

Premio (*)

Estudio del sistema de marcapasos auriculares en el corazón del perro

Alfredo Gómez Jaume, Andreu Palou, Ignacio Ferreira, Armando Bethencourt, Gustavo Pastelin

Introducción

El lugar de origen y la modulación del estímulo eléctrico a partir del cual se genera un latido cardíaco ha sido motivo de controversia en el curso de la historia.

No fue hasta 1907 en que Keith y Flack hicieron la descripción anatómica del nódulo sinusal (N.S), como una estructura en forma de huso, situada en la unión de la desembocadura de la vena cava superior y la aurícula derecha, con características histológicas similares a las del nódulo auriculoventricular. En 1910, Lewis identificó a nivel del N.S. una onda de negatividad precoz, expresión del inicio de la despolarización auricular; con ello se estableció una relación entre los conceptos anatómicos y funcionales. Según esta teoría todos los latidos del corazón se originan en el N.S, el estímulo eléctrico se transmite por la musculatura auricular hasta el nodo auriculoventricular y de ahí a los ventrículos.

Se sabe también que, al destruir o escindir quirúrgicamente el N.S. marcapasos extrasinuales (denominados genéri-

camente subsidiarios) pueden asumir adecuadamente el control de la frecuencia cardíaca. La localización, características electro-fisiológicas y respuesta a fármacos de estos marcapasos ha sido ampliamente estudiada.

Para el estudio clínico y experimental de la función del N.S. se recurre, a métodos indirectos como son el tiempo de recuperación del nódulo sinusal (T.C.S.A.) utilizando una sobreestimulación auricular estandarizada. Estos estudios se realizan basalmente y bajo bloqueo autonómico completo, con los que se valoran la función extrínseca del N.S.

Los intentos de medición directa de la actividad del N.S. mediante electrocatéteres intracavitarios han sido insatisfactorios, obteniendo registros adecuados en menos de un 70% de los pacientes estudiados.

También se ha demostrado que, a diferencia de lo que ocurre con el nodo auriculoventricular, no hay buena correlación entre el daño histológico del N.S. y su función, así, en autopsias de pacientes con función sinusal normal se han encontrados nodos muy desestructurados y lo contrario, en enfermos con disfunción del nódulo sinusal sintomática, no se han objetivado alteraciones estructurales en el nodo.

A partir de los estudios de Boineau, en perros con N.S. íntegro, comienza a considerarse que en condiciones normales pueden existir varios marcapasos en la aurículas, de localización variable, no sólo a nivel del nodo, serían capaces de originar el latido cardíaco de forma estable y que constituirían con el N.S. un sistema de marcapasos auriculares, formado por marcapasos principales (definidos como focos de automatismo espontáneo estables) y marcapasos subsidiarios que aparecerían sólo en el caso que fallaran los principales. Según esta teoría, a diferencia de la de un N.S. único, los marcapasos, serían múltiples en la aurícula, con características diferenciales entre ellos, que les permitirían una mayor adaptabili-

(*) Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca del curso 1997.

dad funcional a las diferentes situaciones de reposo, ejercicio, estrés, respuesta a fármacos.

Justificación del estudio

1.- No hay evidencias suficientes en la literatura que demuestren que, en presencia del nódulo sinusal íntegro, marcapasos extrasinusal pueden mantener un ritmo auricular estable

2.- No se ha podido establecer si la localización de los marcapasos en la aurícula condiciona sus características electrofisiológicas. Es decir, si los de posición más alta tienen una frecuencia de descarga diferente de la de los situados en las porciones bajas

3.- No se ha valorado el efecto sobre el conjunto de marcapasos auriculares de los métodos actuales de estudio de función sinusal (T.R.N.S. y T.C.S.A.).

4.- Los términos de disfunción sinusal y las diferentes disritmias sinusales se refieren a la integridad y función normal de nódulo sinusal, sin considerar el papel de otros componentes del sistema

Objetivos

1.- Comprovar la existencia de múltiples focos de automatismo auricular en el corazón del perro

2.- Determinar su localización aproximada en la aurícula

3.- Determinar sus características electrofisiológicas (atendiendo a la duración de su ciclo básico que condiciona su frecuencia de descarga).

4.- Establecer relaciones entre la localización del marcapasos y sus características electrofisiológicas

5.- Valorar el efecto de la sobreestimulación a frecuencias crecientes (siguiendo el protocolo del estudio del T.R.N.S.) sobre el conjunto de los marcapasos auriculares.

Material y métodos

Con base en los antecedentes descritos, se realizó un experimento válido en diecisiete perros, animales cuyo nódulo sinusal tiene características similares a las del hombre.

Se estudiaron un total de treinta y nueve perros excluyendo a veintidós por motivos que más adelante se detallan. Los animales no tenían distinción de raza, diez fueron machos y siete hembras, de peso que osciló entre 13 y 24 kilogramos (media 17'5 Kg.).

Se obtuvieron en el Bioterio del Departamento de Medicina Experimental del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", después de una cuarentena de cuando menos 20 días, y siendo por tanto perros presuntamente sanos.

A todos se les anestesió con tiopental y alfa-glucocloralosa a dosis de 15 mg./Kg. Y 100 mg/Kg. Respectivamente administradas por vía intravenosa de forma lenta. La elección de éstos anestésicos se basa en la preservación de la actividad autonómica y la larga duración del efecto anestésico que proporciona la cloralosa. Se les realizó traqueostomía e intubación, apoyados con un respirador ciclado por volumen, de presión positiva (Harvard) a 30cc/Kg.

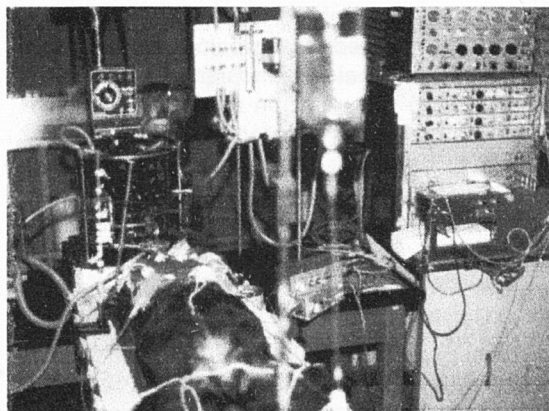


Fig. 1

Les disecamos la carótida primitiva del lado derecho y se monitorizó la presión arterial mediante una cánula endoarterial conectada a un manómetro de mercurio, manteniéndola constante durante todo el experimento mediante la administración de solución salina isotónica, (se consideraron cifras de presión arterial normales: sistólica entre 100 y 180 mmHg y diastólica entre 60 y 90 mmHg). La temperatura se monitorizó mediante termómetro rectal; se consideró la temperatura normal entre 37.5 y 38.7 grados centígrados. La temperatura corporal del perro se mantuvo constante con el uso de una mesa quirúrgica de temperatura controlada (fig.1).

Una vez monitorizadas las constantes vitales y demostrada su normalidad, se realizó toracotomía medioesternal; el pericardio se abrió con un corte en forma de cruz, siguiendo los ejes longitudinal y transversal del cuerpo y se formó un lecho de soporte para el corazón. Se conservaron íntegros ambos nervios vagos así como las estructuras vasculares.

El extremo de la orejuela derecha se traccionó hacia el lado izquierdo, de forma que quedara expuesta una zona amplia

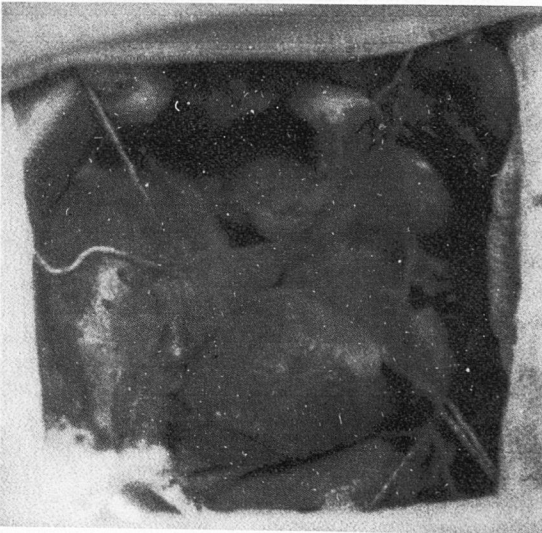


Fig. 2

de la cara anterior de la aurícula derecha fundamentalmente en su parte superior, lugar teórico de localización del nódulo sinusal (fig. 2).

Se colocaron entonces cinco pares de electrodos de registro en atrio derecho, el primero (Par 1), en la unión de la desembocadura de la vena cava superior en la aurícula derecha, lugar que como se comentó corresponde a la localización anatómica del nódulo sinusal y que macroscópicamente tiene un aspecto blanquecino.

Los otros cuatro pares de electrodos de registro, se colocaron aproximadamente a un centímetro del par 1, en los lugares que en una carátula de reloj correspondían a las doce, nueve, seis y tres horas y se les denominó por este orden, pares 2, 3, 4 y 5. En una representación esquemática de la aurícula derecha la posición de los electrodos sería la de la figura 3.

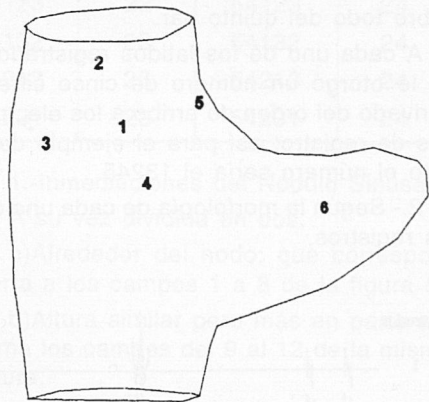


Fig. 3

El registro con electrodos bipolares separados por una distancia corta permite la obtención de electrogramas insensibles a potenciales generados a distancia y "ruidos eléctricos". Su principal ventaja es que permiten estudiar la actividad auricular por zonas evitando la contaminación por la ventricular. Estos electrodos se conectaron a un polígrafo Honeywell-VR 6

con velocidad de registro en papel fotográfico de 100 mm/seg. Se colocó a demás un sexto par de electrodos sobre la orejuela derecha, este, se utilizó como electrodo estimulador conectado a un aparato Grass-S 88.

Corroboramos la obtención de trazos electrocardiográficos adecuados. Se aplicó entonces estimulación eléctrica en forma de pulsos cuadrados con las características necesarias de intensidad y duración para obtener el comando de actividad cardíaca.

Con los cinco registros obtenidos para cada latido, se determinó un lugar probable de génesis del estímulo, en base a los siguientes criterios:

1.- Según la secuencia de activación.

Así, un estímulo registrado en el par 1, más tarde en el 3, y sucesivamente en el 2, 4 y 5 se consideró que se emitía desde un lugar más próximo al par 1 que al 3 y más próximo al 3 que al par 2 y alejado sobre todo del quinto par.

A cada uno de los latidos registrados, se le otorgó un número de cinco cifras, derivado del orden de arribo a los electrodos de registro; así para el ejemplo descrito el número sería el 13245.

2.- Según la morfología de cada uno de los registros.

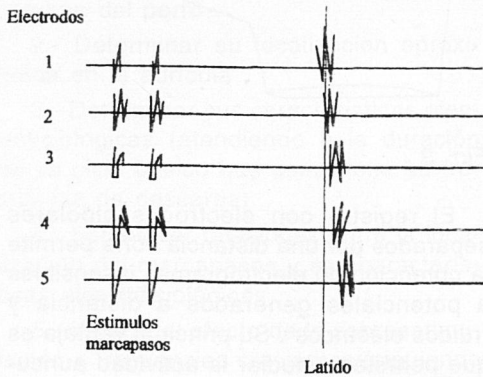


Fig. 4

Considerando que para un mismo marcapasos se mantiene la secuencia de activación y por tanto la morfología registrada en cada par de electrodos.

