulación auricular en que aparece el fenómeno de Wenckebach durante la estimulación auricular a frecuencias crecientes.

- PRENAV (PERIODO REFRACTARIO EFECTIVO DEL NODO AURICULOVENTRICULAR) o mayor intervalo A1A2 que no se conduce a través del nodo auriculoventricular.

- PRFNAV (PERIODO REFRACTARIO FUNCIONAL DEL NODO AURICULOVENTRICULAR) o intervalo mínimo entre el hisiograma correspondiente al último de los latidos del tren base y el hisiograma correspondiente al extraestímulo.

- PREA (PERIODO REFRACTARIO EFECTIVO DE LA AURICULA) o mayor intervalo entre el último estímulo del tren base y el extraestímulo que no llega a despolarizar las aurículas.

- PRFA (PERIODO REFRACTARIO FUNCIONAL DE LA AURICULA) o mínimo intervalo entre el auriculograma del último latido del tren base y el auriculograma del extraestímulo que conduce a través del nodo

aurículoventricular.

IV- ANALISIS MATEMATICO

1- DISPERSION "REAL" DE LOS TIEMPOS DE CONDUCCION NODAL

En cada serie de extraestímulos se han calculado, utilizando los métodos estadísticos habituales en Biología y Medicina (Snedecor, 1964; Haber y Runyon, 1973; Wonnacot y Wonnacot, 1979), la media, desviación típica (D) y rango (R) de los intervalos S1S2, A1A2 y A2H2. Mediante el test de la "t" de Student se ha rechazado o aceptado la hipótesis nula según la cual no existían diferencias entre los promedios de las desviaciones típica y los rangos de los intervalos S1S2 (error del método), A1A2 (dispersión de los tiempos de entrada nodal), y A2H2 (dispersión de los tiempos de salida).

2- DISPERSION "TEORICA" DE LOS TIEMPOS DE CONDUCCION NODAL.

Con el objeto de evaluar la dispersión teórica esperada de los tiempos de conducción A2H2 explicable por la dispersión existente en los tiempos de entrada A1A2, se han efectuado los siguientes cálculos en cada serie de extraestímulos:

a) Cuantificación de la conducción nodal a partir del test del extraestímulo auricular aplicando

el modelo matemático exponencial (Heethar, 1973; Teague, 1977; López Merino, 1978) :

$$A2H2 = A \cdot e^{-B(A1A2)} + A0H0$$

ajustado a los datos reales por el procedimiento de los mínimos cuadrados, en donde A y B son dos constantes características de cada caso y A0H0 el mínimo tiempo de conducción nodal.

b) Determinación de una constante de dispersión teórica (Ct) mediante la pendiente de la curva de función nodal en los puntos correspondientes a cada uno de los intervalos de acoplamiento A1A2 de cada serie de extraestímulos (figura 1 parte superior). Dicha constante es matemáticamente la derivada de A2H2 con respecto a A1A2:

$$Ct = d(A2H2)/d(A1A2) = -A \cdot B \cdot e^{-B(A1A2)}$$

A partir de esta constante se ha calculado la dispersión teórica esperada en los tiempos de conducción nodal (Aht), resultado de multiplicar la dispersión de los tiempos de entrada nodal, rango de A1A2 (R A1A2), por Ct (figura 1 parte inferior derecha):

$$Aht = R(A1A2) \cdot Ct$$

Aht se ha comparado con R A2H2 (figura 1 parte inferior izquierda) y la significación estadística de sus diferencias se ha evaluado mediante el test de la "t" de Student.

3- DISPERSION DE LOS TIEMPOS DE CONDUCCION NODAL RELACIONADA CON EL NUMERO DEL EXTRAESTIMULO EMITIDO.

Con el objeto de analizar la posible contribución del tiempo transcurrido en la emisión de cada serie de extraestímulos a la dispersión en los tiempos de conducción nodal, se ha calculado por el método de mínimos cuadrados la recta de regresión de los intervalos A2H2 con respecto al número del extraestímulo (desde el 1 al 75 o desde el 1 al 25 según series), y se ha evaluado la diferencia A2H2 correspondiente (dAH) entre el primero y el último extraestímulo a partir de la ecuación de la recta:

$AH = a \cdot n + b$ siendo n el número del extraestímulo

$dAH = AH(75) - AH(1)$ o $dAH = AH(25) - AH(1)$
siendo AH(75) el valor A2H2 para n=75, AH(25) el valor A2H2 para n=25, AH(1) el valor A2H2 para n=1

Como a lo largo de la serie pueden existir variaciones en los intervalos A1A2 que a su vez condicionen variaciones en los tiempos de conducción nodal, se ha calculado la recta de regresión entre los intervalos A1A2 y el número del extraestímulo. Siguiendo el método anteriormente referido se ha evaluado la diferencia A1A2 entre el primero y último extraestímulo (dAA):

$AA = a \cdot n + b$ siendo n el número del extraestímulo

$$dAA=AA(75)-AA(1) \quad \text{o} \quad dAA=AA(25)-AA(1)$$

dAA se ha multiplicado por la constante de dispersión teórica (Ct) para calcular la variación de los tiempos de conducción nodal correspondiente (AHa):

$$AHa=dAA.Ct$$

La diferencia entre dAH y AHa refleja la verdadera dispersión de los tiempos de conducción nodal relacionada con el número del extraestímulo (AHn):

$$AHn=dAH-AHa$$

En el análisis de la regresión lineal entre dos variables se ha calculado el coeficiente de correlación "r" de Pearson, aplicando la prueba de significación estadística a este coeficiente para rechazar o aceptar la hipótesis nula según la cual "r" no es significativamente distinto de 0; cuando tras el cálculo de la "t" el valor de la probabilidad "p" correspondiente ha sido menor que 0.05 se ha rechazado esa hipótesis. En los casos que existía un AHn significativo se han observado dos tipos de respuesta: positiva (prolongación de los tiempos AH al aumentar el número del extraestímulo; ha sido la respuesta predominante) o negativa (acortamiento de los tiempos AH al aumentar el número del extraestímulo). Para comparar las diferencias entre R (A2H2) y AHn se ha efectuado el test de la "t" de Student tomando los valores absolutos de AHn.

4- EFECTO DEL INTERVALO DE ACOPLAMIENTO DEL EXTRAESTIMULO

Con el objeto de evaluar la influencia del intervalo de acoplamiento se han comparado $R(A2H2)$ y AHn entre las distintas series de extraestímulos mediante el test de la "t" de Student. Cuando se ha comparado la serie de intervalo de acoplamiento $PRENAV+20$ milisegundos se han utilizado los primeros 25 extraestímulos para que todas las series tuvieran el mismo número de extraestímulos. Se han emitido 75 extraestímulos en la primera serie con el fin de estudiar la distribución de los tiempos de conducción (apartado 6 a continuación) con mayor número de impulsos.

5- EFECTOS DEL PROPRANOLOL, ATROPINA Y BLOQUEO FARMACOLOGICO DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO.

Con el objeto de evaluar los efectos farmacológicos sobre la dispersión en los tiempos de conducción se han efectuado los siguientes cálculos en las cuatro situaciones estudiadas (control, propranolol, atropina y bloqueo autonómico) en la serie de intervalo de acoplamiento $PRENAV+20$ milisegundos:

a) Dispersión propia del método ($R S1S2$), dispersión de entrada ($R A1A2$) y de salida ($R A2H2$) nodales.

Los tres parámetros se han comparado entre sí mediante el test de la "t" de Student.

b) Dispersión real de los tiempos de conducción nodal (R A2H2).

R A2H2 se ha comparado entre las distintas situaciones estudiadas; para ello se ha considerado R A2H2 en situación control como el 100% de dispersión y se ha expresado R A2H2 tras propranolol, atropina o bloqueo autonómico como porcentaje de la dispersión en situación control.

c) Dispersión teórica (Aht).

Se han comparado R A2H2 y Aht en todas las situaciones estudiadas.

d) Dispersión relacionada con el número del extraestímulo (AHn).

Se han comparado R A2H2 y AHn, y AHn entre sí en todas las situaciones estudiadas.

6- DISTRIBUCION DE LOS TIEMPOS DE CONDUCCION NODAL

Con el objeto de evaluar la distribución de los tiempos de conducción nodal de los 75 extraestímulos de la serie de intervalo de acoplamiento PRENAV+20 milisegundos, se han realizado los siguientes cálculos en todas las situaciones estudiadas (control, propranolol, atropina y bloqueo autonómico):

a) Test de normalidad chi cuadrado

Se ha efectuado el test de normalidad chi cuadrado y se ha aplicado la prueba de significación

estadística a este coeficiente para rechazar o aceptar la hipótesis según la cual la distribución de los 75 tiempos A2H2 medidos en cada caso se ajustaba una distribución normal; cuando la probabilidad (p) correspondiente ha sido menor que 0.05 se ha rechazado esa hipótesis.

b) Kurtosis y Skewness

Con el fin de evaluar las características de la distribución y desviaciones de la normalidad se han calculado los coeficientes de kurtosis (K) y skewness (S). Cuando K se ha alejado del valor 3 o S se ha alejado del valor 0 se ha considerado una indicación de kurtosis o skewness respectivamente (Pearson y Hatley, 1976); si la desviación era superior al 5% se han considerado s respectivamente (Pearson y Hatley,); si la desviación era superior al 5% se han considerado kurtosis o skewness significativos.

c) Estudio de dos o más distribuciones superpuestas

Con el objeto de estudiar la posibilidad de dos o más distribuciones superpuestas, y en su caso separarlas, se ha aplicado el método gráfico propuesto por Harris (Harris, 1968). Para ello, se ha representado gráficamente la distribución situando en ordenadas el límite superior de cada intervalo de clase correspondiente a los tiempos A2H2 y en abscisas el tanto por ciento de frecuencia acumulativa; en esta

representación si la distribución era normal la gráfica se ajustaba a una recta (Sokal y Rohlf, 1984); si habían dos o más distribuciones se podía ajustar una recta para cada distribución. El ajuste de una recta a una distribución se ha efectuado subjetivamente y se ha considerado como media de cada distribución al valor A_{2H2} correspondiente al 50% de frecuencia acumulativa según la recta de la distribución. De esta forma se ha calculado la media de los tiempos de conducción de las vías rápida y lenta en los casos de doble vía nodal, y en los casos de vía única y dos poblaciones de impulsos se ha calculado la media de los tiempos de conducción de ambas poblaciones (figura 2).

7- RELACION ENTRE DISPERSION DE LOS TIEMPOS DE CONDUCCION Y PARAMETROS ELECTROFISIOLOGICOS NODALES

Se ha efectuado el test de regresión lineal y calculado el coeficiente de correlación "r" de Pearson entre $R_{A_{2H2}}$ y las siguientes variables en el grupo de pacientes: edad del enfermo, AH basal, PW, PRENAV y PRFNAV. Para considerar la correlación significativa se han seguido los criterios anteriormente expuestos.

8- COMPARACION DE LA DISPERSION DE LOS TIEMPOS DE CONDUCCION ENTRE EL PERRO Y EL HOMBRE

Se ha comparado la dispersión de los tiempos de conducción nodal mediante el test de la "t" de Student entre $R_{A_{2H2}}$ del grupo de animales de experimentación y $R_{A_{2H2}}$ del grupo de pacientes que no cumplieran criterios

de doble vía nodal en el test del extraestímulo auricular.

9- COMPARACION DE LA DISPERSION DE LOS TIEMPOS DE CONDUCCION ENTRE VIA UNICA Y DOBLE VIA NODAL.

Se han comparado, mediante la "t" de Student, los valores de R A2H2 en pacientes con vía única y R A2H2 en pacientes con doble vía nodal. También se han comparada la media de los tiempos de conducción de la vía rápida y lenta, en los pacientes con doble vía, con la media de los tiempos de conducción de las supuestas vías rápida y lenta de los pacientes con vía única y dos poblaciones de impulsos, así como las diferencias entre ambas medias.

RESULTADOS

I-GRUPO DE ANIMALES DE EXPERIMENTACION

A) HOMOGENEIDAD DE RESPUESTA EN LAS PROXIMIDADES DEL PRENAV (SERIE DE EXTRAESTIMULOS CON INTERVALO DE ACOPLAMIENTO PRENAV+20 MILISEGUNDOS)

1- Dispersión real de los tiempos de conducción nodal (R A2H2).

En la tabla 1 se exponen la dispersión propia del método, cuantificada mediante R y D del intervalo S1S2, y las dispersiones de entrada (R y D de A1A2) y de salida (R y D de A2H2) nodales de los 75 extraestímulos emitidos en los 12 animales estudiados. Se observa que no existen diferencias significativas entre R y D de S1S2 y R y D de A1A2, en tanto que la dispersión de los tiempos de salida nodal es significativamente superior a la dispersión de los tiempos de entrada ($p < 0.001$) (figura 3). Dado que las variaciones son similares con R y con D, utilizaremos R como parámetro de dispersión considerando R A2H2 como la dispersión real de los tiempos de conducción nodal.

2- Dispersión teórica de los tiempos de conducción nodal (Aht).

En la tabla 2 se muestran los valores de R A2H2 y Aht en los 12 casos; la dispersión real es superior a la teórica siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

3- Dispersión relacionada con el número del extraestímulo (AHn)

En la tabla 3 se exponen los valores de AHn y R A2H2 en los 12 animales de experimentación. AHn es significativa en 9 casos: en 7 de ellos son signo positivo (alargamiento de los tiempos A2H2 al progresar el número de extraestímulos, figura 4) y en 2 con signo negativo (acortamiento de los tiempos A2H2 al progresar el número del extraestímulo, figura 5). AHn es inferior a R A2H2 siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

B) EFECTOS DEL INTERVALO DE ACOPLAMIENTO DEL EXTRAESTIMULO

1- Dispersión real

En la tabla 4 se representan los promedios de R A1A2 y R A2H2 en todas las series de extraestímulos (en la serie PRENAV+20 milisegundos solo se han considerado los primeros 25 extraestímulos), observándose que la dispersión de los tiempos de salida nodal es significativamente superior a la de los tiempos de entrada en todas las series salvo la de intervalo de acoplamiento más largo (PRENAV+200 milisegundos) donde no se observan diferencias significativas (figura 6). R A2H2 disminuye al alargarse el intervalo de acoplamiento (figura 7): R A2H2(PRENAV+20) es superior a R-A2H2(PRENAV+60), $p < 0.05$, a R A2H2(PRENAV+100), $p < 0.05$ y a R

A2H2(PRENAV+200), $p < 0.01$; R A2H2(PRENAV+40) es superior a R A2H2(PRENAV+60), R A2H2(PRENAV+100) y a R A2H2(PRENAV+200), $p < 0.05$; no existen diferencias significativas entre R A2H2(PRENAV+60), R A2H2(PRENAV+100) Y R A2H2(PRENAV+200) aunque la dispersión disminuye progresivamente.

2- Dispersión teórica

En la tabla 5 se exponen los valores promedios de Aht y R A2H2 en todas las series. Aht disminuye conforme se prolonga el intervalo de acoplamiento, siendo las diferencias significativas entre cada intervalo ($p < 0.05$). En todas las series R A2H2 es significativamente superior a Aht (Tabla 5, figura 8).

3- Dispersión relacionada con el número del extraestímulo.

En la tabla 6 se muestran los valores promedios de AHn y R A2H2 en las distintas series de extraestímulos. AHn en PRENAV+20 es superior a AHn en las restantes series (figura 9), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). En la serie PRENAV+200 no hay ningún caso con AHn significativo. R A2H2 es superior a AHn en todos los intervalos de acoplamiento (Figura 9).

C) EFECTOS DEL PROPRANOLOL, ATROPINA Y BLOQUEO AUTONÓMICO

1- Dispersión real

En la tabla 7 se exponen los valores promedios de R S1S2, R A1A2 y R A2H2 en situación control, propranolol, atropina y bloqueo autonómico. Se observa que no existen diferencias significativas entre R S1S2 y R A1A2, y que en todos los casos y situaciones R A2H2 es superior a R A1A2. La dispersión tras propranolol es significativamente superior a control ($p < 0.05$), atropina ($p < 0.01$) y bloqueo autonómico ($p < 0.05$); no existen diferencias significativas entre control y bloqueo autonómico, atropina y control y atropina y bloqueo autonómico, aunque la dispersión disminuye tras atropina (tabla 8, figura 10).

2- Dispersión teórica

En la tabla 9 se reseñan los promedios de R A2H2 y AHt en situación control, propranolol, atropina y bloqueo autonómico. La dispersión real es superior a la teórica en todos los casos y situaciones, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) (tabla 9).

3- Dispersión relacionada con el número del extraestímulo.

En la tabla 10 se representan los valores de AHn en las distintas situaciones. La administración de atropina disminuye los valores de AHn en dos casos y anula en otros dos (en los dos restantes no había AHn significativa). AHn disminuye tras atropina ($p < 0.1$). En todos los casos y situaciones R A2H2 es superior a AHn

(tabla 11).

D) DISTRIBUCION DE LOS TIEMPOS DE CONDUCCION NODAL

a) Grupo de perros tratados con propranolol

Este grupo está constituido por los seis primeros animales de experimentación que han sido estudiados en situación control, propranolol y bloqueo autonómico. Se han denominado 1P, 2P, 3P, 4P, 5P y 6P.

1- Normalidad

En la tabla 12 se representan las características de la distribución (normal o no normal) de los tiempos de conducción nodal de los 75 extraestímulos emitidos con intervalo de acoplamiento PRENAV+20 milisegundos. En control la distribución es no normal en el caso 6P (figura 11 parte superior); tras propranolol sigue siendo no normal el caso 6P (figura 11 parte media) y se hace no normal el caso 4P (figura 12 parte media) tras bloqueo autonómico se normaliza de nuevo el caso 4P (figura 12 parte inferior) en tanto que el caso 6P permanece no normal (figura 11 parte inferior). Los casos 1P, 2P, 3P y 5P son normales en todas las situaciones.

2- Kurtosis y Skwness

En la tabla 13 se exponen los casos que

presentan kurtosis o skewness significativos. En control se observa K y SK en el caso 6P; tras propranolol presenta K y SK el caso 6P y 3P, K el caso 2P y SK el caso 4P; tras bloqueo autonómico se observa K y SK en 3P, K en 6P y SK en 5P. En la figura 13 se representa dos casos con kurtosis significativa (platikurtosis y leptokurtosis) y en la figura 14 dos casos con Skewness (positivo y negativo).

3- Poblaciones

En situación control no se observan varias poblaciones de impulsos en ningún caso (figura 15). Tras propranolol aparecen en el caso 4P dos poblaciones (figura 16) una inferior con el 85% de los impulsos y otra pequeña en el extremo superior con un 15% de impulsos y separada de las dos anteriores por un intervalo de 14 milisegundos en el que se observan algunos impulsos. Tras bloqueo autonómico no se detectan varias poblaciones en ningún caso (figura 17).

4- Impulsos aislados separados de la población central.

En situación control se han observado impulsos aislados en todos los casos menos uno (3P); tras propranolol en los seis casos y tras bloqueo autonómico en 1P, 2P y 3P. En la figura 18 se representa un caso de impulsos aislados.

b) Grupo de perros tratados con Atropina

Este grupo está constituido por los seis animales de experimentación restantes que han sido estudiados en situación control, atropina y bloqueo autonómico. Se han denominado 7A, 8A, 9A, 10A, 11A y 12A.

1- Normalidad

En la tabla 14 se exponen las características de la distribución de los tiempos de conducción nodal de los impulsos en los seis casos. En control se observa una distribución no normal en los casos 7A, 9A, 10A y 11A (figura 19 parte superior. Tras atropina la distribución se normaliza en todos los casos (figura 19 parte media). Tras bloqueo autonómico siguen siendo normales todos los casos (figura 19 parte inferior) salvo el 7A que se hace de nuevo no normal.

2- Kurtosis y Skewness

En la tabla 15 se representan la kurtosis y skewness en los seis casos. En control el caso 7A presenta SK y el 10A K y SK. Tras atropina el caso 9A tiene SK y tras bloqueo autonómico 9A presenta K y 11A SK.

3- Poblaciones

En situación control se observa en el caso 12A (figura 20) una pequeña población en el extremo

inferior con el 10% de los impulsos siendo el 90% restante la población central. Tras atropina y bloqueo autonómico no se observan varias poblaciones en ningún caso (figuras 21 y 22).

4- Impulsos aislados

En situación control aparecen impulsos aislados en el caso 10A. Tras Atropina se observan dos impulsos aislados en 11A, mientras que tras bloqueo autonómico no aparecen en ningún caso.

II- GRUPO DE PACIENTES

A) CURVA DE FUNCION NODAL CONTINUA

1- Dispersión real

En la tabla 16 se expresan los rangos de los intervalos S1S1, A1A2 y A2H2 en los 17 pacientes estudiados; se observa que la dispersión de los tiempos de salida nodal es superior ($p < 0.05$) a la de los tiempos de entrada, no existiendo diferencias significativas entre ésta última y la dispersión propia del método (R S1S2). La dispersión real de los tiempos de conducción nodal es superior en el grupo de humanos (44 ± 23.2) respecto al grupo de animales de experimentación (12.4 ± 5.3) ($p < 0.00005$) (figura 23).

2- Dispersión teórica

En la tabla 17 se exponen los valores de R A2H2

y AHt observándose que R A2H2 es superior a AHt en todos los casos, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

3- Dispersión relacionada con el número del extraestímulo.

En la tabla 17 se reflejan los valores de R A2H2 y AHn en los 17 pacientes. AHn es significativa en 9 casos (53%), 8 de ellos con signo positivo y 1 con signo negativo. R A2H2 es superior a AHn en todos los casos alcanzando una significación estadística de $p < 0.05$.

4- Correlación de la dispersión real con la edad del paciente y parámetros electrofisiológicos nodales.

En la tabla 18 se exponen la "r" de Pearson y su significación estadística de la regresión lineal entre R A2H2 y las siguientes variables: edad del enfermo, AH basal, PW, PRENAV, y PRFNAV. Se observa que existe una correlación significativa en R A2H2 y PW (figura 24), PRFNAV (figura 25) y PRENAV (figura 26).

5- Distribución de los tiempos de conducción nodal

a) Normalidad

La distribución de los tiempos de conducción nodal es no normal en 4 de los 17 pacientes estudiados (23%): casos 3 (figura 27), 7 (figura 28), 8 (figura

29) y 12 (figura 30).

b) Kurtosis y Skewness

Se observa kurtosis significativa en 3 casos (3, 10 y 12) y skewness significativo en 4 casos (3, 10, 12 y 17).

c) Poblaciones

Se observan dos poblaciones de impulsos en cinco pacientes: caso 3 (una con el 10% y otra con el 90% de impulsos, figura 31), caso 7 (una con el 30% y otra con el 70% de extraestímulos, figura 32), caso 8 (una con el 70% y otra con el 30% de extraestímulos, figura 33), caso 9 (una con el 85% y otra con el 15%, figura 34) y caso 14 (una con el 10% y otra con el 90% de impulsos separadas por un intervalo de 5 milisegundos, figura 35).

d) Latidos aislados separados de la población principal.

Se observan latidos aislados separados de la población principal en cuatro casos: 7 (figura 32), 12, 14 (figura 35) y 17.

B) DOBLE VIA NODAL

1- Dispersión real

En la tabla 19 se exponen los valores de $R A2H2$ en los 6 pacientes con doble vía nodal. La dispersión real en estos casos (187 ± 113) es superior a la de los

pacientes con vía única (44 ± 23.2) ($p < 0.00005$) (figura 36).

2- Distribución de los tiempos de conducción nodal

a) Normalidad

La distribución es no normal en los 6 casos (figuras 37 a 42)

b) Kurtosis y Skewness

Presentan kurtosis significativa dos pacientes (casos 19 y 21) y otros dos skewness significativo (21 y 23).

c) Poblaciones

Se distinguen dos o más poblaciones en 5 de los 6 pacientes. En el caso 18 (figura 43) existe una población con el 25% de los impulsos y otra con el 75% separadas por un intervalo de 20 milisegundos sin impulsos. En el caso 19 (figura 44) se observan dos poblaciones del 40% y 60% respectivamente con un intervalo de separación de 190 milisegundos. En el caso 20 (figura 45) se observan tres poblaciones: 10% de extraestímulos, 60% de extraestímulos (45 milisegundos separada de la anterior) y 30% (separada por un intervalo de 15 milisegundos de la anterior). En el caso 21 (figura 46) también se observan tres poblaciones: 40%, 50% (con 20 milisegundos de separación) y 10% (con 5 milisegundos de separación).

Finalmente, en el caso 23 (figura 47) se detectan tres poblaciones: 80%, 15% (con 50 milisegundos de separación) y 5% (separada por 5 milisegundos).

d) Latidos aislados

Se observan latidos aislados de la población principal en el caso 22 .

e) Tiempos de conducción en las vías rápida y lenta.

En la tabla 20 se exponen la media de los tiempos de conducción de los 75 impulsos a través de las vías rápida y lenta de los 5 pacientes con doble vía nodal y dos poblaciones de estímulos, y la media de los tiempos de conducción de las supuestas vías rápida y lenta de los 5 pacientes con curva de función nodal continua y dos poblaciones de impulsos; también se indican la diferencia entre la media de ambas vías. Se observa que la conducción a través de la vía rápida es bastante similar en los casos de curva de conducción continua y doble vía, mientras que los tiempos de conducción a través de la vía lenta ($p < 0.1$) y sobre todo la diferencia entre los tiempos de conducción de ambas vías ($p < 0.07$) son superiores en los casos de doble vía nodal (figura 48).

C) BLOQUEO AUTONÓMICO

El bloqueo autonómico se ha efectuado en 7 casos: 4 de ellos presentaban una vía única nodal (casos 10, 12, 16 y 17) y 3 doble vía (casos 21, 22 y 23).

1- Dispersión real

En la tabla 21 se representan los valores de R_{A1A2} y R_{A2H2} tras bloqueo autonómico, y de R_{A2H2} en situación control en los 7 casos que se ha efectuado bloqueo autonómico. Se observa que tras bloqueo autonómico se mantiene la dispersión de los tiempos de salida nodal superior a la de los de entrada ($p < 0.05$). Al comparar R_{A2H2} control y tras bloqueo autonómico se constata que en esta última situación la dispersión disminuye en todos los casos menos en uno, alcanzando una significación estadística de $p < 0.1$.

2- Distribución de los tiempos de conducción

a) Normalidad

En la tabla 22 se refleja las características de la distribución de los tiempos $A2H2$ (en cuanto a normalidad y no normalidad) en situación control y tras bloqueo autonómico. Los casos 10, 16 y 17 que eran normales en control lo siguen siendo tras bloqueo autonómico. De los 4 casos que eran no normales en situación control (12, 21, 22 y 23) tras bloqueo

autonómico dos siguen no normales (casos 12 y 23; figuras 49 y 50) y dos se normalizan (casos 21 y 22 ambos dobles vías en control; figuras 51 y 52).

b) Kurtosis y Skewness

En la tabla 23 se exponen la significación de la kurtosis y skewness en control y tras bloqueo autonómico. Se observa que la kurtosis y/o skewness pierden su significación tras bloqueo autonómico en 3 casos (10, 12 y 23).

c) Poblaciones

En los tres casos con doble vía nodal (21, 22 y 23), tras bloqueo autonómico se desplazan los tiempos de conducción hacia la vía rápida anulando en los casos 21 y 23 las poblaciones que se presentaban en situación control (figuras 53, 54, 55 y 56). En el caso 12 se mantiene la misma población central tras bloqueo autonómico pero la dispersión provocada en situación control por latidos aislados con conducción más rápida (A2H2 más cortos) se traslada a latidos aislados con conducción más lenta (A2H2 más largos) (figuras 57 y 58). En los 3 casos restantes (10, 16 y 17) existe una población única en control y tras bloqueo autonómico.

DISCUSSION

I- INHOMOGENEIDAD DE RESPUESTA DEL NODO AURICULOVENTRICULAR.

Por sus características anatómicas y funcionales el nodo auriculoventricular es una estructura heterogénea. En los estudios electrofisiológicos convencionales, en los que el nodo actúa como una caja negra con unas señales de entrada (intervalo A1A2) y de salida (intervalo A2H2), la heterogeneidad de la conducción se manifiesta claramente en los casos de doble vía nodal observándose, al efectuar el test del extraestímulo auricular, un alargamiento en los tiempos A2H2 superior a 40 milisegundos ante pequeños acortamientos de los tiempos A1A2 (Josephson y Seides, 1979). Cuando no existe una doble vía la curva de conducción nodal es continua y ajustable a un modelo matemático exponencial (Teague, 1976; López Merino 1978) o hiperbólico (López Merino, 1981); mediante las ecuaciones correspondientes a estos modelos se puede predecir el tiempo de conducción de un impulso auricular con un intervalo de acoplamiento conocido. Sin embargo probablemente la conducción nodal no se comporte de una forma tan homogénea. El test del extraestímulo auricular tan sólo explora un único impulso de entrada nodal a diferentes intervalos de acoplamiento y quizá ante impulsos repetidos con un mismo intervalo de acoplamiento los tiempos de conducción nodal resultantes presenten una

dispersión de valores. Con este fin se han emitido estímulos auriculares estables en tiempo y dirección y se ha evaluado la dispersión de los tiempos de conducción nodal. Para que la evaluación sea correcta hay que valorar previamente el homogeneidad del método (dispersión del intervalo S1S2) y de los impulsos de entrada nodal (dispersión de los tiempos A1A2).

1- Homogeneidad del método

El método consta de tres sistemas (estimulador, registro y medida) que pueden constituirse en tres posibles fuentes de error. El estimulador se ha programado para que emita extraestímulos con un intervalo de acoplamiento fijo a un tren base de estimulación; las pequeñas variaciones que pudiera presentar en el intervalo de acoplamiento de los impulsos son inherentes al aparato e inevitables. Como sistema de estimulación se ha utilizado un polígrafo Mingograph de inscripción de tinta a chorro y para minimizar posibles errores se han empleado velocidades de registro elevadas (250 mm/segundo en el grupo de animales de experimentación y 100 mm/segundo en el grupo de pacientes). Las medidas se han efectuado en un computador HP-9845B provisto de tableta digitalizadora que ofrece una exactitud de medida equiparable al método manual (Ruiz, 1985).

La dispersión del método se ha evaluado mediante el rango de los intervalos S1S2 y se observa que es superior en el grupo de pacientes ($11,3 \pm 4$

milisegundos) que en el de animales de experimentación ($6,9 \pm 2$ milisegundos), diferencia probablemente condicionada por el estimulador o por la distinta velocidad de registro utilizada.

2- Homogeneidad de los impulsos de entrada nodal

Los impulsos de entrada nodal deben ser uniformes tanto en dirección (punto de estimulación auricular) como en tiempo (intervalo de acoplamiento del auriculograma).

a) Homogeneidad de dirección del impulso auricular.

Los cambios en la ubicación del punto de estimulación auricular provocan variaciones en los tiempos de conducción nodal (Batsford, 1974; Amat y León, 1975). En el corazón aislado de conejo se ha demostrado la existencia de una doble entrada nodal (Janse, 1976), anterior (septo interauricular) y posterior (crista terminalis); la relativa contribución de una u otra entrada, en caso de diferentes localizaciones de estimulación auricular, conllevaría diferentes tiempos de conducción (Mazgalev, 1984) a pesar de un intervalo de acoplamiento constante del impulso.

En el grupo de animales de experimentación los electrodos utilizados para estimulación se han fijado

al epicardio auricular tras toracotomía de manera que el punto de estimulación y la llegada del frente de onda al nodo aurículoventricular son constantes. En el grupo de pacientes la estimulación se ha realizado en la aurícula derecha alta mediante un cateter-electrodo endocavitario bajo control fluoroscópico. La estabilidad de un cateter endocavitario es menor que la de un electrodo fijo en el epicardio; sin embargo no es de esperar que pequeños desplazamientos del catéter originen cambios sustanciales en la dirección del impulso de entrada nodal. Amat y León (Amat y León, 1975) no han encontrado diferencias significativas en los tiempos de conducción nodal de estímulos procedentes de la aurícula derecha alta y baja.

b) Homogeneidad de los tiempos de entrada nodal.

Tanto en el grupo experimental como en el humano se ha cuantificado la dispersión de los tiempos de entrada nodal mediante el rango de los intervalos A1A2; en ambos grupos la dispersión de los tiempos A1A2 es equiparable al error del método y por consiguiente se ha considerado inevitable. La existencia de esta variabilidad de entrada genera por sí misma una dispersión en los tiempos de salida nodal que no debe atribuirse a conducción inhomogénea a través del nodo aurículoventricular. Este fenómeno se ha denominado dispersión teórica y se ha cuantificado mediante la pendiente de la curva de función nodal en el punto

correspondiente al intervalo de acoplamiento del extraestímulo (figura 1), obteniéndose el parámetro AHT de dispersión teórica.

Por otro lado, en la serie de extraestímulos con intervalo de acoplamiento PRENAV+20 milisegundos, en la que se han efectuado los estudios de normalidad de distribución de los tiempos de conducción nodal de los impulsos, la distribución de los tiempos de entrada ha sido normal en todos los casos.

3- Inhomogeneidad de los tiempos de conducción nodal.

La dispersión de los tiempos de conducción nodal se ha cuantificado mediante el rango de los intervalos A2H2. En nuestros resultados se observa una dispersión en los tiempos de salida nodal superior a la de los de entrada. La dispersión es máxima en las proximidades del PRENAV, alcanzando en el grupo de animales de experimentación un valor de 12 ± 5 milisegundos y en el grupo de pacientes de 44 ± 23 milisegundos, y disminuye paulatinamente al alargarse el intervalo de acoplamiento del extraestímulo; por lo tanto en las proximidades del PRENAV una única curva de función nodal aparentemente homogénea podría descomponerse en varias curvas (figura 7).

El fenómeno se origina en el nodo auriculoventricular ya que existen datos que permiten excluir otras causas:

* La dispersión de los tiempos de conducción nodal es superior al error del método (cuantificado mediante el intervalo S1S2).

* La dispersión teórica es inferior a la real en todos los intervalos de acoplamiento; por lo tanto el fenómeno no es explicable por las variaciones en los tiempos de entrada nodal A1A2 (inherentes al método)

* El hecho de que la dispersión aumente con la precocidad del extraestímulo avala fuertemente la hipótesis sobre su origen nodal: a) la estabilidad del catéter endocavitario utilizado para registro del hisiograma es la misma en todas las series de extraestímulos y por consiguiente la dispersión no es explicable por alteraciones en el registro del hisiograma, b) el error del método y las variaciones en los tiempos de entrada nodal no varían con el intervalo de acoplamiento.

* La dispersión no se explica por variaciones en el tono neurovegetativo durante la emisión de los extraestímulos. Tras bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo el fenómeno se mantiene.

El nodo aurículoventricular presenta unas características anatómicas y funcionales que le convierten en un sustrato idóneo para la conducción inhomogénea de impulsos:

a) Disposición reticular en su zona superior AN que fragmenta el frente de onda de entrada nodal en múltiples frentes que siguen un trayecto tortuoso y multidireccional

b) Elevada resistencia eléctrica a la conducción en la zona central N que provoca una ulterior lentificación en la conducción

c) Fenómenos de sumación de impulsos que originarían distintos tiempos de conducción en función del trayecto que siguiera el impulso a través del nodo aurículoventricular

d) Baja excitabilidad y potenciales de acción lentos calciodependientes

e) Conducción decremental

De una manera simplificada la dispersión en los tiempos de conducción nodal podría tener dos explicaciones que abarcarían ambos aspectos, anatómico y funcional. Por un lado se trataría de variaciones en la velocidad de conducción de los impulsos a través de una vía única de conducción lenta y dificultosa; por otro lado serían múltiples vías de conducción y el impulso discurriría cada vez por vías diferentes. El hecho de que la dispersión aumente ante estímulos próximos al PRENAV apoya la primera hipótesis. Sin embargo el hallazgo de distribuciones no normales o sesgadas de los tiempos de conducción avala la hipótesis de las múltiples vías. Probablemente ambos

aspectos, anatómico y funcional, estén imbricados; así, los estímulos próximos al PRENAV, se conducirían por trayectos diferentes en función del estado de relativa refractariedad de las células que atravesasen, resultando en una dispersión de los tiempos de conducción. En algunos casos la conducción se anularía en algunas vías y se verificaría tan solo por determinando trayectos; esta situación condicionaría una distribución no normal o sesgada de los impulsos y en casos extremos dos o más poblaciones de tiempos de conducción. El propranolol enlentece la conducción nodal y provoca un aumento en su heterogeneidad que se plasma en un aumento de la dispersión y una tendencia a la desviación de la normalidad en la distribución de los impulsos. La atropina acelera la conducción a través del nodo auriculoventricular y su administración origina una disminución de la dispersión y una normalización en la distribución de los impulsos. El efecto del bloqueo autonómico depende del modelo experimental utilizado aunque en ambos grupos de estudio se observa una inclinación a hacer más homogénea la distribución, sobre todo en el grupo de pacientes.

En el protocolo de estimulación utilizado no se ha sincronizado la entrada del tren base de estimulación con el ritmo sinusal espontáneo del animal o paciente estudiado. Se podría argumentar que, al

emitir el extraestímulo, el nodo aurículoventricular no se encuentra en el mismo estado de equilibrio en todos los extraestímulos, favoreciéndose la dispersión en los tiempos de conducción. Ante un cambio en la frecuencia de estimulación se producen variaciones transitorias en los tiempos de conducción nodal, denominadas fenómeno de acomodación, que persisten hasta que se alcanza el estado de equilibrio. El número de latidos necesarios para que el nodo alcance su estado de equilibrio es difícil de precisar. Narula (Narula, 1976), estudiando el fenómeno de acomodación en humanos, ha observado que en el 80% de los casos había un alargamiento en el intervalo AH que a partir del décimo latido era de poca magnitud y se estabilizaba en un minuto, mientras que en el 20% restante aparecían fluctuaciones importantes de los tiempos de conducción fundamentalmente durante los primeros 30 segundos que se prolongaban hasta los dos minutos; dichas fluctuaciones se abolían tras la administración de atropina, sugiriendo un mecanismo vagal. Convencionalmente los protocolos de estimulación incluyen, como en nuestro caso, un tren base de diez estímulos que se consideran suficientes para estabilizar el nodo aurículoventricular. Lehman (Lehman, 1984) ha observado que la magnitud del intervalo previo al cambio de frecuencia (intervalo de acoplamiento del tren base al último latido sinusal espontáneo) determinaba diferentes patrones de acomodación; no obstante la estabilización se alcanzaba

en promedio antes del quinto latido. Loeb (Loeb, 1985) ha demostrado que la acomodación nodal depende del nivel absoluto de frecuencia cardíaca, siendo las variaciones de los intervalos AH máximas y más duraderas a frecuencias cardíacas próximas al punto de Wenckebach; dado que en el protocolo de estimulación utilizado el tren base tiene una frecuencia ligeramente superior a la sinusal espontánea es esperable que la estabilización se consiga en pocos latidos.

