ESTUDIO DEL SISTEMA DE MARCAPASOS AURICULARES EN EL CORAZÓN DEL PERRO

Proyecto de investigación realizado en el Departament de Biologia Fonamental y Ciències de la Salut. **Universitat de les Illes Balears.**

Fase experimental realizada en el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez". **México D.F.**

Directores de la Tesis Doctoral.

Dr Gustavo Pastelín
Jefe del Departamento de Farmacología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr.Andreu Palou.
Catedràtic d'Universitat de Bioquimica y Biologia Molecular
Universitat de les Illes Balears.

Dr. Ignacio Ferreira.
Catedrático de Cardiología.
Universidad de Zaragoza."

Estudio del sistema de marcapasos auriculares en el corazón del perro.
Alfredo Gómez Jaume.

Editado por:
PUNTO ROJO LIBROS, S.L.
Cuesta del Rosario, 8
Sevilla 41004
España
902.918.997
info@puntorojolibros.com

Impreso en España
ISBN: 9788416068760

Maquetación, diseño y producción: Punto Rojo Libros
© 2014 Alfredo Gómez Jaume.
© 2014 Punto Rojo Libros, de esta edición

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización por escrito de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de esta edición mediante alquiler o préstamos públicos.

A mis padres, Alfredo y Maruja
Por su ejemplo, generosidad y sacrificio.

A mi esposa, Teresa, por su cariño,
comprensión y paciencia, durante el proyecto,
y a lo largo de todos estos años.

A Alfredo y Alonso, mis hijos, por las horas
que no les he podido dedicar y por las que
me habéis hecho disfrutar.

Agradecimientos

La realización de este proyecto me ha permitido enriquecerme a nivel personal tanto en el apredizaje de la metodología de investigación, como en la relación con las personas e instituciones que en él han contribuido.

Quiero comenzar este capítulo mostrando mi agradecimiento a mi padre, Alfredo Gómez Barnusell, Catedrático de Psicología de la Educación, maestro en excedencia, (como él siempre decía) y miembro de la Universitat de les Illes Balears desde sus inicios, fallecido en 1993. Él me ha servido siempre como ejemplo de superación personal y desde el principio, quien me estimuló a realizar éste proyecto y cualquier otro que pudieran mejorar mi preparación académica.

Al Dr. Gustavo Pastelín Hernández, Jefe del Departamento de Farmaco-logía del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" de México D.F. Impulsor de este proyecto y autor del diseño experimental, que, con su comprensión y paciencia pudo llevarse a cabo. A él se debe, no sólo, la idea del proyecto, sino también la forma de estructuración de los resultados y su interpretación. Agradecerle su apoyo y la oportunidad de haber trabajado con una persona de su alto nivel científico y extraordinaria calidad humana.

Agradecer también al Instituto de Cardiología "Ignacio Chávez" de México, por proporcionar todos los medios materiales necesarios.

Quiero dar las gracias también al Dr. Ignacio Ferreira Montero, Catedrático de Cardiología de la Universidad de Zaragoza, por su amabilidad, siempre receptivo y dispuesto a ayudar. Sus contribuciones en la explotación de los datos, evaluación de resultados y elaboración de conclusiones han sido fundamentales para la finalización de esta Tesis.

Al Dr. Andreu Palou, Catedràtic de Bioquimica y Biologia Molecular de la Universitat de les Illes Balears, agradecer su inestimable ayuda en la valoración y comprensión de los resultados, estructuración del texto definitivo, así como sus consejos y orientaciones durante la fase de obtención de la suficiencia académica como Tutor de los Cursos de Doctorado y Co-Director del proyecto de investigación. Hacer extensivo este agradecimiento al Departament de Biologia Fonamental y Ciències de la Salut de la Universitat de les Illes Balears.

Quisiera agradecer también al Servicio de Cardiología del Hospital Son Dureta, el facilitarme compatibilizar mi trabajo habitual con la realización del proyecto, en especial al Dr. Armando Bethencourt, Jefe de Servicio de Cardiología y al Dr. Carlos Fernández Palomeque, Jefe de Sección, que siempre me han animado a finalizarlo y que han destinado parte de su tiempo en ayudarme a clarificar la exposición de objetivos, resultados y conclusiones.

Hay otras personas a las que debo agradecer su ayuda, a mis hermanos María, Francisca, Rafael y Montse que siempre me hay apoyado, a D. Jesús Lacuey, siempre dispuesto a animarme a continuar y acabar este proyecto y que en varias ocasiones se ha ocupado de ayudarme en la tramitación de documentos, que en una tesis como esta, en la que han participado centros de México, Zaragoza y Palma de Mallorca no ha sido sencilla..

Entre tanta gente que de una u otra manera ha ayudado a realizar esta Tesis es posible, más bien seguro, alguno habré olvidado de incluir en este apartado, desde aquí les pido disculpas y de todo corazón muchas gracias.

Alfredo Gómez Jaume.

Alfredo Gómez Jaume
(*Licenciado en Medicina*)

ESTUDIO DEL SISTEMA DE MARCAPASOS AURICULARES EN EL CORAZÓN DEL PERRO

Tesis Doctoral

Universitat de les Illes Balears.