Las mediciones se efectuaron con lupa milimetrada con discriminación de 0.1 mm.

En el siguiente ejemplo se explica el sistema de registro y determinación del código numérico asignado a cada marcapasos.

En él se observa como en el primer latido post-estimulación se registra primero actividad en el electrodo 1, más tarde en el 2 y después en 3, 4, y 5 consecutivamente, este latido recibiría el código numérico 12345 (fig 4).

Se realizó un modelo tridimensional del atrio derecho y se dividió en los campos teóricos o áreas en donde se podrían detectar marcapasos distintos. Cada una de estas áreas estaría limitada por líneas en las que, por ser equidistantes entre dos puntos, no se podría diferenciar uno de otro estímulo. El número de campos detectables según esta forma de división del atrio fue de 24, denominados con números del 1 al 24 (Figura 5).

La correspondencia entre los códigos numéricos y las zonas se estableció de forma individual para cada uno de los códigos registrados y se especifica en la siguiente tabla.

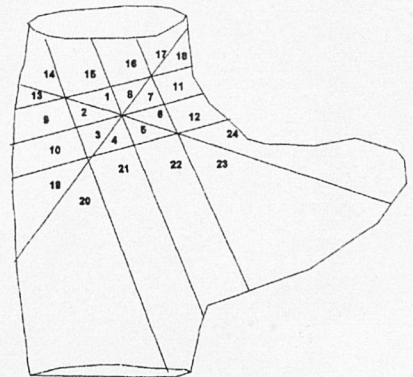


Fig. 5

Código	Zona	Código	Zona	Código	Zona	Código	Zona
12345	1	15432	6	32514	13	45312	23
12354	1	21345	15	32541	13	45321	23
12453	8	21354	15	34125	19	51234	11
12534	8	21534	16	34152	19	51243	11
12543	8	21543	16	34251	19	51324	11
13245	2	23145	14	34512	19	51342	10
13254	2	23154	14	35124	9	51423	12
13425	3	25134	17	35214	9	51432	12
13452	3	25143	17	41257	22	52134	18
13524	2	25314	16	41325	21	52143	18
13542	3	25413	17	41523	22	52314	18
14325	4	31245	9	41532	22	52413	18
14352	4	31454	9	43125	20	52431	18
14523	5	31425	10	43152	20	53124	11
14532	5	31452	10	43512	20	53142	12
15234	7	31524	9	43521	20	53241	11
15243	7	31542	10	45123	22	54123	24
15324	7	32145	13	45132	22	54132	24
15342	6	32154	13	45213	23	54213	24
15423	6	32415	13	45231	23	54231	24

La asignación de los números a cada campo se realizó de manera que pudieran dividirse en tres zonas principales (fig 6).

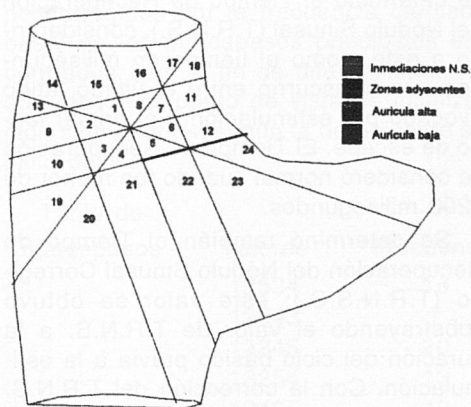


Fig. 6

1.-Inmediaciones del Nódulo Sinusal:

A su vez dividida en dos.

- a)Alrededor del nodo: que correspondería a los campos 1 a 8 de la figura 5.
- b)Altura similar pero más en parte externa los campos del 9 al 12 de la misma figura.

2.-Los marcapasos situados en la Parte Alta de la Aurícula que correspondería a las zonas numeradas del 13 al 18.

3.-Los localizados en la Parte Baja de la Aurícula se situarían en las zonas numeradas del 19 al 24.

Esta asignación numérica permite fundamentalmente facilitar el ulterior análisis estadístico.

El método de estudio que se describe permite una mayor discriminación del lugar de génesis del estímulo a mayor proximidad.

dad del par 1 de electrodos, puesto que es alrededor de este par en donde se da una localización más próxima de los electrodos entre sí y por tanto el área del campo estudiado es pequeña.

Al alejarse del par de electrodos más próximo a la localización teórica del nodo sinusal (par 1) los campos son de mayor tamaño y menor la capacidad de discriminación lugar exacto de despolarización inicial. Pequeños cambios en la colocación de los electrodos, modificarían las dimensiones de las áreas antes citadas y pudieran condicionar cambios en los códigos numéricos.

Los designados en las figuras 5 y 6 corresponderían a un modelo teórico en el que la colocación de los electrodos sería exactamente equidistante.

Ello supone una limitación al analizar globalmente los resultados pero no individualmente en cada perro pues la posición de los electrodos se mantuvo constante durante todo el experimento.

Protocolo de estimulación

Se tomó un registro en condiciones basales de al menos 5 latidos.

Se procedió después a estimular en la orejuela de la aurícula derecha siguiendo el protocolo de estimulación utilizando para valoración del Tiempo de Recuperación del Nódulo Sinusal (T.R.N.S.). La frecuencia inicial de estimulación fue de 180 ó 210 latidos por minuto según la frecuencia cardíaca basal del perro. La estimulación se mantuvo durante 60 segundos y se suspendió súbitamente, registrando al menos los diez primeros latidos después del cese de la estimulación y al menos dos latidos a los 20, 40, 60, 120, 180 segundos de finalizar esta. Se estimuló después con una frecuencia 30 latidos superior a la precedente también durante 60 segundos y realizando registros similares en cuanto al número de latidos y momento en que se obtuvieron. Este protocolo se mantuvo aumentando en 30 lati-

dos la frecuencia de estimulación hasta alcanzar 300 latidos por minuto, efectuando siempre los registros antes descritos.

Utilizamos este método basándonos en que la sobreestimulación causa una supresión transitoria de las fibras de marcapasos del corazón, por transmisión retrógrada al nodo sinusal despolarizando a las células P y suprimiendo su automatismo; la supresión de ésta estimulación va seguida de un ciclo de recuperación que en las condiciones en las que no existe patología del nodo debe ser normal.

Esta prueba valora fundamentalmente el automatismo del marcapasos del corazón, dado que los componentes de conducción del estímulo hacia y desde el nodo sinusal son poco importantes en relación al resto.

Se considera necesario utilizar frecuencias de estimulación crecientes para conseguir un paso máximo de estímulos hacia las células de marcapasos. A frecuencias de estimulación más altas se producirá un bloqueo de entrada hacia el nodo sinusal 2:1 ó 3:1 con un paso retrógrado de un número menor de estímulos y reducción del tiempo de recuperación. El tiempo de recuperación máximo sería por tanto el grado de supresión máxima del automatismo. Para comprobar la total normalidad funcional de los marcapasos encontrados, se determinó el Tiempo de Recuperación del Nódulo Sinusal (T.R.N.S.), considerando a este, como el tiempo en milisegundos que transcurrió entre el último latido evocado por estimulación y el primer latido de escape. El Tiempo de Recuperación se consideró normal cuando fue menor de 1200 milisegundos.

Se determinó también el Tiempo de Recuperación del Nódulo Sinusal Corregido (T.R.N.S.C.); este valor se obtuvo substrayendo el valor de T.R.N.S. a la duración del ciclo básico previa a la estimulación. Con la corrección del T.R.N.S. es posible la comparación de los resultados de uno a otro corazón. Los valores máximos considerados normales en el

hombre oscilan entre 525 mmseg y 535 mmseg.

Se valoró también la duración del ciclo básico considerando ésta como el tiempo transcurrido en milisegundos entre dos latidos. Se determinó el lugar de génesis del latido de control en cinco latidos sinusales en condiciones basales y en los diez primeros latidos después de la estimulación y en dos latidos a los 20, 40, 60, 120 y 180 segundos.

A cada uno de estos lugares se le definió con su respectivo código de cinco números, a partir de la secuencia de registro en los electrodos y su morfología, como ya ha sido explicado. Se colocaron en el lugar que les correspondería en el modelo tridimensional de la aurícula derecha, asignando una elipse azul a los marcapasos denominados principales y una elipse amarilla a los subsidiarios. Se realizaron figuras en las que se muestran los esquemas de aurícula derecha con cada uno de los marcapasos dibujados en su lugar correspondiente.

Para determinar si existían diferencias estadísticamente significantes en la duración de los ciclos básicos de los marcapasos observados, se realizaron prueba de T de Student y análisis de varianza. El estudio estadístico se efectuó comparando entre sí los ciclos básicos corregidos y no corregidos por la frecuencia cardiaca basal de los marcapasos principales encontrados, con el fin de diferenciarlos no sólo desde el punto de vista de localización sino también según la duración de su ciclo básico.

Se consideraron **Marcapasos Principales** aquellos códigos de cinco números iguales con morfología similar en los trazos de registro y por tanto focos de descarga muy probablemente iguales que se repitieron al menos en cinco ocasiones.

Se consideraron **Marcapasos Subsidiarios**, aquellos que aparecieron de forma aislada en menos de cinco ocasiones y nunca en latidos consecutivos.

Características basales de los perros estudiados:

Total 39 perros

Diecisiete experimentos válidos:

52% machos. Peso 157900 +- 1400 gr. Constantes normales.

Duración ciclo básico: 348 +- 36 mseg

Ventidós perros excluidos: Causas de exclusión:

Arritmias en 9, hipotensión mantenida 6, bradicardia severa 3, otros 3 perros.

Resultados

1.-Número y localización de los marcapasos encontrados.

Se analizaron un total de 1545 latidos. Se encontraron un total de 51 códigos numéricos de cinco cifras diferentes, siendo cada uno de ellos (en la condición ideal de que los electrodos estuvieran siempre colocados en situación idéntica) correspondientes a focos diferentes de automatismo.

Tabla de marcapasos	Valores	Frecuencia	Porcentaje	Porcentajes válidos	Porcentaje acumulado
	12534	16	1,0	1,0	1,0
	12543	7	0,5	0,5	1,5
	13245	20	1,3	1,3	2,8
	13254	13	0,8	0,8	3,6
	13425	40	2,6	2,6	6,2
	13452	1	0,1	0,1	6,3
	13524	1	0,1	0,1	6,3

Tabla de marcapasos	Valores	Frecuencia	Porcentaje	Porcentajes válidos	Porcentaje acumulado
	13542	1	0,1	0,1	6,4
	14325	1	0,1	0,1	6,5
	14352	1	0,1	0,1	6,5
	14532	86	5,6	5,6	12,1
	15234	172	11,1	11,1	23,2
	15243	46	3,0	3,0	26,2
	15324	76	4,9	4,9	31,1
	15342	43	2,8	2,8	33,9
	15423	2	0,1	0,1	34,0
	15432	18	1,2	1,2	35,2
	21345	9	0,6	0,6	35,8
	21354	38	2,5	2,5	38,3
	21534	128	8,3	8,3	46,5
	23145	1	0,1	0,1	46,6
	13254	63	4,1	4,1	50,7
	25134	89	5,8	5,8	56,4
	25314	1	0,1	0,1	56,5
	25413	34	2,2	2,2	58,7
	31245	53	3,4	3,4	62,1
	31254	6	0,4	0,4	62,5
	31425	15	1,0	1,0	63,5
	31524	1	0,1	0,1	63,6
	31542	1	0,1	0,1	63,6
	32154	29	1,9	1,9	65,5
	32415	1	0,1	0,1	65,6
	32541	1	0,1	0,1	65,6
	34125	5	0,3	0,3	66,0
	41352	1	0,1	0,1	66,0
	41523	1	0,1	0,1	66,1
	43125	1	0,1	0,12	66,1
	45312	1	0,1	0,1	66,2
	51234	11	0,7	0,7	66,9
	51243	265	17,2	17,2	84,1
	51324	3	0,2	0,2	84,3
	51423	2	0,1	0,1	84,4
	51432	5	0,3	0,3	84,7
	52134	92	6,0	6,0	90,7
	52143	65	4,2	4,2	94,9
	52413	31	2,0	2,0	96,9
	52431	1	0,1	0,1	97,0
	53241	2	0,1	0,1	97,1
	54132	3	0,2	0,2	97,3
	54213	20	1,3	1,3	98,6
	54231	22	1,4	1,4	100,0
	Total	1545	100,0	100,0	

Casos válidos 1545 Casos omitidos 0

-Marcapasos según su situación en la aurícula.

