

El tejido auricular especializado de conducción: Su importancia en la fisiología y la farmacoterapia antiarrítmica

GUSTAVO PASTELIN*,
BALTASAR CUEVAS,
JOSE LUIS ALVARADO y
RAFAEL MENDEZ*

Se analizan aspectos acerca de la existencia y la importancia fisiológica y fisiopatológica del tejido auricular especializado de conducción. Se creó un modelo matemático y varios biológicos experimentales, que permiten la simulación de la sístole eléctrica auricular en una computadora. En perros anestesiados se mostró que, en el flutter auricular la reentrada de impulsos tiene lugar por los circuitos que forman los haces internodales. Al inactivarse por completo el miocardio auricular ordinario, mediante adecuadas concentraciones plasmáticas de potasio, la onda de flutter continúa registrándose en el tejido auricular especializado de conducción. La sección quirúrgica de los haces internodales suprime el flutter auricular, hallazgo que ha aportado un novedoso tratamiento quirúrgico en ciertos casos de flutter auricular en el hombre. Otra observación consiste en que el tejido auricular especializado de conducción, en comparación con el miocardio auricular ordinario, ofrece una diferente sensibilidad a los efectos farmacológicos de la ouabaina y de algunos agentes antiarrítmicos. Se concluye que el tejido auricular especializado de conducción participa decididamente en la fisiología y en la fisiopatología de las aurículas y que el conocimiento de su sensibilidad a la acción farmacológica puede ser determinante para explicar la génesis de arritmias auriculares y la eficacia con la que diversos agentes actúan en el flutter y la fibrilación auriculares.

CLAVES: Electrofisiología, farmacología, terapia antiarrítmica, modelos matemáticos.

Recibido: 2 de diciembre de 1983
Aceptado: 11 de junio de 1984.

Trabajo de ingreso del doctor Pastelin, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 17 de agosto de 1983.

* Académico numerario.

Todos los autores. Departamento de Farmacología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

En años recientes ha venido atrayendo nuestra atención una forma de diferenciación tisular en las aurículas de los mamíferos: el tejido especializado de conducción como una variante celular del miocardio auricular ordinario. Los investigadores norteamericanos John Eyster y Walter Meek publicaron entre 1913 y 1921, una serie de trabajos relacionados con la existencia del tejido auricular especializado de conducción.¹⁻³ Eyster y Meek, sostuvieron el concepto de que la onda de activación auricular, iniciada en el nodo sinusal, se propaga a mayor velocidad a lo largo de una vía especializada de conducción y llega al nodo auriculoventricular con bastante anticipación con respecto a regiones auriculares menos distantes

del nodo sinusal. En oposición a este concepto, se manifestó el eminente fisiólogo inglés Sir Thomas Lewis, en su libro titulado *The mechanism and Graphic Registration of the Heart Beat*,⁴ cuya primera edición apareció en 1920, y en ella expresa: "No puedo aceptar las observaciones de Eyster y Meek con las que se pretende demostrar que existe una vía especial rápida de conducción del nodo sinusal al nodo auriculoventricular". En el mismo libro, Lewis describe la propagación de impulsos desde el nodo sinusal al nodo auriculoventricular de la siguiente manera: "La expansión de la onda de propagación por las aurículas se asemeja a la del líquido que cae sobre una superficie plana; sus orillas avanzan ensanchando sus frentes de onda hasta llegar a los confines del tejido. La onda iniciada en el nodo senoauricular, alcanza al nodo auriculoventricular por propagación en el músculo ordinario". Esta descripción de Lewis, debido a la gran autoridad de que gozaba, ha sido aceptada por más de cincuenta años, sin embargo, el concepto de Eyster y Meek ha resurgido debido al adelanto tecnológico y científico de los años recientes. La existencia de vías específicas de conducción en las aurículas, ha recibido un nuevo impulso con la demostración histológica y ultraestructural que hace de ellas el prominente patólogo norteamericano Thomas James.⁵⁻⁷ La fig. 1, muestra un esquema del corazón visto desde su ángulo posterosuperior izquierdo, donde se señala el trayecto de tres haces internodales y el del haz interauricular de Bachmann (BB) que se extiende hasta la orejuela izquierda. El haz internodal anterior (A) parte del nodo senoauricular y llega al nodo

auriculoventricular, bordeando a la izquierda de la vena cava superior cruza el *septum* interauricular de arriba hacia abajo y de delante hacia atrás. El haz internodal medio (M), orilla la vena cava superior por su lado derecho y llega al nodo A-V por el estrecho "intercavas". El haz posterior (P) desciende por la cara externa de la aurícula derecha y llega al nodo A-V bordeando la parte ventral de la desembocadura de la vena cava inferior. La velocidad de impulsos del tejido auricular especializado de conducción oscila entre 0.6 y 1.5 m/seg; la del miocardio auricular ordinario es de 0.3 a 0.5 m/seg. O sea que, el tejido que forma los haces internodales conduce los impulsos a una velocidad de 2 a 3 veces mayor que el miocardio auricular ordinario. Además de esta diferencia, su estructura histológica es distinta a la del músculo ordinario y sus potenciales bioeléctricos recuerdan a los del tejido ventricular de Purkinje.

Parece pues, fuera de duda, que existe en las aurículas un tejido especializado de conducción que nos ha motivado a estudiar ciertos aspectos de orden fisiológico, fisiopatológico y farmacológico que en breve resumen se describe a continuación. Con este propósito nos hemos valido de un modelo matemático, de varios modelos biológicos y de ciertos fármacos.

Simulación de la activación auricular mediante un modelo matemático

El modelo matemático que describimos a continuación es dado a conocer por vez primera en esta presentación:

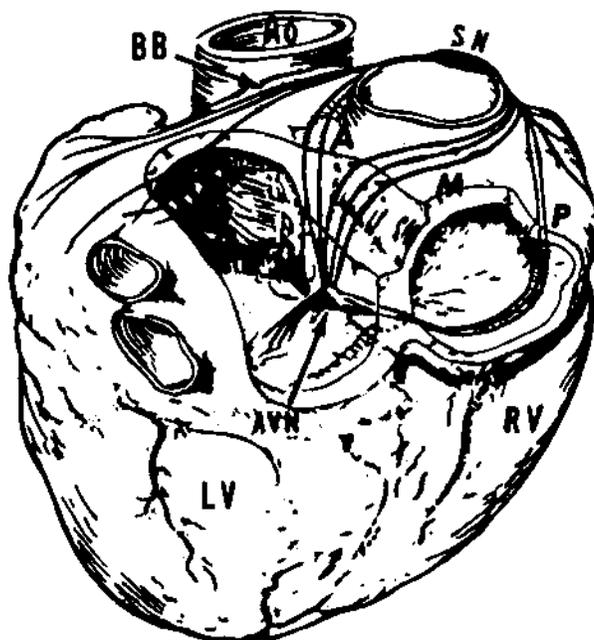


Fig. 1. Esquema de las aurículas donde se señala el trayecto de los tres haces internodales, anterior (A), medio (M), posterior (P) y del haz interauricular de Bachmann (BB). Nodo sinusal (NS), nodo auriculoventricular (AVN), Aorta (Ao), Ventrículo izquierdo (LV), Ventrículo derecho (RV).

Por medio de la inyección de Silastic a las cavidades auriculares del corazón bovino obtuvimos un molde en volumen de ambas aurículas. La superficie de estas fue dividida en celdas de 5 mm por lado. Se acomodaron un total de 1564 celdas y a cada una se le asignó un número de identidad. Se organizó con ellas un archivo en el que se enlistaron las relaciones de cada celda con sus vecinas, con lo que se conservó una información tridimensional de la anatomía auricular. De acuerdo con la teoría de los sistemas, se consideraron en el modelo sólo características de orden funcional como la excitabilidad, la velocidad de conducción de impulsos, el periodo refractario y el automatismo. En función de la excitabilidad, cada celda puede aceptar un proceso excitatorio y transferirlo a sus celdas vecinas después de un retraso dependiente de la velocidad de conducción programada, y no es posible que acepte un segundo proceso excitatorio hasta transcurrido un tiempo equivalente al periodo refractario. En el modelo matemático, estos niveles de actividad se denominaron "épocas" (A, en fig. 2). Cuando una

celda se encuentra en época 0, o su disponibilidad para aceptar un proceso excitatorio es total. Una vez activada, adquiere el nivel 1, durante el cual, cursa un periodo refractario absoluto (PRa) donde es totalmente inexcitable y recupera gradualmente su excitabilidad conforme transcurre la época 2. La transferencia de la excitación de una celda a sus vecinas se efectúa con la máxima velocidad (Vmax) cuando el proceso excitatorio se inicia a partir de una época 0 y es menor si la excitación tiene acceso a la celda durante la época 2 (B, en fig. 2). La propiedad de automatismo se representó en el modelo confiriendo a las celdas correspondientes al nodo sinusal la posibilidad de cambios periódicos de la época 0 a la época 1, sin necesidad de que para ello concorra una activación transferida por celda vecina.