Mallorca. Diciembre 1996.

1. INTRODUCCIÓN

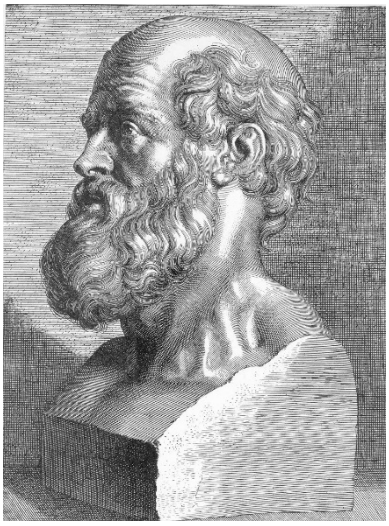
A lo largo de la vida de una persona de 70 años, se producen entre 2500 y 3000 millones de latidos cardíacos; para la génesis de cada uno de ellos es necesario un estímulo eléctrico. El lugar de origen y la modulación de dicho estímulo ha sido motivo de controversia.

La mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha han llevado a un concepto unitario de marcapasos del corazón centrado en el nódulo sinusal que desde el punto de vista fisiológico es incompleto. James (1977) afirmó que es "un gran desconocido aunque se da por supuesto un gran conocimiento de su función".

El marcapasos cardíaco es una estructura de importancia fundamental para la vida. Desde el punto de vista teórico, debe actuar con un margen de seguridad muy amplio, que le permita adaptarse a muy distintas situaciones fisiológicas y patológicas; que, de forma espontánea, se programe de acuerdo con las necesidades del organismo, aumentando la frecuencia cardiaca en situaciones de mayor demanda o reduciéndola cuando estas están disminuidas. Además, su situación y conexiones con el resto del sistema de conducción permiten una contracción secuencial, sincrónica y más efectiva del corazón mejorando el volumen/latido y por tanto el gasto cardíaco, en cualquier situación; es decir, incrementa la eficiencia del corazón.

El marcapasos cardíaco, considerado como un "generador de estímulos" cumple con los requisitos que se buscarían en el marcapasos industrial ideal. Los marcapasos artificiales hasta ahora fabricados, son limitados en la variabilidad de programación, requieren cirugía, no exenta de complicaciones para su implantación, se acompañan de riesgos de radiación en su instalación, requieren de electrodos, exigen cambios periódicos de generador etc...

1.1. Antecedentes históricos



Hipócrates 460-377 AdC

De acuerdo con Hoff (1936), Hipócrates (fig 1), fue el primero en preocuparse por la génesis del latido cardíaco y afirmó "Dentro del corazón arde un fuego vestal, tan sutil que se escapa inmediatamente que se realiza una incisión para liberarlo. El aire que entra en el corazón desde la traquea y los pulmones recae sobre la llama y provoca una violenta efervescencia que se transmite hacia afuera del corazón, a los grandes vasos y al mismo tiempo causa la dilatación del corazón llamada diástole". Esta teoría la modificó Silvio para adecuarla a la idea de los alquimistas de la época y postuló que: "La alcalinidad de la sangre venosa se mezcla con la acidez del quilo y de los ácidos biliares, provocando una efervescencia y causando la diástole".

Las teorías "químicas" de desarrollo del latido cardíaco se cambiaron luego por las "neurogénicas", que prevalecieron durante los siglos XVII, XVIII y XIX. El principal impulsor de la teoría neurogénica fue Willis (1664) (Citado por Brooks y Hsin Hsiang Su, 1972) que consideró que el corazón por ser un órgano muscular, análogamente a lo que ocurre con otros músculos su actividad depende de nervios que le llegan y que provocan su contracción rítmica.

Para Willis la contracción cardiaca se producía en respuesta a un "licor nervioso" producido en el cerebelo y llevado al corazón por los nervios apropiados. (Davis A 1973).

Mucho antes, Galeno (130-200 DdC) (fig 2), ya había apreciado la capacidad del corazón para latir sin estar unido al cuerpo. Escribió "el poder de la pulsación tiene su origen en el propio corazón; el hecho de que el corazón extraido del tórax pueda continuar latiendo durante un período de tiempo considerable constituye un indicio claro de que no necesita los nervios para realizar la función que le es propia. (Tomado de Acierno L J 1994).



Galeno

En 1754 Albrecht von Haller repitiendo con técnicas más sofisticadas los experimentos de Galeno, explicó por qué el corazón no cesaba nunca en su actividad diciendo "Para mí la naturaleza del problema es simple; cuando la aurícula se relaja, se llena por el retorno venoso y el corazón se contrae por sí mismo cuando de alguna manera se irrita por la sangre que pasa por el interior de la aurícula. Entonces el corazón tiene que recibir sangre primero y se contrae por el estímulo o fuerza irritable que estimula las fibras musculares a la contracción. Cuando se vacía de sangre, se libera el estímulo y se relaja, pero cuando el corazón se relaja, la aurícula se llena nuevamente y por el estímulo irritante provoca su contracción". Esta teoría coincidiendo con las observaciones de Galeno, considera al corazón como una estructura capaz de generar latidos de forma espontánea e independiente de otras. El protagonismo de las aurículas en la creación de cada pulsación coincide con observaciones ya realizadas por Aristóteles y Harvey (Acierno L. 1994).