Tabla de marcapasos	Valores	Frecuencia	Porcentaje	Porcentajes válidos	Porcentaje acumulado
	2,00	34	2,2	2,2	2,2
	3,00	42	2,7	2,7	4,9
	4,00	2	0,1	0,1	5,0
	5,00	86	5,6	5,6	10,6
	6,00	63	4,1	4,1	14,7
	7,00	294	19,0	19,0	33,7
	8,00	23	1,5	1,5	35,2
	9,00	60	3,9	3,9	39,1
	10,00	16	1,0	1,0	40,1
	11,00	281	18,2	18,2	58,3
	12,00	7	0,5	0,5	58,8
	13,00	31	2,0	2,0	60,8
	14,00	64	4,1	4,1	64,9
	15,00	47	3,0	3,0	68,0
	16,00	129	8,3	8,3	76,3
	17,00	123	8,0	8,0	84,3
	18,00	189	12,2	12,2	96,5
	19,00	5	0,3	0,3	96,8
	20,00	1	0,1	0,1	96,9
	21,00	1	0,1	0,1	97,0
	22,00	1	0,1	0,1	97,0
	23,00	1	0,1	0,1	97,1
	24,00	45	2,9	2,9	100,0
Total		1545	100,0	100,0	

Casos válidos 1545 Casos omitidos 0

El 35.2% del total de estos latidos se encontraban en las inmediaciones del nódulo sinusal, es decir entre las zonas 1 a 8 ; si consideramos todos los latidos situados a la misma altura del nodo (es decir zonas adyacentes), fueron el 58.8% del total.

Los localizados en la parte alta del atrio (correspondientes a las zonas 13-18) fueron el 37.6% de los analizados.

Los situados en las zonas consideradas como más bajas en la aurícula fueron el 3.6% del total..

Es decir en condiciones basales el 96.5% del total de los latidos se originaron en las inmediaciones del nodo o en por-

ciones altas de la aurícula siendo escasa su identificación en las porciones más bajas. (fig.7)

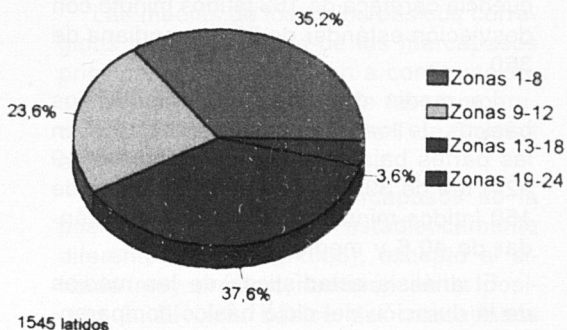


Fig. 7

2.-Análisis de la duración de los ciclos básicos.

La duración media de los ciclos básicos en 1460 latidos analizados fue de 365.4 mseg. Que suponen una frecuencia cardíaca de 164 latidos por minuto, con una desviación estándar de 56.9 mseg, mediana de 360 mseg. Y varianza de 3242.2, con un mínimo de 145 mseg.y un máximo de 650 mseg. que corresponden a frecuencias cardiacas entre 92 y 413 latidos por minuto.

Respecto a la duración de los ciclos corregida respecto a la duración basal, la media fue de 12.8 mseg. Con una desviación estándar de 33 mseg. Y un rango entre 225 y -205 mseg.

3.-Análisis de los ciclos básicos en relación a la zona de origen del estímulo.

La media de duración de los ciclos básicos en los latidos localizados entre las zonas 1 a 8 fue de 372.9 mseg. (que supone una frecuencia cardíaca de 161 latidos minuto), con una desviación estándar de 46.8 y una mediana de 365. Si consideramos los situados también en las zonas adyacentes la duración del ciclo básico fue de 362.1 mseg. (que supone una frecuencia cardíaca de 166 latidos minuto) con desviación estándar de 56.1 y mediana de 350.

La media de duración de los ciclos básicos en los latidos localizados en la parte alta de la aurícula (zonas 13 a 18) fue de 367.1 mseg. (que supone una frecuencia cardíaca de 163 latidos minuto con desviación estándar de 58.6 y mediana de 360.

La media de duración de los ciclos básicos de los 54 latidos identificados en las partes bajas de la aurícula (zonas 19 a24) fue de 399.2 (frecuencia cardíaca de 150 latidos minuto) con desviación estándar de 40.6 y mediana de 395.

El análisis estadísticos de las medias de la duración del ciclo básico comparando el de los latidos originados en las inmediaciones del nódulo sinusal o en la

parte alta de la aurícula mediante T de Student no mostró diferencias estadísticamente significativas con $P=0.124$ respecto a la duración del ciclo básico. Si al analizarlo corregido por la duración del ciclo basal $P<0.01$. El análisis estadístico de la media de duración del ciclo básico comparando el de los latidos originados en las inmediaciones del nódulo sinusal y en la parte baja de la aurícula (zonas 19 a 24) mostró diferencias estadísticamente significativas con $P<0.001$. El análisis estadístico de la media de duración del ciclo básico comparando el de los latidos originados en la parte alta de la aurícula con los originados en la parte baja de la aurícula (zonas 19 a 24) mostró también diferencias estadísticamente significativas con $P<0.001$. (fig.8)

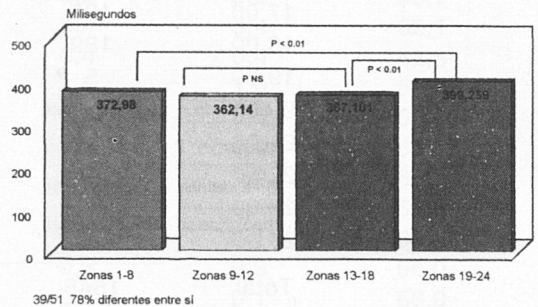


Fig. 8. En esta figura se representan en forma de barras la media de duración del ciclo básico en las cuatro zonas descritas (inmediaciones del nodo sinusal, zonas adyacentes, parte alta y baja de la aurícula). La parte superior de las barras está unida con una línea en la que se indica el valor de P resultando de la comparación estadística de las medidas

Cuando en un mismo perro aparecía más de un marcapasos principal, comparamos estadísticamente las duraciones de sus ciclos básicos aparecen diferencias en 39 de los 51 focos de automatismo detectados (78%).

4.-Análisis de la localización de los marcapasos y duración de los ciclos básicos en cada uno de los perros estudiados.

Pasaremos a analizar ahora el número de marcapasos principales y subsidiarios encontrados en cada uno de los perros estudiados. Se valorará si existen diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de recuperación de los marcapasos principales.

Perro1.

Se encontraron 2 marcapasos principales que ocupan las posiciones 7 y 11 de la figura 9, y 5 marcapasos subsidiarios, que ocuparon las posiciones 13, 10, 6, 12 y 24 en la misma figura.

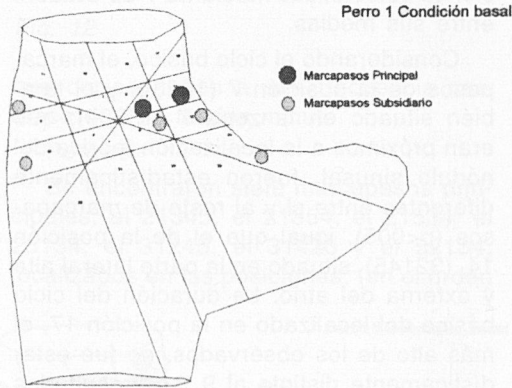


Fig. 9

Los tiempos de recuperación máximos, la duración del ciclo básico corregido y no corregido fueron normales a lo largo de toda esta fase del experimento, observándose un T.R.N.S. máximo de 450 mmseg y el mínimo de 145 mmseg, correspondientes a los marcapasos 15324 y 31425 respectivamente.

Los marcapasos principales fueron el 15234 y el 51234, del primero se registraron 80 latidos con una media de ciclo básico de 355 mmseg \pm 25.5 y del segundo 8 latidos con una media de 357 mmseg \pm 24. Hubo diferencias estadísticamente significativas para un nivel de significancia del 95%, sin embargo la media de la duración del ciclo básico de 8.3 \pm 26.6 y de 25 \pm 23.9 para cada uno de los marcapasos con una P=0.096 y que por lo tanto no alcanzó significancia estadística.

Perro 2.

Se encontraron cinco marcapasos principales, el 12534, el 12543, el 15234, el 15243 y el 31425, localizados en las siguientes posiciones: los dos primeros en la posición 8, dos en la 7, y el otro en la 10 representados en la fig.10.

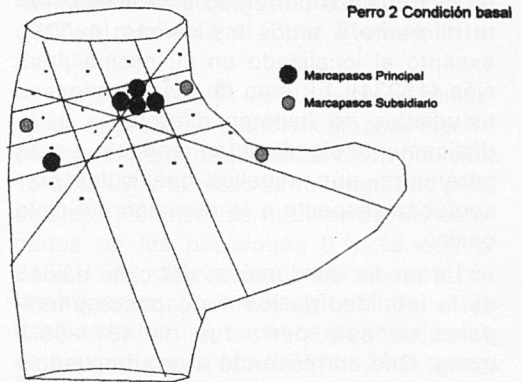


Fig. 10

Se encontraron tres marcapasos subsidiarios que ocuparon las posiciones 9,11 y 24 (31245, 51324 y 54123), en esa misma figura.

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 650 mmseg, correspondiente a un marcapasos principal, el 31425, localizado adyacente al nodo en la parte externa del atrio derecho, que fue de 250 mmseg.

Las medias de los ciclos básicos corregidos y no corregidos de los marcapasos principales se especifican a continuación, así como los resultados de las comparaciones estadísticas mediante T de Student entre sus medias.

El ciclo básico del marcapasos de la posición 8 (12534) fue estadísticamente diferente al resto ($p < 0.05$), excepto al situado muy próximo, también en la posición 8. El ciclo básico del marcapasos 12543, también localizado en la zona 8, fue estadísticamente distinto a los de las

posiciones 7 y 10. Los localizados en las posiciones 7 (15243) y 10 tuvieron unas medias de tiempo de recuperación estadísticamente distintas entre sí y al resto de los marcapasos ($p < 001$). Al estudiar el ciclo básico corregido, el marcapasos de la posición 10 fue distinto a todos los demás. El de la posición 7 (15243) tuvo un ciclo básico corregido estadísticamente diferente a todos los demás ($p < 005$), excepto al localizado en su misma posición (15234). El resto de los marcapasos estudiados no tuvieron diferencias estadísticamente significantes respecto a éste parámetro, aún aquellos que si las presentaban respecto a la duración del ciclo básico.