Con el objeto de analizar la trayectoria de propagación de la activación sistólica auricular, se dividió el tiempo de simulación en periodos de 20 mseg. En el transcurso de cada periodo, la computadora recurre al archivo, analiza el estado actual de todas las celdas, determina las características de avance de la

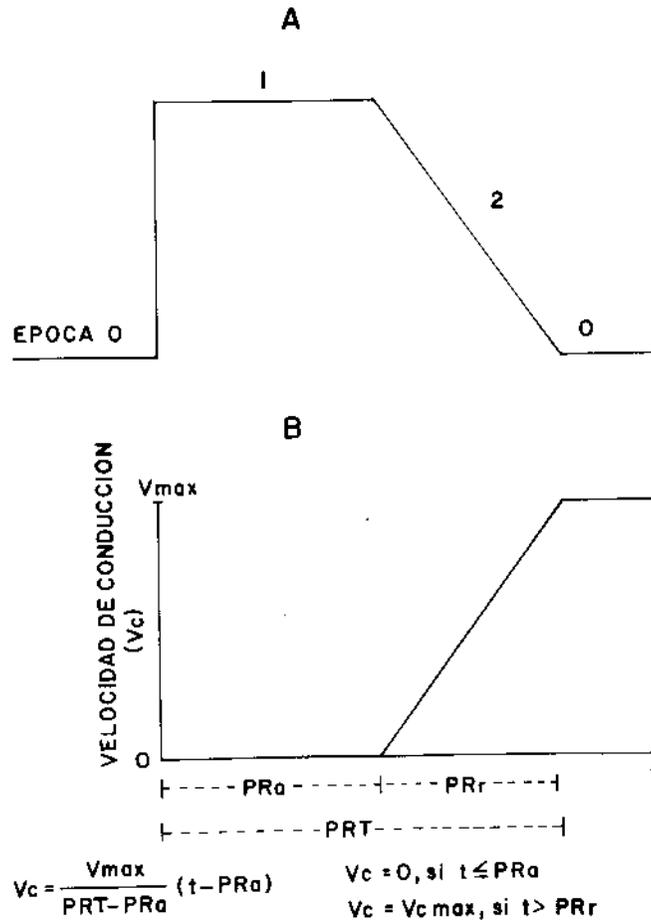


Fig. 2. Modelo matemático unitario de los niveles o épocas programados para la simulación de la activación auricular. Vc = velocidad de conducción, PRa = Período refractario absoluto, PRr = Período refractario relativo; PRT = Período refractario total; t) tiempo.

onda de activación en función de las constantes fisiológicas representadas en cada celda y transmite al sistema de impresión un informe del estado por el que cursa el proceso de simulación. La transferencia de esta información a los moldes auriculares hizo posible la visualización de la propagación de la onda de activación mediante el trazado de líneas isócronas.

La figura 3 muestra el progreso de la onda de activación en la aurícula derecha, simulada en ausencia y en presencia de los haces internodales. Los esquemas de la izquierda señalados con las letras A y C corresponden a la activación cuando se suprimen en la computadora los haces internodales. El esquema A, corresponde a la cara antero externa de la aurícula y el esquema inferior (C) a la región del septum interauricular. El avance concéntrico de la onda de activación a partir del nodo senoauricular (NSA) representa claramente el concepto radial del orden de activación auricular propuesto por Sir Thomas Lewis. Del lado derecho (esquemas B y D) se muestran las isócronas obtenidas al simular la activación auricular cuando se incluyen los tres haces

internodales. La velocidad de propagación de la activación programada para los haces internodales, es en este caso, dos veces mayor que la del miocardio ordinario. Como correspondería al concepto de Eyster y Meek, la onda de activación auricular en vez de ser circular concéntrica, es elipsoidal con el eje mayor de la elipse orientado en el sentido que corresponde a la trayectoria de los haces internodales. Para su comparación se incluye el esquema señalado con la letra E. Este, corresponde a un estudio experimental de los investigadores japoneses Sano y Yamagishi⁸ realizado con múltiples microelectrodos para registro intracelular en la aurícula del conejo. La expansión de la onda a partir del nodo sinusal, inicialmente es circular concéntrica pero se convierte en elipsoidal en cuanto alcanza la *crista terminalis* que como se ha indicado antes, corresponde con la trayectoria del haz internodal posterior.

En términos generales podemos considerar que existe una mejor correlación entre la información obtenida de modelos biológicos y la suministrada por el modelo matemático, cuando en éste incluimos la

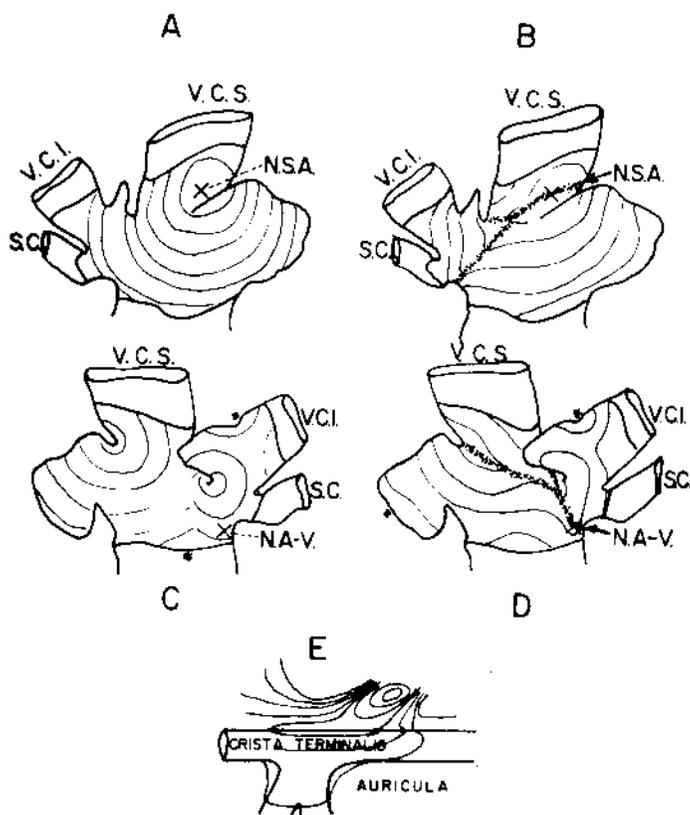


Fig. 3. Secuencia de activación en la aurícula derecha indicada por líneas isocronas en períodos de 20 msec durante la simulación en computadora de la sístole eléctrica. El frente de onda tiene su origen en el nodo senoauricular (NSA); la participación de los haces internodales se omite en A y C y se incluye en B y D. El esquema E corresponde a un trabajo de Sano y Yamagishi⁸ en el que ilustran, mediante isocronas con períodos de 5.0 msec, la expansión de la onda de activación a partir del nodo sinusal en la aurícula del conejo.

presencia del tejido auricular especializado de conducción.

Los haces de tejido auricular especializado de conducción y el flutter auricular por movimiento circular

El flutter auricular fue descrito por Sir Thomas Lewis en 1914.⁹ Se atribuye a la propagación de una onda excitatoria en sentido unidireccional y con carácter cíclico y recurrente alrededor de un obstáculo. La fig. 4 muestra este concepto original de Lewis. En la parte A se representa un anillo de tejido excitable. El inicio de una onda excitadora en el punto "X", da lugar a los dos frentes de activación que se cancelan en el punto "Y". En la parte B se ilustra la propagación de una onda excitatoria en sentido unidireccional. El frente de activación siempre hallará delante de sí tejido excitable con lo que la propagación de impulsos adquiere un carácter cíclico y recurrente. Los esquemas C y D demuestran la dinámica de este movimiento circular. El frente de la onda de activación deja tras de sí tejido inexcitable, cuyo tiempo de recuperación dependerá de la duración de su periodo refractario. Entre el frente de la onda y su zaguero existe de por medio una franja de tejido excitable que asegura la permanencia del movimiento circular. Cuando la duración del periodo refractario aumenta, la franja de tejido excitable se reduce hasta cancelarse el movimiento circular.