4- Dispersión dependiente del número del extraestímulo.

En algunos casos se han observado variaciones en los intervalos A2H2 durante la emisión de los extraestímulos que se correlacionan con el número del extraestímulo emitido. En la mayoría de ellos se trata de un incremento en los tiempos A2H2, pero en otros se ha observado un decremento. El fenómeno se manifiesta sobre todo en las proximidades del período refractario efectivo nodal (serie de extraestímulos PRENAV+20 milisegundos) y, salvo en dos casos (caso 4 del grupo de animales de experimentación y caso 17 del grupo de pacientes), es de escasa magnitud y siempre inferior a la dispersión real. Disminuye notablemente con el alargamiento del intervalo de acoplamiento del extraestímulo (en la serie de extraestímulos PRENAV+200 milisegundos no se presenta) y tras la administración de atropina. Reddy (Reddy, 1975), al repetir el mismo estudio electrofisiológico a los 30 y 60 minutos de

haber realizado el estudio control, ha observado pequeñas variaciones temporales en los períodos refractarios y tiempos de conducción nodal que ha atribuido a variaciones en el tono neurovegetativo. El hecho de que los cambios en los tiempos A2H2 relacionados con el número del extraestímulo se originen primordialmente en las proximidades del PRENAV hace pensar que sean debidos a fluctuaciones temporales de la refractariedad nodal; el efecto de la atropina sugiere un mecanismo neurógeno. En el grupo de animales de experimentación se observa el fenómeno en el 75% de los casos y en el grupo de pacientes en el 53%; la diferencia es probablemente atribuible a la mayor inestabilidad del model experimental (perros toracotomizados y sometidos a anestesia general).

II- INHOMOGENEIDAD DE RESPUESTA EN EL PERRO Y EN EL HOMBRE.

La disposición estructural macroscópica y microscópica del sistema de conducción aurículoventricular de los mamíferos es esencialmente la misma a pesar de la diferencia del tamaño del corazón entre las distintas especies (Truex, 1965; James, 1965, 1983). El intervalo PR aumenta con el tamaño del animal y por tanto del corazón; sin embargo este incremento es relativamente pequeño en comparación con los tamaños del cuerpo y corazón (Meijler, 1985).

El nodo auriculoventricular no produce un significativo retraso en la conducción de los grandes mamíferos durante el ritmo sinusal (Meijler, 1985): por ejemplo la ballena azul tiene un haz de His que mide 1 metro o más de longitud desde su origen nodal hasta sus terminaciones ventriculares y suponiendo una velocidad de conducción del impulso de 2,5 m/seg tardaría 400 milisegundos en cubrir esa distancia, sin embargo el PR del elefante o de la ballena no excede de 400 milisegundos (White, 1953). Por el contrario durante la fibrilación auricular juega un papel fundamental para proteger al corazón de frecuencias ventriculares rápidas, observándose intervalos RR más largos que en fibrilaciones auriculares de humanos o perros (Meijler, 1983, 1984)

En nuestros resultados se constata que el nodo auriculoventricular humano presenta una dispersión superior a la del perro (44 ± 23 milisegundos frente a 12.4 ± 5.3 milisegundos). Estos resultados apoyarían la idea de que la anatomía nodal es fundamental en la conducción inhomogénea de impulsos. Probablemente los nodos auriculoventriculares de mayor tamaño presenten un mayor número de trayectos sinuosos y por consiguiente más posibilidades de que el impulso discorra cada vez por trayectos diferentes.

III- INHOMOGENEIDAD DE LA CONDUCCION Y DOBLE VIA NODAL

El hallazgo de una curva de función nodal discontinua, caracterizada por un incremento brusco de los tiempos A2H2 cuando se alcanza un intervalo de acoplamiento A1A2 crítico, al efectuar el test del extraestímulo auricular sugiere la existencia de una doble vía nodal (Rosen, 1976). La porción de la curva situada a la derecha de la discontinuidad constituye la vía lenta y la situada a la izquierda la vía rápida; a un determinado acoplamiento A1A2 pueden encontrarse respuestas rápidas o lentas pero característicamente no deben haber respuestas intermedias (zona de rotura o "break" de la curva).

La frecuencia de presentación de una doble vía nodal se ha estimado en un 10% de los adultos sometidos a estudio electrofisiológico (Denes, 1975). En algunos casos las dos vías de conducción han sido aparentes en ritmo sinusal o en la estimulación auricular mantenida a frecuencia constante mientras que otros han requerido la emisión de un extraestímulo auricular a distintas frecuencias del tren base o dos extraestímulos para evidenciarlas. A veces las curvas de función nodal han sido continuas en estado basal y únicamente se han demostrado dos vías tras la administración propranolol (Wu, 1974; Rosen, 1976). En otras ocasiones la administración de atropina ha hecho

continua la curva de conducción, discontinua en situación control, a pesar de utilizar ciclos base de estimulación más cortos (Neuss, 1975); incluso la atropina ha homogeneizado múltiples discontinuidades de la curva de conducción (Kuck, 1984). En el 6% de pacientes con doble vía nodal pueden observarse múltiples discontinuidades en la curva de conducción (Swiryn, 1982), indicando que la conducción nodal en estos sujetos es muy inhomogénea. Por otro lado, no todos los pacientes con una doble vía nodal presentan taquicardias paroxísticas supraventriculares por reentrada intranodal; su incidencia oscila entre el 40% y 70% de los casos (Denes, 1975; Bisset, 1976; Csapo, 1979). Se requieren una determinadas diferencias en los períodos refractarios y la velocidad de conducción de ambas vías para que se generen reentradas. De todos estos datos se puede concluir que existe una cierta versatilidad en el comportamiento electrofisiológico de las dobles vías nodales.

Cuando se han generado taquicardias por reentrada intranodal existen múltiples evidencias que indican que el circuito es estrictamente intranodal (Coumel, 1970; Wellens, 1975a, 1975b, 1976; Josephson, 1976; Bauerfeind, 1978; Kerr, 1983). Sin embargo la localización precisa de las dos vías en relación con la estructura nodal es motivo de especulación. En algunos casos se ha observado que la conducción retrógrada a través de la vía lenta tiene una salida auricular

posterior inferior y a la izquierda (derivación auricular del seno coronario proximal) con respecto a la vía rápida (derivación auricular hisiana) (Sung, 1981), sugiriendo que la vía lenta correspondería al grupo posterior de células transicionales y la vía rápida al grupo superficial y anterior de células transicionales (Wu, 1982). El hecho de que las curvas de función nodal discontinua sean más frecuentes cuando existe un daño nodal evidente (infarto de miocardio de cara diafragmática) sugiere que en algunos pacientes las lesiones estructurales del nodo auriculoventricular serían responsables de su división en dos vías.

Al estudiar la distribución de los tiempos de conducción nodal en el grupo de animales de experimentación, todos los cuales presentaban curvas de función nodal continuas, se ha observado una distribución no normal de los impulsos en un 50% de los casos y se han detectado en algunos distribuciones sesgadas y dos poblaciones de impulsos. Estos hallazgos hacen pensar que, al menos en algunos casos, el paso de impulsos a través del nodo auriculoventricular no se ha realizado al azar sino que existirían vías preferenciales de conducción que a veces se concretaban en dos vías compatibles con una vía rápida y otra lenta, aunque en la distribución no se observaba una zona de rotura entre ambas poblaciones. Tras propranolol el fenómeno se ha acentuado, observándose en un caso una zona de rotura entre las dos poblaciones

de 14 milisegundos aunque con algún impulso de tiempo de conducción intermedio. El bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo y sobre todo la atropina han homogeneizado la conducción y la distribución de los impulsos se ha hecho normal en todos los casos tratados con atropina.

En el grupo de pacientes con curva de conducción nodal continua la distribución de los impulsos ha sido no normal en el 23% de los casos; también se han observado distribuciones sesgadas y dos poblaciones de impulsos. En los pacientes con curva de función nodal discontinua sugestiva de doble vía nodal la distribución ha sido no normal en todos ellos y se han observado dos o tres poblaciones de impulsos; cuando han existido tres poblaciones, la tercera población ha surgido a expensas de la vía lenta con tiempos de conducción muy lentos. El bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo se ha mostrado efectivo sobre todo en las dobles vías, disminuyendo el número de impulsos conducidos a través de la vía lenta, y en un casos de curva de conducción continua en el que ha desplazado el sesgo de la distribución hacia tiempos de conducción lentos.

En conjunto, se han observado tres patrones de respuesta del nodo aurículoventricular ante impulsos de entrada estables:

a) Dispersión de los tiempos de conducción nodal con distribución normal de los impulsos.

En estos casos la dispersión se originaría por variaciones en la conductividad nodal que se producirían al azar. La atropina favorecería este tipo de respuesta.

b) Dispersión de los tiempos de conducción nodal con distribución no normal de los impulsos.

La dispersión se originaría por la existencia múltiples vías de conducción en el nodo aurículoventricular y los impulsos circularían por vías preferenciales. El propranolol favorecería este tipo de respuesta.

c) Dispersión de los tiempos de conducción y dos poblaciones de impulsos claramente definidas.

En estos casos existirían dos vías de conducción evidentes. A este tipo de respuesta pertenecen los pacientes con una doble vía nodal.

Entre los pacientes con una doble vía nodal y aquellos que presentan una curva de conducción continua y dos poblaciones de impulsos se han observado unas diferencias en el comportamiento de la conducción nodal que es oportuno reseñar:

- * La dispersión de los tiempos de conducción es muy superior en los casos de doble vía nodal

- * Cuando existe una doble vía nodal se ha

observado siempre una zona de rotura entre las dos poblaciones de impulsos libre de estímulos conducidos; la zona de rotura no aparece o está muy atenuada en los casos de vía única y dos poblaciones de impulsos

* En los casos de doble vía nodal se han observado con cierta frecuencia tres poblaciones de impulsos; la tercera población está formada por impulsos de conducción muy lenta sugiriendo que la conducción a través de la vía lenta es muy inhomogénea

* Las diferencias entre los tiempos medios de conducción de las dos poblaciones de impulsos es superior en los casos de doble vía sobre todo porque la conducción a través de la vía lenta es mucho más lenta en estos casos.

En conclusión, la conducción nodal es inhomogénea como lo demuestra la dispersión de los tiempos de conducción de impulsos auriculares estables en tiempo y dirección. La inhomogeneidad de respuesta nodal tiene una cierta versatilidad de comportamiento que varía desde una distribución normal hasta la presencia de dos poblaciones de tiempos de conducción. Por otro lado, como se ha señalado anteriormente, los pacientes con una doble vía nodal poseen igualmente una variabilidad de respuesta ante la estimulación auricular. Se podría esbozar la hipótesis de que las dobles vías fueran una exageración de esta inhomogeneidad de la conducción, existiendo una

gradación en la respuesta nodal: distribución normal, distribución no normal, dos poblaciones de impulsos, y dos poblaciones con zona de rotura entre ellas. De esta forma las dobles vías constituirían un extremo del amplio espectro de respuesta del nodo aurículoventricular probablemente por presentar una vía de conducción muy lenta e inhomogénea. El propranolol, al enlentecer la conducción nodal, favorecería la respuesta de dos poblaciones mientras que la atropina tendría un efecto opuesto.

CONCLUSIONES

- El paso de impulsos auriculares, estables en tiempo y dirección, a través del nodo aurículoventricular se acompaña de una dispersión en sus tiempos de conducción nodal.

- La dispersión no es explicable por las pequeñas variaciones en el intervalo de acoplamiento del impulso auricular inherentes al método.

- Tampoco se justifica la dispersión por variaciones temporales en los tiempos de conducción nodal durante la emisión de la serie de extraestímulos.

- El fenómeno se manifiesta primordialmente en las proximidades del período refractario efectivo del nodo aurículoventricular, disminuyendo paulatinamente al prolongarse el intervalo de acoplamiento del impulso auricular.

- La administración de propranolol aumenta la dispersión mientras que la atropina la disminuye; el efecto del bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo depende del modelo experimental utilizado aunque en general se observa una tendencia a la disminución de la dispersión.

- El estudio de la distribución de los tiempos de conducción muestra en algunos casos una desviación de la normalidad sugiriendo que el paso de impulsos no se efectúa al azar sino, probablemente, a través de vías

preferenciales.

- Se ha observado una distribución bimodal en los casos de curva de función nodal discontinúa (las llamadas dobles vías) y en algunos casos de curva de función continuúa.

- En las llamadas dobles vías la dispersión es superior, se observa una zona de rotura libre de impulsos entre las dos poblaciones, y en ocasiones se detectan tres poblaciones.

- Existe una gradación en la inhomogeneidad de respuesta del nodo aurículoventricular que oscila desde una distribución normal a una distribución bimodal de los impulsos. Las llamadas dobles vías podrían ser una exageración de esta inhomogeneidad de respuesta en el sentido de la bimodalidad.

BIBLIOGRAFIA

ALANIS J, MANDOKI J J, PILAR G. The functional discontinuities of the auriculoventricular node. Acta Physiol Latinoam 1960; 10: 96-103.

AMAT Y LEON F, DENES P, WU D, PIETRAS R J, ROSEN K M. Effects of atrial pacing site on atrial and atrioventricular nodal function. Br Heart J 1975; 37: 576-582.

ANDERSON R, JANSE M, VAN CAPELLE F, BILLETTE J, BECKER A, DURRER D. A combined morphological and electrophysiological study of the atrioventricular node of the rabbit heart. Circ Res 1974; 14: 909-922.

ANDERSON R, BECKER A, BRECHNMACHER CL, DAVIES M, ROSSI L. The human atrioventricular junctional area. A morphological study of the A-V node and bundle. Europ J Cardiol 1975; 3: 11-25.

BARKER P S, JOHNSTON F D, WILSON F N. Auricular paroxysmal tachycardia with alternation cycle length. Am Heart J 1943; 25: 799-807.

BARKER P S, WILSON F N, JOHNSTON F D. Physiologic evidence for dual AV transmission system. Am Heart J 1943; 26: 635-642.

BATSFORD W P, AKHTAR M, CARACTA A R, JOSEPHSON M E, SEIDES S F, DAMATO A N. Effect of atrial stimulation site on the electrophysiological properties of the atrioventricular node in man. Circulation 1974; 50: 283-

292.

BECKER A, ANDERSON R. Morphology of the human atrioventricular junctional area. En "The conduction system of the heart". Wellens H J, Lie K I y Janse M (Eds.). Stenfert Kroese. Leiden, 1976, pags 263-286.

BILLETTE J, JANSE M, VAN CAPELLE F J, ANDERSON R, TOUBOL P, DURRER D. Cycle length-dependent properties of AV nodal activation in rabbit hearts. Am J Physiol 1976 a; 231: 1129-1139.

BILLETTE J. Precedong His-Atrial interval as a determinant of atrioventricular nodal conduction time in the human and rabbit heart. Am J Cardiol 1976 b; 38: 889-896.

BILLETTE J. Short time constant for rate dependent changes of atrioventricular conduction in dogs. Am J Physiol 1981; 241: H26-H33.

BISSET JK, DE SOYZA N, KANE JJ et al. Atrioventricular conduction patterns in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Am Heart J 1976; 91: 287-297.

BLACK J W, DUNCAN W A, SHANKS R G. Comparison of some properties of Pronethalol and Propranolol. Br J Pharmacol 1965; 25: 577-591.

BRUGADA P, BÄR F W, VANAGT E J et al. Observations in patients showing AV junctional echoes with shorter PR

than RP interval. Distinction between intranodal reentry or reentry using an accessory pathway with long conduction time. Am J Cardiol 1981; 48: 611-618.

CANNON D S, GRAHAM A F, HARRISON D C. Electrophysiologic studies in the denervated transplanted human heart. Response to atrial pacing and atropine. Circ Res 1973; 32: 268-278.

CANNON D S, RIDER A K, STINSON E B, HARRISON D C. Electrophysiologic studies in the denervated transplanted human heart. II. Response to norepinephrine, isoproterenol and propranolol. Am J Cardiol 1975; 36: 859-866.

CASTA A, WOLF G S, MEHTA V. Dual atrioventricular nodal pathways. A benign finding in arrhythmia-free children with heart disease. Am J Cardiol 1980; 46: 1013-1020.

CRANFIELD P F, HOFFMAN B F, PAES DE CARVALHO A. Effects of acetylcholine on single fibers of the atrioventricular node. Circ Res 1959; 7: 19-23.

CRANFIELD P F. "The conduction of the cardiac impulses". Futura Publishing Company. New York, 1975.

CSAPO G. Paroxysmal non-reentrant tachycardias due to simultaneous conduction in dual atrioventricular nodal pathways. Am J Cardiol 1979; 43: 1033-1042.

DE MELLO W. Passive electrical properties of the

atrioventricular node. Pflügers Arch 1977; 371: 135-139.

DENES P, WU D, DHINGRA R C, et al. Demonstration of dual AV nodal pathway in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation 1973; 48: 549-558.

DENES P, WU P, DHINGRA R, et al. Dual AV nodal pathway. A common electrophysiological response. Br Heart J 1975; 37: 1069-1079.

DENES P, WU D, AMAT y LEON F, et al. The determinants of AV nodal reentrance with premature atrial stimulation in patients with dual AV nodal pathway. Circulation 1977; 56: 253-262.

DOPIRAK MR, SHAAL S F, LEIVER C V, et al. Triple AV nodal pathway in man?. J Electrocardiol 1980; 13: 185-192.

DRURY A N. Paroxysmal tachycardia of AV nodal origin exhibiting retrograde heart block and reciprocal rhythm. Heart 1924; 11: 405-412.

FERRIER G R, DRESSEL P E. Role of the atrium in determining the functional and effective refractory periods and the conductivity of the atrioventricular transmission system. Circ Res 1973; 33: 375-385.

FERRIER G R, DRESSEL P E. Relationship of the functional refractory period to conduction in the

atrioventricular node. *Circ Res* 1974; 35: 204-214.

GARCIA CIVERA R, SANJUAN MAÑEZ R, LLAVADOR SANCHIS J.
"Electrofisiología cardíaca clínica". Sandoz. Barcelona
1977.

GARCIA CIVERA R, SANJUAN MAÑEZ R, MORELL CABEDO S,
LOPEZ MERINO V. AV junctional tachycardias. En:
"Cardiac pacing. Electrophysiology. Tachyarrhythmias".
Pérez Gómez (Ed). Grouz. Madrid, 1985, pags 1231-1251.

HABER A, RUNYON R P. "Estadística general". Ed. Fondo
Educativo. Interamericana S A. Bogotá 1973.

HARRIS. A method of separating two superimposed normal
distributions using arithmetic probability paper. *J*
Animal Ecol 1968; 37: pags 315-319.

HECHT H, KOSSMAN CH, CHILDERS R, et al.
Atrioventricular and intraventricular conduction.
Revised nomenclature and concepts. *Am J Cardiol* 1973;
31: 232-244.

HEETHAR R M, VAN DER GON J J, MEIJLER F L. Mathematical
model of AV conduction in the rat heart. *Cardiovasc Res*
1973 a; 7: 105-114.

HEETHAR R M, BURCHART R M, DE VOS H, VAN DER GON J J,
MEIJLER F L. A mathematical model of AV conduction in
the rat heart. II. Quantification of concealed
conduction. *Cardiovasc Res* 1973 b; 7: 542-566.

HOFFMAN B, PAES DE CARVALHO A, DE MELLO W, CRANEFIELD P. Electrical activity of single fibers of the atrioventricular node. *Circ Res* 1959; 7: 11-18.

HOFFMAN B, CRANEFIELD P F. "Electrophysiology of the heart". Mc Graw Hill Book Co. New York, 1960.

HOFFMAN B. Physiology of atrioventricular transmission. *Circulation* 1961; 24: 506-517.

HOFFMAN B, SINGER D H. Appraisal of the effects of catecholamines on cardiac electrical activity. *Ann NY Acad Sci* 1967; 139: 914-939.

JAMES T. Morphology of the human atrioventricular node with remarks pertinent to its electrophysiology. *Am Heart J* 1961; 62: 756-771.

JAMES T. The connecting pathways between the sinus node and the A-V node and between right and left atrium in the human heart. *Am Heart J* 1963; 66: 498-508.

JAMES T. Anatomy of the sinus node, AV node and os cordis of the beef heart. *Anat Rec* 1965; 153: 361-372.

JAMES T. Anatomy of the cardiac conduction system in the rabbit. *Circ Res* 1967; 20: 638-647.

JAMES T, SHERF L. Ultrastructure of the human atrioventricular node. *Circulation* 1968; 37: 1049-1070.

JAMES T, SHERF L. Fine structure of the His bundle. *Circulation* 1971; 44: 9-28.

JAMES T. Structure and function of the AV junction. Jpn Circ J 1983; 47: 1-47.

JANSE M. Influence of the direction of the atrial wave front on AV nodal transmission in isolated hearts of rabbits. Circ Res 1969; 25: 439-449.

JANSE M, VAN CAPELLE F J, FREUD G E, et al. Circus movement within the AV node as a basis for supraventricular tachycardia as shown by multiple microelectrode recording in the isolated rabbit heart. Cir Res 1971; 28: 403-414.

JANSE M, ANDERSON R. Specialized internodal atrial pathways - fact or fiction?. Europ J Cardiol. 1974; 2: 117-126.

JANSE M, VAN CAPELLE F J, ANDERSON R, TOUBOL P, BILLETTE J. Electrophysiology and structure of the atrioventricular node of the isolated rabbit heart. In "The conduction system of the heart". Wellens H J, Lie K I, Janse M (Eds). Stenfert Kroese. Leiden 1976, pages 296-315.

JOSE A D. Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. Am J Cardiol 1966; 18: 476-488.

JOSE A D, STITT F. Cardiac function after combined beta-adrenergic and cholinergic blockade: relationship of intrinsic rate to contractile force of the heart in

dogs. Circ Res 1967; 20-21 (supl. III): 241-242.

JOSE A D, STITT F. Effects of hypoxia and metabolic inhibitors on the intrinsic heart rate and myocardial contractility in dogs. Circ Res 1969 a; 25: 53-66.

JOSE AD, TAYLOR R R. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. J Clin Invest 1969 b; 48: 2019-2031.

JOSE A D, STITT F, COLLISON D. Effects of exercise and change in body temperature on the intrinsic heart rate in man. Am Heart J 1970; 79: 488-498.

JOSEPHSON M E, SEIDES S T. "Clinical cardiac electrophysiology". Lea and Febjer. Philadelphia 1979, pag 152.

KATZ B. Electrical properties of the muscle fiber membrane. Proc Roy Soc 1948; 135: 506-512.

KISTIN A D. Multiple pathways of conduction and reciprocal rhythm with interpolated ventricular premature systoles. Am Heart J 1963; 65: 162-170.

KUCK K H, KUCK B, BLEIFELD W. Multiple anterograde and retrograde AV nodal pathways: Demonstration by multiples discontinuities in the AV nodal conduction curves and echo time intervals. Pace 1984; 7: 656-665.

LEHMAN M, DENKER S, MAHMUD R, AKHTAR M. Patterns of human atrioventricular nodal accommodation to a sudden

acceleration of atrial rate. Am J Cardiol 1984; 53: 71-76.

LEV M. The conduction system. En: "Pathology of the heart and blood vessels". Gould SE. Springfield 1968, pag 185.

LEWIS T, MASTER A M. Observations upon conduction in the mammalian heart. AV conduction. Heart 1925; 12: 209-269.

LOEB J, DETARNOWSKY J, WARNER M, WHITSON CH. Dynamic interactions between heart rate and atrioventricular conduction. Am J Physiol 1985; 249: H505-H511.

LOPEZ MERINO V, FERRERO CABEDO J A. Conducción aurículoventricular normal. Propiedades funcionales del sistema de conducción humano. En: "Electrofisiología cardíaca clínica". R. García Civera, R. Sanjuán Máñez y J. Llavador Sanchis (Eds). Sandoz. Barcelona, 1977, pags 47-72.

LOPEZ MERINO V. Concepto, clasificación y método de estudio de los bloqueos, especialmente de los de 1 y 2 grados. En: "Diagnóstico y tratamiento de las arritmias cardíacas". A Bayés y J Cosín (Eds). Doyma S.A. Barcelona, 1978 a, pags 328-336.

LOPEZ MERINO V, INSA PEREZ L D, FERRERO CABEDO J A, BOTELLA SOLANA S, LLOPIS LLOMBART R, MERINO SESMA J. Función característica de la conducción del nodo

aurículoventricular. Rev Esp Cardiol 1978 b; 31: 607-615.

LOPEZ MERINO V, FERRERO J A, INSA L, et al. Descripción cuantitativa del fenómeno de fatiga en el nodo AV humano. Rev Esp Cardiol 1981 a; 34 (Supl. I): 58.

LOPEZ MERINO V, INSA L D, FERRERO J A, et al. Function of atrioventricular node conduction: Hyperbolic model. Rev Esp Fisiol 1981 b; 37: 221-230.

LOPEZ MERINO V, FERRERO J A, GIMENO J V. Fisiología de la conducción aurículoventricular. En: "Automatismo y conducción cardíacos". A Cabadés, J Cosín y R García Civera (Eds). Institución Alfonso el Magnánimo. Valencia, 1984, pags 225-254.

MARTIN P. The influence of the parasympathetic nervous system on atrioventricular conduction. Circ Res 1977; 41: 593-599.

MATSUDA K, HOSHI T, KAMEYAMA S. Action of acetylcholine and adrenaline upon the membrane potential of the atrioventricular node (Tawara). Tohoku J Exper Med 1958; 68: 16 (abstract).

MAZGALEV T, DREIFUS L, IINUMA H, MICHELSON E. Effects of the site and timing of the atrioventricular input on atrioventricular conduction in the isolated perfused rabbit heart. Circulation 1984; 70: 748-759.

MEIKLEJOHN. On the innervation of the nodal tissue of the mammalian heart. *J Anat Physiol* 1913; 60: 1-18.

MEIJLER F. Atrial fibrillation: A new look at an old arrhythmia. *JACC* 1983; 2: 391-393.

MEIJLER F, KRONEMAN J, VAN DE TWEEL I, HERBSCHLEB J, HEETHAR R, BORST C. Nonrandom ventricular rhythm in horses with atrial fibrillation and its significance for patients. *JACC* 1984; 4: 316-323.

MEIJLER F. Atrioventricular conduction versus heart size from mouse to whale. *JACC* 1985 ; 5: 563-565.

MENDEZ C, HAN J, GARCIA DE JALON P D. Some characteristics of ventricular echoes. *Circ Res* 1965; 16: 562-570.

MENDEZ C, MOE G K. Demonstration of dual AV nodal conduction system in the isolated rabbit heart. *Circ Res* 1966; 19: 378-387.

MERIDETH J, MENDEZ C, MUELLER W, MOE G. Electrical excitability of atrioventricular nodal cells. *Circ Res* 1968; 23: 69-85.

MOE G K, PRESTON J B, BURLINGTON H. Physiologic evidence for dual AV transmission system. *Circ Res* 1956; 4: 357-367.

MOE G K, COHEN W, VICK R L. Experimentally induced paroxysmal AV nodal tachycardia in the dog. *Am Heart J*

1963; 65: 87-97.

MORELL S, VALENTIN V, SANJUAN R, GARCIA CIVERA R, MIRALLES L, LOPEZ MERINO V. Efecto del bloqueo autonómico sobre la conducción del nodo aurículoventricular en el hombre. Rev Esp Cardiol 1982; 35 (supl. I): 42.

MORISON A. On the innervation of the sino-auricular node Keit-Flack and the auricular node (Kent-His). J Anat Physiol 1912; 46: 319-327.

NARULA O S. "His bundle electrocardiography and clinical electrophysiology". Davis Co. Philadelphia, 1975.

NARULA O S, RUNGE M. Accomodation of AV nodal conduction and fatigue phenomenon in the His-Purkinje system. En: "The conduction system of the heart". H J Wellens, K I Lie, M J Janse (Eds). Stenfert Kroese. Leiden, 1976, pags 529-544.

NEUSS H, SCHLEPPER M, SPIES H F. Effects of heart rate and atropine on dual AV conduction. Br Heart J 1975; 37: 1216-1225.

NOBLE D. "The initiation of the heart beat". Clarendon Press. Oxford, 1979.

PAES DE CARVALHO A, DE ALMEIDA D. Spread of activity through the atrioventricular node. Circ Res 1960; 8: 801-809.

PAES DE CARVALHO A, HOFFMAN B F, DE PAULA CARVALHO M.
Two components of the cardiac action potencial. I.
Voltage time course and the effect of acetylcholyne on
atrial and nodal cell of the rabbit heart. J Gen
Physiol 1969; 54: 607-635.

PEARSON E S, HARTLEY H O. "Biometrika tables for
statisicians". Biometrika Trust. University College
London, 1976. Vol I pags 67-69 y 207-208.

PILCHER J D, SOLLMANN T. Quantitative studies of vagus
stimulation and atropine. J Pharmacol Exp Ther 1914; 5:
317-340.

RANDALL W C, PRIOLA D V, PACE J B. Responses of the
individual cardiac chambers to the stimulation of the
cervical vagosympathetic in atropinized dogs. Circ Res
1967; 20: 534-544.

REDDY C, DAMATO A, AKHTAR M, OGUNKELV J, GARACTA A,
RUSKIN J, LAV S. Time dependent changes in the
functional properties of the atrioventricular
conduction system in man. Circulation 1975; 52: 1012-
1022.

ROSEN K M, METHA A, MILLER R A. Demonstration of dual
atrioventricular nodal pathways in man. Am J Cardiol
1972; 33: 291-299.

ROSENBLUETH A, RUBIO R. Ventricular echoes. Am J
Physiol 1958; 195: 53-61.

ROSSI L. Atrioventricular conduction system and nerves in the human heart. *Sci Med Ital (Eng)* 1955; 3: 514-554.

RUIZ GRANELL R, GARCIA CIVERA R, MORELL S, SANJUAN R, GONZALEZ E, SENDRA M, LOPEZ MERINO V. Advantages of a semiautomatic computer method for the analysis of electrophysiological studies. En: "Cardiac pacing. Electrophysiology. Tachyarrhythmias". Pérez Gómez (Ed). Grouz. Madrid, 1985, pags 123-131.

RUNGE M, SAMET P, NARULA O S. Accomodation of AV nodal (A-H) conduction time in man. *Circulation* 1972; 45 (supl II): 214.

RUNGE M, NARULA O S, SAMET P. Adaptation der impulsebermittlung durch den neuslichen A-V knoten an unterschiedliche vorhoffrequenzen. *Verh Dtsch. Ges Kreisf Forsch* 1973 a; 39: 211-218.

RUNGE M, SAMET P, NARULA O S. Accomodation of AV nodal conduction. *Fed Proc* 1973 b; 32 (supl II): 64.

RUNGE M, SAMET P, NARULA O S. Accomodation of AV nodal conduction. *Fed Proc* 1973 c; 32: 448.

SANO T, TAKAYAMA N, SHIMAMOTO T. Directional difference of conduction velocity in the cardiac ventricular syncitium studied by microelectrodes. *Circ Res* 1959; 7: 262-271.

SCHUILENBURG R M, DURRER D. Atrial echo beats in the human heart elicited by induced atrial premature beats. Circulation 1968; 37: 680-689.

SCHUILENBURG R M, DURRER D. Ventricular echoes beats in the human heart elicited by induced ventricular premature beats. Circulation 1969; 40: 337-347.

SHERF L, JAMES T, WOODS T. Function of the atrioventricular node considered on the basis of observed histology and fine structure. JACC 1985; 5: 770-780.

SNEDECOR G W. "Métodos estadísticos". Continental. México, 1964.

SOKAL R R, ROHLF F J. "Introducción a la bioestadística". Reverté. Barcelona, 1984.

STOTLER W A, Mc MAHON R A. The innervation and structure of the conductive system of the human heart. J Comp Neurol 1947; 87: 57-72.

SUNG R J, WAXMAN H L, SAKSENA S, et al. Sequence of retrograde atrial activation in patients with dual atrioventricular nodal pathways. Circulation 1981; 65: 1059-1068.

SWIRYN S, BAUERNFEIND R A, PALILEO E A, et al. Electrophysiologic study demonstrating triple anterograde AV nodal pathways in patients with spontaneous and/or induced supraventricular

tachycardia. AM J Cardiol 1982; 103: 168-176.

TAKAYASAN M, TATESHI Y, TAMAI H, et al. Conduction of excitation in the AV nodal region. En: "Electrophysiology and Ultrastructure of the Heart". B F Hoffman and P F Cranefield (Eds). McGraw-Hill. New York, 1960, pags 143-152.

TAWARA S. Das reitzleitungssystem des säugetierherzeus. Gustav Fisher. Jena, 1906.

TEAGUE S, COLLINS S, WU D, DENES P, ROSEN P, ARZABACHER R. A quantitative description of normal AV nodal conduction curve in man. J Appl Physiol 1976; 40: 74-78.

THAPAR M K, GUILLETTE P C. Dual atrioventricular nodal pathways: A common electrophysiologic response in children. Circulation 1979; 60: 1369-1378.

TONKIN A M, TORNOS P, HEDDLE W F, RAPP H. Autonomic effects on the human cardiac conduction system. Evaluation by intracardiac electrocardiography and programmed stimulation techniques. Br Heart J 1980; 44: 168-174.

TOUBOL P, HUERTA F, PORTE J et al. Reciprocal rhythm in patients with normal elctrocardiogram: Evidence for dual conduction pathways. Am Heart J 1976; 91: 3-12.

TRANUM-JENSEN J. The fine structure of the atrial and

atrioventricular (AV) junctional specialized tissues of the rabbit heart. En: "The conduction system of the heart". H J Wellens, K I Lie, M J Janse (Eds). Stenfert Kroese. Leiden 1976, pags 55-81.

TRUEX R, SMYTHE M. Reconstruction of the human atrioventricular node. Anat Rec 1967; 158: 11-19.

TRUEX R, SMYTHE M Q. Comparative morphology of the cardiac conduction tissue in animals. Ann NY Acad Sci 1965; 127: 19-33.

VALENTIN V, CHORRO F J, SUCH L, FERRERO J A, LOPEZ MERINO V, VIÑA J. Efectos del bloqueo autonómico sobre la función del nodo aurículoventricular. Rev Esp Cardiol 1981 a; 34 (supl I): 61-62.

VALENTIN V. Metodología del bloqueo autonómico y estudio de la función del nodo aurículoventricular en el perro. Tesis doctoral. Universidad de Valencia, marzo, 1981 b.

VALENTIN V, CHORRO F J, SUCH L, FERRERO J A, LOPEZ MERINO V, VIÑA J. Efectos del bloqueo autonómico sobre la función del nodo aurículoventricular. Rev Esp Cardiol 1982 a; 35: 71-78.

VALENTIN V, CHORRO F J, SUCH L, FERRERO J A, LOPEZ MERINO V, VIÑA J. Evaluación del bloqueo autonómico farmacológico. Estudio experimental en perros. Rev Esp Cardiol 1982 b; 35: 361-367.

VALENTIN V, SUCH L, FERRERO J A, et al. Influencia del tipo de anestesia sobre la conducción del nodo auriculoventricular y la eficacia del bloqueo autonómico farmacológico. Med Esp 1982 c; 81: 226-235.

VALENTIN V, GIMENO J V, INSA L D. Influencia del sistema nervioso autónomo sobre la conducción de la unión auriculoventricular. En: "Automatismo y conducción cardíacos". A Cabadés, J Cosín y R García Civera (Eds). Institución Alfonso el Magnánimo. Valencia, 1984, pags 255-276.

VALLIN H D. Autonomous influence on sinus node and AV node function in the elderly without significant heart disease: Assessment with electrophysiological and autonomic tests. Cardiovasc Res 1980; 14: 206-216.

VAN CAPELLE F J, JANSE M J, VARGHESE P J, FRENDE G E, MATTER C, DURRER D. Spread of excitation in the atrioventricular node of isolated rabbit hearts studied by multiple microelectrode recording. Circ Res 1972; 31: 602-616.

VAUGHAN WILLIAMS E M. Mode of action of beta receptor antagonists on cardiac muscle. Am J Cardiol 1966; 18: 399-405.

WALLACE A G, DAGGETT W M. Re-excitation of the atrium. "The echo phenomenon". Am Heart J 1964; 68: 661-670.

WATANABE Y, DREIFUS L. Inhomogeneous conduction in the AV node: a model for reentry. *Am Heart J* 1965; 70: 505-514.

WATANABE Y, DREIFUS L. Factors controlling impulse transmission with special reference to A-V conduction. *Am Heart J* 1975; 89: 790-803.

WEST T C, TODA N. Response of the AV node of the rabbit to stimulation of intracardiac nerves. *Circ Res* 1967; 20: 18-31.

WHITE P D, KING R L, JENKS J. The relation of heart size to the time intervals of the heart beat with particular reference to the elephant and the whale. *N Engl J Med* 1953; 248: 69-70.

WIT A L, GOLDREYER B N, DAMATO A N. An in vitro model of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1971; 43: 862-870.

WIT A L, HOFFMAN B F, ROSEN M R. Electrophysiology of cardiac arrhythmias. IX. Cardiac electrophysiologic effects of beta adrenergic receptor stimulation and blockade. Part A. *Am Heart J* 1975; 90: 521-533.

WONNACOTT T H, WONNACOTT R J. "Introducción a la estadística". Ed Linuse. México, 1979.

WOODS T, SHERF L, JAMES T. Structure and function of specific regions in the canine atrioventricular node. *Am J Physiol* 1982; 243: H 41-H 50.

WU D, DENES P, DHINGRA R C, et al. Effect of propranolol on induction of AV nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 1974; 50: 665-675.

ZIPES D, MENDEZ C, MOE G. Evidence for summation and voltage dependency in rabbit atrioventricular nodal fibers. *Circ Res* 1973; 32: 170-177.

