

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

LA INFLUENCIA DE LA SUPRESION DE LAS AMINAS
SIMPATICOMIMETICAS SOBRE EL SISTEMA DE
PROPAGACION AURICULO-VENTRICULAR

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR

GLORIA ALICIA CABEZAS CASTILLO

PREVIA OPCION AL TITULO DE

DOCTOR EN MEDICINA

JULIO DE 1966



+
16.12
1142
966
F. med.
Lij. 2



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR:

Dr. Fabio Castillo

SECRETARIO

Dr. Mario Flores Macal

FACULTAD DE MEDICINA

DECANO:

Dr. Juan José Fernández h.

SECRETARIO:

Dr. Enrique Muyshondt C.

JURADOS QUE PRACTICARON

LOS EXAMENES PRIVADOS DE DOCTORAMIENTO

CLINICA MEDICA

Presidente: Dr. José Benjamín Mancía
Primer Vocal: Dr. José Simón Basagoitia
Segundo Vocal: Dr. Miguel Parada Castro

CLINICA QUIRURGICA

Presidente: Dr. Salvador Infante Díaz
Primer Vocal: Dr. Manuel Morán
Segundo Vocal: Dr. Ricardo Hernández Suarez

CLINICA OBSTETRICA

Presidente: Dr. Jorge Bustamante
Primer Vocal: Dr. José Isaias Mayén
Segundo Vocal: Dr. Angel Quan.

DOCTORAMIENTO PUBLICO

PRESIDENTE:

Dra. María Isabel Rodríguez

PRIMER VOCAL:

Dr. Julio César Ruiz

SEGUNDO VOCAL:

Dra. Celia Cuevas de Rivera

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Isabel Rodríguez y a todos los miembros del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina.

ILUSTRACIONES

Página

- Fig. 1* Diagrama del corazón con los electrodos de registro y estimulación. 14
- Fig. 2* Estudio de la propagación A-V en un animal del grupo IV. 17
- Fig. 3-A* Ejemplo de una curva de período refractario en un tejido homogéneo. 21
- Fig. 3-B* Ejemplo de una curva de período refractario en el sistema de propagación A-V. 22
- Fig. 4* Curva de propagación A-V correspondiente a animales con inervación intacta. 24
- Fig. 5* Curva de propagación A-V correspondiente al grupo de animales reserpinizados, con inervación intacta. 25
- Fig. 6* Curva de propagación A-V correspondiente a animales denervados con ligadura de suprarrenales. 26
- Fig. 7* Curva de propagación A-V correspondiente al grupo de animales reserpinizados, denervados y con ligadura de suprarrenales. 27
- Fig. 8* Curva de período refractario correspondiente al grupo de animales con inervación intacta. 30
- Fig. 9* Curva de período refractario perteneciente al grupo de animales reserpinizados, con inervación intacta. 31

Fig. 10 Curva de período refractario correspondiente al grupo de animales denervados con ligadura de suprarrenales. 32

Fig. 11 Curva de período refractario correspondiente al grupo de animales reserpinizados denervados y con ligadura de suprarrenales. 33

Fig. 12 Esquema de la proporción de aminas simpaticomiméticas y de acetilcolina presentes en los sistemas de propagación A-V de cada uno de los grupos. 38



Cuadro I Valores de período refractario en msg. 29

Cuadro II Proporción de animales que presen
taron conducción V-A. 34

I N T R O D U C C I O N

Las numerosas investigaciones realizadas en el campo de la Fisiología y la Farmacología del Sistema Cardiovascular, - ha permitido a la Medicina moderna, lograr avances extraordinarios en el conocimiento y con el tratamiento de las enfermedades del corazón.

Un buen grupo de afecciones del ritmo cardíaco o arritmias cardíacas son producidas fundamentalmente, por trastornos de los tejidos especializados para generar y conducir el impulso eléctrico responsable de desencadenar cada contracción cardíaca.

Gran parte de las arritmias se producen o están relacionadas estrechamente con las alteraciones localizadas en la región del nodo aurículo-ventricular, llamado también sistema de propagación o conducción aurículo ventricular, (A-V), o bien nodo de Tawara por la descripción que de él hizo Tawara en 1906 (82).

La propagación eléctrica a través de este sistema es muy compleja. Presenta características diferentes a las observadas en el resto de los tejidos en los que la conducción es de naturaleza eléctrica.

El nodo A-V es el sitio obligado para el paso de los impulsos de aurícula a ventrículo. Se sabe que allí sufren un considerable retardo en su velocidad de propagación (43). Es

en este sitio también en donde con mayor facilidad es bloqueada la conducción de dichos impulsos (43).

El sistema nervioso simpático a través de sus hormonas, epinefrina y norepinefrina y el sistema parasimpático por medio de la acetilcolina, ejercen una acción importante sobre la propagación A-V.

En general, la epinefrina y la norepinefrina disminuyen el tiempo de conducción A-V y contrarrestan el bloqueo. La acetilcolina, aumenta el tiempo de conducción y produce bloqueo A-V. Pero estas afirmaciones no pueden ser tomadas en forma absoluta ya que los mecanismos de acción de estas hormonas sobre el sistema A-V no han sido aún bien aclaradas.

El presente trabajo tiene como propósito estudiar el comportamiento de la propagación A-V en un nodo liberado de las influencias del simpático. Para ello ha sido empleada la reserpina, droga derivada de la rauwolfia, que es capaz de vaciar los almacenamientos tisulares cardíacos de aminas simpáticas o catecolaminas. Se añadió además la resección de la inervación simpática del corazón y la ligadura de la vena suprarrenal por ser esa glándula el sitio de mayor almacenamiento de epinefrina y norepinefrina.

Revisión Bibliográfica del Problema

La propagación A-V.

En los últimos diez años se ha desarrollado un entusiasmo creciente por el estudio de la propagación A-V. Se han planteado problemas complejos y en numerosas ocasiones, des-

El comportamiento especial del nodo, que lo vuelve diferente de las demás estructuras cardíacas, ha determinado que muchos investigadores en el campo de la Electrofisiología cardíaca, hayan llegado a considerarlo como el problema más apasionante.

Ya en la antigüedad habían sido observados los bloqueos de la propagación A-V, pero fue Gaskell en 1883 (21), quien estudió con detenimiento la relación existente entre la conducción auricular y la ventricular.

Tawara en 1906 (82), realizó el primer estudio anatómico del nodo, y describió la disposición de sus fibras en forma de red intrincada, por lo que le asignó el nombre de nodo.

Hering en 1910 (25), y Erlanger en 1912 (18), realizaron observaciones acerca del retardo A-V, y sobre su duración discutiendo el sitio probable donde se verificaba el retardo y el bloqueo A-V total.

Lewis, en 1925 (43), publicó un libro en el que hizo una revisión excelente, de todos los estudios realizados hasta esa fecha sobre la propagación A-V. Presentó medidas bastante exactas del retardo A-V y la velocidad de conducción del impulso en ese sitio. Estudió además la influencia del Vago sobre la propagación nodal.

A partir de entonces, los estudios se orientaron principalmente hacia los problemas generales planteados por la Electrocardiografía, y el nodo A-V fue olvidado por los fisiólogos. Fue hasta 1951 en que Krayner, Mandoki y Méndez C. (42), Mandoki, Méndez y Krayner (46), y más tarde Rodríguez y Méndez

efecto de algunas drogas sobre las propiedades fundamentales del corazón, enfocaron de nuevo la atención al problema de la propagación A-V.

Como resultado de sus estudios, Krayer propuso la teoría de la existencia de una sinapsis a nivel de nodo A-V, teoría que fue descartada más tarde por Scher y Rodríguez 1958, 1959 (61 73 74 75 76) y por Pruit y Essex, 1960 (60), quienes lograron obtener registros eléctricos tomados directamente del nodo, y estudiar la conducción anterógrada y retrógrada, descartando así la presencia de una sinapsis.

Antes de los estudios de Scher y Rodríguez, van der Koi y Durrer 1956 (40), habían intentado obtener registros directamente del nodo sin mucho éxito.

Rosenblueth y Rubio en 1955 (68), estudió los efectos producidos por los incrementos de frecuencia sobre el comportamiento de la propagación nodal.

Moe Preston y Burlington 1956 (57) investigaron también los efectos de la frecuencia sobre la conducción A-V describiendo los ciclos de Wenckebach y los llamados ecos ventriculares, efectuando un análisis de las curvas de período refractario. En base a estos estudios propusieron la teoría de una conducción aurículo ventricular a través de dos vías de conducción: una rápida y otra lenta.

Rosenblueth, en 1958 (65 66 67) publicaron varios trabajos en los cuales analizaron los ciclos de Wenckebach, los ecos ventriculares y otros procesos de la conducción A-V, aceptando la teoría de la existencia de dos sistemas de con--

Algunos estudios histológicos realizados en humanos con una correlación electrofisiológica, apoyan la existencia de dos vías de propagación A-V James 1961 (36), Truex 1965 (84).

Truex 1961 (85), realizó preciosos estudios histológicos del nodo A-V, en varias especies animales, y Almeida (7) trabajando en corazones de conejo, estableció la relación entre los registros eléctricos y las localizaciones histológicas.

Enormes progresos han sido alcanzados con el desarrollo de las técnicas de los registros intracelulares aplicados a la exploración de las estructuras nodales. Numerosos trabajos han sido realizados en este campo. (West, 1955 (91), Hoffman y Suckling, 1953 (27), Hoffman, Cranefield y Carvalho Paes de 1958 (28), Kao y Hoffman 1958 (37), Hoffman, Carvalho Paes de y Mello 1959 (30), Hoffman y Cranefield 1960 (26), Hoffman, 1961 (29), Hoffman, Moore y Stukey 1963 (32), Hoffman 1964 (31 33), Hoffman 1966 (34), Cranefield y Hoffman -- 1958 (17), Cranefield, Carvalho Paes de y Hoffman 1958 (15), Cranefield, Hoffman y Carvalho Paes de, 1959 (16), Matsuda, Hoshi y Kameyama 1958 (48), Sano y Takayama 1959 (70), Sano y Tasaki 1959 (71), Sano Ohtsuka y Shimamoto 1960 (69), Carvalho Paes de y Almeida 1960 (10), Carvalho Paes de 1961 (12 13), - Alanis y Benitez (1), Mello 1961 (49).

Empleando estos métodos y una adecuada correlación histológica, ha sido posible localizar con bastante precisión, la zona donde se producen los bloqueos y medir con mayor exactitud la velocidad de conducción del impulso eléctrico. Es--

tracelulares.

Se han estudiado los potenciales de acción de las células nodales precisando sus características especiales, así como los efectos que sobre dichos potenciales ejercen los cambios de frecuencia, la anoxia, los cambios de temperatura, las distintas concentraciones iónicas y algunas drogas como la acetilcolina.

Basado en los estudios con microelectrodos y los estudios histológicos del nodo, Hoffman y colaboradores han sustentado que la propagación a través del sistema auriculoventricular se efectúa con decremento. A este respecto conviene señalar que conducción con decremento es aquella en que las propiedades de la fibra cambian a lo largo de su trayecto, a tal grado, que el potencial de acción se vuelve progresivamente menos efectivo, para estimular la fibra siguiente, de lo cual resulta una conducción cada vez más crítica en relación con la disminución progresiva del margen de seguridad.

Esta teoría de la propagación auriculoventricular con decremento es la más aceptada hasta el presente, porque explica satisfactoriamente la mayoría de fenómenos observados durante la conducción A-V.

Uno de los problemas actualmente en estudio es el relativo al comportamiento de las células nodales frente a diferentes agentes y sobre todo frente al potasio y mediadores químicos del sistema nervioso autónomo.

Acciones del Simpático y Parasimpático sobre la propagación A-V.

(hormonas del sistema simpático) acortan el período refractario del sistema de conducción A-V (Kramer, Mandoki y Méndez - 1951 (42) y Mandoki, Méndez y Kramer 1951 (46). Disminuye el tiempo de conducción A-V (Alanis, González y López 1958 (3). Alanis, López, Mandoki y Pilar 1960 (2). Alanis 1961 (6), Rodríguez y Scher 1958 (61), Scher, Rodríguez, Lukane y Young 1959 (73, 75), Cavalho, Paes de 1963 (11).)

La estimulación del ganglio estrellado es capaz también de producir aumento en la velocidad de la propagación A-V. (Wallace, 1963-1964 (86, 87).

Las dosificaciones de catecolaminas en el músculo cardíaco han demostrado que las mayores concentraciones de la hormona han sido encontradas en los sitios que poseen mayor inervación simpática. Técnicas histoquímicas han demostrado que dichas aminas se encuentran almacenadas a nivel de las terminaciones simpáticas post-ganglionares, probablemente en las células cromafines (Ángelakos 1965 (8).

A nivel de la membrana celular la epinefrina actúa alterando la permeabilidad de la membrana al sodio y aumentando la conductancia de dicho ion. No ha sido demostrado que ejerza acción sobre el potasio (Kassebaun 1964 (38).

Debido a la importante acción coronotrópica de las aminas simpaticomiméticas se ha deducido que los sitios donde ejercen su principal acción es a nivel de los marcapasos: nodo sinusal y nodo aurículo ventricular.