En el flutter auricular, los impulsos no se inician en el nodo sinusal; los impulsos que se transmiten al nodo auriculoventricular están formados por el frente de la onda del flutter. En el hombre, ésta arritmia cardíaca cursa generalmente con una frecuencia de 250 a 300 impulsos por minuto. Su demostración

experimental fue dada a conocer por Lewis y fue confirmada en el Instituto Nacional de Cardiología en 1947, por Rosenblueth y García Ramos en el laboratorio de experimentación¹⁰ y por Cabrera y Sodi Pallares en la clínica.¹¹ En 1970 Paul Puech, exresidente de nuestro Instituto, profesor actual de cardiología en Montpellier, confirmó estos hallazgos de manera elegante con electrodos intracavitarios en el corazón humano.¹² Continuando con esta línea de investigación, hemos hallado recientemente que en el flutter auricular, al igual que durante el ritmo sinusal, las vías de tejido específico de conducción que forman los haces internodales, tienen participación en la propagación de sus impulsos.¹³ En la aurícula en flutter experimental hemos logrado que, utilizando concentraciones altas de potasio, se detenga la actividad del músculo auricular ordinario y que continúe el flutter caminando por el tejido especializado de conducción. La fig. 5 muestra el comportamiento de los dos tejidos auriculares, el de conducción y el muscular ordinario, ante dosis de potasio que produjeron concentraciones plasmáticas de 9 milimolas por litro. En la sección A, se muestran los registros tomados durante la actividad sinusal. En esta sección A, y en todas las demás de la figura el trazo de arriba corresponde al haz internodal medio, el trazo intermedio, al miocardio auricular ordinario y el de abajo a una derivación especial que produce una onda P de alto voltaje. En B, el registro después de producido el flutter, tiene una frecuencia de 8.7 ciclos/seg. con un bloqueo A-V, 2:1. La sección C muestra los registros 80 segundos después de iniciada la infusión de potasio. Se observa un descenso en la frecuencia del flutter a 7.3 ciclos/seg. Con un bloqueo de conducción de impulsos hacia el miocardio auricular (trazo intermedio). En la sección D se

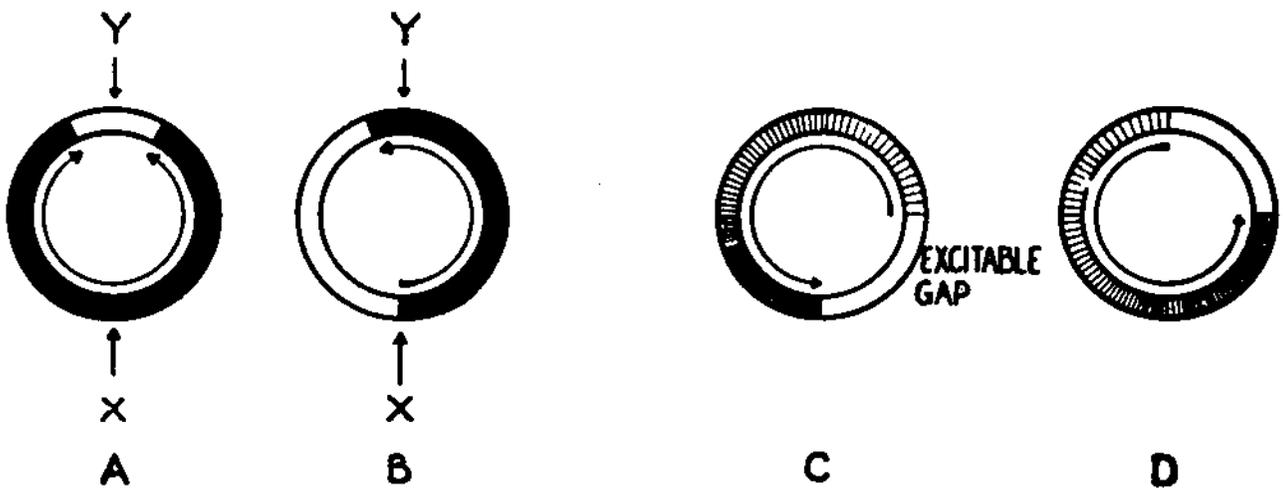


Fig. 4. Representación esquemática del movimiento circular en un anillo de tejido excitable.

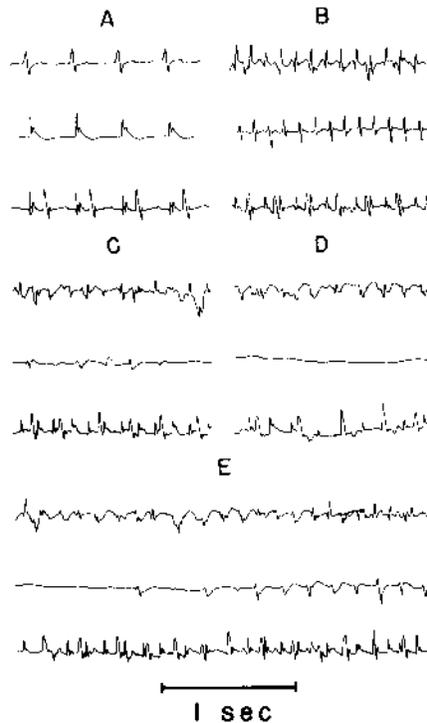


Fig. 5. Persistencia del flutter auricular por movimiento circular en el tejido auricular especializado de conducción después de ser inactivado el miocardio auricular ordinario mediante la administración de KCl.

muestra el registro tomado 5 segundos después. Se observa una completa inactividad del miocardio ordinario, trazo intermedio, mientras que se continúan registrando las ondas de flutter tanto en el haz internodal como en la derivación electrocardiográfica. La supresión de la actividad del miocardio auricular fue continua mientras la concentración de potasio se mantuvo por arriba de 7 mM/l. El flutter registrado en el tejido especializado no se canceló en ningún momento. En la sección E, puede verse el principio de la recuperación de la actividad del miocardio auricular, trazo intermedio, dos minutos después de suspendida la administración de cloruro de potasio.

En México, en 1946, el matemático norteamericano Norbert Wiener y el Dr. Arturo Rosenblueth¹⁴ lograron la deducción teórica de que para iniciar un flutter por movimiento circular es necesaria la introducción de una extrasístole en un área que llamaron "de asimetría" localizada a cierta distancia del nodo sinusal; calcularon asimismo, la relación temporal con que debe introducirse la extrasístole con respecto a un latido sinusal previo. Ellos nunca consideraron los circuitos que forman los haces internodales y la posición relativa entre el nodo sinusal y el haz de Bachmann, pero es sorprendente la analogía entre su formulación matemática y la realidad anatómica y funcional. Hemos comprobado que la introducción de extrasístoles al haz interauricular de Bachmann

da lugar con mucha mayor facilidad a la producción del flutter auricular que cuando se estimula al miocardio ordinario.¹³ Esta correspondencia entre la teoría y la experimentación encuentra una interesante armonía con el conocimiento clínico, de que son los pacientes mitrales, con su aurícula izquierda dilatada los que con mayor facilidad desarrollan un flutter auricular. La distensión del haz de Bachmann despierta su automatismo,¹⁵ con lo que introduce extrasístoles al sistema de circuitos que forman los haces internodales. Ello equivale a la aplicación de estímulos en el área de asimetría con el propósito experimental de introducir el flutter auricular.

La longitud de los circuitos que forman los haces internodales en relación a la estabilidad y a la frecuencia del flutter auricular, también ha sido objeto de estudio en nuestro laboratorio. Según puede observarse en la fig. 6, al entrelazarse los haces internodales dan lugar a tres posibles circuitos de distinta longitud: el menor formado por los haces anterior (A) y medio (M). El mayor formado por el haz anterior (A) y el haz posterior (P) y un circuito intermedio formado entre el haz medio (M) y el posterior (P). A menudo el flutter auricular es inestable y de alta frecuencia; esto ocurre cuando sus impulsos se prolongan por el circuito menor. Cuando se secciona el haz internodal medio, según indican las líneas interrumpidas, queda sólo el circuito mayor y el flutter reduce su frecuencia y se convierte en