ZIPES D, FISHER J. Effects of agents which inhibit the slow channel on sinus node automaticity and atrioventricular conduction in the dog. *Circ Res* 1974; 34: 184-194.

TABLAS

TABLA 1

Valores del rango (R) y desviación típica (D) de los tiempos S1S2 (intervalo de acoplamiento del extraestímulo), A1A2 (intervalo de acoplamiento del impulso auricular) y A2H2 (tiempo de conducción nodal del impulso) en la serie de 75 extraestímulos con intervalo de acoplamiento PRENAV+20 milisegundos, en el grupo de animales de experimentación.

EXPERIENCIA	S1S2		A1A2		A2H2	
	R	D	R	D	R	D
1P	6.4	1.4	5.6	1.1	16.4	3.2
2P	6	1.2	10.4	2.3	10.8	3
3P	8.4	1.9	5.2	1.2	10	1.9
4P	8.8	1.6	13.6	3.2	25.6	5.6
5P	7.2	1.5	7.6	1.7	8.8	1.8
6P	6.4	1.3	6	1.2	15.2	2.4
7A	6	1.2	6.4	1.4	9.2	2.3
8A	7.2	1.3	5.6	1.1	6	1.2
9A	7.6	1.3	6.4	1.3	6.8	1.3
10A	4.4	1.2	4.8	1.3	13.2	2.4
11A	6.4	1.2	6.4	1.8	12	3
12A	7.6	1.5	6.8	1.3	14.8	3.6
PROMEDIO	6.9	1.3	7.1	1.5	12.4	2.5
D	1.2	0.2	2.5	0.6	5.3	1.1

PRENAV = Período refractario efectivo del nodo auriculoventricular.

TABLA 2

Valores de las dispersiones real (R A2H2) y teórica (Aht) en la serie de 75 extraestímulos con intervalo de acoplamiento PRENAV+20 milisegundos, en el grupo de animales de experimentación.

EXPERIENCIA	R A2H2	Aht
1P	16.4	5
2P	10.8	8.7
3P	10	4.2
4P	25.6	25.8
5P	8.8	2.1
6P	15.2	5.5
7A	9.2	4.4
8A	6	4.6
9A	6.8	3.9
10A	13.2	3.9
11A	12	5.5
12A	14.8	9
PROMEDIO	12.4	6.8 *
D	5.3	6.2

PRENAV = Período refractario efectivo del nodo aurículoventricular. R A2H2 = Rango de los intervalos A2H2. Aht= Dispersión teórica de los tiempos de conducción nodal. D = Desviación típica. * = $p < 0.05$.

TABLA 3

Dispersiones real (R A2H2) y relacionada con el número del extraestímulo (AHn) en la serie de 75 extraestímulos con intervalo de acoplamiento PRENAV+20 milisegundos, en el grupo de animales de experimentación.

EXPERIENCIA	R A2H2	AHn
1P	16.4	5.3
2P	10.8	4.8
3P	10	5
4P	25.6	28.8
5P	8.8	1.4
6P	15.2	ns
7A	9.2	-4
8A	6	ns
9A	6.8	ns
10A	13.2	-4.4
11A	12	9
12A	14.8	6.6
PROMEDIO	12.4	5.8*
D	5.3	7.8

Abreviaturas como en el tabla anterior.

AHn= Variaciones de los tiempos de conducción nodal relacionadas con el número del extraestímulo emitido.

ns = no significativo.

TABLA 4

Rango de los tiempos de entrada (R A1A2) y de salida (R A2H2) nodales en los distintos intervalos de acoplamiento. Valores medios y desviación típica en milisegundos.

ACOPLAMIENTO	R A1A2	R A2H2	p
PRENAV+20 ms	6.6±1.8	10.5±5.2	***
PRENAV+40 ms	5.8±1.5	8.4±2.3	***
PRENAV+60 ms	5.5±1.5	7.3±2	***
PRENAV+100 ms	4.7±1.2	6.5±1.3	**
PRENAV+200 ms	5.5±1.8	6.1±1.7	ns

PRENAV = Período refractario efectivo del nodo aurículoventricular. p = significación estadística de las diferencias. ***=p<0.001 **=p<0.01 ns= no significativo.

Tabla 5

Dispersiones real (R A2H2) y teórica (Aht) en los distintos intervalos de acoplamiento. Valores medios y desviación típica en milisegundos.

ACOPLAMIENTO	R A2H2	Aht	p
PRENAV+20 ms	10.5±5.2	6.8±6.2	*
PRENAV+40 ms	8.4±2.3	4.4±2.7	*
PRENAV+60 ms	7.3±2	2.8±1.4	*
PRENAV+100 ms	6.5±1.3	1.7±0.8	*
PRENAV+200 ms	6.1±1.7	0.8±0.7	*

PRENAV = Período refractario efectivo del nodo auriculoventricular. R A2H2= Rango de los tiempos A2H2. Aht= dispersión teórica de los tiempos de conducción nodal. p= significación estadística de las diferencias.

* = $p < 0.05$

Tabla 6

Dispersiones real (R A2H2) y relacionada con el número del extraestímulo (AHn) en los distintos intervalos de acoplamiento. Valores medios y desviación típica en milisegundos.

ACOPLAMIENTO	R A2H2	AHn	p
PRENAV+20 ms	10.5±5.2	6.5±6.3	*
PRENAV+40 ms	8.4±2.3	1.2±2.4	*
PRENAV+60 ms	7.3±2	1.2±1.9	*
PRENAV+100 ms	6.5±1.3	1.3±1.5	*
PRENAV+200 ms	6.1±1.7	0	*

PRENAV = Período refractario efectivo del nodo aurículoventricular. R A2H2= Rango de los tiempos A2H2. AHn= Variaciones de los tiempos de conducción nodal relacionadas con el número del extraestímulo emitido. p = significación estadística de las diferencias. * = $p < 0.05$

TABLA 7

Dispersión del método (R S1S2) y de los tiempos de entrada (R A1A2) y de salida (R A2H2) nodales en situación control (C), propranolol (P), atropina (A) y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B). Valores medios y desviación típica en milisegundos.

SITUACION	R S1S2	R A1A2	p	R A2H2	p
C	7.2±1.2	8.1±3.3	ns	14.5±6.2	*
P	6.2±1.5	6.7±2.2	ns	25.9±14.2	*
B	6.5±1.3	6.3±1.3	ns	13.3±4.5	*
C	6.5±1.2	6.1±0.7	ns	10.3±3.6	*
A	5.7±1.6	4.8±1.1	ns	8.9±2.3	*
B	5.1±1.8	5.8±2.3	ns	11.5±2.7	*

R = Rango. p = significación estadística de las diferencias. ns = no significativo. * = p<0.05.

TABLA 8

Dispersión real (R A2H2) en situación control (C), propranolol (P), atropina (A) y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B). Valores medios y desviación típica en milisegundos.

SITUACION	R A2H2	% R A2H2
C	14.5±6.2	100
P	25.9±14.2	176±70
B	13.3±4.5	103±43
C	10.3±3.6	100
A	8.9±2.3	93±36
B	11.5±2.7	126±55
C	12.4±5.3	100
B	12.4±3.7	114±48

R A2H2= Rango de los tiempos de conducción nodal A2H2.

% R A2H2 = Porcentaje de R A2H2 con respecto a R A2H2 en situación control.

TABLA 9

Dispersiones real (R A2H2) y teórica (Aht) en situación control (C), propranolol (P), atropina (A) y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B). Valores medios y desviación típica en milisegundos.

SITUACION	R A2H2	Aht	p
C	14.5±6.2	8.5±8.7	*
P	25.9±14.2	4.6±3.6	*
B	13.3±4.5	4.7±3	*
C	10.3±3.6	5.2±1.9	*
A	8.9±2.3	4.0±1.5	*
B	11.5±2.7	8.6±6.7	*

R A2H2= Rango de los tiempos A2H2. Aht= Dispersión teórica de los tiempos de conducción nodal. p = significación estadística de las diferencias. * = $p < 0.05$.

TABLA 10

Dispersión relacionada con el número del extraestímulo (AHn) en situación control (C), propranolol (P), atropina (A) y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B).

			AHn		
C	P	B	C	A	B
5.3	4.5	10.4	-4	ns	-3
4.8	ns	-4.8	ns	ns	ns
5	2.2	1.7	ns	ns	-2.6
28.8	-28.1	ns	-4.4	-3.7	-8.1
1.4	-2.5	1.5	9	2.9	-3.6
ns	4.3	-6.7	6.6	ns	ns

ns = no significativo.

TABLA 11

Dispersiones real (R A2H2) y relacionada con el número del extraestímulo (AHn) en situación control (C), propranolol (P), atropina (A) y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B). Valores medios y desviación típica en milisegundos.

SITUACION	R A2H2	AHn	p
C	14.5±6.2	7.5±10.1	*
P	25.9±14.2	7.0±10.5	*
B	13.3±4.5	4.2±4	*
C	10.3±3.6	4.0±3.5	*
A	8.9±2.3	1.3±1.6	*
B	11.5±2.7	2.9±3	*

R= Rango de los tiempos A2H2. AHn= Variaciones de los tiempos de conducción nodal relacionadas con el número del extraestímulo emitido. p = significación estadística de las diferencias. * = P<0.05.

TABLA 12

Características de la distribución de los tiempos A2H2 en situación control (C), propranolol (P) y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B).

EXPERIENCIA	NORMALIDAD		
	C	P	B
1P	N	N	N
2P	N	N	N
3P	N	N	N
4P	N	nN	N
5P	N	N	N
6P	nN	nN	nN
% nN	17%	33%	17%

N = Distribución normal. nN = Distribución no normal.

% nN = Porcentaje de casos con distribución no normal.

TABLA 13

Kurtosis (K) y Skewness (SK) de la distribución de los tiempos A2H2 en situación control (C), propranolol (P) y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B).

EXPERIENCIA	C		P		B	
	K	SK	K	SK	K	SK
1P	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2P	ns	ns	LK	ns	ns	ns
3P	ns	ns	LK	SK-	LK	SK-
4P	ns	ns	ns	SK+	ns	ns
5P	ns	ns	ns	ns	ns	SK-
6P	LK	SK+	LK	SK-	PK	ns
% K/SK	17%	17%	50%	50%	33%	33%

LK= Leptokurtosis significativa. PK= Platikurtosis significativa. SK+= Skewness + significativo. SK-= Skewness - significativo. ns= no significativo. % K/SK= Porcentaje de casos con kurtosis o skewness significativo.

TABLA 14

Características de la distribución de los tiempos A2H2 en situación control (C), atropina (A) y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B).

EXPERIENCIA	NORMALIDAD		
	C	A	B
7A	nN	N	nN
8A	N	N	N
9A	nN	N	N
10A	nN	N	N
11A	nN	N	N
12A	N	N	N
% nN	67%	0	17%

N = Distribución normal. nN = Distribución no normal.

% nN = Porcentaje de casos no normales.

TABLA 15

Kurtosis (K) y Skewness (SK) de la distribución de los tiempos A2H2 en situación control (C), atropina (A) y bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B).

EXPERIENCIA	C		A		B	
	K	SK	K	SK	K	SK
7A	ns	SK+	ns	ns	ns	ns
8A	ns	ns	ns	ns	ns	ns
9A	ns	ns	ns	SK-	LK	ns
10A	LK	SK+	ns	ns	ns	ns
11A	ns	ns	ns	ns	ns	SK+
12A	ns	ns	ns	ns	ns	ns
% K/SK	17%	33%	0	17%	17%	17%

LK= Leptokurtosis significativa. SK+= Skewness + significativo. SK-= Skewness - significativo. ns= no significativo. % K/SK= porcentaje de casos con kurtosis o skewness significativos.

TABLA 16

Dispersión inherente al método (R S1S2) y de los tiempos de entrada (R A1A2) y de salida (R A2H2) nodales en el grupo de pacientes con curva de función nodal continua.

CASO	R S1S2	R A1A2	R A2H2
1	6	6	32
2	12	11	42
3	9	11	32
4	13	39	44
5	9	23	40
6	23	18	46
7	8	12	109
8	16	11	36
9	10	21	28
10	8	15	57
11	13	13	23
12	9	13	71
13	9	9	31
14	9	13	68
15	12	13	17
16	14	17	21
17	13	9	61
PROMEDIO	11.3	14.9 ^{ns}	44 [*]
D	4	7.6	23.2

R = Rango. D = Desviación típica. ns = no significativo.* = $p < 0.05$.

TABLA 17

Dispersiones real (R A2H2), teórica (AHt) y relacionada con el número del extraestímulo (AHn) en el grupo de pacientes con curva de función nodal continua.

CASO	R A2H2	AHt	AHn
1	32	7.2	13.2
2	42	19.8	ns
3	32	3.3	9.5
4	34	15.6	5.2
5	40	20.7	ns
6	46	16.2	ns
7	109	6	ns
8	36	25.3	11.5
9	28	10.5	9
10	57	18	ns
11	23	3.9	11.9
12	71	39	ns
13	31	4.5	-6.6
14	68	5.2	22.7
15	17	6.5	ns
16	21	8.5	ns
17	61	1.8	24.1
PROMEDIO	44	12.5*	6.7*
D	23.2	9.8	8

R=Rango. D=Desviación típica. ns=no significativo.

*=p<0.05 (significación estadística de las diferencias con respecto a R A2H2).

TABLA 18

Correlación entre la dispersión de los tiempos de conducción nodal (R A2H2) con la edad del paciente y parámetros electrofisiológicos nodales.

	r	p
EDAD	0.18	ns
AH basal	0.21	ns
PW	0.61	0.01
PRENAV	0.55	0.05
PRFNAV	0.57	0.05

r= Coeficiente de correlación de Pearson.
 p=significación estadística de la correlación. ns=no significativo. PW=Punto de Wenckebach. PRENAV=Período refractario efectivo nodal. PRFNAV=Período refractario funcional nodal.

TABLA 19

Dispersiones de los tiempos de entrada (R A1A2) y de salida (R A2H2) nodales en los pacientes con una doble vía nodal.

CASO	R A1A2	R A2H2
18	19	111
19	25	409
20	28	190
21	26	132
22	12	109
23	37	171
PROMEDIO	24.5	187 *
D	8.5	113

R = Rango. D = Desviación típica. * = $p < 0.05$

TABLA 20

Tiempo medio de conducción a través de las vías rápida y lenta en los casos de doble vía nodal, y las supuestas vías rápida y lenta en los casos de curva de función nodal continua y dos poblaciones de tiempos de conducción.

	VIA UNICA			DOBLE VIA		
	Vr	Vl	Dif	Vr	Vl	Dif
	111	121	10	195	219	24
	322	339	17	256	474	218
	247	259	12	219	254	35
	179	187	8	211	244	33
	120	126	6	184	234	50
PR	196	206	10.6	213	285	72
D	89	92	4.2	28	106	82

Vr = Vía rápida. Vl = Vía lenta. Dif = Diferencia entre los tiempos de conducción de ambas vías. PR = Promedio. D = Desviación típica.

TABLA 21

Dispersión de los tiempos A1A2 y A2H2 tras bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B), y dispersión de los tiempos A2H2 en situación control (C).

CASOS	R A1A2 (B)	R A2H2 (B)	R A2H2 (C)
10	14	36	57
12	16	94	71
16	10	15	21
17	11	35	61
21	17	51	132
22	13	21	109
23	20	45	171
PROMEDIO	14.4	42.4 *	88.8 ns
D	3.5	26	51

R = Rango. D = Desviación típica. * = $p < 0.05$

ns = no significativo.

TABLA 22

Distribución de los tiempos A2H2 en situación control (C) y tras bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B).

CASOS	NORMALIDAD	
	C	B
10	N	N
12	nN	nN
16	N	N
17	N	N
21	nN	N
22	nN	N
23	nN	nN
% nN	57%	28%

N = Distribución normal.. nN = Distribución no normal.

% nN = % de casos no normales.

TABLA 23

Kurtosis (K) y Skewness (SK) de los tiempos A2H2 en situación control (C) y tras bloqueo farmacológico del sistema nervioso autónomo (B).

CASOS	C		B	
	K	SK	K	SK
10	LK	SK+	ns	SK+
12	LK	SK-	ns	ns
16	ns	ns	ns	ns
17	ns	SK+	ns	ns
21	PK	ns	LK	SK+
22	ns	ns	ns	SK+
23	ns	SK+	ns	ns

% K/SK	43%	57%	14%	43%

LK= Leptokurtosis significativa. PK= Platikurtosis significativa. SK+= Skewness + significativo. SK-= Skewness - significativo. % K/SK= Porcentaje de casos con kurtosis o skewness significativos.

FIGURAS

FIGURA 1

Parte superior: Curva de función nodal de uno de los casos del grupo de animales de experimentación; se enmarca el punto de entrada nodal (A1A2) 20 milisegundos superior al período refractario efectivo nodal (PRENAV+20 ms).

Parte inferior derecha: Punto de entrada nodal PRENAV+20 ms. Se representa la dispersión de entrada nodal (R A1A2) y se calcula la dispersión teórica correspondiente (Aht) mediante la pendiente de la curva en ese punto (Ct).

Parte inferior izquierda: Punto de entrada nodal PRENAV+20 ms. Se representa la dispersión de entrada nodal (R A1A2) y la dispersión real de salida (R A2H2). Se observa como la dispersión real (R A2H2) es claramente superior a la teórica (Aht).

Abreviaturas: A1A2= intervalo de acoplamiento del impulso auricular; A2H2= tiempo de conducción nodal del impulso; AoHo= mínimo tiempo de conducción nodal; R A1A2= rango de A1A2; R A2H2= rango de A2H2; Ct= pendiente de la curva de función nodal en el punto A1A2 correspondiente calculada a partir de la ecuación exponencial mediante la derivada de A2H2 respecto a A1A2; Aht= Dispersión teórica resultado del producto de R A1A2 por Ct. ms= milisegundos.

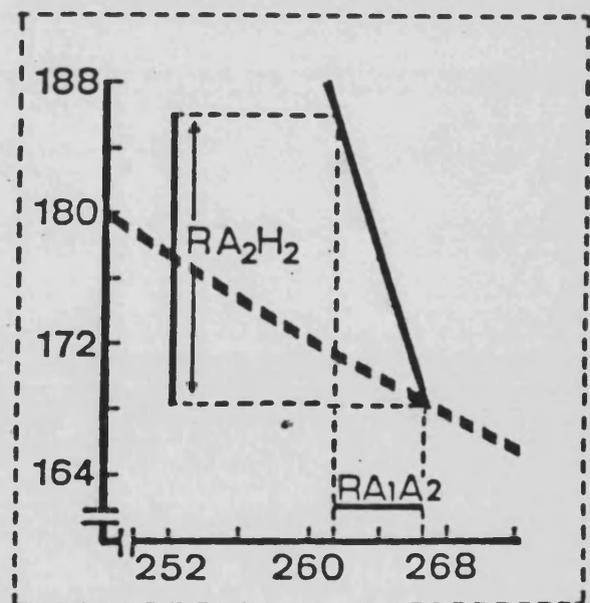
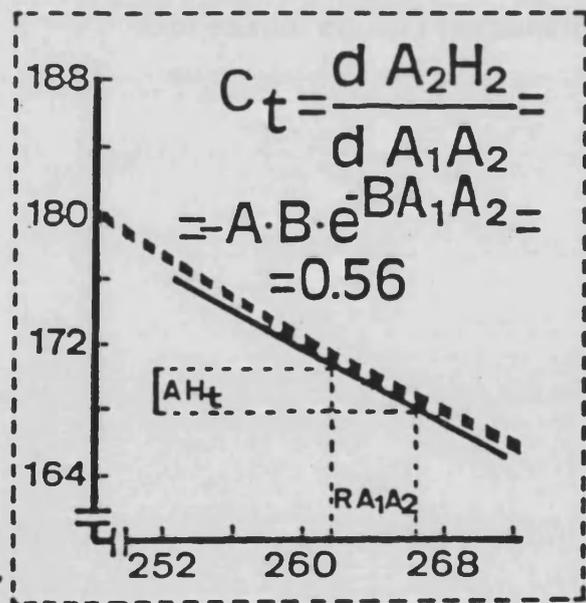
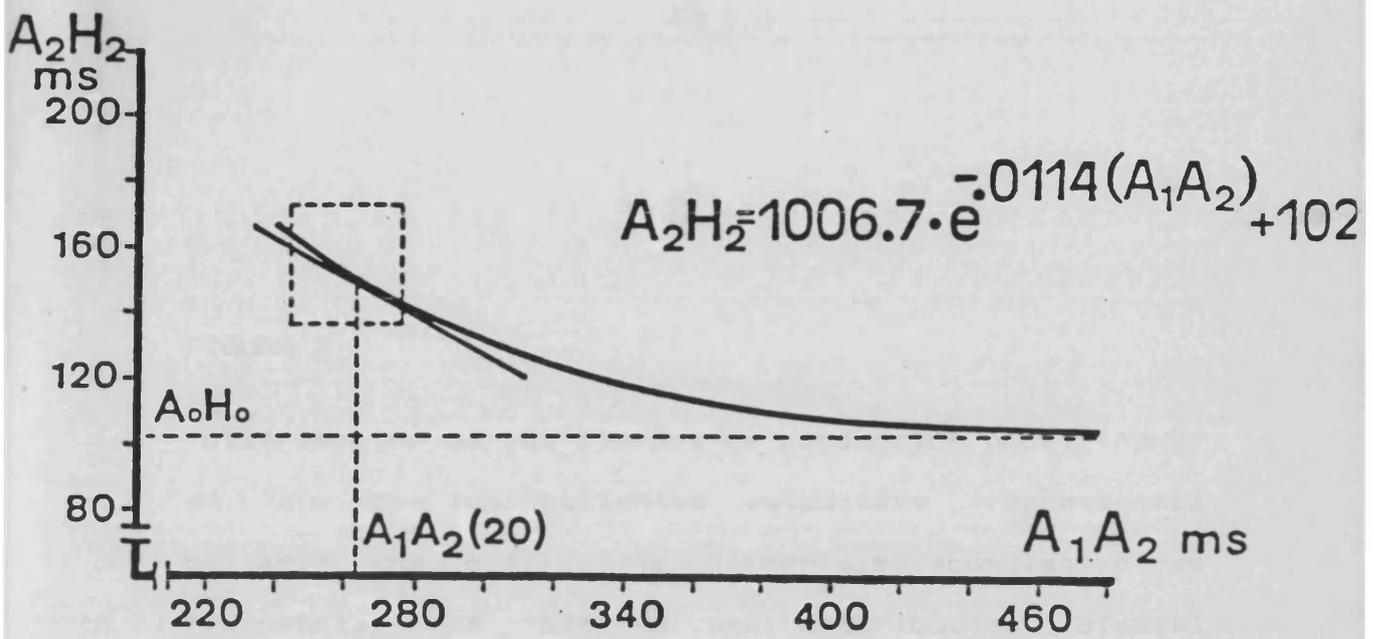


FIGURA 2

Distribución de los tiempos de conducción nodal (A2H2) en uno de los pacientes estudiados representada mediante una gráfica de porcentaje acumulativo de frecuencia. Se observa una distribución bimodal ajustándose una recta a cada población de impulsos. El valor A2H2 correspondiente al 50% de frecuencia acumulativa es la media de cada población. Tiempo A2H2 expresado en milisegundos.

A2H2

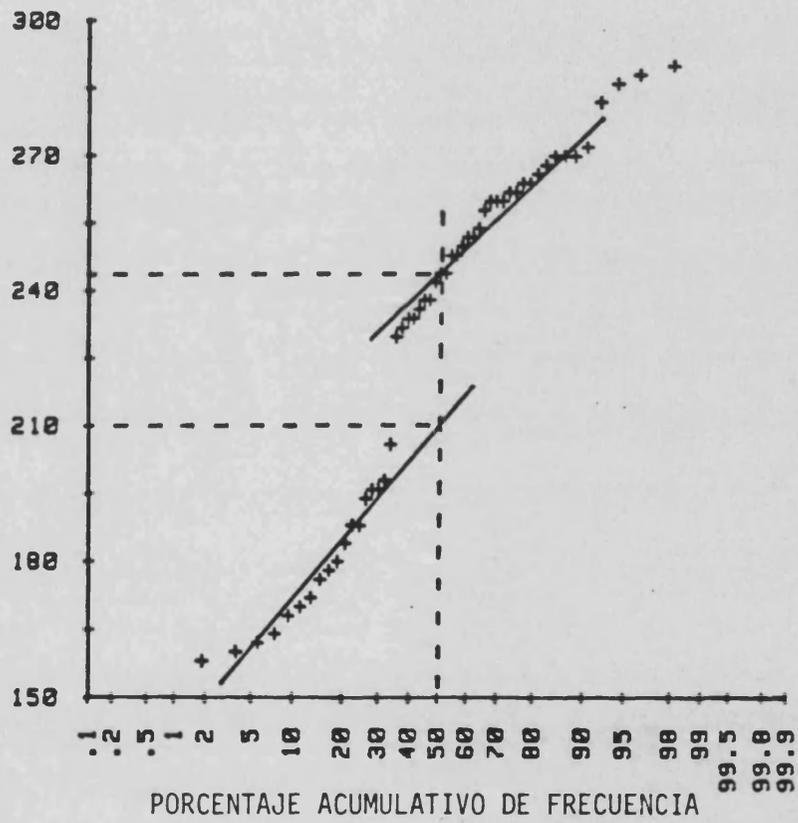


FIGURA 3

Parámetros estadísticos de dispersión (rango y desviación estándar) correspondientes al intervalo de acoplamiento del extraestímulo (S1S2) e intervalos de entrada del impulso auricular (A1A2) y de salida (A2H2) en la serie de 75 extraestímulos con intervalo de acoplamiento 20 milisegundos superior al período refractario efectivo nodal del grupo de animales de experimentación.

ms= milisegundos ns= no significativo

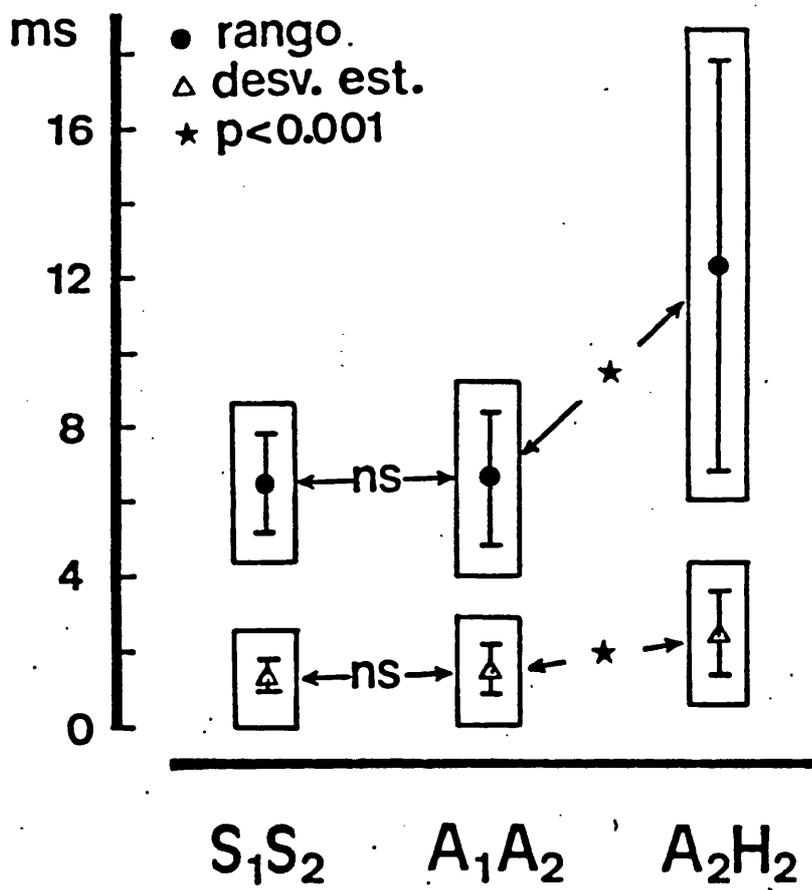
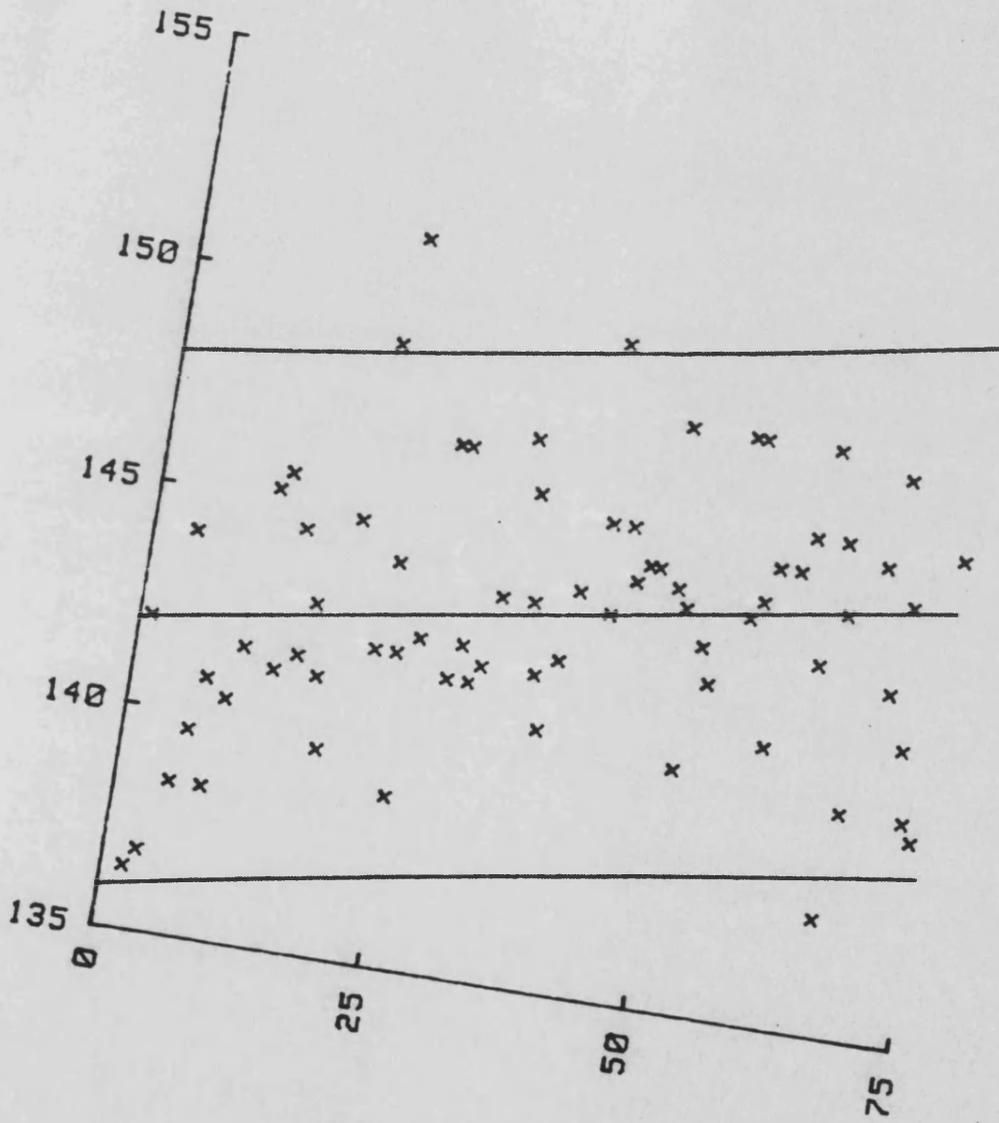


FIGURA 4

Recta de regresión entre el tiempo de conducción nodal del impulso (A2H2) y el número del extraestímulo emitido (N) desde el 1 al 75 en el perro 12 A situación control. Coeficiente de regresión lineal (r)= 0.55. Dispersión relacionada con el número del extraestímulo (AHn)= 6.6 milisegundos. Tiempo A2H2 expresado en milisegundos.

R2H2

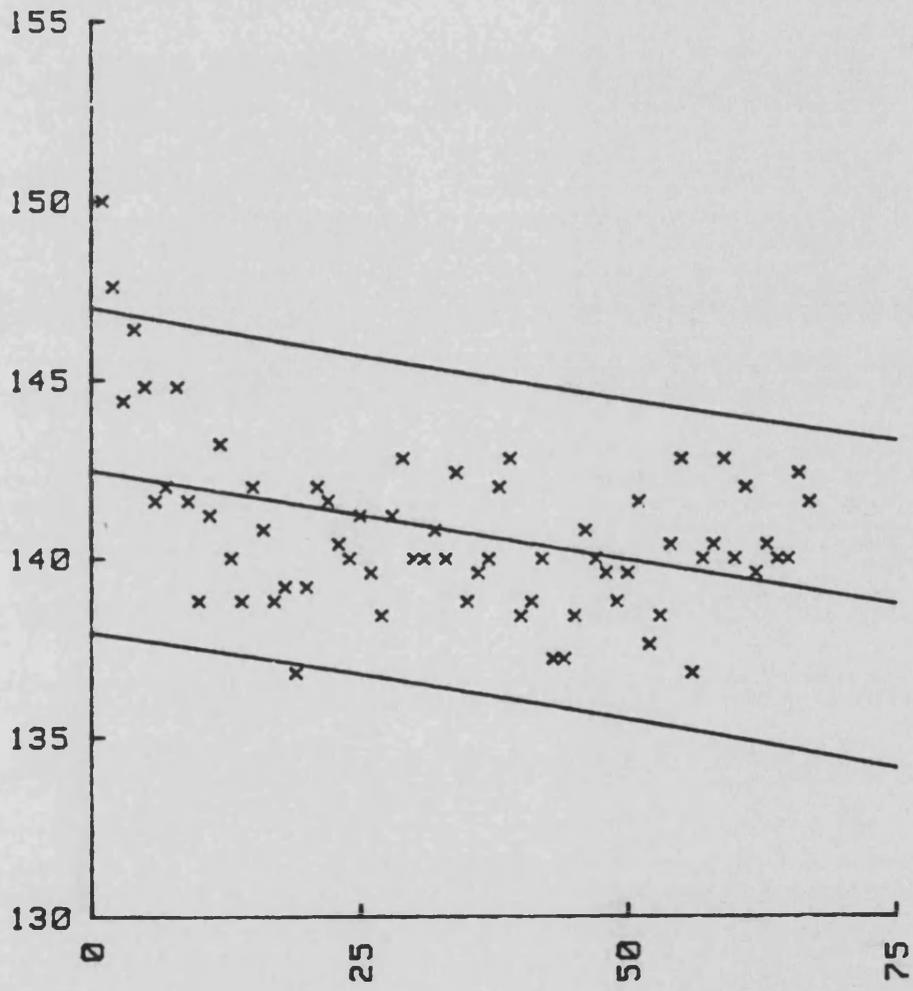


N

FIGURA 5

Recta de regresión lineal entre el tiempo de conducción nodal del impulso (A2H2) y el número del extraestímulo emitido (N) desde el 1 al 75 en el perro 10 A situación control. Coeficiente de regresión lineal $(r) = 0.45$. Dispersión relacionada con el número del extraestímulo $(AHn) = -4.4$ milisegundos. Tiempo A2H2 expresado en milisegundos.

A2H2



Z

FIGURA 6

Promedio de la dispersión de los tiempos de entrada (R A1A2; parte inferior) y de salida (R A2H2; parte superior) nodal del impulso en las cinco series de extraestímulos emitidas en el grupo de animales de experimentación. Se observa como R A2H2 disminuye al alargarse el intervalo de acoplamiento del extraestímulo mientras que R A1A2 permanece prácticamente constante. R A2H2 es significativamente superior a R A1A2 en todas las series salvo la de intervalo de acoplamiento más largo.

Abreviaturas: R A1A2= rango de los tiempos de entrada del impulso auricular; R A2H2= rango de los tiempos de conducción nodal del impulso; ms= milisegundos; acp= intervalo de acoplamiento de las cinco series de extraestímulos expresado en milisegundos por encima del periodo refractario efectivo nodal (+20, +40, +60, +100 y +200).