Las hormonas mediadoras del sistema simpático ejercen pues una influencia muy importante sobre la conducción aurícu

bien aclarados.

Por eso es, que el presente trabajo tiene como propósito estudiar cual es el estado de la conducción A-V en ausencia - de las hormonas simpaticomiméticas.

Para privar a los tejidos cardíacos de tal influencia - se ha utilizado la reserpina, alcaloide de la rauwolfia, sus- tancia que es capaz de vaciar los almacenamientos tisulares - de catecolaminas del corazón en los mamíferos.

El corazón es uno de los tejidos más sensibles a la ac- ción de la reserpina (Paasonen y Krayner 1957 (58), Paasonen y Krayner 1958 (59), Harrison y Shydsey 1951 (24), Krayner y - Fuentes 1958 (41), Chydsey y Braunwald 1962 (14), Shore 1962 (79).).

En el cerebro, el intestino y las plaquetas las cateco- laminas también son liberadas por la reserpina, pero la glán- dula suprarrenal es más difícil de vaciar. Cantidades sufi- cientes para los otros tejidos no son capaces de privar total- mente la glándula suprarrenal de catecolaminas (Shore 1964(76),

ahora bien, si se libera el corazón de la acción del - sistema simpático, quedará bajo la acción predominante del - sistema parasimpático a través del nervio vago.

El efecto depresor de la estimulación vagal, ha sido ob- servada desde los primeros tiempos de la Fisiología. Gaskell 1883, 1887 (21, 22) observó este fenómeno sobre el corazón de tortuga. Otros investigadores posteriormente estudiaron los efectos del vago sobre la frecuencia cardíaca y el automatis- mo de los nodos sinusal y auriculoventricular (Schlomovitz,

(24), Suekane Guibault y Coraboeuf 1954 (77).

Se han realizado varios trabajos con técnicas de registro intracelular, investigando la acción del vago y de la acetilcolina sobre los potenciales de acción de aurícula y nodo (Hoffman y Suckling 1953 (26), William y Vaugham 1959 (88), Carvalho, Paez de 1961 (13) y otros.

Sobre el nodo aurículo ventricular se ha encontrado que la acetilcolina alarga el tiempo de conducción A-V y es capaz de provocar alteraciones importantes sobre el potencial de acción de las células nodales, tales como: disminución de la magnitud del potencial, mayor lentitud y formación de muescas en la depolarización, alargamiento de la duración del potencial y desaparición del potencial diastólico o prepotencial característicos de los tejidos automáticos (Cranefield, Carvalho Paez de y Hoffman 1958 (15), Matzuda, Hoshi y Kameyama 1958 (48), Cranefield, Hoffman y Carvalho Paez de 1958 (16), Carvalho Paez 1961 (12), Hoffman 1960 (21, 29).

A nivel de la membrana celular la acetilcolina altera la permeabilidad de la membrana al potasio, provocando la salida del ión del interior de la célula hacia el exterior. En los tejidos con actividad automática se presenta como característica fundamental un potencial diastólico, conocido como prepotencial o fase 4. Se cree que la acetilcolina hace desaparecer esta fase, debido a su acción sobre la permeabilidad de la membrana al potasio (Hutter 1964 (35). Por eso es que si se observan cambios en el comportamiento de la conducción aurículo ventricular en los corazones privados de catecolaminas, es posible que estos cambios se acentúen con la administración endó

MATERIALES Y METODOS DE TRABAJO

Se emplearon perros de ambos sexos cuyos pesos oscilaron entre 9 y 18 kg., excepto en dos casos que pesaron 7.5 y 20 kgs. respectivamente.

En todos los animales se realizó exploración directa del corazón, previa toracotomía. En algunos de ellos se mantuvo la inervación cardíaca íntegra y en los demás casos se recurrió a la denervación quirúrgica o química.

De acuerdo con las condiciones experimentales a que fueron sometidos, los animales en estudio se distribuyeron en cuatro grupos en la forma siguiente:

Grupo I.: Animales con inervación intacta y anestesiados con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal (35 mg. x kg. de peso).

Grupo II.: Animales reserpinizados. Inervación intacta anatómicamente y anestesiados con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal (20 mg. x kg. de peso).

Grupo III.: Animales con denervación quirúrgica aguda y ligadura de las suprarrenales. Fueron anestesiados con pentobarbital sódico intraperitoneal (35 mg. x kg. de peso).

Grupo IV.: Animales reserpinizados en los cuales se realizó denervación quirúrgica aguda y ligadura de las suprarrenales. Fueron anestesiados con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal (20 mg. x kg. de peso).

Método seguido para la reserpinización.

En los dos grupos de animales reserpinizados (II y IV) - se empleó reserpin (Serpasol, Ciba) a dosis de 0.1 mg. por kg. de peso, intramuscular, cada 24 horas, durante dos a tres días. La mayoría de los animales requirió solamente dos días de tratamiento para alcanzar una adecuada reserpinización.

El criterio seguido para juzgar si la reserpinización - era adecuada fue el siguiente:

a) Cambios depresivos de la conducta tales como: disminución de la agresividad, indiferencia, falta de respuesta a los estímulos externos, falta de apetito y somnolencia.

b) Disminución de la frecuencia cardíaca en relación con la frecuencia de control obtenida previamente al tratamiento.

c) Relajación de la membrana nictitante y dilatación pupilar.

d) Diarrea.

Para evitar la deshidratación producida por la intensa - diarrea se transfundía solución de tirode y glucosa al 5% a razón de 10 ml. por kg. de peso, por vía endovenosa, diariamente.

Procedimiento seguido para la denervación quirúrgica.

Los nervios vagos eran seccionados al nivel del cuello. Después se procedía a abrir el tórax y a localizar los ganglios estrellados por medio de disección roma a nivel del cuerpo de la primera vértebra torácica. Se extirpaba el ganglio y la cadena simpática hasta la 5a. vértebra torácica. Durante esta - maniobra se tenía cuidado especial en proteger los pulmones -

Ligadura de Suprarrenales.

Se practicaba incisión abdominal oblicua, 1 cm. por debajo del reborde costal, a ambos lados.

En el lado izquierdo se localizaba el riñón, se separaban las vísceras con un campo y se buscaba la glándula en su espacio retroperitoneal por arriba del riñón. Se practicaba ligadura doble de la vena suprarrenal. Se cerraba la pared en dos planos.

En el lado derecho, después de escindir el ligamento hepatorenal, se localizaba la glándula por detrás de la vena cava inferior, practicándose doble ligadura venosa y cierre en dos planos.

Inmediatamente después se aumentaba la velocidad de la infusión de tirode. Se aplicaba calor abdominal por medio de una lámpara y se esperaba 15 minutos, después de lo cual se abría nuevamente el tórax para colocar los electrodos de registro y continuar el experimento.

Exposición del corazón.

A todos los animales, después de anestesiados, se les practicó traqueotomía media, instalándose respiración artificial a través de un respirador CF Palmer tipo 4C, el cual fue graduado de acuerdo con el tipo de expansión pulmonar, frecuencia respiratoria adecuada y coloración sanguínea.

A continuación se practicó toracotomía media externa y sección de nervios frénicos. Se procedía luego a abrir el pericardio y fijar sus bordes a las paredes del tórax, tratando de exponer lo mejor posible aurícula y ventrículo derecho, lu

rimentos. La fijación del pericardio tenía por objeto formar un lecho al corazón que lo aislaba de los movimientos respiratorios.

En los grupos de animales que fueron sometidos a denervación quirúrgica, incluyendo la ligadura de las suprarrenales, se practicaba la toracotomía y simpatectomía en un primer tiempo, se procedía luego a proteger el corazón de enfriamiento y desecación, cerrando el tórax mientras se realizaba la ligadura de las suprarrenales.

Todos estos animales fueron mantenidos desde el inicio de la intervención con infusión continua de solución de tirode y glucosa al 5%, a una velocidad de 0.15 ml. / min. mediante una bomba Harvard de infusión continua adaptada a la vena femoral.

Método de registro y estimulación

Tanto para registro como para estimulación se emplearon electrodos consistentes en pequeñas pinzas de acero (serrefines) fijadas al epicardio, en forma de reducir al mínimo la lesión que la presión ejercida sobre el músculo cardíaco podía determinar. Se disponían en forma de pares, en los cuales cada electrodo quedaba separado del otro por una distancia de 0.5 mm.

La Fig. 1. ilustra la colocación de los pares de electrodos. En ella puede observarse que un par de electrodos de estimulación (E 1) se colocaba en orejuela derecha, mientras que un primer par de registro (R aI) se situaba muy cerca del sitio de estimulación. Un segundo par de electrodos de regis

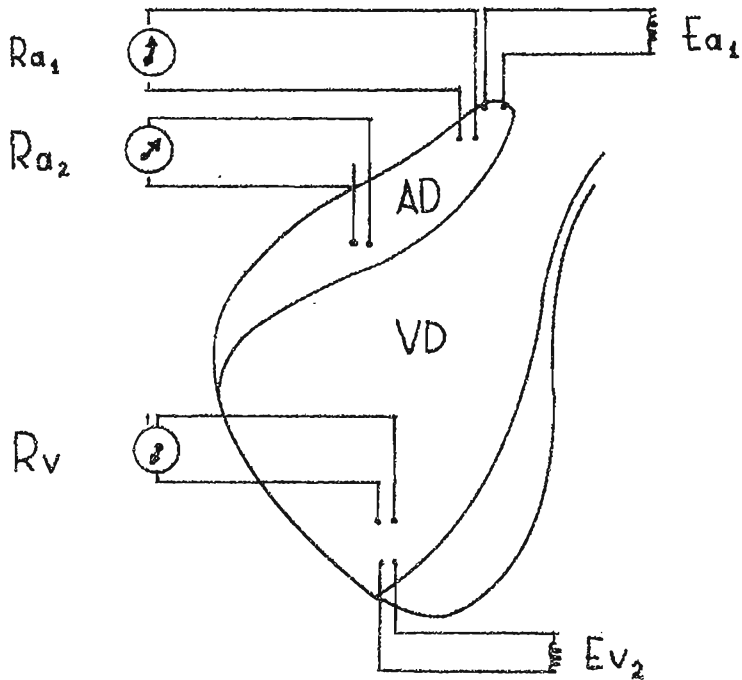


Fig. 1. Diagrama del corazón con los electrodos de registro y estimulación, AD. aurícula derecha. V.D.: ventriculo derecho. E_{a_1} : electrodos de estimulación colocados en aurícula E_{v_1} : electrodos de estimulación colocados en ventriculo. R_{a_1} y R_{a_2} : electrodos de registro auriculares. R_v : electrodos de registro ventriculares.

tancia del primer par, en las vecindades del surco aurículo - ventricular. En lo que a ventrículo se refiere, tanto el par de electrodos de estimulación EV, como el de registro (RVI) se colocaban en la zona trabecular del ventrículo derecho.

Como aparato de registro se utilizó un Polígrafo de inscripción directa Schwazer y en general los registros fueron obtenidos con una velocidad de papel de 100 mm. x segundo.

Los estímulos consistieron en pulsos rectangulares de una duración de 0.5 mseg. de duración y de voltaje variable, por lo general tres o cuatro veces umbral. Estos estímulos procedían de un estimulador Grass Modelo 4-C.

Medida de la propagación auriculoventricular.

Como indicador de la propagación auriculoventricular se tomó el intervalo entre el electrograma auricular y el ventricular correspondiente. Debe señalarse que esta medida incluye propagación a través de los tejidos auricular, nodal, tronco y ramas del haz de His, así como a través de tejido de Purkinje y músculo previos a la activación de la zona en que colocaban los electrodos en el ventrículo. La colocación de los electrodos en la zona trabecular obedecía a la necesidad de seleccionar zonas que se activan tempranamente, con lo cual se disminuía el componente de propagación muscular en el ventrículo. Por otra parte se trató de descartar la influencia del componente auricular midiendo simultáneamente los tiempos de conducción entre dos zonas auriculares.

Se estudiaron las variaciones que sobre la propagación auriculoventricular así medida. producen los incrementos pro--

Con un criterio semejante al seguido para el estudio de la propagación auriculoventricular se analizó la propagación de los impulsos de ventrículo hacia aurícula, cuando se iniciaban impulsos por estimulación del tejido ventricular. En la misma forma se estudiaron los cambios producidos por los incrementos de frecuencia ventricular. Medida del período refractario funcional.

Adoptando el criterio de Krayner Mandoki y Méndez (42), Méndez y Méndez (51), Rodríguez y Méndez (64), consideramos aceptable expresar el período refractario de los tejidos de propagación auriculoventricular, como el intervalo mínimo entre dos respuestas ventriculares propagadas desde la aurícula.

Medida de los electrogramas y construcción de las curvas de conducción y período refractario funcional auriculoventriculares:

La Fig. 2, muestra el tipo de registro obtenido y la curva de conducción A-V construída en base a los datos de ese experimento.

El registro 1 fue obtenido en la zona marcada en la figura como A-1. Es un registro bipolar próximo obtenido con el primer par de electrodos de registro, cerca de la zona de estimulación. El registro 2 fue obtenido en la aurícula en el lugar marcado como A-2, en un sitio alejado de la zona de estimulación y cerca del surco auriculoventricular. El registro 3 se obtuvo en el ventrículo derecho en la zona trabecular.