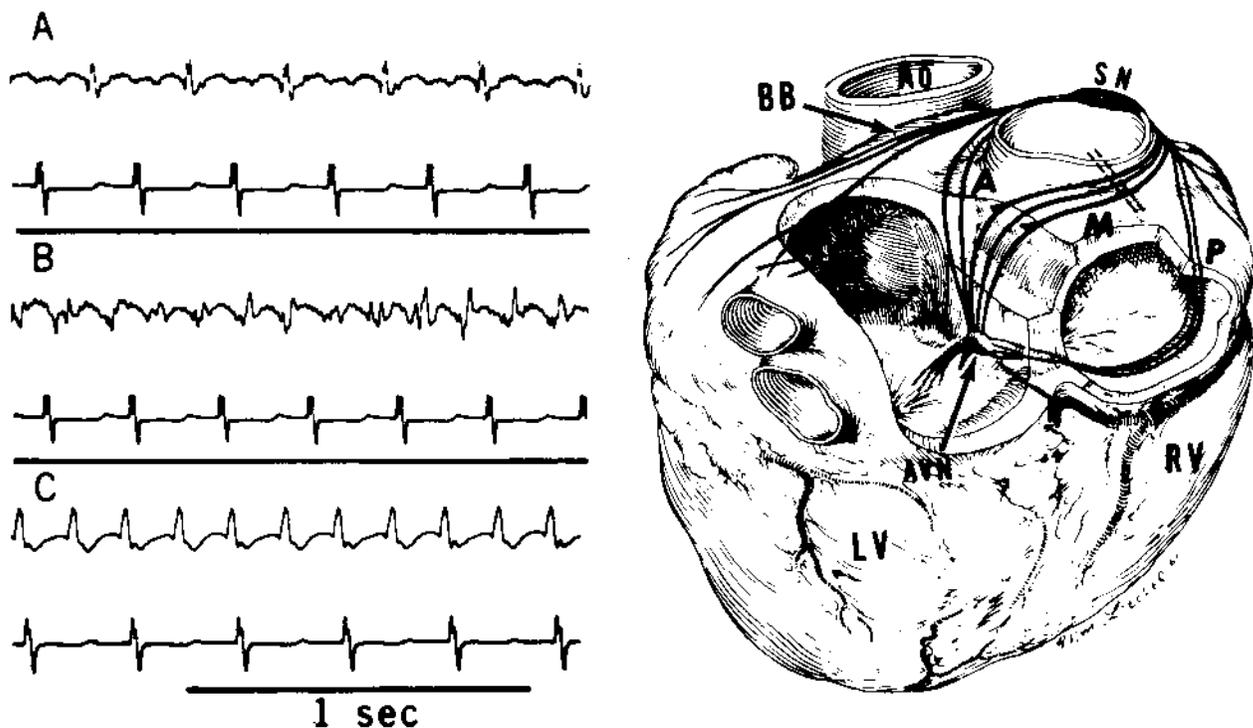


Fig. 6. Sección quirúrgica del haz internodal medio que convierte a un flutter auricular rápido e inestable (B) en otro de menor frecuencia y persistente (C).

arritmia estable. Los trazos del lado izquierdo de la mencionada figura prueban lo dicho. En las tres secciones, el trazo superior corresponde a un electrograma auricular y el inferior al electrograma ventricular. En la parte A, el corazón está en ritmo sinusal. En la parte B, se ha producido un flutter auricular irregular de frecuencia de 7.5/seg. En la parte C, la sección del haz internodal medio ha producido un flutter regular y estable con frecuencia de 6.3 por segundo. Si se continúa el experimento seccionando el haz posterior se cancela la onda de activación del flutter. Estos experimentos le han sugerido al Dr. Joaquín Márquez, cirujano de la Clínica de Puerta de Hierro de Madrid, el tratamiento quirúrgico del flutter auricular persistente e intratable. Recientemente nos ha visitado y presentado la evidencia obtenida en cuatro pacientes sometidos a cirugía cardíaca por razones ajenas a la presencia del flutter; en ellos, la sección de los haces internodal medio y posterior ha suprimido súbita y permanentemente el flutter auricular. Uno de sus pacientes lleva ya cerca de dos años en ritmo sinusal.

Diferencias de sensibilidad a la acción farmacológica entre el tejido auricular especializado de conducción y el miocardio auricular ordinario.

La investigación de posibles diferencias de sensibilidad a la acción farmacológica en los tejidos auricu-

lares señalados, encuentra su origen en las tres siguientes razones: la ya referida diferencia de sensibilidad al cloruro de potasio;¹⁶ la diferente eficacia antiarrítmica de sustancias como el clemizol^{17,18} y la quinidina¹⁹ y los hallazgos del Dr. Rafael Méndez que en serie de trabajos publicados a partir de 1951, señalan diferencias de sensibilidad entre el miocardio auricular, el tejido nodal y el ventricular, a la acción digitálica sobre sus propiedades fisiológicas.²⁰⁻²²

A través de comunicaciones recientes, en reuniones científicas, hemos dado a conocer resultados del ensayo experimental del antihistamínico clemizol, la quinidina y la ouabaína sobre la excitabilidad, la velocidad de conducción y el periodo refractario del tejido que forma el haz internodal posterior y de la orejuela derecha. La fig. 7 muestra un esquema del dispositivo experimental utilizado para medir las propiedades fisiológicas de estos tejidos auriculares. Se colocaron tres pares de electrodos epicárdicos sobre el haz internodal posterior y otros tantos en la orejuela derecha. En ambos casos, un par de electrodos se utilizó para la aplicación de estímulos eléctricos, otro par se colocó en posición proximal al sitio de estimulación para registrar a corta distancia la onda de activación iniciada por la aplicación de estímulos. El tercer par de electrodos se colocó en línea recta en relación a los otros dos a una distancia de entre 17 y 24 mm y se utilizó para medir el tiempo de propagación de impulsos entre los pares proximal y distal al sitio de estimulación.

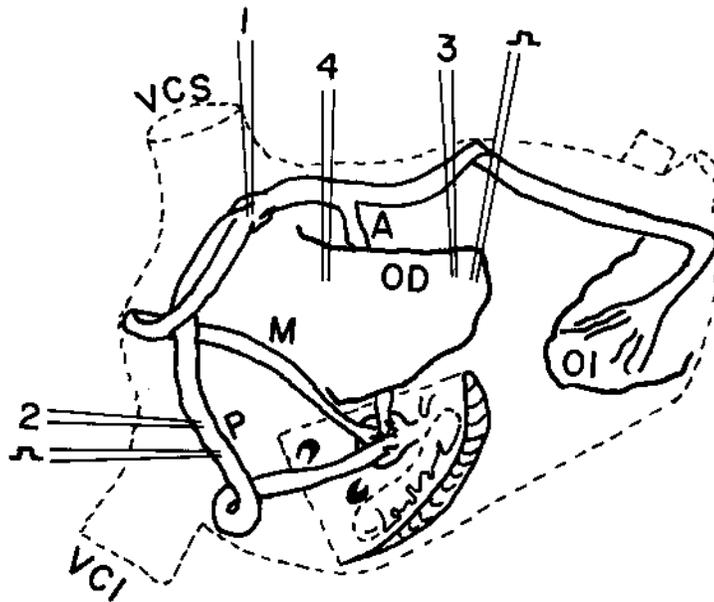


Fig. 7. Dispositivo experimental para medir la excitabilidad, la velocidad de conducción y el periodo refractario funcional del tejido auricular especializado de conducción y del miocardio auricular ordinario. Esquema auricular en el que se señalan las venas cavas superior e inferior (VCS y VCI), las orejas derecha e izquierda (OD y OI), los haces internodales anterior (A), medio (M) y posterior (P). El sitio de estimulación se indica con el símbolo de pulso cuadrado y los electrodos para registro proximal y distal al sitio de estimulación números 2 y 1 en el haz internodal posterior y 3 y 4 en la orejuela derecha.

La excitabilidad basal de los tejidos se calculó como la recíproca de la intensidad de estimulación umbral aplicada durante la diástole, con pulsos de 0.5 mseg de duración. La velocidad de conducción se midió como la recíproca del tiempo de conducción de impulsos entre los pares de electrodos proximal y distal al sitio de estimulación. El periodo refractario funcional se determinó mediante la técnica de estimulación programada: aplicando un tren de 10 estímulos condicionantes a la longitud básica de ciclo de 250 mseg y al final del tren, un estímulo de prueba con retraso variable. Consideramos como periodo refractario funcional o efectivo al intervalo mínimo entre dos respuestas programadas: en este caso, el intervalo entre la respuesta al último estímulo condicionante y la evocada por el estímulo de prueba.

Se realizaron series de tres experimentos para cada propiedad fisiológica y para cada una de las sustancias estudiadas. Estas se aplicaron por vía intravenosa en dosis equiparables a las terapéuticas.

El clemizol y las propiedades fisiológicas auriculares

La administración de clemizol por vía endovenosa a perros anestesiados con pentotal cloralosa, no produjo cambios importantes en la excitabilidad ni en la velocidad de conducción de impulsos de los dos

tejidos auriculares estudiados; sin embargo, prolongó el periodo refractario funcional especialmente en el tejido auricular especializado de conducción (fig. 8). La medición del periodo refractario funcional en el curso de la administración del clemizol y durante un periodo de 90 minutos nos permitió observar que el efecto máximo del clemizol se presentó al terminar su administración y que la duración del periodo refractario del haz internodal alcanzó un valor de 180 mseg, en tanto que, la duración del periodo refractario del miocardio auricular ordinario solamente se incrementó a 145 mseg. La distinta sensibilidad de los tejidos auriculares a la acción del clemizol adquiere un significado especial si consideramos los siguientes antecedentes: 1) La posible participación de los haces internodales en el flutter auricular;¹⁵ 2) La actividad del clemizol casi selectiva contra el flutter auricular, según hemos demostrado experimentalmente¹⁷ y ha corroborado el Dr. Manuel Cárdenas¹⁸ en el tratamiento del flutter auricular en la clínica de arritmias del Servicio de Urgencias del Instituto Nacional de Cardiología.