La media de duración del ciclo básico de la totalidad de los marcapasos principales en este perro fue de 457 ± 59.2 mseg. Que corresponde a una frecuencia cardíaca de 131 latidos minuto.

Perro 3.

Se encontraron cinco marcapasos principales, el 15234, el 15324, el 21534, el 31254 y el 32145, localizados los dos

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 470 mseg, correspondiente a un marcapasos subsidiario, el 51234. El mínimo correspondió a un marcapasos principal, el 21534, localizado en la parte alta del atrio derecho, que fue de 330 mseg.

Las medias de los ciclos básicos corregidos y no corregidos de los marcapasos principales se especifican a continuación, así como los resultados de las comparaciones estadísticas mediante T de Student entre sus medias.

Considerando el ciclo básico, el marcapasos de la posición 7 (15234) y el también situado en la zona 7 (15324); que eran próximos a la localización teórica del nódulo sinusal, fueron estadísticamente diferentes entre si y al resto de marcapasos ($p < 005$), igual que el de la posición 14, (32145), situado en la parte lateral alta y externa del atrio. La duración del ciclo básico del localizado en la posición 17, el más alto de los observados, no fue estadísticamente distinto al 9. Los resultados estadísticos obtenidos fueron iguales al considerar el ciclo corregido por la frecuencia basal.

La media de duración del ciclo básico de los latidos originados en los marcapasos principales fue de 369.4 ± 29.7 mseg. (frecuencia cardíaca de 161 latidos minuto).

Perro 4

Se encontró un sólo marcapasos principal, el 15243, localizado en la posición 11 en la parte interna de la aurícula derecha (fig.12). No se observaron marcapasos subsidiarios.

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales. El T.N.R.S. máximo fue de 460 mseg, el mínimo fue de 290 mseg. La media del ciclo básico corregido y no corregido del marcapasos principal fueron de 349 ± 2.1 mseg. y 8.7 ± 2.1 mseg. respectivamente,

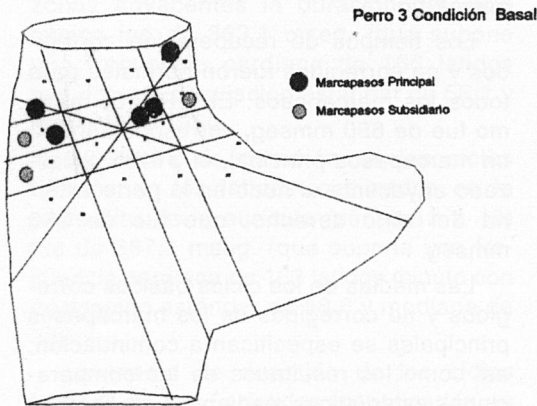


Fig. 11

primeros en la posición 7, y los demás en las 17, 9 y 13 representados en la figura 11. Se encontraron tres marcapasos subsidiarios que ocuparon las posiciones 11,9,y 10 (51234, 31524, 31542), en esta misma figura.

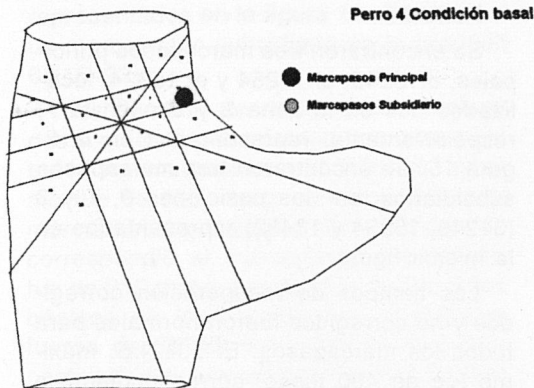


Fig. 12

que corresponden a una frecuencia cardíaca de 172 latidos minuto.

Perro 5.

Se encontraron siete marcapasos principales, el 21345, el 21354, el 21534, el 25134, el 31245, el 31425 y el 52134, localizados en las posiciones: (en el orden

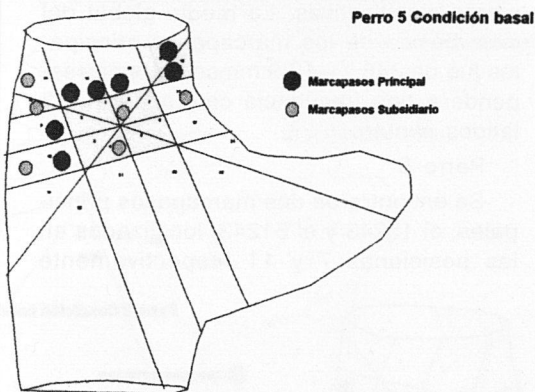


Fig. 13

descrito) dos en la 15, y los demás en la 16, 17, 9, 10 y 18, representados en la figura 13. Se observaron seis marcapasos subsidiarios, que por orden de aparición ocuparon las posiciones 13, 14, 8, 11, 4 y 10 (32154, 23154, 12534, 51234, 14325, 51342) en la misma figura.

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para

todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 550 mseg, correspondiente al marcapasos principal 31245. El mínimo correspondió a un marcapasos subsidiario, el 14325, fue de 250 mseg. Las medias de duración del ciclo básico corregido y no corregido de los marcapasos principales se especifican a continuación así como los resultados de las comparaciones estadísticas mediante el T de Student entre medias.

Considerando el ciclo básico se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el marcapasos de la posición 15 (21345) y el resto de marcapasos principales. También las hubo entre los colocados en las posiciones 9 y 18 con el 21354; sin diferencias entre el resto de marcapasos. La media global del ciclo básico de los marcapasos principales en este experimento fue de 411 ± 28.9 mseg. (frecuencia cardíaca de 146 latidos minuto).

Perro 6.

Se encontraron cuatro marcapasos principales, el 13245, el 13425, el 31245 y el 52143, localizados en las posiciones 2, 3, 9 y 18 respectivamente, representados

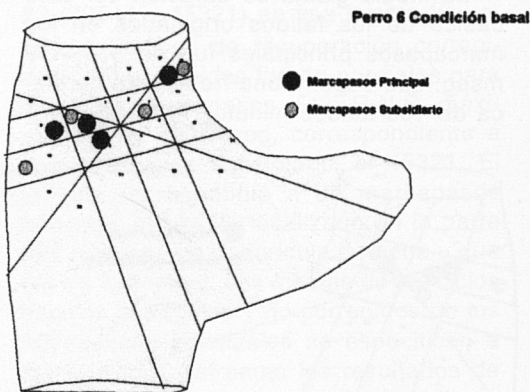


Fig. 14

en la figura 14. Se observaron cuatro marcapasos subsidiarios en las zonas 18, 2, 7 y 10 (52134, 13524, 15324 y 31425).

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 450 mseg, correspondiente al marcapasos principal 31245. El mínimo correspondió al marcapasos subsidiario 31425, localizado en la parte externa de la aurícula derecha y que fue de 240 mseg.

Las medias de los ciclos básicos corregidos y no corregidos de los marcapasos principales se especifican a continuación así como los resultados de las comparaciones estadísticas mediante T de Student entre medias. Considerando el ciclo básico se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el marcapasos de la posición 9 y el resto de los marcapasos principales encontrados. También entre el de la posición 2 y el 3. Sin diferencias significativas entre el resto.

Respecto al ciclo básico corregido por la frecuencia cardíaca basal se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el marcapasos de la posición 2 y el resto de marcapasos principales. También las hubo entre los colocados en las zonas 9 y 18, sin diferencias entre el resto de los marcapasos.

La media global de duración del ciclo básico de los latidos originados en los marcapasos principales fue de $374. \pm 19$ mseg. que supone una frecuencia cardíaca de 160 latidos minuto.

Perro 7.

Se encontraron tres marcapasos principales, el 13245, el 13254 y el 15324, localizados dos en la zona 2 y uno en la 7, respectivamente, representados en la figura 15. Se encontraron tres marcapasos subsidiarios, en las posiciones 9, 7 y 3 (31245, 15234 y 13452) representados en la misma figura.

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 400 mseg, correspondiente a un marcapasos principal, el 15324. El mínimo correspondió al marcapasos subsidiario 13452, fue de 180 mseg. Las medias de los ciclos básicos corregidos y no corregidos de los marcapasos principales se especifican a continuación, así como los resultados de las comparaciones estadísticas mediante T de Student entre sus medias. La duración media del ciclo básico corregido y no corregido de todos los marcapasos tuvo diferencias estadísticamente significativas. La media global del ciclo básico de los marcapasos principales fue de 346.7 ± 13.9 mmseg que corresponde a una frecuencia cardíaca de 173 latidos minuto.

Perro 8

Se encontraron dos marcapasos principales, el 15243 y el 51243, localizados en las posiciones 7 y 11 respectivamente

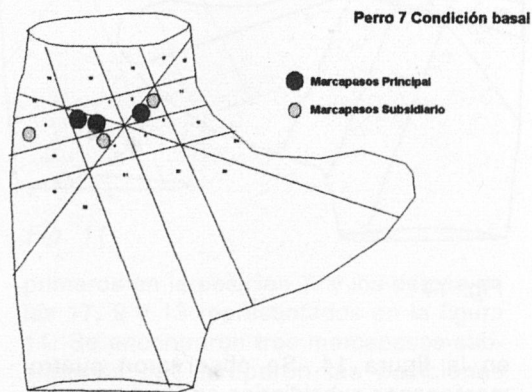


Fig. 15

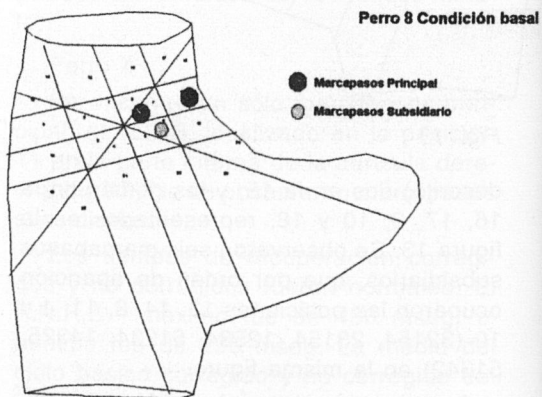


Fig. 16

representados en la figura 16. Se observó un marcapasos subsidiario en la posición 6 (15423).

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 425 mseg, correspondiente al marcapasos principal 51243. El mínimo correspondió al marcapasos subsidiario, fue de 210 mseg. Las medias de los ciclos básicos de los marcapasos principales fueron de 307.5 ± 4.6 y 327.5 ± 19.6 respectivamente, con un valor de $P < 0.01$, por tanto, con diferencias estadísticamente significativas en ambos. Los ciclos corregidos por la frecuencia cardíaca basal no fueron valorables.

La media global del ciclo básico de los marcapasos principales fue de 325.6 ± 19.6 mseg. que corresponde a frecuencias cardíacas de 184 latidos minuto.

Perro 9

Se encontró un marcapasos principal, el 21534, localizado en la posición 16 en

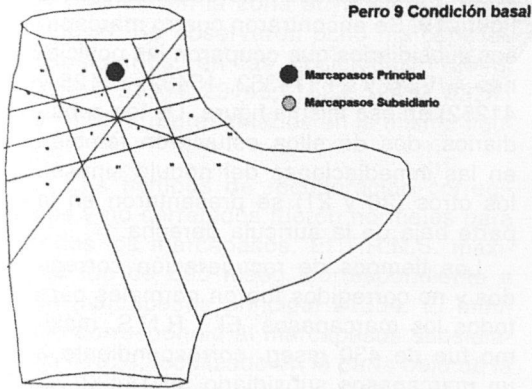


Fig. 17

la figura 17, representado en la parte alta de la aurícula derecha. No se observaron marcapasos subsidiarios. Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales. El T.R.N.S. máximo fue de 360 mseg. y el mínimo fue de 270 mseg. La media del ciclo básico del marcapasos principal fue de 288.6 ± 15.7 mseg (que

corresponde a una frecuencia cardíaca de 208 latidos minuto)

Perro 10.