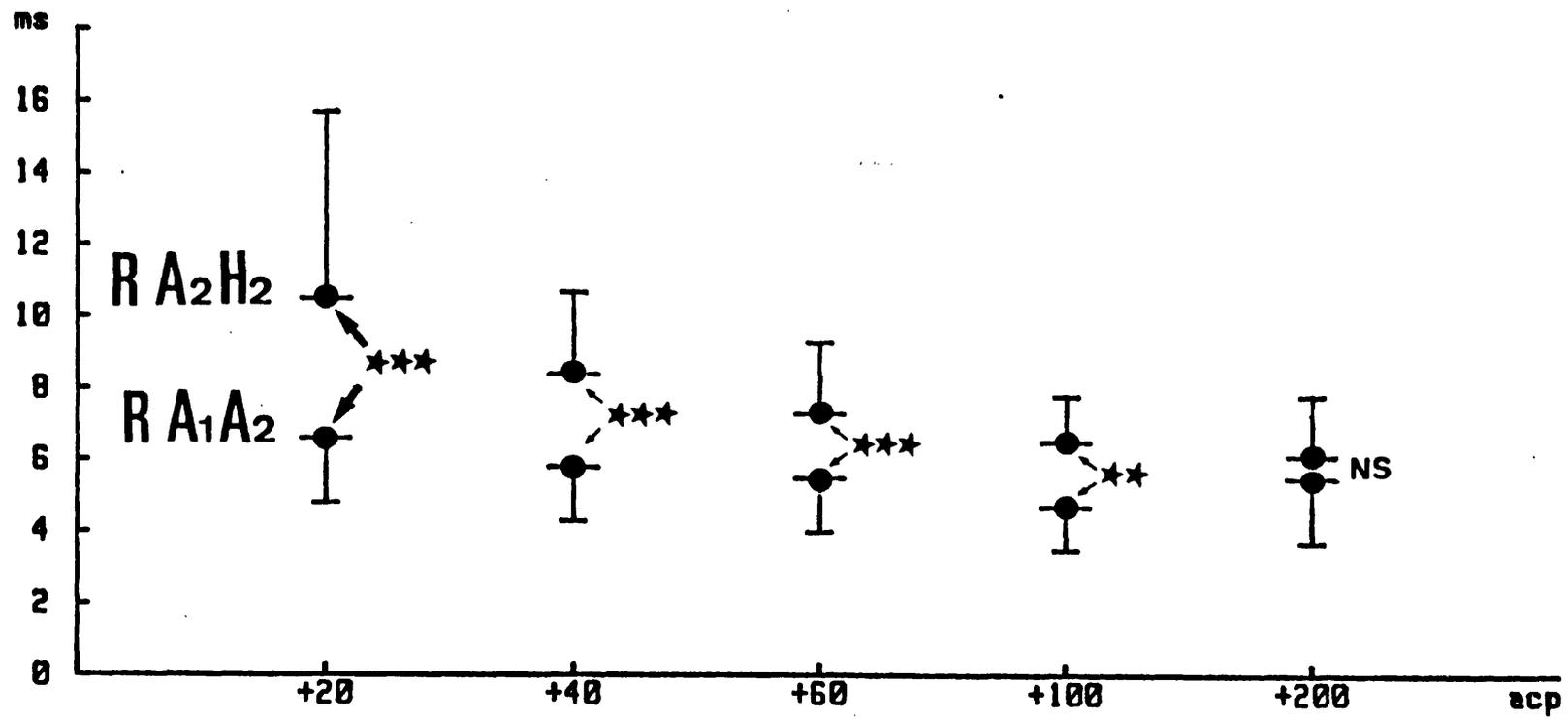


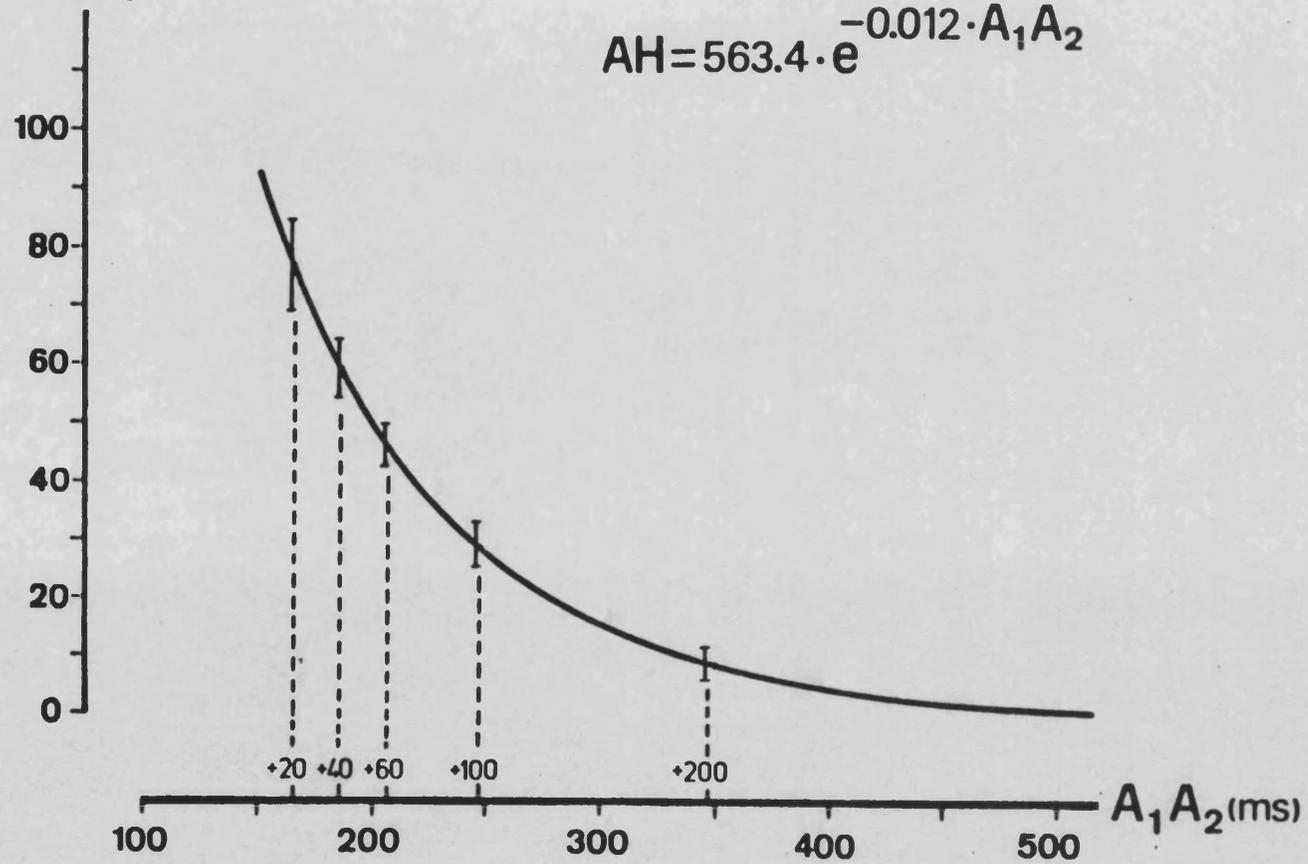
FIGURA 7

Curva de función nodal de uno de los animales de experimentación. Se señalan los cinco puntos correspondientes al intervalo de acoplamiento de las cinco series de extraestímulos expresado en milisegundos por encima del período refractario efectivo nodal (+20, +40, +60, +100 y +200). En cada punto se representa la dispersión real ($R A2H2$) observándose como disminuye al prolongarse el intervalo de acoplamiento del impulso.

Abreviaturas: $A1A2$ = intervalo de acoplamiento del impulso auricular. $AH = A2H2 - AoHo$ (siendo $A2H2$ = tiempo de conducción nodal del impulso y $AoHo$ = mínimo tiempo de conducción nodal). $R A2H2$ = rango de $A2H2$.

AH (ms)

$$AH = 563.4 \cdot e^{-0.012 \cdot A_1 A_2}$$



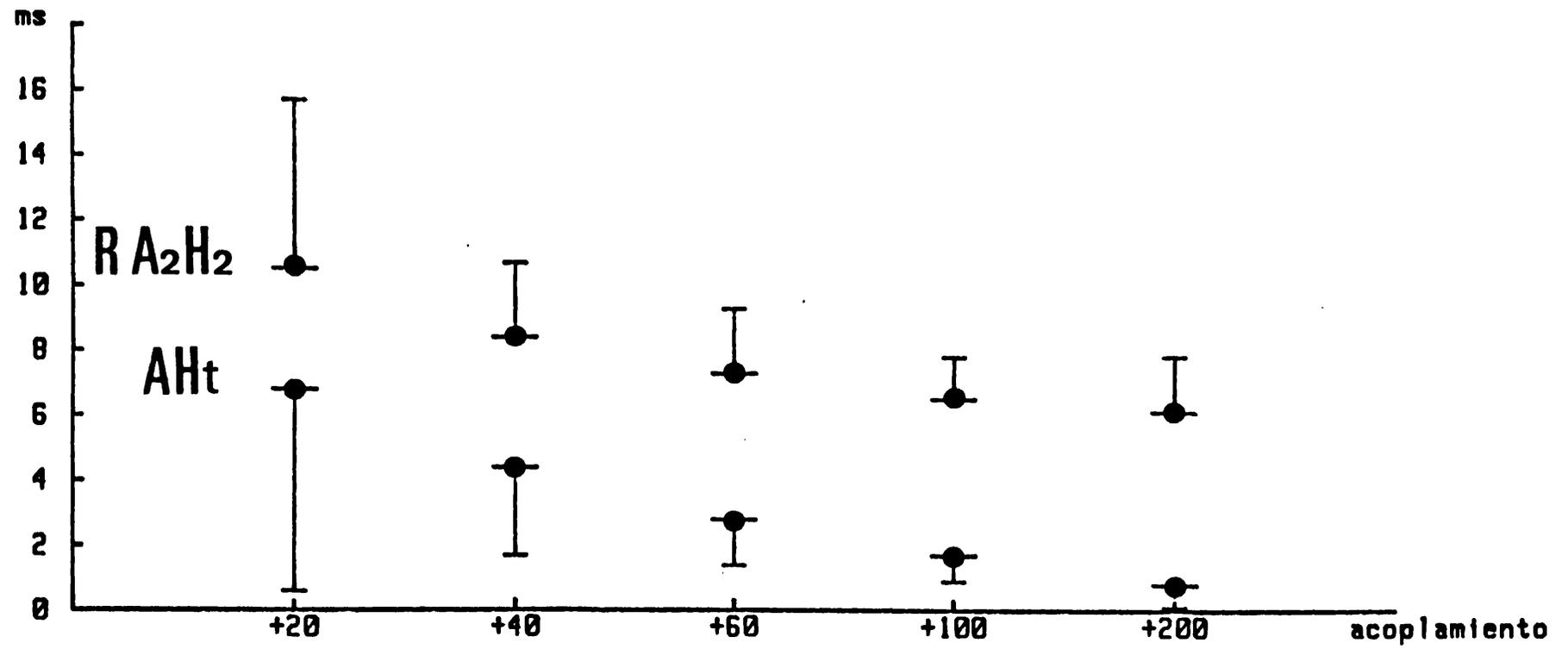


FIGURA 8

Promedio de las dispersiones real ($R A_{2H2}$) y teórica (AHt) en las cinco series de extraestímulos emitidas en el grupo de perros. Se observa como ambas dispersiones disminuyen al alargarse el intervalo de acoplamiento del extraestímulo siendo $R A_{2H2}$ superior a AHt en todas las series. Ejes de coordenadas y abreviaturas como en figuras anteriores.

FIGURA 9

Promedio de las dispersiones real (R_{A2H2}) y relacionada con el número del extraestímulo (AH_n) en las cinco series de extraestímulos emitidas en el grupo de perros. Se observa como AH_n disminuye notablemente a partir del intervalo de acoplamiento 40 milisegundos superior al período refractario efectivo nodal hasta llegar a 0 en la última serie. En todas las series R_{A2H2} es superior a AH_n . Ejes de coordenadas y abreviaturas como en figuras anteriores.

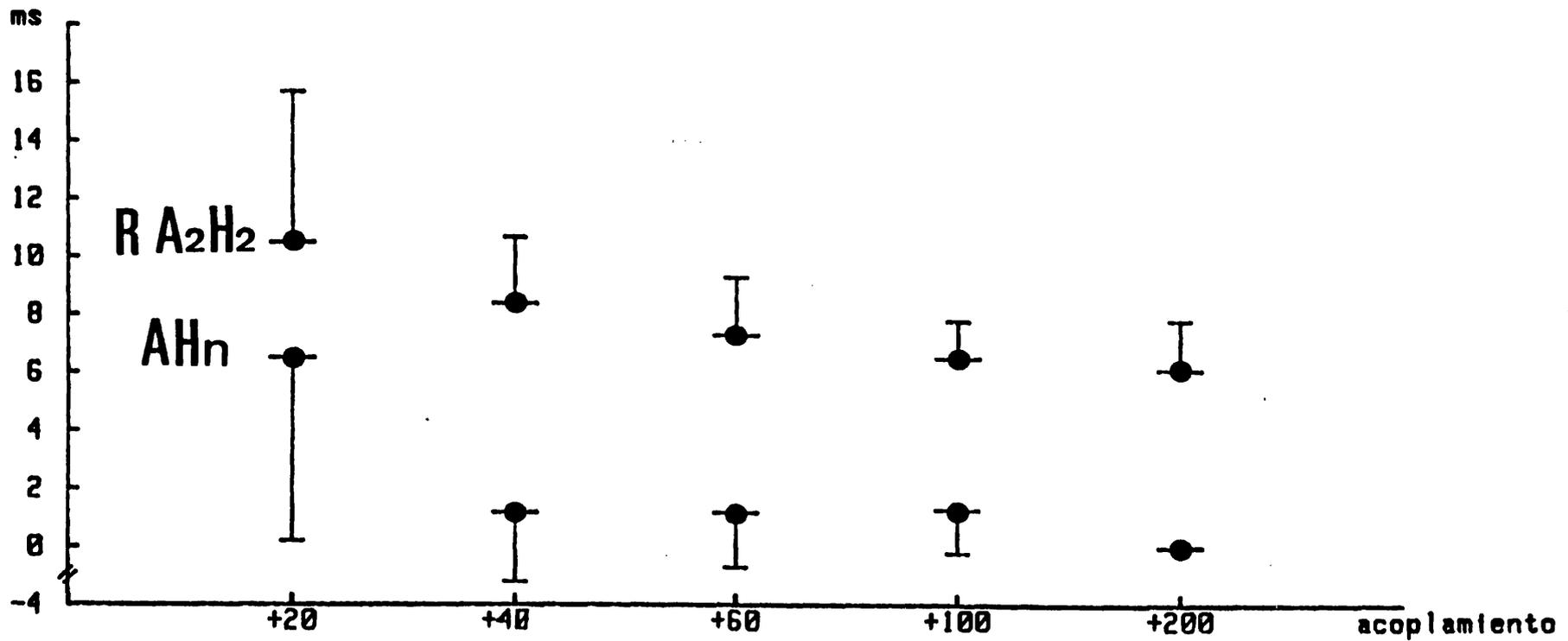
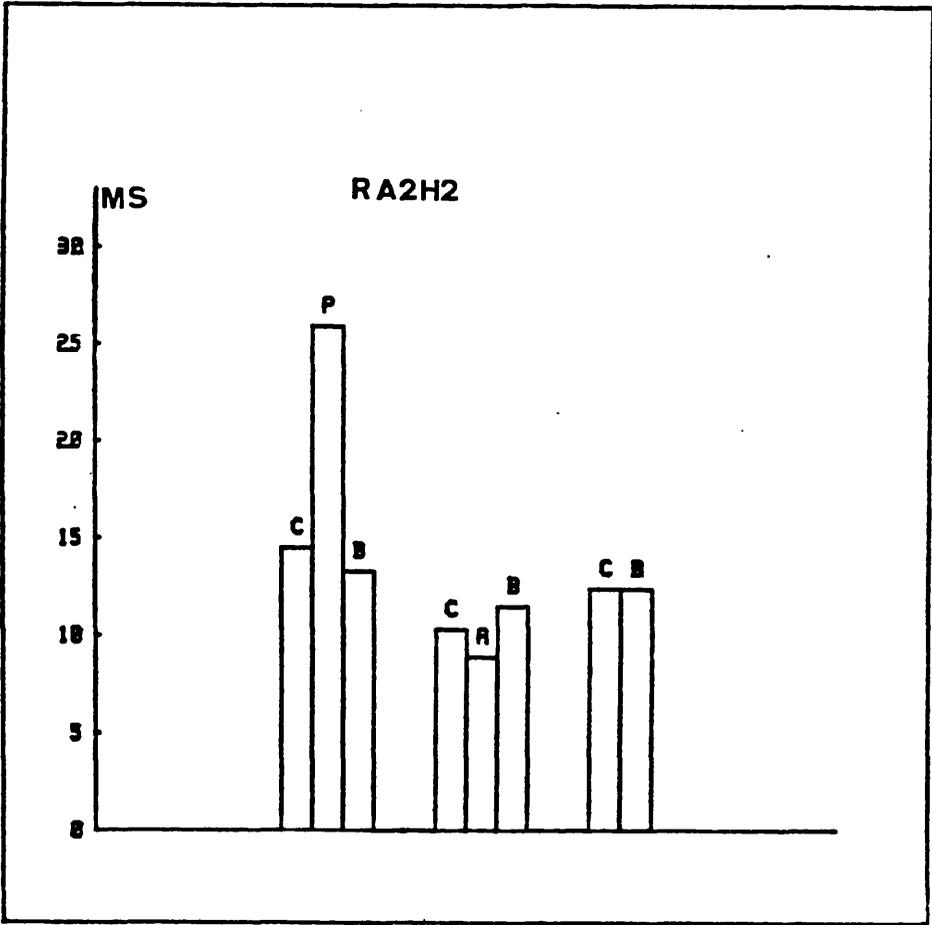


FIGURA 10

Dispersión real ($R A2H2$) en las distintas situaciones estudiadas. En la parte derecha se representa el grupo de perros a los que se administró propranolol, en el centro el grupo de perros tratados con atropina y a la izquierda se consideran todos los casos en situación control y tras bloqueo autonómico. Se observa como $R A2H2$ aumenta notablemente tras propranolol, disminuye discretamente tras atropina y no existen diferencias entre control y bloqueo autonómico.

Abreviaturas: C= control; P= propranolol; A= atropina; B= bloqueo autonómico; $R A2H2$ = rango de los tiempos de conducción nodal; MS= milisegundos.



FIGURAS 11 y 12

Distribución de los tiempos de conducción nodal (A2H2) en los perros 6P (figura 11) y 4P (figura 12) en las tres situaciones estudiadas (control, propranolol y bloqueo autonómico). En abscisas se representa el rango de los tiempos A2H2 (R A2H2) subdividido en intervalos de 3 milisegundos; en ordenadas el número de estímulos correspondientes a cada intervalo. El caso 6P es no normal en las tres situaciones. En el caso 4P la distribución es normal en control, no normal tras propranolol y se normaliza de nuevo tras bloqueo autonómico. R A2H2 expresado en milisegundos.

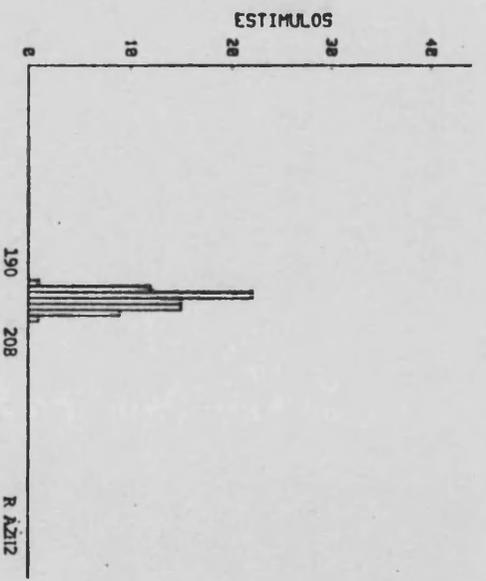
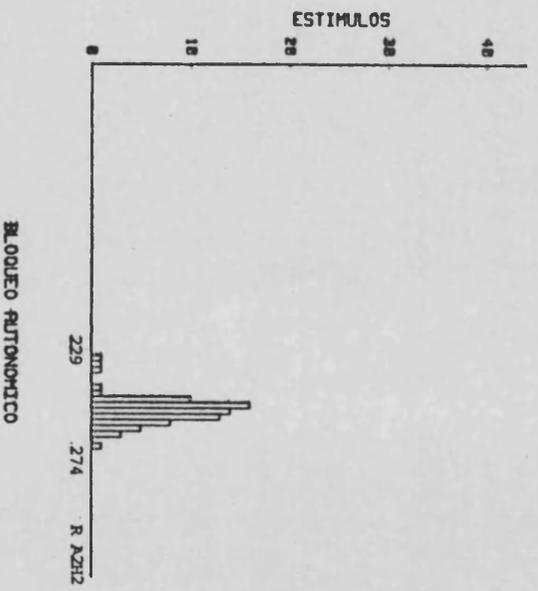
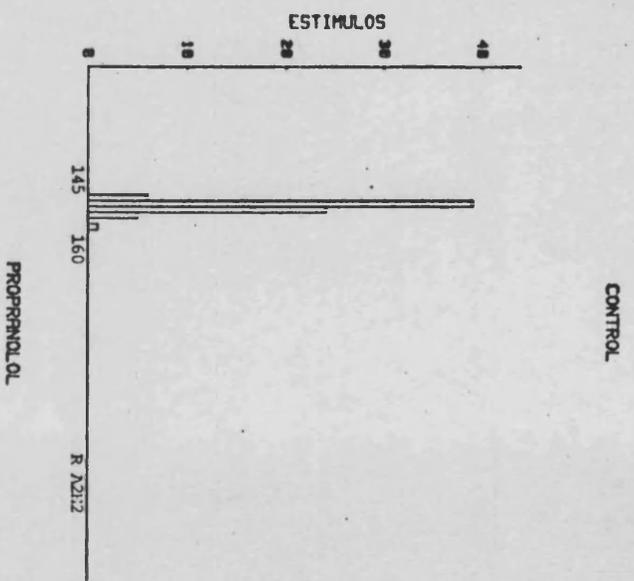


FIGURA n°11 Perro 6P

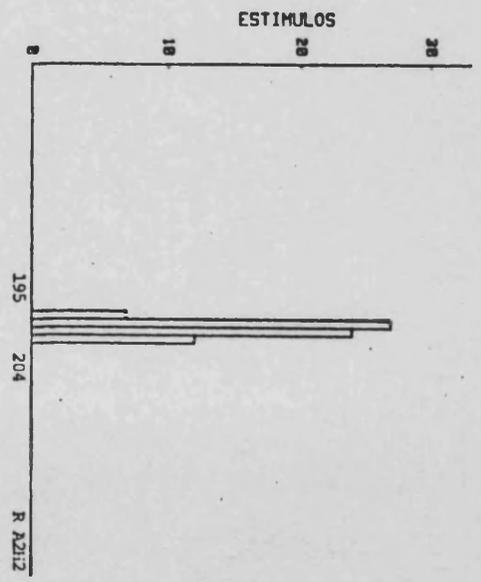
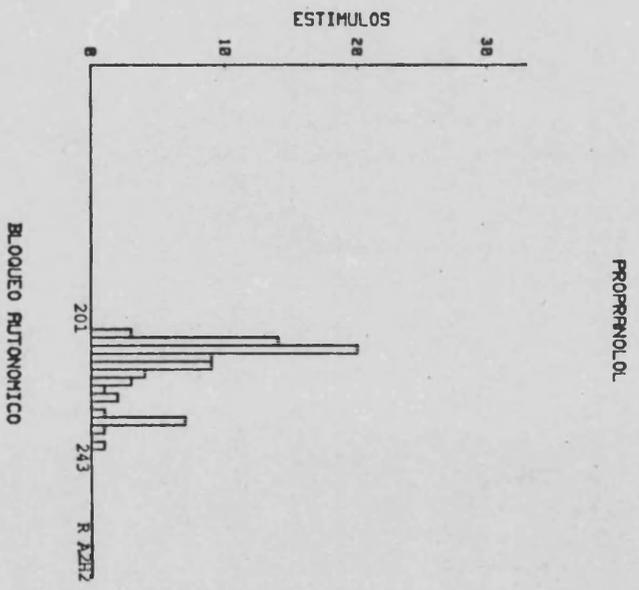
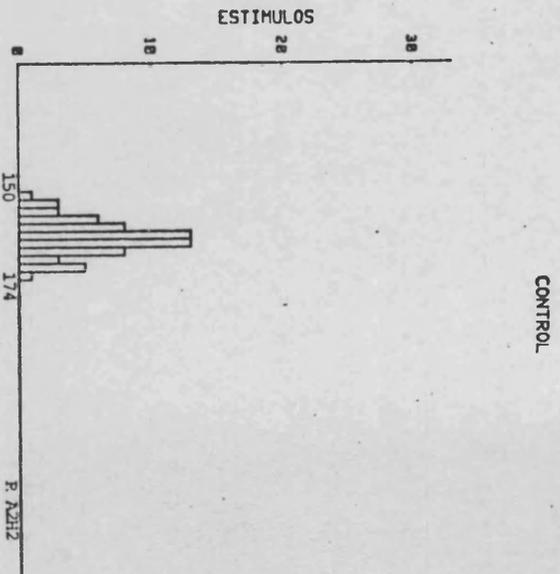
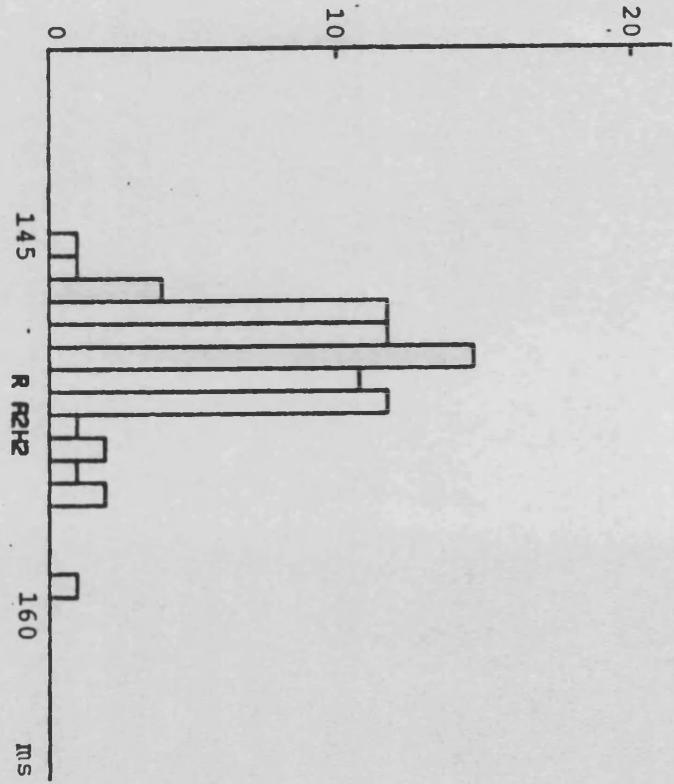


FIGURA n°12 Perro 4P

FIGURA 13

Kurtosis significativa en dos casos del grupo de perros. En la parte superior se observa una distribución leptokúrtica (caso 4P control) y en la parte inferior una distribución platikúrtica (caso 6P bloqueo autonómico).

ESTIMULOS



ESTIMULOS

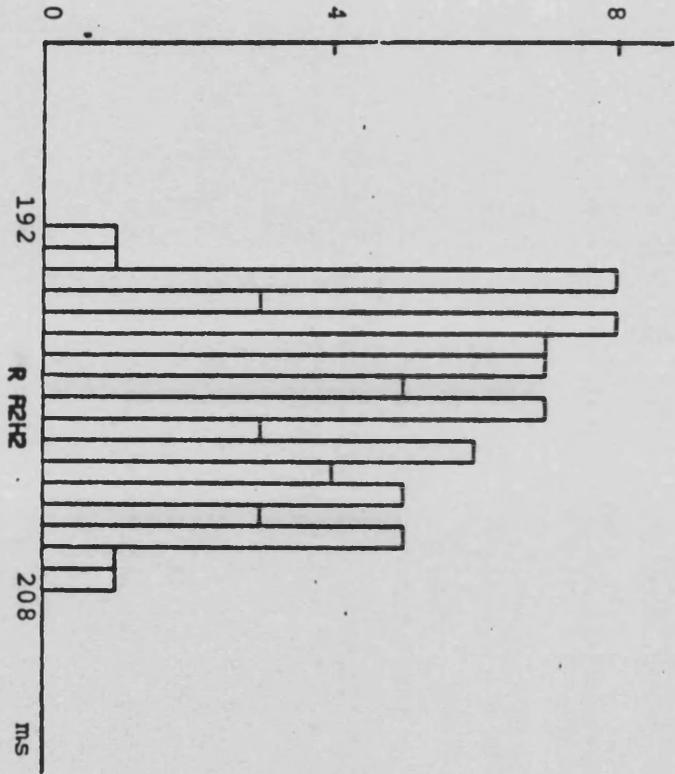
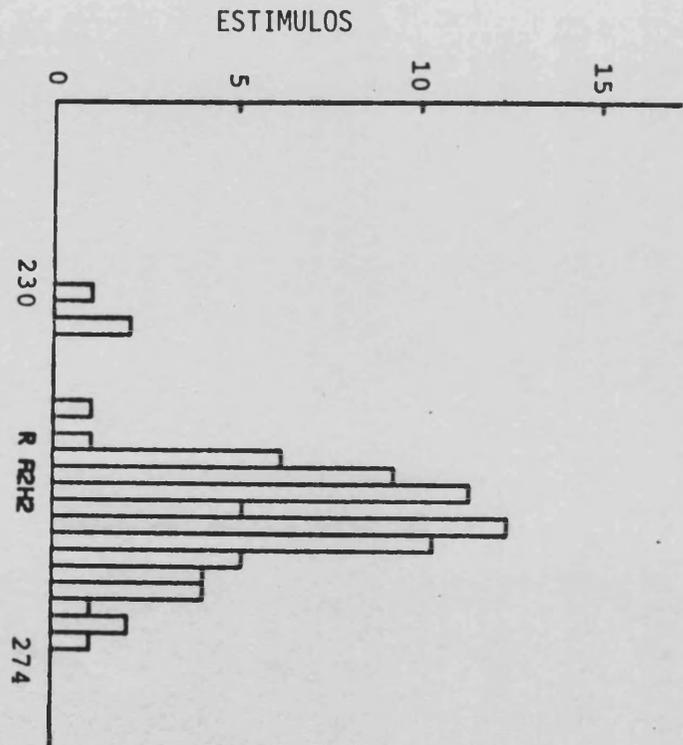
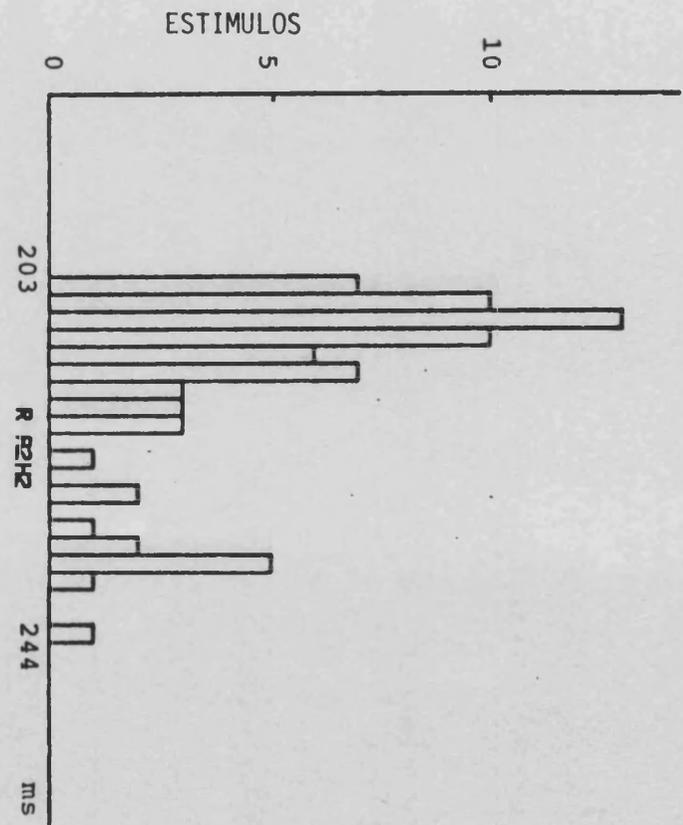


FIGURA 14

Skewness significativo en dos casos del grupo de animales de experimentación. En la parte superior se observa una distribución con skewness negativo (caso 4P control) y en la parte inferior una distribución con skewness positivo (caso 6P bloqueo autonómico).



FIGURAS 15, 16 y 17

Distribución de los tiempos de conducción nodal (A2H2) en el perro 4P en situación control (figura 15), propranolol (figura 16) y bloqueo autonómico (figura 17). En la parte superior la distribución se representa en una gráfica de porcentaje acumulativo de frecuencia y en la parte inferior como en figuras anteriores. Se observa como tras propranolol (figura 16) aparecen dos poblaciones de impulsos. A2H2 expresado en milisegundos.

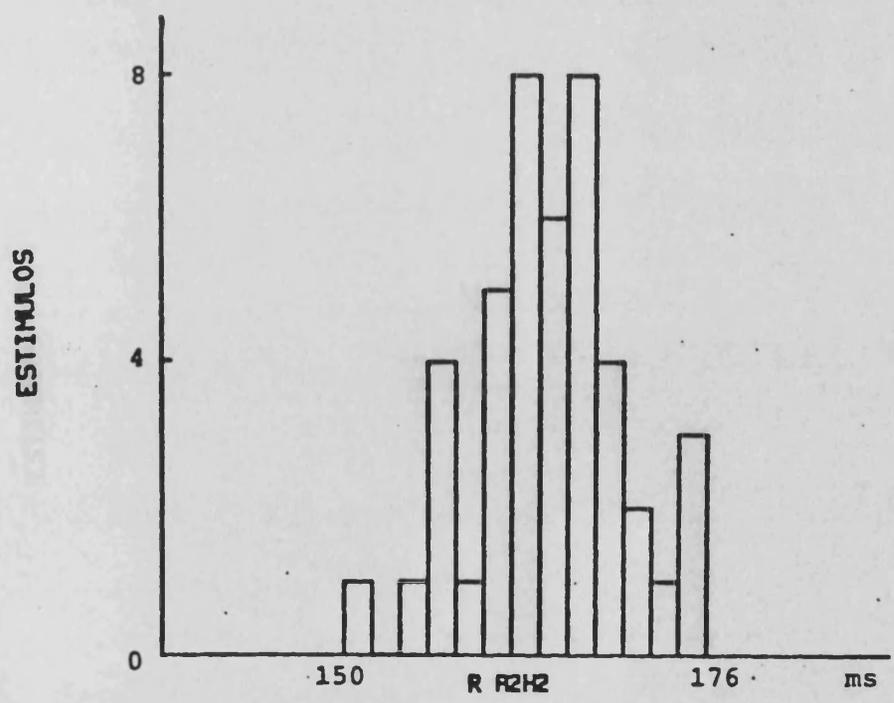
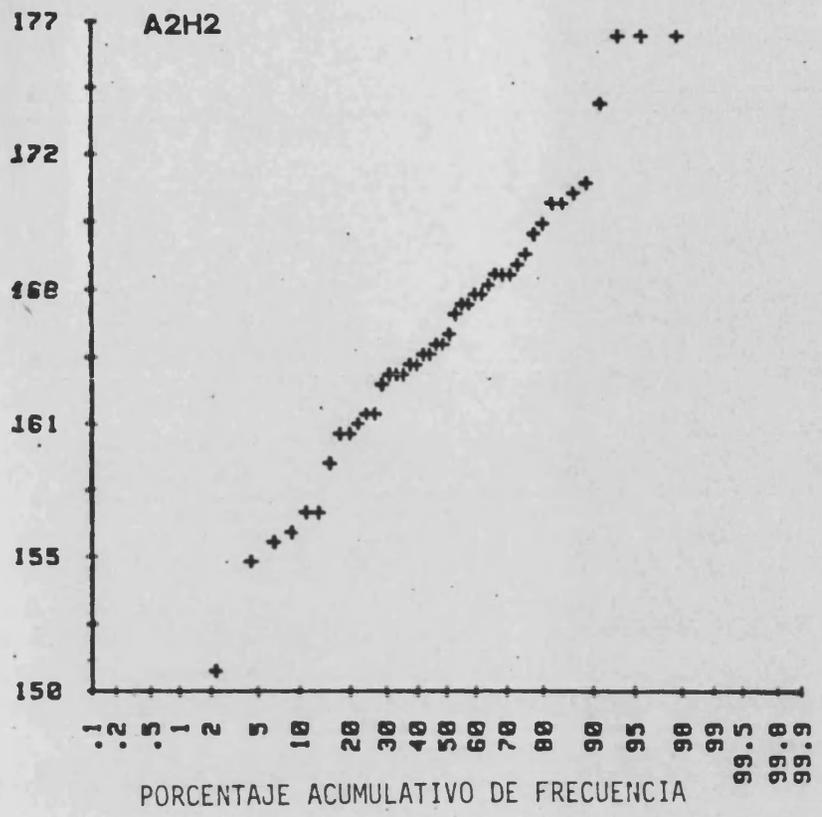


FIGURA nº15 Perro 4P. Control

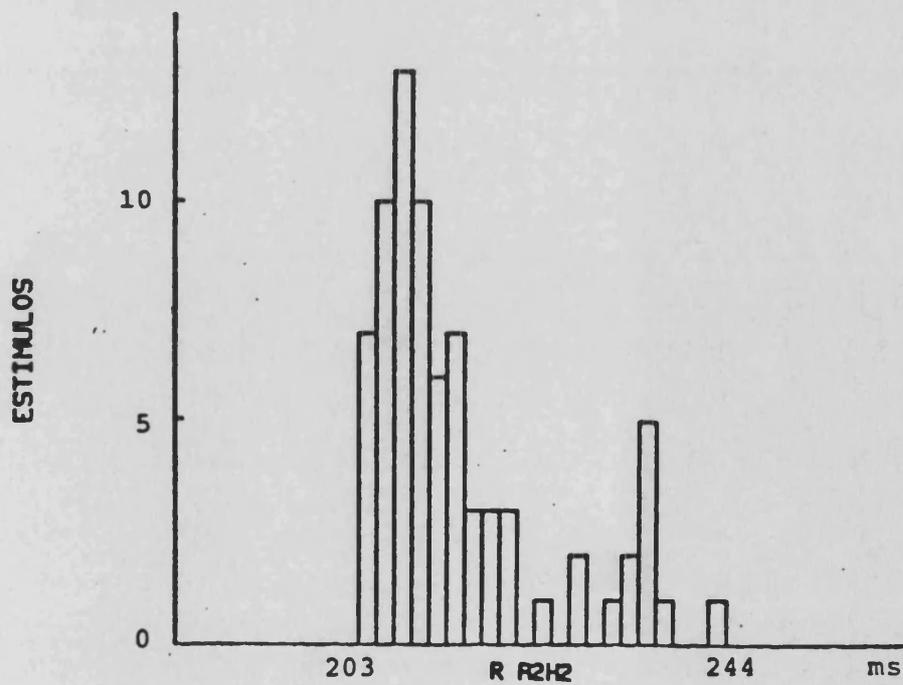
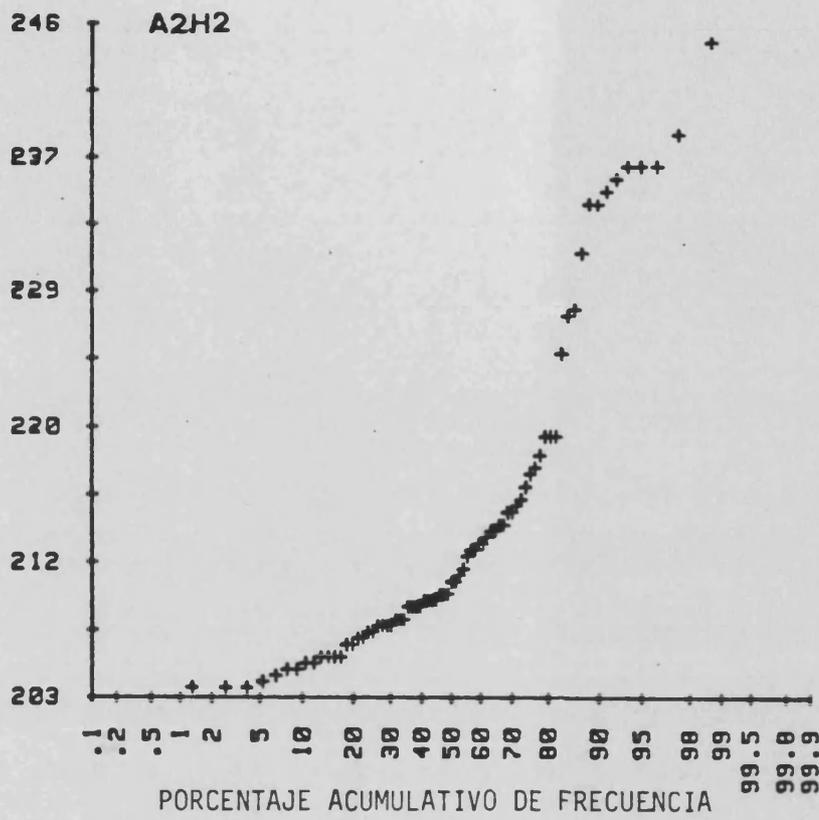


FIGURA n°16 Perro 4P. Propranolol

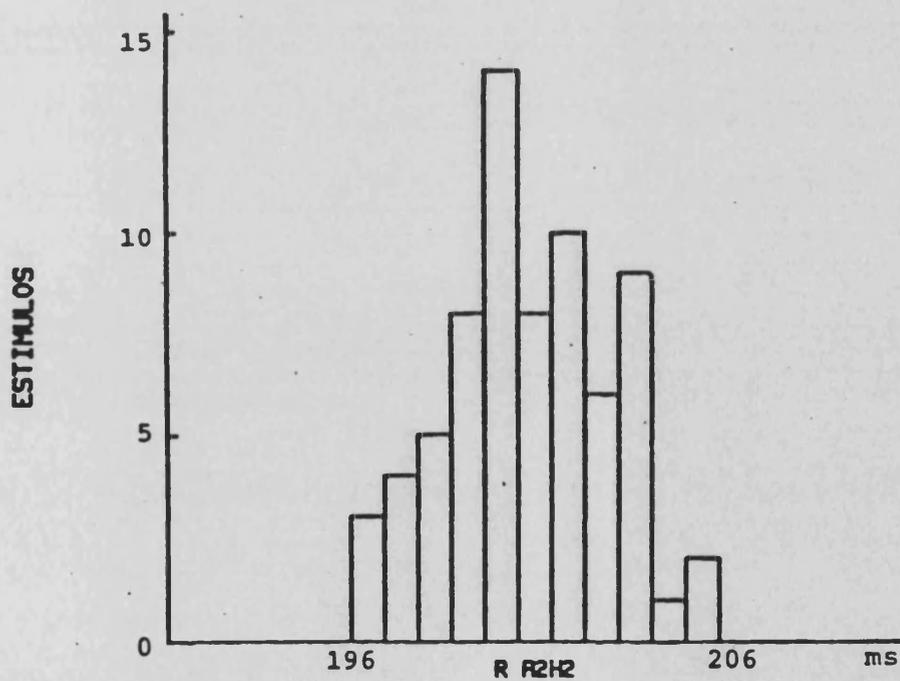
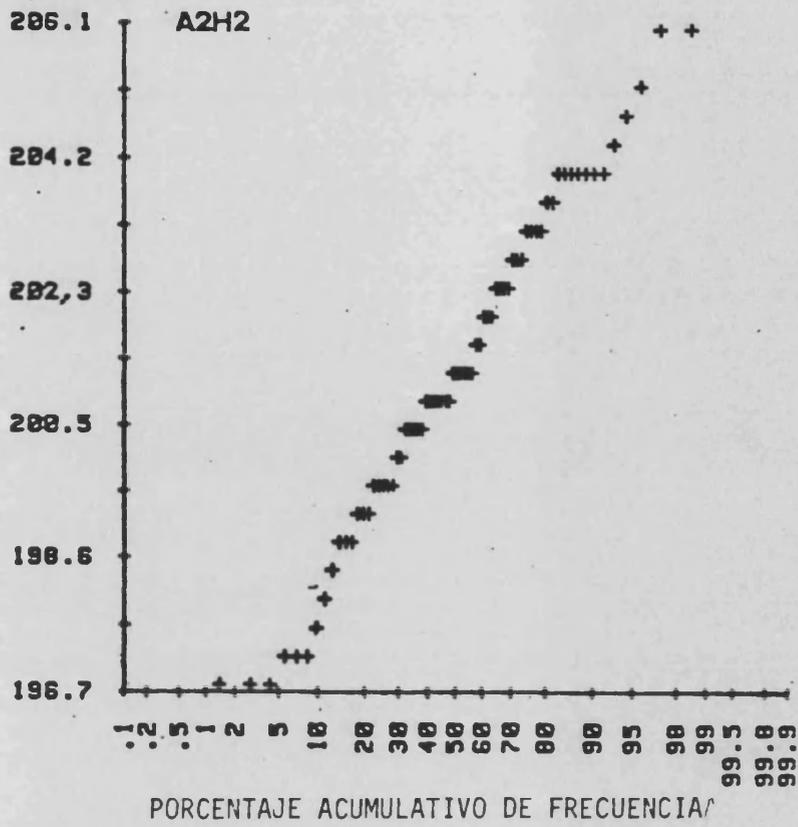


FIGURA n°17 Perro 4P. Bloqueo autonómico

FIGURA 18

Gráficas idénticas a las de figuras anteriores en el caso 1P tras propranolol. Se observan dos impulsos aislados de la distribución central. Tiempo A2H2 expresado en milisegundos.