El trazo A corresponde a una medida obtenida cuando la frecuencia de estimulación era baja, cercana a la frecuencia

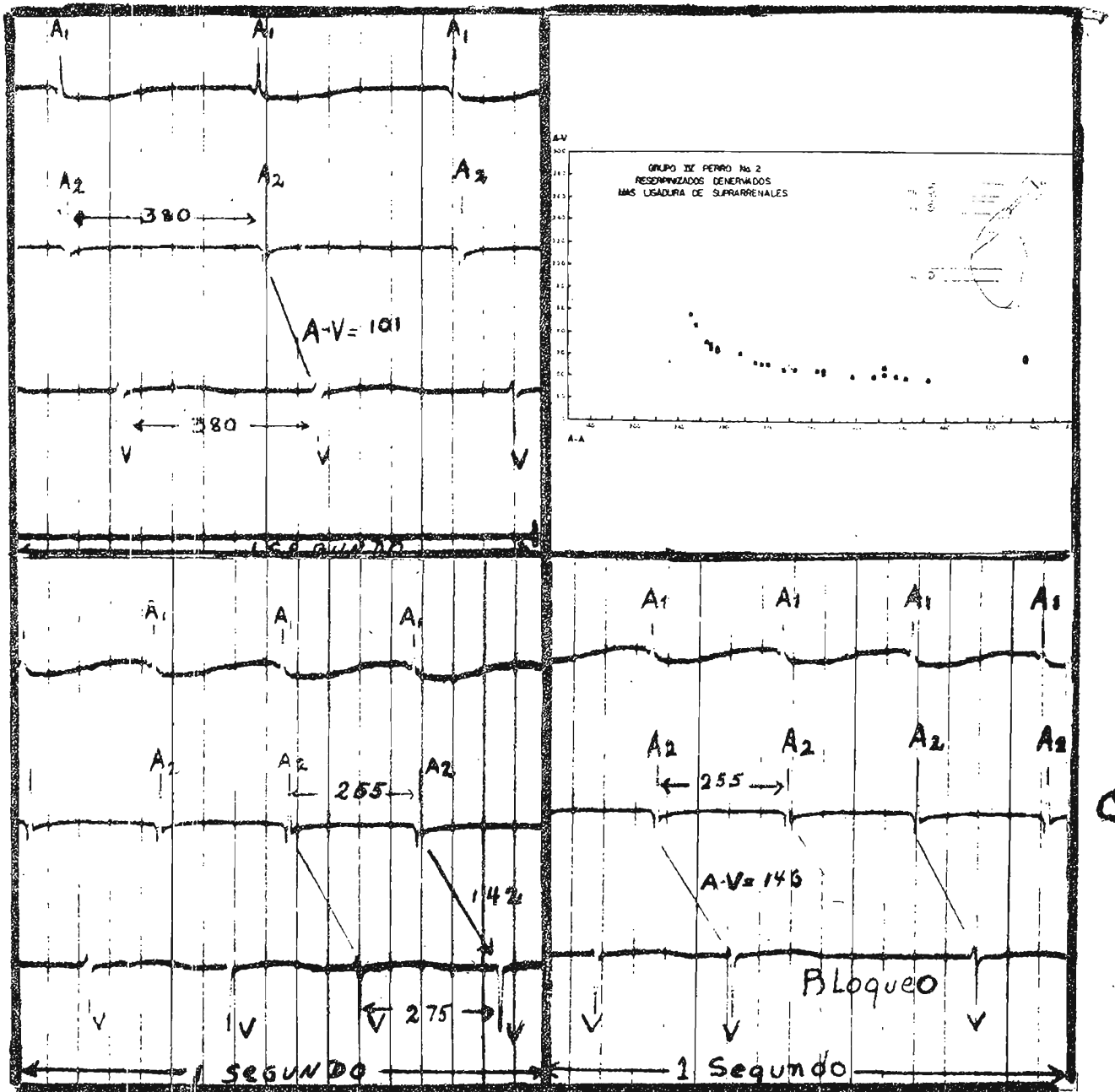


Fig. 2 Propagación A-V en un animal del grupo IV. Registros bipolares próximos tomados en dos zonas auriculares (A_1 , A_2) y una ventricular (V), cuando se estimula a frecuencias progresivamente mayores hasta producir bloqueo A-V (Gráficas A, B y C). La curva de propagación A-V. fue construida en base a los intervalos auriculares en A_2 (abscisa) y sus correspondientes tiempos de propagación A-V. orde-

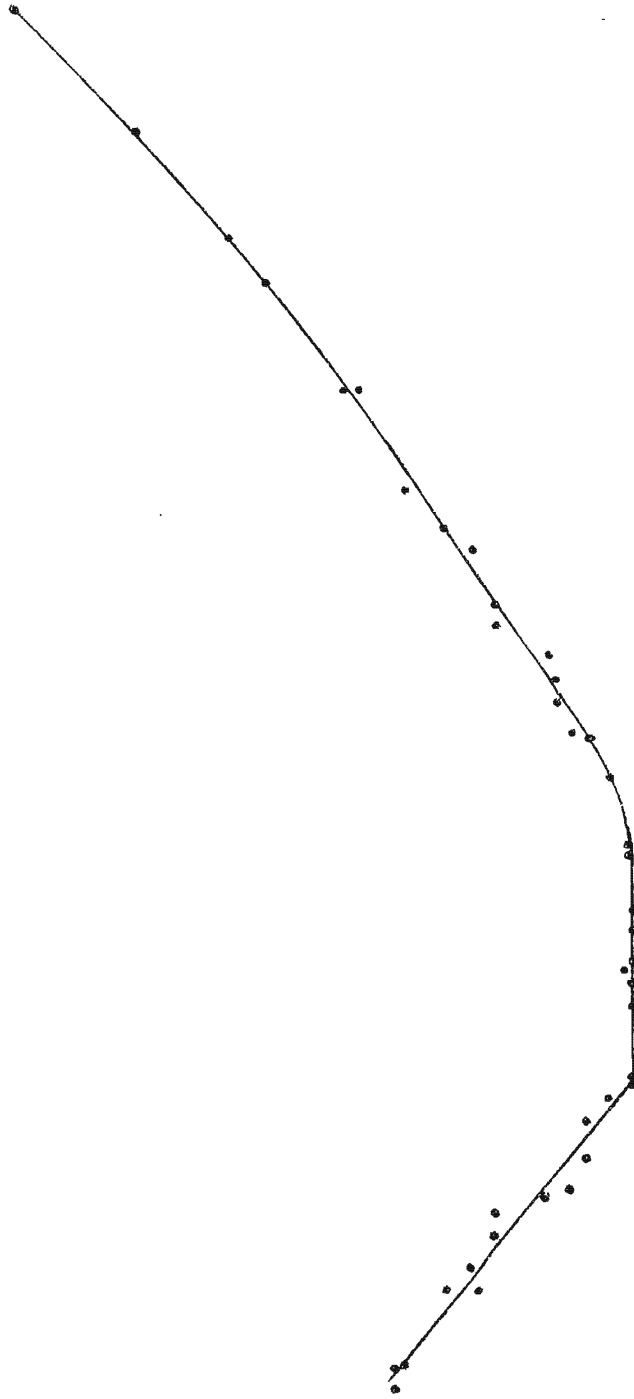
correspondiente es corto: 10 msg. La gráfica B corresponde a uno de los ciclos obtenidos en el curso de la estimulación, cuando la frecuencia a que se estaba estimulando el corazón era de 3.9/sg. El intervalo AV correspondiente ha aumentado a valores de 142 msg. El trazo C corresponde a una frecuencia de estimulación crítica con la cual el fenómeno auricular ya no se acompaña de respuesta ventricular. Se ha producido bloqueo auriculoventricular. Corresponde al final de la curva después de que los intervalos A-V han venido prolongándose progresivamente.

Las Fig. 3-A y 3-B muestran dos curvas de período refractario obtenidas en base a acortamientos progresivos de la frecuencia auricular que llevan consigo acortamientos entre los intervalos auriculoventriculares hasta un límite. Las figuras ilustran los dos tipos de curvas que se pueden obtener en diferentes tejidos. La parte 1 de las dos curvas está formada por el acortamiento progresivo de los intervalos ventriculares en respuesta al acortamiento de los intervalos auriculares, en función lineal durante la mayor parte del trayecto.

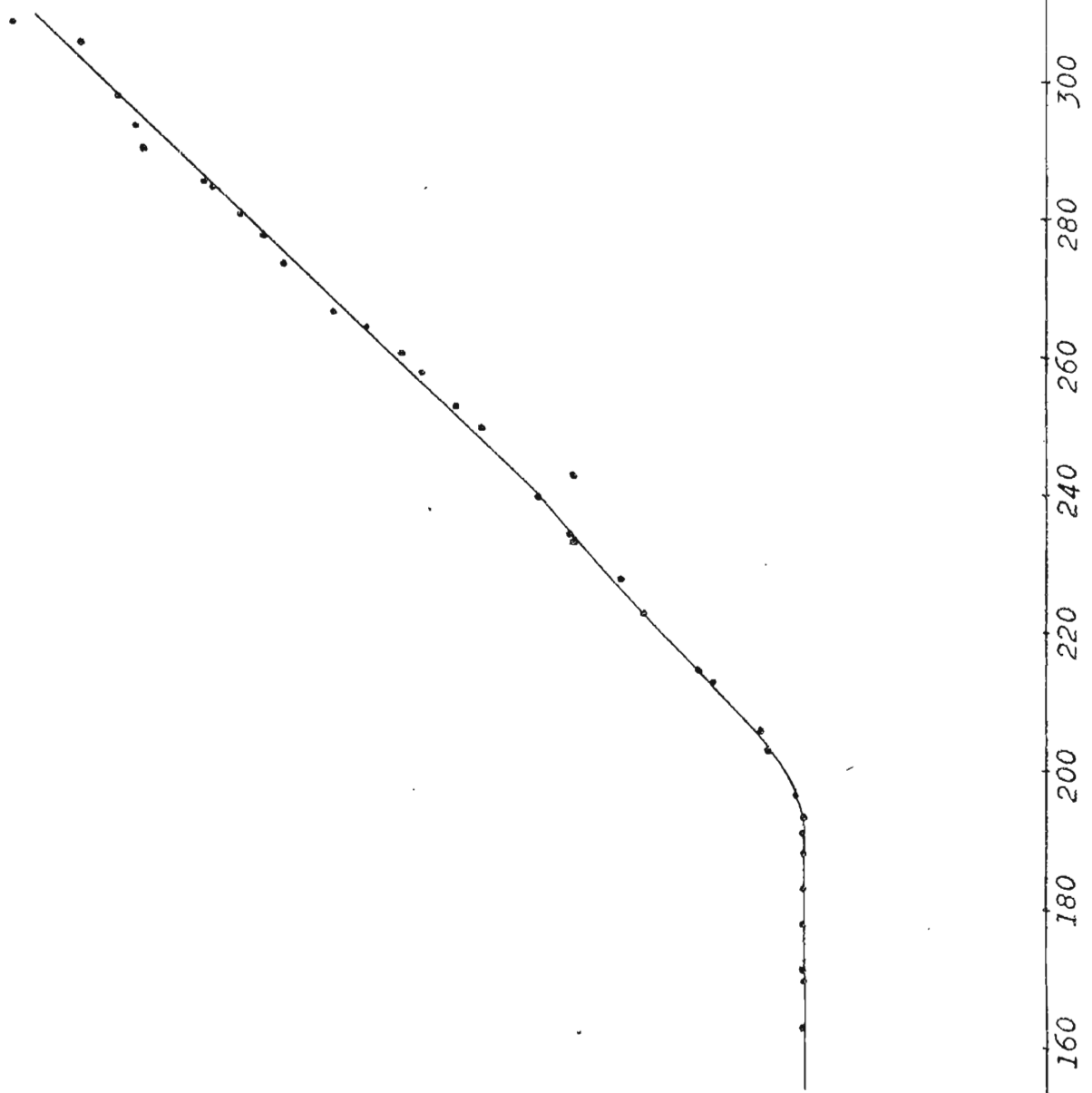
Cuando los intervalos auriculares alcanzan valores muy cortos que pueden considerarse críticos para el sistema A-V, los intervalos entre las respuestas ventriculares no varían más y se forma la porción horizontal de la curva o sección 2.

Si continúa disminuyendo los intervalos auriculares puede ocurrir que como se observa en la curva 3-A los intervalos ventriculares se alarguen gradualmente o en forma brusca y entonces se forme la porción 3 de la curva conocida también como

La curva 3-B muestra la forma característica de las curvas de período refractario encontradas en tejidos que no presentan discontinuidades anatómicas de importancia como son la fibra nerviosa, el tejido muscular, auricular y el ventricular. Dicha gráfica se construyó en base a valores obtenidos en el músculo auricular y únicamente muestra la rama 1 y 2, mientras que la curva inferior corresponde a valores obtenidos en el tejido aurículo ventricular, en donde se observan las porciones 1, 2 y 3. Rodríguez 1966 (63). Estas curvas no corresponden a animales de la serie aquí presentada y que serán analizados posteriormente.