Se encontraron cuatro marcapasos principales, el 25413, el 52413, el 54213 y el 54231, localizados en las posiciones 17, 18, y dos en la zona 24 respectivamente.

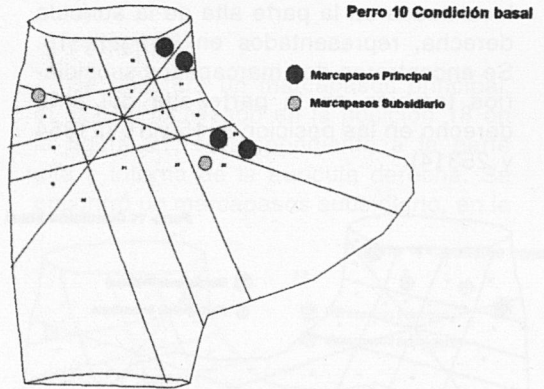


Fig. 17

Los dos primeros en la parte alta e interna de la aurícula y los dos últimos también en la parte interna con localización más baja en atrio, representados en la figura 17. Se encontraron dos marcapasos subsidiarios que ocuparon las posiciones 13 y 23 (32541 y 45321) en esa misma figura.

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 480 mseg, correspondiente a un marcapasos subsidiario, el 45321. El mínimo correspondió a un marcapasos principal, el 52413, localizado en la parte alta e interna de la aurícula derecha y que fue de 330 mseg. Las medias de los ciclos básicos corregidos y no corregidos de los marcapasos principales se especifican a continuación, así como los resultados de las comparaciones estadísticas mediante T de Student entre medias.

Considerando tanto el ciclo básico corregido como el no corregido se observaron diferencias estadísticamente significativas entre todos los marcapasos principales excepto los de las zonas 17 y 18.

La media global del ciclo básico de todos los marcapasos principales fue de 378.4 ± 36.4 mseg. que corresponde a una frecuencia cardíaca de 158 latidos minuto.

Perro 11.

Se encontraron dos marcapasos principales, el 25134 y el 32154, localizados en las posiciones 17 y 13 respectivamente, localizados en la parte alta de la aurícula derecha, representados en la figura 18. Se encontraron dos marcapasos subsidiarios también en la parte alta del atrio derecho en las posiciones 15 y 16 (21354 y 25314).

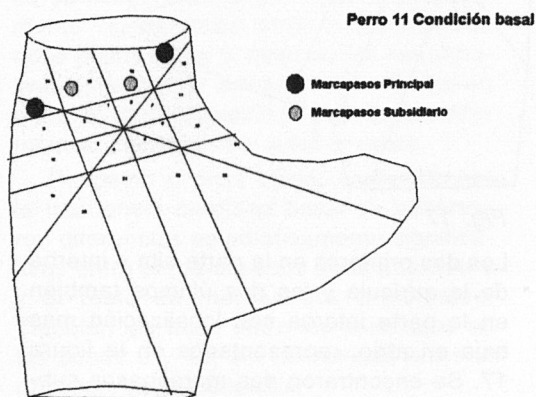


Fig. 18

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 430 mseg, correspondiente al marcapasos principal 25134. El mínimo correspondió al marcapasos subsidiario 25314 fue de 220 mseg.

Las medias del ciclo básico de los marcapasos principales fueron 336.5 ± 18.9 y 313.3 ± 23.3 . La comparación entre ellas tuvo diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.01$). La media del ciclo corregido fue de 9.3 ± 19.8 y -11.6 ± 23.3 mseg con diferencias también estadísticamente significativas ($P < 0.02$).

La media global del ciclo básico de los marcapasos principales en esta fase del experimento fue de 334.8 ± 20 mseg. que

corresponde a frecuencias cardíacas de 179 latidos minuto.

Perro 12

Se encontraron dos marcapasos principales, el 15243 y el 14523, localizados en las posiciones 7 y 5 respectivamente, en

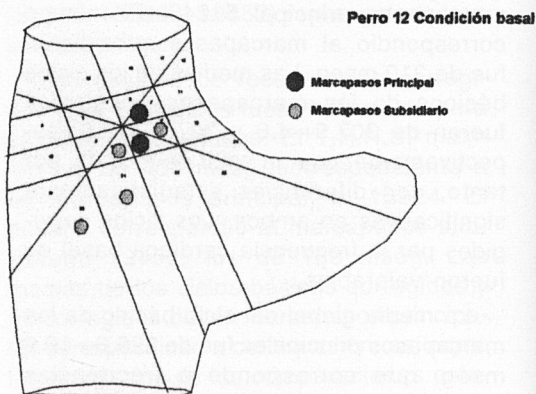


Fig. 19

las inmediaciones de la localización teórica del nódulo sinusal, representados en la figura 19. Se encontraron cuatro marcapasos subsidiarios que ocuparon las posiciones 4, 6, 20 y 21 (14352, 15432, 43125 y 41252) en esa misma figura. De los subsidiarios, dos de ellos estuvieron también en las inmediaciones del nódulo sinusal, los otros (20 y 21) se presentaron en la parte baja de la aurícula derecha.

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 430 mseg, correspondiente a un marcapasos subsidiario, el 15432, situado próximo al nodo. El mínimo correspondió a un marcapasos principal (15234) y fue de 250 mseg.

Las medias de los ciclos básicos no corregidos y corregidos de los marcapasos principales fueron de 340.81 ± 16.75 y 12.9 ± 16.8 para el de la posición 7 y de 338.33 ± 62.10 y 8.33 ± 62.10 para el de la posición 5, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Perro 13.

Se encontraron tres marcapasos principales, el 21354, 23154 y el 51432, localizados en las posiciones 15, 14 y 12 respectivamente, representados en la figura 20. Dos de ellos de situación alta en la aurícula derecha, hacia la vena cava superior. El otro en la parte interna, hacia

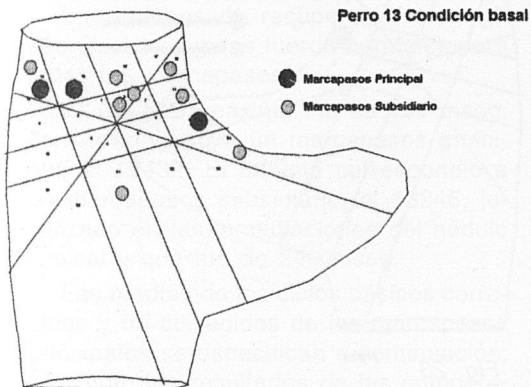


Fig. 20

la orejuela en la zona adyacente al nodo sinusal. Se observaron ocho marcapasos subsidiarios, en las posiciones (12543, 12534, 21534, 23145, 41523, 52432, 53241 y 54231), representados en la misma figura.

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 590 mseg, correspondiente a un marcapasos principal 21354. El mínimo correspondió al marcapasos subsidiario 41523, localizado en la parte baja de la aurícula derecha y fue de 410 mseg.

Las medias de duración de los ciclos básicos de los marcapasos principales fueron de 466 ± 69.49 y 461.77 ± 37.33 respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos. El de la posición 12, se observó en cinco ocasiones y su desviación estándar fue de 0, motivo por el que no se estudió desde el punto de vista estadístico. Los ciclos corregidos de los marcapasos 15 y 14 fue-

ron 42 ± 49.44 y 27.58 ± 28.9 respectivamente con un valor de P de 0.315 y por tanto, sin diferencias estadísticamente significativas.

La media global de los ciclos básicos de los marcapasos principales fue de 458.8 ± 40.2 mseg. (que corresponde a frecuencias cardíacas de 131 latidos minuto).

Perro 14.

Se encontró un marcapasos principal, el 52134, localizado en la posición 18 en la figura 21, correspondiente a la parte alta e interna de la aurícula derecha. Se encontró un marcapasos subsidiario, en la

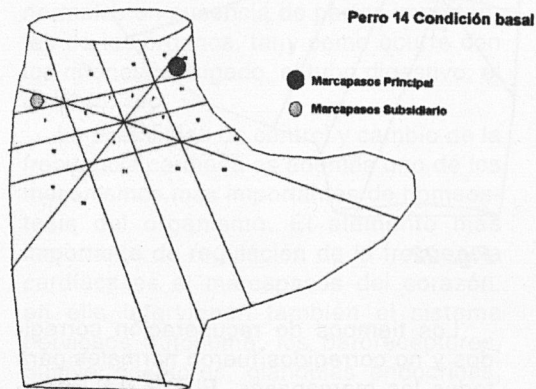


Fig. 21

posición 13 (32415), en la parte alta y externa del atrio derecho.

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales. El T.R.N.S. máximo fue de 490 mseg, correspondiente al marcapasos principal y el mínimo fue de 240 mseg. del subsidiario

La media del ciclo básico no corregido y corregido del marcapasos principal fue de 398.65 ± 25.03 mseg. y 8.181 ± 2.16 mseg. respectivamente, que corresponde a frecuencia cardíaca de 150.5 latidos minuto.

Perro 15.

Se encontraron tres marcapasos principales, el 14532, el 51243 y el 52143,

localizados en las posiciones 5, 11 y 18 respectivamente, representados en la figura 22, los dos últimos en la parte interna y alta de la aurícula derecha, el primero en las inmediaciones del nodo sinusal. Se observó un marcapasos subsidiario, que ocupó la posición 12 (51423), en esa misma figura.

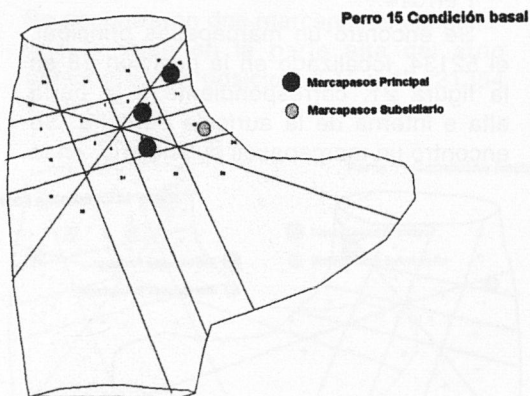


Fig. 22

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos. El T.R.N.S. máximo fue de 420 mseg, correspondiente a un marcapasos principal, el 14532. El mínimo correspondió a un marcapasos principal, el 52143, localizado en la parte alta del atrio, fue de 220 mseg.

Las medias de los ciclos básicos corregidos y no corregidos de los marcapasos principales se especifican a continuación, así como los resultados de las comparaciones estadísticas mediante T de Student entre sus medias.

Considerando el ciclo básico como el corregido todos los marcapasos tuvieron diferencias estadísticas altamente significantes entre sí.

La media global del ciclo básico de los marcapasos principales fue de 337.17 ± 28.66 mseg. que corresponde a una frecuencia cardíaca de 178 latidos minuto.

Perro 16.

Se encontró un marcapasos principal, el 51243, localizado en la posición 11 en la figura 23, en la parte alta e interna de la aurícula derecha. No se observó ningún marcapasos subsidiario.

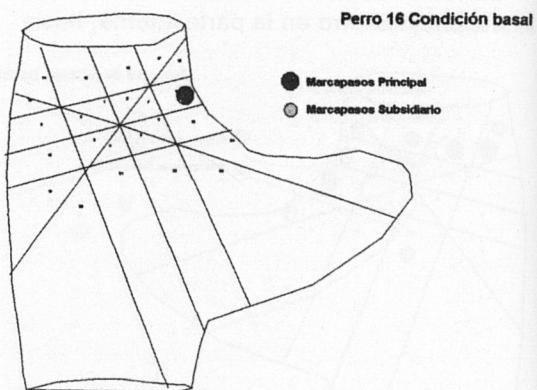


Fig. 23

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales.