Johannes Müller resumió en 1840 prácticamente todo el conocimiento fisiológico de su época en su Handbuch der Physiologie des Menschen. Este autor reconoció el carácter intrínseco del ritmo cardíaco y corroboró experimentalmente la presencia en la médula espinal de centros de control. También observó que cuando el corazón extirpado dejaba de latir podría reiniciarse su movimiento mediante el paso a su través de una corriente constante débil. Afirmó que "los nervios cardíacos son en parte los vagos con su mezcla de fibras del accesorio, y en parte los primeros ganglios dorsales del sistema simpático" (Acierno L, 1994).

Un alumno de Müller, Robert Remak descubrió en 1839 células ganglionares en el seno venoso de la rana, poco tiempo después se identificaron también en la unión auículo-ventricular y en el tabique interauricular, todo ello era sugestivo para Müller de la importancia del sistema nervioso simpático en la iniciación y perpetuación de los latidos en el cuerpo íntegro. Propuso que se acumulaba una cierta cantidad de energía nerviosa en los ganglios hasta que superaba un valor crítico, en cuyo momento desencadenaría el latido cardíaco. La influencia inhibitoria del sistema parasimpático las descubrieron Edward y Ernst Weber aprovechando un

aparato capaz de aplicar descargas eléctricas repetitivas demostrando así una reducción en la frecuencia de los latidos o incluso su detención.

Todo ello llevó al historiador Geison a considerar que "todo el sistema cardiovascular podía contemplarse ahora como una especie de marioneta muscular, cuyas cuerdas estuvieran controladas por agentes del sistema nervioso simpático" (Tomado de Fye WB 1987).

Michael Foster director del laboratorio de Fisiología de Cambridge entre 1853 y 1903 acumuló un número considerable de pruebas experimentales que le llevaron a escribir "las contracciones musculares que constituyen el latido cardíaco son producidas por estímulos que surgen espontáneamente en el propio corazón". Según esto el sistema nervioso autónomo desempeñaba un papel más modulador que primario.

De acuerdo con Gaskell (1884), alumno de Foster y encargado por éste de la identificación del elemento responsable de la automaticidad del músculo cardíaco y Englemann (1897) todas las partes del corazón tienen automatismo, si bien es de diferentes grados. Siendo en algunos vertebrados, como la tortuga, menor el grado de automatismo cuanto mayor sea la distancia del seno venoso. Lo mismo ocurre en el músculo cardíaco humano.

Esta teoría supone una jerarquización: las estructuras más próximas a la cava superior y, por tanto, las más altas, serían las responsables del control de la frecuencia cardiaca y en el caso de que estas fallaran, otras, más bajas y por tanto más lentas pasarían a ocupar ésta función.

En 1907 Keith y su ayudante Flack (1907, 1910), hicieron la descripción anatómica del nódulo sinusal en humanos, como una estructura "muscular peculiar, alrededor de la arteria de la unión sinoauricular", en él "las fibras son estriadas, fusiformes, con unos núcleos alargados y bien definidos, plexiformes en su disposición, e incluidos en un tejido conectivo densamente empaquetado; de hecho tienen una estructura similar a la del nódulo" (en referencia al nódulo auriculoventricular de Tawara; descrito poco antes) "en ella empieza el ritmo dominante del corazón". Este descubrimiento completó el nexo anatómico del sistema de conducción entre las aurículas y los ventrículos.

Sir Thomas Lewis en 1910 reconoció en esa localización un lugar único de negatividad precoz en la onda de despolarización atrial. Sus estudios demostraron además, que en los ventrículos, la onda de estimulación seguía el camino del tejido de

conducción en vez del de las fibras musculares, siendo mayor la velocidad de por el haz de His y el sistema de Purkinje que en el tejido muscular circundante.

La unión de los conceptos anatómicos descritos por Keith y Flack y los fisiológicos de Lewis han establecido un concepto de marcapasos auricular a partir del nódulo sinusal, que ha permanecido sin cambios hasta fechas muy recientes (Boineau J P y cols 1978, 1980, 1983, 1986, 1988, 1995, Gomes J A, 1987).

1.2. Aspectos anatómicos

El nódulo sinusal se describe, con forma de huso, situado en la parte anterior de la desembocadura de la vena cava superior en la aurícula derecha (Testut L y Latarjet A 1978, James T N 1977). Esta localización que está ampliamente admitida en el hombre y el perro es distinta en la vaca, y el caballo (James T N, 1965; Bishop S P y Cole C R, 1967) en donde es más ventral junto a la unión de la vena cava superior y la cresta de la orejuela derecha; sin embargo, siempre se ha descrito una gran variabilidad en la localización del nodo sinusal aun dentro de una misma especie.

Existen ciertos hallazgos anatomopatológicos que permiten individualizar al nódulo sinusal y diferenciarlo de la musculatura atrial circundante:

a.- Casi siempre tiene una arteria central (Söderström, 1948).

b.- A nivel microscópico tiene una abundante trama de colágeno, tanto más abundante cuando mayor es la edad del sujeto estudiado, así como un número menor de células.