60 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 A7A2
.3-A. Curva de período refractario del sistema A-V. Abscisa: intervalo entre respuestas auriculares
res. Ordenadas: intervalo entre respuestas ventriculares.



BIEN
COMPRENSO

108

3-B: Curva de período refractario auricular. Abscisa: intervalo entre estímulos. Ordenada: intervalo

R E S U L T A D O S

1.- Efectos de la frecuencia de estimulación sobre los intervalos aurículoventriculares.

Grupo I: Animales con inervación intacta.

Como puede observarse en la Fig. 4 las curvas aurículoventriculares correspondientes a los animales de este grupo, solamente muestran algunas diferencias en cuanto a las frecuencias basales y a los tiempos de conducción previos al bloqueo, pero en general, presentan un desplazamiento semejante, muestran tiempos de conducción basales bajos que oscilaron entre 72 y 92 msg. Los bloqueos ocurren a frecuencias altas correspondientes a intervalos auriculares entre 165 y 195 msg. Se observaron alargamientos bruscos de los tiempos de conducción aurículoventricular previos al bloqueo, lo cual determinó que el lado izquierdo de la curva sea casi vertical.

Las formas antes descritas no se diferencian fundamentalmente de las curvas encontradas por otros trabajadores (Rodríguez, 1964 (63) en animales estudiados en condiciones similares.

Grupo II: Animales reserpinizados no denervados.

Presentaron frecuencias basales más bajas que las encontradas en el grupo anterior, los bloqueos se presentaron a frecuencias más bajas y como puede verse en la Fig. 5 dichos bloqueos ocurrieron cuando los intervalos auriculares alcanzaban valores entre 240 y 295 msg. Los tiempos de conducción A-V correspondientes a las frecuencias basales variaron entre 90 y 130 msa. Los alargamientos en la propagación aurículoventricular -

más bajas que en el grupo anterior, lo que determina un ascenso lento de la curva. La diferencia más importante entre las distintas curvas de este grupo es el hecho de que se inscriben casi paralelamente al inicio en la parte que corresponde a frecuencias bajas, pero llegado a un límite de frecuencia se observa que algunas presentan ascenso rápido, mientras que en otras dicho ascenso es mucho más lento mostrando una clara dispersión de las curvas en la parte correspondiente a las frecuencias elevadas.

Grupo III: Animales denervados con ligadura de las suprarrenales.

Presentaron frecuencias basales tan bajas como las del grupo anterior. Las frecuencias a las cuales ocurrieron los bloqueos fueron variables, oscilando entre 220 y 340 msg. Los tiempos de conducción AV correspondientes a las frecuencias basales fueron altos, variando entre 100 y 135 msg. Los tiempos de propagación aurículoventricular aumentaban más lentamente, confiriéndole a la curva una forma más aplanada (Fig.6). La dispersión de las distintas curvas es aún más acentuada que en el grupo anterior. Puede observarse una diferencia de 129 msg. entre la máxima y la mínima frecuencia a que se presentó el bloqueo. Esta diferencia es muy importante si la comparamos con el valor de 30 msg. que fue la diferencia observada en el primer grupo y la de 50 msg. observada en el segundo grupo.

Grupo IV: Animales reserpinizados con denervación y ligadura de suprarrenal.

Se observaron frecuencias basales bajas. Las frecuencias de bloqueo variaron entre 125 y 315 msg. con una diferencia de 125 msg. entre valores máximos y mínimos. Los tiempos de conduc

GRUPO I. NO RESERVAZADOS NERVIACION INTACTA

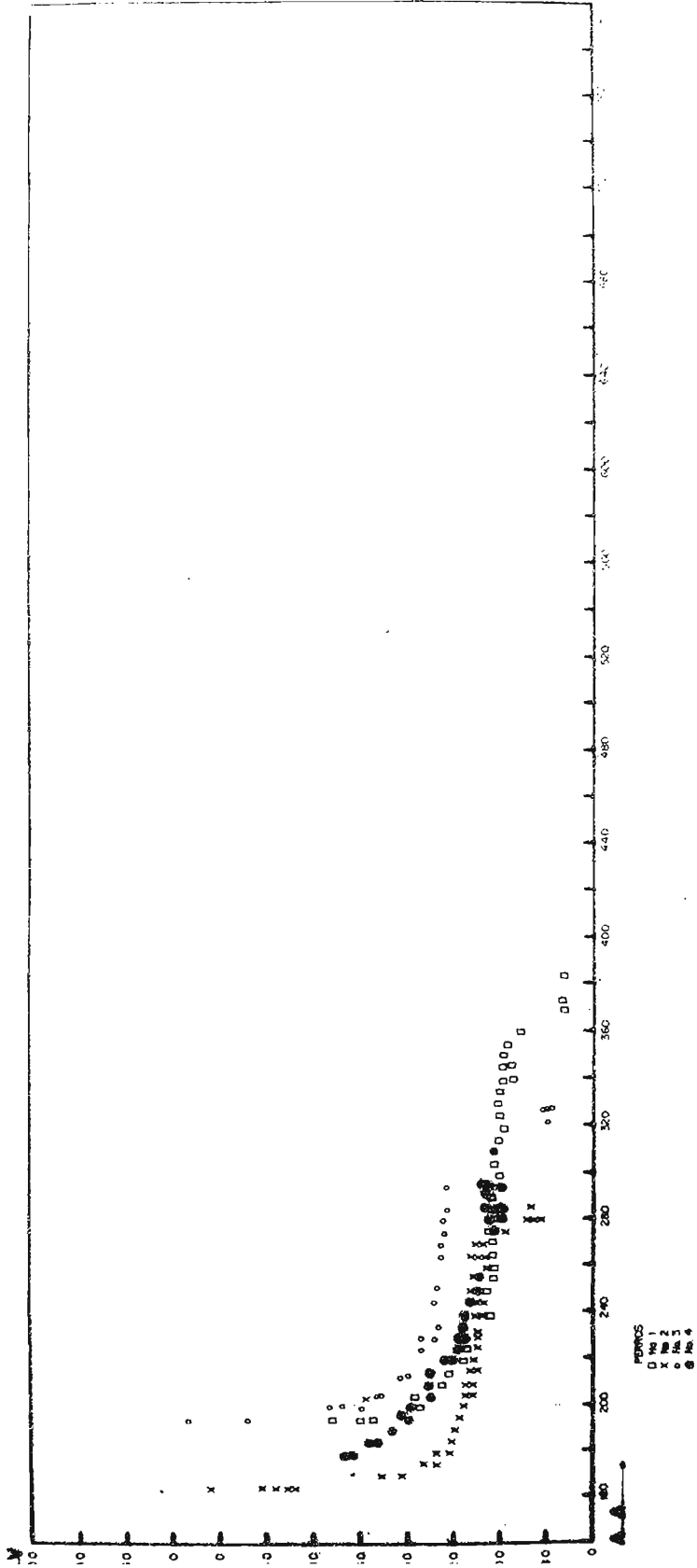


Fig. 4 Curva de propagación A-V correspondiente a animales con inervación intacta. Abcisas: intervalos en msg. entre las respuestas auriculares (A-A). Ordenadas: tiempo de conducción A-V en msg. (A-V).

GRUPO II. RESERPINIZADOS-NO DENERVADOS-NO LIGADURA DE SUPRARRENALES

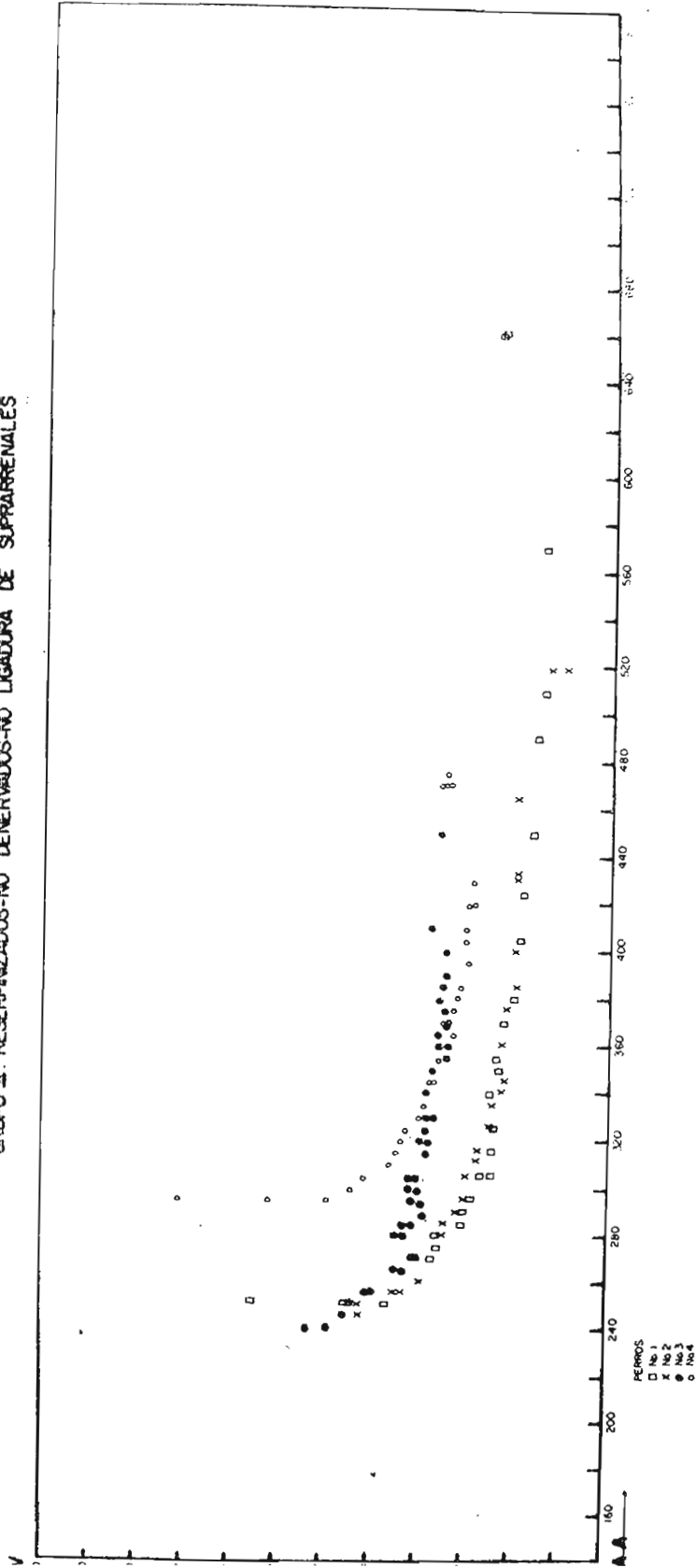


Fig. 5 Curva de propagación A-V correspondiente al grupo de animales reserpinizados, con inervación intacta. Abcisas: intervalos en msg. entre las respuestas auriculares (A-A). Ordenadas: tiempo de conducción A-V en msg. (A-V).

GRUPO III . DENERVADOS MAS LIGADURA DE SUPRARRENALES-NO RESERVAZADOS

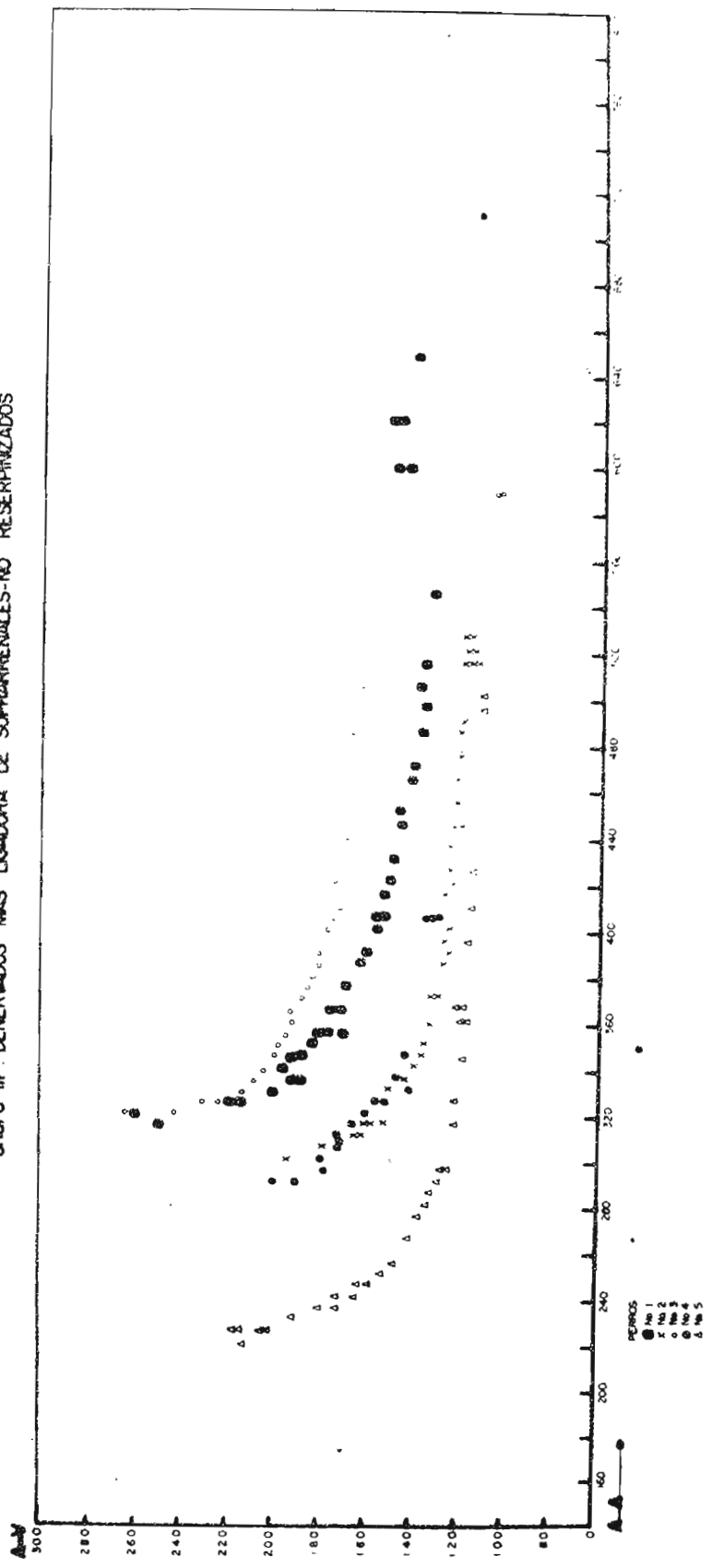


Fig. 6 Curva de propagación A-V correspondiente a animales denervados con ligadura de suprarrenales. Abscisas: intervalos en msg. entre las respuestas articulares (A-A). Ordenadas: tiempo de conducción A-V en msg. (A-V).