El T.R.N.S. máximo fue de 320 mseg. y el mínimo de 240 mseg.

La media del ciclo básico corregido y no corregido del marcapasos principal fue de 281.41 ± 9.213 mseg. y 0.562 ± 10.79 mseg respectivamente (frecuencia cardíaca de 213 latidos minuto).

Perro 17.

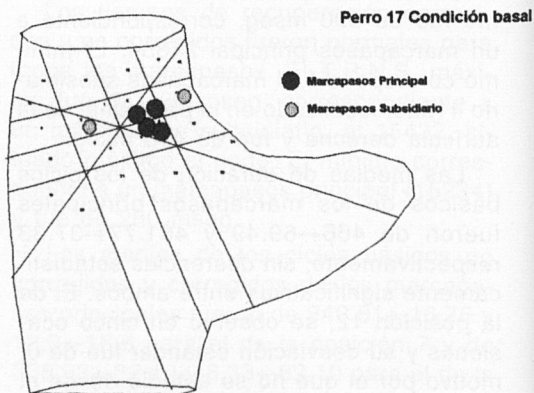


Fig. 24

Se encontraron cuatro marcapasos principales, el 15234, el 15324, el 15342 y el 15432, localizados en las posiciones dos en la 7 y los otros dos en la 6 respectivamente, situados en las inmediaciones del nódulo sinusal, representados en la figura 24. Se encontraron dos marcapasos subsidiarios que ocuparon las posiciones 2 y 11 (13245 y 51234) en esa misma figura.

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos fueron normales para todos los marcapasos.

El T.R.N.S. máximo fue de 490 mseg, correspondiente a un marcapasos principal, el 15432. El mínimo correspondió a un marcapasos subsidiario, el 13245, localizado en las inmediaciones del nódulo sinusal y que fue de 240 mseg.

Las medias de los ciclos básicos corregidos y no corregidos de los marcapasos principales se especifican a continuación, así como los resultados de las comparaciones estadísticas mediante T de Student entre medias.

Considerando el ciclo básico se observaron diferencias estadísticamente significativas entre todos los marcapasos encontrados, excepto entre el de la posición 15342 y el 15234.

La media global del ciclo básico de los marcapasos principales fue de 375.38+30.9 mseg. correspondiente a una frecuencia cardíaca de 160 latidos minuto.

Discusión

La contracción rítmica del corazón ha sido motivo de gran curiosidad a lo largo de la historia:

El mecanismo por el que se origina la contracción ha sido ampliamente debatido, sobre todo en estos últimos años, en los que el uso de técnicas electrofisiológicas especializadas para el registro de los potenciales de membrana, las técnicas computarizadas, el microscopio electrónico, etc...han ayudado a profundizar en el conocimiento de la estructura y fisiología

auriculares, obteniendo una información que durante mucho tiempo sólo se pudo obtener del nodo auriculoventricular y vías especializadas de conducción.

El concepto de marcapasos del corazón, el nódulo sinusal, como estructura única, con función similar a la de una "bujía", es a decir de James excesivamente simplista. Hay que tener en cuenta que a lo largo de la vida de una persona de 70 años, llegan a producirse entre 2500 y 3000 millones de latidos, el atribuir esta carga de trabajo a un N.S. único, va en contra de una de las características del organismo, la redundancia, que permite mantener funciones vitales totalmente normales en ausencia de partes importantes de los órganos, tal y como ocurre con los riñones, el hígado, el tubo digestivo, el cerebro, etc.

La posibilidad de control y cambio de la frecuencia cardíaca es además uno de los mecanismos más importantes de homeostasis del organismo. El elemento más importante de regulación de la frecuencia cardíaca es el marcapasos del corazón, en ella intervienen también el sistema nervioso autónomo, los baroreceptores, quimiorreceptores, glándulas endocrinas, cerebro, medula espinal y el mismo corazón, caracterizados todos ellos por su redundancia y multiplicidad. Teleológicamente parece lógico pensar en la convergencia de estos sistemas reguladores sobre otro sistema también redundante y no sobre uno puntual.

Desde principios de este siglo se han descrito áreas específicas, adyacentes al nódulo sinusal con actividad de marcapasos. Lewis en 1910, demostró en la inmensa mayoría de sus experimentos (pero no en la totalidad) una onda de negatividad inicial, expresión de actividad eléctrica auricular, en la parte más cefálica del nodo. En 1914 demostró que durante la estimulación vagal, el lugar de origen del latido cardíaco se desplazaba a otras localizaciones en la aurícula. Eyster y Meek, obtuvieron resultados similares tras

aplicación de frío o destrucción de partes del nodo.

Desde los trabajos de Boineau tiende a considerarse un complejo de marcapasos auriculares, que ocupa un área de diez a quince veces más extensa que la del nódulo sinusal, como un complejo mucho más elegante, con múltiples niveles de respuesta funcional, extenso y seguro, de regulación altamente compleja y poco conocida.

En la literatura se han propuesto explicaciones alternativas al sistema de marcapasos; como la existencia de un sistema de conducción complejo, con múltiples lugares de interrupción de un estímulo originado en un marcapasos único intramural. En contra de esta posibilidad está la delgadez de la pared atrial, y la necesidad de un sistema especializado de conducción y de múltiples tractos capaces de conducir el estímulo a una velocidad al menos de 3m/seg, si bien, experimentalmente la estimulación epicárdica o endocárdica próxima al nodo sinusal no reproduce los patrones de focos múltiples de activación antes descritos y debería buscarse además una explicación adicional a los cambios de la frecuencia de descarga en los distintos puntos de automatismo.

Datos generales

Se han descrito distintos modelos experimentales tanto en corazón íntegro en aurículas aisladas y células auriculares para la demostración de focos diferentes de automatismo.

Nuestro modelo experimental basado en la colocación de cinco pares de electrodos alrededor de la localización teórica del nódulo sinusal, nos permitió identificar en la mayoría de los perros estudiados más de un foco de automatismo estable.

El uso de registros bipolares separados por una distancia corta permite la obtención de electrogramas insensibles a potenciales generados a distancia y "ruidos eléctricos". Su principal ventaja es

que permite estudiar la actividad auricular por zonas evitando la contaminación por la ventricular.

La división de la aurícula en veinticuatro zonas diferentes según el código numérico (fig 5) nos permitió la localización aproximada del lugar de origen del estímulo en cada latido. El área de las zonas era menor cuanto más cerca estaban del nódulo sinusal y por tanto mayor poder de discriminación del método. A más distancia del primer par de electrodos (colocado sobre el nódulo sinusal) mayor era el tamaño de las áreas y menor el poder de discriminación.

La posibilidad de pequeños cambios en la posición de los electrodos de uno a otro perro pudo inducir a cambios en el tamaño y la disposición de las zonas. Ello limita el análisis global de los resultados atendiendo únicamente a una determinada zona. De ahí que el análisis de los datos generales se haya realizado considerando cuatro áreas principales: inmediaciones del nódulo sinusal, zonas adyacentes, parte alta y baja de la aurícula. (fig 6). Al aumentar el tamaño de las áreas, los resultados globales pueden ser analizados con mayor seguridad.

Al no modificar nunca la posición de los electrodos dentro de un mismo experimento el análisis individual por zonas considerando cada perro por separado sí tiene validez.

La estimulación a frecuencias superiores a la sinusal se conduce en un sentido retrógrado hacia toda la aurícula despolarizando las células del marcapasos, lo que causa supresión del automatismo o inhibición post-estimulatória. A frecuencias de estimulación más altas mayor es el número de despolarizaciones retrógradas de los marcapasos hasta el momento en el que la frecuencia de estimulación es tan alta que ya no se produce despolarización retrógrada 1:1; así, a frecuencias de estimulación altas se produce un bloqueo de entrada significativo y disminuye el grado de supresión de los marcapasos. Se sabe

que durante la estimulación auricular artificial se producen frentes de onda irregulares, con una propagación irregular de los estímulos pero que se mantienen constantes si se estimula de siempre en el mismo lugar a similar intensidad.

La existencia de múltiples focos de automatismo auricular, con distinta duración de ciclo básico, hace suponer que el grado de supresión de cada uno de estos marcapasos fue distinto a las distintas frecuencias de estimulación.

Ello explica la aparición en los primeros latidos registrados postestimulación de una mayor variabilidad en la duración del ciclo básico, y la aparición con mayor frecuencia de focos distintos de automatismo. A partir del primer minuto postestimulación se observa una clara tendencia a la estabilización tanto en la duración del ciclo básico como en el predominio de un sólo foco de descarga. Estos resultados son concordantes con los encontrados por otros autores.

En los 17 perros estudiados, observamos un número variable de marcapasos principales (fig. 9 a 24). En cuatro perros se detectó un sólo marcapasos principal, otros cuatro dos focos de automatismo, con tres hubieron tres perros, otros tres con cuatro marcapasos, dos con cinco y un perro con siete.

Atendiendo al código numérico, se encontraron un total de cincuenta y un marcapasos diferentes.

Dadas las características del método, con registro exclusivamente en el epicardio de la aurícula derecha y utilizando únicamente cinco pares de electrodos, no podemos establecer de forma exacta su localización, pero sí atribuir una zona probable de origen del estímulo.

Al acomodar en el diseño tridimensional del atrio los códigos numéricos obtenidos, se observa que en todos los perros los marcapasos estaban en las inmediaciones, zonas adyacentes al nodo sinusal o parte alta del atrio derecho. Sólo en el

perro número 10 se encontraron dos marcapasos principales en las zonas consideradas bajas de la aurícula.

Se observaron un total de cuarenta y cinco marcapasos subsidiarios, en número variable entre ninguno y ocho (fig. 9 a 24).

Al considerar el número total de marcapasos principales y subsidiarios encontrados en condiciones basales la inmensa mayoría (96.5%) se encontraban en las inmediaciones del nodo o parte alta de la aurícula y sólo un 3.6% (en su mayoría subsidiarios) en las zonas consideradas bajas del atrio (fig 7).

Al estudiar en cada perro los ciclos básicos de los marcapasos principales y compararlos entre sí, el número total de marcapasos con diferencias estadísticamente significativas respecto a su duración fue de 39 (78% del total) y de 37 (74% del total) según la duración del ciclo corregido por la frecuencia cardíaca basal. Es decir, que aproximadamente el 75% de los marcapasos principales observados se diferencian no sólo en su localización sino también en la duración de sus ciclos básicos y tienen por tanto propiedades electrofisiológicas diferentes.

La evidencia de la existencia de lugares separados de activación, estables, con diferente rango de actividad demuestra la existencia de focos múltiples de activación en la aurícula derecha del perro, en un número que aparentemente es variable, en cada animal.

Estos datos son concordantes con los obtenidos por otros autores, que en inicialmente propusieron tres áreas separadas de marcapasos en la aurícula derecha y más tarde, los mismos autores demostraban un área mucho más difusa, en la que aparecían un número variable de marcapasos. Estos mismos autores, han observado también la posibilidad de que la génesis del latido cardíaco se produzca simultáneamente en dos o más localizaciones y sea su suma la responsable. Para que esto sea así dos marcapasos separa-

dos espacialmente deberían tener frecuencias de descarga idénticas. Nosotros por las características del método (limitados fundamentalmente por el número de electrodos de registro) no podemos aportar datos en este sentido.

El cambio de localización y de frecuencia de descarga detectada en los experimentos puede explicarse mediante un mecanismo único, la aparición de otro marcapasos.