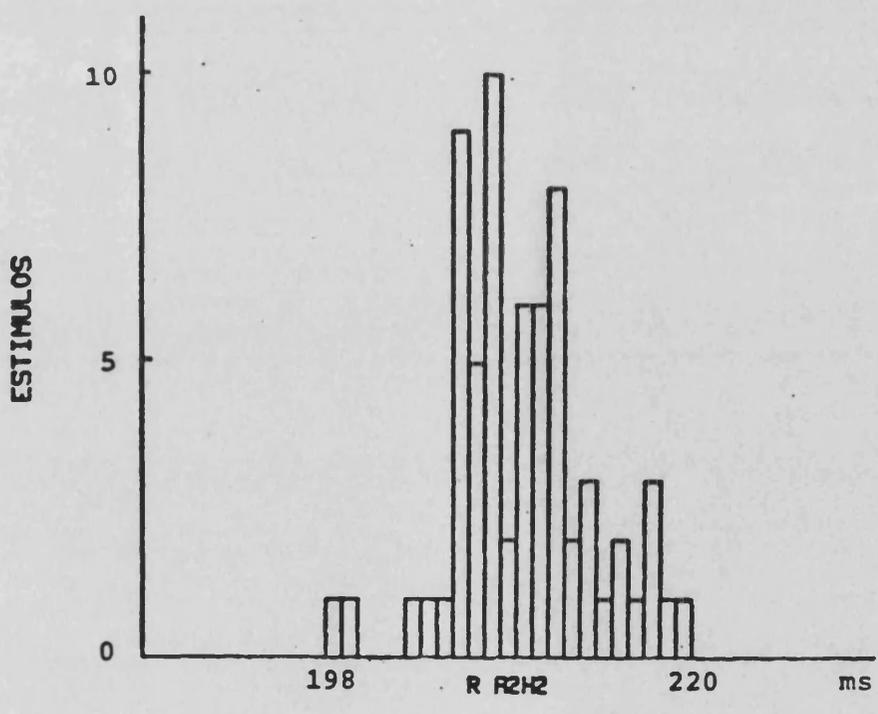
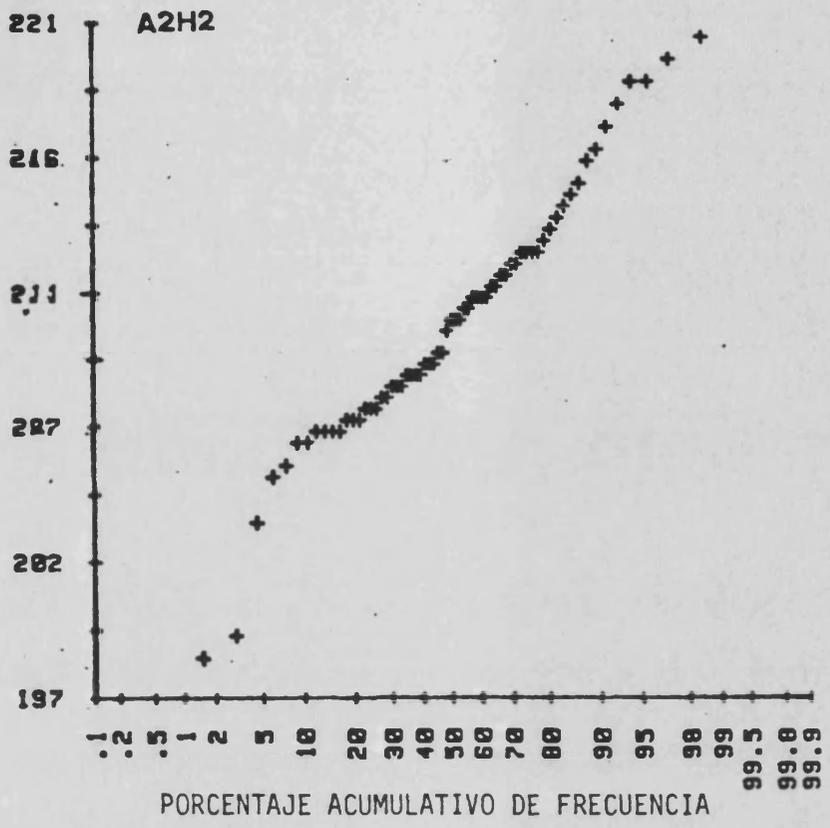
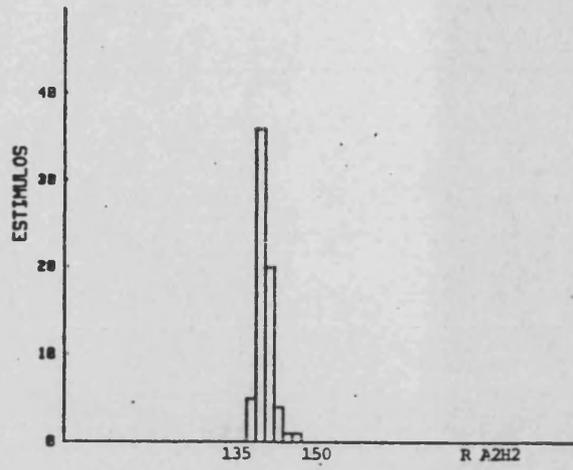


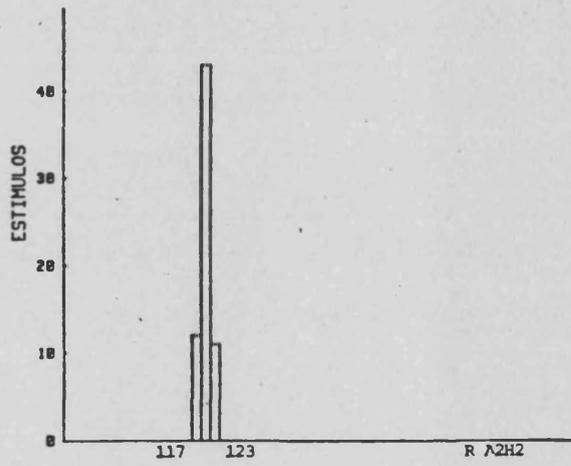
FIGURA 19

Distribución de los tiempos de conducción nodal (A2H2) en el perro 10A en situación control, atropina y bloqueo autonómico. La distribución es no normal en control, se normaliza tras atropina y sigue normal tras bloqueo autonómico. R A2H2 en milisegundos.

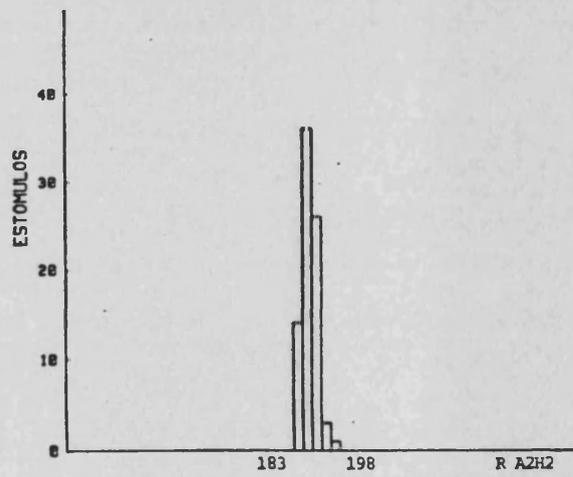
CONTROL



ATROPINA



BLOQUEO AUTONOMICO



FIGURAS 20, 21 y 22

Distribución de los tiempos de conducción nodal (A2H2) en situación control (figura 20), atropina (figura 21) y bloqueo autonómico (figura 22) en el perro 12A. En situación control se observan dos poblaciones de impulsos que desaparecen tras atropina y bloqueo autonómico. Tiempo A2H2 en milisegundos.

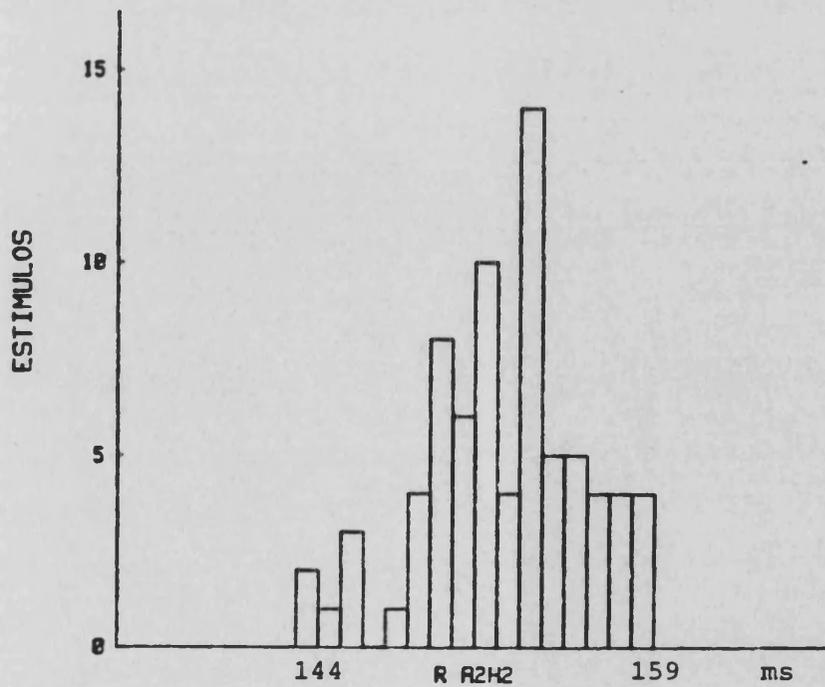
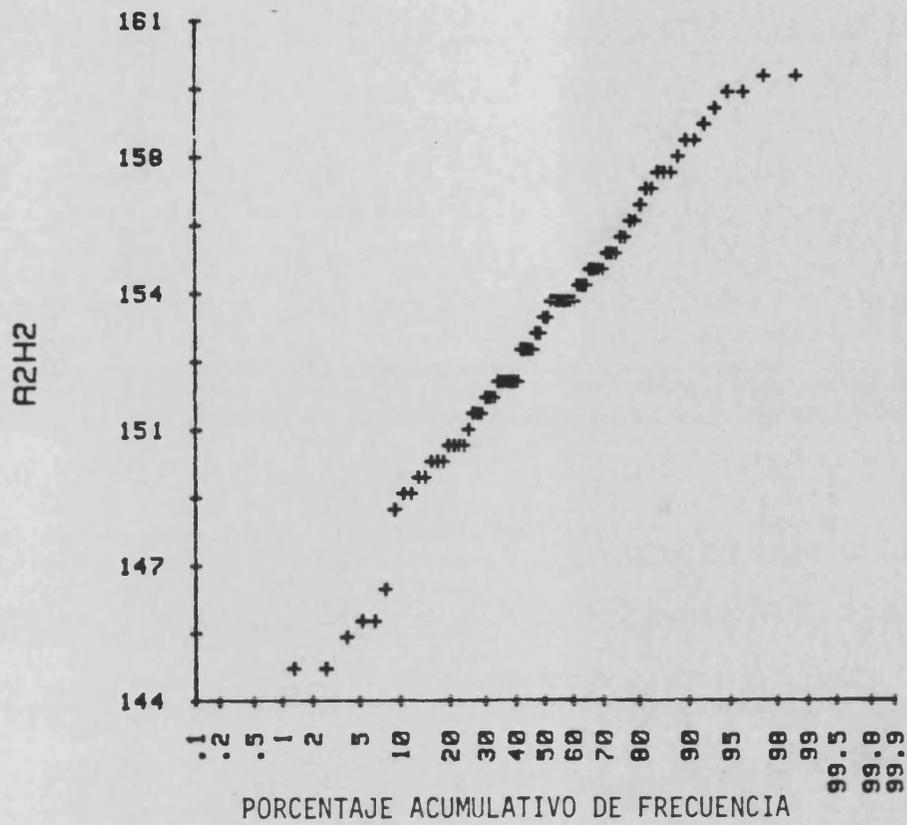


FIGURA n°20 Perro 12A. Control

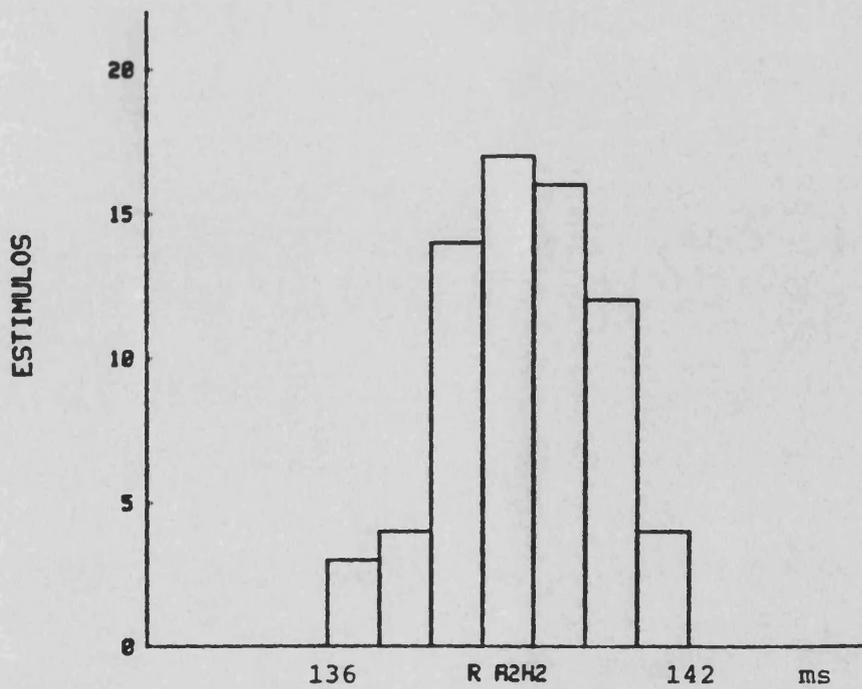
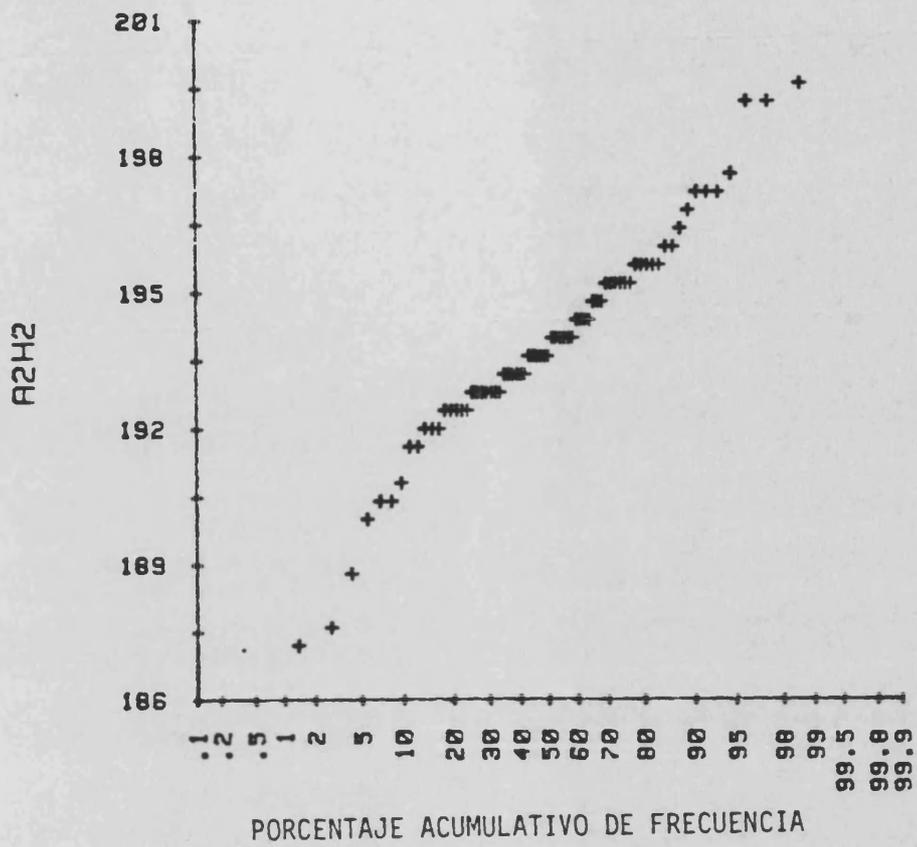


FIGURA n°21 Perro 12A. Atropina

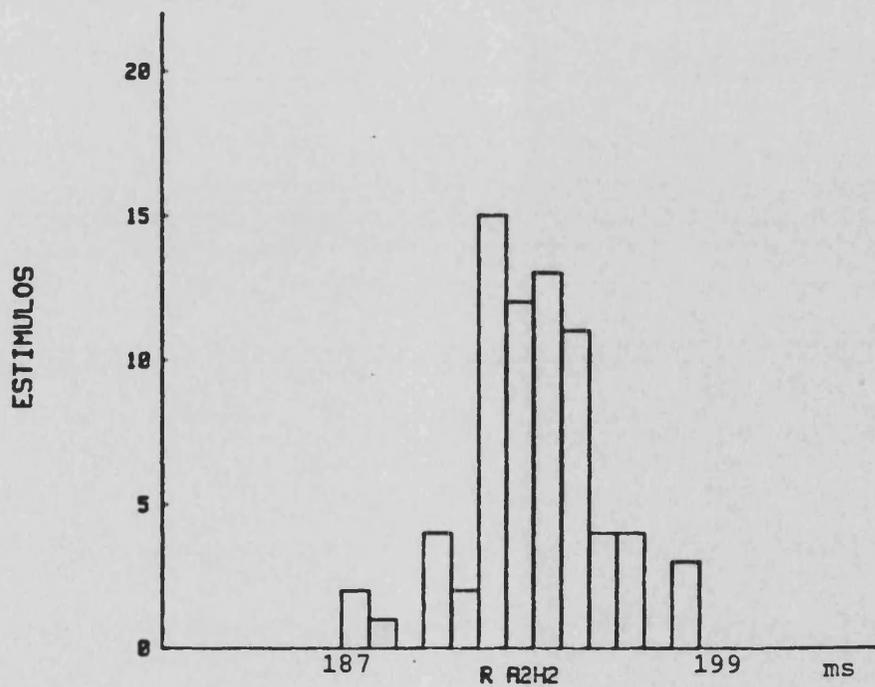
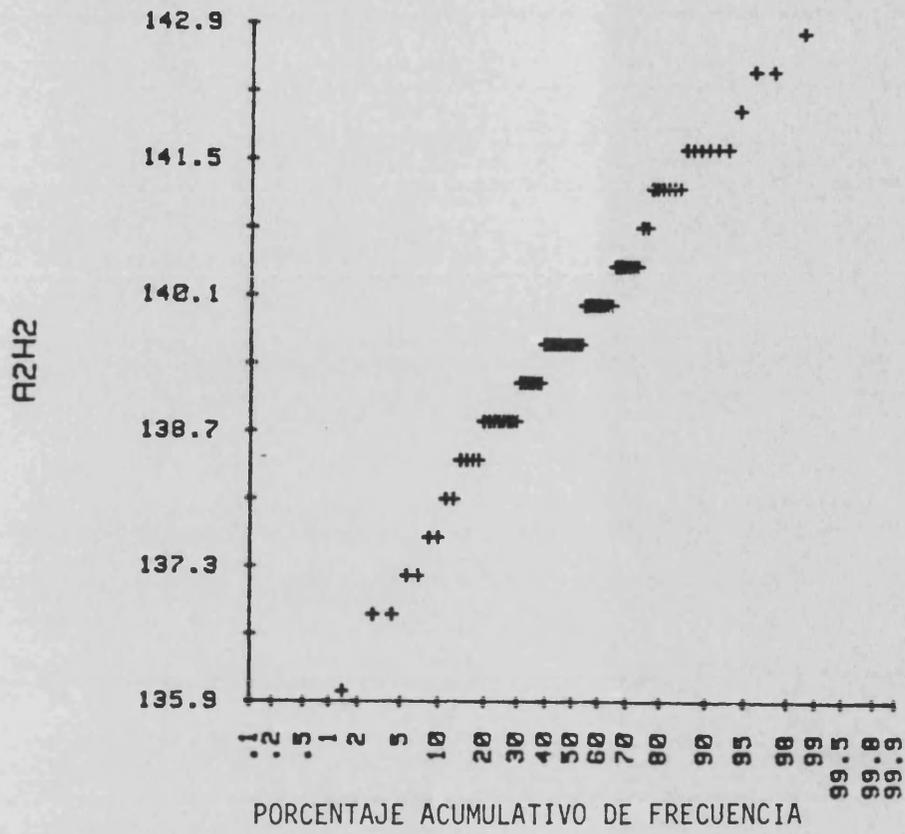
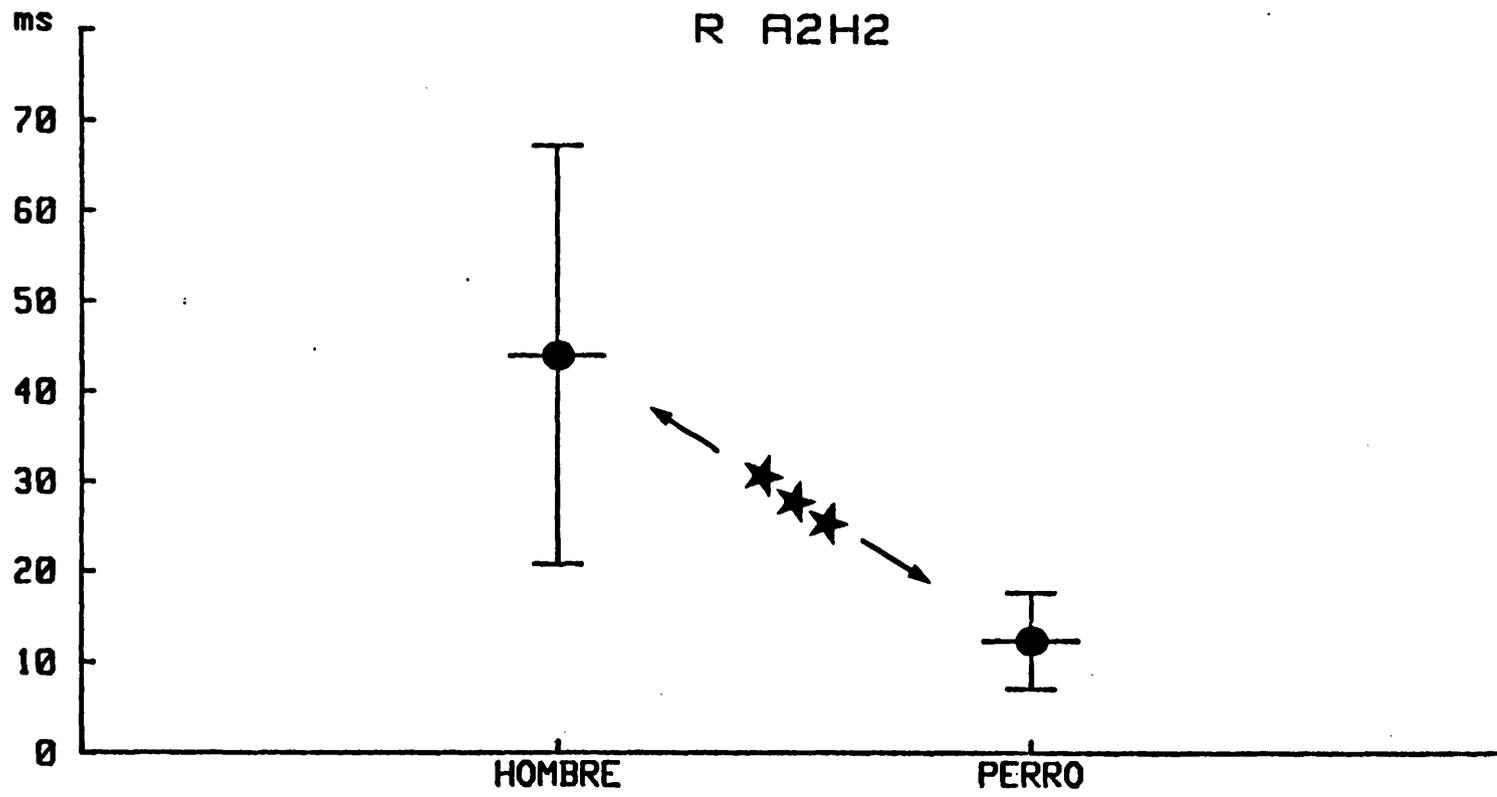


FIGURA n°22 Perro 12A. Bloqueo autonómico

FIGURA 23

Promedio de la dispersión de los tiempos de conducción nodal (R A2H2) en el grupo de perros y en el de hombres con curva de función nodal continua. Se observa que la dispersión es muy superior en el hombre. ***= $p < 0.001$.



FIGURAS 24, 25 y 26

Recta de regresión entre la dispersión de los tiempos de conducción nodal (R A2H2) y parámetros electrofisiológicos nodales: punto de Wenckebach (figura 24; $r = 0.61$), período refractario funcional nodal (figura 25; $r = 0.57$) y período refractario efectivo nodal (figuras 26; $r = 0.55$). Tiempos en milisegundos.

Abreviaturas: PW= punto de Wenckebach; PRENAV= período refractario efectivo nodal; PRFNAV= período refractario funcional nodal; r = coeficiente de correlación de Pearson.

R A2H2

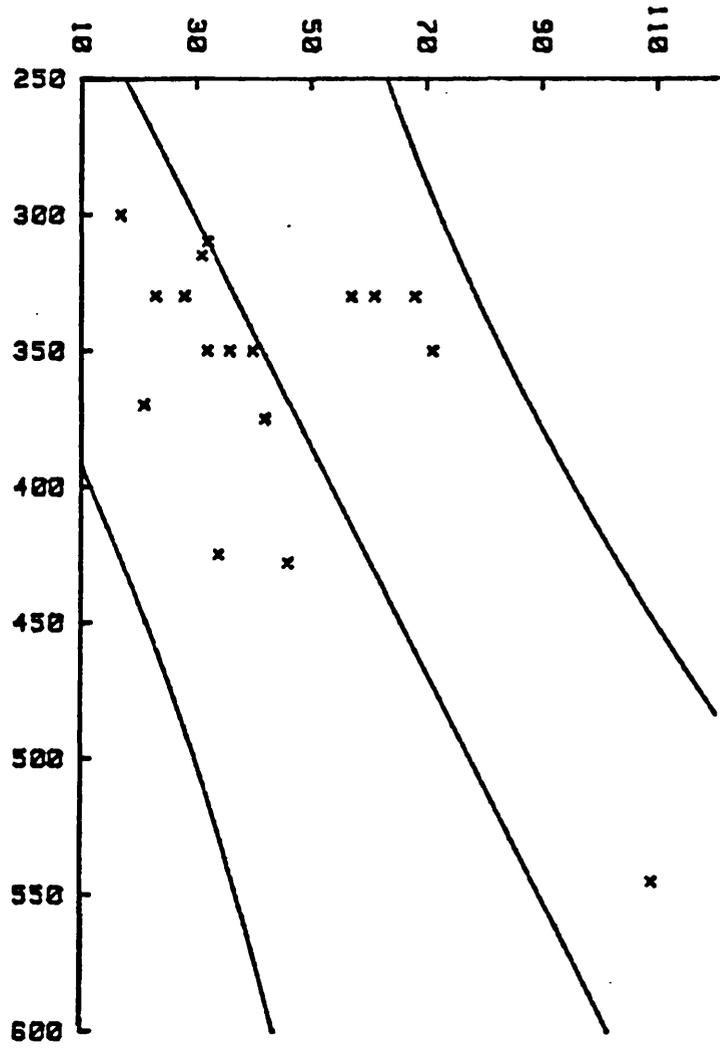


FIGURA n°24

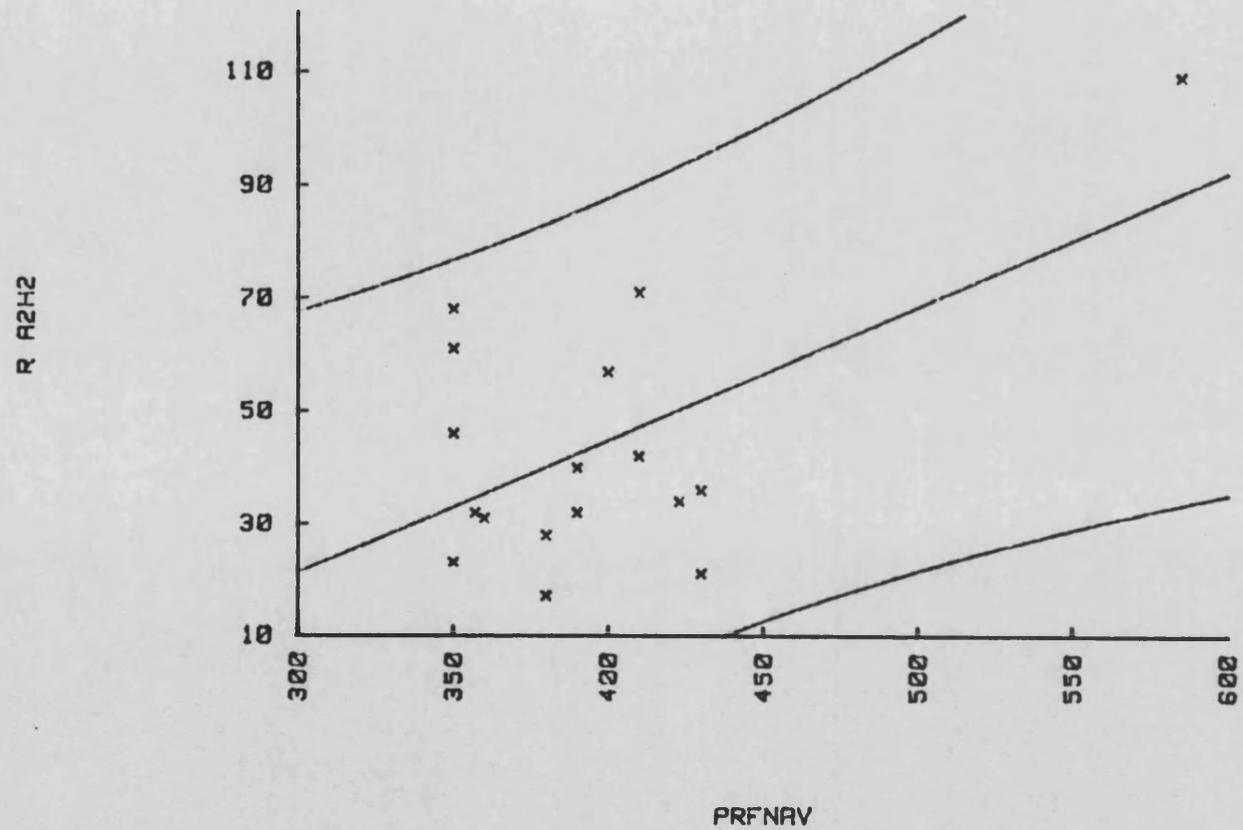


FIGURA n°25

R R2H2

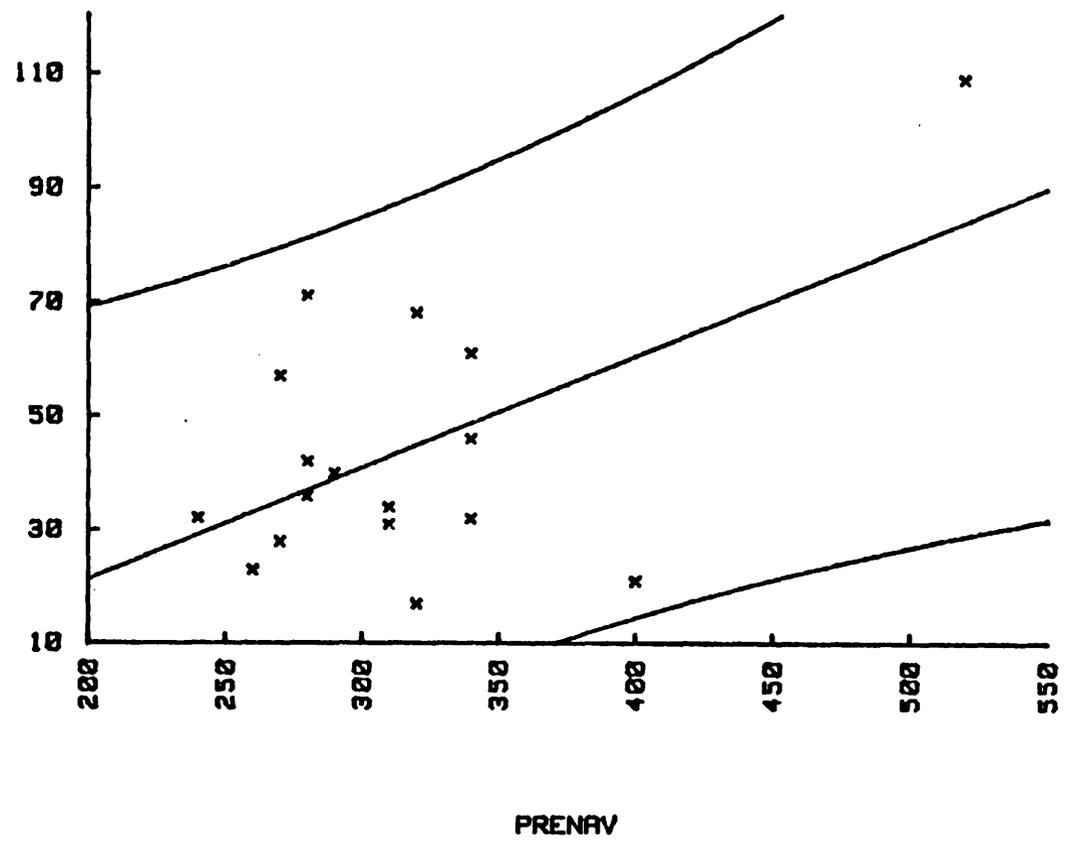


FIGURA n°26

FIGURAS 27 a 30

Distribución de los tiempos de conducción nodal en cuatro pacientes con curva de función nodal continua (casos 3, 7, 8 y 12). La distribución es no normal en los 4 casos.