GRUPO IV RESERPINIZADOS-DENERVADOS MAS LIGADURA DE SUPRARRENALES

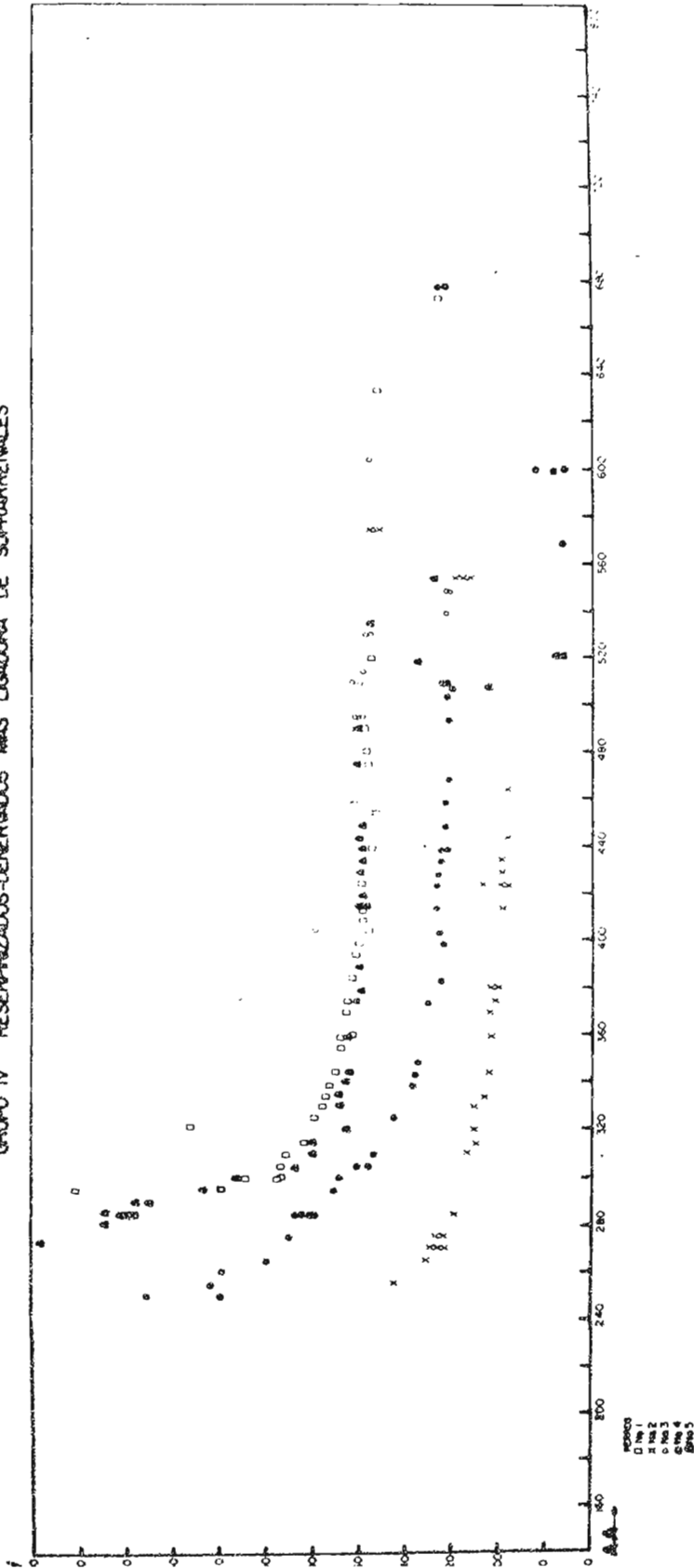


Fig. 7 Curva de propagación A-V correspondiente al grupo de animales reserpinizados, denervados y con ligadura de suprarrenales. Abcisas: intervalos en ms. entre las respuestas auriculares (A-A). Ordenadas: tiempo de conducción A-V en ms. (A-V).

Resumiendo los resultados obtenidos en el estudio de la propagación auriculoventricular de los distintos animales puede decirse que siguiendo en el orden de numeración de los grupos I, II, III y Iv, las curvas muestran una franca tendencia a mayor grado de alteración, mayor tendencia al desplazamiento lento y prolongación hacia la derecha y mayor dispersión entre las curvas correspondientes a los animales de cada grupo.

2.- Período Refractorio Funcional.

Las Fig. 8, 9, 10 y 11 muestran el conjunto de curvas de período refractorio funcional obtenidas en los distintos grupos de experimentos.

La mayoría de los animales mostraron únicamente la rama I de la curva con un desplazamiento semejante en todos ellos, a tal grado que es posible superponerlas. Ninguno de ellos presentó la sección 2, probablemente debido a que se trabajó con un solo estimulador y no con dos, como fue realizado en los trabajos de los cuales se obtuvo el modelo de curva mostrado en la Fig. 3-A. Empleando dos estimuladores es posible explorar más lentamente la zona previa al bloqueo.

Algunos de nuestros experimentos presentaron la sección 3 de la curva. Pero es importante hacer notar que la frecuencia con que se observó esta rama izquierda no tuvo relación característica con ningún grupo.

La única diferencia perceptible entre los grupos es el período refractorio más corto presentado por los animales del grupo I, con inervación intacta en relación a los períodos re-

dos y reserpinizados denervados. Grupos II, III y IV.

El cuadro I muestra los valores de período refractario - en msg., obtenidos en cada uno de los animales, así como los - promedios de dichos valores en cada grupo.

Valores de período Refractario en msg.

<u>Animal</u>	<u>Grupo I</u>	<u>Grupo II</u>	<u>Grupo III</u>	<u>Grupo IV</u>
No. 1	200	265	330	310
No. 2	185	240	340	265
No. 3	220	240	335	410
No. 4	185	330	280	270
No. 5			220	285
<hr/>				
Promedio:	197	268.9	301	385
<hr/> <hr/>				

Cuadro I

Se observan períodos refractarios más bajos en el Grupo I, que en el resto de los grupos.

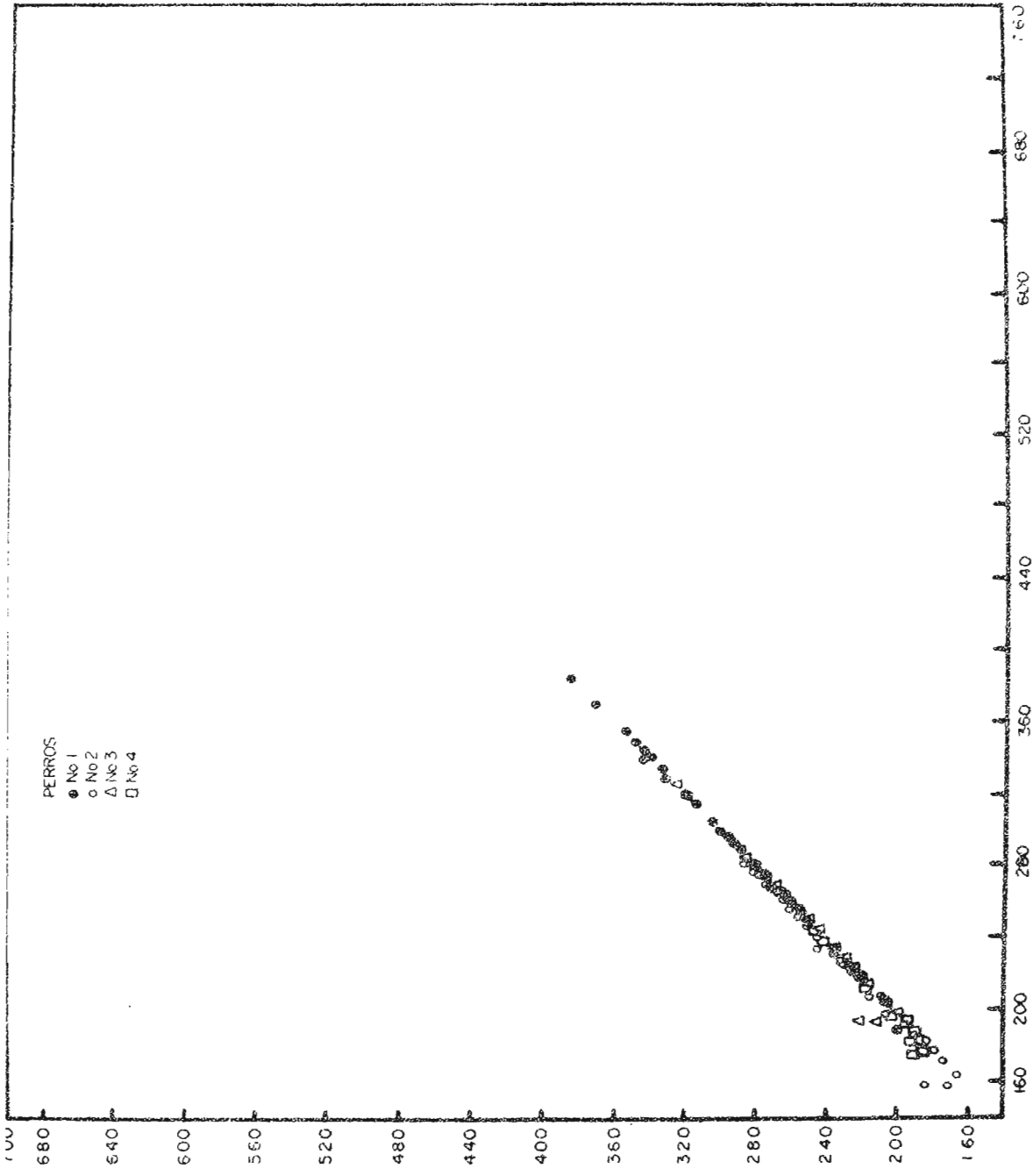


Fig. 8 Curva de periodo refractario correspondiente al grupo de animales con inervación intacta. En las abscisas los intervalos en msg. entre las respuestas auriculares sucesivas (A-A). En las ordenadas los intervalos