La quinidina y las propiedades fisiológicas auriculares

Los efectos de la quinidina sobre la velocidad de conducción de impulsos y sobre la excitabilidad de

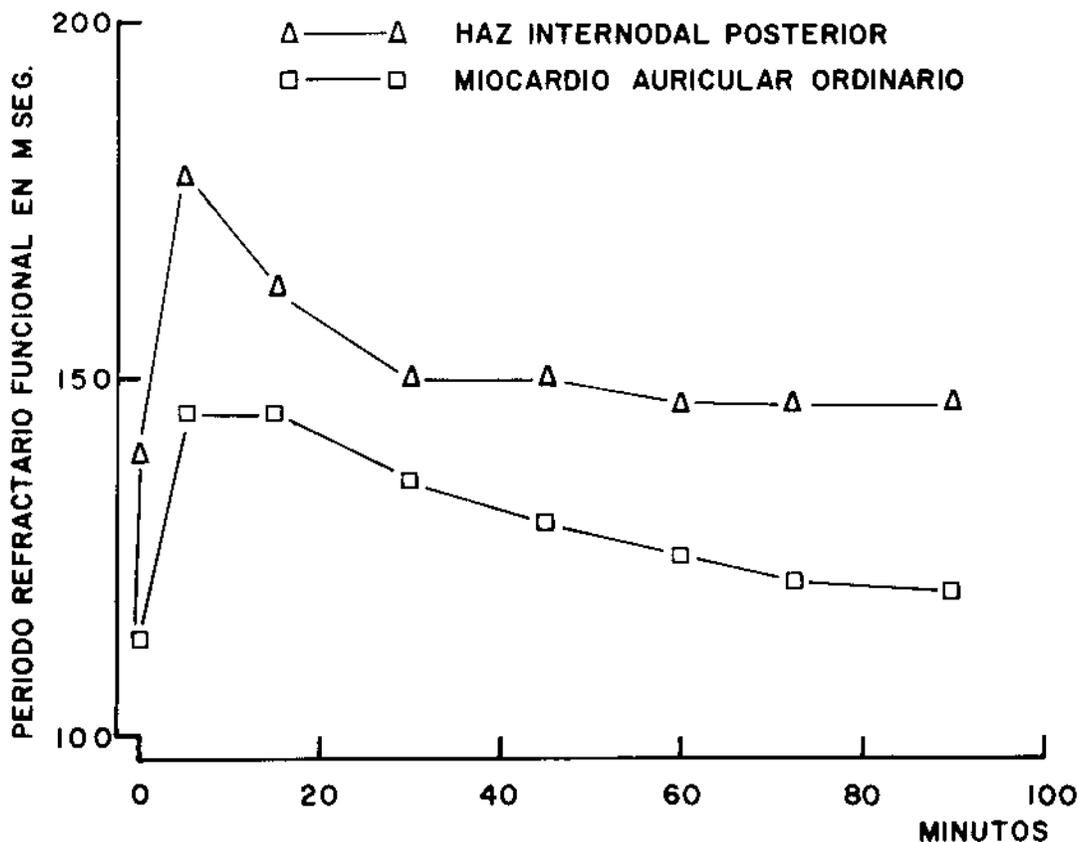


Fig. 8. Acción del clemizol (3 mg/Kg/5 min) sobre la duración del periodo refractario funcional auricular.

los tejidos auriculares dependen de la rapidez con que esta substancia se pone a disposición del miocardio. Recientemente hemos publicado²³ resultados en los que se demuestra que la inyección intravenosa rápida de una cierta dosis de quinidina produce disminuciones muy importantes en la conducción y en la excitabilidad auriculares; en tanto que, la administración de la misma dosis mediante inyección intravenosa lenta por infusión continua en el término de 3 a 6 horas, sólo produce cambios en estas propiedades que no van más allá del 10 por ciento de las cifras de control. Hemos considerado que este hecho puede ser el resultado de variaciones en el cociente de distribución tejido/plasma dependientes de la velocidad con la que se construyen las curvas de concentración plasmática de quinidina.²⁴ De acuerdo con dicha experiencia, hemos elegido para el presente trabajo una velocidad de administración de quinidina de 5.0 mg/kg en tres horas. Esta dosis sólo produce ligeros cambios en la excitabilidad y en la velocidad de conducción de impulsos de los tejidos auriculares, en cambio prolonga su periodo refractario aunque el efecto es de menor proporción en el tejido auricular especializado de conducción (fig. 9). Cuando se había administrado el 50 por ciento de la

dosis de quinidina el periodo refractario del miocardio auricular ordinario ya se había prolongado en alrededor del 10 por ciento, mientras que, el del tejido auricular especializado de conducción aun oscilaba dentro de valores normales. Al final de la administración de la quinidina, el periodo refractario del miocardio auricular ordinario se había prolongado casi en un 30 por ciento cuando el del tejido auricular especializado de conducción sólo se había prolongado en un 15 por ciento. Es probable que de continuarse la infusión de quinidina, ambos valores se hubiesen igualado y sólo se trate de diferencias en la cinética de distribución de la quinidina entre uno y otro tejido auricular. De todas formas podemos considerar que existen diferencias en la acción quinidínica sobre los tejidos auriculares estudiados cuyo significado puede ser de importancia, ya que, la quinidina es menos efectiva para revertir el flutter auricular a ritmo sinusal que para revertir la fibrilación auricular.¹⁹ Parece existir cierta relación entre el concepto de la onda de flutter auricular circulando por los circuitos que forman los haces internodales y la baja sensibilidad de estos a la quinidina. También se trasluce una razón que puede contribuir a explicar la mayor eficacia de la quinidi-

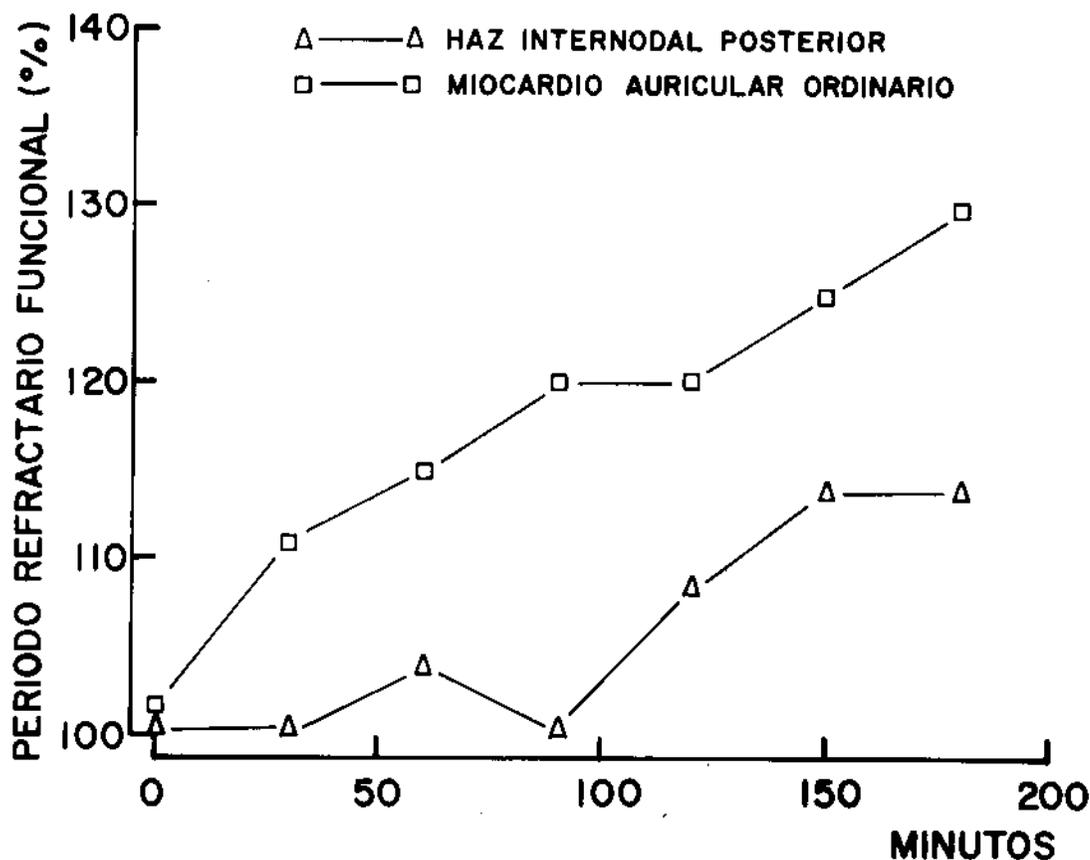


Fig. 9. Acción de la quinidina (5 mg/Kg/3 h) sobre el periodo refractario funcional auricular.

na en el tratamiento de la fibrilación auricular si tomamos en consideración la mayor sensibilidad que a ella existe en el miocardio auricular ordinario.