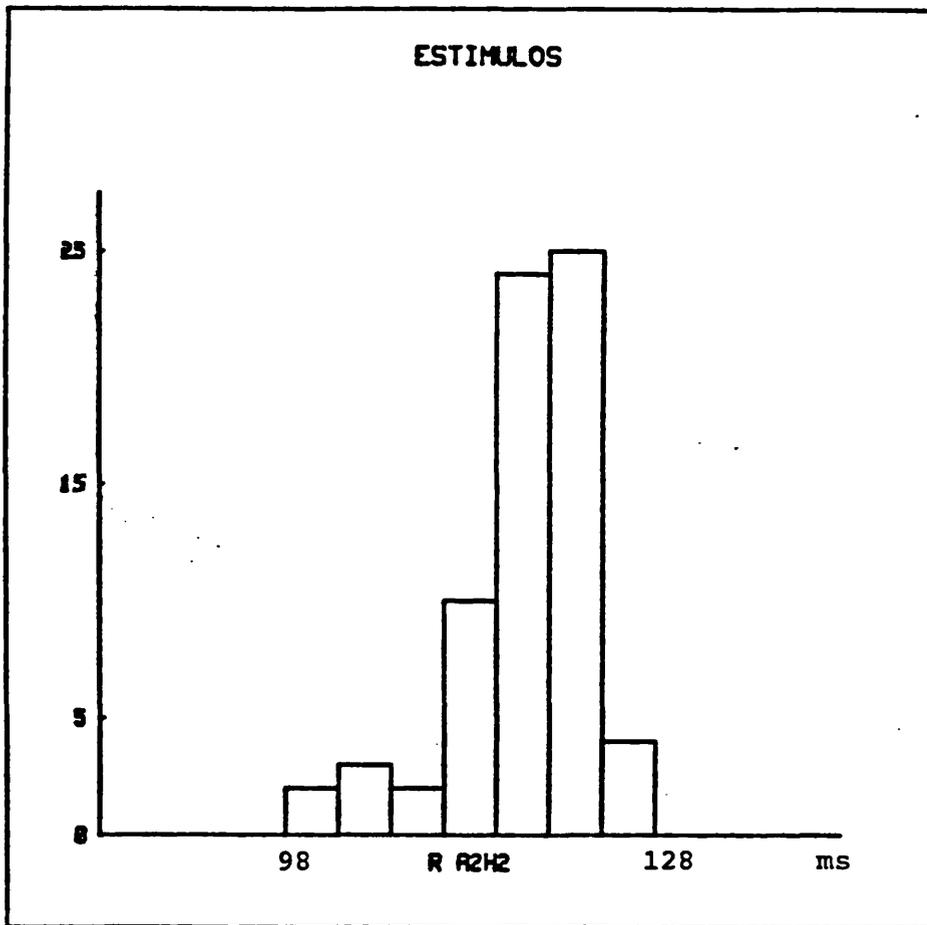


FIGURA n°27

Paciente n°3. Control

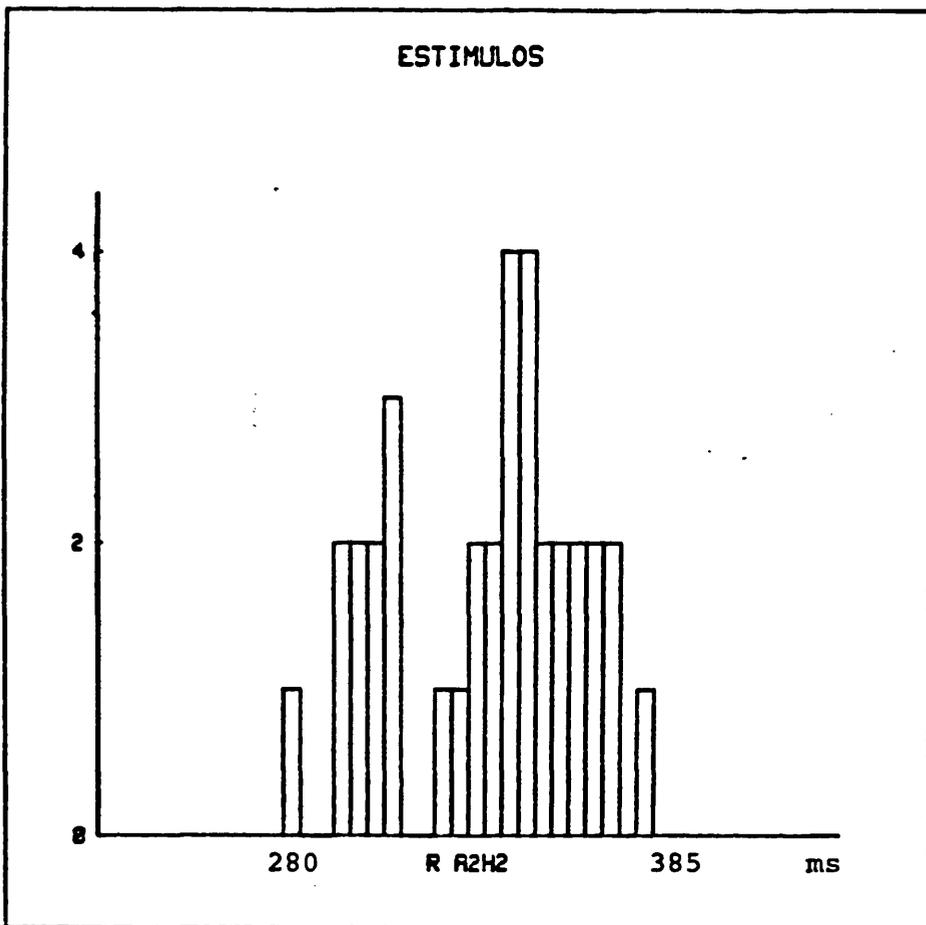


FIGURA n°28

Paciente n°7. Control

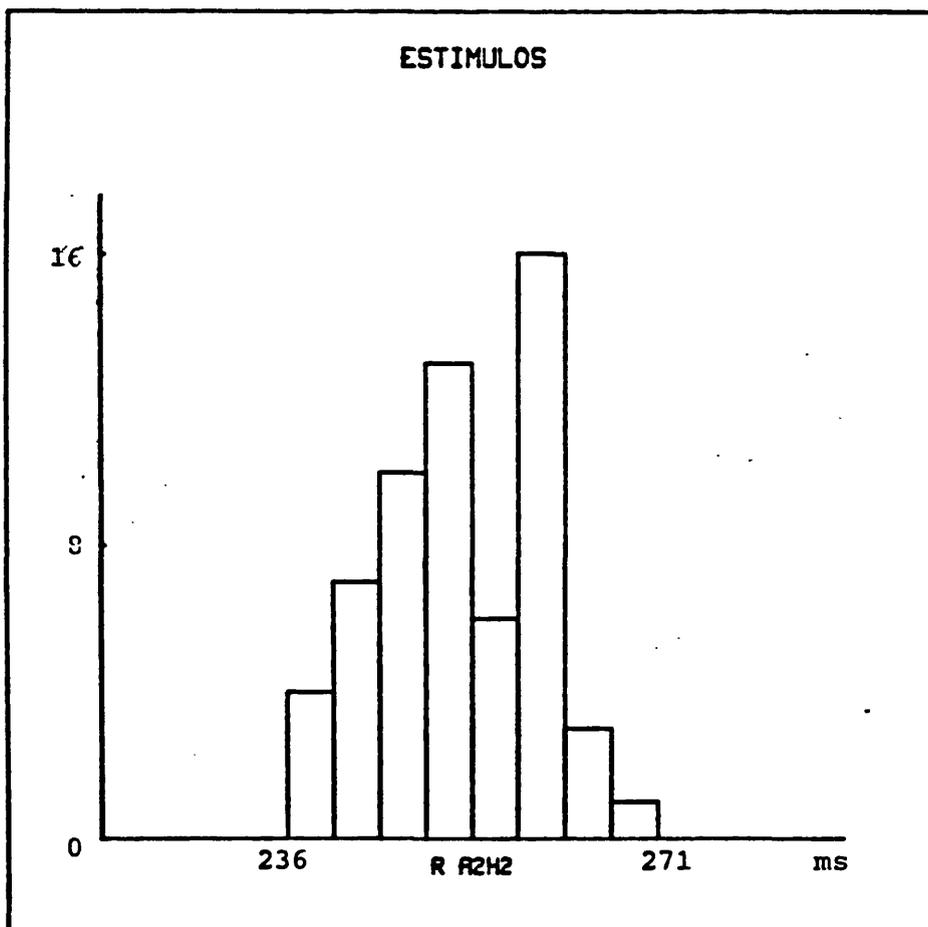


FIGURA n°29. Paciente n°8. Control

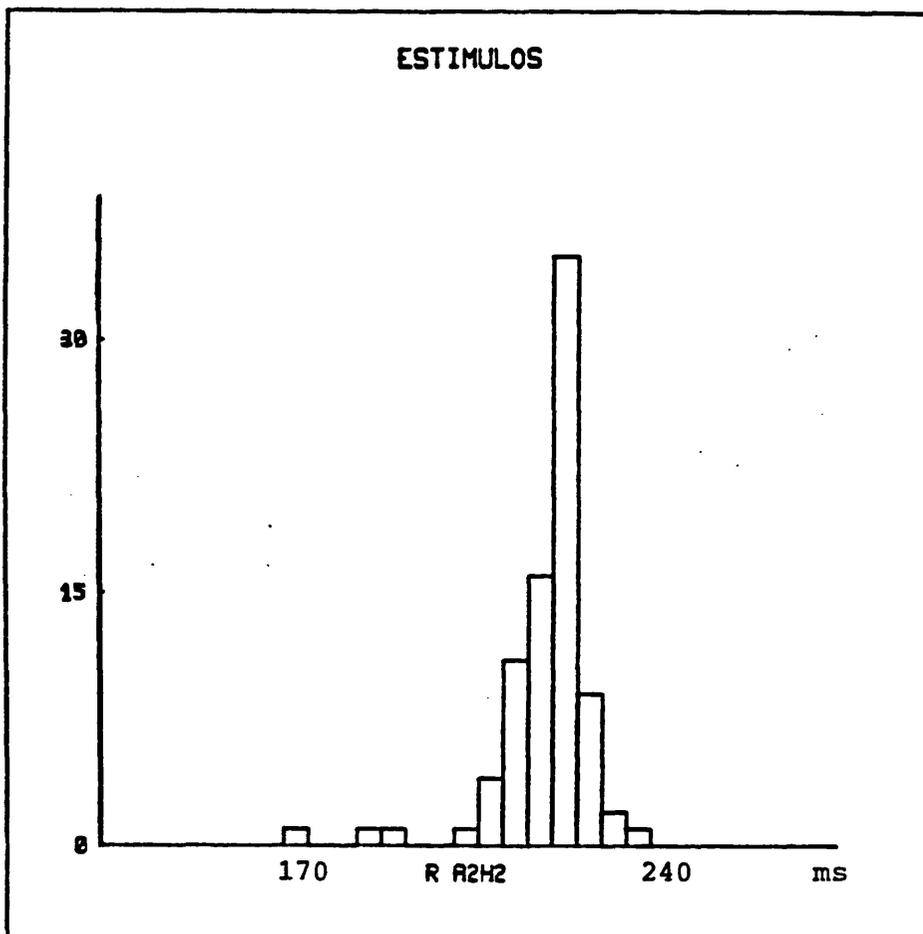


FIGURA n°30 Paciente n°12. Control

FIGURAS 31 a 35

Distribución de los tiempos de conducción nodal en cinco pacientes con curva de función nodal continua (casos 3, 7, 8, 9 y 14). La distribución es bimodal en los cinco casos. Tiempos A2H2 en milisegundos.

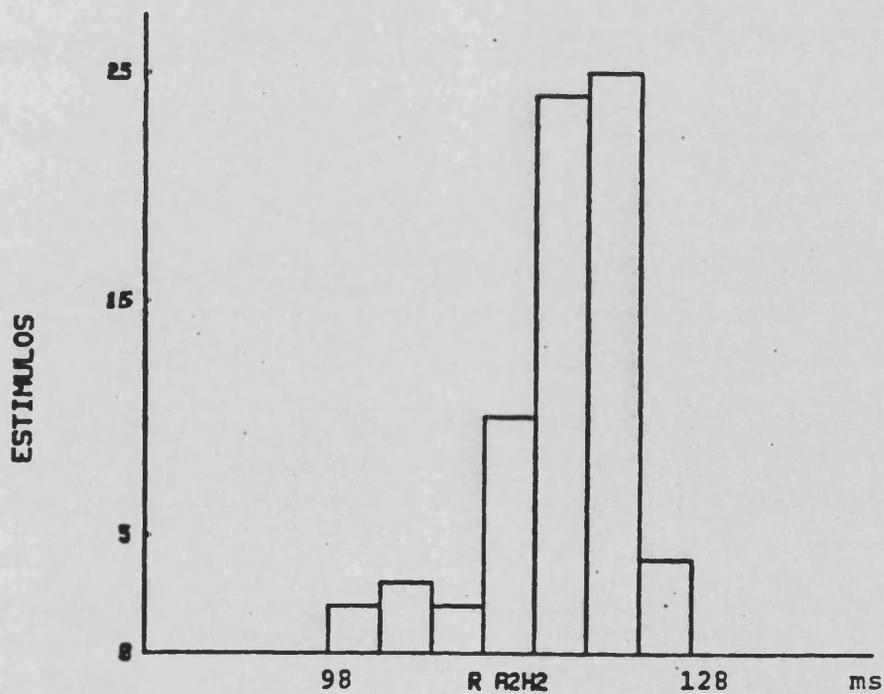
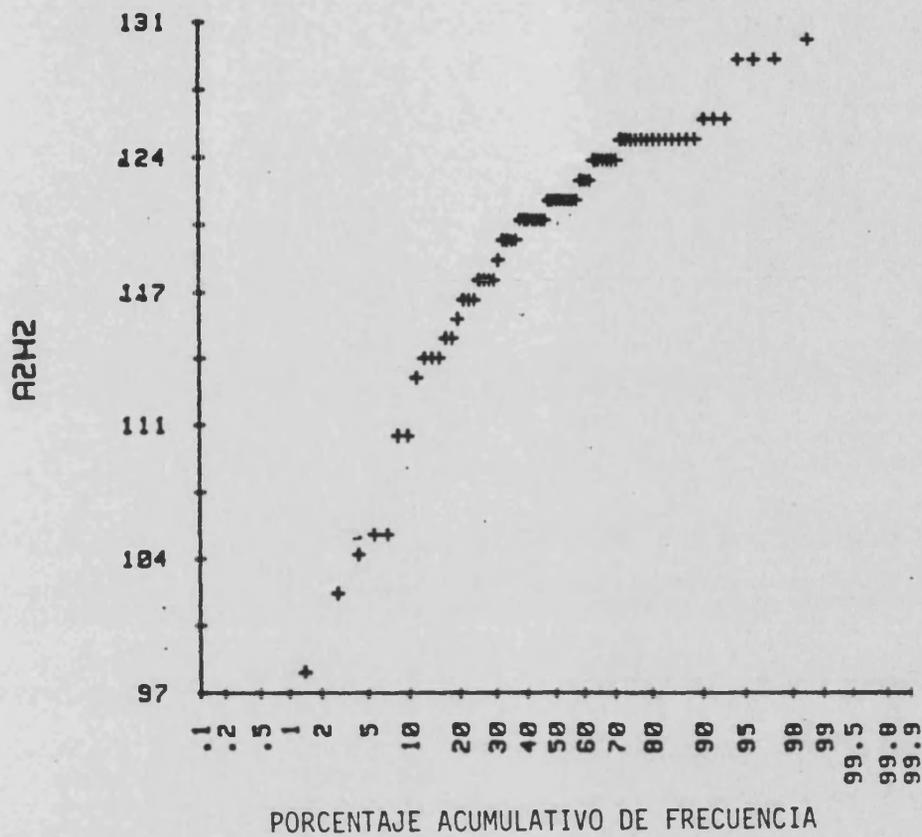


FIGURA n°31 Paciente n°3. Control

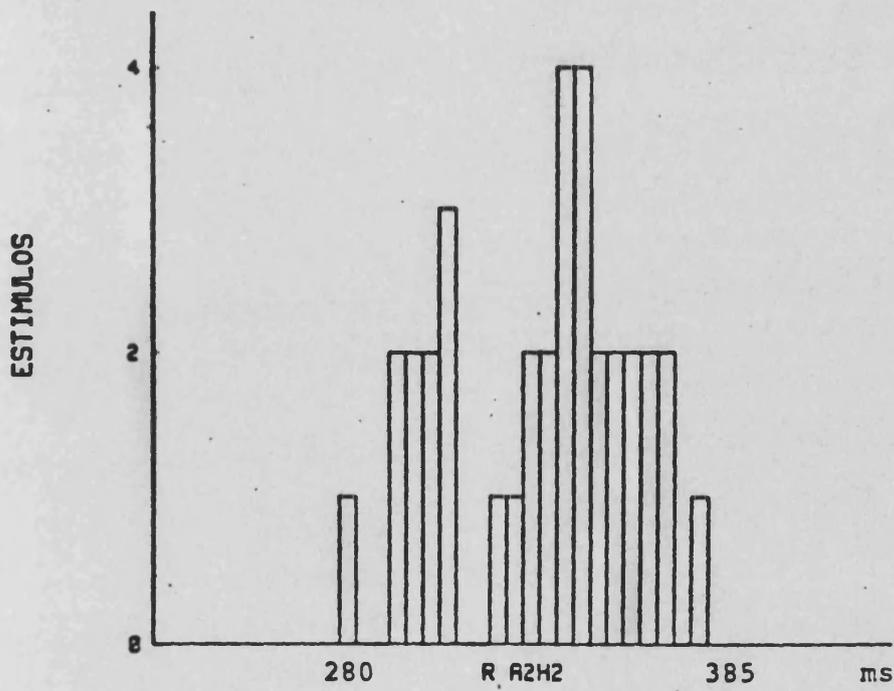
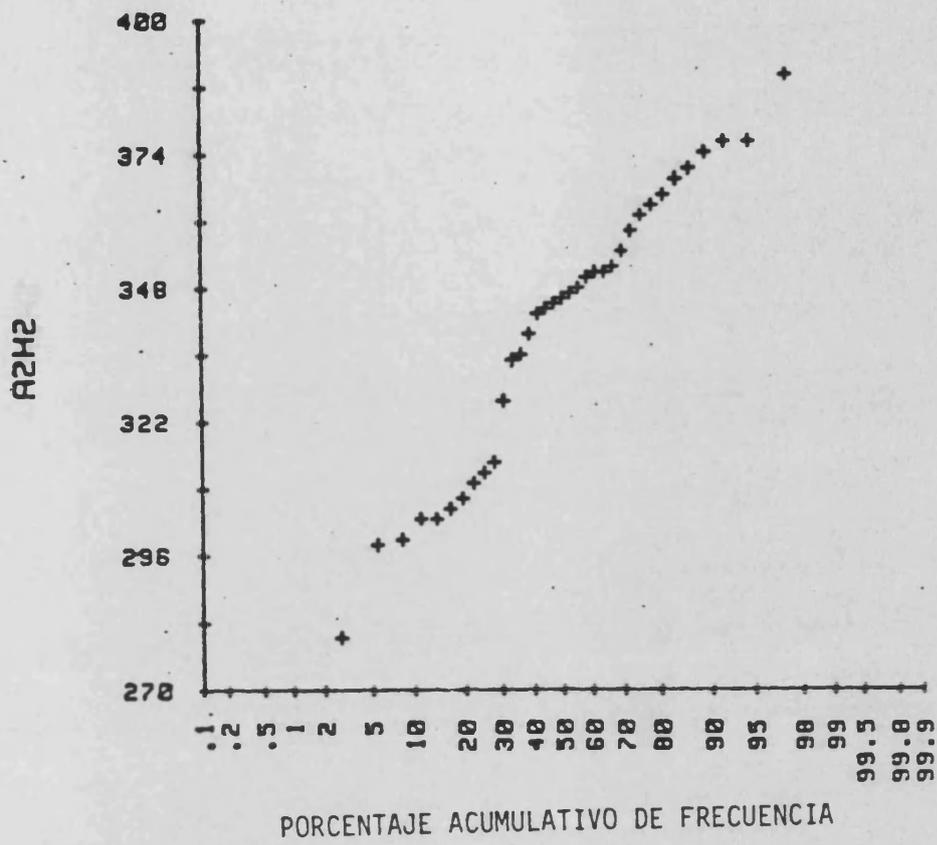


FIGURA n°32 Paciente n°7. Control

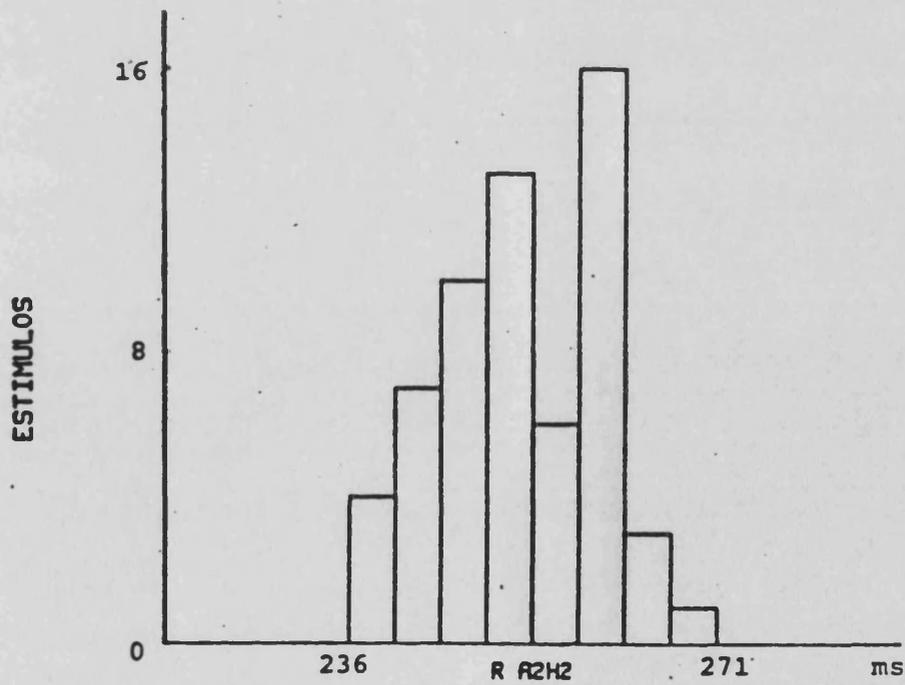
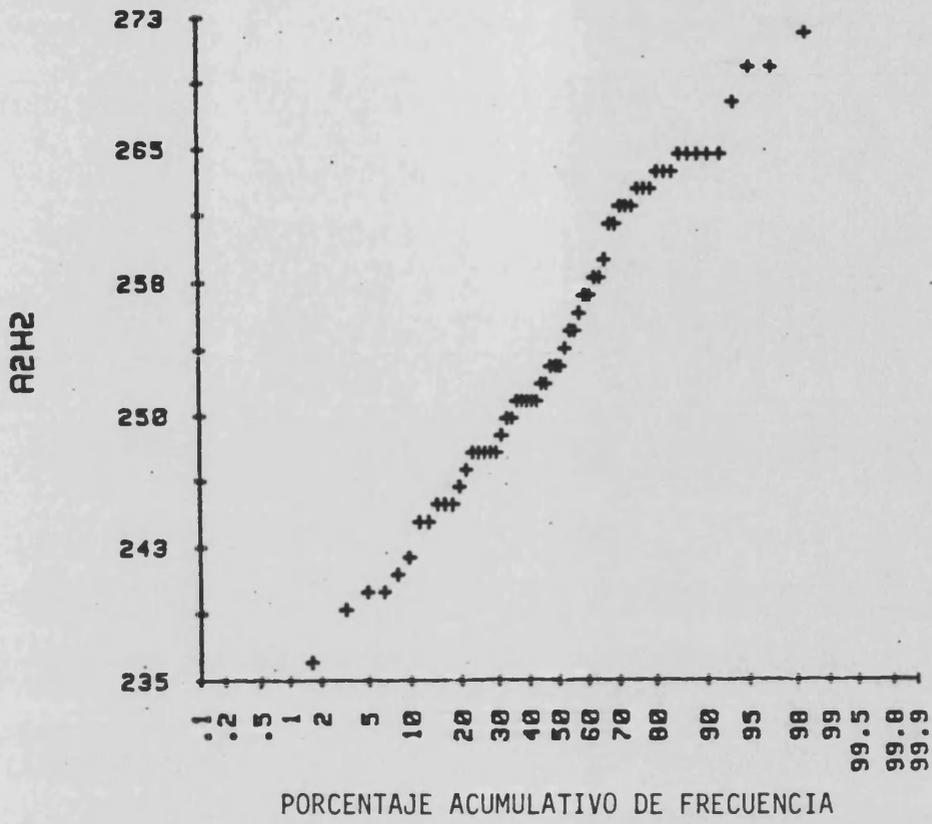


FIGURA n°33 Paciente n°8. Control

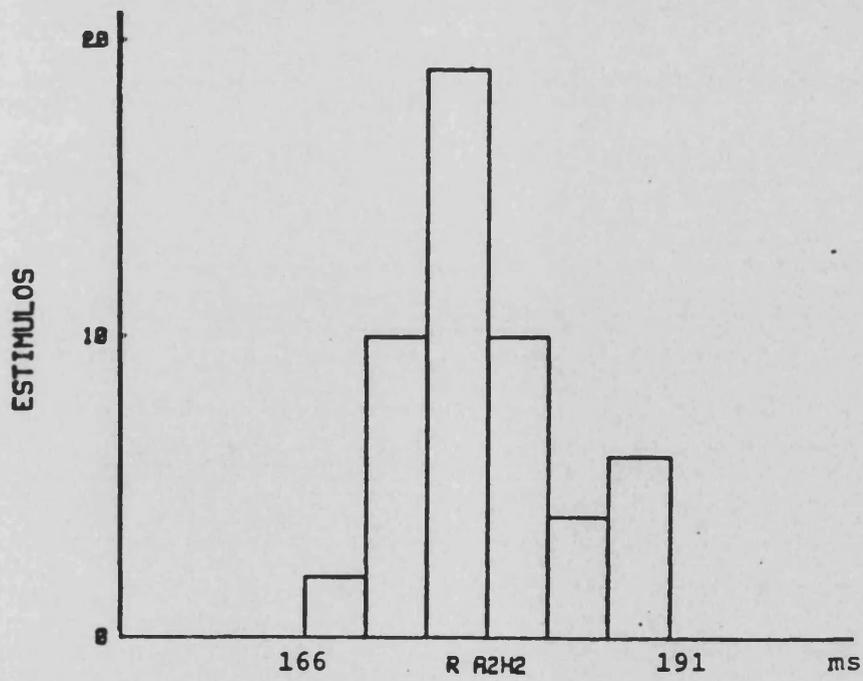
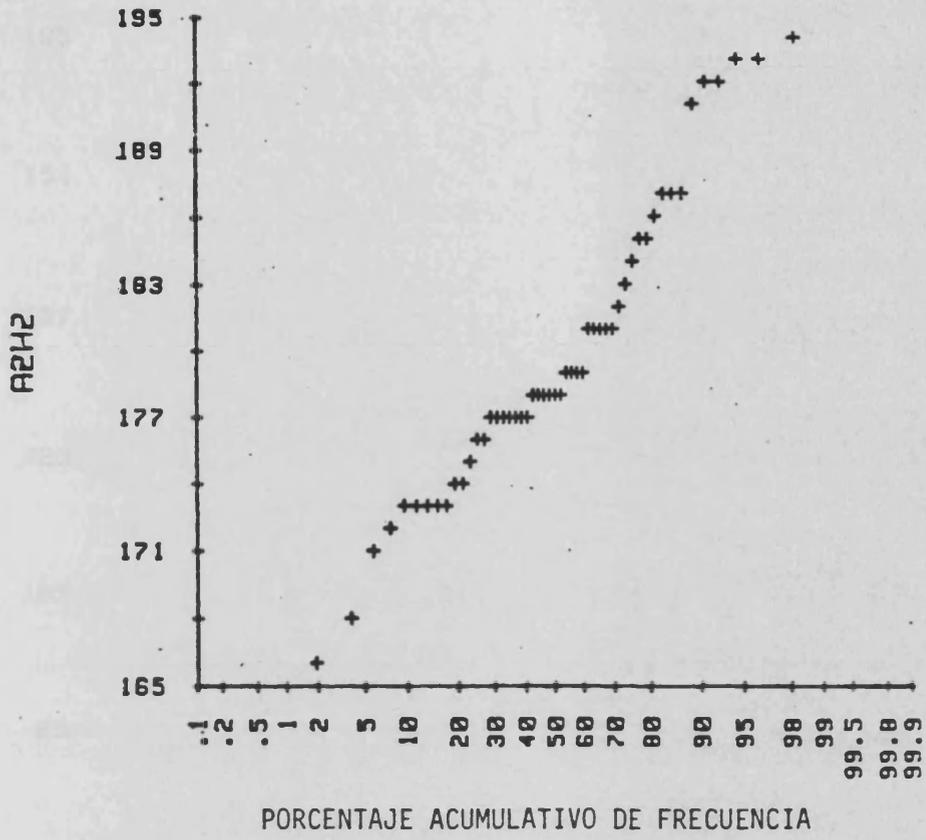


FIGURA n°34 Paciente n°9. Control

R2H2

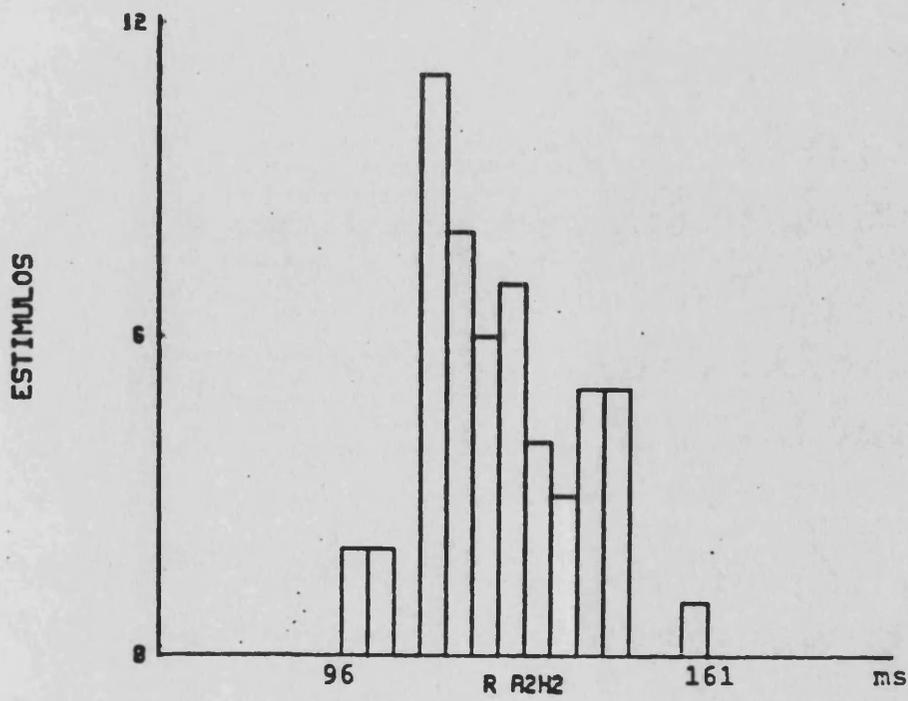
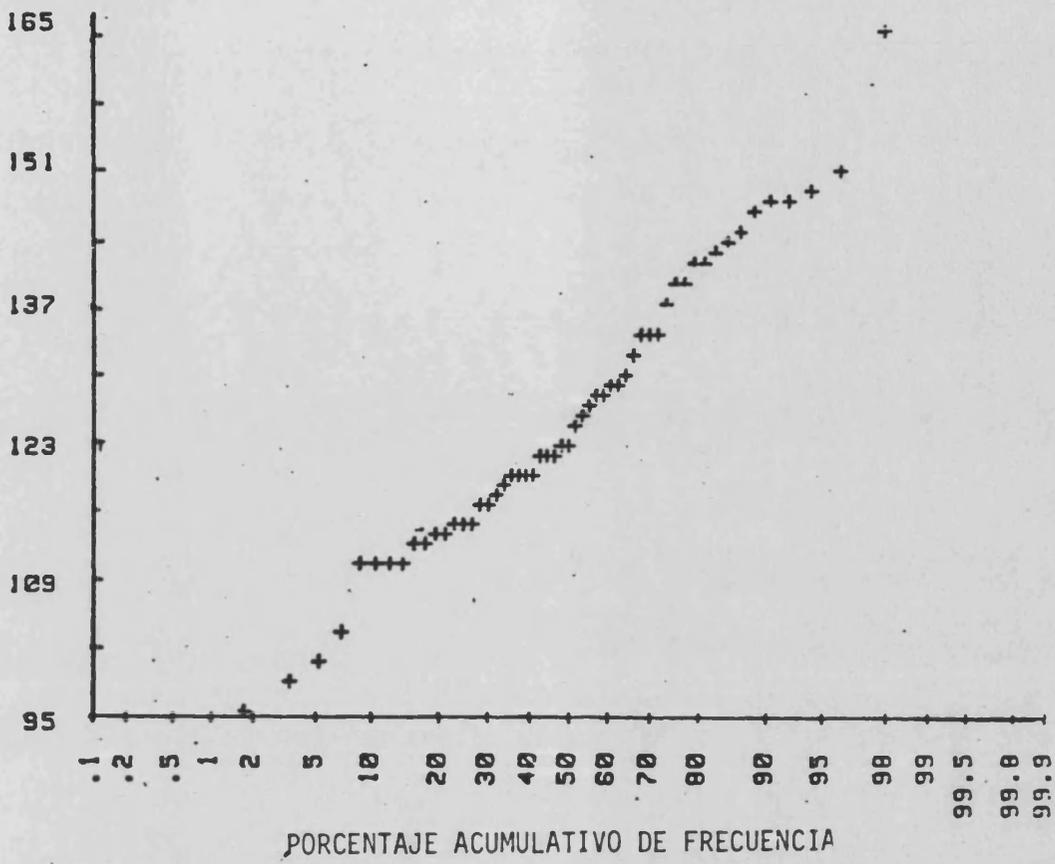
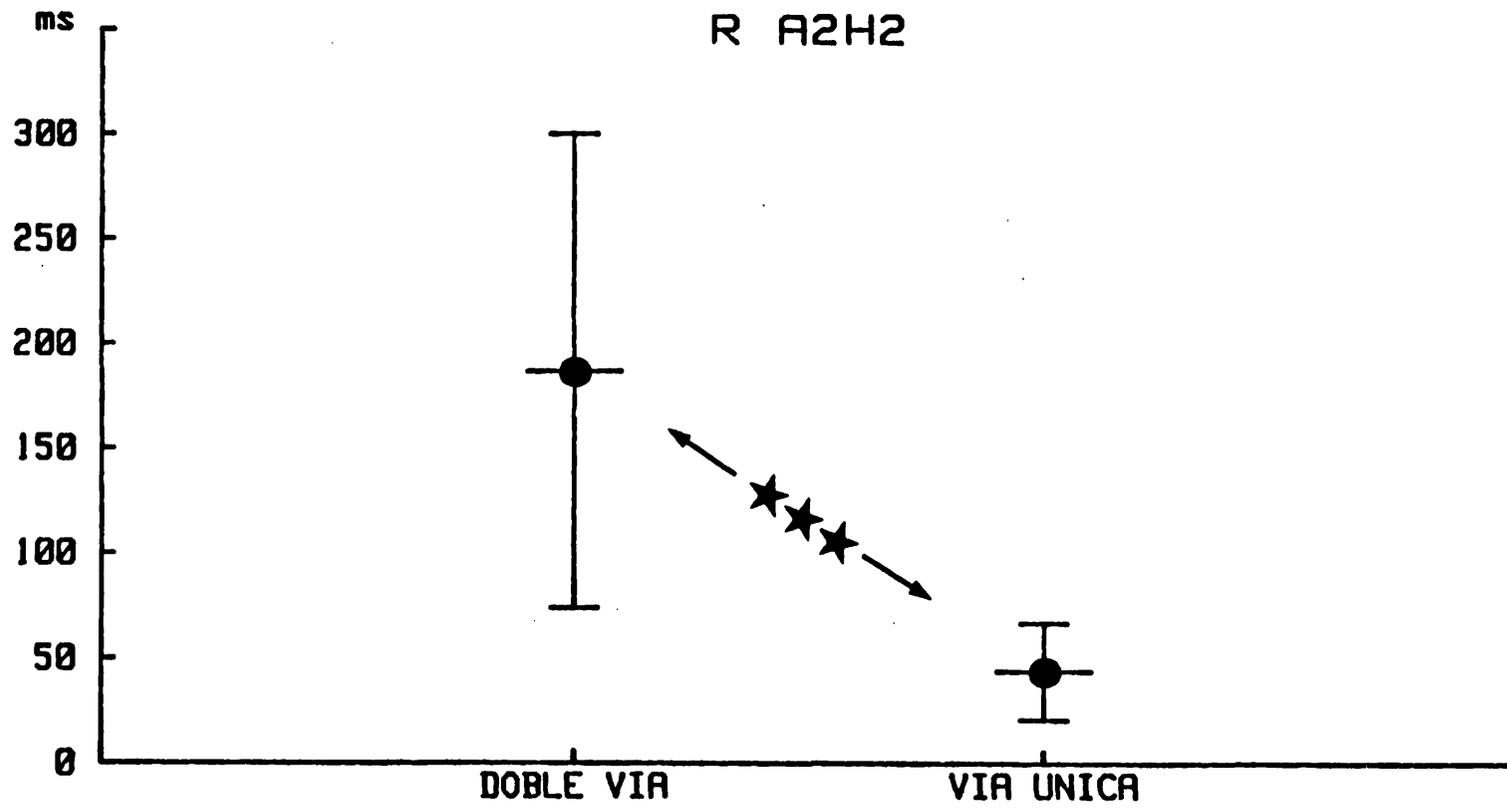


FIGURA n°35 Paciente n°14. Control

FIGURA 36

Promedio de la dispersión de los tiempos de conducción nodal (R A2H2) en pacientes con curva de función nodal continua (la llamada vía única) y discontinua (la llamada doble vía). Se observa que la dispersión es superior en los casos de curva de función discontinua.