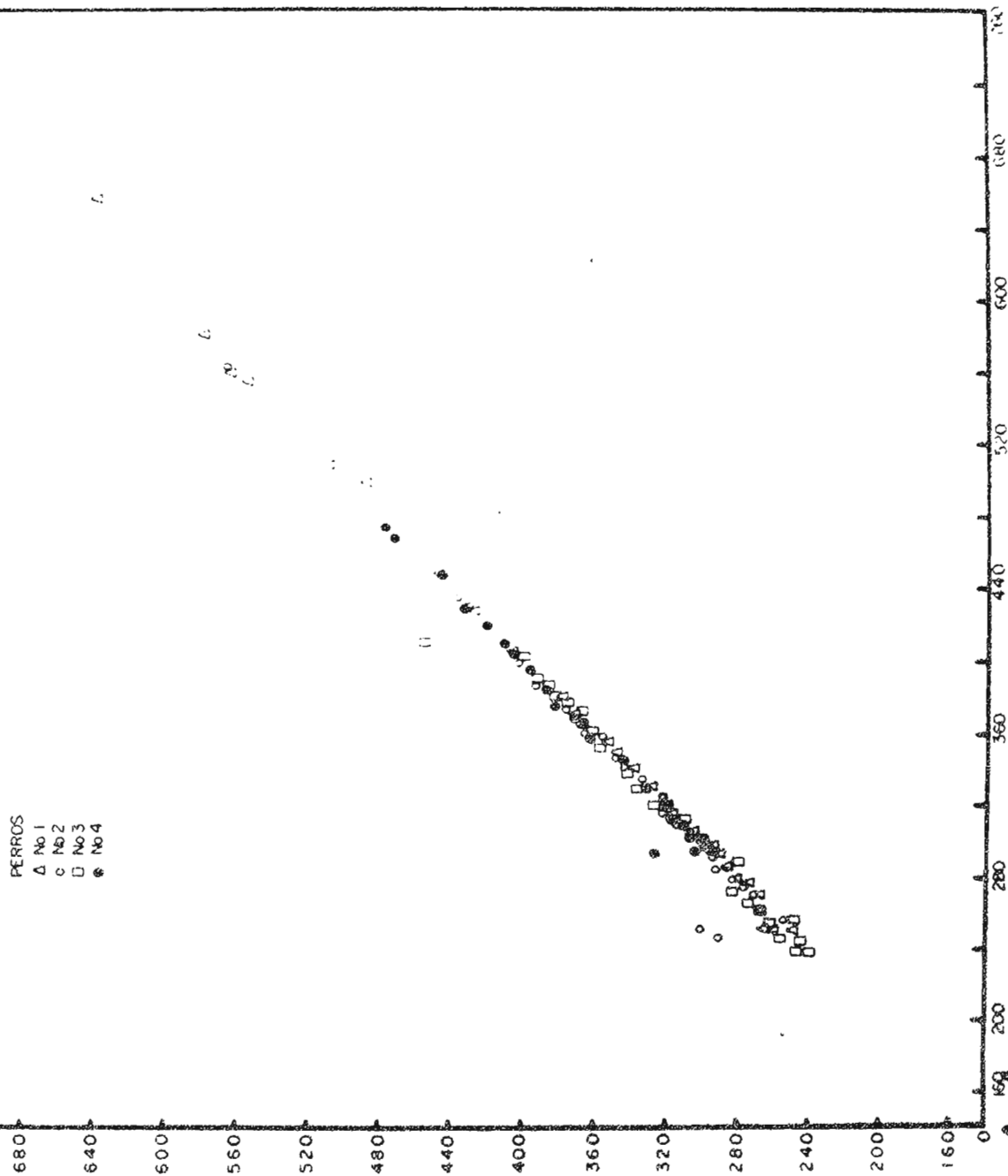


Fig. 9 Curva de periodo refractario perteneciente al grupo de animales reser-
pinizados, con inervación intacta. En las abscisas los intervalos en
msg. entre las respuestas articulares sucesivas (A-A). En las ordena-
das los intervalos de respuesta nofracturados en msg. (V-V).

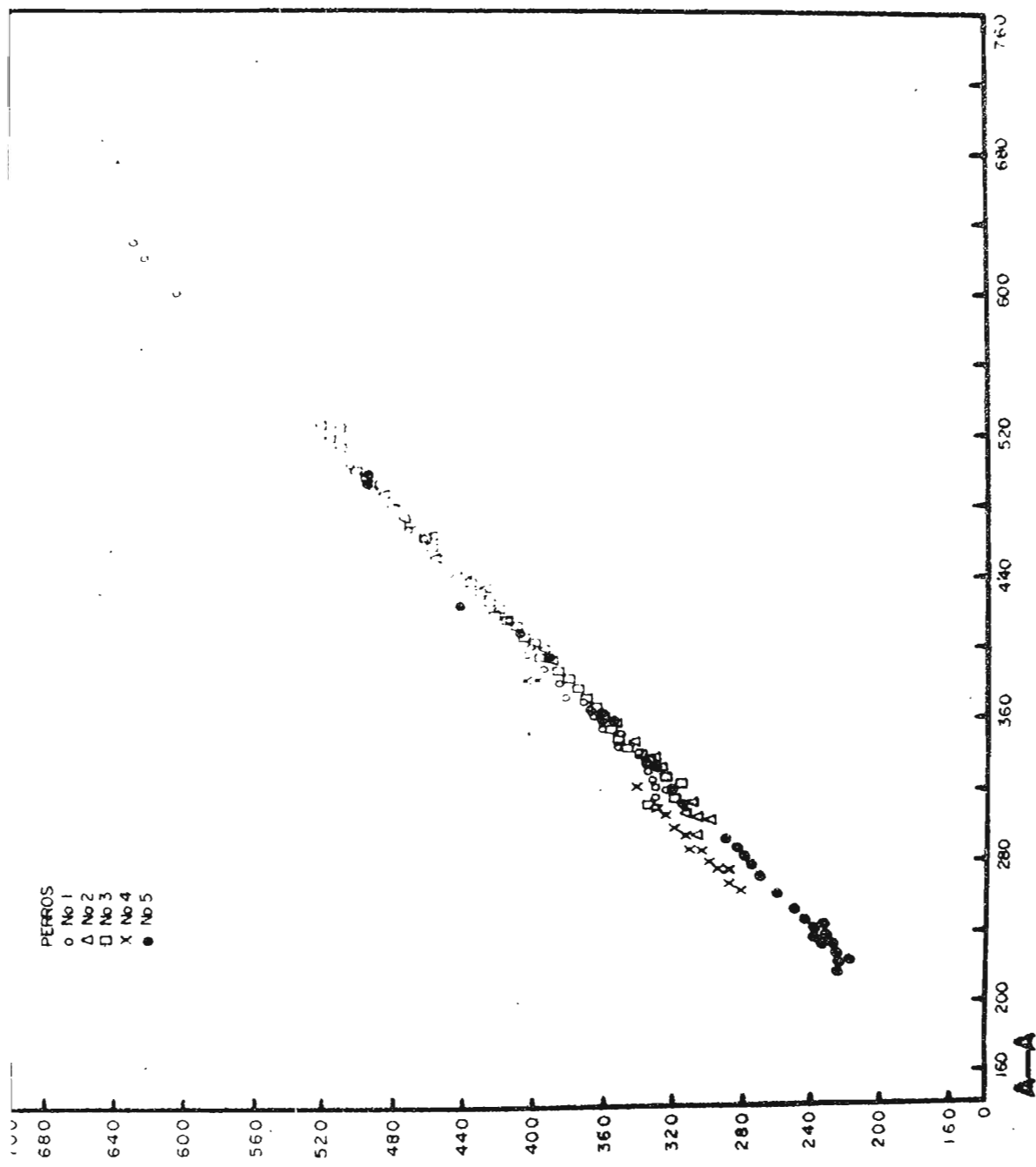
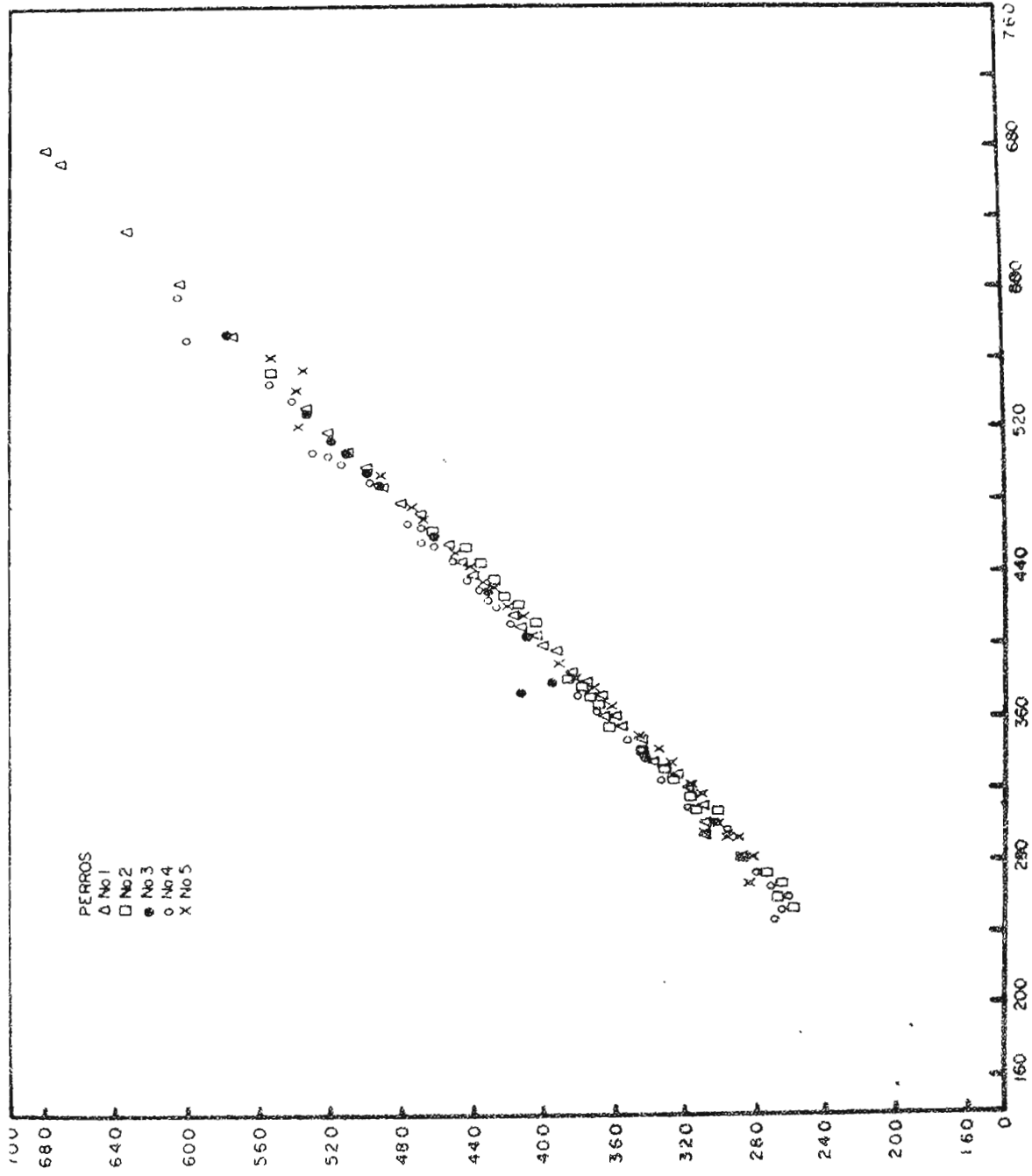


Fig. 10 Curva de periodo refractario correspondiente al grupo de animales de nervados con ligadura de suprarrenales. En las abscisas los intervalos en msg. entre las respuestas auriculares sucesivas (A-A). En las



A-A

Fig. II Curva de periodo refractario correspondiente al grupo de animales re-
serpinizados denervados y con ligadura de suprarrenales. En las abci-
sas (A-A). En las ordenadas los intervalos de respuestas ventricula

3. - Efectos sobre la conducción V-A:

Cuando se estimula el músculo ventricular se inician impulsos en el ventrículo que se propagan a través del sistema de Purkinje, ramas y tronco del haz de His y activan el nodo en sentido retrógrado. Sin embargo no en todos los animales es posible observar propagación en sentido contrario al normal. Varios autores, (Sano, Ohtsuka y Shimamoto, 1960 (69), Kato, Shimomura y Kuroiwa, 1962 (39), han presentado ejemplos de alteraciones importantes de la propagación en un sentido que no afecta obligatoriamente, la propagación en sentido contrario.

El cuadro II presenta el número total de animales y por cada grupo en los que la conducción retrógrada pudo llevarse a cabo.

Proporción de animales que presentaron
conducción V-A

<u>Grupo</u>	<u>Con propaga ción V-A.</u>	<u>Sin propaga ción V-A.</u>
I	2	2
II	2	2
III	2	3
IV	3	2
Total.-	9	9

Como puede observarse, solamente en la mitad de los animales se encontró presente la propagación V-A: La misma proporción puede observarse en cada uno de los grupos.

Es importante recordar que la propagación V-A presenta menor margen de seguridad que la propagación A-V, y es más sensible a los cambios de temperatura, a la anoxia, a los incrementos de frecuencia, así como al efecto de algunas drogas, Scher, (13, 14, 15, 16) Hoffman, (26), Alanis y otros (4, 6).

El análisis de las curvas de propagación ventrículo auricular en distintas condiciones experimentales será motivo de otro trabajo.

4.- Acción de la Acetilcolina.

Cuando se suprimen los efectos del sistema simpático sobre la conducción nodal, los cambios observados podrían ser debidos a un aumento en la acción del sistema Parasimpático, puesta de manifiesto por haberse suprimido la acción de su antagonista. En ese caso las variaciones encontradas serían potenciadas por la infusión de la acetilcolina.

Este aspecto del problema fue investigado en nuestros animales inyectando acetilcolina a dosis de 25 a 50 microgramos por kg. de peso por minuto, empleando una bomba de infusión adaptada a la vena femoral.

Todos los animales fueron sometidos a este procedimiento después de haber sido registradas las curvas de conducción y de período refractario A-V y V-A de rutina.

Dos minutos después de haber sido iniciada la infusión -

anteriormente. Los registros eran medidos y las curvas de período refractario y conducción construídas siguiendo también el mismo método descrito con anterioridad.

En ninguno de los animales fue posible observar cambios importantes entre las curvas tomadas antes y durante la infusión de acetilcolina.

Es posible que las concentraciones de acetilcolina no hayan sido suficientes para modificar la propagación A-V, pero cuando se intentó aumentar las dosis, la mayoría de los animales presentaron fibrilación auricular antes de que se observaran cambios importantes en la frecuencia cardíaca. La falta de variación de la frecuencia cardíaca es un indicio de que la acetilcolina no había ejercido todavía suficiente acción sobre los tejidos nodales.