La ouabaína y las propiedades fisiológicas auriculares

El tejido auricular especializado de conducción y el miocardio auricular ordinario mostraron diferencias de sensibilidad a la acción digitálica sobre sus propiedades fisiológicas. En esta serie de experimentos, la ouabaína se administró en infusión continua a una dosis de 0.0012 uM/kg/min hasta alcanzar la dosis letal que ocurrió en un término de alrededor de 100 min. Estos experimentos se realizaron en perros anestesiados con morfina (3.0 mg/kg/S.C.) y cloralosa (80 mg/kg/I.V.) a diferencia de los correspondientes al clemizol y la quinidina que recibieron anestesia por pentotal (15 mg/kg/I.V.) y cloralosa (80 mg/kg/I.V.). La morfina hace posible que la sensibilidad refleja del nervio vago se mantenga en un mejor nivel de funcionamiento.

Excitabilidad

La excitabilidad del miocardio auricular ordinario se redujo en mayor proporción que la del tejido auri-

lar especializado de conducción. La fig. 10 muestra la relación entre el descenso de las curvas de excitabilidad de uno y otro tejido con respecto al tanto por ciento de la dosis letal de ouabaína. La excitabilidad del miocardio auricular ordinario decayó con una pendiente más acentuada que la del tejido especializado de conducción que forma el haz internodal posterior. En algunos experimentos este tejido se conservó excitable hasta el final de la intoxicación digitálica cuando el tejido muscular ordinario se encontraba ya completamente inactivado.

Conducción de impulsos

En el curso de la acción y de la intoxicación digitálica la velocidad de conducción de ambos tejidos se redujo en proporción similar. Una vez que se alcanza la administración de alrededor del 20 por ciento de la dosis letal de ouabaína, se inicia una disminución progresiva de la velocidad de conducción de impulsos que se reduce a cerca de la mitad de sus valores de control cuando se ha administrado alrededor del 70 por ciento de la dosis letal.

Periodo refractario funcional

Conforme transcurren la acción y la intoxicación

ANESTESIA POR MORFINA-CLORALOSA

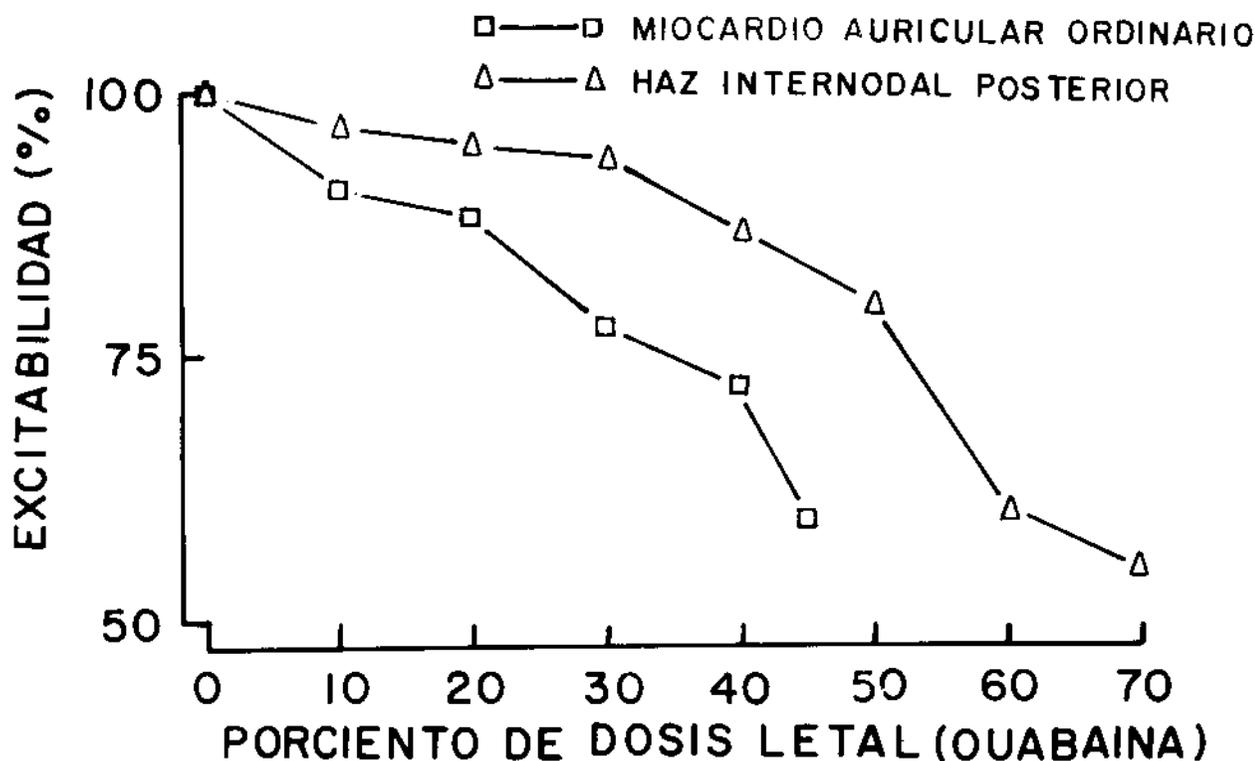


Fig. 10. Acción de la ouabaina sobre la excitabilidad auricular en relación con la proporción de la dosis letal.

digitálicas es posible observar un efecto sobre el periodo refractario de los tejidos auriculares que va más allá de las diferencias cuantitativas descritas hasta este punto (fig. 11). El periodo refractario del haz internodal posterior se prolonga hasta en un 30 por ciento en tanto que el del miocardio ordinario se acorta en alrededor del 26 por ciento.

La divergencia en la duración del periodo refractario producido por los digitálicos sobre estos tejidos auriculares que se suponen íntimamente unidos, podría dar lugar a una serie de consideraciones que plantean, entre otras posibilidades, una explicación complementaria al efecto digitálico sobre el flutter auricular. La administración de digitálicos a pacientes con flutter auricular, da lugar a una conversión del flutter en fibrilación auricular y ésta cuando es de establecimiento reciente, revierte por sí sola a ritmo sinusal, como ocurre a menudo con la fibrilación auricular paroxística. El mecanismo de acción terapéutica de los digitálicos en este proceso de conversión del flutter auricular en fibrilación, ha sido atribuido principalmente al acortamiento del periodo refractario del miocardio auricular que resulta de la acción vagal de los digitálicos.^{21,25} Se ha propuesto que este efecto tiene lugar con distintos grados de intensidad en distintas regiones auriculares, lo que produce una dispersión en la duración del periodo

refractario y propicia el inicio de la fibrilación auricular.^{26,27} Los resultados del presente trabajo en relación con la acción digitálica sobre el periodo refractario funcional del tejido auricular especializado de conducción y del miocardio auricular ordinario pueden aportar un elemento adicional al mecanismo de acción de los digitálicos sobre el flutter auricular. La diferencia en la duración del periodo refractario de uno y otro tejido auricular en presencia de la acción digitálica, es un factor que acentúa la dispersión de esta propiedad en los tejidos auriculares, que, según ha quedado asentado, constituye un requisito farmacodinámico de la acción digitálica sobre el flutter auricular.

Factores que determinan el comportamiento del flutter auricular por movimiento circular

Los resultados descritos encuentran una interesante armonía con el análisis teórico-matemático de las condiciones que hacen permisible la persistencia o la cancelación de las arritmias producidas por la reentrada de impulsos como el flutter auricular.²⁸ De acuerdo con el esquema de la fig. 12 el flutter auricular se puede regir por los siguientes factores: En primer lugar, según muestra la gráfica A, por una relación entre la duración del periodo refractario