***= $p < 0.001$



FIGURAS 37 a 42

Distribución de los tiempos de conducción nodal en los seis pacientes con curva de función nodal discontinua (casos 18, 19, 20, 21, 22 y 23). La distribución es no normal en los seis casos.

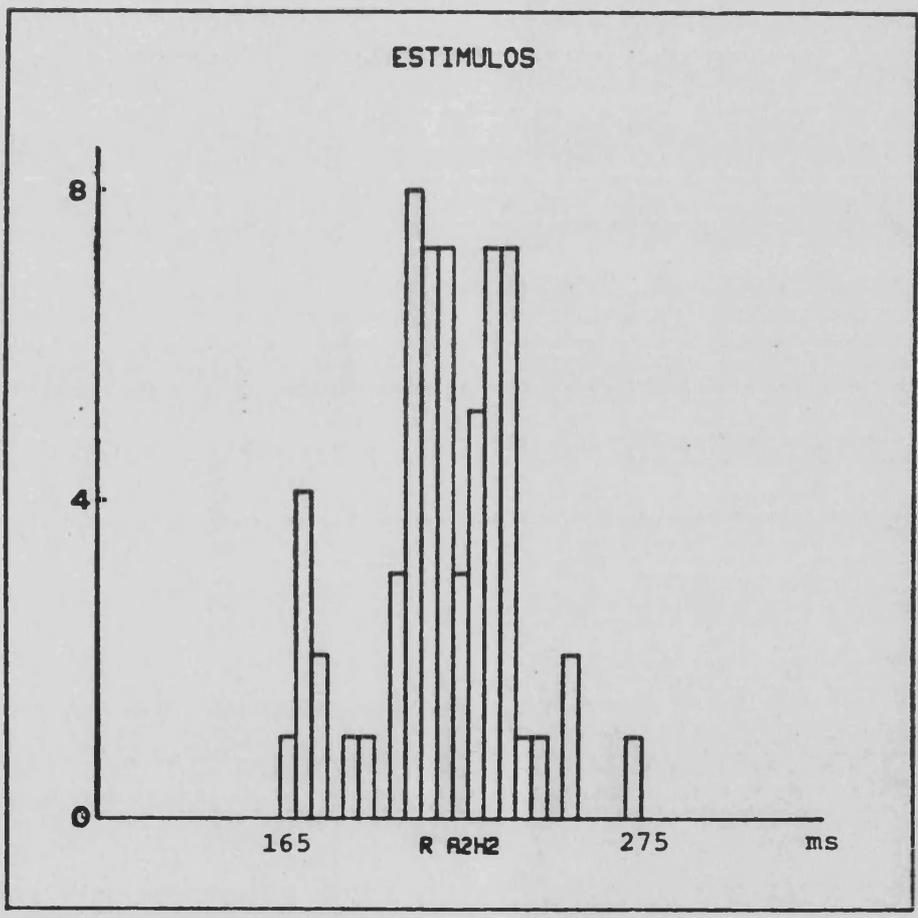


FIGURA n°37 Paciente n°18. Control

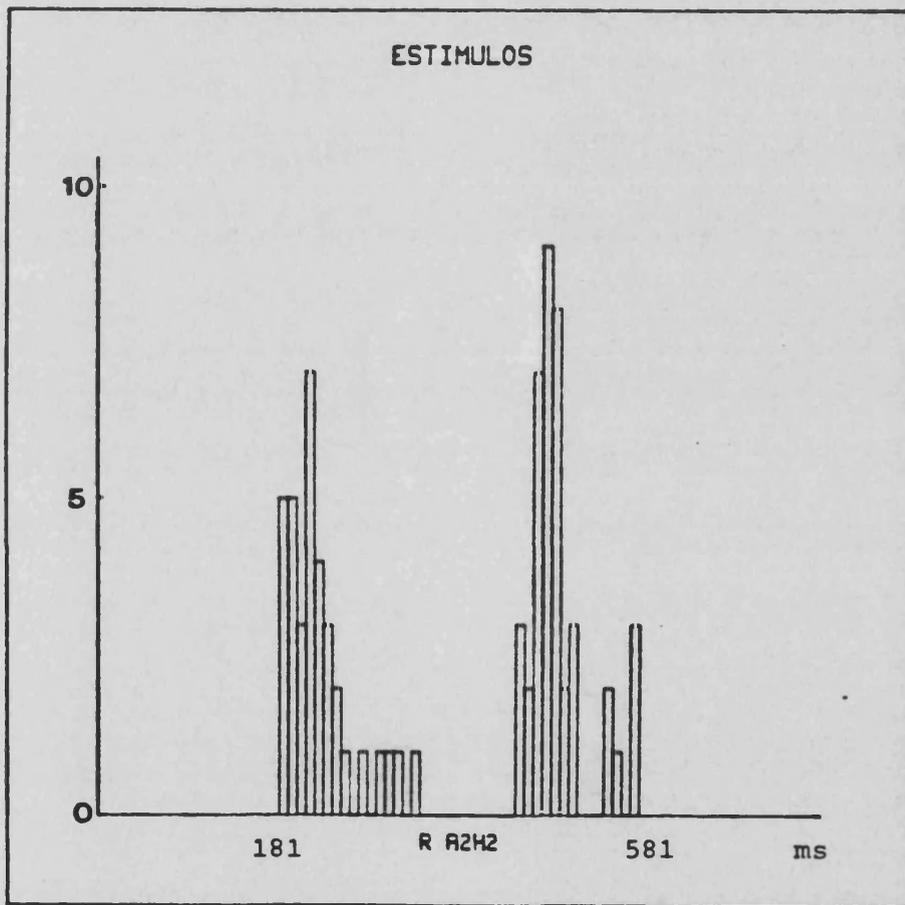


FIGURA n°38 Paciente n°19. Control

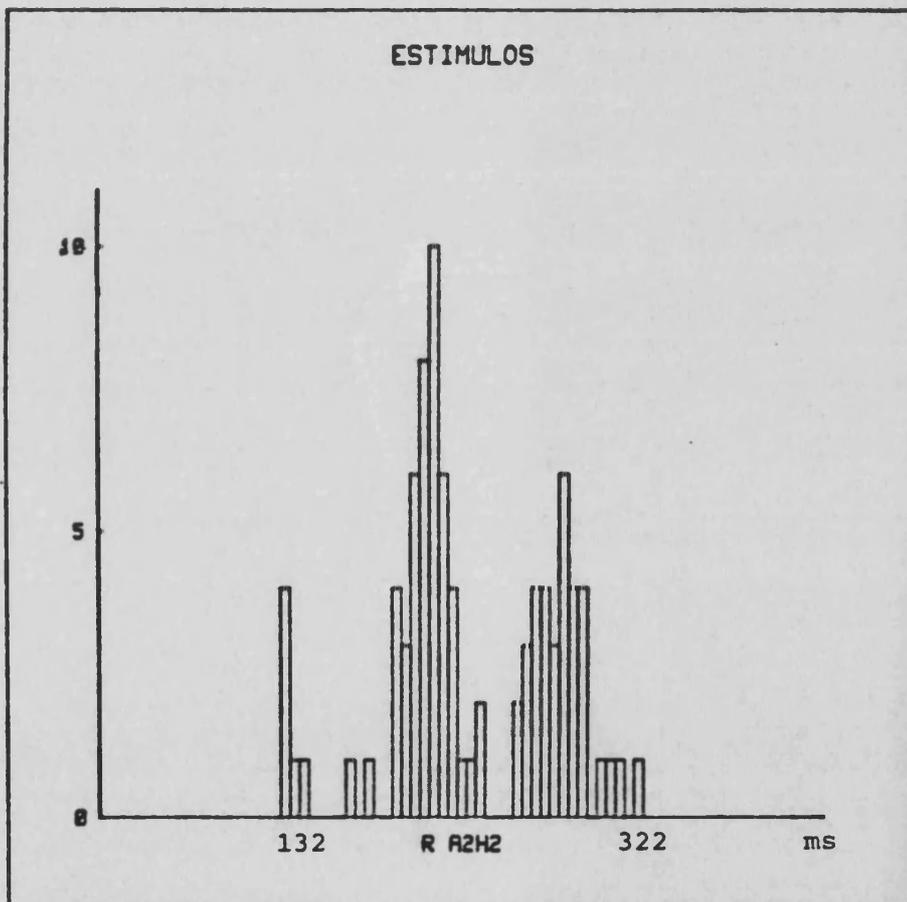


FIGURA n°39 Paciente n°20. Control

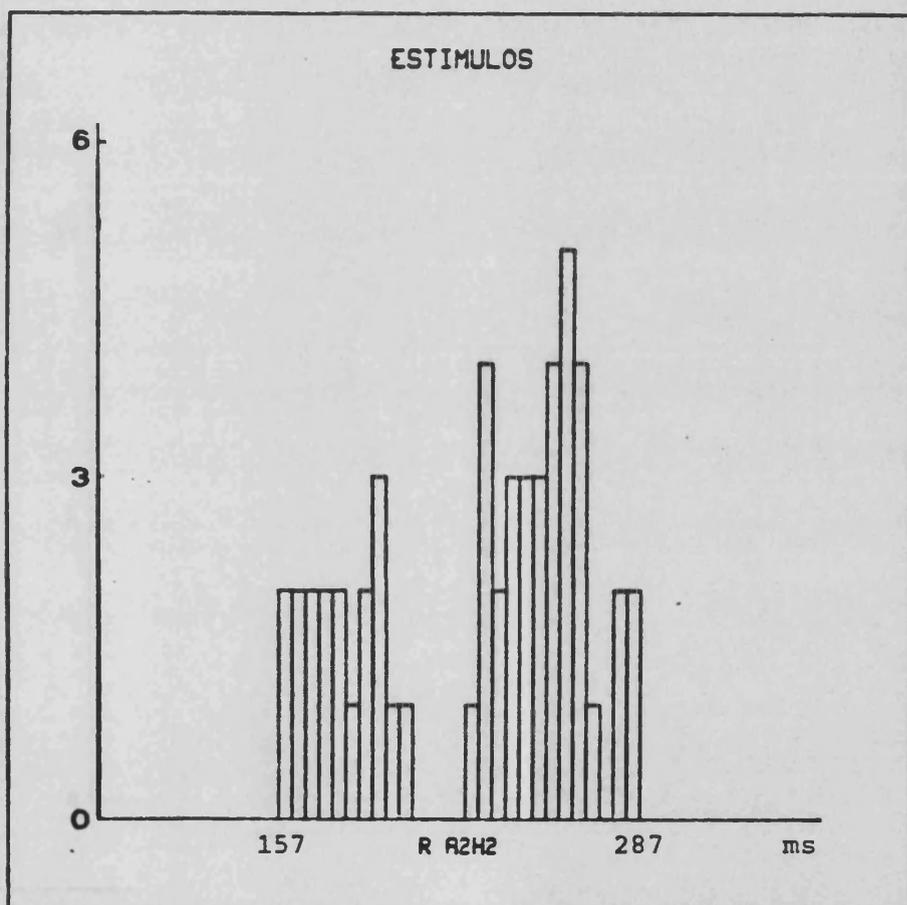


FIGURA n°40 Paciente n°21. Control

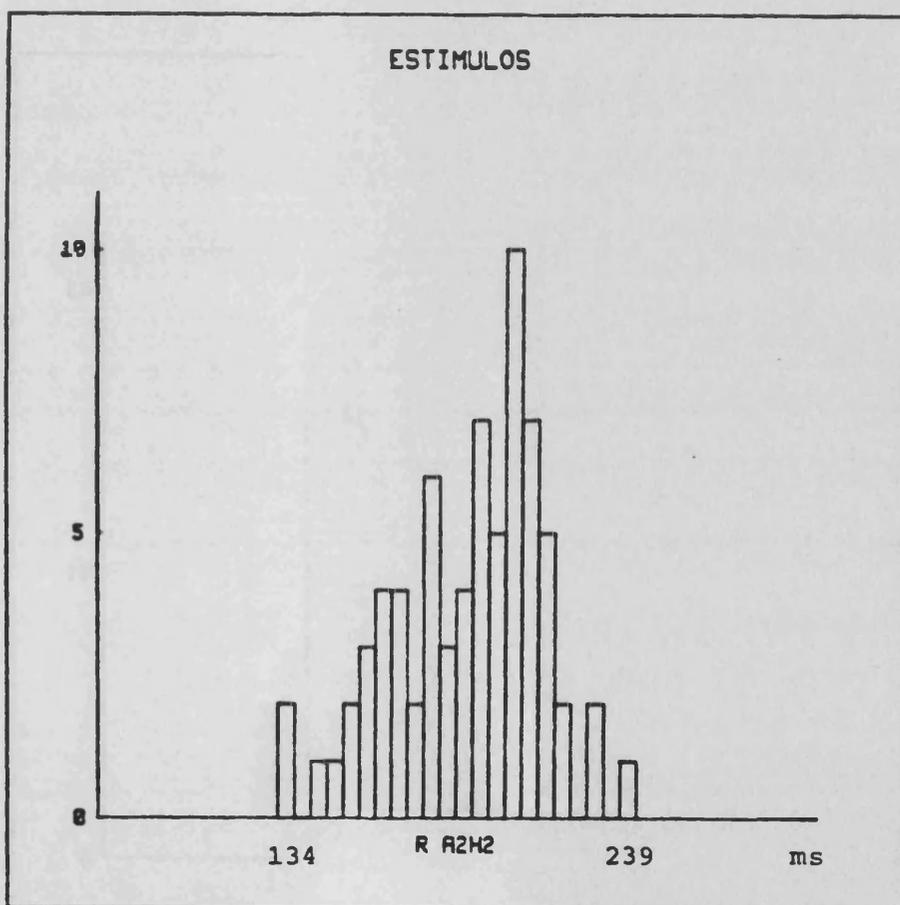


FIGURA n°41 Paciente n°22. Control

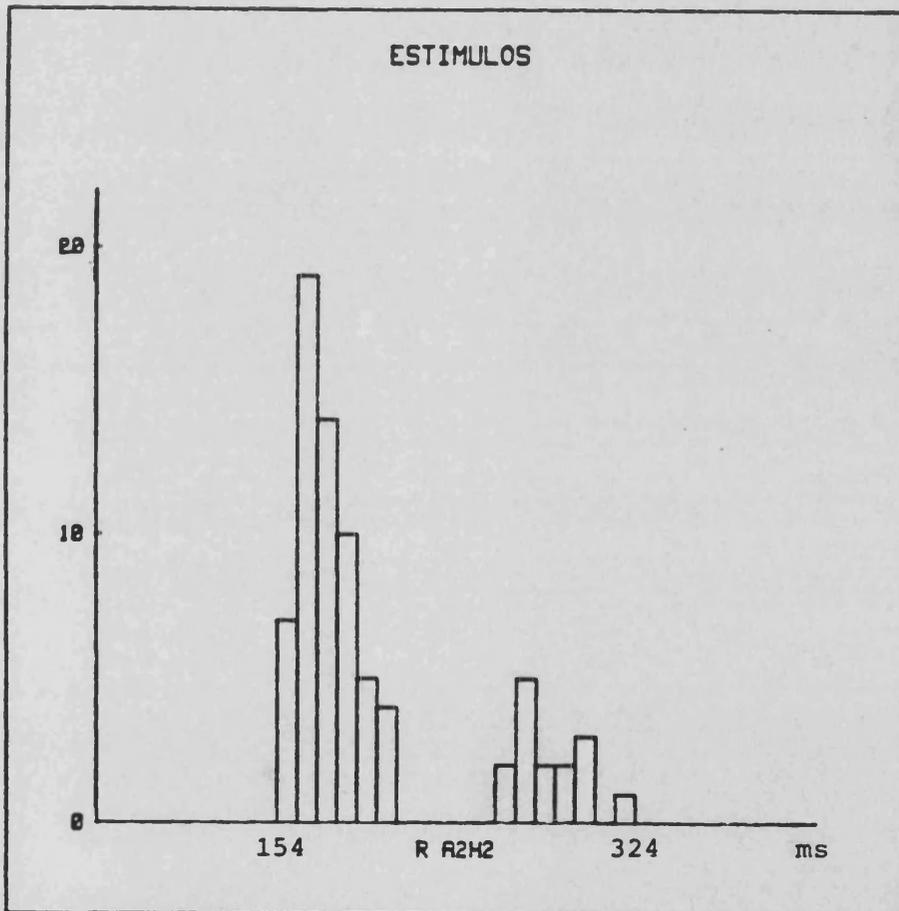


FIGURA n°42 Paciente n°23 Control

FIGURAS 43 a 47

Distribución de los tiempos de conducción nodal en cinco pacientes con curva de función nodal discontinua. Se observa una distribución bimodal en todos los casos y en algunos trimodal; se aprecia una zona de rotura entre las poblaciones sin impulsos. A2H2 en milisegundos.

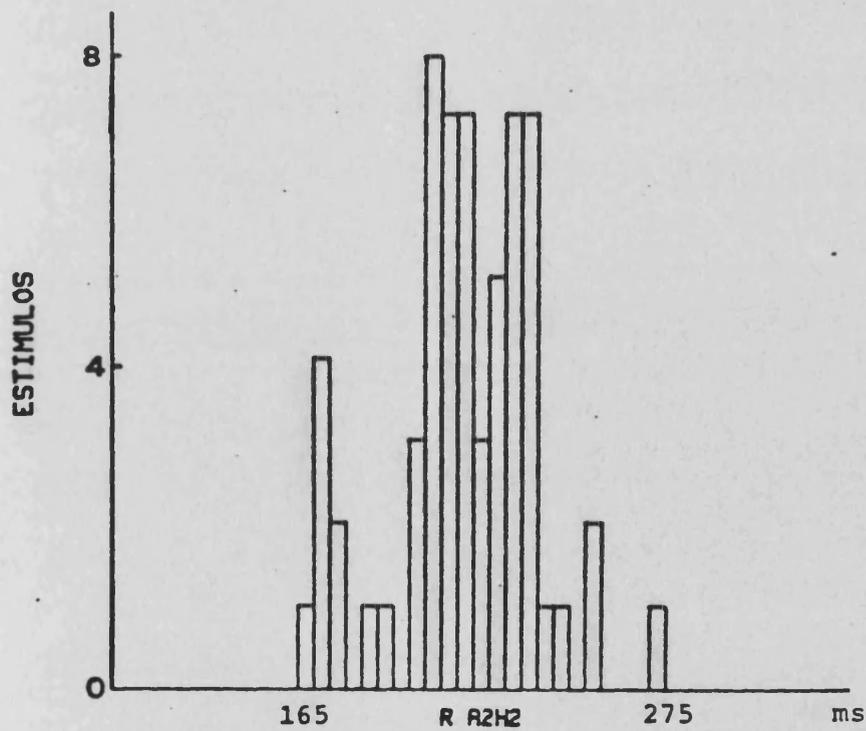
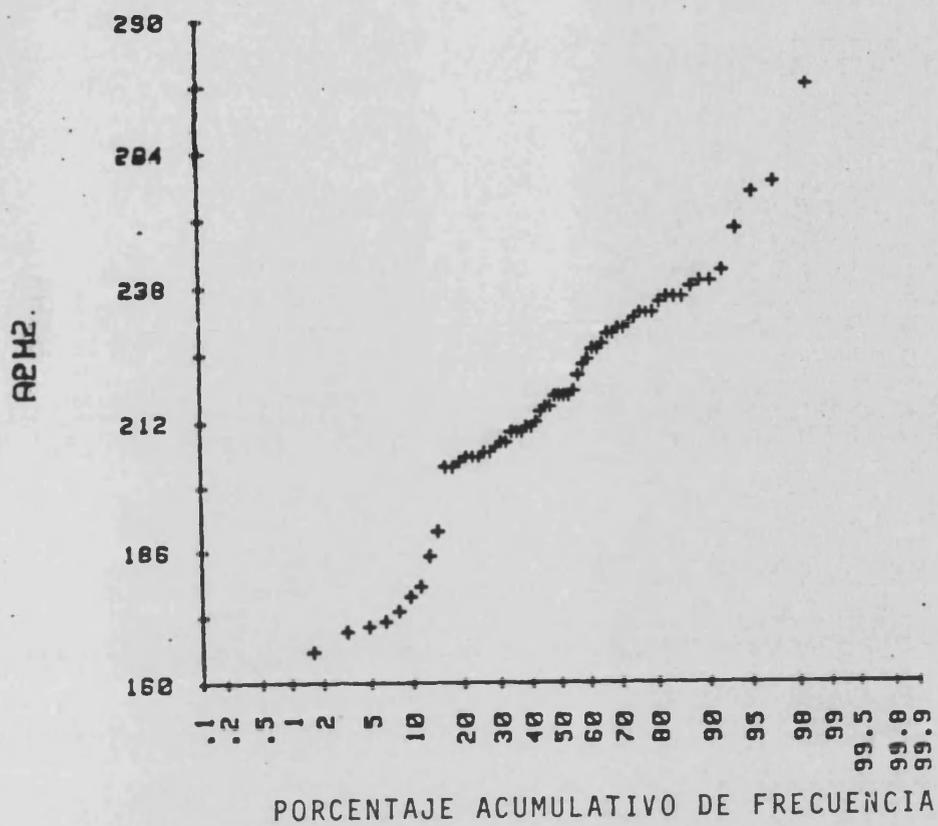
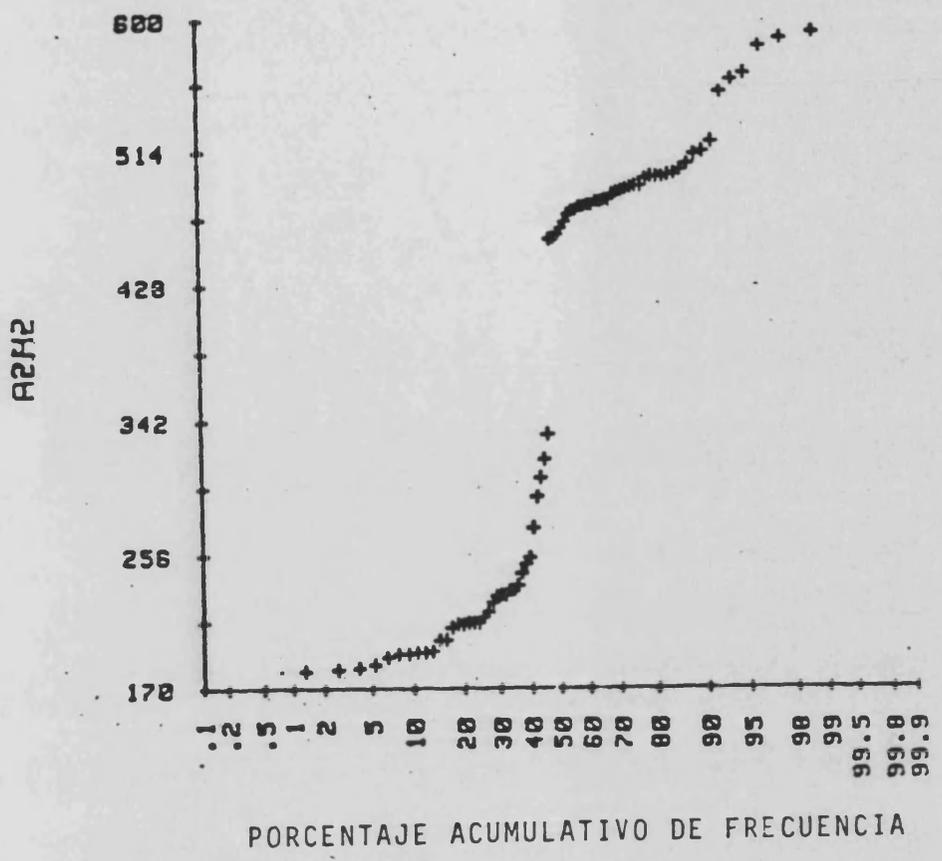


FIGURA n°43



PORCENTAJE ACUMULATIVO DE FRECUENCIA

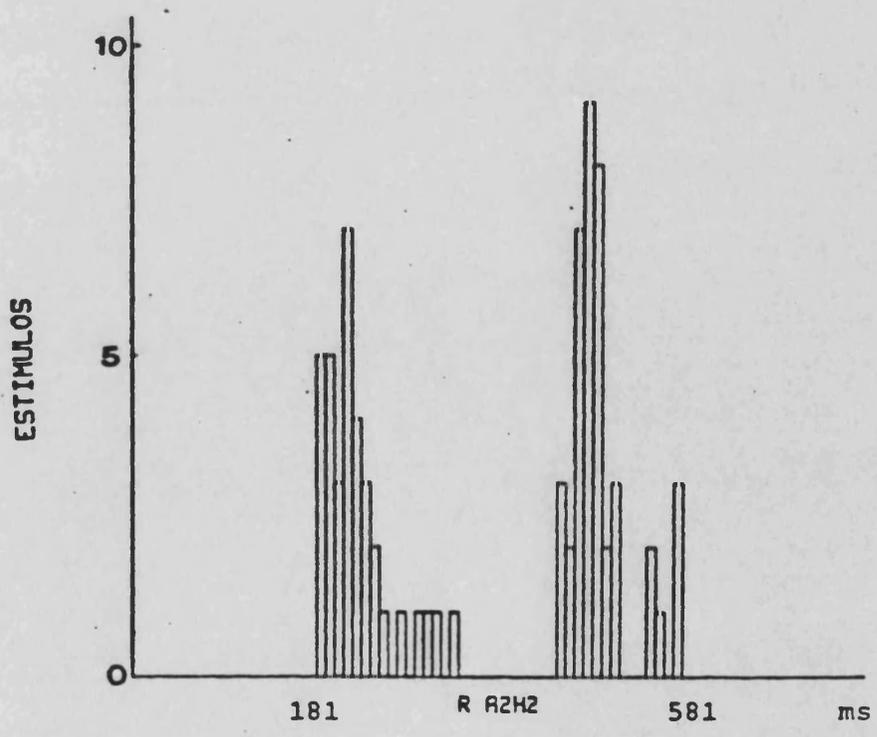
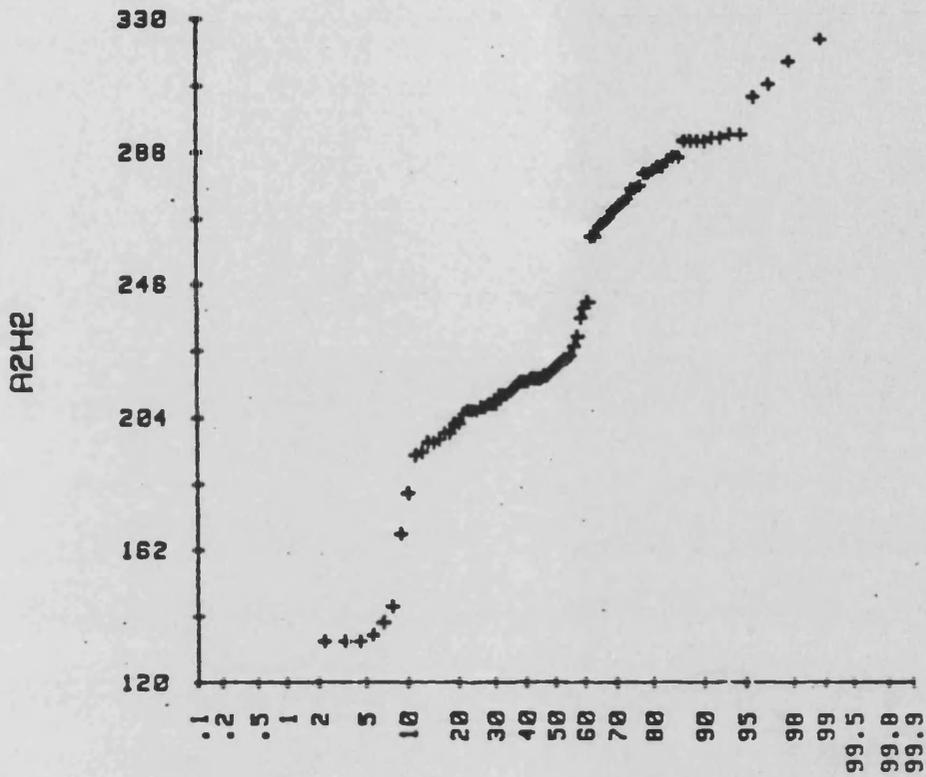


FIGURA n°44



PORCENTAJE ACUMULATIVO DE FRECUENCIA

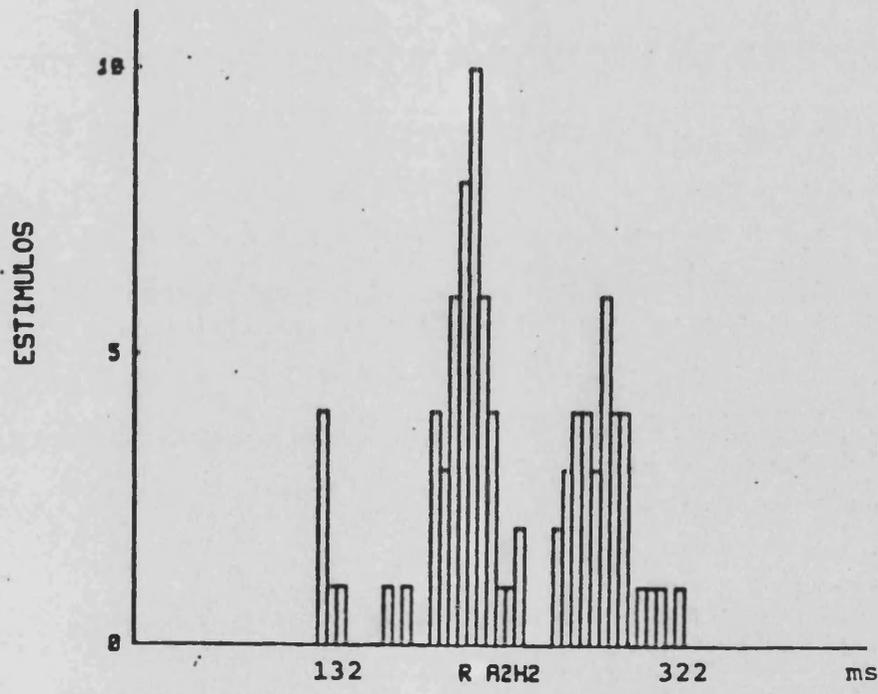
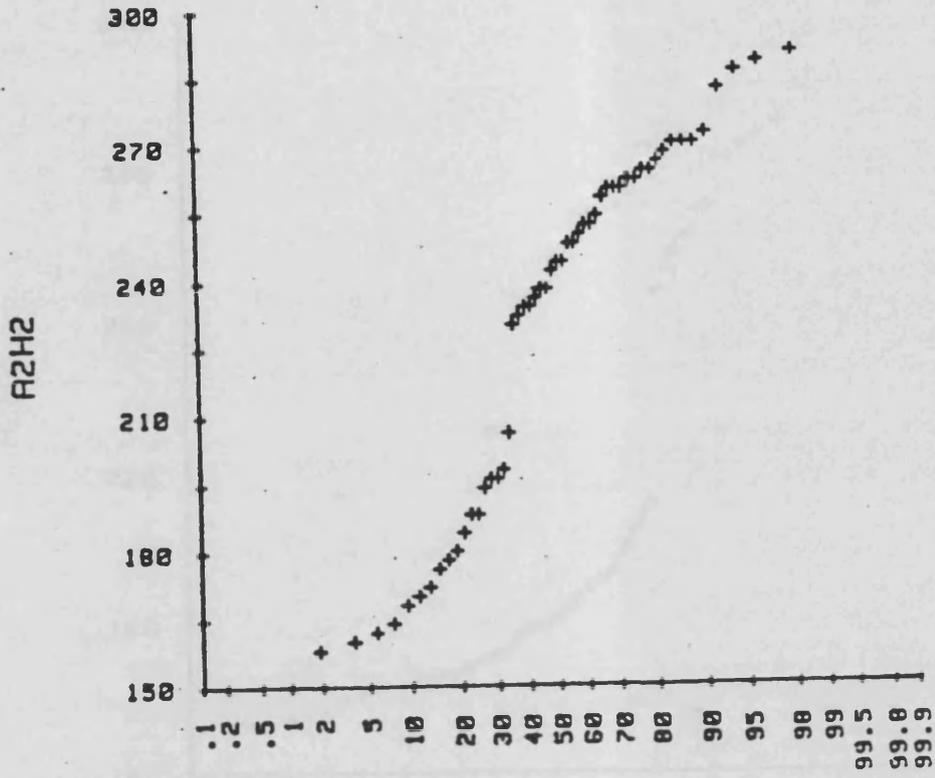


FIGURA n°45



PORCENTAJE ACUMULATIVO DE FRECUENCIA

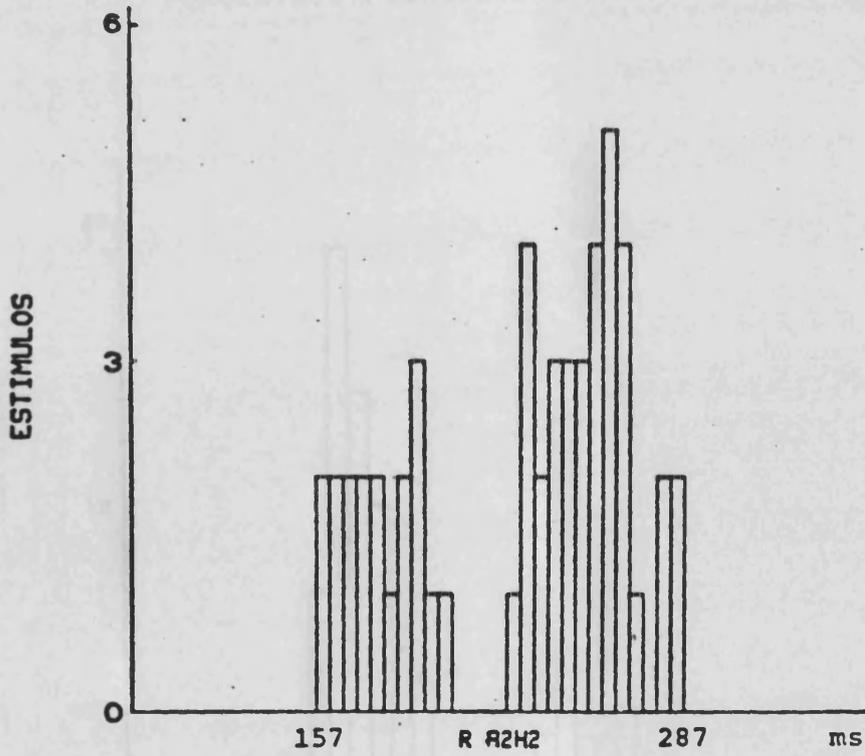
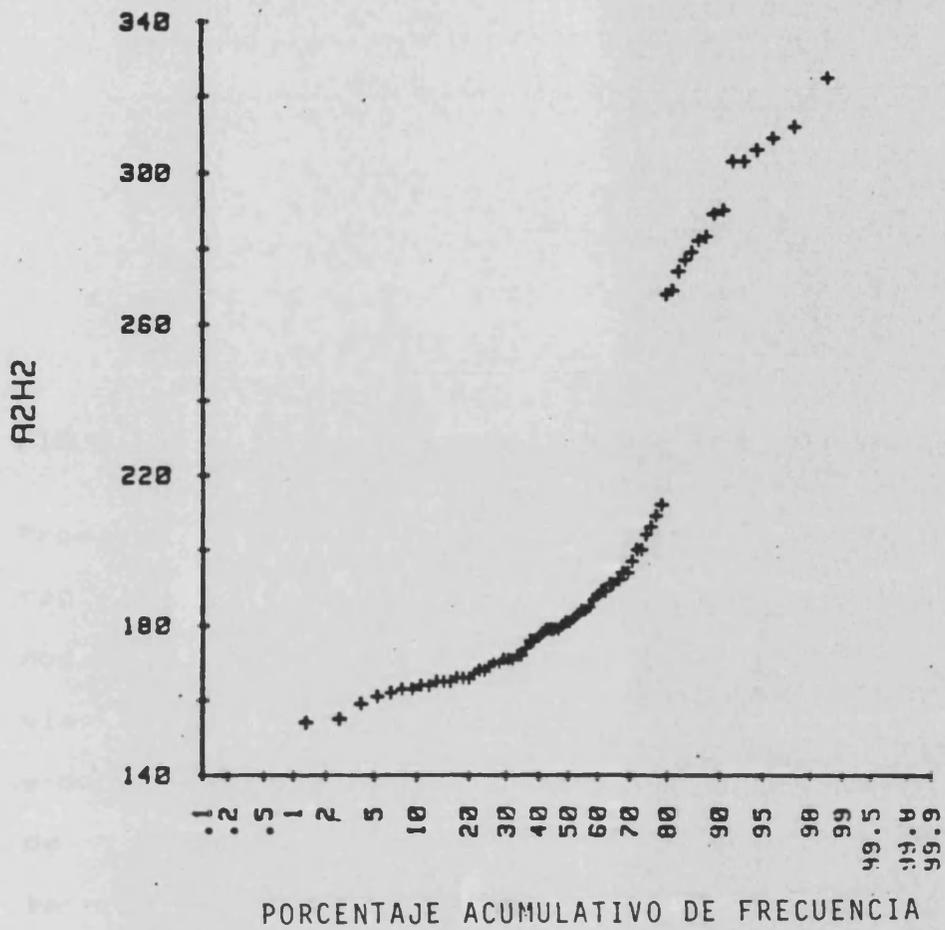