Por las razones anteriores no nos fue posible concluir sobre los resultados obtenidos en esta sección de nuestros experimentos y sería necesario proseguir las investigaciones en este campo.



DISCUSION Y CONCLUSIONES

La propagación del impulso en los tejidos especializados en conducir, es de naturaleza eléctrica y depende de su margen de seguridad, es decir de la relación entre el potencial de acción y la magnitud de los umbrales del tejido a través del cual se propaga el impulso. Cuando la frecuencia de las respuestas es alta, la propagación se vuelve también dependiente del período refractario.

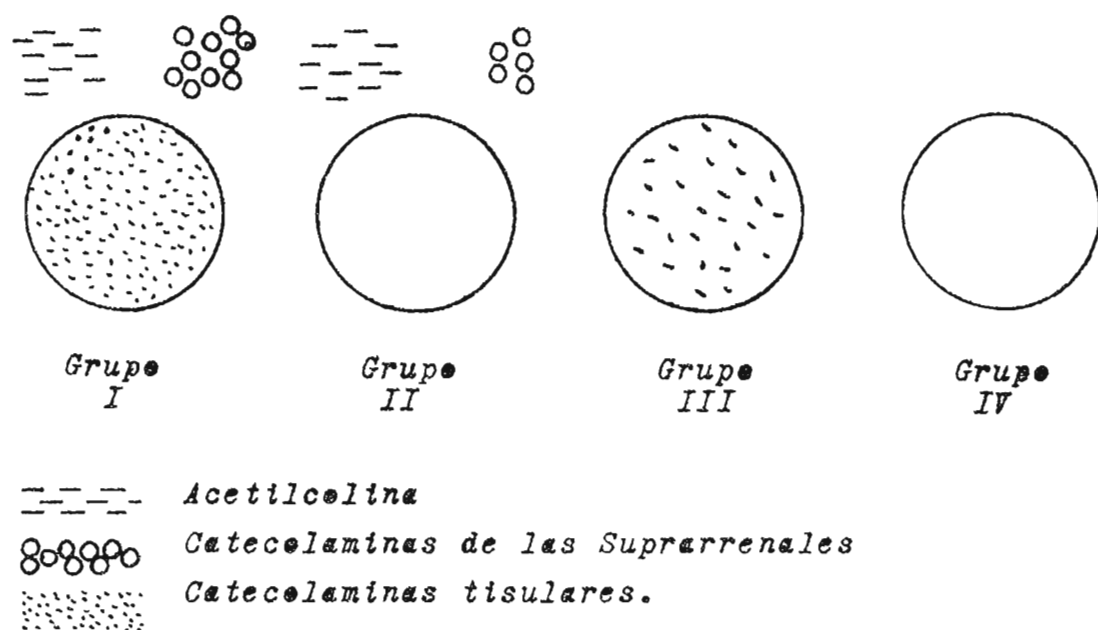
El paso del impulso puede bloquearse cuando las condiciones que aseguran la propagación son alteradas irregularmente - por agentes químicos o fisiológicos o bien, cuando se presentan heterogeneidades en la estructura anatómica del tejido.

El sistema de conducción aurículoventricular está formado por un tejido marcadamente heterogéneo, su margen de seguridad es bajo y el período refractario es largo. Estas características favorecen el bloqueo de la propagación A-V a ese nivel, probablemente por un mecanismo de conducción con decremento.

Ha sido demostrado que la acetilcolina produce el bloqueo de la propagación A-V. La epinefrina y la norepinefrina contrarrestan el bloqueo producido por estimulación a elevadas - frecuencias y mejoran la velocidad de conducción a través del nodo. Es probable que las aminas simpaticomiméticas actúen - uniformizando las condiciones de la propagación, mejorando en esta forma el margen de seguridad.

cia que el sistema simpático ejercía sobre la propagación - A-V por medio de los procedimientos antes descritos.

Con los esquemas de la Fig. 12 se ha tratado de explicar cuanta influencia podía estar ejerciendo el sistema simpático sobre la propagación aurículoventricular en las distintas situaciones experimentales.



- Fig. 12-

Los círculos grandes representan el sistema de conducción nodal de cada uno de los grupos. Los puntos indican - las aminas simpaticomiméticas presentes en las terminaciones postganglionares a nivel del nodo. Los pequeños círculos re

presentan las catecolaminas liberadas por las glándulas suprarrenales y las líneas representan la acetilcolina liberada por el nervio vago.

Los animales del Grupo I estaban bajo la influencia de ambos sistemas ya que no habían sido reserpinizados y conservaban su inervación intacta.

Los animales del Grupo II fueron únicamente reserpinizados pero no denervados y conservaban las suprarrenales intactas. Es sabido que las catecolaminas de las glándulas suprarrenales no pueden ser completamente liberadas por influencia de la reserpinzación. Por lo tanto, bajo la influencia del traumatismo quirúrgico o la estimulación eléctrica, en un momento dado, podrían liberarse cantidades considerables de catecolaminas que contrarrestaran en parte, las acciones del vago sobre la propagación nodal.

Los perros del grupo III fueron denervados y sometidos a ligaduras de suprarrenales, lo cual indica que solamente conservaban las catecolaminas tisulares, puesto que no fueron reserpinizados.

Los trabajos de Vincenzi y West, 1963 (86) sugieren que bajo la influencia de la estimulación eléctrica a frecuencias elevadas y con estímulos de magnitud sub-umbral aplicados cerca de los tejidos nodales, es posible producir una liberación inicial de acetilcolina, la cual estimula secundariamente la liberación de aminas simpáticas.

Existe entonces la posibilidad que en este grupo de animales se produzca la liberación de epinefrina y norepinefrina

más pequeñas que las liberadas en el grupo anterior por las glándulas suprarrenales, pero sin los efectos inhibitorios del vago.

Los animales del grupo IV, fueron privados totalmente de los efectos del simpático y parasimpático, ya que fueron sometidos a reserpinización y fueron denervados completamente.

Podemos aceptar entonces, que el factor variable entre los grupos, fue la acción del sistema simpático y que probablemente las variaciones observadas en las curvas de propagación A-V descritas anteriormente, son debidas a la mayor o menor actividad de las aminas simpaticomiméticas sobre el sistema de conducción en los animales de cada grupo.

Los cambios observados en las curvas de propagación A-V de cada uno de los grupos, pueden interpretarse como el producto de un deterioro cada vez mayor de la propagación aurículo-ventricular por un aumento en la heterogeneidad de las respuestas presentadas por cada animal, en relación con los otros animales de su grupo.

Los resultados obtenidos en este experimento sugieren que la epinefrina y la norepinefrina actúan regularizando las condiciones de la propagación a través del sistema de conducción A-V y que dichas hormonas actúan a nivel de las células del sistema de propagación aurículo ventricular.

Al contrario de lo que se esperaba, dadas las variaciones encontradas en las curvas de propagación A-V, las curvas de período refractario presentaron poca variación. La sección I de todas las curvas mostró una inclinación semejante, a tal -

curvas fue posible observar diferencias entre los distintos grupos. A ciertas frecuencias el factor determinante del bloqueo es la alteración de la conducción, de lo cual puede concluirse que el límite a la frecuencia máxima que puede seguir el sistema aurículoventricular está determinado no por el valor del período refractario de las células nodales, sino por las alteraciones de la conducción. Los resultados de Hoffman y colaboradores, 1960 (26), apoyan este punto de vista.

R E S U M E N

Se estudiaron los efectos de la supresión de las aminas simpaticomiméticas sobre el sistema de propagación aurículoventricular.

El trabajo fue realizado en 18 perros que fueron divididos en cuatro grupos. Cuatro perros fueron estudiados conservándoles su inervación intacta. Cuatro fueron reserpinizados únicamente. Cinco fueron denervados y les fue practicada ligadura de las venas suprarrenales y los otros cinco fueron reserpinizados, denervados y les fue practicada ligadura de suprarrenales.

Se presentaron los resultados obtenidos en las curvas de propagación A-V en los cuatro grupos, las cuales son indicativas de que la epinefrina y la norepinefrina actúan regularizando las condiciones de la propagación a través del sistema de conducción A-V y que dichas hormonas actúan a nivel de las células del sistema de propagación aurículoventricular.

Se estudiaron también las curvas de período refractario y las variaciones observadas indican que el límite a la frecuencia máxima que puede seguir el sistema aurículoventricular está determinado no por los valores del período refractario de las células nodales, sino por las alteraciones en la conducción.

B I B L I O G R A F I A

1. ALANIS, J. and BENITEZ, D. Action potential from A.V. node transitional cells. *Arch. Inst. Physiol.* 72:765, 1964.
2. ALANIS, J., LOPEZ, E. and PILAR, G. Propagation of impulses through the atrioventricular node. *Amer. J. Physiol.* 197: 1171-1174, 1959.
3. ALANIS, J., GONZALEZ, H. and LOPEZ, H. The electrical activity of the bundle of His. *J. Physiol.* 142:127-140, 1958.
4. ALANIS, J., LOPEZ, E. and PULIDO, J. The potential and the conduction velocity of the bundle of His. *J. Physiol.* 147: 315-324, 1959.
5. ALANIS, J., MANDOKI, J. and PILAR, G. The functional discontinuities fo the atrio-ventricular node. *Acta Physiol. Lat. Amer.* 10:97-103, 1960.
6. ALANIS, J. Propagation of impulses through the specialized tissues of the mammalian heart. *En: Carvalho, A. P. de, Mello, W.C.de and Hoffman, B.F. ed. The specialized tissue of the heart. Proceedings of the symposium on the specialized tissues of the heart, August 1960, Rio de Janeiro. Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1961. p. 174-201.*
7. ALMEIDA, D.F. Histological aspects of the atrio ventricular node of the rabbit heart. *En: Carvalho, A. P. de, Mello, W.C.de and Hoffman, B.F. ed. The specialized tissue of the heart. Proceedings of the symposium on the specialized tissues of the heart, August 1960, Rio de Janeiro, Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1961. p. 134-142.*
8. ANGELAKOS, E.T. Regional distribution of catecholamins in the dog heart. *Circ. Res.* 16: 39-44, 1965.
9. BOYD, I.A. and PATHAK, C.I. The response of perfused frog hearts to minute quantities of acetylcholine and the variation in sensitivity whith season. *J. Physiol.* 176: 191-204, 1965.
10. CARVALHO, A.P. de and ALMEIDA, D.F. Spread of activity through the atrio ventricular node. *Circ. Res.* 8: 801-809, 1960.

11. CARVALHO, A.P. de and LANGAN, W. Influence of extracellular potassium levels on atrio ventricular transmission. *Amer. J. Physiol.* 205: 375-381, 1963.
12. CARVALHO, A.P. de. Cellular electrophysiology of the atrial specialized tissues. En: Carvalho, A.P. de, Mello, W.C. de and Hoffman, B.F. ed. *The specialized tissue of the heart Proceedings of the symposium on the specialized tissues of the heart, August 1960, Rio de Janeiro, Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1961. p. 130-133.*
13. CARVALHO, A.P. de. *Excitação cardíaca: algunos aspectos electrofisiológicos. Brasil, Instituto de Biofísica. 1961, 89 p. (Tesis doctoral).*
14. CHYDSEY, C.A., BRAUNALD, E. and MORROW, A.G. Reserpine and noradrenaline stores. *Lancet* 2: 458-459, 1962.
15. CRANFIELD, P.F., CARVALHO, A.P. de and HOFFMAN, B.F. Effects of acetylcholine on action potencieale of atrio ventricular node. *Fed. Proc.* 17: 72, 1958.
16. CRANFIELD, P.F., HOFFMAN, B.F. and CARVALHO, A.P. de. Effects of acetylcholine on single fibers of the atrio ventricular node. *Circ. Res.* 7: 19-23, 1959.
17. CRANFIELD, P.F. and HOFFMAN, B.F. Electrophysiology of single cardiac cells. *Physiol. Rev.* 38: 41-76, 1958.
18. ERLANGER, J. Observation on the physiology of Purkinje tissue. *Amer. J. Physiol.* 30: 395-419, 1912.
19. ERLIJ, D. and MENDEZ, R. The modification of digitalis intoxication by excluding adrenergic influences on the heart *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 144: 97-103, 1964.
20. EYSTER, J. L. E. and LEEK, W. J. Studies on the origin and conduction of the cardiac impulse. *Amer. J. Physiol.* 61: 117-129, 1922.
21. GASKELL, W. H. On the innervation of the heart, with special reference to the heart of tortoise. *J. Physiol.* 4: 43-127, 1883.
22. GASKELL, W. H. The action of muscarin upon the heart, and on the electrical changes in the non-beating cardiac muscle brought about by stimulation of the inhibitory and augmentatory nerves. *J. Physiol.* 8: 404-414, 1887.
23. GREENPAN, K., WUNSCH, CH. M. and FINXCH, CH. Relationship between potassium and vagal action on atrio ventricular transmission. *Circ. Res.* 17: 39-45, 1965.