ANESTESIA POR MORFINA-CLORALOSA

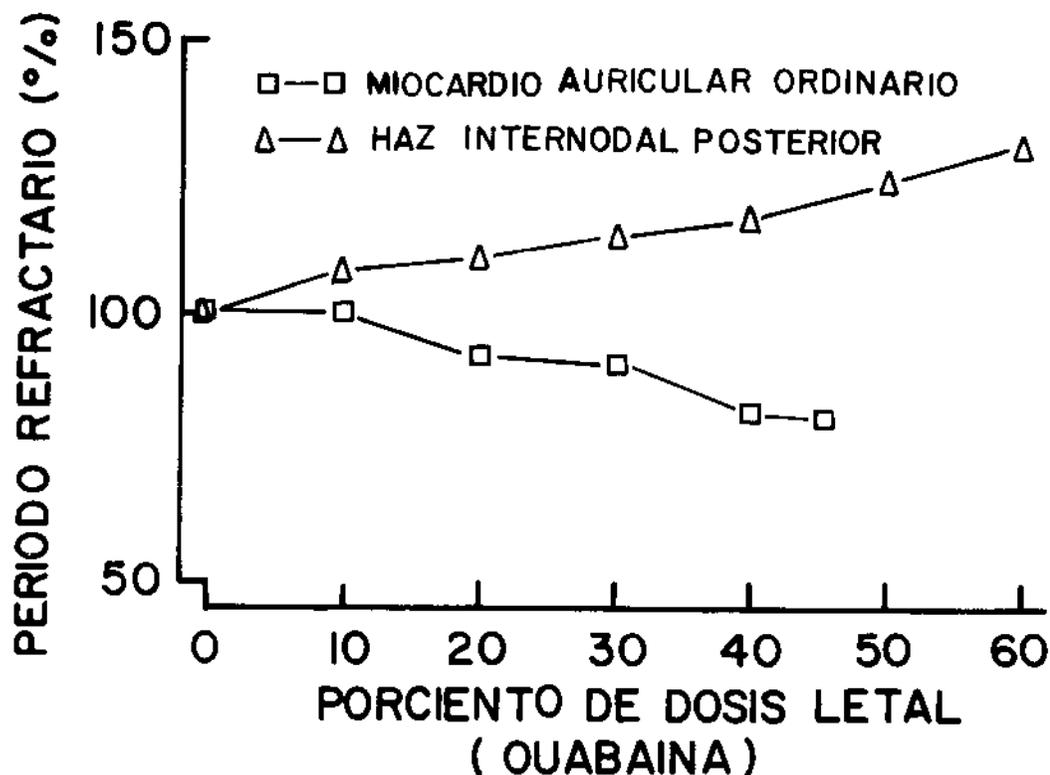


Fig. 11. Acción de la ouabaina sobre el periodo refractario funcional auricular en relación con la proporción de la dosis letal.

efectivo (R) y la frecuencia de activación expresada como longitud de ciclo (C). Esta relación tiene su expresión matemática en la fórmula inserta según la cual la duración del periodo refractario (R), es función de la raíz cuadrada de la longitud del ciclo (C), multiplicada por una constante de asociación (K); la relación normal entre las variables R y C se presenta en esta gráfica con la línea indicada con la constante $K = 10$. En caso de que exista un cambio en esta constante de asociación, por ejemplo, que adquiriese un valor de ($K = 12$) la relación se desplazaría hacia arriba donde indica la curva señalada con $K = 12$. Se puede considerar como ejemplo la acción del clemizol que al prolongar la duración del periodo refractario, eleva el valor de la constante K.

En la gráfica B se muestra un segundo factor, la relación que existe entre la velocidad de conducción expresada aquí como tiempo de conducción, en función del momento durante el periodo refractario relativo en el que tiene lugar un impulso propagado. El tiempo de conducción es mayor, conforme un proceso excitatorio se introduce cada vez más en el periodo refractario relativo.

El tercer factor lo proporciona la longitud del circuito por donde reiterativamente circula la onda de activación del flutter auricular en un constante

fenómeno de reentrada de impulsos, (gráfica C). La longitud del circuito de reentrada determina la frecuencia con la que se establecerá el flutter auricular. En este análisis hipotético se supone que una activación repetitiva por fenómeno de reentrada de impulsos, puede ocurrir sólo dentro de ciertos límites de velocidad de conducción de impulsos: el límite inferior, señalado por la curva que expresa la frecuencia mínima y el límite superior señalado por la curva que expresa la frecuencia máxima. Pongamos un ejemplo, considerando un circuito cuyo perímetro fuese de 7.2 cm y para un valor de $K = 10$ la frecuencia del flutter auricular sería de 8.4 ciclos por segundo. Un aumento de la constante K a un valor de 12, reduciría la frecuencia del flutter hacia su límite de mínima frecuencia donde irremediamente se cancelaría.

La experiencia del laboratorio y la de la clínica de arritmias ha enseñado que cuando un flutter auricular se somete a tratamiento con clemizol, primero se observa una reducción gradual de su frecuencia^{17,18} y después, cuando llega a ciertos límites, sobreviene su conversión a ritmo sinusal. De acuerdo con este planteamiento se puede suponer que conforme se va incrementando el valor de la constante de asociación K, el frente de la onda de

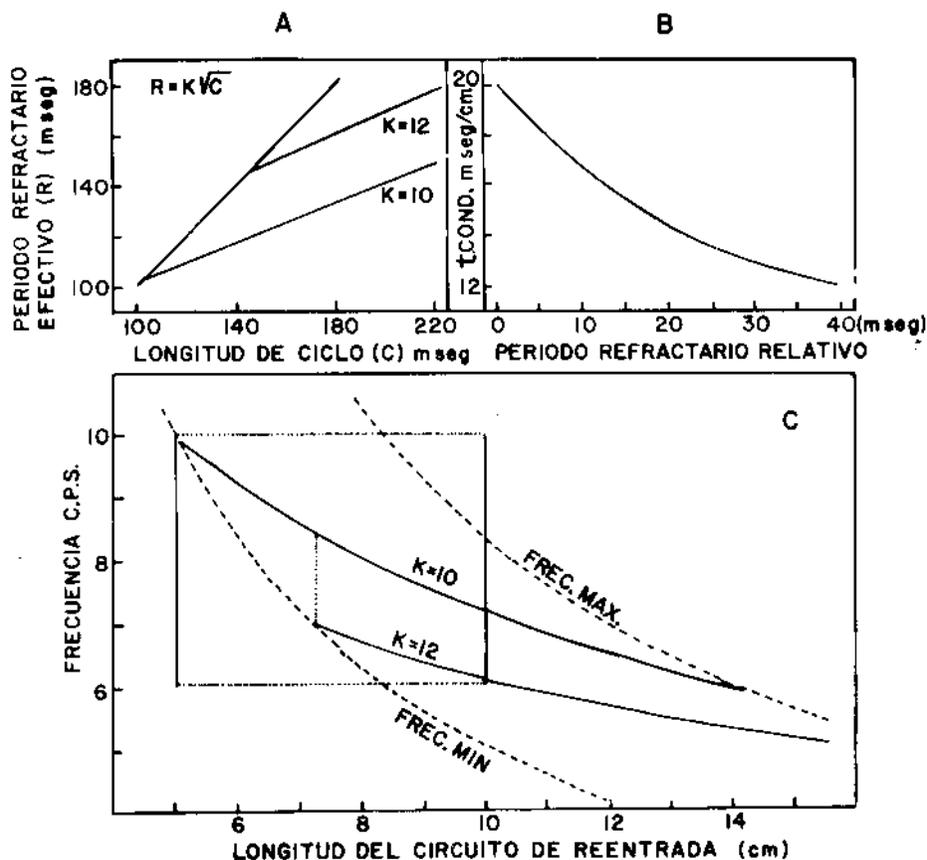


Fig. 12. Representación esquemática de la relación entre el periodo refractario funcional o efectivo, la conducción de impulsos y la frecuencia del flutter auricular por movimiento circular.

activación se propaga a una velocidad progresivamente menor, lo que determina la reducción de la frecuencia del flutter hasta lograr su cancelación.

Este modelo de análisis teórico-matemático podría ser también aplicado a la interpretación de los efectos de la quinidina y de los digitálicos en el flutter auricular. Podría considerarse como un centro de convergencia para la interpretación de efectos farmacológicos aparentemente no relacionados entre sí, como los que ejercen con características propias las tres sustancias comprendidas en el presente estudio.

Conclusiones

A pesar de que desde principios de siglo se ha señalado la existencia del tejido auricular especializado de conducción, sólo en épocas recientes se ha valorizado su importancia desde los puntos de vista fisiológico, fisiopatológico y terapéutico. La investigación en estas tres áreas, referida en el presente trabajo, nos permite formular las siguientes conclusiones:

1) El tejido auricular especializado de conducción

que forma los tres haces internodales y el haz interauricular de Bachmann, interviene en forma decisiva en el orden natural de activación de las aurículas.

- 2) La propagación de la onda excitatoria entre el nodo senoauricular y el nodo auriculoventricular es favorecida por la mayor velocidad de conducción de impulsos de los haces internodales.
- 3) El enlace de los haces internodales en los nodos senoauricular y auriculoventricular forma circuitos por donde se hace posible el establecimiento del flutter auricular por movimiento circular. Esta posibilidad se verificó experimentalmente al demostrar que el flutter auricular permanece registrándose en el tejido especializado de conducción en tanto el miocardio auricular ordinario se hallaba completamente inactivado por concentraciones plasmáticas de potasio superiores a 7 mM/l.
- 4) La sección de los haces internodales medio y posterior suprime el flutter auricular experimental. Este hecho ha dado lugar a un nuevo recurso terapéutico quirúrgico aplicado al tratamiento del flutter auricular en el hombre.
- 5) La acción de farmacos como el clemizol, la

quinidina y la ouabafina sobre algunas de las propiedades fisiológicas del tejido especializado de conducción es diferente de la que ejercen sobre el miocardio auricular ordinario. Esta diferencia de sensibilidad a la acción farmacológica adquiere un significado especial en el área de la terapéutica antiarrítmica. Por otra parte, la diferencia de

sensibilidad señalada, puede considerarse como una prueba adicional a favor de la existencia del tejido auricular especializado de conducción.