Se ha propuesto que los marcapasos de localización más alta en la aurícula tendrían una menor duración de ciclo básico, los mismos autores proponen poco después, que no tiene por que existir una relación directa, sino que existen focos distintos con distintas frecuencias de descarga.

Según nuestros resultados, en condiciones basales, los marcapasos localizados en las inmediaciones y zonas adyacentes al nodo sinusal (zonas 1 a 12) tuvieron una media de duración de ciclo básico sin diferencias estadísticamente significativas con la media del registrado en la parte alta de la aurícula (zonas 13 a 18).

Si se encontraron diferencias en la comparación de la duración del ciclo básico de estas dos zonas consideradas individualmente respecto a las más bajas de la aurícula en las que era más prolongado (362 mseg. en las zonas 1-12, 367 mseg. en las zonas 13 a 18 y de 399 mseg. en los situados en la parte baja).

En nuestro experimento no puede definirse con exactitud la situación del foco de automatismo (sino su localización aproximada) y el análisis desde el punto de vista histoquímico de las posibles zonas responsables (con el fin de determinar si existen islotes de células específicas, distribuidas en las aurículas, y sus características que las hicieran responsables de la existencia de los múltiples focos de marcapasos) escapa a la intención del presente estudio.

En la literatura los intentos de establecer correlaciones entre funcionalismo e histología son escasos. Se ha propuesto que el sistema de marcapasos atriales represente el remanente del "primordium" con persistencia de ciertas áreas especializadas a lo largo de las posiciones relativas del sulcus terminalis, sin embargo no existen actualmente evidencias morfológicas que permitan diferenciar una población de células capaz de generar estímulos de las células atriales adyacentes, no es posible diferenciar un verdadero marcapasos desde el punto de vista electrofisiológico utilizando únicamente métodos anatómicos.

El origen embriológico preciso de las células que constituyen el teórico nodo sinusal único definitivo no es conocido y no se describen otros acúmulos celulares en atrio derecho o en otras localizaciones que pudieran corresponder a células de marcapasos.

En 1978 Patterson y cols. Describieron una especialización y diferenciación química de células neuronales obtenidas de ganglios simpáticos crecidos en medio de cultivo con células musculares, ellos demostraron que en las células del corazón las neuronas se pueden diferenciar como células secretoras de neurotransmisores adrenérgicas o colinérgicas.

Conclusiones

En el corazón del perro existe un número variable de marcapasos principales y subsidiarios que constituye un Sistema de Marcapasos Auriculares.

La localización de estos marcapasos es variable en cada perro. Se sitúan preferentemente en las inmediaciones del nódulo sinusal, zonas adyacentes o parte alta de la aurícula derecha.

Los marcapasos se diferencian no sólo en su localización, sino también en sus características electrofisiológicas (duración del ciclo básico y por tanto frecuencia de descarga).

Los tiempos de recuperación corregidos y no corregidos se mantienen dentro de límites normales, independientemente de la sobreestimulación.

Los marcapasos de localización baja en la aurícula tienen una menor frecuencia de descarga y aparecen con menor frecuencia que en el resto de zonas de la aurícula.

6. No hemos encontrado parámetros que permitan una jerarquización entre los diferentes focos de automatismo.

Implicaciones

-A nivel teórico la existencia de un sistema complejo de marcapasos auriculares constituye un mecanismo más seguro, eficaz y adaptable de génesis y regulación de los estímulos del corazón que un nódulo sinusal único

-Los conceptos de ritmo sinusal, las diferentes disritmias sinusales y sobre todo

Bibliografía

Keith A, Flack M. The Form And Nature Of The Muscular Connections Between The Primary Divisions Of The Vertebrate Heart. *J Anat Physiol* 1907;41:172

Lewis T, Oppenheimer B S, Oppenheimer A. The site of origin of the mammalian heartbeat; the pacemaker in the dog. *Heart* 1910;2:147-196.

Lewis T, Meakins J, Wite P D.X. The Excitatory Process In The Dogs Heart. Part I. The Auricles. *Phil Tran Roy Soc Lond.* 1914;205:375.

Eyster J A E, Meek W J. The Origin And Conduction Of The Heart Beat. *Physiol Rev* 1921;1:143.

Eyster J A E, Meek W J. Experiments on the origin and propagation of the impulse in the heart. *Heart* 1914;5:137-140.

Eyster J A E, Meek W J. Experiments on the origin and propagation of the impulse in the heart. *Heart* 1914;5:119-135.

Brooks Ch, Hsinhsiang Lu: Origin of the heart beat. The sinoatrial Pacemaker of the heart. (Ed) Springfield. Ill. Charles Thomas Publisher. 1972. pp 39.

el de la disfunción sinusal deben ser reevaluados, puesto que se refieren a la función normal o anormal de un nódulo único y no a la totalidad del sistema de marcapasos auriculares.

-Las diferentes intervenciones farmacológicas pueden actuar sobre los componentes del sistema siendo la respuesta variable en cada uno, probablemente en función de las características histoquímicas de estos en función del tipo, número y densidad de receptores y terminaciones nerviosas.

-Las características histoquímicas que caracterizan a los componentes individuales del sistema atendiendo al número y densidad de receptores así como los neurotransmisores que intervienen en su función están fuera de las pretensiones del presente estudio (que atiende al análisis electrofisiológico) y debe ser objeto de otras investigaciones.

James T N. Anatomy of the sinus node, AV node, and cordis of the beef heart. *Anat Rec* 1965;153:361-401.

James T N. The Sinus Node. *Am J Cardiol* 1977;40:965-986.

James T N. Anatomy of the conduction system of the heart. In Hurst J W (de). *The Heart*. 6th ed. New York, McGrawHill Book Co. 1982.

Loeb J M, Moran J M. Autonomic interactions among subsidiary atrial foci. *Am J Cardiol* 1981;48:690.

Randall W C, Talano J, Kaye M, et al. Cardiac pacemakers in absence of the SA node: Responses to exercise and autonomic blockade. *Am J Physiol* 1978;234:H471.

Randall W C, Loeb J M, Jones S B, et al. Neural Mechanisms in the regulation of atrial pacemaker function. In Little R C. *Physiology of atrial pacemakers and conductive tissues*. Mount Kisko, New York. Futura publishing. 1980. pp 113-139

Randall W C, Talano J, Kaye M P, et al. Cardiac Pacemakers In Absence Of The Sa Node: Responses To Exercise And Autonomic Blockade.

- ge. Amer J Physiol 1978;234:H465-H470.
- Randall W C, Wehrmacher W H, Jones S B. Hierarchy of supraventricular pacemaker. J Thorac Cardiovasc Surg. 1981;82:797-800.
- Jones S B, Euler D E, Hardie E et al. Comparison of SA nodal and subsidiary atrial pacemaker function and location in the dog. Am J Physiol 1978;234:H471.
- Jones S B, Euler D E, Randall W C, et al. Atrial ectipoc foci in the canine heart: Hierarchy of pacemaker automaticity. Am J Phisiol 1980;238 (suppl 7):H788-H793.
- Llacer Escorihuela A, Cosín Aguilar J, García Civera R, Mainar Tello V. Fisiopatología de la conducción y el automatismo auricular. En Cabades A, Cosín J, García Civera, ed. Automatismo y conducción cardíacas. Valencia, Institución Alfonso el Magnánimo. 1984;237.
- Rozansky G J, Lipsius, Randall W. Functional characteristics of sinoatrial and subsidiari pacemakers activity in the right atrium. Circulation 1983;67 (supl 6):H1378-1387.
- Rozansky G J, Lipsius S L. Electrophysiology of functional subsidiary pacemakers in canine right atrium. Am J Physiol 1985;249:H594.
- Rozanzky G J. Atrial ectopic pacemaker escape mediated by phasic vagal nerve activity. Am J Physiol 1991;260:H507.
- Sealy W C, Seaber A V. Cardiac rhythm following exclusion of sinoatrial node and most of the right atrium from the remainder of the heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1979;77:436-447.
- Sealy W C, Seaber A V. Surgical insolation of the atrial septum from the atria. Identification of an atrial septal pacemaker. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80:742-749.
- Sealy W, Bache R J, Seaber A V, Bhattacharga S K. The atrial Pacemaking Size After Surgical Exclusion Of The Sinoatrial Node. J Thorac Cardiovasc Surg 1973;65:841-850.
- Albanoni P, Malcarne C, Pedroni P, et al. Electrophysiology of normal sinus node with and without autonomic blockade. Circulation 1982;65:1236-1242.
- Benditt D G, Gornick C C, Dumbar D, et al. Indications for electrophysiologic testing in the diagnosis and assessment of sinus node dysfunction. Circulation 1987;75 (supp III):93-99.
- Benditt D G, Sakaguchi S, Goldstein M A, et al. Sinus node disfunction: Pathophysiology, clinical features, evaluation and treatment. In Cardiac Electrophysiology. From cell to bedsi-
- de. Zipes D P, Jalife J: W. B. Saunders CO. Second edition. Philadelphia 1995.
- Breithardt G, Seipel L, Gramsch H, et al. The clinical significance of sinus node recovery time for evaluation of sinus node function. Z Cardiol 1978;67:443-451.
- Breithardt G, Seipel L, Loogen F. Sinus node recovery time and calculated sinoatrial conduction time in normal subjects and patients with sinus node dysfunction. Circulation 1977;56:43-50.
- Cain M E. Electrophysiologic assessment of sinus node dysfunction. Discussion. Circulation 1987;75 (Suppl III):100-102.
- Chadda K D, Bonka V S, Bodenheimer M M et al. Corrected sinus node recovery time. Circulation 1975;51:797-801.
- Desai J, Scheinman M M, strauss H C, et al. Electrophysiological effects of combined autonomic blkcade in patients with sinus node disease. Circulation 1981;63:953.
- Dreifus L S, Fisch C, Griffin J C, et al. Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. A report of de ACC/AHA Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. Circulation 1991;84:455-467.
- Ferrer M I: The sick sinus syndrome in atrial disease. JAMA 1968;206:645.
- Jordan J L, Yamaguchi I, Mandel W J. Function and dysfunction of the sinus node: Clinical ssudies in the evaluation of sinus node function. In The Sinus Node. Structure Function and clinical relevance. FIM Bonke. De Martinus Nijhoff, The Hague 1978. Pp 3.
- Jordan J L, Yamaguchi I, Mandel W J. Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. Circulation 1978;57:217-223.
- Jordan J L, Yamaguchi I, Mandel W J. Studies on the mechanism sinus node dysfunction. Circulation 1987;75(supl III):iii 12.
- Jordan J L, Yamaguchi I, Mandel W J, Mccullen A E. Comparative effects of overdrive on sinus and subsidiary pacemaker function. Am Heart J 1977;3:367-374.
- karagueuzian H S, Jordan J L, Suhi K et al. Appropriate diagnostic studies for sinus node dysfunction. PACE 1985;8:242-254.
- Kerr C R, Grant A O, Wenger P L, Strauss H C: Sinus Node dysfunction. In Zipes D P, de: Cardiology Clinics: Arritmias II vol I No 2. Philadelphia 1983 W B saunders Co.pp 187-207.
- Kerr Ch R, Grant A D, Wenger T L, Strauss R.