24. HARRISON, D.C., CHIDSEY, CH. A. and BRAUNWALD, E. The potentiation of the cardiovascular responses to sympathomimetic amines by reserpine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 141: 22-29, 1963.
25. HERING, H. E. Nachweis, dass die Verzögerung der Erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer des Säugetierherzens, im Tawaraschen Knoten erfolgt, *Arch. ges. Physiol.*, 131: 5/2, 1910. Tomado de ERLANGER, J. Observation on the physiology of Purkinje tissue *Amer. J. Physiol.* 30: 395-419, 1912.
26. HOFFMAN, B.F. and CRANFIELD, P.F. *Electrophysiology of the heart.* New York, McGraw Hill Book Co. 1960. p.145-156.
27. HOFFMAN, B.F. and SUCKLING, E. Cardiac cellular potentials effect of vagal stimulation and acetylcholine. *Amer. J. Physiol.* 173: 312-320, 1953.
28. HOFFMAN, B.F., CARVALHO, A.P. de and CRANFIELD, P.F. Mechanism of atrio ventricular nodal delay. *Fed. Proc.* 17: 72, 1958.
29. HOFFMAN, B.F. Electrical activity of the atrio ventricular node. *En: Carvalho, A.P. de, Mello, W.C. de and Hoffman, B.F. ed. The specialized tissue of the heart. Proceedings of the symposium on the specialized tissues of the heart, August 1960, Rio de Janeiro, Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1961 p. 143-158.*
30. HOFFMAN, B.F., CARVALHO, A.P. de, MELLO, W.C. de and CRANFIELD, P.F. Electrical activity of single fibers of the atrio ventricular node. *Circ. Res.* 7:11-18, 1959.
31. HOFFMAN, B.F. Impulses transmission in the mammalian heart. *Circ. Res.* 15: Suppl. (2) 202-209, 1964.
32. HOFFMAN, B.F., MOORES, E.M. and CRANFIELD, P.F. Functional properties of the atrio ventricular conduction system. *Circ. Res.* 13:308-328, 1963.
33. HOFFMAN, B.F. Physiology of the conduction mechanism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 111: 817-829, 1964.
34. HOFFMAN, B.F. The genesis of cardiac arrhythmias. *Prog. Cardio Dis.* 8: 319-327, 1966.
35. HUTTER, O.F. The action of the vagus of acetylcholine and other parasympathomimetic drugs on the heart. *En: Krayer, O. ed. Pharmacology of cardiac function.* New York. Macmillan Co. 1964, p. 87-94.
36. JAMES, T.N. Morphology of the human atrioventricular node

37. KAO, C.Y. and HOFFMAN, B.F. Graded and decremental response in heart muscle fibers. *Amer. J. Physiol.* 194: 187-196, 1958.
38. KASSEBAUM, D.D. Membrane effects of epinephrine in the heart. En: Krayner, O. ed. *Pharmacology of cardiac function.* New York. Macmillan Co. 1964. p. 95-100.
39. KATO, K., SHIMOMURA, K. and KUROIWA, A. Observations upon some aspects of atrio ventricular conduction in advanced A-V block. *Jap. Heart J.* 3: 73-82, 1962.
40. KOI, H.W., DURRER, D.R. and CRANFIELD, P.F. Electrical activity in sinus node and atrio ventricular node. *Amer. Heart J.* 51: 684-700, 1956.
41. KRAYER, O. and FUENTES, J. Changes of heart rats caused by direct cardiac action of reserpine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 123: 145-152, 1958.
42. KRAYER, O., MANDOKI, J.J. and MENDEZ, C. Studies on veratrum alkaloids. XVI the action of epinephrine and veratramine on the functional refractory period of the auriculo ventricular transmission in the heart lung preparation of the dog. *J. Pharmacol.* 103: 412-419, 1951.
43. LEWIS, T. *The mechanism and graphic registration of the heart beat.* 3rd. ed. London, Shaw & Sons 1925. p.529.
44. LINHART, J.W., BRAUNWALD, E. and ROSS, J. Determinants of the duration of the refractory period of the atrio ventricular nodal system in man. *J. Clin. Invest.* 44: 883-890, 1965.
45. MANDOKI, J.J. Acción de la acetilcolina sobre el período refractario y la excitabilidad eléctrica del ventrículo de la tortuga y la rana. México. Universidad Nacional Autónoma de México, Fac. de Med. 1947. 24 p. (Tesis doctoral).
46. MANDOKI, J.J., MENDEZ, C. and KRAYER, O. The action of veratramine and epinephrine on the functional refractory period of atrio ventricular conduction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 101: 25, 1951.
47. MARKOWITZ, J., ARCHIVALD, J. and DOWNIE, H.G. *Experimental surgery.* 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1959. p. 83-86.
48. MATSUDA, K., HOSHI, T. and KAMEYAMA, S. Action of acetylcholine and adrenaline upon the membrane potential on the atrio ventricular node. *Tohoku J. Exp. Med.* 68:

49. MELLO, W.C. de. Some aspects of the interrelationship between ions and electrical activity in specialized tissue of the heart. En: Carvalho, A.P. de, Mello, W.C. de and Hoffman, B.F. ed. The specialized tissue of the heart. Proceedings of the symposium on the specialized tissues of the heart, August 1960, Rio de Janeiro. Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1961 p. 95-107.
50. MENDEZ, C., ACEVES, J. and MENDEZ, R. The anti-adrenergic action of digitalis on the refractory period of the atrio ventricular transmission system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 131: 199-204, 1961.
51. MENDEZ, R., MENDEZ, C. The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues. *J. Pharm. Exp. Ther.* 141: 22-29, 1963.
52. MENDEZ, C. and MENDEZ, R. Inhibition of adrenergic cardiac acceleration by cardiac glycosides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 131: 191-198, 1961.
53. MENDEZ, C., ERLIJ, D. and MOE, G.K. Indirect action of epinephrine on intraventricular conduction time. *Circ. Res.* 14: 318-326, 1964.
54. MENDEZ, C., ERLIJ, D. and MOE, G.K. Indirect action of epinephrine on ventricular conduction. (Abstr.) *Fed. Proc.* 21: 130, 1962.
55. MENDEZ, C., GRUHZIT, C.C. and MOE, G.K. Influence of cycles length upon refractory period of auricles ventricles and atrio ventricular node in the dog. *Amer. J. Physiol.* 184: 287-295, 1956.
56. MENDEZ, C., HAN, J. and MOE, G.K. Some characteristics of ventricular echoes. *Circ. Res.* 16: 562-581, 1965.
57. MOE, G.K., PRESION, J.B. and BURLINGTON, H. Physiologic evidence for a dual atrio ventricular transmission system. *Circ. Res.* 4: 351-375, 1956.
58. PAASONEN, M.K. and KRAYER, O. Effects of reserpine upon the mammalian heart. *Fed. Proc.* 16: 326, 1957.
59. PAASONEN, M.K. and KRAYER, O. The release of norepinephrine from the mammalian heart by reserpine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 123: 153-160, 1958.
60. PRUIT, R.D. and ESSEX, H.E. Potential changes attending the excitation process in the atrioventricular conduction system of bovine and canine hearts. *Circ. Res.* 8: 149-174, 1960.

62. RODRIGUEZ, M.I. Realizaciones experimentales de los principales tipos de trastorno de la conducción intracardíaca. En: Congreso Mundial de Cardiología 4o. México, 1962. Memorias del cuarto congreso mundial de cardiología. México, Comité de Cardiología 1963. p.172-189.
63. RODRIGUEZ, M.I. Comunicación personal (1966).
64. RODRIGUEZ, M.I. y HENDEZ, R. Acción de la quinina y de la procainamida sobre la excitabilidad, la conducción y el período refractario de los tejidos del corazón de mamífero. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 24: 456-492, 1954.
65. ROSEMBLUETH, A. Functional refractory period of cardiac tissues. Amer. J. Physiol. 194: 171-183, 1958.
66. ROSEMBLUETH, A. Mechanism of the Wenckebach-Luciani cycles. Amer. J. Physiol. 194: 491-494, 1958.
67. ROSEMBLUETH, A. Two processes for auriculo-ventricular and ventriculo-auricular propagation of impulses in the heart. Amer. J. Physiol. 194: 495-498, 1958.
68. ROSEMBLUETH, A. y RUBIO, R. La influencia de la frecuencia de estimulación sobre los tiempos de propagación auriculo-ventricular. Arch. Inst. Cardiol. Méx. 25: 535-570, 1955.
69. SANO, T., OHTSUKA, E. and SHIMAMOTO, T. "unidirectional" atrio ventricular conduction studied by microelectrodes. Circ. Res. 8:600-608, 1960.
70. SANO, T., TAKAYAMA, N. and SHIMAMOTO, T. Directional difference of conduction velocity in the cardiac ventricular syncytium studied by microelectrodes. Circ. Res. 7:262-267, 1959.
71. SANO, T., TASAKI, M. and SHIMAMOTO, T. Histological examination of the origin of the action potential characteristically obtained from the region bordering the atrio ventricular node. Circ. Res. 7: 700-702, 1959.
72. SANO, T., TSUCHIASHI, H. and SHIMAMOTO, T. Histological determination of the site of retrograde atrio ventricular block. Circ. Res. 9: 1299, 1961.
73. SCHER, A.M., RODRIGUEZ, M.I., LUKARE, J. and YUNG, A.C. Mechanism of atrio ventricular conduction communication delivered at the Third World Congress of Cardiology. Burges, Belgium. St-Catherine Press.
74. SCHER, A.M., LUKANE, J., RODRIGUEZ, M.I. and YOUNG, A.C. "Slow" potential changes in the atrio ventricular node



75. SCHER, A.M., RODRIGUEZ, M.I., LUKANE, J. and YOUNG, The mechanism of atrio ventricular conduction. *Circ. Res.* 7:54-61, 1959.
76. SCHER, A.M., RODRIGUEZ, M.I. and HAMLIN, R.I. Observations on atrio ventricular conduction and on distribution of the impulse in the ventricles of ruminants and other mammals. *En: Carvalho, A.P. de, Mello, W.C. de and Hoffman, B.F. ed. The specialized tissue of the heart. Proceedings of the symposium on the specialized tissues of the heart. August 1960, Rio de Janeiro. Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1961. p. 154-174.*
77. SCHERF, D. and COHEN, J. The atrio ventricular node and selected cardiac arrhythmias. New York, Grune & Stratton 1964. p. 466.
78. SCHLOMOVITZ, B.H., EYSTER, J.A.E. and MEEK, J. Experiments on the origin and conduction of the cardiac impulses V. The relation of the nodal tissue to the chronotropic influence of the inhibitory cardiac nerves. *Amer. J. Physiol.* 37: 177-202, 1915.
79. SHORE, P.A. Release of serotonin and catecholamines by drugs. *Pharmacol. Rev.* 14: 531-550, 1962.
80. SUEKANE, K., GUILBAULT, P. y CORABOEUF, E. Etude comparés des effets de la stimulation du ner vague et de l'action de acetilcholine sur l'activité électrique du noeud sino auriculaire de Lapin. *C.R. Soc. Biol.* 158: 1203-1207, 1964.
81. SWAIN, H.H. and WEIDNER, C.L. A study of substances which alter intraventricular conduction in the isolated dog heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 120: 137-146, 1957.
82. TAWARA, S. *Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens*, Jena, G. Fischer, 1906. Tomado de: Scherf, D. and Cohen, J. The atrio ventricular node and selected cardiac arrhythmias. New York, Grune & Stratton 1964. p. 466.
83. THER, M.D., GRAVESTSTEIN, J.S. and HOFFMAN, R.G. Tyroxin, reserpine and temperature on atrial rate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 126: 133-141, 1958.
84. TRUEX, R.C. and SMYTHE, M. Recent observations on the cardiac conduction system with special consideration of the atrio ventricular node and bundle. *En: Toccardi, Marchetti, Electrophysiology of the heart. Oxford, Pergamon Press, 1965. p. 177-201.*
85. TRUEX, R.C. Comparative anatomy and functional considera-

A.P. de, Mello W.C. de and Hoffman, B.F. ed. *The specialized tissue of the heart. Proceedings of the symposium on the specialized tissues of the heart, August 1960, Rio de Janeiro. Amsterdam, Elsevier Publishing Co. 1961. p. 22-43.*

86. VINCENZI, F.F. and WEST, T. Release of autonomic mediators in cardiac tissue by direct subthreshold electrical stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 141: 185-194, 1963.
87. WALLACE, A.G. and SARNOFF, S.J. Effects on cardiac sympathetic nerve stimulation on conduction in heart. *Circ. Res.* 15: 86-92, 1964.
88. WALLACE, A.G., DOGGETT, W.M. and DURHAM, N.C. Re excitation of the atrium "the echo phenomenon" *Amer. Heart. J.* 68: 661-666, 1964.
89. WALLACE, A.G. Pacemaker activity during vagal scape rhythmus. *Circ. Res.* 15:93-102, 1964.
90. WALLACE, A.G. Sympathetic influences on conduction in the intact heart. *Fed. Proc.* 22:578, 1963.
91. WEST, T.C. Ultramicroelectrode recording from the cardiac pacemaker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 115: 283-290, 1955.
92. WILLIAMS VAUGHAN, E. M. - Simultaneous measurements of contractions and intracellular potential in isolated rabbit atria exposed to acetylcholine. *J. Physiol.* 141: 325-332, 1959.