En él se distinguen dos tipos de células, las células P o pálidas y las células T o transicionales.

A las primeras se les atribuye el lugar de origen de los estímulos, aunque como reconoce James (1977), a pesar de los esfuerzos de múltiples grupos de investigadores en el curso de los años no se ha establecido una relación clara entre estructura y función de estas células. Se trata de grupos de racimos de células pequeñas, redondeadas u ovoideas, un citoplasma aparentemente vacío, su núcleo es central y desproporcionadamente grande; cuentan con uniones intercelulares simples.

Las células T o transicionales, son células delgadas y largas aunque más cortas que las miocárdicas ordinarias, contienen mayor número de miofibrillas dispuestas longitudinalmente y más mitocóndrias; la misión de estas células es muy probablemente la transmisión de estímulos generados en las células P hacia las aurículas (James T N, 1977,1982).

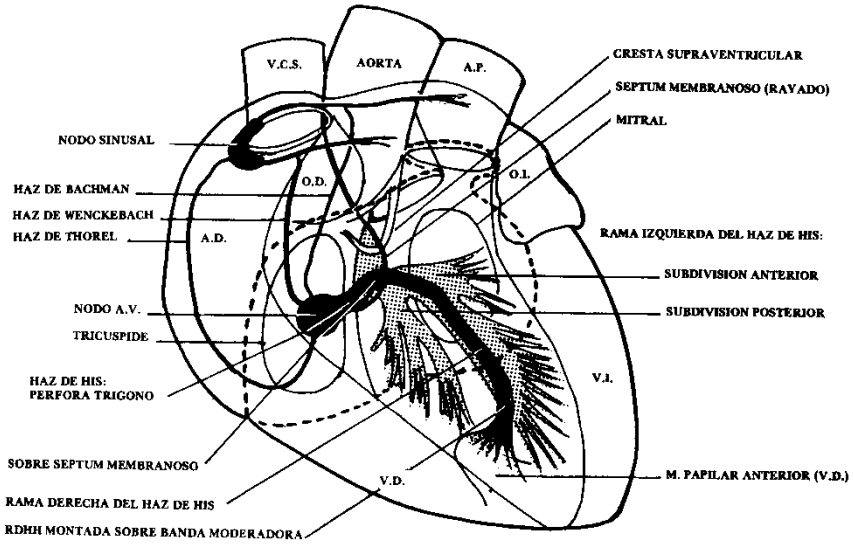
El nódulo sinusal es pues una estructura histológicamente diferenciable, sin embargo, desde el punto de vista anatomopatológico, no existe relación entre el grado de daño histológico y el de disfunción del nodo sinusal, se describen nódulos sinusales que son microscópicamente normales con función muy alterada y viceversa, nódulos sinusales anatomopatológicamente muy deteriorados y con disfunción ligera o incluso ausente (Thery C y cols, 1977; Evans R y Shaw D, 1977; Demoulin J C y Kulbertus H E, 1978; Bharati S y cols, 1980).

El conocimiento de las vías de conducción del estímulo de iniciación por el resto del corazón fue previo a la descripción del nódulo sinusal. Inicialmente Johannes Evangelista Purkinje (1839) describió en ungulados unas fibras localizadas en el subendocardio ventricular sin llegar a atribuirles una función determinada. Más tarde His (1893) demostró una vía de conexión tanto en humanos como animales que permitía la propagación del estímulo de iniciación y que se localizaba en la unión auriculoventricular. Diecisiete años antes Paladino había descrito puentes musculares en las válvulas auriculo-ventriculares a las que atribuía la responsabilidad del movimiento de las válvulas mitral y tricúspide, daba solidez a la unión entre aurículas y ventrículos y contribuía de forma especial en los mecanismos del bombeo cardíaco. La coincidencia relativamente próxima en el tiempo de esta descripción, la de His, y otras como las de Stanley Kent crearon controversia sobre quien debía considerarse como el verdadero descubridor de las fibras de conexión A-V; cotroversia que se ha dirimido a favor de His tanto por la meticulosidad de su descripción, como por ser el único autor que realizó una correcta correlación anatómica con su función fisiológica.

Sunao Tawara (1906) en su Das Reitzleitungssystem des Saugetierherzens (Acierno L, 1994) amplió la descripción histológica de His y llamó la atención respecto a que el extremo proximal del Haz de His consistiera en una red compacta de fibras parecidas a un nudo. Describió así el nódulo aurículo-ventricular, pero es aún más importante la visión que tuvo para interpretar correctamente que el nódulo AV junto con el haz de His y las fibras de Purkinje formaban parte de un mismo sistema de conducción que permitía que los impulsos eléctricos se extendieran de las aurículas a los ventrículos.

Con ello estableció una síntesis de los datos anatómicos conocidos en un escenario fisiológico coherente.

Los estímulos eléctricos responsables del inicio de la contracción se generan en el nódulo sinusal, de ahí, a través de la musculatura atrial y las llamadas vías preferenciales llega al nódulo auriculoventricular en donde se retarda la conducción y después por el haz de His y sus ramas se distribuye por la musculatura de los ventrículos fig 3).