- Disfuncion del nodo sinusal. *Clin Cardiol N Am*. 1983;2:201-223.
- Kinrkorian G, Touboul P, Atallah G, et al. Premature atrial stimulation during regular atrial pacing: a new approach to the study of the sinus node. *Am J Cardiol* 1984;54:109-114.
- Kulbertus H E, Delenvalrutten F, Mary L, Casters L. Sinus node recovery time in the elderly. *Brit heart J*. 1975;37:420-425.
- Mandel W J, Hayakawa H, Danzig R, Marcus H S: Evaluation of sinoatrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation* 1971;44:59.
- Mandel W J, Lacks M M, Obayashi K. Sinus node evaluation in patients with and without sinus node disease. *Arch Intern Med* 1975;135:388-394.
- Mandel W J, Hayakawa H, Allen H N, et al. Assessment of sinus node function in patients with the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972;46:761-769.
- Mandel W, Hayakawa H, Danzig R, Marcus H S. evaluation of sinoatrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation* 1971;44:59-66.
- Narula O S, Samet P, Xavier R. Significance of the sinus node recovery time. *Circulation* 1972;45:140-158.
- Narula O S, Vasquez M, Shantha N, et al. Effect of propranolol on normal and abnormal sinus node function. In Bonke FIM De The sinus node, structure function, and clinical relevance. The Hage. Martinus Nijhoff 1978. pp 112-128.
- Okimoto T, Ueda K, Kamata C, et al. Sinus node recovery time and abnormal postpacing phase in the aged patients with sick sinus syndrom. *Jpn Heart J*. 1976;17:290-301.
- Pop T, Fleischmann D. Measurement of sinus node recovery time after atrial pacing. In Bonke F (de): The sinus node. Structure, Function and clinical relevance. The Hage, Martinus Nijhoff, 1978. P 23.
- Reiffel J A, Ferrick K, Bigger J T Jr. Sinus node dysfunction: Diagnostic and therapeutic pacing. *Intelligence Reports in cardiac Pacin and Electrophysiology*. 1983;1:16.
- Reiffel J A, Ferrick K, Zimmerman J et al. Electrophysiologic studies of the sinus node and atria. *Cardiovasc Clin* 1985;16:37-59.
- Reiffel J A, Gang E, Bigger J T, et al. Sinus node recovery time related to paced cycle length in normals and patients with sinoatrial dysfunction. *Am Heart J* 104:746-752,1982.
- Reiffel J A. Evaluación electrofisiológica del nódulo sinusal. *Clin Cardiol N Am* 1986;3:597-620.
- Reiffel J A. Principles and applications of electrophysiological testing of sinus node function. *Cardiovasc Med* 1979;4:97-111.
- Rosen K M, Loeb H S, Sinmo M Z, et al. Cardiac conduction time in patients with symptomatic sinus node disease. *Circulation*. 1971;43:836-844.
- Scheinman M M, Strauss H C, Abbot J A. Electrophysiologic testing for patients with sinus node dysfunction. *J Electrocardiol*. 1979;12:211-216.
- Schneider J R, Tobler H G, Alyono D, et al. Sinus node function in the denervated. *Circulation* 1984;70:11218.
- Strauss H C, Grand A O, Scheinman M M, Wallace A G. The use of cardiac stimulation techniques to evaluate sinus node dysfunction. In Little R C. Physiology of atrial pacemakers and conductive tissues. De. Mount Kisco, New York. Futura Publishing Co. 1980. pp 339.
- Strauss H C. Electrophysiologic effects of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. Durham North Carolina. Departments of Medicine and Physiology and Pharmacology of Duke University Medical Center. 1976. Pp 452-459.
- Sun R, Chen X, Wand F, et al. Value and limitations of sinus node function test by atrial pacing in sick sinus syndrome diagnosis. *Chin Med J* 97: 143-146, 1984.
- Szatmary L J. Autonomic Blockade and sick sinus syndrome. New concept in the interpretation of electrophysiological and holter data. *Eur Heart J* 1984;5:637-648.
- Tonki A M, Heddle W F. Electrophysiological testing of sinus node function. *Pace* 1984;7:735-748.
- Bethge C, Gebhardtseehausen U, Mullges W. The human sinus nodal electrogram: Techniques and clinical results of intraatrial recordings in patients with and without sick sinus syndrome. *Am Heart J* 1986;112:1074-1082.
- Gomes J A, Hariman R I, Chowdry I A. New application of direct sinus node recordings in man: Assessment of sinus node recovery time. *Circulation* 1984;70:663-671.
- Gomes J A, Kang P S, Elsharif N. The sinus node electrogram in patients with and without sick sinus syndrome: Techniques and correlation between directly measured and indirectly estimated sinoatrial conduction time. *Circulation* 1982;66:864-867.
- Gomes J A, Winters S L. The Origins Of The Sinus Node Pacemaker Complex In Man:

- Demonstration Of Dominant And Subsidiary Foci. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:45-52.
- Juliard A, Guillemin F, Chuong H V, et al. Sinus node electrogram recording in 59 patients. Comparison with stimulation. *Br Heart J* 1983;50:75-84.
- Rakovec P, Jakopin J, Rode P, et al. Clinical comparison of indirectly and directly determined sinoatrial conduction time. *Am Heart J* 1981;102:292-295.
- Thery C, Gosselin B, Lekieffre J, et al. Pathology of sinoatrial node. Correlations with electrocardiographic findings in 111 patients: *Am Heart J* 1977;93:735.
- Bharati S, Nordemberg A, Bauerfiend R, et al. The anatomic substrate for the sick sinus syndrome in adolescence. *Am J Cardiol* 1980;46:163.
- Demoulin J C, Kulbertus H E. Histopathological correlates of sinoatrial disease. *Br Heart J* 1978;40:1384.
- Boineau J P, Schuessler R B, Mooney Ch R, et al. Multicentric Origin Of The Atrial Despolarization Wave. The Pacemaker Complex. Relation To Dynamics Of Atrial Conduction, Pwave Changes And Heart Rate Control. *Circulation* 1978;58:1036.
- Boineau J P, Schuessler R B, Roeske W R, et al. The quantitative relation between sites of atrial impulse origin and cycle length. *Am Physiol* 1983;245:H781-H789.
- Boineau J P, Schuessler R B, Hackel D B, et al. Widespread distribution and rate differentiation of the atrial pacemaker complex. *Am Physiol* 1980;239:H406-H415.
- Boineau J P, Schuessler R B, Miller C B, et al. Activation sequence and potential distribution maps demonstrating multicentric atrial impulse origin in dogs. *Circ Res* 1984;54:332.
- Boineau J P, Schuessler R B, Canavan T E, et al. Demonstration of a widely distribution atrial pacemaker complex in the human heart. *Circulation* 1988;77:1221.
- Boineau J P, Schuessler R B, et al. Effect of neurotransmitters on the activation sequence of the isolated atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1990;258/627. H1632-H1641.
- Boineau J P, Schuessler R B, Cain M E, Corr P B, Cox J L. Activation mapping during normal atrial rhythms and atrial flutter. In Zipes D P, Jalife J. *Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside*. WB Saunders Company. Philadelphia. 1990.
- Boineau J P, Schuessler R B, et al. Relative densities of muscarinic cholinergic and adrenergic receptors in the canine sinoatrial node and the relation to sites of pacemakers activity *Circ Res* 1995;77:957-963.
- Boineau J P, Schuessler R B, et al. Origin of the sinus impulse. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:263-274.
- Boineau J P, Schuessler R B, et al. Primary negativity does not predict dominant pacemaker location. Implications for sinoatrial conduction. *Am J Physiol* 1995;269:3H887-H887.
- Boineau J P, Schuessler R B, Roeske W R, et al. Autonomic organization of the atrial pacemaker complex. In Zipes D P, Jalife J *De Cardiac Electrophysiology and arrhythmias*. Orlando. FL Grune&Stratton 1985 pp 151-158.
- Boineau J P, Schuessler R B, Hackeld B, Wylds A C, et al. Multicentric Distribution And Rate Differentiation Of The Atrial Pacemaker System. Pacemaker Complex. In Little R C Ed. *Physiology Of Atrial Pacemaker And Conductive tissues*. Mtkisko 1980. Futura Publishing Co Inc. Pg 221-260.
- Boineau J P, Schuessler R B, Bromberg B I, et al. Normal and abnormal activation of the atrium in Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside. Zipes D P, Jalife J. W.B. Saunders CO. Second edition. Philadelphia 1995.
- Boineau J P, Schuessler R B, Wylds A C, et al. Effect of canine cardiac nerves on heart rate rhythm and pacemaker location. *Am J Physiol* 1986;250:H630-H644.
- Boineau J P, Schuessler R B, Canavan T E, et al. Baroreflex modulation of heart rate and initiation of atrial in the dog. *Am J Physiol* 1988;255.H504-H513.
- Schuessler R B, Kawamoto T, Hand D E, et al. Simultaneous epicardial and endocardial activation sequence mapping in the isolated canine right atrium. *Circulation* 1993;88:250.
- Schuessler R B, Rosenschtraukh Lv, Boineau J P. Spontaneous tachyarrhythmias following cholinergic suppression in the isolated perfused canine right atrium. *Circ res* 1991;69:1075.
- Bromberg B, Hand D, Schuessler R, Boineau J P. Extracellular electrograms do not reflect the functional heterogeneity of the canine sinus node. *PACE* 1993;16 part II:863.
- Cox JL, Boineau J P, Schuessler R B, et al. Lessons learned from comparing mapping of the atrium: Surgery of atrial fibrillation and atrial flutter. *J Electrocardiol* 1994; 26: suppl 210-219.
- James T N, Chery L, Fine G, Morales A R. Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog. *Circulation* 1966;34:139-163.

Archibald J. Traumatología canina. Ed Zaragoza. Acribia. 1976.

Kirk R W, Bistner B J. Handbook of veterinary procedures and emergency treatment. 4th ed Saunders Co. 1985.

Gupta P K, Lichstein F, Chadda K D, et al. Appraisal of sinus node recovery time in patients with sick sinus syndrome. Am J Cardiol 1974;34:265-270.

Lavelee M, Dechamplain J, Nadeau R A. Muscarinic inhibition of endogenous myocardial liberation on the dog. Can J Physiol Pharmacol 1978;56:642-649.

Reiffel J A, Bigger J T jr, Giardina E G V. Paradoxical prolongation of sinus node recovery time after atropine in sick sinus syndrome. Am J Cardiol 1975;36:98.

Luderitz B, Steinbeck G, D'alnoncourt C N, Rosenberg W. Relevance of diagnostic atrial stimulation for pacemaker treatment in sinoatrial disease. In the Sinus Node, Structure, Function and Clinical Relevance. FIM Bonke. Ed Martinus Nijhoff. The Hague 1978. Pp 77.

Seides S F, Josephson M E, Batsford W P. The electrophysiology of propranolol in man. Am Heart J. 1974;88:733.

Kerr C R. Effect of pacing cycle length and autonomic blockade on sinus node refractoriness. Am J Cardiol 1988;62:1192-1196.

Yee R, Strauss H C: electrophysiologic Mechanism: Sinus node dysfunction. Circulation 1987;75(Suppl III);III1211118.

Anderson R H, Yen H S, Becker A E, Gosling J A. The developement of the sinoatrial node. In The sinus node. Ed By FIM Bonke Martinus NijHoff 1978;166:182.

Spach M. Normal and abnormal propagation in atrial muscle. In Touboul P, Waldo A L (eds):Atrial Arrhythmias: Current Concepts and Manegement. St Louis, Mosby Year book. 1990, P 53.

Gessner I H. Embryology of the atria and atrial pacemaker cells. Little R C ed. Physiology of atrial pacemakers and conductive tissues. Mt Kisko. N York. Futura Publishing 1980. pp 55-56.

Van Mierop L H S, Gessner I H. The morphologic depeloment of the sinoatrial node in the mouse. Ame J Cardiol 1970;25;204-212.

Patterson P H, Potter DD, Furshpan E J. The chemical differentiation of nerve cells. Sci Am 1978;239:50-59.