FIGURA n°46



PORCENTAJE ACUMULATIVO DE FRECUENCIA

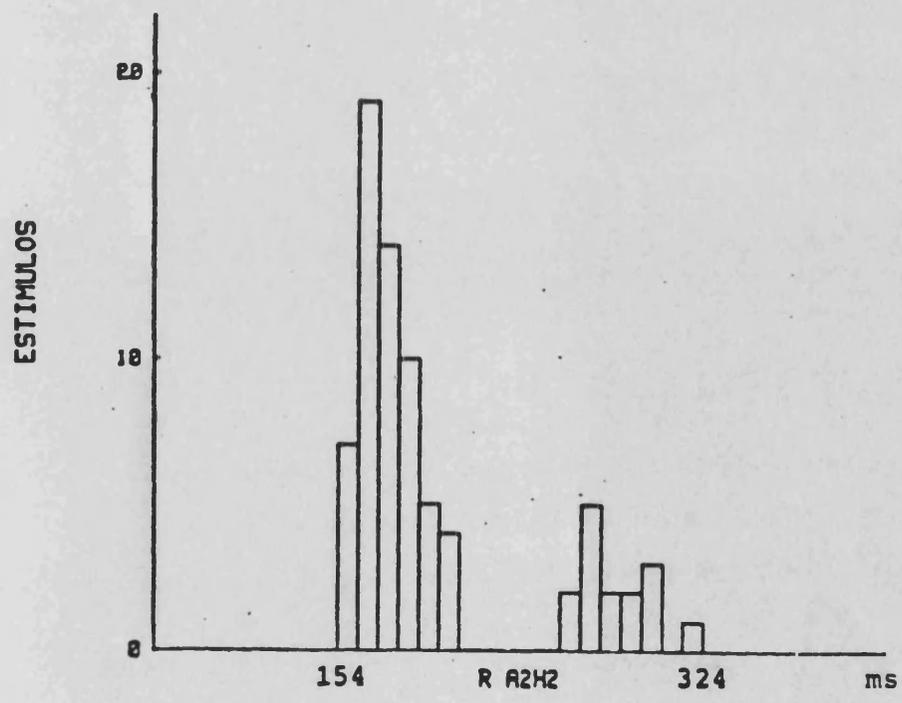
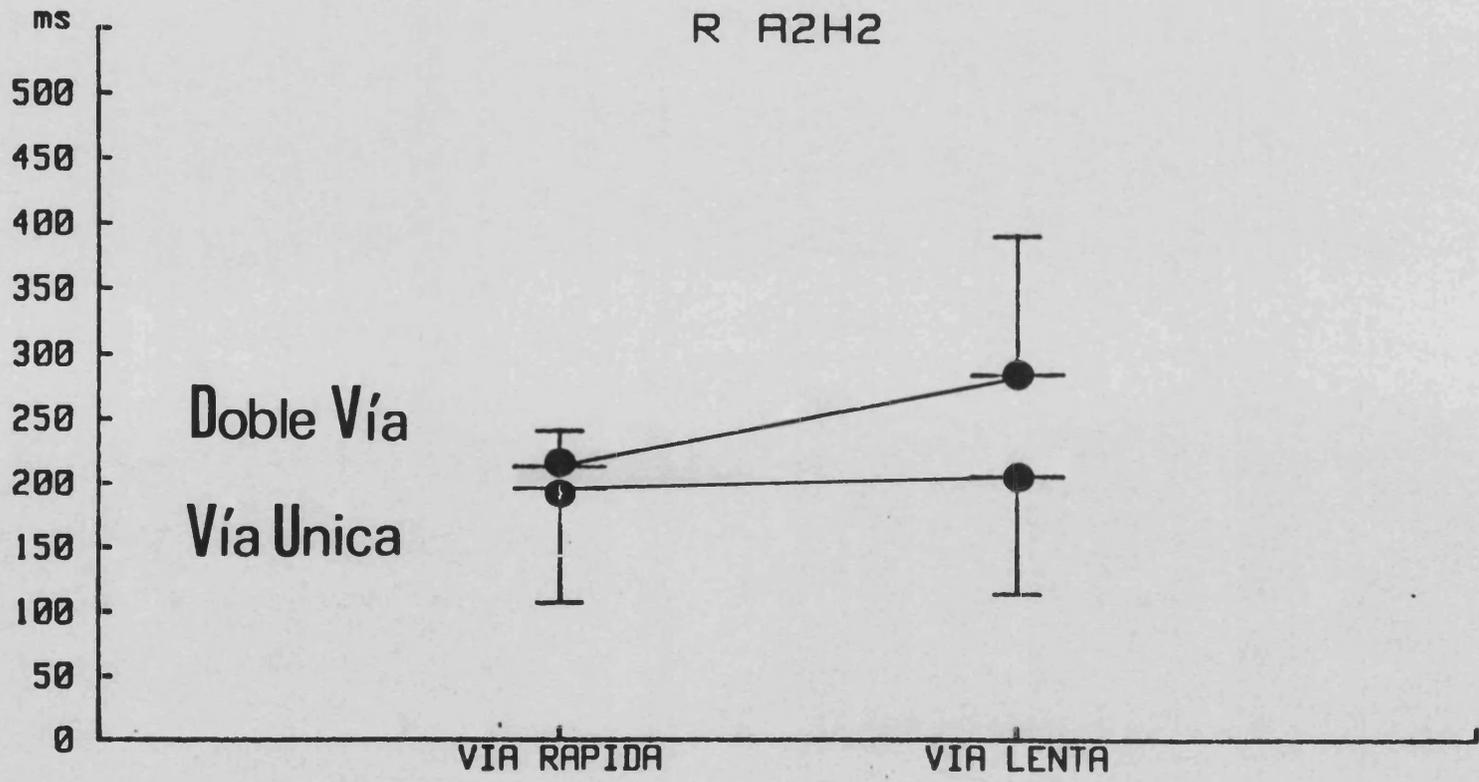


FIGURA n°47

FIGURA 48

Promedio de los tiempos de conducción en las vías rápida y lenta de los pacientes con curva de función nodal discontinúa (parte superior) y en las supuestas vías rápida y lenta de los pacientes con curva continua y dos poblaciones de impulsos. Se observa que el tiempo de conducción a través de la vía lenta y, sobre todo, la diferencia entre el tiempo de conducción de ambas vías es superior en los pacientes con curva discontinua.



FIGURAS 49 a 52

Distribución de los tiempos de conducción nodal en situación control (parte superior) y tras bloqueo autonómico (parte inferior). En los casos 12 (figura 49) y 23 (figura 50) la distribución es no normal en ambas situaciones; en los casos 21 (figura 51) y 22 (figura 52) la distribución, no normal en control, se normaliza tras bloqueo autonómico. A2H2 en milisegundos.

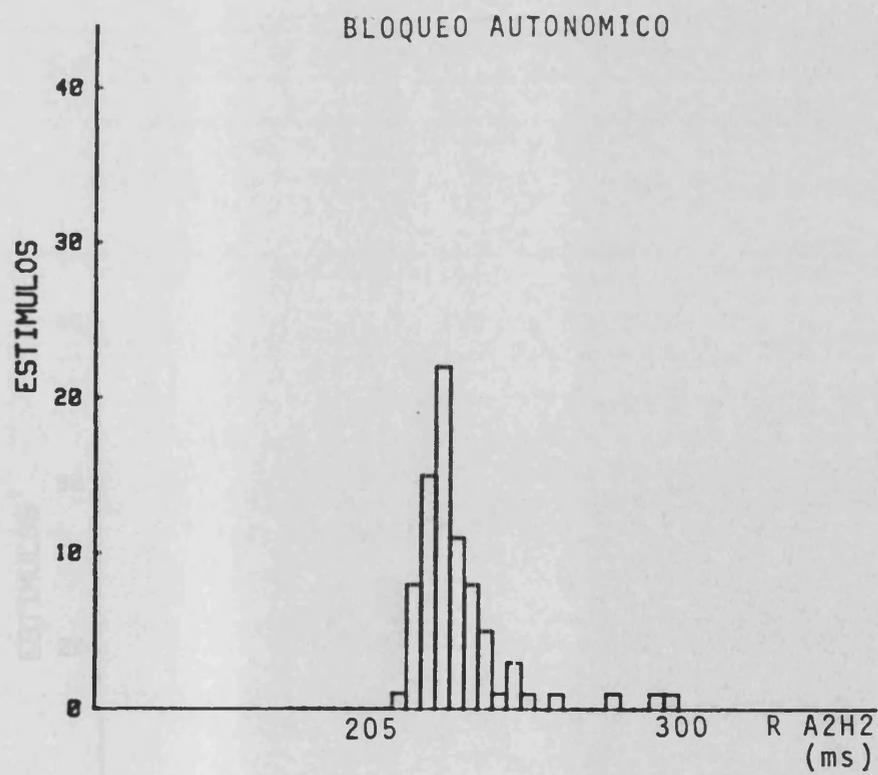
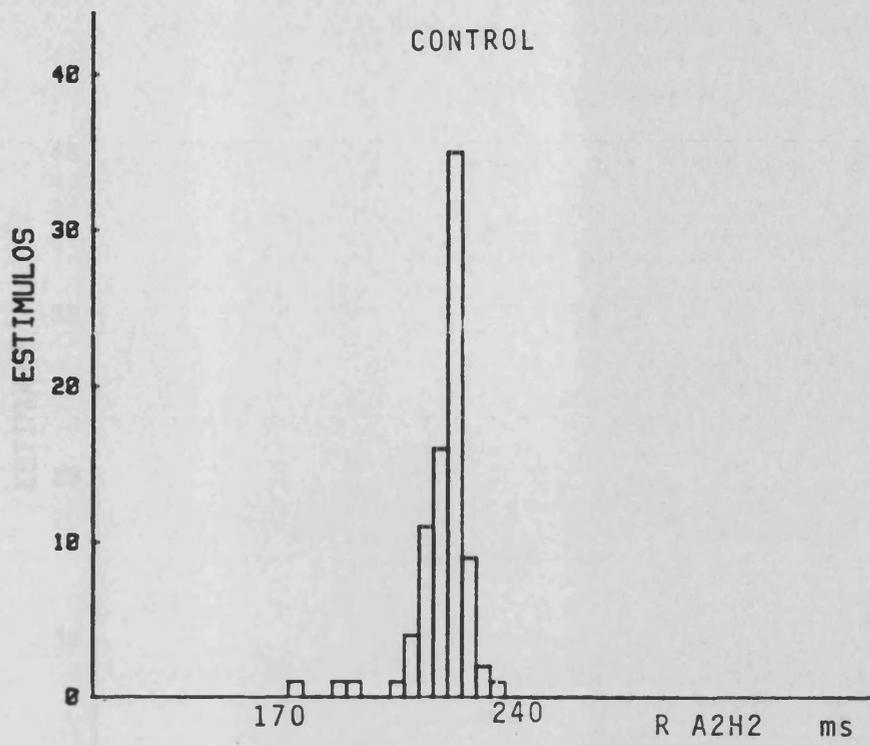
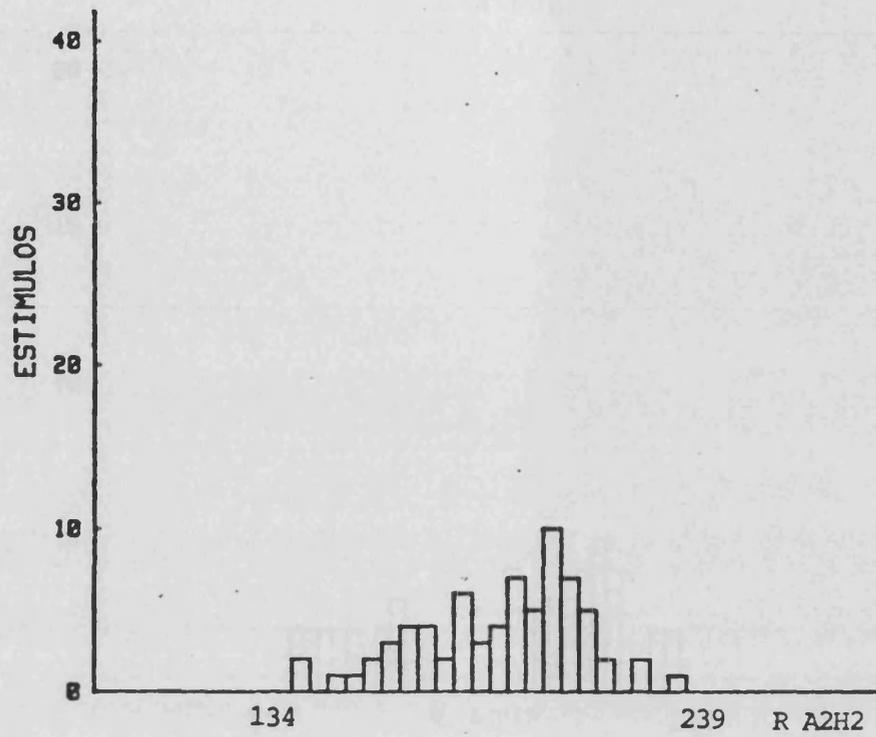


FIGURA n°49 Paciente n°12

CONTROL



BLOQUEO AUTONOMICO

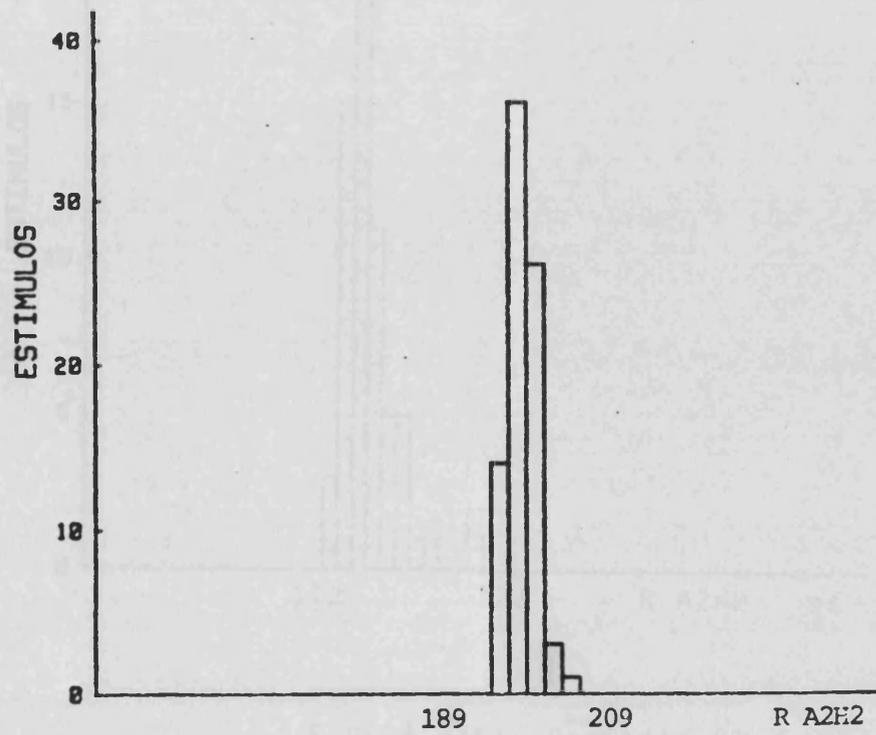


FIGURA n°50 Paciente n°23

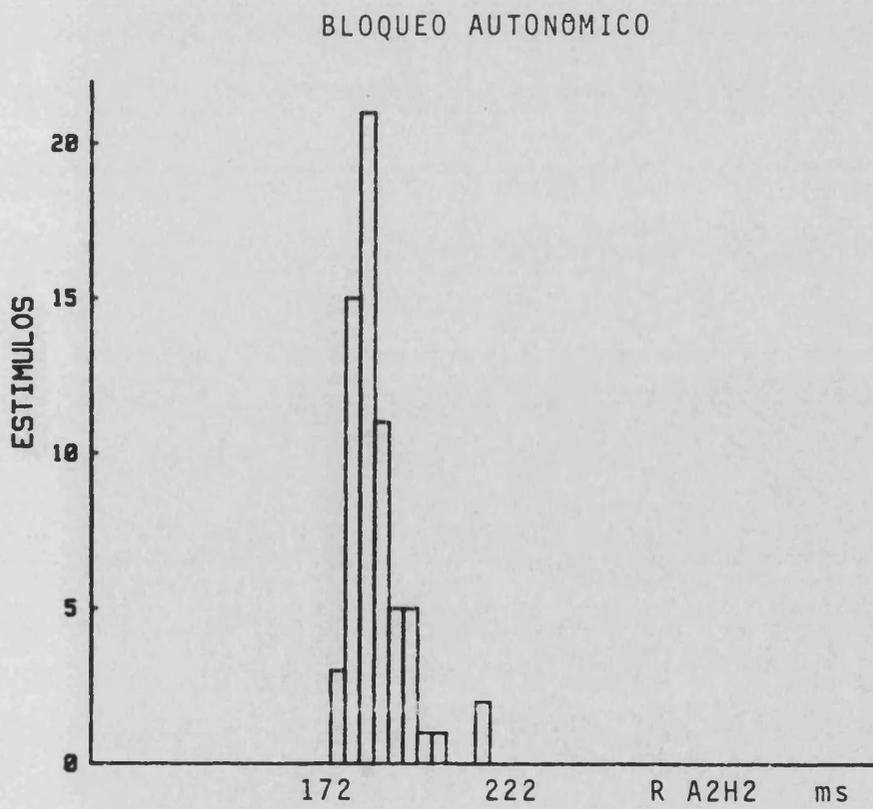
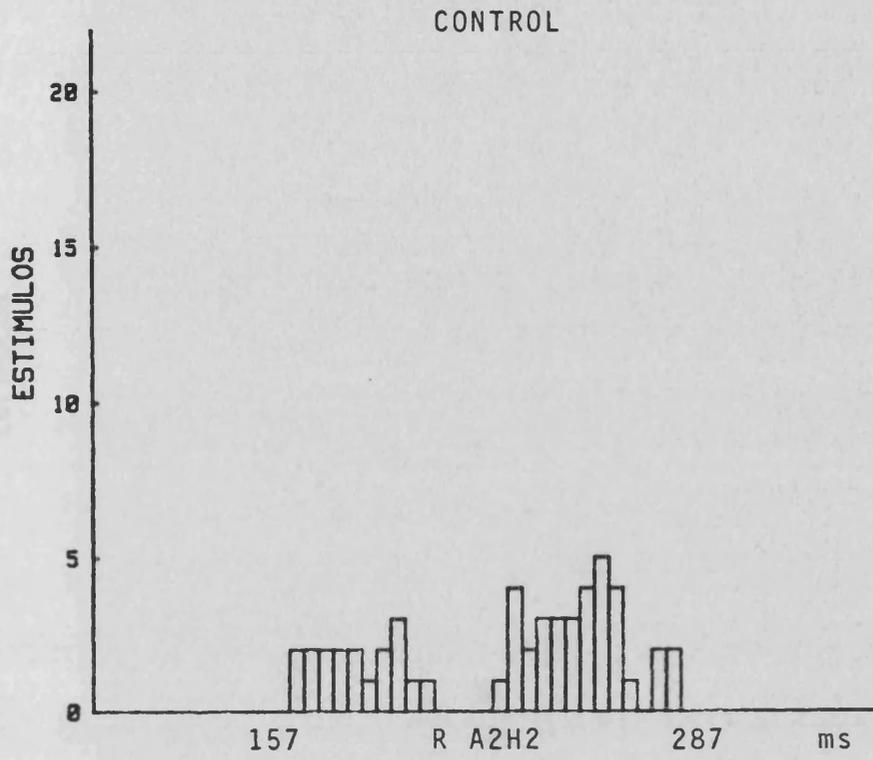


FIGURA n°51 Paciente 21

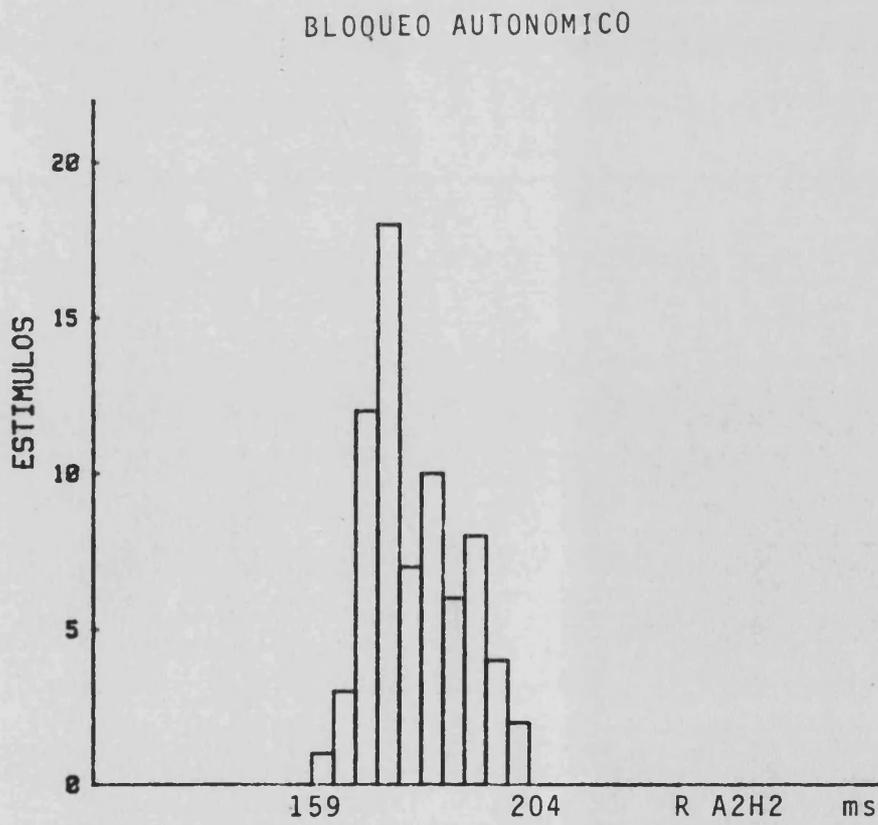
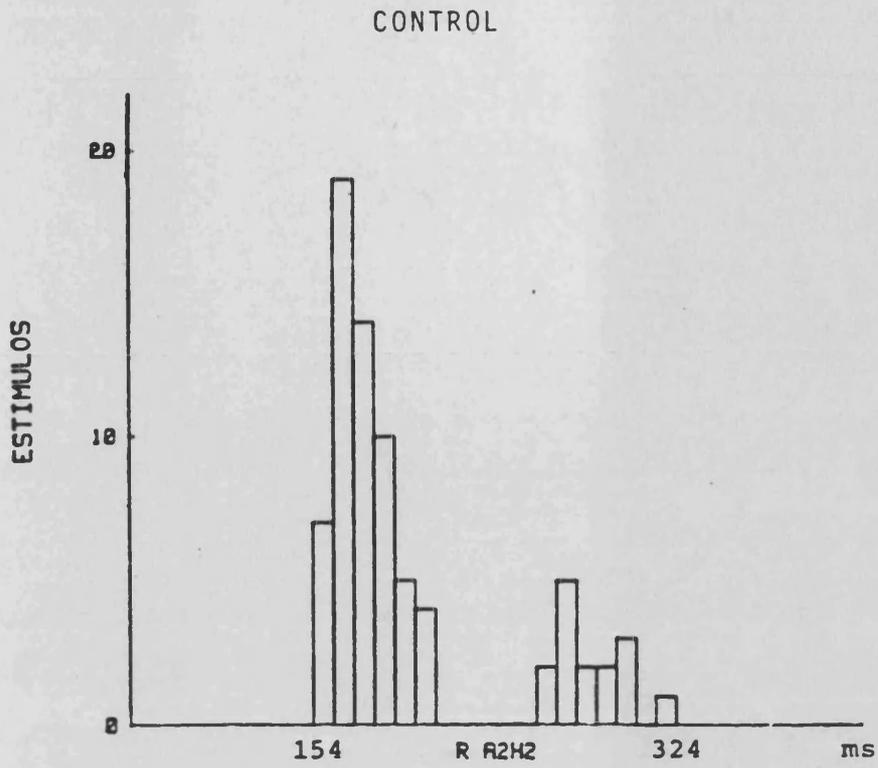
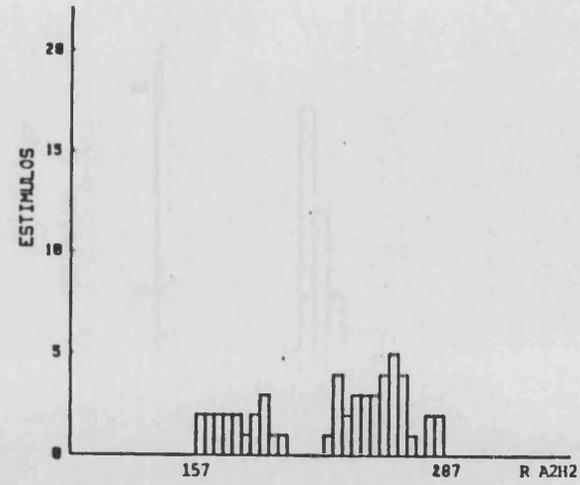
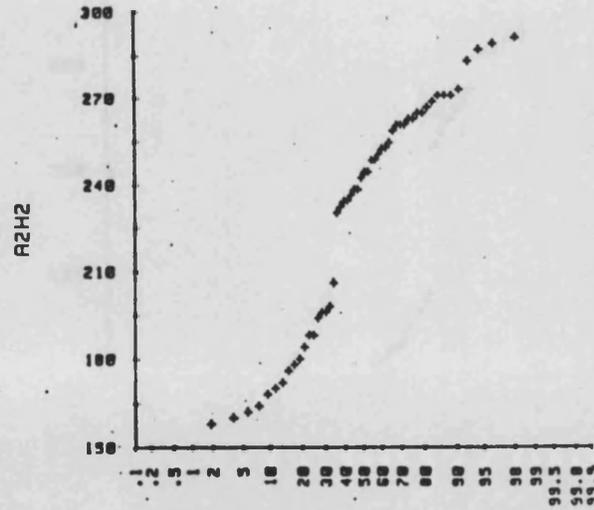


FIGURA n°52 Paciente n°22

FIGURAS 53 a 55

Distribución de los tiempos de conducción nodal en tres pacientes en situación control (parte superior) y tras bloqueo autonómico (parte inferior). En los casos 21 (figura 53) y 22 (figura 54) la distribución, bimodal en control, se hace unimodal tras bloqueo autonómico; en el caso 12 la dispersión se desplaza hacia tiempos de conducción lentos tras bloqueo autonómico. A2H2 en milisegundos.

CONTROL



BLOQUE AUTONOMO

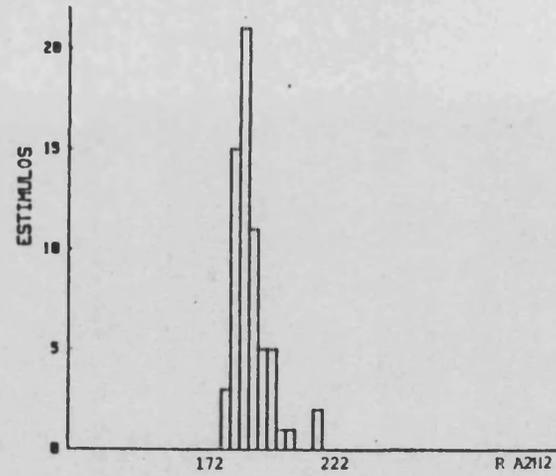
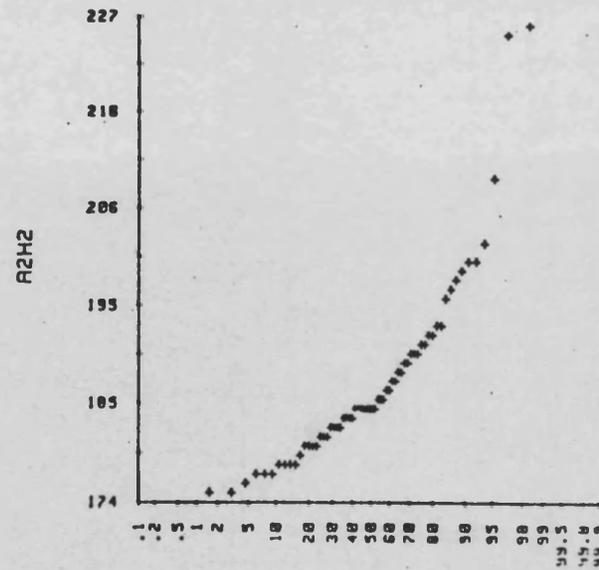
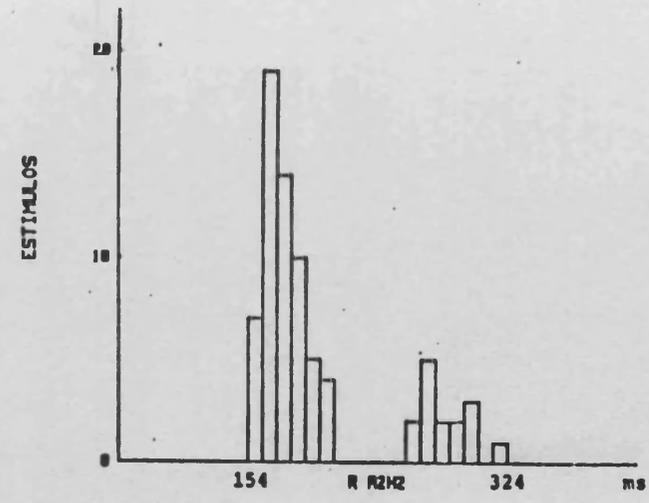
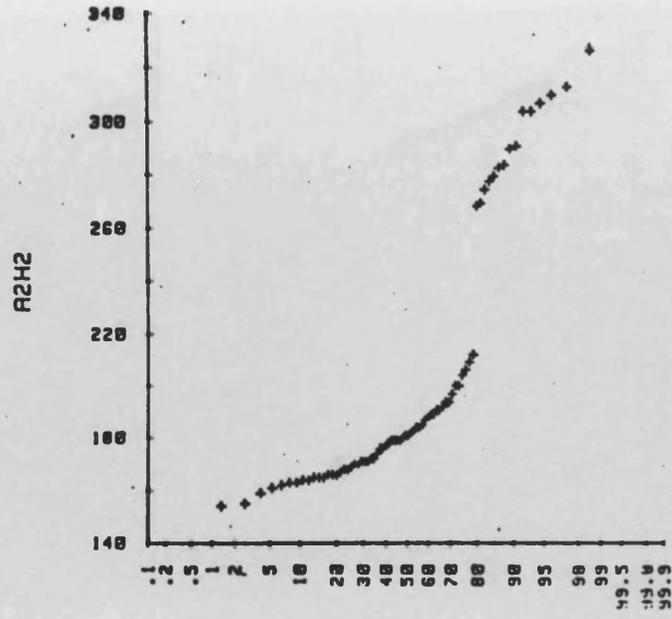


FIGURA n°53 Paciente n°21



BLOQUEO AUTONOMICO

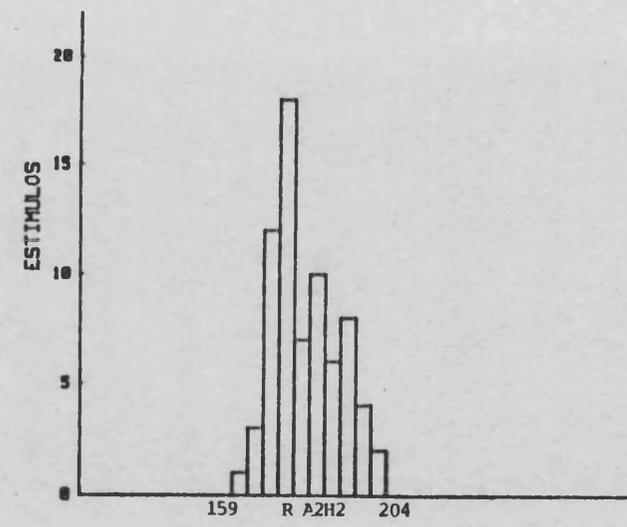
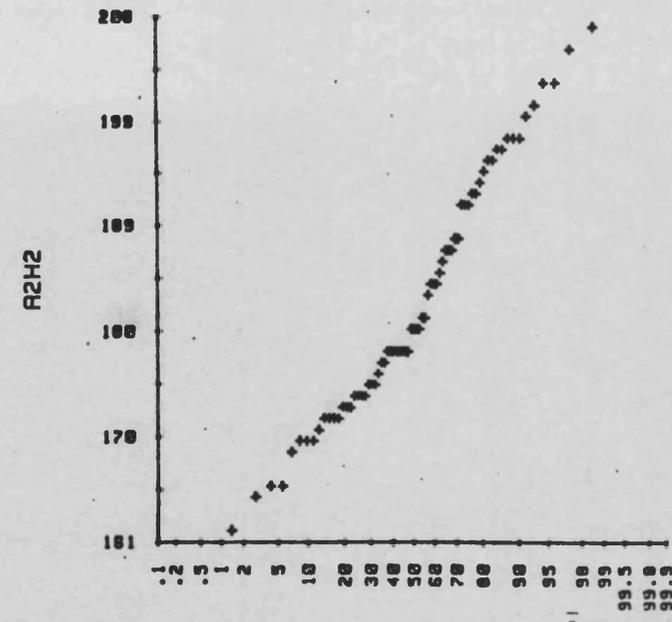
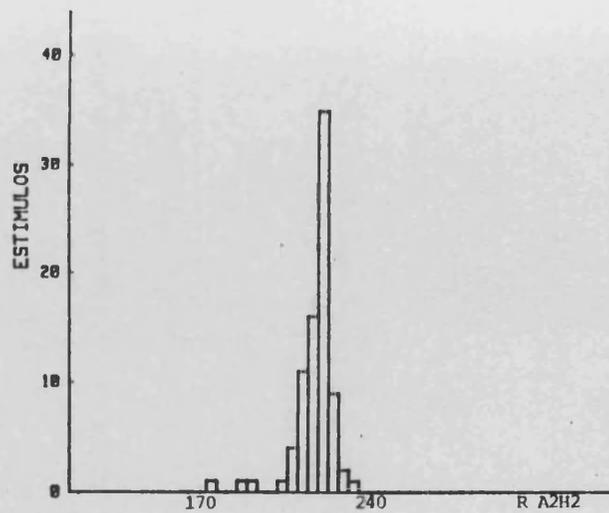
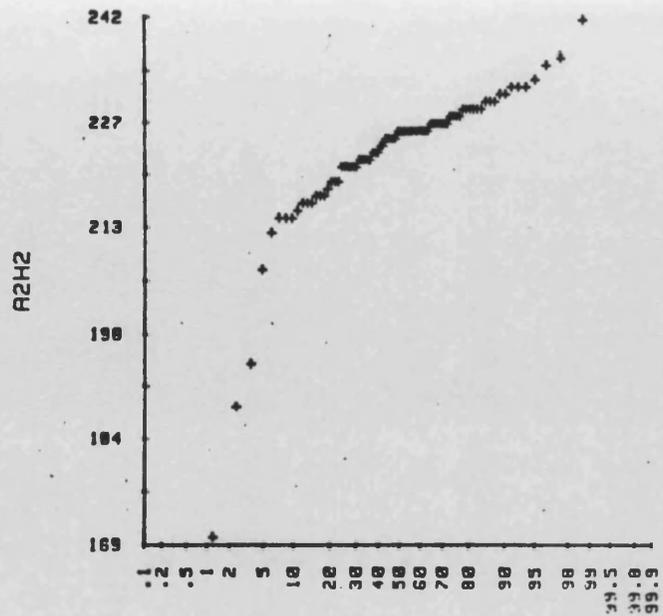


FIGURA n°54 Paciente n°22



BLOQUEO AUTONOMO

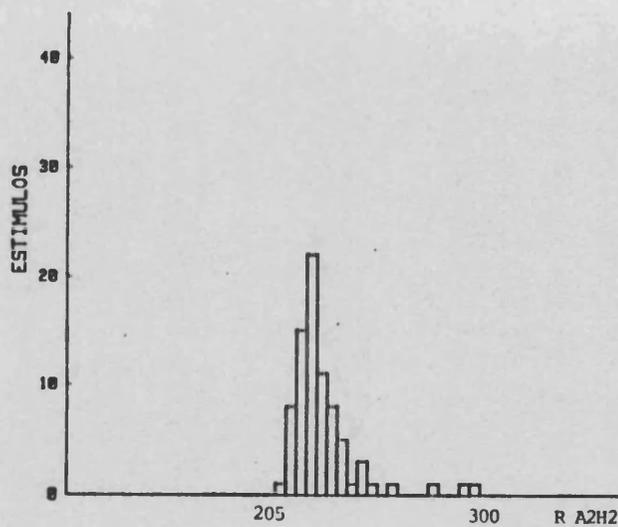
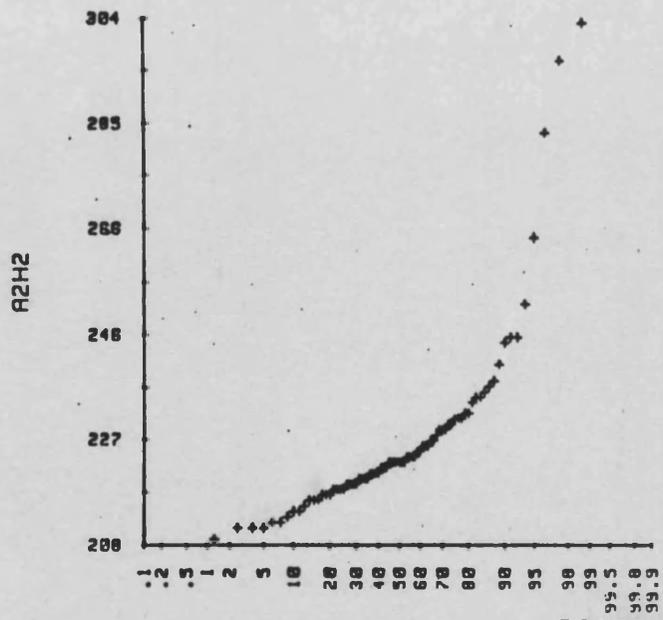


FIGURA n°55 Paciente n°12