Sistema de conducción del corazón

1.3. Aspectos embriológicos

Desde el punto de vista embriológico, la actividad del marcapasos cardíaco empieza en fases muy primitivas del desarrollo del corazón, antes de la diferenciación del tejido atrial o del nodo sinoauricular (DeHaan R L; 1990). Hirota (1987), demostró que la actividad eléctrica aparece primero en racimos de 50 a 100 células en la parte caudal izquierda del tubo conoventricular. Mediante estudios experimentales usando marcadores radiactivos, se demostró que esa zona correspondería a la parte media de la futura región ventricular (Stalsberg H y DeHaan R L, 1969).

Posteriormente, la función de marcapasos migra a la aurícula derecha, prácticamente al mismo tiempo en que es posible identificar ya un nódulo sinusal (28.5 días) (DeHaan R L, 1990).

Anderson y cols (1978) lograron identificar un nodo sinusal en un feto de 35 días, como una estructura unilateral, en la parte lateral de la unión cavo-atrial, coincidiendo con la descrita por Keith y Flack (1907).

El origen preciso de las células que constituyen el nodo sinusal definitivo no es conocido (Gessner I H, 1980) y no se describen otros cúmulos celulares en atrio derecho o en otras localizaciones que pudieran corresponder a células de marcapasos; existen también grandes lagunas también en el conocimiento del desarrollo de las vías preferenciales de conducción (Haces de Bachmann, Wenckebach y Torel) que se extienden desde el nodo sinusal hacia el aurículoventricular (Van Mierop L H S y Gessner I H, 1970; Anderson R H y cols, 1978; Gessner I H, 1980).

1.4. Función sinusal

La función principal del nodo sinusal es el automatismo, el mecanismo exacto de cómo se produce no está bien aclarado.

Se considera que los miles de células que constituyen el nódulo sinusal, tienen una frecuencia intrínseca de descarga que puede ser distinta entre ellas (Bleeker y cols, 1980; West y Belardinelli, 1985). La forma de sincronización de estas células para generar un único estímulo se conoce pobremente (Michaels D C, 1986).

Michaels (1986) utilizando un modelo matemático computarizado similar al utilizado por Yanagihara (1980), simulando potenciales transmembrana, modificando la frecuencia intrínseca de los racimos celulares, aplicando corrientes hiperpolarizadas y cambios en la corriente lenta de entrada, demostraron los resultados experimentales previos, al observar que la sincronización entre marcapasos era mediada electrotónicamente y además era fase-dependiente.

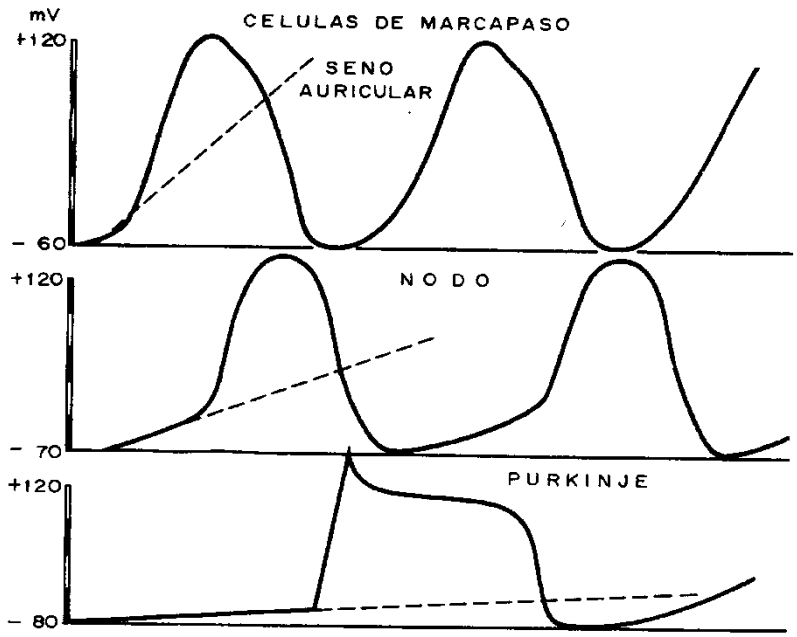
El tipo de sincronización entre los racimos celulares puede ser muy simple 2:1 3:1 o de alto grado de complejidad 3:2 5:3 etc.. dependiendo de su frecuencia intrínseca así como del grado de acoplamiento eléctrico entre las células. En ese esquema la sincronización entre las células no se determina por la influencia de un

marcapasos dominante sino de una interacción "democrática" entre las células de marcapasos.

Clásicamente se ha considerado un concepto unitario de marcapasos, en el que el nódulo sinusal sería el principal de un sistema jerarquizado, siendo una unidad fisiológica multicelular y compleja, que está profundamente influenciada por una abundante red nerviosa dependiente del sistema autónomo. Según este modelo al fallar el nódulo sinusal, otros marcapasos, localizados en el nodo aurículoventricular y en los ventrículos asumirían el control de la frecuencia cardiaca.

Todos los componentes de este sistema tienen la propiedad del automatismo. La pendiente de despolarización de las células del marcapasos sinusal es más rápida que en el resto del tejido de conducción y por tanto su frecuencia de descarga es más rápida (fig 4).

Algunos investigadores (Bonke 1980) consideran que los marcapasos situados fuera del nodo sinusal, en el miocardio auricular, deben ser considerados como marcapasos anormales.



Potenciales de acción (Fig 4)

Otras teorías más novedosas proponen la existencia de un Sistema Complejo de Marcapasos Auriculares, según el cual en cada individuo existiría un número variable de focos de automatismo en la aurícula.

La existencia de marcapasos fuera del nódulo sinusal, fue predicha antes de la descripción anatómica del nodo por Keith y Flack. Así, Remak (1840) describió un "ganglio atrial" en la superficie anterior de la unión de atrio derecho y vena cava superior que consideró como lugar de origen del estímulo. Frederiq (1906) consideró un marcapasos auricular derecho bajo al que llamó "ultimum moriens", aprovechando el término descrito por Aristóteles (384-322 a.C.) acerca del corazón. Para este filósofo era la sede del intelecto, y lo consideraba el primer órgano en vivir, el último en morir y por ello lo llamó el "primum vivens, ultimum moriens".

Se sabe también, según trabajos más recientes que marcapasos auriculares extranodales pueden manifestarse y asumir adecuadamente el control de la frecuencia cardiaca si se destruye o escinde quirúrgicamente el nódulo sinusal (Eyster J y Meek W 1921, Sealy W y cols 1973, Randall y cols 1978).

La posibilidad de existencia de más de un marcapasos atrial, ha sido también ampliamente debatida. Así, Pace (1919, 1924) describió en el cordero un nódulo sinusal al que en principio llamó "subsidiario", considerándolo separado del nodo original, y más tarde rectificó, explicando que se trataba únicamente de una división del nódulo sinusal original, en dos ramas.

Se han descrito también cambios en la morfología de la onda P del electrocardiograma de superficie (expresión de la despolarización auricular) (Brody y cols, 1967) en humanos, en condiciones fisiológicas, utilizando técnicas de monitorización continua e interpretación computarizada de los trazos obtenidos. Estos autores encontraron dos ó tres morfologías distintas de la onda P en muchos de los individuos estudiados, siendo los cambios de una a otra morfología súbitos y asociados a modificaciones de la frecuencia cardiaca. Otros (Cheema A y cols 1996) han demostrado cambios inducibles en la duración de la onda P del electrocardiograma al administrar epinefrina, isoproterenol, propranolol y atropina en individuos sanos.

Desde los trabajos de Boineau (1978, 1980, 1984, 1988) orientados, en principio, a la explicación de la dinámica de estas modificaciones de la morfología de la onda de despolarización atrial, se comenzó a considerar que en condiciones normales

pueden existir varios marcapasos en la aurícula que constituyen lo que el mismo Boineau denominó: SISTEMA DE MARCAPASOS AURICULARES.

En principio se pensó que existían tres focos de automatismo principales (Boineau, 1978), pero el mismo autor ha demostrado la existencia de múltiples lugares de automatismo, de localización variable, predominantes en la aurícula derecha, aunque en ocasiones también se pueden localizar en la izquierda.

Según este concepto, se producirían cambios en el lugar de génesis del estímulo eléctrico atrial, que aparecerían en condiciones normales, de forma espontánea y también inducidas por estimulación eléctrica, acción farmacológica o en ciertos estados fisiopatológicos.

El número de focos de automatismo parece que sería distinto en cada individuo, con la posibilidad de activarse ambas aurículas a partir de un sólo foco o mediante la sincronización de dos ó más focos, fusionándose sus frentes de onda (Boineau J P y cols 1977, 1980, 1983, 1986, 1988; Gomes A y cols 1987).

Los cambios de uno a otro marcapasos coincidirían con cambios en la frecuencia cardiaca, como se observó en los trabajos de Brody (1967), o con cambios en la duración del ciclo básico de uno a otro latido (Boineau J P y cols, 1980, 1988; Gomes A y cols, 1987).

Boineau y su grupo fueron, como ya se ha comentado, los que propusieron denominar a este nuevo concepto de nódulo sinusal: Sistema de Marcapasos Auriculares, que estaría formado por Marcapasos Principales, situados generalmente en las inmediaciones de lo que tradicionalmente se considera la localización del nódulo sinusal y Marcapasos Subsidiarios, localizados normalmente más abajo en la aurícula derecha, y que sólo manifestarían su potencialidad ante cambios de sincronía con los marcapasos principales.

Los marcapasos principales constituyen un sistema con un amplio margen de seguridad, con una distribución espacial que parece estar relacionada con su frecuencia de descarga basal, la cual permitiría un amplio espectro funcional y una gran eficiencia de respuesta en cuanto a frecuencia muy difícil de explicar en el concepto clásico de nodo sinusal.

La existencia de una sistema de marcapasos auriculares obliga a un replanteamiento de los conceptos universalmente admitidos de ritmo sinusal, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia sinusal y, fundamentalmente el de disfunción

sinusal, que son desde el punto de vista terminológico inadecuados, puesto que consideran únicamente la función normal o anormal de un marcapasos y no de un sistema complejo, constituido por un número variable de marcapasos auriculares.

El estudio de la función del nódulo sinusal, es muy importante, no sólo desde el punto de vista experimental, sino también fisiopatológico y económico, pues no debe olvidarse que el síndrome del seno enfermo, supone el 50% del total de marcapasos implantados en los Estados Unidos (Bellinder y cols, 1986; Yee R y Strauss H C, 1987).

La valoración de éste grupo de enfermos es compleja. Se sabe que no existe una relación clara entre el grado de disfunción sinusal, determinado electrocardiográficamente y electrofisiológicamente y su sintomatología. Se dificulta además el estudio por la posibilidad de que la disfunción sinusal sea intermitente, y porque los métodos diagnósticos son limitados y además no se han esclarecido totalmente las características fisiopatológicas subyacentes posibles del síndrome del seno enfermo (Yee R y Strauss H C, 1987).

Ferrer (1968) y después Kerr (1983) establecieron los criterios electrocardiográficos definitivos para diagnóstico del síndrome del seno enfermo que son los siguientes:

1.-Bradicardia persistente grave e inadecuada.

2.-Pausas o paros sinusales con aparición de ritmo ectópico de escape o sin él.

3.-Bloqueos de salida sinoauricular.

4.-Arritmias auriculares, sobre todo, fibrilación auricular crónica con frecuencia ventricular media lenta en ausencia de fármacos bradicardizantes.

5.-Incapacidad del corazón para recuperar el ritmo sinusal después de cardioversión eléctrica.

6.-Síndrome bradicadia-taquicardia.

A ellos se ha añadido la incompetencia cronotrópica en relación a ejercicios o situaciones emocionales.

Gracias a la electrocardiografía ambulatoria (Holter) las posibilidades diagnósticas del síndrome del seno enfermo aumentan notablemente (Reiffel J A, 1977; Kerr C R, 1983).

Los intentos de valoración electrofisiológica directa del nodo sinusal mediante colocación de electrodos intracavitarios han sido insatisfactorios y es por todos conocido que los métodos de estudio de función sinusal son siempre indirectos, a través del tiempo de recuperación del nodo (T.R.N.S) y del tiempo de conducción sinoauricular (T.C.S.A) principalmente. El más utilizado, es el tiempo de recuperación del nodo sinusal, diseñado para evaluar el automatismo del nódulo sinusal.

El T.R.N.S. se basa en que un tren de estímulos rápido aplicado en cualquier parte del atrio derecho se conduce retrógradamente hacia el nodo y suprime su automatismo. El intervalo entre la despolarización atrial determinada por el último estímulo y la primera activación auricular espontánea es el tiempo de recuperación sinusal (James T N, 1966; Jordan J C y cols, 1970; Mandel W J y cols, 1971; Narula O S y cols, 1972; Chadda k d y cols, 1975; Josephson M E y Seides S F, 1979; Reiffel J A, 1979, 1986; Kerr Ch R y cols, 1983; Karagueuzian H S y cols, 1985; Yee R y cols, 1987).

1.5. Justificacion del estudio

Con base en los antecedentes descritos diseñamos un estudio para comprorar la existencia de múltiples focos de automatismo atrial en el corazón del perro, determinar su localización aproximada, frecuencia de descarga, estabilidad, características diferenciales entre ellos.

Utilizamos sobreestimulación con frecuencias crecientes basándonos en la supresión que esta produce sobre el sistema de marcapasos de toda la aurícula, tanto en condiciones basales como bajo el efecto de estimulación vagal o diferentes fármacos.

Si suponemos que los marcapasos son distintos en su localización y en sus características electrofisiológicas determinantes de sus períodos refractarios, el grado de supresión de cada uno de ellos será distinto en las diferentes frecuencias de estimulación, puesto que el número de estímulos conducidos retrógradamente de manera efectiva será distinto.

El estudio de este fenómeno en condiciones basales, sin administración de fármacos, permitirá conocer el número y características de los marcapasos principales y subsidiarios.

La administración de atropina y propranolol para valoración del T.R.N.S tras bloqueo autonómico completo, ha sido ampliamente estudiada y permite diferenciar una disfunción intrínseca, por fracaso del mismo nódulo sinusal para cumplir con su función de marcapasos, de una disfunción extrínseca, derivada de alteraciones en el tono autonómico (José A D, 1966,1970; Reiffel J A y cols, 1975; Narula O S y cols, 1978; Jordan y cols, 1978; Alboni P y cols, 1982; Kerr C R y cols, 1983).

El propranolol actúa sobre el nódulo sinusal prolongando la duración del ciclo básico, el tiempo de recuperación del nódulo sinusal corregido y de conducción sinoauricular y puede aumentar el grado de bloqueo de entrada en el nodo.

El efecto real de éste fármaco sobre los componentes individuales del sistema de marcapasos auriculares no se conoce. Se han observado respuestas electrofisiológicas distintas en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas.

En los casos en que exista disfunción del nódulo sinusal el efecto depresor del propranolol es impredecible, lo que obliga a usarlo con precaución. Hay estudios que han demostrado prolongación del T.R.N.S. pero no del T.C.S.A. en pacientes con disfunción sinusal bien documentada (Narula O S y cols, 1978), mientras que otros han observado una prolongación de la duración del ciclo básico y del T.C.S.A. sin que se prolongue el T.R.N.S.C. (Strauss H C y cols, 1976).

Hay también observaciones contradictorias respecto al efecto de la atropina.

Éste fármaco actúa sobre el sinusal aumentando la frecuencia cardiaca por bloqueo vagal al ser un agente muy selectivo de los receptores muscarínicos por antagonismo competitivo.

Poco se sabe sin embargo del efecto de estos fármacos de forma individual sobre los componentes del sistema de marcapasos, y no se ha estudiado si existe inhibición o estimulación selectiva de marcapasos principales o secundarios, tampoco se conoce si son capaces de cambiar las características funcionales de los marcapasos, transformando a los subsidiarios en principales o viceversa.

Desde los trabajos de Eyster y Meek (1914) se sabe que la estimulación vagal provoca cambios en el lugar de génesis del estímulo eléctrico atrial desde las partes altas de la aurícula, (del teórico nódulo sinusal), a las más bajas acompañadas de lentificación significativa de la frecuencia cardiaca.

El sistema nervioso parasimpático inerva al nódulo sinusal a través del vago derecho, a través de los nervios recurrente, craneovagal y caudovagal, así como de algunas ramas torácicas provenientes tanto del vago derecho como del izquierdo (Geis y cols 1973; Randall W C, 1980). Este último autor, demostró los efectos cronotrópicos negativos de la estimulación nerviosa en el perro. Goldberg (1976) observó que con la estimulación tanto del vago derecho como del izquierdo, se producía una migración caudal del marcapasos, que ya habían sido identificados en estudios previos utilizando electrocardiogramas de superficie por cambios en la morfología de la onda P (Boineau J P y cols, 1978, 1980, 1983). Estos cambios han sido interpretados por algunos autores como consecuencia de la existencia de marcapasos extranodales (Goldberg J M, 1976; Sealy W C y cols, 1979, 1980; Randall W C, 1981). Para otros como Boineau y Schuessler (1986), marcapasos participantes, junto con el nódulo sinusal de un sistema complejo de marcapasos auriculares.

El efecto de la estimulación vagal sobre la génesis del estímulo auicular está probado. Poco se sabe acerca del comportamiento de los marcapasos principales y subsidiarios, bajo efecto de estimulación del vago derecho (por ser el principal en la inervación del nodo sinusal). Nos parece importante observar si se trata de los mismos marcapasos registrados en condiciones basales, si modifican su frecuencia intrínseca de descarga, si aparecen marcapasos antes no detectados, o se intercambia su función por la de los subsidiarios.

Desde 1929, con los trabajos de Drury y Szent-Gyorgy, se sabe que la adenosina es capaz de producir bradicardia sinusal, bloqueo aurículo ventricular, así como de revertir a ritmo sinusal una fibrilación atrial y sobre todo arritmias por reentrada con participación del nodo auriculovetricular. Su efecto depresor de la frecuencia de descarga sinusal es bien conocido (Honey R M y cols, 1930; Jezer A y cols, 1930; Belardinelli L y cols, 1983, 1989, 1990; Dimarco J P y cols, 1983, 1985).

La adenosina es capaz de modificar el comportamiento del nodo sinusal. El interés del estudio de este metabolito reside no sólo en su utilidad en el manejo de ciertas arritmias supraventriculares, sino también en que por ser un producto intermedio de muchas vías metabólicas está presente en el organismo en muy diversas circunstancias fisiológicas, con cierto efecto "cardioprotector", por producir disminución de la frecuencia cardiaca y la contractilidad, que mejoran el intercambio de oxígeno del miocardio. Se ha propuesto también que este fármaco bradicardizante puede cambiar el lugar primario de activación desde el nódulo sinusal hacia

la crista terminalis y puede producir bloqueo sinusal de salida, lo que se ha interpretado como una alta sensibilidad de las células sinusales a la adenosina (West G A , 1985).

Al igual que ocurre con la estimulación o el bloqueo autonómico poco se sabe sobre el comportamiento individual de cada uno de los componentes del sistema de marcapasos auriculares bajo el efecto de adenosina.

1.6. Objetivos

Con base en lo anteriormente descritos se realizó un estudio experimental en perros con los siguientes objetivos

1.6.1. Objetivos Principales.

1.-Comprobar la existencia de múltiples focos de automatismo auricular en el corazón del perro.
2.-Determinar la posición aproximada de los focos de automatismo.
3.-Determinar sus características electrofisiológicas de los marcapasos. Atendiendo fundamentalmente a la duración de su ciclo básico.
4.-Establecer relaciones entre la localización del foco de descarga y las características electrofisiológicas.

Todo ello en las siguientes condiciones:

a) Basal (sin intervención farmacológica o estimulación neural).
b) Bajo efecto de adenosina
c) Bajo efecto de estimulación del vago derecho
d) Bajo efecto de propranolol
e) Bajo efecto de atropina (bloqueo autonómico completo)

1.6.2. Objetivos secundarios.

1.- Comparar el efecto sobre el sistema de marcapasos de las diferentes intervenciones con respecto a la basal y entre sí.
2.- Valorar el posible efecto predictivo de las intervenciones en los cambios de localización y características electrofisiológicas de los marcapasos.