Estos resultados pueden constituir en nuestra opinión y en la expresada por James,⁷ un avance en la línea de investigación relacionada con la patogenia y la terapéutica de las arritmias cardíacas.

REFERENCIAS

- Eyster, J.A.E., y Meek, W.J.: *Experiments on the origin and propagation of the impulse in the heart. I. The point of primary negativity in the mammalian heart and the spread of negativity to other regions.* Heart, 1913-14; 5:119.
- Eyster, J.A.E., y Meek, W.J.: *Experiments on the origin and conduction of the cardiac impulse. VI. Conduction of the excitation from the sinouricular node to the right auricle and auriculo-ventricular node.* Arch. Intern. Med., 1916; 18:775.
- Eyster, J.A.E., y Meek, W.J.: *The origin and conduction of the heart beat.* Physiol. Rev., 1921; 1:1.
- Lewis, T.: *The mechanism and graphic registration of the heart beat.* Londres, Shaw and Sons, 1920.
- James, T.N.: *The connecting pathways between the sinus node and A-V node and between the right and left atrium in the human heart.* Amer. Heart J., 1963; 66:498.
- James, T.N., y Scherf, L.: *Specialized tissues and preferential conduction in the atria of the heart.* Amer. J. Cardiol., 1971 b, 28:414.
- Scherf, L., y James, T.N.: *Functional anatomy and ultrastructure of the internodal pathways.* En: R.C. Little, Editor, *Physiology of atrial pacemakers and conductive tissues.* Nueva York, Futura Publishing Company, Inc. 1980. p. 67.
- Sano, T., y Yamagishi, S.: *Spread of excitation from the sinus node.* Circ. Res., 1965; 16:423.
- Lewis, T.; Meckins, J. y White, P.D.: *Excitatory process in the dog's heart: I. The auricle.* Philos. Trans. R. Soc. Long. (Biol. Sci.), 1914; 205:375.
- Rosenblueth, A., y García Ramos, J.: *Estudios sobre el flutter y la fibrilación IV. La naturaleza del flutter auricular y la actividad lenta autosostenida del músculo auricular aislado.* Arch. Inst. Cardiol. Méx., 1947; 17:441.
- Cabrera, E., y Sodi-Pallares, D.: *Discusión del movimiento circular y prueba directa de su existencia en el flutter auricular clínico.* Arch. Inst. Cardiol. Méx. 1947; 17:850.
- Puech, P.; Latour, H., y Grolleau, R.: *Le flutter et ses limites.* Arch. Mal. Coeur. 1970; 63:116.
- Pastelín, G.; Méndez, R., y Moe, G.K.: *Participation of atrial specialized conduction pathways in atrial flutter.* Circ. Res. 1978; 42:386.
- Wiener, N., y Rosenblueth, A.: *The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specially in cardiac muscle.* Arch. Inst. Cardiol. Méx., 1946; 16:205.
- Paes de Carvalho, A.; DeMello, W.C., y Hoffman, B.F.: *Electrophysiological evidence for specialized fiber types in rabbit atrium.* Am. J. Physiol., 1959; 196:483.
- Hogan, P.M., y Davis, L.D.: *Evidence for specialized fibers in The canine right atrium.* Circ. Res., 1968; 23:387.
- Méndez, R.; Kabela, E.; Pastelín, G.; Martínez-López, M., y Sánchez-Pérez, S.: *Antiarrhythmic actions of clemizole as pharmacologic evidence for a circus movement mechanism in atrial flutter.* Arch. Pharmacol. Exp. Pathol., 1969; 262:325.
- Cárdenas, M.L.; Ruipérez, J.A.; Hermsillo, J.A.; Kabela, E., y Méndez, R.: *Sur le traitement du flutter auriculaire par mouvement circulaire (Emploie d'un antihistaminique: Clemizole).* Arch. Mal. Coeur., 1969; 62:401.
- Cárdenas, M., y Amezcua, F.J.: *Aspectos clínicos del flutter auricular.* Arch. Inst. Cardiol. Méx., 1962; 32:285.
- Moe, G.K., y Méndez, R.: *The action of several cardiac glycosides on conduction velocity and ventricular excitability in the dog heart.* Circulation, 1951; 4:729.
- Méndez, R., y Méndez, C.: *The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 1953; 107:24.
- Méndez, C., y Méndez, R.: *The action of cardiac glycosides on the excitability and conduction velocity of the mammalian atrium.* J. Pharmacol. Exp. Ther., 1957; 121:402.
- Sánchez-Pérez, S.; Pastelín, G.; Chávez, B., y Méndez, R.: *El tiempo de administración intravenosa de quinidina como factor determinante de sus acciones electrofisiológicas auriculares.* Arch. Inst. Cardiol. Méx., 1980; 50:25.
- Pastelín, G.; Sánchez, V.J., y Vázquez, R.: *La farmacocinética de los medicamentos antiarrítmicos.* Arch. Inst. Cardiol. Méx., 1981; 51:21.
- Farah, A.F., y Loomis, T.A.: *The action of cardiac glycosides on experimental auricular flutter.* Circulation, 1950; 2:742.
- Moe, G.K., y Abildskov, J.A.: *Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge.* Amer. Heart J., 1959; 58:59.
- Moe, G.K.; Rheinboldt, W.C., y Abildskov, J.A.: *A computer model of atrial fibrillation.* Amer. Heart J., 1964; 67:200.
- Moe, G.K.; Pastelín, G., y Méndez, R.: *Circus movement, excitation of the atria.* En *op. cit.* en 7, p. 207.

Comentario oficial

ENRIQUE HONG*

El haber sido designado para comentar el trabajo del doctor Gustavo Pastelín, quien ha ingresado a la Academia con beneplácito de sus miembros, constituye un honor que acepté con satisfacción, no sólo por los lazos afectivos que nos unen, sino también por lo que representa el doctor Pastelín. Merece especial atención comentar que el Dr. Pastelín es un investigador cuya formación académica se ha realizado exclusivamente en nuestro medio, bajo el consejo de ese gran maestro que es Don Rafael Méndez, motivo por el cual, los farmacólogos mexicanos nos sentimos orgullosos al observar la estatura científica que ha logrado el doctor Pastelín, lo cual puede constatarse a través del importante número de publicaciones realizadas por él, tanto en revistas mexicanas como internacionales y por su participación intensa en diversos tipos de eventos científicos de primer orden. Esto denota la factibilidad de la formación de nuevos farmacólogos de excelencia sin tener que recurrir a instituciones extranjeras.

En esta ocasión el doctor Pastelín nos recuerda la importancia que tiene el tejido auricular especializado de conducción desde diversos puntos de vista. Así, nos ilustra que la onda de activación auricular que se inicia en el nodo sinusal se propaga a través de una vía especializada de conducción para llegar al nodo aurículo-ventricular con mayor velocidad que la observada cuando la propagación se lleva a cabo a través del tejido auricular ordinario.

El doctor Pastelín no se conforma con demostrar tal hallazgo, sino que además enfoca el problema a través del desarrollo de un modelo matemático que simula y permite realizar una comprobación experimental adicional, en la que al asignar diferentes velocidades de propagación al supuesto tejido especializado de conducción en relación al resto del tejido auricular, obtiene una correlación muy cercana entre los resultados obtenidos en ambos modelos experimentales.

El papel fisiopatológico que tiene el tejido auricular especializado de conducción se pone en relevancia al comprobar que ésta es la causa del flutter auricular cuando existe una lesión o un obstáculo en el tejido auricular. Más aún, es especialmente importante la demostración de que dicho tejido específico de conducción que forman los haces internodales, participa en la propagación de los impulsos en el flutter auricular en el humano. Esta información ha provisto de las bases racionales para una alternativa terapéutica quirúrgica en este tipo de arritmias cardíacas a través de la sección de dichos haces internodales.

Las diferencias que guarden el tejido auricular especializado de conducción y el miocardio auricular ordinario en cuanto a la sensibilidad que muestran a diferentes agentes farmacológicos, nos explican por qué, sustancias químicamente distintas como el clemizol y la ouabaína pueden tener efectividad en las arritmias cardíacas supraventriculares del tipo del flutter auricular. Dicho efecto terapéutico parece estar relacionado con su capacidad de incrementar selectivamente el periodo refractario funcional en el haz internodal posterior en relación al efecto que producen sobre el miocardio auricular ordinario. Por otra parte, el hecho de que la quinidina produzca cambios de excitabilidad en sentido inverso, nos explica la pobre efectividad de tal sustancia para suprimir el flutter auricular.

La Academia Nacional de Medicina se complace en contar con el doctor Gustavo Pastelín como otro de sus miembros y espera que con sus contribuciones científicas futuras contribuya a mantener el nivel de excelencia que ha caracterizado a esta Corporación, en vista de lo cual le da, la más cordial bienvenida.

* Académico numerario. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional.