

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL RITMO CARDIACO
APARECIDAS EN ENFERMOS QUIRURGICOS
SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL HALOGENADA
HALOTANO VERSUS ISOFLUORANO**

**Julio Gallego González
Madrid, 1993**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL RITMO CARDIACO
APARECIDAS EN ENFERMOS QUIRURGICOS
SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL HALOGENADA
HALOTANO VERSUS ISOFLUORANO**

**Tesis Doctoral realizada por:
Julio Gallego González**

**Director:
Francisco López Timoneda**

Madrid, 1993



SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
REANIMACION Y CLINICA DEL DOLOR

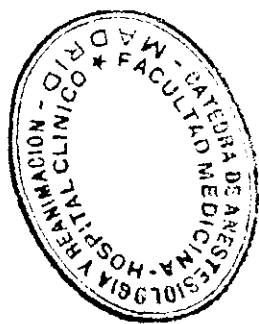
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

FRANCISCO LOPEZ TIMONEDA, CATEDRATICO DE ANESTESIOLOGIA-REANIMACION Y CLINICA DEL DOLOR (DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA) DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

C E R T I F I C A :

Que la Tesis Doctoral Titulada: "ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL RITMO CARDIACO APARECIDAS EN ENFERMOS QUIRURGICOS SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL HALOGENADA. HALOTANO VERSUS ISOFLUORANO.", presentada por D. JULIO GALLEGO GONZALEZ, ha sido - realizada bajo mi direcciòn y tutela, y - considero que reune los requisitos necesarios para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugia.

Y para que asi conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Madrid, a treinta de Julio de mil novecientos noventa y tres.

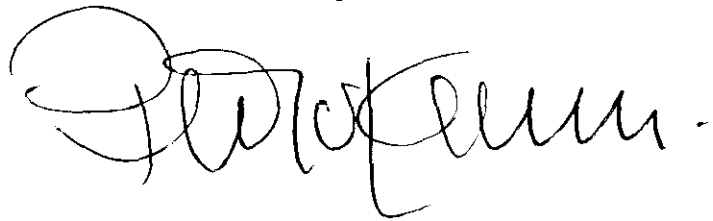


PEDRO LORENZO FERNANDEZ, CATEDRATICO-DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

C E R T I F I C A :

Que el Proyecto de Trabajo presentado por el Doctorando D. JULIO - GALLEGO GONZALEZ, titulado: "ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL RITMO CARDIACO APARECIDAS EN ENFERMOS QUIRURGICOS SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL HA LOGENADA, HALOTANO VERSUS ISOFLUORANO.", y dirigido por el Prof. Dr. D. Francisco Lòpez Timoneda, miembro de este Departamento, reúne las condiciones académicas y científicas requeridas para ser considerado como Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente en Madrid, a treinta de Julio de mil novecientos noventa y tres.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Pedro Lorenzo Fernandez', written in a cursive style.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

FRANCISCO LOPEZ TIMONEDA, CATEDRATICO DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

HACE CONSTAR:

Que como Director de la Tesis Doctoral presentada por D. Julio Gallego González informa favorablemente la presentación del citado trabajo para que pueda ser defendido y optar al Grado de Doctor dado que reúne las condiciones requeridas para optar a dicho Grado.

Madrid, 7 de Julio de 1993

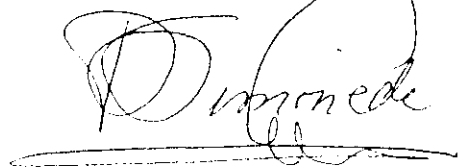
V.º B.º
EL TUTOR (2)

Fdo.: _____

(fecha y firma)

D.N.I.:

El Director de la Tesis



Fdo.: _____

(fecha y firma)

D.N.I.: 4.103.998

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

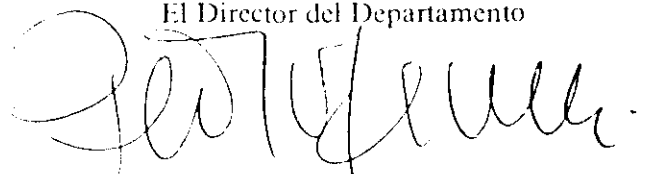
El Consejo del Departamento de Farmacología informa favorablemente la presentación, exposición y defensa de la Tesis Doctoral presentada por D. JULIO GALLEGO GONZALEZ y dirigida por el Prof.Dr.D. Francisco López Timoneda, Catedrático de este Departamento.

Madrid, 3 de Septiembre de 1993

Fecha reunión
Consejo Departamento

8.7.1993

El Director del Departamento



Fdo.: Prof. P. Lorenzo

(fecha y firma)

*A mi mujer María del Valle
A mis hijos Julio e Iciar
A mis padres Julio y Magdalena*

Quiero expresar mi agradecimiento:

Al Profesor Dr. D. Francisco López Timoneda, por su constante ayuda en la dirección de esta tesis.

Al Profesor Dr. D. Pedro Lorenzo Fernández, por admitir y apoyar que realizara éste trabajo dentro del seno de su departamento.

A D^a. Asunción Pereiro Hernández, por su inestimable esfuerzo y su dedicación exclusiva, que han sido pilar básico para la realización de esta tesis.

A D^a Elisa Villalba Trujillano, por su inapreciable labor tanto dentro del quirófano, así como en la interpretación de los electrocardiogramas Holter.

A D. Francisco Baena LLamas, por su valiosa aportación en los resultados estadísticos.

A D^a María Dolores Menéndez Cazorla, por su eficaz y oscuro trabajo en la lectura e impresión de los gráficos.

Al Dr. D. Antonio Ordoñez Andrey y D. Manuel Orihuela García, por sus conocimientos y habilidades en el manejo de los ordenadores.

A D. Juan Néstor Carral Olondris, Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Naval de San Carlos, por sus facilidades para poder finalizar este trabajo.

INDICE

1.- INTRODUCCION.-

1.1 MONITORIZACION DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA CARDIACA.

- 1.1.1. GENERALIDADES Y CONCEPTO.
- 1.1.2. ELECTROCARDIOGRAFIA Y SU RELACION CON LA ANESTESIA
- 1.1.3. DERIVACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS MAS USUALES EN ANESTESIA.
- 1.1.4. MONITORIZACION INTRAOPERATORIA DE LAS ARRITMIAS.- SUS CAUSAS.
- 1.1.5. ELECTROCARDIOGRAFIA HOLTER.

1.2. ELECTROFISIOLOGIA CARDIACA.

- 1.2.1. LA CELULA CARDIACA.
- 1.2.2. EL SISTEMA DE CONDUCCION CARDIACA.
- 1.2.3. ACTIVIDAD ELECTRICA DE LA CELULA CARDIACA.
 - 1.2.3.1. POTENCIAL DE ACCION TRANSMEMBRANA.
 - 1.2.3.1.1. GENERALIDADES.
 - 1.2.3.1.2. AUTOMATISMO CARDIACO.
 - 1.2.3.1.3. CONDUCCION CARDIACA.
 - 1.2.3.2. INTERCAMBIO IONICO.
 - 1.2.3.2.1. MECANISMO.
 - 1.2.3.2.2. CANALES IONICOS.
CONDUCTANCIAS DE LA MEMBRANA.
 - 1.2.3.2.3. INTERCAMBIO IONICO A TRAVES DE LA MEMBRANA. CORRIENTES IONICAS.
 - 1.2.3.3. REFRACTARIEDAD CELULAR Y POTENCIAL DE ACCION TRANSMEMBRANA.

1.3. MECANISMOS CELULARES DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS.

- 1.3.1. ALTERACIONES DE LA CONDUCCION CARDIACA.
 - 1.3.1.1. MECANISMOS DE REENTRADA.
- 1.3.2. ALTERACIONES DEL AUTOMATISMO CARDIACO.
 - 1.3.2.1. AUTOMATISMO ANORMAL.
 - 1.3.2.2. ACTIVIDAD EVOCADA.
- 1.3.3. ALTERACIONES SIMULTANEAS DEL AUTOMATISMO Y CONDUCCION.

1.4. HALOTANO.

- 1.4.1. INTRODUCCION.
- 1.4.2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.
- 1.4.3. FARMACOLOGIA.
 - 1.4.3.1. ACCION ANESTESICA.
 - 1.4.3.2. ACCION SOBRE EL RITMO CARDIACO.

1.5. ISOFLUORANO.

1.5.1. INTRODUCCION.

1.5.2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

1.5.3. FARMACOLOGIA.

1.5.3.1. ACCION ANESTESICA.

1.5.3.2. ACCION SOBRE EL RITMO CARDIACO.

2.- OBJETIVO.

3.- MATERIAL Y METODO.-

3.1. MATERIAL Y CARACTERISTICAS FISICAS DE LA MUESTRA.

3.2. METODO DE ESTUDIO.

3.3. TECNICA ANESTESICA.

3.4. ESTUDIO ESTADISTICO.

4.- RESULTADOS.

4.1. TIEMPOS REALES DE CONTROL HOLTER.

GRUPO CONTROL.

GRUPO HALOTANO.

GRUPO ISOFLUORANO.

4.2. TIPOS Y CUANTIFICACION DE ARRITMIAS EN CADA TIEMPO DE ESTUDIO.

ANALISIS INTRAGRUPPO.

TIEMPO DE PREEXPOSICION- TPE.

TIEMPO ANESTESICO PREEXPOSICION- TAPE.

TIEMPO DE EXPOSICION PREQUIRURGICO- TEPQ.

TIEMPO DE EXPOSICION QUIRURGICO- TEQ.

TIEMPO QUIRURGICO POSTEXPOSICION- TQPE.

TIEMPO POSTQUIRURGICO- TPQ.

4.3. COMPARACIONES INTERGRUPO. RESULTADOS ESTADISTICOS.

TIEMPO PREEXPOSICION- TPE.

TIEMPO ANESTESICO PREEXPOSICION- TAPE.

TIEMPO EXPOSICION PREQUIRURGICO- TEPQ.

TIEMPO EXPOSICION QUIRURGICO- TEQ.

TIEMPO QUIRURGICO POSTEXPOSICION- TQPE.

TIEMPO POSTQUIRURGICO- TPQ.

5.- DISCUSION.

6.- CONCLUSIONES.

7.- BIBLIOGRAFIA.

1. INTRODUCCION

1 .- INTRODUCCION.-

1. 1.- MONITORIZACION DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA CARDIACA

1.1.1.- MONITORIZACION. GENERALIDADES Y CONCEPTO

Ninguno de los avances realizados en el campo de la Medicina en general ha demostrado ser más beneficioso para la humanidad que el conseguido por la Anestesiología; y no solamente por los inmensos sufrimientos que ha evitado a los pacientes en el transcurso de las intervenciones quirúrgicas, sino también debido a que la estructura global de la Medicina moderna se ha consolidado con éxito, y a que la propia Cirugía ha podido, gracias a la enorme colaboración de la anestesia, desarrollar en el último siglo y cuarto un progreso muy superior al conseguido durante los milenios precedentes.

El mérito de tal descubrimiento pertenece a William Thomas Green Morton, un dentista de Boston que el día 16 de octubre de 1846 demostró la fiabilidad de la anestesia con éter, en el Massachussets General Hospital de aquella ciudad (1,9)

Dentro de esta serie de trepidantes avances en el campo de la Anestesiología, tenemos que hacer especial hincapié en la monitorización de la función cardiovascular del enfermo, ya que el desarrollo de nuevas y sofisticadas técnicas ha aportado una mayor seguridad en el manejo, vigilancia, diagnóstico y tratamiento de todas aquellas alteraciones cardíacas que, en un momento dado, pueden presentarse durante el periodo anestésico intraoperatorio (2)

Así pues, una definición correcta del término "monitorización" podría ser la de "observar, vigilar y verificar una función con una finalidad específica"; y la definición de "monitor" sería la de "aquel instrumento que avisa o instruye".

De estas dos definiciones se pueden extraer varias connotaciones:

a) El establecimiento del proceso implica la presencia de una persona que valore los resultados del monitor.

b) La simple recolección de datos es insuficiente; es necesario el establecimiento de unas normas y de una lógica para que estos datos puedan actuar como aviso.

c) Existe una finalidad específica, que es la de la monitorización centrada en un objetivo concreto, el cuál va más allá de la recolección generalizada e indiscriminada de datos (6)

Conceptualmente, la anestesia es un acto o proceso reversible; así, el objetivo del paciente es someterse a una exploración o intervención quirúrgica, y no el de ser anestesiado en sí. Este hecho da por sí sólo una gran relevancia al anesthesiólogo, si es que nos atenemos a la propia esencia de los fármacos anestésicos, puesto que además de ser éstos potencialmente tóxicos, en ocasiones es preciso recurrir a la anestesia para tratar a pacientes en estado crítico y con escasa capacidad para tolerar cualquier tipo de stress.

No hay discusión en cuanto a que es el anesthesiólogo el que debe controlar el efecto de los fármacos sobre el paciente, así como las funciones vitales del mismo durante y después de la intervención, y al menos hasta que los efectos de las maniobras quirúrgicas y de los agentes anestésicos haya cesado.

Los instrumentos de monitorización se han vuelto cada vez más complejos y, lógicamente, más caros. En algunos casos conllevan también un mayor riesgo para el paciente, por lo que el anesthesiólogo debe considerar cuidadosamente qué tipo de monitorización es la más adecuada para cada uno de ellos y qué técnica está indicada para cada intervención quirúrgica en particular (3,4,5)

En resumen, la monitorización de los pacientes durante la anestesia y la intervención quirúrgica tiene tres objetivos primordiales:

1) Diagnosticar cualquier problema que se presente y reconocer precozmente una evolución anómala.

2) Estimar la gravedad de la situación.

3) Valorar la respuesta al tratamiento, tanto la eficacia del mismo como los efectos colaterales o toxicidad que puede ocasionar.

1.1.2.- LA ELECTROCARDIOGRAFIA Y SU RELACION CON LA ANESTESIA

El electrocardiograma (ECG) se utiliza actualmente como un medio rutinario de control durante la anestesia y la cirugía. En el año 1960, Cannard y Dripps demostraron el valor diagnóstico del ECG en los trastornos del ritmo cardíaco que tienen lugar durante y/o a consecuencia de la anestesia (8)

Evidentemente, existen varias razones por las cuáles debemos monitorizar electrocardiográficamente al paciente que se somete a una anestesia y a una intervención:

1) Los agentes anestésicos en general alteran la función cardiovascular. La mayoría de los accidentes relacionados con la anestesia comienzan con unos signos premonitorios, y los cambios electrocardiográficos constituyen uno de los indicadores más precoces y fiables de dichos efectos adversos.

2) La intervención quirúrgica puede desencadenar cambios electrocardiográficos agudos debido a la posición del cuerpo (ej. Trendelenburg acusado y prolongado), a la manipulación (ej. maniobras vagales), a la pérdida hemática abundante o a la pérdida y redistribución de líquidos corporales.

3) Con cierta frecuencia existe en los pacientes quirúrgicos una enfermedad cardiovascular previa; las interacciones de estos estados patológicos con los agentes anestésicos y con los procedimientos quirúrgicos no son siempre predecibles.

4) El tratamiento farmacológico de los cambios electrocardiográficos deletéreos implica el uso de agentes potentes y con efectos específicos sobre el sistema cardiovascular. Las técnicas de monitorización electrocardiográfica son esenciales para la elección del tratamiento más adecuado, así como para evaluar su eficacia y seguridad (10,11,12)

Ahora bien, los usos principales del ECG durante el periodo intraoperatorio son los siguientes:

1) El más importante sigue siendo la detección de arritmias durante ese periodo (13). En este sentido, es de gran importancia la capacidad que tiene este método para diferenciar entre arritmias ventriculares y arritmias supraventriculares y para valorar, por lo tanto, las posibles intervenciones terapéuticas.

2) La identificación de la isquemia miocárdica (14) ha adquirido una especial importancia en la actualidad, ya que ahora es más frecuente el anestesiar a pacientes afectados de enfermedades coronarias graves. Además, durante la intervención es posible conocer la ubicación anatómica de esa isquemia (inferior, anterior o lateral).

3) Como resultado de la anestesia y de la ventilación asistida, pueden tener lugar alteraciones electrolíticas. Así, el ECG permite detectar los cambios importantes en los niveles de potasio y calcio (15)

4) En los pacientes portadores de marcapasos, su correcto funcionamiento requiere un seguimiento continuo durante el procedimiento quirúrgico (16)

1.1.3.- DERIVACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS MAS USUALES EN ANESTESIA

Las derivaciones electrocardiográficas más indicadas para la detección de arritmias intraoperatorias son las siguientes (17):

1. **Derivación precordial V1.** El quinto electrodo se coloca a nivel del quinto espacio intercostal y a la derecha del esternón. Proporciona una buena deflexión auricular y un buen complejo QRS, siendo probablemente la mejor derivación de superficie para diagnosticar las arritmias específicas (35).

2. **Derivación MCL1 o precordial V1 modificada.** Es de uso corriente para detectar los trastornos de la conducción (18). En realidad se trata de una derivación bipolar en la que el electrodo positivo está en posición V1 y el electrodo negativo se sitúa cerca del hombro izquierdo o por debajo de la clavícula izquierda (37).

3. **Derivación II.** Un eje es paralelo al eje eléctrico cardíaco y la onda P es fácilmente visible. En general, es la más utilizada intraoperatoriamente. Es de gran utilidad para detectar una isquemia coronaria de cara inferior (7,8).

4. **Derivación CB5.** Es una nueva modalidad, descrita por Bazaral y Norfleet (19), en la cuál el electrodo negativo se coloca sobre la escápula derecha y el positivo se sitúa en posición V5 (14). Es muy útil para diagnosticar una isquemia ánterolateral.

5. **Derivaciones esofágicas.** Se utilizan para registrar complejos auriculares, observar arritmias de la unión aurículo-ventricular y monitorizar la cara posterior del ventrículo izquierdo (36). Kates (20) demostró la eficacia y seguridad del ECG esofágico y del ECG convencional (derivaciones II y V5).

6. También la **electrocardiografía intracavitaria** se utiliza con propósitos diagnósticos, debido a su gran fiabilidad, aunque la técnica es costosa y más complicada (21,22,38).

7. **El registro del electrograma del Haz de His** es otro avance en el diagnóstico por electrocardiografía, y se obtiene colocando un catéter intracardíaco (23). Esta parte de la conducción eléctrica cardíaca es tan rápida que no se registra con un ECG standard. Esta técnica se emplea para localizar bloqueos cardíacos de ciertas áreas del sistema de conducción, o bien para diagnosticar el mecanismo de producción de arritmias más complejas (39).

1.1.4.- MONITORIZACION INTRAOPERATORIA DE LAS ARRITMIAS.

FACTORES ETIOLOGICOS

Aunque ya a comienzos del siglo XX se describieron algunos casos de arritmias intraoperatorias, hasta el año 1936 no obtuvo Kurtz (24) las primeras grandes series de estudios electrocardiográficos durante la anestesia.

Otros estudios más recientes, llevados a cabo por Katz y Bigger (13) mostraron una incidencia en las arritmias intraoperatorias que oscilaba entre el 16% y el 62%.

Bertrand (25) encontró entre los pacientes bajo registro electrocardiográfico continuo durante el acto quirúrgico una incidencia de arritmias supraventriculares y ventriculares del 84%. Las arritmias solían ser más frecuentes en los momentos de intubación y de extubación endotraqueal.

Los pacientes con cardiopatía previa presentaban una mayor incidencia de arritmias ventriculares que los pacientes sin cardiopatía conocida (un 60% frente a un 37%). Dichas arritmias tendieron a correlacionarse con la gravedad de la cardiopatía preexistente, prolongaron la estancia hospitalaria y fueron responsables de una mortalidad quirúrgica de hasta un 80% en estas series (26)

Pues bien, los factores que expongo a continuación son los que pueden contribuir a la etiología de las arritmias durante el periodo intraoperatorio:

1. Agentes anestésicos

Se ha observado que los hidrocarburos halogenados pueden ser causantes de arritmias cardíacas, probablemente por un mecanismo de reentrada (27).

Con respecto a ello diremos que, tanto los agentes halogenados en general, como el Halotano e isoflurano en particular, serán objeto de un estudio más profundo en este trabajo, tanto acerca de su estructura farmacológica como en lo que se refiere a su mecanismo de producción de arritmias cardíacas.

Solamente mencionaré que los agentes halogenados, y especialmente el halotano, se dice que sensibilizan el tejido miocárdico a la acción de las catecolaminas endógenas y exógenas.

Además, fármacos como la ketamina, que bloquean la recaptación de noradrenalina, pueden facilitar el desarrollo de arritmias inducidas por la adrenalina (28).

2. Alteraciones gasométricas y/o electrolíticas

Edwards(15) observó que la hiperventilación, hasta una PaCO₂ de 20-30 mm de Hg, hacía descender los niveles plasmáticos normales de potasio hasta 3,12 - 3,64 meq/l. Así, cuando los valores de potasio plasmático y corporal total son inicialmente bajos, pueden alcanzar unos valores de hasta 2 meq/l en plasma debido a la hiperventilación, pudiendo precipitar una arritmia cardíaca grave.

Las alteraciones de la gasometría y/o de los electrolitos pueden ser causa de arritmia, bien por un mecanismo de reentrada, bien por una alteración de la fase 4 de la despolarización. Todos los mecanismos de producción de arritmias serán también objeto de estudio en capítulos posteriores (40).

3. Intubación endotraqueal

Posiblemente sea ésta la causa mas frecuente de arritmias durante la anestesia. Algunas veces estas arritmias se asocian a hipertensión transitoria grave (29). Varios autores, entre ellos Stoelting (30), ponen de relieve las posibles alteraciones hemodinámicas que se pueden presentar durante la intubación endotraqueal.

4. Reflejos

La estimulación vagal puede provocar bradicardia sinusal y facilitar la aparición de fenómenos de escape ventricular.

Hay reflejos específicos, como el óculo-cardíaco, que pueden desencadenar trastornos graves del ritmo cardíaco durante la intervención quirúrgica (13).

5. Estimulación del Sistema Nervioso Central (31)

Se han descrito muchas anomalías del ECG vinculadas a la patología intracraneal, especialmente en relación con la hemorragia subaracnoidea, que incluyen cambios en los intervalos QT, aparición de ondas Q, cambios en el segmento ST y aparición de ondas V.

El mecanismo de estas arritmias parece que se debe a alteraciones del sistema neurovegetativo.

6. Localización quirúrgica

La cirugía dental suele asociarse con arritmias, ya que es frecuente la estimulación profunda de los sistemas simpático y parasimpático (32). Son frecuentes los ritmos de la unión, que pueden ser causados por estimulación del sistema neurovegetativo, a través del V par craneal.

7. Cardiopatía preexistente

Los estudios de Angelini (26) demuestran que los enfermos con cardiopatía conocida presentan una incidencia mucho mayor de arritmias durante la anestesia que los que no poseen cardiopatía conocida (25).

8. Inserción de catéteres o guías intracardíacos

Pueden producirse arritmias por la introducción de un catéter de Swan-Ganz, a menudo ectopías ventriculares.

También causan arritmias ventriculares las guías metálicas tipo Seldinger para la monitorización de la presión venosa central (PVC).

Finalmente quisiera comentar que también pueden atenuarse o suprimirse cierto tipo de arritmias con la anestesia general (33). Las causas pueden ser diversas: supresión de la ansiedad, supresión del estímulo de origen neurovegetativo (principalmente de tipo simpático), o bien debido a las propiedades antiarrítmicas del propio agente anestésico (34).

1.1.5.- ELECTROCARDIOGRAFIA DE HOLTER

La electrocardiografía de Holter es una técnica de registro continuo del ECG en cinta magnética que efectúa una interpretación acelerada de los datos, descubierta por el físico Norman Holter hace 30 años (41). Efectivamente, gracias a ella podemos conocer mucho mejor cuál es la actividad eléctrica cardíaca en las distintas situaciones de la vida real.

1. TECNICA DE REGISTRO

Los elementos de registro y análisis de la ECG de Holter son los electrodos, las derivaciones, la registradora y el electrocardioanalizador.

A) Electroodos y derivaciones

Los electrodos, de cloruro de plata, se adhieren a la piel por medio de un disco plastificado.

En la mayoría de los casos se utilizan las derivaciones precordiales, pues ofrecen más información acerca de la repolarización que una sólo, y permiten realizar una mejor lectura e interpretación del ECG, si es que una de ellas no es de suficiente calidad.

Para ello se precisan 5 electrodos; dos positivos, dos negativos y un electrodo de tierra, colocados los dos primeros a ambos lados del esternón y a nivel del quinto espacio intercostal, los dos segundos por fuera de la línea mamaria y a nivel del noveno espacio intercostal, y el electrodo de tierra sobre el apéndice xifoides.

Existe ya en el mercado un nuevo sistema de tres derivaciones que permite estudiar aún mejor la repolarización cardíaca; se pueden colocar siguiendo tres modalidades distintas (56):

- Posición V1 (electrodo de tierra en posición V1)
- Posición VF (electrodo de tierra en posición aVF)
- Posición V5 (electrodo de tierra en posición V5)

B) Registradora (43)

Las registradoras constan de una grabadora en cinta magnética, con un reloj acoplado. Se utilizan cintas de cassette convencionales de larga duración; mediante las mismas se capta la señal eléctrica del ECG registrado a una velocidad muy lenta, entre 25 y 177 mm/min.

La mayoría de las registradoras graban todos los complejos QRS. Ultimamente se han puesto en circulación unas nuevas registradoras que llevan incorporada una microcomputadora que aprende la morfología normal de los QRS, como muestra, para una posterior comparación. Después selecciona, clasifica y graba los complejos anómalos que puedan presentarse.

El mayor inconveniente de este tipo de registradora es la existencia de artefactos, que pueden tomarse como impulsos ventriculares prematuros, y quedar grabados o clasificados como tales.

Más difícil es el que los impulsos ventriculares prematuros verdaderos sean desechados por la computadora sin registrarlos ni clasificarlos en la memoria.

Este tipo de aparatos, denominados "de tiempo real" deben de garantizar, mediante estudios comparativos fiables, que los datos que nos proporcionan son auténticos

C) Electrocardioanalizador

El electrocardioanalizador puede grabar todos los complejos QRS en un tamaño reducido, o únicamente plasmar los complejos que desee el operador. Ahora bien, sea cuál fuere el sistema elegido, la grabación aparecerá en tiempo real.

Casi todos los aparatos proporcionan información automática de los siguientes parámetros (57):

1. Ritmo cardíaco

Nos proporcionan el número total de complejos en 24 horas, frecuencia máxima y mínima horaria. La información aparece en forma de **trend** de frecuencias, en histogramas o en estado numérico.

2. Análisis del segmento ST

En la grabación podemos observar las alteraciones del segmento ST en forma de "trend" de 24 horas, con cuantificación de los ascensos y descensos del mismo en milímetros. Esta medición del ST se hace normalmente a 0,08 sg del punto J.

Algunos aparatos nos ofrecen también la pendiente del ángulo de desviación del ST, que tiende a ser positivo para descensos ascendentes de tipo simpaticotónico, y horizontal negativo en casos de insuficiencia coronaria.

Actualmente, la mayoría de los sistemas Holter ofrecen una información de la repolarización muy fiable.

3. Contaje y clasificación de las arritmias supraventriculares y ventriculares

Este contaje lo hacen casi todos los aparatos, en forma de histograma o en forma numérica. Además, pueden clasificar los impulsos ventriculares prematuros en impulsos aislados, parejas o dobletes, más de dos impulsos seguidos, etc...

Más difícil de evaluar es la diversa morfología de los impulsos prematuros (polimorfismo) y del fenómeno R sobre T.

El problema actual del informe automático es la dificultad para diferenciar los impulsos ventriculares prematuros de los artefactos. Los antiguos analizadores se basaban en parámetros tales como prematuridad, anchura y voltaje de los QRS.

Actualmente se utilizan criterios de morfología, analizando varios parámetros que son memorizados por la computadora y comparados posteriormente con la morfología del QRS basal, en uno o en dos canales simultáneamente.

El operador tiene que revisar cuidadosamente los resultados para detectar los errores que, hoy en día, aún tienen todos los aparatos si analizan de forma automática.

A continuación se señalan cuáles son las causas más frecuentes de producción de artefactos capaces de simular una arritmia cardíaca en un electrocardiógrafo de Holter (58,61):

a) Temblores musculares, como los que presenta el paciente en quirófano a causa de la hipotermia, tanto antes de la inducción como al concluir la intervención y, por lo tanto, la anestesia (59).

b) Hipo o movimientos del diafragma.

c) Conexiones de mala calidad en el aparato.

d) Interferencia con otros aparatos eléctricos, en particular con el bisturí eléctrico y con la máquina de circulación extracorpórea (60).

e) Interferencias derivadas del contacto con otras personas.

f) Material situado encima de los electrodos o del paciente durante la intervención.

g) Mal funcionamiento del electrocardiógrafo o ajuste incorrecto del mismo.

2. UTILIDAD DE LA ELECTROCARDIOGRAFIA DE HOLTER

La utilidad de la electrocardiografía Holter se basa fundamentalmente en el estudio de las arritmias cardíacas y en el conocimiento de las alteraciones de la repolarización.

A) ARRITMIAS

1. Evaluación del mecanismo electrofisiológico de las arritmias (42)

La electrocardiografía Holter ha sido decisiva para conocer el mecanismo electrofisiológico de las arritmias, sobre todo las paroxísticas, ya que permite descubrir si existe un desencadenante simpático o vagal, y ofrece una oportunidad única de ver el inicio y final de las crisis espontáneas, lo cuál no se consigue con los estudios electrofisiológicos intracavitarios.

Además, en pacientes con preexcitación tipo Wolf- Parkinson-White podemos saber si la prexcitación es intermitente o si se presentan crisis de fibrilación auricular y, en este caso, podemos medir la distancia mínima entre dos RR' consecutivos, lo cuál tiene interés pronóstico.

2. Correlación de arritmias y síntomas (75)

El "Holter" es muy útil para conocer si los síntomas que explica el paciente son debidos a arritmias o no, y también para comprobar si determinadas arritmias se acompañan o no de sintomatología.

Se ha podido demostrar que la falta de síntomas no excluye que existan arritmias graves; pero también que la presencia de los mismos puede deberse a simples taquicardias sinusales.

Por último, la electrocardiografía de Holter nos asegura si los síntomas que presenta el paciente se explican por un tipo u otro de arritmia.

3. Conocimiento de la prevalencia de arritmias (43,44)

Gracias a la electrocardiografía de Holter se conoce bastante bien la prevalencia de arritmias en los distintos grupos de población sana y enferma.

Las arritmias supraventriculares son más frecuentes en las personas de más edad, en las que se puede encontrar, incluso en ausencia de cardiopatía aparente, crisis de taquicardia supraventricular o de fibrilación auricular más o menos largas, y a menudo asintomáticas.

En ocasiones originan accidentes cerebro-vasculares transitorios. Su importancia depende de la frecuencia ventricular media y de la periodicidad con que se presentan. Así, en pacientes con arritmias autolimitadas y repetitivas, el registro Holter pone de manifiesto la incidencia y duración de las mismas.

Las arritmias ventriculares son más frecuentes en personas sanas, aumentando el número y la complejidad de los impulsos ventriculares prematuros con la edad (44). Lown (45) clasificó los impulsos ventriculares prematuros en distintos grados, de acuerdo con las características de frecuencia, morfología, repetitividad e intervalo de acoplamiento.

La clasificación de Lown ha sufrido muchas críticas, habiendo aparecido posteriormente otras clasificaciones, de las cuáles la más completa parece ser la de Hyerburg (46); sin embargo, sigue siendo la de Lown la más usada.

Según su trascendencia clínica, los impulsos ventriculares prematuros pueden clasificarse en benignos, potencialmente malignos o manifiestamente malignos.

Las arritmias ventriculares benignas son las que aparecen en sujetos sanos; suelen ser poco frecuentes y no repetitivas, aunque ocasionalmente pueden observarse impulsos ventriculares prematuros frecuentes, polimorfos, e incluso crisis cortas de taquicardia ventricular en individuos sin cardiopatía aparente. En principio, este tipo de arritmias no debe ser tratado farmacológicamente.

Los latidos ventriculares prematuros potencialmente malignos son los que se presentan en pacientes con cardiopatía (ej. insuficiencia coronaria, miocardiopatías y enfermedades valvulares), pero sin originar síntomas hemodinámicos. Son a menudo frecuentes, polimorfos, ocasionalmente producen R sobre T y/o crisis de taquicardia ventricular no sostenida (grado 3 a 5 de la escala de Lown).

La necesidad de instaurar un tratamiento en este tipo de arritmias no está definitivamente comprobada, aunque si la función ventricular está alterada, es más probable que sean peligrosos.

Las arritmias ventriculares malignas son la fibrilación ventricular fuera de la fase aguda del infarto de miocardio, y la taquicardia ventricular sostenida con deterioro hemodinámico durante la misma. Este tipo de pacientes suelen ser cardiópatas con función ventricular deprimida, y precisan ser tratados con terapéutica antiarrítmica adecuada ya que, sino, el pronóstico es malo a corto plazo.

La electrocardiografía de Holter es también muy útil para el diagnóstico de la enfermedad del seno, e incluso puede poner de manifiesto algún caso de bloqueo aurículo-ventricular paroxístico, el cuál puede pasar inadvertido incluso en los estudios electrofisiológicos (47).

Un estudio reciente sobre un grupo de pacientes con síntomas de presíncope o síncope, a los que se colocó el electrocardiógrafo de Holter, demostró que la asociación de arritmias con síntomas coincidentes es muy poco frecuente (48), un 0,5% en los casos de síncope y un 2% en los casos de presíncope, lo cuál indica la dificultad para establecer la causa de este tipo de síntomas en muchos de estos pacientes.

En general, podemos afirmar que las arritmias hipoactivas empeoran con la hipertonia vagal, aumentando o presentándose muchas veces por la noche (49).

4. Valoración incruenta de la terapéutica antiarrítmica (50,51)

El método de electrocardiografía de Holter es útil, sobre todo, para valorar la eficacia de los fármacos antiarrítmicos utilizados en el tratamiento de los impulsos ventriculares prematuros; aunque, debido a la variabilidad espontánea intraindividual de los impulsos ventriculares prematuros, es necesario conseguir una disminución mayor del 80% en la arritmia tratada para poder asegurar el efecto antiarrítmico o la eficacia del fármaco en cuestión (52).

En los pacientes con arritmia ventricular maligna o potencialmente maligna que presenten en el ECG Holter de control impulsos ventriculares prematuros frecuentes, se aconseja evaluar el tratamiento mediante la selección del fármaco con un "test agudo incruento" (TAI) (53), que incluye la prueba de esfuerzo, el registro de Holter y la medición de los niveles plasmáticos del fármaco.

Cuando el estudio de Holter de control demuestra que el número de impulsos ventriculares prematuro es escaso o muy variable, es preciso recurrir a los estudios electrofisiológicos intracavitarios.

La evidencia de que los fármacos antiarrítmicos sin excepción pueden tener un efecto arritmógeno secundario (54), aconseja la sistemática TAI antes de administrar estos fármacos para descartar la arritmogénesis de los mismos, al menos inicialmente.

5. Estudio de las causas de muerte súbita

En una revisión general se han recogido 148 casos de pacientes que murieron durante el registro de Holter (55).

En el 70% de los casos, parece que la muerte se debió a fibrilación ventricular, a menudo precedida de taquicardia ventricular.

En un 15% de los casos, la arritmia fatal fue la ventricular tipo "torsade de point", con frecuencia en pacientes no cardiopatas tratados con antiarrítmicos.

El resto de las muertes, un 15%, fueron por arritmias hipoactivas, en muchos casos secundarias a disociación electromecánica, como consecuencia de un accidente coronario agudo.

B) ALTERACIONES DE LA REPOLARIZACION

El análisis de las alteraciones de la repolarización debe hacerse con mucha precaución, ya que su fiabilidad depende en gran parte del aparato utilizado.

Sin embargo, los aparatos actuales dan un margen de fiabilidad suficiente en el análisis de la repolarización.

En algunos de ellos se ha demostrado una correlación con la técnica de emisión de positrones, en el sentido de que los descensos del ST que se registren corresponderán a isquemia miocárdica, aunque los mismos no se acompañen de dolor precordial.

1. Alteraciones de la repolarización fuera de la isquemia coronaria (62,63,64)

La electrocardiografía de Holter ha permitido descubrir que existen verdaderas alteraciones de la repolarización; sobre todo en relación con la onda T de individuos normales en situaciones de stress físico o psíquico, cambios posturales, situaciones vagales, simpaticotonías, postingesta, hiperventilación, etc...

Sin embargo, con el uso de aparatos que poseen frecuencia de respuesta modulada, no es común el encontrar en sujetos sanos descensos del ST superiores a 1 mm, a más de 80 msg del punto J y con una duración superior a los 30 segundos.

También se ha podido valorar la presencia de alteraciones de la repolarización en la llamada astenia neurocirculatoria y en distintas cardiopatías, tales como el prolapso mitral, valvulopatías, miocardiopatías, etc...

La presencia de ondas T negativas o, en algunos aparatos, la existencia de un descenso y, más raramente, de una elevación del segmento ST, no tiene por qué deberse necesariamente a una insuficiencia coronaria; y, por lo tanto, nos obliga a descartar todos los posibles orígenes, no isquémicos, de las alteraciones de la repolarización.

2. Alteraciones de la repolarización en la insuficiencia coronaria (65,66,67)

Deanfield (68) demostró, mediante correlación con gammagrafía por emisión de positrones, que prácticamente todos los descensos del ST que se registran con el sistema Holter (tipo Oxford y tipo Medilog) se deben a isquemia miocárdica.

En la angina de esfuerzo, la crisis de insuficiencia coronaria (lesión subendocárdica con descenso del ST) se acompaña a menudo de una aceleración de la frecuencia cardíaca y de un aumento de la tensión arterial. La morfología de la curva del trend del segmento ST es aplanada y negativa.

Cuanto mayor es el descenso del ST, más específica es la insuficiencia coronaria, siendo aconsejable en estos casos el realizar una prueba de esfuerzo con isótopos y, según el resultado que se obtenga, hacer una coronariografía.

En los casos de angina primaria, la curva del trend del segmento ST es positiva y picuda (forma de triángulo), generalmente sin cambios en la frecuencia cardíaca. La técnica de Holter ha permitido también conocer la incidencia de arritmias ventriculares durante las mismas (69).

3. Sensibilidad y especificidad del método Holter en el diagnóstico de la insuficiencia coronaria

La sensibilidad del Holter en el diagnóstico de la insuficiencia coronaria es baja, según la mayoría de los autores consultados (65), aunque aumenta con el número de vasos obstruidos y en los casos de angina primaria; en parte, depende también de los sistemas Holter empleados.

La especificidad es muy alta para los ascensos del ST; hay que pensar que los ascensos del ST que se mantienen durante el sueño son de tipo vagotónico.

Sin embargo, el descenso del ST puede verse en casos sin cardiopatía coronaria, aunque muchos de los trabajos que recogen estas alteraciones están efectuados con aparatos antiguos, cuya fiabilidad es dudosa.

4. Prueba de esfuerzo frente a Holter en el diagnóstico de insuficiencia coronaria (43,70)

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la prueba de esfuerzo es más sensible que el Holter en el diagnóstico de la insuficiencia coronaria de esfuerzo.

Algunos autores (70) han demostrado, utilizando unas derivaciones especiales, que existe una gran concordancia entre los hallazgos de la prueba de esfuerzo y el método de Holter. Por otra parte, cuando se utilizan los dos sistemas conjuntamente, aumenta de forma considerable la sensibilidad diagnóstica.

En lo que hace referencia a la angina primaria del tipo descrito por Prinzmetal, no hay duda de que la electrocardiografía de Holter es más útil que la ergometría, pues ésta es a menudo negativa; mientras que la electrocardiografía de Holter permite registrar casi siempre, cuando existe dolor precordial, el típico ascenso del segmento ST.

5. Alteraciones de la repolarización sin dolor (71,43,72,73)

En pacientes coronarios con angina o infarto de miocardio antiguo, se ha visto que existen muchas alteraciones de la repolarización que no se acompañan de dolor coronario.

Es importante valorar, en este tipo de pacientes, la existencia de una isquemia silenciosa; y ésta es tan frecuente, que se ha llegado a considerar a los episodios sintomáticos como la punta del iceberg de todo el conjunto de la crisis isquémica.

Así, en pacientes con angina inestable, se ha puesto de manifiesto que la frecuencia de la angina silenciosa identifica a un subgrupo de pacientes con peor pronóstico.

6. Control del tratamiento antianginoso (74,43)

La frecuencia de crisis silenciosas de insuficiencia coronaria hace que tengamos que ser cautos a la hora de valorar el resultado del tratamiento en estos pacientes; las crisis dolorosas desaparecen, pero continúan las alteraciones del segmento ST, e incluso a veces se vuelven más frecuentes.

Desde un punto de vista ideal, sería necesaria la práctica del ECG de Holter periódico en los pacientes con insuficiencia coronaria, a pesar de que exista una buena respuesta clínica a un tratamiento adecuado.

En los pacientes que reciben tratamiento con agentes betabloqueantes, es importante el registro de Holter durante las actividades diarias para comprobar que el nivel de betabloqueo es el adecuado; por lo tanto, es necesario conocer la frecuencia cardíaca durante las diferentes actividades (reposo, esfuerzo, emociones,...).

Por otra parte, con los antagonistas del calcio se ha conseguido disminuir en gran manera el número de crisis de ascenso del segmento ST en casos de espasmo coronario.

3. LIMITACIONES DE LA ELECTROCARDIOGRAFIA DE HOLTER

A) De tipo económico

Es una exploración aún muy costosa, y además es conveniente contar con la dedicación de personal especializado para su manejo, colocación y lectura.

B) De la propia técnica

Es muy frecuente el que se recojan en los registros anomalías cuya identificación puede resultar difícil.

El problema más importante estriba en la lectura automática, pues los artefactos se contabilizan muchas veces como complejos ventriculares, e incluso como salvos de taquicardia ventricular. O bien se registran como impulsos supraventriculares anormales, precisando de comprobación manual por parte del técnico, para saber de qué se trata realmente (43).

C) En comparación con otras técnicas

Como hemos podido ver durante esta exposición, la electrocardiografía de Holter es la técnica de elección en casos de arritmias frecuentes (por ejemplo, contracciones ventriculares prematuras) y de angina de reposo.

Asimismo, hemos visto que la electrocardiografía de esfuerzo es la técnica ideal para los casos de arritmia de esfuerzo, sospecha de insuficiencia coronaria y angina de esfuerzo.

Por último, en las arritmias malignas la técnica de elección para evaluar el tratamiento a seguir serán: el test agudo incruento o los estudios electrofisiológicos intracavitarios, dependiendo de que haya o no complejos ventriculares prematuros frecuentes y repetitivos en el estudio de Holter basal (76).

1.2.- ELECTROFISIOLOGIA CARDIACA

LA CELULA CARDIACA

Hay dos tipos de células cardíacas (77,78,79,80,81):

1. CELULAS CONTRACTILES

La función principal de las células contráctiles es la mecánica de bomba hemodinámica. Son células largas y estrechas y están formadas por tres componentes: la membrana celular, los sarcómeros y el sistema mitocondrial.

La membrana celular o sarcolema se invagina a nivel de la banda Z de los sarcómeros, formando el sistema T, el cuál se comunica con el sarcómero mediante el retículo sarcoplásmico, que es donde se almacena el calcio necesario para llevar la actividad eléctrica en el interior de la célula y, por lo tanto, para producir la contracción celular.

A lo largo de la membrana celular existen poros, cuyo radio es de 3,5 Amstrongs, por lo que pueden pasar a través ellos iones tales como el potasio.

El sarcómero es la unidad contráctil de la célula cardíaca, y está compuesto de bandas proteínicas.

Las mitocondrias, que ocupan junto con el retículo sarcoplásmico el espacio intermiofibrilar, son los organoides donde se forman los compuestos de alta energía (ATP) necesarios para la contracción.

Electrofisiológicamente, estas células corresponden a las denominadas de respuesta rápida.

2. CELULAS ESPECIFICAS

Estas células poseen como función principal la formación del estímulo y la conducción del mismo desde el nodo sinusal, donde fisiológicamente nace, hasta las fibras contráctiles.

Ultraestructuralmente, estas células son de tres tipos:

A) Células P, marcapasos o automáticas

Son muy abundantes en el nodo sinusal y algo menos en el aurículo-ventricular.

Son células que poseen la capacidad de producir el estímulo cardíaco.

Se diferencian de las células contráctiles en que poseen muy pocas miofibrillas y dispuestas al azar, escasas mitocondrias y un retículo sarcoplásmico poco desarrollado.

Electrofisiológicamente, estas células corresponden a las denominadas de respuesta rápida.

B) Células de Purkinje

Se encuentran fundamentalmente en las ramas del Haz de His y en las redes de Purkinje.

Ultraestructuralmente tienen, en comparación con las células contráctiles, menos mitocondrias y miofibrillas, pero su disposición no es caprichosa, sino también lineal.

Estas células tienen pocos sistemas T, lo que puede explicar su conducción rápida, al existir poca fuga de corriente eléctrica.

Electrofisiológicamente, estas células corresponden a las denominadas de respuesta rápida.

C) Células transicionales

Forman un grupo heterogéneo, que comprende células de estructura intermedia entre las células contráctiles, las células P y las células de Purkinje.

1.2.2.- EL SISTEMA DE CONDUCCION CARDIACO

1. NODO SINUSAL

El nodo sinusal es una estructura subepicárdica localizada en la región del sinus terminalis, que se extiende entre la aurícula derecha y la desembocadura de la vena cava superior.

La arteria del nodo sinusal proviene de la coronaria derecha en el 60% de los casos, y de la arteria coronaria izquierda en el resto (82).

Los estudios con microscopía electrónica distinguen dos tipos de células en el nodo sinusal (83):

A) Las **células centrales nodales principales** o células P de James, que representan el verdadero marcapaso del corazón (84).

B) Las **células transicionales**

La inervación del nodo sinusal es tanto de tipo simpático como parasimpático (85,86).

2. LAS VIAS INTERNODALES

Los trabajos anatómicos de Thorel sugieren la existencia de vías de tejido específico de conducción, que unirían el nodo sinusal con el nodo aurículo-ventricular.

Sin embargo, son Aschoff y Monckenberg quienes llegan a la conclusión de que no hay pruebas suficientes que afirmen la existencia de un sistema específico de conducción auricular.

Esta opinión parece confirmarse con los trabajos electrofisiológicos de Lewis, quién encuentra una transmisión radial del impulso en las aurículas.

Pero es James (87) quién, en la actualidad, vuelve a manifestar la posibilidad de un sistema específico de conducción auricular, considerando tres vías de conducción internodal:

A) **Haz internodal anterior**

Descrito por Bachmann, saldría del margen anterior del nodo sinusal y, por la banda interauricular anterior, conectaría con la aurícula izquierda. Mientras, otra prolongación del haz bajaría por el tabique interauricular para hacer contacto con la porción superior del nodo aurículo-ventricular.

B) **Haz internodal medio**

Denominado de Wenckebach, sale del nodo sinusal y rodea por detrás la cava superior hasta llegar al tabique interauricular, por donde desciende hasta el nodo aurículo ventricular.

C) **Haz internodal posterior o Haz de Thorel**

Sale del margen posterior del nodo sinusal y corre por la arista terminalis, curvándose por el puente de Eustaquio hasta alcanzar el margen posterior del nodo aurículo-ventricular.

Algunas fibras provenientes de este haz pueden cortocircuitar parte del nodo A-V, dando lugar a lo que ha dado en llamarse **haz de James**.

En resumen, podemos decir que la teoría de los haces internodales ha alcanzado una gran popularidad entre clínicos y electrocardiografistas. Sin embargo, estudios más recientes, tanto anatómicos como electrofisiológicos (88) arrojan serias dudas sobre la existencia de dichos haces.

Es por todo ello, por lo que, en el momento actual, se tiende a considerar que hay cierto grado de conducción preferencial entre los nodos, pero que esta conducción está regida por la disposición de las bandas de musculatura auricular que rodean los orificios naturales, sin que tenga que estar imbricado un sistema específico de conducción.

3. EL COMPLEJO NODO AURICULOVENTRICULAR-HAZ DE HIS

El considerar conjuntamente el nodo A-V y el haz de His se debe a su demostrada continuidad anatómica y al hecho de que la separación estricta de estas estructuras es puramente convencional.

El nodo A-V es una estructura reticular y de límites poco precisos situada en la porción derecha del tabique interauricular, en una zona triangular limitada por detrás por el seno coronario, por debajo por la inserción de la válvula tricúspide y por arriba por la línea de unión del seno a la aurícula (banda sinusal).

Según Anderson, la unión A-V se divide en (89):

A) Zona transicional

Situada entre el miocardio auricular y el nodo compacto.

Se distinguen en ella claramente tres grupos de células transicionales: uno posterior y otro anterior, subdividido éste en superficial y profundo.

B) Nodo compacto

Forma la estructura más densa, localizada en la parte interior y adherida al anillo fibroso.

En su parte anterior tiene fibras paralelas dirigidas en la dirección del haz común de His.

En su parte posterior se bifurca hacia las porciones mitral y tricuspídea del anillo fibroso central.

Esta estructura, descrita por Tawara, queda rodeada en su parte libre, es decir, en la zona que no se encuentra en contacto con el cuerpo fibroso, por haces de células transicionales.

C) Zona anterior

En ella, el nódulo compacto se continúa con la porción penetrante del haz común o de His.

No existen datos histológicos ni citológicos que permitan diferenciar la porción penetrante del haz de His del nódulo compacto, por lo que se considera que el nódulo compacto acaba en el punto en el que la estructura más densa deja de contactar con las fibras transicionales.

D) Haz de His

Siempre de acuerdo con Anderson, el haz de His se divide en dos porciones:

1. Porción penetrante

La porción penetrante se extiende desde su origen hasta el punto en el que comienzan a desprenderse las primeras ramificaciones, y recibe este nombre por perforar el triángulo fibroso derecho.

2. Porción ramificante

La porción ramificante va desde el punto en el que se emiten las primeras fibras hasta el lugar en el que se continúa con la rama derecha del haz de His.

La porción penetrante mantiene relación con la porción auricular del septo membranoso A-V, con el triángulo fibroso derecho, al que perfora, con el anillo valvular aórtico y, sobre todo, con el anillo valvular mitral.

La porción ramificante guarda relación, en su extremo proximal, con la valva sigmoidea aórtica no coronaria; y en el distal, con la unión de ésta con la valva sigmoidea coronaria derecha.

Esta división topográfica del haz de His en porciones penetrante y ramificante tiene su interés clínico, puesto que el haz, en su porción penetrante, está muy próximo al anillo valvular mitral, mientras que el extremo ramificante guarda estrecha vecindad con el aparato valvular aórtico.

Así, una lesión de la válvula mitral puede afectar a la porción penetrante del haz de His, produciendo un bloqueo aurículo-ventricular; mientras que una lesión valvular aórtica afectará con mayor facilidad al haz de His en su porción ramificante, causando lesiones tronculares o divisionales.

En el hombre no existe una verdadera bifurcación del haz de His en ramas derecha e izquierda, sino que de la porción ramificante se van desprendiendo fibras que van a formar las dos subdivisiones izquierdas. Primero salen las fibras perpendiculares, propias de la subdivisión posterior y luego, oblicuamente, lo hacen las fibras que constituyen el fascículo ántero-superior (90).

4. RAMA DERECHA

La rama derecha continúa el haz de His cuando sobrepasa el límite más anterior del septo membranoso, punto que en el lado izquierdo tiene su representación a nivel de la unión de las valvas sigmoideas aórticas no coronarias y coronaria derecha.

En la rama derecha pueden reconocerse tres segmentos (91,92,93):

A) **Segmento inicial o subendocárdico**

Su extremo distal constituye el punto que se introduce en el miocardio septal derecho y se dirige hacia delante y abajo.

B) **Segmento intermedio o mimética**

Está orientada hacia abajo y es de un calibre más reducido, lo que la hace fácilmente confundible con el miocardio septal que la rodea; de aquí el calificativo con el que se la conoce.

C) **Segmento terminal o arqueada**

Recibe este nombre por su disposición anatómica, pues corre a lo largo de la banda del músculo papilar anterior derecho, donde se distribuye en fascículos subsidiarios o red de Purkinje.

La distribución de la red de Purkinje en el endocardio ventricular derecho se hace uniformemente a partir de las divisiones principales, generalmente una anterior, otra media y otra posterior.

La primera se distribuye por la porción ántero-inferior del tabique y pared libre ventricular; la segunda, por la mayor parte de la pared libre del ventrículo derecho; y la tercera, por una zona limitada de la región pósteroinferior del septo.

Así pues, resumiendo, la rama derecha permanece como tal durante todo su recorrido sin dividirse ni desprender filete alguno de tejido específico, hasta alcanzar el músculo papilar anterior.

5. RAMA IZQUIERDA Y SUS DIVISIONES

La rama izquierda está formada por una serie de fibras que se van desprendiendo del haz de His de una forma progresiva y oblicua.

Las primeras fibras emitidas constituyen la subdivisión posterior, mientras que las últimas en hacerlo forman, al agruparse entre sí, el segmento anterior.

Una vez constituido el tronco, y tras una corta porción intramiocárdica, aparece bajo el miocardio septal ventricular izquierdo, a nivel de la unión de las sigmoideas aórticas no coronariana y coronariana derecha.

Aunque generalmente puede distinguirse el tronco de la rama izquierda como tal, ciertas tendencias más actuales niegan tal disposición troncular, y representan el sistema de conducción intraventricular izquierdo como un abanico de fibras específicas que desde su origen se dirigen a ambos músculos papilares.

La rama izquierda del haz de His da precozmente origen, nada más aflorar del subendocardio ventricular septal izquierdo, a sus divisiones anterior y posterior.

El llamado **sistema de conducción intraventricular izquierdo** es un término propuesto por Kulbertus y Demoulin (90) que se aproximan bastante al concepto biológico de la activación ventricular.

Estos autores describieron un nuevo haz de fibras en el hombre, de localización ánteroseptal, que conjuntamente con los ya descritos, constituyen los tres sistemas de conducción de la rama izquierda del haz de His: el ánterosuperior, el pósteroinferior y el ánteroseptal.

6. SISTEMA ANTEROSUPERIOR IZQUIERDO

Constituido por el fascículo ánterosuperior, las divisiones subsidiarias del mismo y una porción de la red de Purkinje izquierda, contribuye a la activación del tercio superior del tabique interventricular, así como de la porción ánterolateral y superior de la pared libre del ventrículo izquierdo (94).

Su irrigación depende de las arterias perforantes anteriores, ramas de la coronaria descendente anterior.

El fascículo ánterosuperior tiene su extremo distal en el músculo papilar anterior izquierdo, y adopta una posición subendocárdica. Esta división ánterosuperior se orienta generalmente en la misma dirección que el tronco principal de la rama izquierda, por lo que parece una continuación del mismo (95).

Topográficamente, la subdivisión anterior guarda en su origen estrecha relación con la rama derecha, por lo que no es raro el encontrar lesiones asociadas de uno y otro haz.

7. SISTEMA POSTEROINFERIOR IZQUIERDO

De este sistema depende la activación de los dos tercios inferiores del tabique y de la pared libre del ventrículo izquierdo.

Está constituido por la subdivisión pósteroinferior, fascículos subsidiarios y una porción de la red de Purkinje izquierda.

La vascularización de este sistema tiene un doble origen; depende de las arterias coronarias descendentes anterior y posterior.

Su extremo distal se reconoce en el músculo papilar posterior izquierdo. Comparativamente, la subdivisión posterior es en todas las especies más corta y menos estrecha que la porción anterior (95). Este dato, junto con su alojamiento en el tracto de entrada del ventrículo izquierdo de doble irrigación y sus especiales relaciones topográficas, la convierten en la porción más vulnerable de todo el sistema de conducción intraventricular (96).

Las relaciones topográficas de la subdivisión posterior en el hombre son especiales; así, mientras que en su origen se relaciona con el septo membranoso, trígono fibroso derecho y plano valvular aórtico, se desprende precozmente del haz de His, de dirige hacia abajo y se separa de todas estas estructuras, formando un ángulo de 100 grados con el tronco de la rama izquierda.

8. SISTEMA CENTROSEPTAL IZQUIERDO

El origen del sistema centroseptal se describe en la bifurcación de la rama izquierda, incluyéndose rápidamente en el miocardio septal. En un número reducido de casos nace de una u otra subdivisión de la rama izquierda (97).

Ya por último, estudios electrofisiológicos han puesto de evidencia las tres zonas de activación ventricular izquierda de forma precoz y simultánea en el corazón humano aislado, lo cuál apoya la existencia de este tercer sistema izquierdo o centroseptal (98).

1.2.3.- ACTIVIDAD ELECTRICA DE LA CELULA CARDIACA

1.2.3.1.- POTENCIAL DE ACCION TRANSMEMBRANA DE LAS CELULAS CARDIACAS.

1.2.3.1.1.- GENERALIDADES.

La obtención de microelectrodos de vidrio con una punta inferior a una micra de diámetro ha permitido estudiar los cambios de voltaje que ocurren en el interior de la célula durante su activación, así como el substrato eléctrico del automatismo celular cardíaco (99).

Cuando uno de los electrodos se introduce en el interior de la célula, se produce una diferencia de potencial de entre -70 y -90 mV, siendo el interior negativo con respecto al exterior de la célula; es el denominado **potencial diastólico en reposo**. Cualquier potencial medido de esta forma es un **potencial transmembrana o de membrana (PAT)**.

Si la célula se estimula, o si por activación prolongada desaparece el potencial de reposo, dando lugar a la despolarización rápida o fase 0 de la activación celular cardíaca, la porción positiva de la despolarización rápida se denomina **espiga o polaridad invertida**.

La diferencia entre el nivel de potencial de reposo y el nivel máximo del potencial de acción es la **amplitud** del potencial de acción y se valora en voltajes absolutos.

Para que se produzca la despolarización celular, el estímulo que se aplica debe llevar al potencial de reposo de la membrana a un cierto valor, el cuál se denomina **potencial umbral**.

La porción de la despolarización que transcurre desde el estímulo aplicado hasta que alcanza el potencial umbral, se denomina **pie** del potencial de acción.

El término despolarizar significa hacer el interior de la célula menos negativo de lo que era previamente; y repolarizar es aumentar el potencial de reposo, haciendo el interior más negativo.

Tras la **fase 0** se produce una precoz repolarización rápida o **fase 1**, seguida de una repolarización lenta, que se denomina "meseta" o **fase 2**, y de una repolarización final rápida o **fase 3**. Finalmente, el periodo diastólico o de potencial de reposo constituye la **fase 4** (101,102).

Como hemos podido observar, el PAT está constituido por dos componentes, uno rápido (fase 0 o de despolarización rápida) y otro lento (fases 2 y 3 de despolarización).

La parte rápida coincide en el tiempo y da origen al complejo QRS del electrocardiograma, que supone la activación de la masa celular de ambos ventrículos.

Durante la parte lenta del PAT se produce el intervalo ST-T del ECG de superficie; durante este período, las células ventriculares recuperan su situación de reposo y su excitabilidad (100).

El potencial de reposo en las células no automáticas es constante, sin oscilaciones entre un potencial de acción y otro, y su nivel varía de unas a otras.

En las células automáticas, el potencial de reposo va cambiando a lo largo del período diastólico, tendiendo hacia valores menos negativos; es decir, no existe un auténtico potencial de reposo, despolarizando en consecuencia constantemente la fibra cardíaca.

A esta fase de la actividad celular se la denomina **despolarización diastólica**(81). Supone la existencia de automatismo o la capacidad de autoexcitarse cíclicamente. Al nivel de voltaje más negativo que se alcanza en las células automáticas se le llama **potencial máximo**.

El potencial de acción transmembrana descrito varía de una célula cardíaca a otra, estando en relación con el determinismo anatómico-funcional de cada fibra cardíaca. Así, las fibras del marcapaso sinusal muestran bajos potenciales de reposo, alcanzan el potencial umbral gracias a la propia y espontánea despolarización diastólica, y muestran una lenta fase de despolarización rápida y una lenta velocidad de conducción.

Las fibras auriculares poseen un mayor potencial de reposo, una fase 0 muy rápida y una mayor velocidad de conducción.

En el nodo A-V, los potenciales de acción transmembrana se parecen a los obtenidos en el seno, pero no son capaces de generar automatismo.

En el fascículo de His los PAT son amplios, con rápida despolarización inicial y rápida conducción del estímulo (la velocidad de conducción es cien veces mayor en el haz de His que en el nodo A-V).

Las células de trabajo de los ventrículos presentan un PAT amplio, una despolarización rápida y una conducción de estímulos, consecuentemente, rápida (80).

1.2.3.1.2.- AUTOMATISMO CARDIACO

Como ya he dicho, el substrato electrofisiológico último del automatismo queda constituido por la despolarización espontánea durante la diástole.

Conviene distinguir bien entre automatismo y marcapaso; toda célula con despolarización diastólica es una célula automática, y por lo tanto es una célula con capacidad marcapaso (103,81). La célula o grupo de células marcapasos son las que, además de ser automáticas, muestran la más rápida frecuencia de despolarización de la comunidad celular en la que se encuentran, inhibiendo por lo tanto el automatismo de las demás (**fenómeno de depresión postestimulación**) (104).

Cranefield señala los siguientes modos electro-fisiológicos de iniciar los impulsos despolarizantes (81):

a) Automatismo por despolarización diastólica espontánea entre -90 y -70 mV (propio de las células de Purkinje).

b) Automatismo por despolarización diastólica espontánea entre -60 y -70 mV (propio del marcapaso sinusal).

c) Actividad desencadenada por una precoz postdespolarización.

d) Actividad rítmica sostenida provocada por una caída en el nivel del potencial de reposo.

e) Actividad rítmica sostenida por prepotenciales oscilatorios de amplitud creciente.

Los dos primeros mecanismos son verdaderos automatismos por despolarización diastólica durante la fase 4; los tres últimos no se pueden catalogar de automatismo en sentido estricto, ya que necesitan de la existencia previa de unos potenciales de acción propagados o procedentes de un automatismo verdadero.

El marcapaso natural del corazón se denomina marcapaso primario o nodo sinusal; está situado en la desembocadura de la vena cava superior y constituye una estructura diferenciada anatómica y funcionalmente (103).

Tienen un gran interés patológico los marcapasos de la unión aurículo-ventricular. Estos marcapasos latentes, no funcionantes en condiciones de normalidad del automatismo sinusal, se denominan marcapasos subsidiarios o de reserva y su frecuencia de descarga suele ser un poco mayor de la mitad que la del marcapaso sinusal (104).

La frecuencia de descarga de una célula marcapaso es determinada por uno o más de los siguientes mecanismos: variación del potencial diastólico máximo, variación del potencial umbral y/o variación de la velocidad de despolarización diastólica (105).

1.2.3.1.3.- CONDUCCION CARDIACA

El corazón está constituido por una masa de células excitables y contráctiles con una finalidad mecánica.

La velocidad de transmisión de célula a célula no es homogénea. Las zonas de conducción más lenta son el nodo sinusal y el nodo aurículo-ventricular (0,02 m/sg), en los cuáles se puede producir el fenómeno de conducción decremental (81).

Estas fibras, sobre todo las del nodo A-V, se han especializado en retrasar la llegada de los impulsos al ventrículo (adecuando la contracción ventricular a su llenado) y en filtrar el número de estímulos que llegan al ventrículo, cuando la frecuencia de producción en las aurículas pueda suponer un factor de ineficacia mecánica o de inestabilidad eléctrica.

Podemos encontrar fibras de conducción más rápida en el tejido de conducción aurículo-ventricular, tronco de His, ramas y fascículos (4 m/sg), constituyendo un tejido especializado en la conducción rápida y distribución del estímulo.

La velocidad de conducción depende de una serie de factores, que son fundamentalmente las propiedades conductoras del tejido (tanto en reposo como en actividad) el potencial umbral, el potencial de reposo y la rapidez con la que la despolarización tiene lugar en el área considerada (79).

Las propiedades conductoras de un tejido dependen del flujo de corriente eléctrica que dicho tejido transmite desde zonas en actividad a zonas en reposo. En algunas regiones del corazón, como puede ser el tronco de His a nivel de las células de Purkinje, esta transmisión se realiza en la dirección de las fibras cilíndricas (102).

Pero la consideración del hecho anatómico de una membrana que aísla una célula de otra, hizo que algunos autores sugirieran que la conducción entre células no ocurre como un simple flujo de corriente, sino que interviene algún intermediario químico, como ocurre en la unión neuromuscular.

1.2.3.2.- INTERCAMBIO IONICO EN LAS CELULAS CARDIACAS

1.2.3.2.1.- MECANISMO RESPONSABLE DEL INTERCAMBIO IONICO

Los cambios en las propiedades eléctricas de las células cardíacas son debidos a movimientos o corrientes iónicas a través de la membrana.

Fundamentalmente son 4 los iones involucrados: sodio (Na^+), potasio (K^+), cloro (Cl^-) y calcio (Ca^{++}) (102).

En el exterior de la célula existe una mayor concentración de sodio, y en el interior predomina el potasio. Esta situación de desequilibrio iónico en las concentraciones celulares interior y exterior es mantenida mediante un mecanismo activo denominado **bomba de sodio- potasio**, cuya función es la de acumular potasio dentro de la célula, manteniendo el sodio en concentraciones mínimas.

El potasio es fundamentalmente el responsable del mantenimiento del potencial celular de reposo, y el sodio es el causante de la despolarización o pérdida de este reposo.

Probablemente existen otros mecanismos activos, con gasto de energía procedente del ATP, involucrados tanto en el intercambio iónico del sodio y del potasio como en la liberación intracelular de calcio.

Y además existe otro mecanismo activo ligado a los iones cloro para que éstos sean transportados al interior de la célula.

1.2.3.2.2.- CANALES IONICOS. CONDUCTANCIA DE MEMBRANA

Según la teoría de Hodgkin y Huxley, se acepta que la actividad eléctrica de las membranas excitables es debida a la apertura de unos canales selectivos que inducen modificaciones en las corrientes iónicas transmembrana (80,102,79).

La conductancia de la membrana para los diversos iones dependerá del número de canales específicos que la atraviesan y de las propiedades individuales de dichos canales.

La entrada o salida de un ión modifica el potencial de la membrana y, a su vez, las modificaciones que se produzcan generan modificaciones sobre la apertura o el cierre de los canales iónicos.

Los canales, a su vez, no se comportan como meros conductores pasivos, ya que presentan un comportamiento distinto según sean utilizados en una u otra dirección. De hecho, pueden presentar una facilitación hacia el interior de la célula o bien hacia el exterior de la misma.

No está claro el mecanismo causante de esta rectificación de las corrientes iónicas, existiendo diversas teorías explicativas de la dinámica (apertura- cierre) de los canales. En general se admiten posiciones claras de apertura y cierre, y también posiciones intermedias.

El movimiento hacia una u otra postura extrema puede ser función del potencial de la membrana (voltaje- dependiente). Las relaciones entre el potencial de membrana y las corrientes iónicas dan lugar a la curva de activación de los canales de una determinada corriente iónica. El voltaje en el cuál comienza la curva de activación se denomina **umbral de activación** (81).

Una determinada corriente iónica puede ser rápidamente activada y posteriormente decaer de modo exponencial (tiempo-dependiente) en su funcionamiento; este proceso se denomina **inactivación**.

La consideración de un proceso de inactivación distinto del de activación exigió la introducción, en la teoría de Hodgkin-Huxley, de dos componentes distintos o **puertas**, con sus propias dinámicas, que gobernarían el movimiento de los canales en la activación (apertura) y en la inactivación (cierre) (100).

DETERMINANTES DEL POTENCIAL DE REPOSO

Dada la distribución normal intra y extracelular de iones, y dadas las conductancias (G) de la membrana o la permeabilidad (P) relativa de las mismas, el potencial de reposo viene determinado fundamentalmente por los iones Na^+ y K^+ .

Así, el potencial de reposo normal (-90 mV) es muy similar al potencial de equilibrio del K^+ (E_{K^+}), porque en esta fase la conductancia del K^+ (g_{K^+}) es muy superior a la conductancia del Na^+ (g_{Na^+}).

Otros iones, como el Ca^{++} o el Cl^- , pueden modificar transitoriamente el potencial de reposo, pero no son determinantes del mismo.

En las células miocárdicas, la relación $P_{\text{Na}^+}/P_{\text{K}^+}$ es alrededor de 0,05, lo que hace que las concentraciones de Na^+ que van multiplicadas por este factor sean poco importantes en relación con las de K^+ (108).

1.2.3.2.3.- INTERCAMBIO IONICO A TRAVES DE LA MEMBRANA. CORRIENTES IONICAS

La actividad eléctrica celular fue explicada por Hodgkin y Huxley sobre la base de unos estudios realizados con la técnica de clamp de voltaje (106) en la célula nerviosa de la sepia, como una corriente de Na^+ hacia el interior de la célula seguida de una corriente de K^+ hacia el exterior de la misma (107,109).

Este esquema tan simple fue aceptado por los electrofisiólogos, hasta que Coraboeuf y Otsuka encontraron que estas teorías no permitían reproducir un PAT de músculo cardíaco, porque:

- a) Los PAT de músculo cardíaco duran más tiempo (cientos de milisegundos).
- b) El proceso de repolarización del músculo cardíaco es extremadamente lento, en comparación con la despolarización.

c) La conductancia de la membrana cardíaca es muy baja, salvo en la fase de despolarización.

A continuación expongo un resumen de las diferentes corrientes iónicas que se han descrito, así como los iones que las vehiculizan y su contribución a la formación del PAT en la célula cardíaca.

A) Corrientes despolarizantes

Durante la fase 0 se producen las corrientes despolarizantes hacia el interior de la célula; una corriente rápida de sodio (i_{Na}) y/o las corrientes lentas o secundarias (i_{Si}), vehiculizadas por calcio y sodio.

Las corrientes rápidas de sodio se bloquean por la tetrodotoxina, y las corrientes lentas por el verapamil (110). Las corrientes rápidas predominan en las células de trabajo auriculares y ventriculares y en las células de Purkinje. En las células de la unión A-V, la despolarización se realiza sólo por la entrada lenta de calcio y sodio (i_{Si}) hacia el interior de la célula (111, 112, 113).

B) Corrientes repolarizantes

Al fenómeno de repolarización rápida y precoz (fase 1) contribuye una salida rápida y pasajera de iones cloro (i_{qr}); esta corriente se denomina **corriente transitoria de iones cloro**, fue demostrada por Carmeliet, se activa con las despolarizaciones intensas y coincide con la caída de la i_{Si} (114).

Diversas corrientes contribuyen a formar el aspecto de la fase 2 o "meseta". Durante ella persisten algunos componentes de la corriente lenta despolarizante (i_{Si}), pero tienen una mayor importancia las corrientes repolarizantes, como la i_{qr} ya comentada y las denominadas corrientes K de la meseta, dirigidas hacia el exterior de la célula; éstas últimas se han denominado ix_1 y ix_2 , precisamente por no ser vehiculizadas sólo por el potasio (K^+).

La ix_1 es el componente rápido y se activa a -50 mV; la ix_2 es el componente lento y se activa a -70 mV. Cuando se alcanzan los +20 mV, ambas corrientes están plenamente activadas. La ix_1 es imprescindible para limitar la duración del PAT; en su ausencia, el potencial permanece en el rango de meseta (115).

C) Corrientes no dependientes de tiempo

Comentadas las corrientes dependientes de tiempo, despolarizantes (i_{Na} , i_{Si}) y las repolarizantes (i_{qr} , i_{x1} , i_{x2}), comentar a continuación las corrientes que no son dependientes de tiempo en su inactivación, también denominadas corrientes subalternas.

Se las denomina según el ión que las vehiculiza, y no se sabe si tienen canales propios (116).

La $iK1$ es una corriente dirigida hacia el exterior de la célula, vehiculizada por iones potasio. Es una corriente rectificante de las corrientes hacia el interior, y se reduce por la despolarización.

La I_{bi} es una corriente hacia el interior de la célula, posiblemente vehiculizada por el sodio y evidenciada durante el reposo en las fibras de Purkinje. A esta corriente se le asignan importantes funciones: contribuye a mantener el potencial de reposo y es necesaria para la despolarización diastólica de los marcapasos (117).

La corriente vehiculizada por iones cloro contribuye al flujo de corriente iónica durante la función marcapaso y durante la meseta.

D) Corriente de potasio de los marcapasos

Es una corriente dependiente de tiempo dirigida hacia el exterior de la célula, vehiculizada por potasio, y cuya máxima importancia es la de ser responsable de la despolarización diastólica y, por lo tanto, de la actividad marcapaso. Se la denomina $iK2$.

Su lenta inactivación impide que el potasio abandone la célula durante la diástole, produciéndose como consecuencia una lenta positividad interior que lleva a la célula a niveles de voltaje cercanos al umbral del sodio (118,119).

SUBSTRATO IONICO DE LA ACTIVIDAD MARCAPASOS

La visión más completa sobre los posibles mecanismos para explicar la despolarización espontánea diastólica es la de McAllister (117), para quién la despolarización diastólica es debida a:

a) Decremento en la $iK2$, siempre y cuando la corriente subterránea de sodio hacia el interior de la célula se mantenga.

b) Contribuiría también la puesta en marcha de la i_{Na} ; una inactivación parcial de la misma llevaría el potencial diastólico hacia el potencial umbral.

Quedarían por añadir las corrientes de cloro no dependientes de tiempo, las cuáles contribuirían, mediante la salida de iones cloro, a hacer más positivo el interior de la célula.

Este esquema se puede complicar aún más si se tiene en cuenta que otros iones, como el calcio y el magnesio (121), pueden también influir en la pendiente de despolarización diastólica de las células marcapaso:

a) Altas concentraciones de calcio incrementan la frecuencia de descarga del marcapaso sinoauricular (120).

b) Altas concentraciones de magnesio suprimen la despolarización diastólica del marcapaso sinoauricular.

c) Bajas concentraciones de calcio deprimen el automatismo sinusal y estimulan el automatismo latente de la unión A-V (122).

1.2.3.3.- REFRACTARIEDAD CELULAR Y POTENCIAL DE ACCION TRANSMEMBRANA

Durante la Meseta o fase 2 del potencial de acción transmembrana (PAT) de una célula activable eléctricamente ésta es inactivable, cualquiera que sea la intensidad del estímulo (periodo refractario absoluto o PRA).

En la fase de reposo o fase 4 la célula ya es excitable, y en general la intensidad umbral para activarla es estable si lo es el potencial de reposo de la fase 4, porque la membrana se ha recuperado totalmente.

Durante la fase 3 o de repolarización, a partir de cierto momento en el cuál ya existe una recuperación parcial de la membrana, la célula va haciéndose excitable, pero se necesitan intensidades mucho mayores que durante la fase 4 para provocar la activación (periodo refractario relativo o PRR).

Si vamos estimulando la célula con intervalos de tiempo progresivamente menores, contados a partir de un punto cronológico fijo, y manteniendo constantes la forma y duración de los sucesivos estímulos, para acoplamiento de tiempo (t_n) obtendremos una intensidad umbral (I_n) para que el estímulo sea eficaz.

Así, podremos representar una curva intensidad/ tiempo, colocando en las abscisas los tiempos t de acoplamiento y en las ordenadas las intensidades correspondientes, que reflejará los cambios cronológicos de excitabilidad de la célula tras una activación previa.

La morfología habitual de esta curva para células de fase 4 estable, es la siguiente:

a) Para tiempos de acoplamiento más largos, en general, durante toda la fase 4, el umbral de excitabilidad es constante, por lo que la curva es paralela al eje del tiempo.

b) A medida que los tiempos de acoplamiento se van acortando, llegamos a las cercanías de la fase 3, y baja el umbral de excitabilidad para luego volver a subir. Durante este periodo la célula es más excitable que durante todo el resto de la fase 4, por cuyo motivo se le ha denominado **periodo de supemormalidad (PSN)**.

c) A partir del PSN, y a medida que el intervalo de acoplamiento disminuye, el umbral de intensidad necesario para activar la célula va aumentando (periodo refractario relativo o PRR) progresiva y rápidamente, hasta que se alcanza un intervalo de acoplamiento en el que cualquier estímulo, por intenso que sea, no es capaz de activar la célula. Este momento marca la entrada en el periodo refractario absoluto (PRA).

Así pues, existe un intervalo de tiempo de refractariedad absoluta seguido de otro de refractariedad relativa que, en muchos casos aunque no en todos, coincide con la fase 3 del PAT, y cuya duración es variable.

Le sigue luego, aunque no siempre es evidenciable, un periodo muy corto de excitabilidad supernormal. Y pasamos finalmente a un periodo de excitabilidad constante si el potencial diastólico de la célula (fase 4) es estable.

En este momento la recuperación de la excitabilidad celular es total, y el intervalo de acoplamiento desde la activación hasta el inicio de esta fase se denomina **tiempo de recuperación total** (123).

1.3.- ELECTROFISIOLOGIA DE LAS ARRITMIAS. MECANISMOS CELULARES DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS.

Los desórdenes en el automatismo y en la conducción dan lugar a arritmias cardíacas (124). Estas se definen como cualquier tipo de ritmo cardíaco diferente del ritmo sinusal normal (125).

Los mecanismos celulares imbricados en las arritmias cardíacas han sido objeto de numerosos estudios de electrofisiología experimental. Se han descrito multitud de mecanismos; con frecuencia se trata de conceptos muy parecidos, diferenciándose únicamente en los métodos de estudio empleados (126,127,128).

La variedad de arritmias reconocibles en la clínica es, por contra, muy limitada, por lo que cabe suponer que en cada arritmia clínica se pueden reconocer varios mecanismos celulares que actúan conjuntamente o por separado. Además, probablemente algunos de los mecanismos experimentados no son nunca causa de arritmias en el corazón humano.

Para que una arritmia se manifieste clínicamente es necesaria la concurrencia de varios factores (129,130):

1) La existencia de una estructura arritmógena que se pueda identificar como substrato anatómo-electro-fisiológico de la arritmia. Se concretan en los mecanismos celulares imbricados fundamentalmente en los trastornos de la conducción y en el automatismo normal.

2) Factores desencadenantes: por regla general son modificaciones del ritmo cardíaco y/o cambios en la secuencia de activación.

3) Mecanismos intermedios: intervienen mediante su influencia sobre los factores desencadenantes, y pueden ser de diversa índole. El más importante de éstos mecanismos es el sistema nervioso autónomo.

El que una arritmia pueda producirse dependerá siempre de la existencia de una estructura arritmógena en el corazón. Dicha estructura supone una combinación de alteraciones en la conducción, en la excitabilidad y/o en el automatismo.

Por otro lado, puede tener un substrato anatómico permanente, o bien estar constituida por un cambio local y pasajero de las propiedades electrofisiológicas de unas fibras musculares cardíacas.

1.3.1.- ALTERACIONES DE LA CONDUCCION CARDIACA.

1.3.1.1.- MECANISMOS DE REENTRADA

Es el mecanismo arritmógeno con más frecuencia involucrado en las arritmias clínicas. Fundamentalmente, se trata de un retraso local de la conducción que permite que un mismo frente de activación reactive una o más veces las aurículas y/o los ventrículos.

El substrato de la reentrada se ha concretado en el llamado **circuito de reentrada**, que puede identificarse como una estructura anatómica fija y perdurable entre las crisis, o bien puede ser cambiante en cuanto a localización, número y características electrofisiológicas

Para que la reentrada se produzca y se mantenga es preciso que la activación que reentra encuentre siempre por delante miocardio activable y que esté fuera del periodo refractario absoluto (131).

1. CIRCUITO DE MAYER-MINES

Los primeros circuitos de reentrada fueron descritos por Mayer, que trabajó con anillos de tejido excitable de medusa, y reproducidos por Mines en anillos de fibra cardíaca de tortuga.

Este circuito experimental identificó, como características necesarias para que se produzca una reentrada, las siguientes:

1) Un bloqueo intermitente que condicione la dirección de progresión única dentro del circuito de reentrada (132).

2) Un adecuado aislamiento eléctrico dentro del resto del miocardio que impida que aparezcan otros frentes de activación por delante o por detrás del que recorre el circuito, pero que permita la transmisión de la activación al resto del corazón.

3) Que el tiempo utilizado por el frente de ondas en llegar de nuevo al punto donde se aplicó el estímulo sea superior a la duración del periodo refractario absoluto de las fibras que componen el anillo.

2. CIRCUITO DE MOE Y FENOMENO DE LA REFLEXION DE CRANEFIELD

Si trasladamos los conceptos que definen el circuito de Mayer-Mines al músculo cardíaco de mamíferos, en el que nos encontramos velocidades de conducción de 0,5-4 m/sg y periodos refractarios de 150-500 msg, el tamaño de los circuitos debería ser mayor de 5 cm y, en ocasiones, mayor de 80 cm.

Estas consideraciones incapacitan al circuito de Mayer-Mines como mecanismo de arritmias en la clínica humana (133).

Así, Moe (134) sugirió las siguientes condiciones:

1) Bloqueo permanente y unidireccional de la conducción. Cumple el mismo cometido que el bloqueo intermitente, y marca la dirección obligatoria de progresión del frente de onda dentro del circuito por una vía alternativa.

2) Conducción lenta que condiciona la activación retardada al otro lado de la zona de bloqueo. Condición que trata de suplir la falta de tamaño de los posibles circuitos en humanos.

3) Reactivación adecuada de las fibras musculares que conectan el circuito con el resto del miocardio.

Este modelo de circuito de reentrada adoptaba una forma triangular, en la que los lados del triángulo estaban formados, bien por divisiones del tejido especializado de la red de Purkinje, bien por tejido específico y músculo banal.

Se constituye así un circuito de reentrada formado por segmentos de distintas propiedades electrofisiológicas en el que las condiciones necesarias para que pueda tener lugar la reentrada (bloqueo unidireccional y conducción lenta) están concentradas en una misma zona (**circuito dishomogéneo**) (135).

Consecuentemente, Cranefield (136), bajo el nombre de **reflexión**, concibe el circuito de reentrada de una forma rectangular, teniendo en cuenta que las fibras se reagrupan de forma paralela e indivisa. Desde el punto de vista electrofisiológico se trata de un modelo similar al descrito previamente, y ambos modelos de circuito se han utilizado para explicar la reentrada que tiene lugar en zonas muy pequeñas (**microreentradas**).

2. DISOCIACION LONGITUDINAL DEL NODO A-V

Moe y Méndez (137,138) demostraron la existencia de una doble vía en el nodo A-V, que podría funcionar como un circuito de reentrada. Las condiciones de dicho circuito serían:

1) Una doble vía de conducción A-V dentro del nodo, habitualmente en la zona más próxima a la aurícula. Una vía alfa, capaz de activarse por estímulos prematuros auriculares, y una vía beta, incapaz de activarse por los mismos estímulos (**bloqueo unidireccional**). No hay comunicación trasversal entre ambas vías, residiendo así la disociación longitudinal.

2) La conducción lenta se produce a lo largo de la vía alfa, lo que permite la activación del nodo retrógrado de la vía beta y cerrar el circuito.

3) Las regiones comunes o no desdobladas no muestran disociación longitudinal, constituyen una vía común y conectan el circuito con los ventrículos.

Un tipo de circuito similar se ha sugerido para explicar la reentrada en el **seno sinusal**. En el seno existen fibras con periodos refractarios de diferente duración, incluso con una duración superior a la propia del potencial de acción.

Un estímulo prematuro se ve bloqueado en las regiones de periodo refractario largo (regiones inferiores), y es conducido lentamente por otra zona de periodo refractario corto (regiones superiores).

Este tipo de circuito se representa de forma circular y está basado en los estudios de Allesie y Bonke (139).

Hasta este momento hemos hablado de circuitos de reducido tamaño (**microreentradas**), cuyo funcionamiento depende fundamentalmente de que la conducción sea lo suficientemente lenta.

Circuitos mayores, del rango de milímetros (**macroreentradas**), fueron descritos como substrato de arritmias muy tempranamente. Su forma externa se asemeja más a un círculo, y su repercusión sobre todo el miocardio está asegurada por la extensión de estructuras implicadas.

En ellos también se debe cumplir la condición de que la velocidad de conducción, multiplicada por el valor del periodo refractario, ha de ser inferior a la longitud del circuito. La presencia de una conducción lenta es también indispensable; pero, desde nuestro punto de vista, lo fundamental es garantizar una dirección predominante de la activación dentro del propio circuito anatómico.

3. MOVIMIENTO CIRCULAR DE LEWIS

El autor describió un circuito homogéneo inducido por sobreestimulación auricular, que se producía en las aurículas y que constituía el substrato del flutter auricular.

La activación se produce desde la vena cava inferior y va por la sista terminalis hacia la vena cava superior, cruzando por la banda interauricular se dirige hacia el apéndice auricular izquierdo, donde ya no se sigue, por desaparecer en un tiempo previsible y exacto (131).

Este modo de ver la reentrada deriva directamente del circuito de Mines, y es en esencia un frente de onda con dirección única y que regresa al origen.; la activación del resto del miocardio se produce por frentes de onda "hijos" que van desprendiéndose del frente de onda "madre".

La dirección única dentro del circuito puede estar marcada, según Puech, por la presencia de una zona lesionada (140).

Rosem y Bweth, mediante un machacamiento del tejido auricular intercavas, dotaron de un obstáculo similar a la parte vacía de los anillos del circuito de Mines. En este modelo experimental, el flutter se inducía y mantenía con facilidad (143).

En cambio, Puech (140) nos hace ver que no es necesaria una lesión tan extensa. Lesiones pequeñas circunscritas a la sista terminalis, posiblemente dotaban al circuito del trastorno de la conducción necesario para marcar la dirección obligatoria del frente de activación.

Allessie y Bonke (141) han demostrado que no hace falta la existencia de un obstáculo anatómico en las aurículas para que se produzca una reentrada por movimiento circular en un circuito de propiedades homogéneas. Estos autores inducen el movimiento circular mediante un extraestímulo debidamente acoplado al ritmo dominante.

Los circuitos de este tipo deben tener un tamaño de entre 6 y 8 mm. Las aurículas dilatadas facilitan la aparición del movimiento circular, no sólo porque pueden albergar circuitos más grandes, sino por el efecto que el estiramiento produce sobre la velocidad de conducción (142).

4. REENTRADA EN EL SINDROME DE WOLF-PARKINSON-WHITE

Se trata, tal vez, del circuito de reentrada mejor conocido y estudiado en el hombre. Es a su vez el circuito de reentrada de mayor tamaño y el que más estructuras cardíacas engloba.

En él, la presencia de una estructura anatómica (**vía anómala**) que una las aurículas con los ventrículos, además del sistema nodo A-V-haz de His (**vía normal**) es imprescindible (144).

Con frecuencia, la duración del PR efectivo en sentido anterógrado de la vía anómala, es mayor que el de la vía normal. En estas circunstancias, los latidos precoces auriculares quedan bloqueados en la vía anómala, y son conducidos a los ventrículos por la vía normal.

Una vez activados los ventrículos, el estímulo regresa a las aurículas utilizando la vía anómala de manera retrógrada (por ej., taquicardia con QRS fino sin preexcitación).

En los casos en que el periodo refractario de la vía anómala es corto, o la activación prematura auricular es tardía en la diástole, la activación anterógrada se puede producir por ambas vías y por la vía anómala, y regresar por la vía normal; el circuito se utilizará en un sentido preferente, y el complejo QRS mostrará preexcitación (132).

Las características de la vía normal y de la anómala varían de un individuo a otro, y en el mismo individuo de momento en momento, por diferentes motivos. Son el sistema nervioso autónomo y los fármacos cardioactivos los que pueden condicionar los efectos diferentes de estímulos prematuros de igual origen y temporalidad.

5. MACROREENTRADA EN LOS VENTRICULOS

Los trastornos de la conducción localizados en una rama del sistema de conducción A-V, pueden producir las condiciones necesarias para que se produzca una macroreentrada que condicione arritmias ventriculares.

La dirección de progresión de la activación procedente del tronco común quedará marcada por la existencia de un bloqueo unidireccional o intermitente en una de las ramas, progresando por la otra rama, activando el ventrículo homolateral en sentido anterógrado, y el ventrículo contralateral y la rama bloqueada en sentido retrógrado (145).

6. REENTRADA POR CONDUCCION LENTA MAS BLOQUEO UNIDIRECCIONAL

En los últimos años (129) se han ido describiendo una serie de fenómenos de electrofisiología celular cardíaca que, junto a los previamente conocidos, han facilitado la comprensión del mecanismo de reentrada como substrato básico de las arritmias cardíacas.

A) Conducción lenta en fibras dependientes de los canales rápidos del sodio, bien por prematuridad de la activación, bien por alteración de la electrofisiología celular, que da lugar a una "respuesta rápida reprimida" (146,147).

B) Conducción lenta en fibras dependientes, en su activación, de los canales lentos del sodio y calcio (80).

C) Efectos del estiramiento sobre la conducción, tanto en fibras de Purkinje como en fibra banal de miocardio ventricular (148,158).

D) Activación retardada por electrotono (149,150).

E) Conducción lenta y reentradas secundarias a la estructura anisotrópica del músculo cardíaco (151,152,153, 154).

A) **Conducción lenta en fibras dependientes en su activación de los canales rápidos del sodio**

1. Prematuridad (132)

La velocidad de conducción por una fibra depende muy directamente de la velocidad de ascenso de la fase 0. Durante el periodo refractario relativo, los canales rápidos del sodio están sólo parcialmente reactivados, por lo cuál un estímulo capaz de activar la célula sólo logrará un potencial de acción transmembrana con una fase 0 lenta, y por lo tanto conducirá el estímulo lentamente.

Según la prematuridad y el tipo de células sobre las que ésta actúe, se puede producir desde ninguna respuesta (**bloqueo unidireccional**) hasta respuestas normales, con una amplia gama intermedia de respuestas lentas. Estas condiciones de no homogeneidad que puede crear la prematuridad, condicionará la presencia de bloqueo de conducción y de conducción lenta.

Este mecanismo es uno de los más utilizados en los laboratorios de electrofisiología para desencadenar arritmias mediante estímulos diastólicos de precocidad creciente.

La prematuridad es un factor desencadenante de arritmias espontáneas mantenidas; de hecho, las extrasistolias de cualquier origen están presentes en el inicio de muchas arritmias cardíacas.

La conducción lenta que la prematuridad genera es al propio tiempo un factor de mantenimiento de la arritmia. Así, en el flutter concebido sin obstáculo anatómico, la conducción lenta necesaria para que se mantenga se basa en que la activación viaja por fibras parcialmente despolarizadas.

2. Lesión celular

Células con niveles bajos persistentes de potencial de reposo, causados por lesión (147) y/o sometidos a hipoxia y a elevadas concentraciones de potasio (146) conducen muy lentamente el estímulo, produciendo lo que se denomina **respuestas rápidas deprimidas** (130).

En una zona lesionada pueden existir fibras con diversos grados de respuesta, produciéndose las condiciones de bloqueo y conducción lenta.

En ocasiones, las corrientes rápidas del sodio son completamente inactivadas por lesión, y la activación celular se puede producir por los canales lentos, dando lugar a una respuesta de conducción lenta y a bloqueos de conducción uni y bidireccionales (142,155).

B) Conducción lenta en fibras dependientes en su activación de los canales lentos de sodio y calcio

Los datos sobre la existencia de células miocárdicas en las cuáles la activación se realiza exclusivamente por corrientes lentas de sodio y calcio, dando lugar a potenciales de acción de conducción muy lenta, han suministrado una base electrofisiológica amplia para explicar la alta incidencia de arritmias por reentrada, originadas en aquellas zonas en las que estas fibras son más abundantes (nodo sinusal y nodo A-V).

El hallazgo de fibras de conducción lenta extendidas por otras zonas del miocardio diferentes a las señaladas previamente (seno coronario (156), superficie auricular de las valvas atrioventriculares (157)), extiende estos mecanismos electrofisiológicos de reentrada a otras zonas.

C) Efecto del estiramiento fibrilar sobre la conducción

Se ha comprobado que el estiramiento de una fibra miocárdica hasta un punto óptimo mejora la conducción en dicha fibra. Dicho efecto, hasta el límite considerado, no modifica el potencial de acción ni el potencial de reposo de dicha fibra, y se relaciona con cambios en las propiedades pasivas de la membrana.

Estiramientos posteriores modifican el PAT de la fibra, disminuyendo el potencial de reposo y la velocidad de ascenso del potencial de acción, lo que condiciona una velocidad lenta.

La sensibilidad de las fibras de Purkinje al estiramiento varía de una a otra; mientras que en unas el mismo grado de estiramiento puede estar induciendo un trastorno de la conducción, en otras puede estar incrementando la velocidad (129,158).

Este mecanismo puede generar por sí mismo reentradas y, de hecho, supone una explicación lógica para los extrasístoles que aparecen en cámaras cardíacas dilatadas, o en cámaras sometidas a cambios bruscos en la presión intraventricular. Incluso permitiría interpretar las arritmias que aparecen en pacientes con broncoconstricción e incremento de las presiones intratorácicas.

D) Electrotono y reentrada

Moe (149,150) describió también un mecanismo capaz de producir reflexión de los estímulos sin precisar una conducción lenta. El retraso necesario para que las fibras en las que se inicia la reentrada salgan del periodo refractario se produciría por bloqueo completo de la activación al llegar ésta a una zona de Purkinje inexcitable por la lesión.

El potencial de acción bloqueado podría generar una corriente axial a través del segmento inexcitable, comportándose éste como un cable conductor inactivo. Las posibilidades de que al otro lado del segmento lesionado se reinicie una actividad despolarizante propagable, dependerá de la longitud del segmento lesionado.

El electrotono decae a lo largo del segmento inexcitable de un modo proporcional a su longitud (159). En cualquier caso, la activación de la zona sana se produce con un gran retraso.

El potencial de acción que se ha producido distal a la zona de bloqueo, puede no sólo mantener la activación en sentido anterógrado, sino regresar electrónicamente por la zona inexcitable y reactivar las zonas proximales, dando lugar a una nueva respuesta reentrante.

En este nuevo modelo de circuito, similar en su funcionamiento a la reflexión, pero con un fenómeno electrofisiológico diferente, también se ha de cumplir el que la suma de los tiempos de activación en uno y otro sentido de la zona inexcitable sea mayor que el periodo refractario de la zona proximal.

E) Anisotropía miocárdica y reentrada

El músculo cardíaco es anisótropo; es decir, sus parámetros electrofisiológicos varían de acuerdo con la dirección del circuito miocárdico en el cuál son medidos. (151). Spach (152,153,154) demostró que la anisotropía puede causar reentrada.

La conducción a lo largo del eje longitudinal de los paquetes de fibras miocárdicas es mucho más rápida que en sentido transversal. La conducción transversal es muy lenta (0,1 m/sg), incluso en fibras con potenciales de acción y de reposo normales.

La causa es una resistividad axial mucho mayor en la dirección perpendicular que en la paralela a la orientación fibrilar. Se explica por una menor cantidad de discos intercalares en las paredes laterales de las fibras que en los extremos.

Por contra, el bloqueo de un estímulo es más fácil que ocurra cuando la *activación progresa longitudinalmente a la orientación fibrilar* que cuando lo hace de manera transversal.

En estas estructuras anisotrópicas se dan las condiciones para que aparezca el bloqueo de conducción y la conducción lenta; y se facilita así la reentrada.

1.3.2.- ALTERACIONES DEL AUTOMATISMO CARDIACO.

Cuando el mecanismo de una arritmia no depende de la existencia de un trastorno de conducción, sino que es producido por estímulos despolarizantes originados en una fibra o en un grupo de ellas, lo reconocemos como automatismo anormal o alteración del automatismo.

El automatismo anormal puede ser consecuencia de una actividad despolarizante originada en la propia célula, de modo similar al mecanismo del ritmo sinusal normal y al de los automatismos subsidiarios de valva, o depender de una activación transmitida.

Este último tipo de automatismo anormal se conoce con el nombre de **actividad evocada** (129,131,132) y, como ya hemos comentado, no es un verdadero automatismo; su diferenciación de la reentrada a nivel celular puede resultar incluso teórica.

1.3.2.1.- AUTOMATISMO ANORMAL

A) **Automatismos normales acelerados**

Dentro del automatismo anormal propiamente dicho, cabe nombrar en primer lugar las arritmias provocadas por estimulación neurovegetativa o por marcapasos cardíacos por otro lado normofuncionantes.

Habitualmente, el ritmo sinusal deprime a los marcapasos subsidiarios del corazón por un mecanismo de sobreestimulación (**depresión postestimulación**) (104), de modo que se evitan arritmias por competencia entre marcapasos.

En aquellas situaciones en las que este mecanismo no funciona correctamente, un marcapaso subsidiario puede producir ritmos de frecuencia superior a la sinusal, los cuáles pueden ser más o menos arrítmicos.

En ocasiones, ello puede depender de una estimulación parcial del sistema nervioso vegetativo, generándose una taquicardia nodal que supera al ritmo sinusal; otras veces, se debe a la combinación de una depresión del seno con una cierta estimulación simpática de los automatismos subsidiarios.

Otro mecanismo de estimulación de automatismos subsidiarios puede ser la utilización de fármacos calcio- antagonistas, capaces de deprimir el automatismo sinusal y de inducir un bloqueo aurículo-ventricular y taquicardia del ritmo, supuestamente de escape (124).

B) **Automatismo anormal**

Las alteraciones, por medios experimentales, del potencial diastólico máximo a niveles de -50 a -60 mV puede producir capacidad automática del tipo de despolarización en, prácticamente, todas las células auriculares y ventriculares (131). Este tipo de automatismo anormal es el que se puede desencadenar experimentalmente con sales de bario (160).

La incapacidad para mantener el potencial diastólico máximo puede resultar de una reducción de la corriente iónica I_{K1} , debido a un fallo en la conductancia al potasio, para incrementarse durante la repolarización, o por un incremento de la conductancia para la corriente iónica I_{bi} (131).

Este tipo de automatismo se influencia, del mismo modo que el automatismo normal, por los mediadores neurovegetativos. La respuesta a la sobreestimulación y a la extraestimulación no está plenamente establecida, y podría no ser similar a la de las células marcapaso normales (131).

C) **Oscilaciones de membrana**

Impulsos espontáneos despolarizantes pueden emerger de cambios oscilatorios del potencial de acción transmembrana. No constituyen actividad evocada porque no requieren un potencial de acción transmitido previo.

Son diferentes a la despolarización diastólica por fase 4. Se pueden obtener experimentalmente, aunque es preciso que se produzcan marcados e intensos cambios en la actividad eléctrica normal de la célula cardíaca.

Normalmente, las oscilaciones requieren algún tiempo hasta alcanzar el umbral de despolarización e iniciar un impulso. Su imbricación en las arritmias humanas se ha ligado a la **parasistolia** (80,131).

1.3.2.2.- ACTIVIDAD EVOCADA

La actividad evocada en la membrana de las fibras miocárdicas y relacionadas con el origen de las arritmias, fue descrita por Bozler y la denominó **potenciales oscilatorios** (129).

Cranefield (80) ha considerado dos tipos de postpotenciales oscilatorios: precoz postdespolarización y tardía postdespolarización.

A) **Precoz postdespolarización o postpotencial precoz.**

Se produce una despolarización durante la fase 3 del PAT. La fibra no llega a completar la repolarización después de generar un potencial de acción transmembrana.

Una precoz postdespolarización puede ser seguida por una repolarización completa de la fibra, alcanzar el potencial umbral e iniciar otra respuesta y, finalmente, dar lugar a despolarizaciones repetitivas, habitualmente a frecuencias altas (131).

Este mecanismo, en el corazón humano, puede producirse por:

- a) Agentes farmacológicos a concentraciones altas, como la N-acetil-procainamida (161), betabloqueantes (162) y otros (131).
- b) Altas concentraciones de catecolaminas (163).
- c) Descenso marcado y brusco en las concentraciones de potasio (164).

Para Rosen (130) la precoz postdespolarización está ligada a las corrientes lentas de calcio que se activan durante la fase de meseta.

B) Tardía postdespolarización o postpotencial tardío.

Aparecen después de que la fase 3 se ha completado, habiéndose alcanzado valores muy próximos al máximo potencial diastólico.

Pueden ser subumbrales y no descargar la célula, o alcanzar el umbral y dar lugar a una o más respuestas prematuras.

Es posible que estén más relacionadas con ritmos automantenidos que con extrasístoles aisladas, debido a que la amplitud del postpotencial se relaciona con la duración del ciclo previo (129,131). De modo que si un postpotencial tardío consigue una activación prematura, es decir, un ciclo más corto que el basal, las siguientes tendrán una mayor amplitud y por lo tanto serán, con mayor seguridad, supraumbrales.

Este tipo de potenciales han sido registrados en fibras de valvas aurículo-ventriculares (165,166). Son los clásicos postpotenciales que se obtienen en cualquier tipo de fibra miocárdica intoxicada con digital (131).

El mecanismo iónico imbricado en los postpotenciales tardíos no está definitivamente aclarado, e incluso puede no ser único. La mayoría de estos postpotenciales son reducidos en amplitud, o abolidos por agentes que bloquean los canales lentos del sodio y calcio (167) o que decrecen las corrientes subterráneas (168).

Su amplitud se incrementa por la acción de las catecolaminas y por el incremento en la concentración extracelular de calcio (169). Todos estos comportamientos inducen a pensar que los postpotenciales tardíos pudieran estar ligados a las corrientes lentas del calcio (170).

Los postpotenciales tardíos se han ligado a ritmos auriculares (165), a ritmos de escape de la unión A-V (170) y a ritmos idioventriculares acelerados (171,172).

1.3.3.- ALTERACIONES SIMULTANEAS DEL AUTOMATISMO Y LA CONDUCCION

En este apartado debemos de considerar dos tipos de mecanismos (131):

1) TRASTORNOS DE LA CONDUCCION LIGADOS A TRASTORNOS DEL AUTOMATISMO

En fibras de Purkinje se ha podido demostrar que cuando, por diversos medios (hipoxia, estiramiento) se consigue alterar el automatismo por fase 4 que le es propio, ligado a las alteraciones del automatismo se produce un trastorno en la conducción del mismo que es fundamentalmente dependiente de la longitud del ciclo.

Cuando se producen ciclos largos, la propagación de los mismos también se altera (173). Este tipo de hallazgos habría que relacionarlos con los trastornos de la conducción dependientes de bradicardia, y también con la precaria conducción que normalmente se desarrolla en el interior del marcapaso sinusal.

2) FOCO PARASISTOLICO

El foco parasistólico se caracteriza por enlazar unos trastornos de conducción a un automatismo ectópico capaz de producir extrasístoles y/o taquicardias parasistólicas. Se pueden originar en cualquier punto del corazón (135).

El bloqueo de entrada es básico para la coexistencia de dos centros automáticos activos en el corazón. Scherf atribuyó dicho bloqueo de protección a una frecuencia de descarga muy alta en el interior del foco parasistólico (por encima de 300 latidos por minuto), lo cuál generaría un periodo refractario absoluto y mantenido a la salida del foco (174).

Las relaciones del foco parasistólico con el resto del miocardio dependen de la presencia y tipo de bloqueo de salida, de la relación entre ambos ritmos (sinusal y parasistólico), de la excitabilidad o refractariedad absoluta/relativa del miocardio que conecta el foco parasistólico con el resto del corazón, y de la adición de fenómenos de facilitación o supernormalidad (131).

Las características electrocardiográficas de un foco parasistólico se concretan en:

- a) Latidos ectópicos de acoplamiento variable
- b) Simple relación matemática entre los intervalos interectópicos
- c) Presencia de latidos de fusión entre el ritmo básico y el parasistólico

1.4.-HALOTANO

1.4.1.- INTRODUCCION

El Halotano es un producto de la investigación planificada por químicos pertenecientes a la "General Chemicals Division" de Gran Bretaña.

Todo comenzó en 1951, con el planteamiento de inventar o conseguir un agente anestésico potente y no explosivo que cumpliera los requisitos señalados por el Consejo de Investigaciones Médicas del citado país.

Fue Suckling (212) quién en 1957 estudió una serie de hidrocarburos fluorados con el propósito de encontrar un anestésico que fuera básicamente tan seguro como el éter. Se conocía que este tipo de sustancias (hidrocarburos fluorados) eran volátiles, muy estables y no inflamables en condiciones clínicas.

Se obtuvieron así varios hidrocarburos fluorados y fueron examinados farmacológicamente por el Departamento de Investigaciones de la división farmacéutica, siendo el halotano el que mejores resultados globales ofrecía.

El flúor de estos compuestos se halla unido al carbono por un enlace químico resistente; el resultado es que el átomo de flúor es muy poco reactivo. Dada su gran estabilidad química, creyeron que estos compuestos no interferían el metabolismo orgánico y consideraron escasa su toxicidad.

Robbins, en 1946, estudió varios hidrocarburos fluorados, comprobando que los que tenían un punto de ebullición bajo provocaban movimientos convulsivos. Asimismo, vió que la potencia era tanto mayor cuanto más elevado era el punto de ebullición, y que la introducción de un átomo de bromo en el fluorhidrocarburo no sólo aumentaba la potencia, sino que al mismo tiempo le confería un más amplio margen de seguridad.

La inclusión de varios átomos de hidrógeno en un compuesto le confiere inflamabilidad, dentro del espectro clínico.

Por último señalaré que para conseguir una mínima e imprescindible potencia anestésica, es necesaria la presencia de, al menos, un átomo de hidrógeno.

El halotano fue por fin preparado y estudiado por Raventós (213) en 1956, siendo Johnstone (214), Bryce-Smith y O'Brien (215), también en 1956, quienes lo introdujeron en la práctica clínica.

En junio de 1957 se le otorgó definitivamente la denominación libre de **Halothane**, y fue aprobado como producto nuevo por la "American Medical Association".

1.4.2.- PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

El halotano, según su composición química, es el 2 bromo-2 cloro-1,1,1 trifluoroetano.

Después de su elaboración se le añade timol, a una concentración del 0,01 %, como agente estabilizador, almacenándose en frascos de vidrio oscuro para evitar todo riesgo de descomposición por la luz.

El halotano es un líquido pesado, incoloro, de olor dulzón característico, insoluble y no miscible en agua. Es muy soluble en aceite, 330 veces más que en agua, por lo que su coeficiente de distribución aceite/agua es de 330.

Su densidad es de 1,86 gr/ml, y su presión de vapor es de 241,5 mm de Hg a 20 grados centígrados. Su peso molecular es de 197,4 (179).

Las mezclas de halotano y oxígeno en vapor son inflamables a cualquier proporción (216); ahora bien, las mezclas de vapor de halotano con oxígeno y óxido nitroso son inflamables a concentraciones tres veces superiores a la máxima concentración de uso corriente (211).

El halotano es estable a 0 grados centígrados, a temperatura ambiente (20-25 grados) y a 37 grados durante no menos de 24 meses (227).

Su punto de ebullición es de 50 grados centígrados a 760 mm de Hg.

Es sensible a los efectos de la luz solar, particularmente en presencia de oxígeno y óxido nitroso. La exposición prolongada a tales condiciones lo vuelve de color amarillo, pudiendo aparecer en su composición diversos ácidos halogenados como el ClH, BrH, cloro libre, radicales de bromo (218), fosgeno,...

La adición de timol previene la aparición de bromo libre en su composición. Otra de las sustancias contaminantes es el buteno a concentraciones de 0,001%.

Es un gas anestésico que no reacciona con la cal sodada (217); pero en cambio, en presencia de vapor de agua ataca al aluminio y al plomo. El cobre y el cromo están exentos de esta característica del halotano.

El halotano es muy soluble en caucho y menos en polietileno.

1.4.3.- FARMACOLOGIA

1.4.3.1.- **Acción anestésica**

El halotano tiene un coeficiente de solubilidad en sangre de 2,3, en aceite de 224 y en agua de 0,7.

Dada su relativa insolubilidad, no es absorbido rápidamente de los alvéolos pulmonares, lo que significa que la concentración alveolar se aproxima rápidamente a la concentración inspirada. Ahora bien, puesto que tensión alveolar equivale a tensión encefálica, ésta asciende también con rapidez.

Así pues, la inducción de la anestesia con halotano es relativamente rápida. Al retirar el anestésico ocurre el mismo proceso, pero en sentido contrario, de forma que la recuperación de la anestesia es también rápida (221).

La concentración alveolar mínima (C.A.M.) es inversamente proporcional a la potencia anestésica (228). El halotano tiene una potencia anestésica de 0,75% con oxígeno al 100% (220).

Mapleson(219) demostró en el año 1962 que, si bien la absorción es rápida al principio, al cabo de 20 minutos el paciente absorbe, cada minuto, 10 ml de vapor de halotano por cada 1% presente en la mezcla inspirada.

El halotano absorbido se dirige primero a los órganos muy vascularizados, como el corazón y el encéfalo. La irrigación del músculo en reposo y de la grasa es mucho más pobre (229), razón por la cuál la parte de halotano que les corresponde les llega mucho después de haberse establecido el equilibrio entre tensión alveolar y tensión encefálica.

De esta forma, el organismo continúa extrayendo vapor de halotano de los alvéolos casi indefinidamente (223,224). Por ello, si administráramos una concentración del 1%, es de suponer que habrían de transcurrir más de 5 días para que la concentración inspirada se igualase a la alveolar.

En realidad, es probable que este equilibrio no se llegase a establecer nunca, puesto que continuamente se sigue perdiendo una pequeña cantidad a través de la piel (222).

Una de las principales razones de la prolongada absorción de halotano por el organismo es la notable capacidad de la grasa humana para absorberlo. El coeficiente de solubilidad del halotano en el tejido graso es de 60, siendo 1 el del óxido nitroso (225,226).

La valoración cuantitativa del halotano puede efectuarse mediante la cromatografía gaseosa, los rayos infrarrojos o la luz ultravioleta.

Por medio de técnicas con isótopos radioactivos se ha podido demostrar que el metabolismo de los anestésicos halogenados se efectúa fundamentalmente en los microsomas del retículo endoplasmático de los hepatocitos (187,230,231).

Las reacciones de oxidación se realizan por un sistema enzimático complejo, el citocromo P-450, que conlleva varias enzimas (todavía llamado sistema de oxigenasa).

El citocromo P-450 es una hemoproteína en la que el hierro es capaz de sufrir, sucesivamente, oxidación seguida de reducción, transfiriendo electrones al oxígeno; esta forma ya activa permite la oxidación del anestésico. El NADP reducido es la fuente principal de los electrones que son transferidos al hierro del citocromo P-450 (232,233,235).

Los anestésicos halogenados pueden sufrir dos tipos de oxidación: la deshalogenación y la O-dealquilación o rotura del enlace éster. Dependiendo de que la primera reacción sea una O-dealquilación (vía I) o una deshalogenación (vía II), su metabolismo será más o menos intenso (237,238,239). El porcentaje de halotano metabolizado por esta vía es de un 25-30 % (234).

La importancia de la captación de halotano por el hígado (35%) da cuenta de su toxicidad hepática, mientras que la toxicidad renal del mismo depende de la proporción de fluoruros inorgánicos libres y de ácido oxálico (236).

1.4.3.2.- Acción sobre el ritmo cardíaco

La disminución de la frecuencia cardíaca durante la anestesia con halotano ocurre comúnmente, pero no de forma invariable. Puede ir acompañada de un desplazamiento del marcapaso y del ritmo sinusal, y es más acentuada cuanto más profundo es el plano anestésico inducido por el halogenado.

El mecanismo responsable de estos cambios no está muy claro; pero, dado que la atropina suele prevenir o suprimir estas bradicardias, podemos pensar en un incremento de la actividad vagal. Teniendo en cuenta que el halotano suprime las respuestas del sistema nervioso simpático, este predominio vagal puede ser relativo o absoluto (214).

Estudios experimentales sugieren que el halotano disminuye la frecuencia cardíaca como resultado de una acción directa sobre el nodo sino-auricular (240).

La bradicardia y el ritmo nodal aurículo-ventricular ocurren con más facilidad cuando el paciente inhala concentraciones elevadas de halotano (dosis-dependiente) (241).

Además, el halotano tiene efectos importantes sobre las propiedades electrofisiológicas del tejido de conducción cardíaco: un efecto cronotrópico negativo y una ralentización de la conducción intracardíaca (242).

Asimismo, el halotano disminuye la cantidad de adrenalina necesaria para causar arritmias, tanto en animales de experimentación como en el hombre. Esto se expresa con frecuencia, cuando decimos que el halotano sensibiliza el corazón a los efectos arritmogénicos de la adrenalina (246).

Mcleod y Reynold defendieron en 1964 la idea de que el halotano interfiere la acción estabilizadora que la acetilcolina endógena ejerce sobre el ventrículo, provocando así un aumento relativo del automatismo ventricular.

También se ha informado recientemente de que el bloqueo selectivo alfa 1-adrenérgico eleva el umbral arritmogénico de la adrenalina en animales de laboratorio anestesiados con halotano (247).

A pesar de que la adrenalina administrada por vía intravenosa de forma experimental provoca taquicardia ventricular en animales que inhalan halotano, las contracciones ventriculares ectópicas no suelen ocurrir en el hombre durante la anestesia con halotano no complicada, siempre que la PaCO₂ se mantenga dentro de los límites normales.

Sin embargo, la depresión respiratoria con retención de carbónico durante la anestesia halogenada puede causar bigeminismo, extrasistolia ventricular multifocal y taquicardia ventricular (243). Es necesario un grado elevado de hipercapnia para provocar extrasístoles ventriculares durante la anestesia con halotano, y no guardan relación con la concentración de vapor inspirado.

La corrección de la acidosis respiratoria suprime las irregularidades cardíacas, aún cuando no varíe la concentración de halotano inspirada (244).

La cantidad de adrenalina necesaria para producir arritmias en el 50% de los pacientes anestesiados con 1 CAM de agente halogenado es de 2,1 microg/Kg de peso para el halotano y de 6,7 microg/Kg para el isoflurano.

Así, la dosis de adrenalina que se puede considerar segura en pacientes anestesiados con halotano es de 100 microg/10 min o 300 microg/h. Los pacientes anestesiados con isoflurano pueden recibir con seguridad una dosis triple de adrenalina (245).

Si la adrenalina es administrada como aditivo de algún anestésico local (ej., lidocaína), podemos dar hasta una dosis doble, como norma general.

1.5.- ISOFLURANO

1.5.1.- INTRODUCCION

El isoflurano fue sintetizado por Terrell y cols. en 1965, quienes buscaban un anestésico que reuniera unas condiciones superiores al halotano y a los otros agentes inhalatorios existentes en aquella época (175).

Los estudios iniciales, efectuados en animales y en voluntarios humanos, demostraron en él ciertas ventajas con respecto a los otros agentes; pero, debido a dificultades técnicas relacionadas con su síntesis y purificación, no se pudo disponer del isoflurano en clínica hasta el año 1975.

En el año 1976, Corbett (176) comunicó que parecía haber una mayor incidencia de neoplasias hepáticas en ratones que habían recibido sucesivas anestésias con dicho agente. Es por ello por lo que la "Food and Drug Administration" americana aplazó la aprobación del isoflurano hasta 1981, una vez comprobada la ausencia de efectos carcinogénicos gracias a los estudios de Eger y a los del propio Corbett (177).

1.5.2.- PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS

El isoflurano es, según su composición química, el 1 cloro-2,2,2 trifluoroetil difluorometil éter, y sus propiedades físicas y químicas son semejantes a las de su isómero, el enflurano.

De peso molecular igual al enflurano, 184.5, el isoflurano presenta cinco átomos de flúor y uno de cloro en su molécula, lo cuál le confiere propiedades de gran estabilidad física, así como la de poseer la concentración inflamable mínima más elevada de todos los de su grupo.

Dadas las similares presiones de vaporización a cualquier temperatura (238 mm Hg a 20 grados centígrados para el isoflurano), el isoflurano y el halotano pueden administrarse en un mismo vaporizador. No obstante, esto se debe evitar en la práctica, debido a un mayor riesgo de sobredosificación (las dosis clínicas son diferentes para cada uno), al peligro de administración concomitante accidental y a problemas de calibración del propio vaporizador (178,179).

El isoflurano posee un olor etéreo y una suave fragancia inhalatoria. No requiere agente preservante para su conservación. Además, es estable frente a la luz ultravioleta y cal sodada, aunque ésta también es capaz de absorberlo como anestésico volátil (como al halotano la cal húmeda, y bastante menos la cal seca).

El diferente grado de absorción de los anestésicos según las condiciones de la cal sodada, puede causar la administración de dosis suplementarias de los mismos, procedente de su almacenamiento en una cal que ha sido utilizada en pacientes consecutivos (180).

El isoflurano no reacciona de ninguna manera con los metales.

La gravedad específica del isoflurano a 25 grados C es de 1,50, y su punto de ebullición es de 48,5 grados C.

1.5.3.- FARMACOLOGIA

1.5.3.1.- **Acción anestésica**

Según la teoría compartimental de la anestesia inhalatoria, los efectos hipnóticos de cualquier anestésico inhalatorio dependen de los coeficientes de difusión del mismo a través de los diferentes tejidos, así como de la afinidad que tenga por el caucho, metal y vapor de agua del circuito anestésico (181).

Así pues, la baja solubilidad del isoflurano en sangre le permite alcanzar rápidamente el equilibrio en la relación fracción inspirada/fracción alveolar, lo cuál le confiere la propiedad de ser el halogenado más rápido para la inducción anestésica (182).

No obstante, la práctica clínica ha puesto en evidencia que tal rapidez es solamente teórica, puesto que la administración del isoflurano en concentraciones elevadas iniciales aumenta llamativamente la incidencia de tos y de respiración mantenida (183).

La menor solubilidad del isoflurano en tejido cerebral, hepático y graso afecta también a su eliminación y a la recuperación postanestésica, habiéndose observado una recuperación cognitiva correcta a los 11 minutos del despertar de una anestesia de 4-6 horas de exposición ininterrumpida al agente (184).

De todos los vapores anestésicos potentes, es el isoflurano el que presenta los coeficientes de difusión agua/gas 0.6, aceite/gas 90.8, y sangre/gas 1.4, más bajos

Ningún gas o vapor anestésico es completamente inerte desde el punto de vista inhalatorio. Los anestésicos inhalatorios son sustancias lipofílicas no polares que se reabsorben en los túbulos renales tras su filtración glomerular, a menos que hayan sido modificados metabólicamente.

Si se ha producido biotransformación hepática, el anestésico adquiere polaridad, no puede ser captado por el túbulo renal y aparecen metabolitos en la orina. La biotransformación hepática también puede conducir a la excreción de productos metabólicos o de degradación por la bilis.

El isoflurano se excreta en su mayor parte por vía respiratoria y sin haber sufrido biotransformación. Pero una pequeña parte, al igual que el halotano, es oxidada por sistemas enzimáticos (citocromo P 450) de la membrana citoplasmática y retículoendotelial del hepatocito (185).

El isoflurano es el anestésico inhalatorio que sufre un menor grado de biotransformación (186): el 95% del isoflurano administrado se recupera en los gases espirados, observándose una excreción de fluoruros del 0,17%, frente a un 25% para el halotano (186,187).

El principal metabolito fluorado es el ácido trifluoroacético, el cuál es inerte desde el punto de vista metabólico y atóxico en relación directa con su concentración en orina (188).

La potencia anestésica de un agente inhalatorio se mide a partir de su C.A.M. o concentración mínima necesaria para abolir la respuesta a un estímulo doloroso estandarizado en el 50% de la población estudiada.

La dosis clínica de un anestésico inhalatorio, que es la dosis necesaria para abolir la respuesta al estímulo en el 100% de los pacientes, se sitúa entre 1,2 y 1,3 veces la CAM. Así, cuando la mezcla inspirada se realiza con oxígeno al 100%, la CAM del isoflurano es de 1,15%; si la mezcla contiene un 70% de óxido nitroso, la CAM disminuye hasta el 0,5% (189,190,191).

La CAM puede verse afectada por factores como la edad (189,192), opiáceos, lidocaína, temperatura (193), embarazo (194),... Todos ellos disminuyen, en mayor o menor cuantía, las concentraciones necesarias de anestésico inhalatorio.

1.5.3.2.- Acciones sobre el ritmo cardíaco

La aparición de arritmias durante la administración de isoflurano, al igual que con el halotano, puede estar influenciada por distintos factores.

Además de poseer acciones directas sobre el tejido miocárdico (198,199), el isoflurano puede producir alteraciones o cambios en la ventilación por minuto (200,201), en el estado ácido-base (202), en la actividad del sistema nervioso autónomo (203,204,205), en la sensibilidad del miocardio a las catecolaminas (182, 206, 207, 208) y en el tiempo de conducción aurículo- ventricular (209).

Tanto el isoflurano como el halotano disminuyen la descarga del automatismo del nodo sinusal, por sus efectos directo e indirecto.

Bonsjak y Kampine (195) demostraron que ambos agentes deprimen la frecuencia de descarga del nodo sinusal en corazones aislados de animales de experimentación, como resultado de una reducción de la fase de despolarización, de una forma dosis-dependiente.

Así, tanto en vitro como en vivo, estos agentes anestésicos son depresores del automatismo del nodo sinusal de una manera similar.

Puede causar bloqueos o favorecer la aparición de arritmias por reentrada debido a una alteración de la conducción cardíaca (210). Atlee (196), en un modelo canino, encontró que el halotano y el isoflurano provocan una depresión de la conducción aurículo-ventricular y del sistema His-Purkinje.

En general, la incidencia de arritmias causadas por el isoflurano es menor que las causadas por halotano (197) siendo la mayoría de ellas de tipo supraventricular, y con un menor porcentaje de ritmos nodales en comparación con el halotano.

En cuanto a la dosis arritmógena de adrenalina, es más alta para el isoflurano que para el halotano (6,7 microg/Kg frente a 2,1 microg/Kg) la capaz de producir extrasístoles ventriculares en el 50% de los pacientes a los que se les administra una concentración equipotente de ambos anestésicos (182,206,207,208).

2. OBJETIVO

2.- OBJETIVO.-

El objetivo del presente estudio es poder demostrar si existen diferencias significativas en la producción de arritmias cardíacas intraoperatorias en pacientes que han sido sometidos a cirugía abdominal bajo anestesia general inhalatoria, según hayamos utilizado isoflurano o bien halotano en el mantenimiento de la anestesia general, así como si existen diferencias del ritmo cardíaco intraoperatorio entre estos pacientes expuestos a dichos anestésicos halogenados, y un grupo de pacientes anestesiados sin el concurso de estos agentes.

Así se obtuvieron tres grupos de enfermos, según se haya utilizado isoflurano (GRUPO FORANE), o halotano (GRUPO HALOTANO), para el mantenimiento de anestesia general, o bien no hayamos utilizado ninguno de estos anestésicos halogenados durante la técnica anestésica (GRUPO CONTROL).

Las arritmias cardíacas seleccionadas para este estudio fueron:

- 1.- Extrasístoles supraventriculares aisladas.
- 2.- Taquicardia paroxística supraventricular.
- 3.- Ritmo idioventricular.
- 4.- Extrasístoles ventriculares aisladas.
- 5.- Bigeminismo- Trigeminismo- Taquicardia ventricular.

Los tiempos reales de estudio, durante los cuales podían aparecer las arritmias cardíacas seleccionadas son:

- TPE.- Tiempo de preexposición al agente halogenado.
- TAPE.- Tiempo anestésico preexposición al agente halogenado.
- TEPQ.- Tiempo de exposición prequirúrgico.
- TEQ.- Tiempo de exposición quirúrgico.
- TQPE.- Tiempo quirúrgico postexposición.
- TPQ.- Tiempo postquirúrgico.

3. MATERIAL **Y** **METODO**

3.- MATERIAL Y METODO.

3.1. MATERIAL Y CARACTERISTICAS FISICAS DE LA MUESTRA.

Se ha realizado el presente estudio en un grupo de 168 pacientes que fueron sometidos a cirugía abdominal programada bajo anestesia general inhalatoria.

Estos pacientes fueron divididos en tres grupos, quedando distribuidos de la siguiente forma:

GRUPO CONTROL: 60 Enfermos.
GRUPO HALOTANO: 52 Enfermos.
GRUPO ISOFLUORANO: 56 Enfermos.

Del presente estudio se han excluido todos aquellos pacientes que aún habiendo pasado un completo estudio cardiologico previo a su selección, tuvieron algun tipo de arritmia durante el tiempo de preexposición al agente halogenado apreciadas, en la lectura de la electrocardiografía HOLTER, así como todos aquellos que por diversos motivos (Incidencias de quirófano, errores de manejo, inexperiencia del personal de enfermería...) artefactaron de alguna manera la calidad del registro electrocardiografico.

Las características físicas de los pacientes seleccionados quedan reflejadas en los cuadros y figuras que se presentan a continuación, distribuidos de la siguiente forma:

Distribución por grupos (Edad, Talla, Peso y Sexo).
FIG.1A. Todos los grupos y GRUPO ISOFLUORANO.
FIG.1B. GRUPO HALOTANO y GRUPO CONTROL.
FIG.1C. Toda la muestra en general.

FIG.2. Clasificación por patología quirúrgica motivo de la intervención.

FIG.3. Clasificación por sexos.

FIG.4. Clasificaciòn por ASA (American Society of Anesthesiologist)

ASA I; Paciente sano.

ASA II; Paciente con enfermedad sistèmica moderada.

ASA III; Paciente con enfermedad sistèmica grave que limita la actividad, pero no es incapacitante.

ASA IV; Paciente con enfermedad sistèmica incapacitante que supone una amenaza constante para la vida.

ASA V; Paciente moribundo que probablemente no sobrevivirìa 24 horas, con o sin intervenciòn quirùrgica.

FIG.5. Clasificaciòn por edad.

FIG.6. Clasificaciòn por talla.

FIG.7. Clasificaciòn por peso.

FIG.8. Clasificaciòn por patologia previa no cardiaca.

FIG.9. Clasificaciòn por tipo de intervenciòn quirùrgica.

DATOS DE LA MUESTRA

TODOS LOS GRUPOS			GRUPO ISOFLURANO		
	VALOR MEDIO	DESVIACION ESTANDAR		VALOR MEDIO	DESVIACION ESTANDAR
EDAD (AÑOS)	47,8	18,9	EDAD (AÑOS)	51,5	17
TALLA (CM)	168,7	8	TALLA (CM)	167,5	8,8
PESO (KG)	70	12,8	PESO (KG)	70,7	17,7
SEXO:			SEXO:		
% VARONES	48,8		% VARONES	39,3	
% HEMBRAS	51,2		% HEMBRAS	60,7	

sin patologia previa no cardiaca 80,9 %
con patologia previa no cardiaca 19,1 %

sin patologia previa no cardiaca 22,6 %
con patologia previa no cardiaca 77,4 %

FIG. 1A

DATOS DE LA MUESTRA

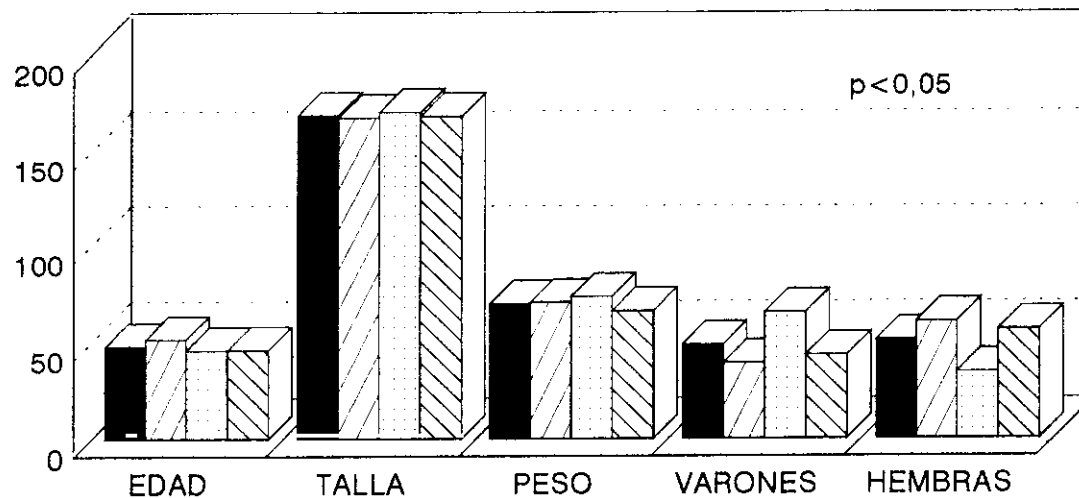
GRUPO HALOTANO			GRUPO CONTROL		
	VALOR MEDIO	DESVIACION ESTANDAR		VALOR MEDIO	DESVIACION ESTANDAR
EDAD (AÑOS)	45,8	21,3	EDAD (AÑOS)	46	18,6
TALLA (CM)	170,5	6,9	TALLA (CM)	168,3	8,1
PESO (KG)	73,6	7,2	PESO (KG)	66,2	10,2
SEXO:			SEXO:		
% VARONES	65,4		% VARONES	43,4	
% HEMBRAS	34,6		% HEMBRAS	56,6	

*sin patologia previa no cardiaca 28,5 %
con patologia previa no cardiaca 71,5 %*

*sin patologia previa no cardiaca 29,7 %
con patologia previa no cardiaca 70,3 %*

FIG. 1B

DISTRIBUCION POR GRUPOS



TODOS LOS GRUPOS	47,8	168,7	70	48,8	51,2
GRUPO ISOFLURANO	51,5	167,5	70,7	39,3	60,7
GRUPO HALOTANO	45,8	170,5	73,6	65,4	34,6
GRUPO CONTROL	46	168,3	66,2	43,4	56,6

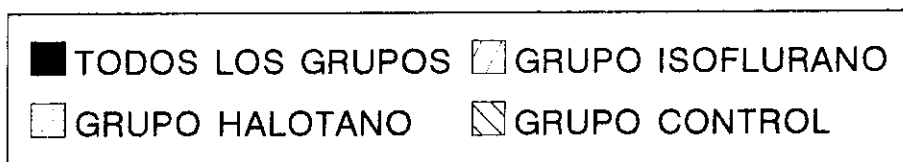
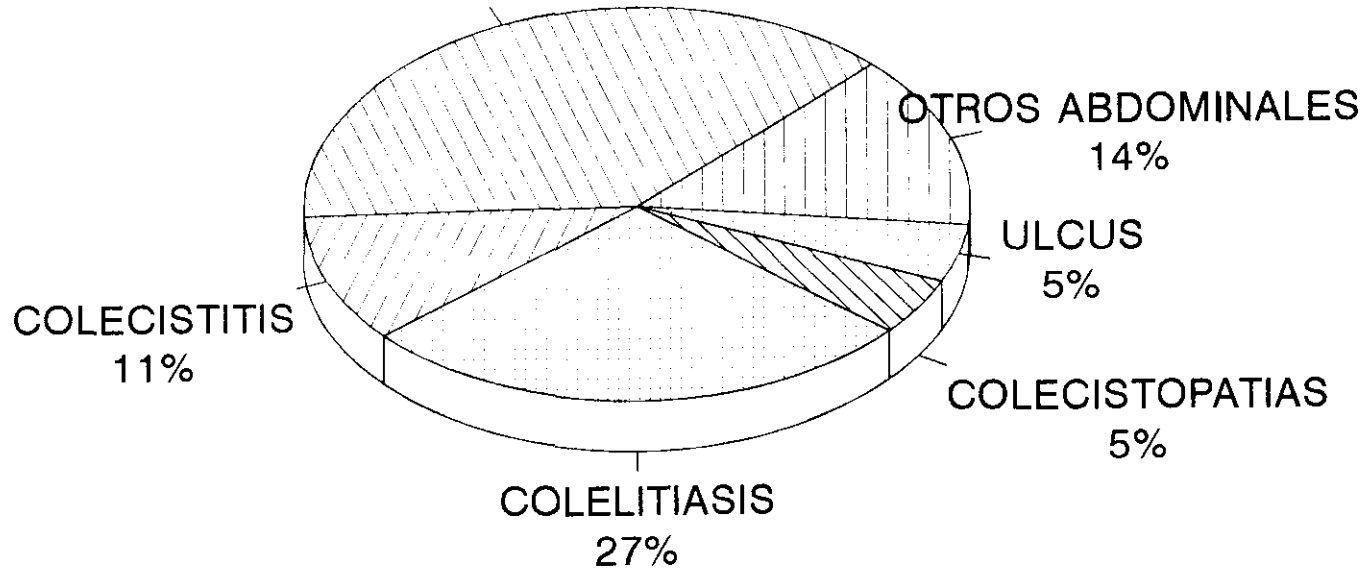


FIG. 1C

DATOS DE LA MUESTRA

CLASIFICACION POR PATOLOGIAS

TUMORES ABDOMINALES
38%



TODOS LOS GRUPOS

FIG. 2

DATOS DE LA MUESTRA

CLASIFICACION POR SEXOS

($p < 0.05$)

<i>VARONES (48,9 %)</i>	<i>HEMBRAS (51,1 %)</i>
EDAD 43,5 m=17 M=79	EDAD 51,9 m=16 M=83
TALLA 174,8 m=160 M=186	TALLA 163 m=152 M=178
PESO 76,2 m=50 M=125	PESO 64,1 m=40 M=90
Sin Patol. Prev. no cardíaca 51,2 %	Sin Patol. Prev. no cardíaca 48,8 %

m=mínima, M=máxima

FIG. 3

DISTRIBUCION POR TIPO DE ASA

($p < 0,05$)

TIPOS	VARONES	HEMBRAS	TOTAL
<i>ASA I</i>	26,2	8,3	34,5
<i>ASA II</i>	22,7	42,8	65,5

PORCENTAJES

FIG. 4

DISTRIBUCION POR EDAD

% MUJERES/% HOMBRES

GRUPOS DE EDADES	GRUPO CONTROL	GRUPO HALOTANO	GRUPO ISOFLURANO
16 - 20	50/50	0/100	0/100
20 - 30	60/40	0/100	0/100
30 - 40	33/67	50/50	-/-
40 - 50	43/57	100/0	33/67
50 - 60	100/0	77/23	86/14
+ DE 60	55/45	62/38	28/72

FIG. 5

DISTRIBUCION POR TALLA

% MUJERES/% HOMBRES

GRUPOS DE TALLAS (cm)	GRUPO CONTROL	GRUPO HALOTANO	GRUPO ISOFLURANO
152 - 160	24/0	11/0	29/0
160 - 170	64/15	89/18	59/9
170 - 180	12/54	0/53	12/55
+ DE 180	0/31	0/29	0/36

FIG. 6

DISTRIBUCION POR PESO

GRUPOS DE PESOS (kg)	% MUJERES/% HOMBRES		
	GRUPO CONTROL	GRUPO HALOTANO	GRUPO ISOFLURANO
40 - 50	6/0	0/0	6/0
50 - 60	41/8	11/0	29/9
60 - 70	35/8	22/23	35/10
70 - 80	18/54	45/36	12/18
80 - 90	0/30	22/41	12/36
90 - 100	0/0	0/0	6/18
+ DE 100	0/0	0/0	0/9

FIG. 7

CLASIFICACION POR PATOLOGIA PREVIA NO CARDIACA

19,1 % DEL TOTAL DE PACIENTES CON PATOLOGIA PREVIA NO CARDIACA

(P<0.05)

PAT. PREV. NO CARDIACA	GRUPO CONTROL	GRUPO HALOTANO	GRUPO ISOFLURANO*
DIABETES	6,7/0	0/3,8	3,6/7,1
ANEMIA	0/0	0/0	10,7/3,6
ALERGIA	3,3/0	0/0	3,6/0
ASMA	0/3,3	0/0	3,6/0
BRONQUITIS	0/0	0/0	3,6/3,6
OTRAS...	0/3,3	3,8/0	0/3,6
SIN PATOLOG.	46,6/36,6	30,8/61,5	42,8/25

%MUJERES / %HOMBRES

FIG. 8

(*2 pacientes con combinación de varias patologías no cardíacas

DISTRIBUCION POR TIPO DE INTERVENCION

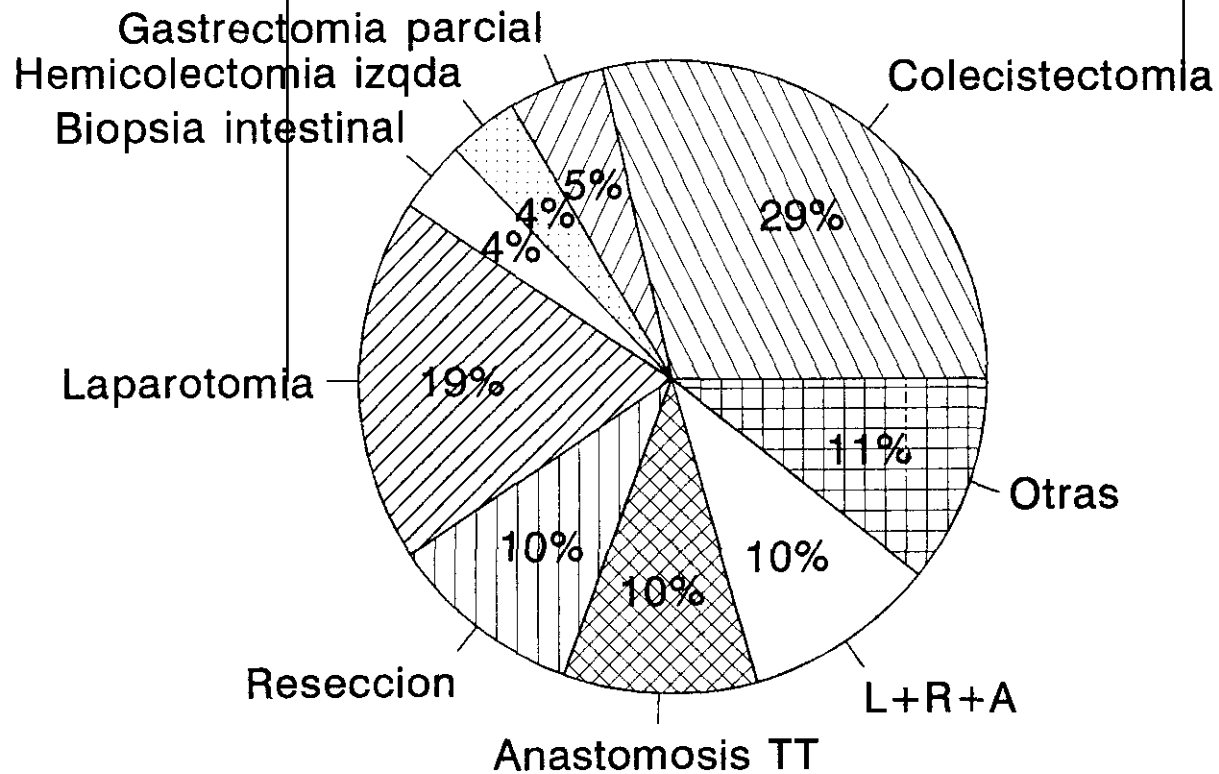


FIG. 9

L+R+A: LAPAR.+RESECC.+ANAST

3.2. METODO DE ESTUDIO.

Puesto que de arritmias cardiacas se trata, se coloca una grabadora HOLTER a todos los pacientes durante 24 horas seguidas para registrar su actividad eléctrica cardiaca de forma ininterrumpida.

Asi conseguimos una distribución en tiempos de estudios reales que exponemos brevemente a continuación:

TIEMPO DE PREEXPOSICION AL AGENTE HALOGENADO. TPE.-

Durante este tiempo se hace una elección de los pacientes válidos para el trabajo, pues se observa la ausencia de alteraciones del ritmo cardiaco previa a la intervención quirúrgica, es decir, en un estado basal. Hay que reseñar que todos los enfermos fueron previamente seleccionados mediante un completo estudio preoperatorio cardiológico. Este tiempo es el comprendido desde que se coloca el HOLTER al enfermo hasta que se comienza la técnica anestésica.

TIEMPO ANESTESICO PREEXPOSICION AL AGENTE HALOGENADO. TAPE.-

Corresponde al tiempo que transcurre desde que se comienza la técnica anestésica hasta que se empieza a exponer al enfermo al agente halogenado. Durante este periodo incluimos todas aquellas arritmias producidas por las maniobras propias de la técnica anestésica, siendo las más frecuentes las arritmias producidas en la intubación endotraqueal.

TIEMPO DE EXPOSICION PREQUIRURGICO. TEPQ.-

Es el periodo que existe desde que se expone al enfermo al agente halogenado, hasta que comienza la intervención quirúrgica.

TIEMPO DE EXPOSICION QUIRURGICO. TEQ.-

El tiempo que va desde que comienza la intervención quirúrgica (incisión en la piel) hasta que se suspende la exposición del enfermo al agente halogenado.

TIEMPO QUIRURGICO POSTEXPOSICION. TQPE.-

Intervalo de tiempo que va desde que se suspende la exposición del enfermo al agente halogenado hasta que termina la intervención quirúrgica (sutura del último punto de piel).

TIEMPO POSTQUIRURGICO. TPQ.-

Tiempo transcurrido desde que finaliza la intervención hasta que se retira el HOLTER al enfermo.

Evidentemente, en el GRUPO CONTROL estos tiempos quedan reducidos a cuatro, pues los tiempos en los que estaban incluidos la exposición a los agentes halogenados quedan suprimidos. Así pues nos quedan los siguientes tiempos de estudio:

TIEMPO PREQUIRURGICO.

El transcurrido desde que se coloca el HOLTER al enfermo, hasta que se comienza la técnica anestésica.

TIEMPO ANESTESICO PREQUIRURGICO.

El tiempo comprendido desde que se inicia la técnica anestésica hasta que comienza el procedimiento quirúrgico.

TIEMPO QUIRURGICO.

El comprendido entre el principio y el fin de la intervención quirúrgica.

TIEMPO POSTQUIRURGICO.

Desde que finaliza la intervención hasta que se quita el HOLTER.

Por último, cabe señalar cuales han sido las arritmias cardiacas que han sido estudiadas en cada intervalo de tiempo antes reseñado, asi como en cada uno de los tres grupos de enfermos seleccionados. Se asigna a cada tipo, y por orden, los números del 1 al 5:

- 1.- EXTRASISTOLE SUPRAVENTRICULAR AISLADA.
- 2.- TAQUICARDIA PAROXISTICA SUPRAVENTRICULAR.
- 3.- RITMO IDIOVENTRICULAR.
- 4.- EXTRASISTOLE VENTRICULAR AISLADA.
- 5.- BIGEMINISMO-TRIGEMINISMO-TAQUICARDIA VENTRICULAR.

De esta forma disponemos de una identificación rápida y concreta del tipo de arritmia y del tiempo quirúrgico en el que ocurre. Esto es; TEPQ=16 significa que el paciente registro 16 arritmias del tipo Extrasistole supraventricular aislada en el tiempo de exposicion prequirúrgico.

Todos estos datos fueron recogidos en una ficha creada al respecto que mostramos a continuación con la denominación de FICHA INDIVIDUAL DE PACIENTE.

Posteriormente, y para manejar todos estos datos, se introdujeron en un ordenador dotado del Programa R-SIGMA, agrupandolos de la siguiente forma: En cada sección del fichero creado, ademas de los datos de cada paciente (Edad, Sexo, Talla, Peso, ASA,...) estaban los datos recogidos del HOLTER, clasificados por tipo de arritmia y por tiempo de estudio, esto es, si el paciente tuvo x arritmias del tipo idioventricular durante el tiempo de exposición quirúrgico se le asignaba a la variable TEQ 3 el valor x, de esta manera para cada paciente tendríamos una matriz de arritmias en la que el indice de fila de cada elemento sería el tiempo quirúrgico, y el indice de columna de cada elemento sería el tipo de arritmia cardiaca intraoperatoria estudiada.

En resumen, tendríamos para cada paciente una tabla como la siguiente:

TPE 1, TAPE 1,, TPQ 1

TPE 2, TAPE 2,, TPQ 2

" " ,, "

" " ,, "

TPE 5, TAPE 5,, TPQ 5

A todos los enfermos seleccionados se les colocò una grabadora HOLTER marca OXFORD, modelo MEDILOG 4.000 que efectuò una lectura en tiempo real en papel continuo con derivaciones bipolares precordiales: una anterior y otra lateral.

La lectura final de las arritmias cardiacas obtenidas en la grabaciòn de la cinta durante 24 horas, fuè leida igualmente por aparato marca OXFORD tipo MEDILOG 4.000.

FICHA INDIVIDUAL PACIENTE

TPE TAPE TEPO TEQ TQPE TPQ

1						
2						
3						
4						
5						

EDAD
 SEXO
 PESO
 TALLA
 ASA
 DIAGNOSTICO
 INTERVENCION
 PATOLOGIA PREVIA NO CARDIACA
 AGENTE HALOGENADO
 TIEMPO REAL HOLTER
 TPE .- Tiempo Prequirúrgico
 TAPE .- Tiempo Anestésico Preposición
 TEPO .- Tiempo Exposición Prequirúrgico
 TEQ .- Tiempo Exposición Quirúrgico
 TQPE .- Tiempo Quirúrgico Post-Exposición
 TPQ .- Tiempo Post-Quirúrgico

LEYENDA: 1.- EXTRASISTOLE SUPRAVENTRICULAR AISLADA
 2.- TAQUICARDIA PAROXISTICA SUPRAVENTRICULAR
 3.- RITMO IDIOVENTRICULAR
 4.- EXTRASISTOLE VENTRICULAR AISLADA
 5.- BIGEMINISMO. TRIGEMISMO.
 TAQUICARDIA VENTRICULAR.

3.3. TECNICA ANESTESICA.

Todos los pacientes fueron sometidos a anestesia general balanceada siendo premedicados, en la sala de preanestesia, con DROPERIDOL (2,5-3,75mg.) FENTANIL (0,1-0,15mg.) y ATROPINA (0,01mg/Kg de peso) de forma I.V. unos minutos antes de comenzar la intervenciòn.

La inducciòn se realizò con TIOPENTAL SODICO al 2,5% (4-5mg./Kg de peso) de forma igualmente I.V., facilitàndose la intubaciòn endotraqueal mediante SUCCINILCOLINA a razòn de 1mg./Kg de peso.

El mantenimiento de la anestesia se efectuò con OXIDO NITROSO-OXIGENO al 65%-35%, asociàndose dosis complementarias de FENTANIL 0,05-0,15mg. cada 20-30 minutos segùn necesidades. La relajaciòn se mantuvo con BESILATO DE ATRACURIO 5mg./Kg de peso, como dosis inicial, añadièndose dosis repetidas de 2mg./Kg de peso, segun necesidades quirùrgicas. Esta relajaciòn muscular fuè revertida al terminar la intervenciòn mediante NEOSTIGMINA 1,5-2mg. asociada con ATROPINA 1mg., no existiendo signos de curarizaciòn residual al salir el enfermo del quiròfano.

El efecto depresor respiratorio producido por el FENTANILO se revirtiò con NALOXONA 0,1-0,3mg. A todos los enfermos se le administrò NOLOTIL 2mg./6horas I.V. segùn necesidades durante el tiempo postoperatorio.

La ventilaciòn fue controlada mecànicamente mediante un respirador SIEMENS SERVO VENTILADOR 900 C VOLUMETRICO, con los siguientes parametros: Volumen corriente (Vt) 10-12ml./Kg. de peso. Frecuencia respiratoria de 12 r.p.m., generandose unas presiones en la via aèrea de 15-20 cm. de H₂O. La fracciòn inspirada de oxígeno fue de 0,35%.

Las constantes hemodinàmicas del paciente fueron monitorizadas mediante un monitor DATEX modelo CARDIOCAP TM II serie CH, consiguiendo un registro electrocardiogràfico continuo, frecuencia cardiaca, tensiòn arterial por mediciòn indirecta y pulsioximetria.

La exposiciòn a los agentes halogenados se efectuò mediante los aparatos marca OHMEDA tipo FLUOTEC 3 para el HALOTANO, e ISOTEC 3 para el ISOFLUORANO.

Para realizar la mediciòn de la CAM (Concentraciòn alveolar media) de ambos gases anestèsicos utilizamos un CAPNOGRAFO marca DATEX tipo CAPNOMAG TM II serie AGM 103, siendo las CAM utilizadas durante este ensayo clínico de 0,75% para el HALOTANO , y el 1% para el ISOFLUORANO.

3.4. ESTUDIO ESTADISTICO.

Dada la estructuraci3n de la muestra (vease material y caracteristicas fisicas de la muestra asi como el m3todo de estudio), se realiz3 como modelo estadistico EL ANALISIS DE COMPARACION DE MEDIAS DE MUESTRAS INDEPENDIENTES, que como su nombre indica, no consiste m3s que en analizar las medias de cada variable estudiada en cada grupo separadamente, y compar3ndola con los restantes grupos aplicando un test de hip3tesis que, finalmente, se resuelve mediante la t de student. El an3lisis es mas fiable cuanto mas homog3neas sean las variables a estudiar. Esta homogeneidad se cuantifica en base a la desviaci3n estandar que siguen una distribuci3n F de FISHER.

Asi el tipo de estudio que se hace con la poblaci3n escogida para este trabajo es el siguiente:

- 1.- Distribuci3n de frecuencias en porcentajes de la muestra.
- 2.- Estadistica b3sica: Media, Desviaci3n estandar, intervalo de confianza al 95% m3ximo y m3nimo.
- 3.- Comparaci3n de medias de muestras independientes mediante test de hip3tesis y utilizando la t de student y la F de Fisher para realizar dicho analisis.

Para ello utilizamos el programa de an3lisis estadistico R-SIGMA, versi3n a3o 1990. Un computador personal con microprocesador 80486 y un coprocesador matem3tico. Una impresora HEWLETT PACKARD DESKJET 500 ESCALABLE. Los gr3ficos se realizaron mediante el programa HARVARD GRAPHICS, versi3n 3.0 y las tablas mediante el programa WORD FOR WINDOWS, versi3n 3.1.

4. RESULTADOS

4.- RESULTADOS

4.1. TIEMPOS REALES DE CONTROL HOLTER.

Dentro de este apartado de los resultados obtenidos, reflejamos en primer lugar los tiempos reales en minutos, que tuvimos puesto el electrocardiograma de HOLTER a los pacientes seleccionados para este estudio.

Estos tiempos reales los hemos clasificado por grupos de estudio (Control, Halotano e Isoflurano), y a su vez dentro de cada grupo, los hemos subdividido en los diferentes apartados en los que fueron separados dichos grupos para su más fácil comprensión, revisión y clasificación de las arritmias cardíacas aparecidas durante el periodo intraoperatorio.

Así obtenemos la FIG 10 y 13 en donde reflejamos los tiempos en minutos del estudio HOLTER realizados en el GRUPO CONTROL. La FIG. 11 y 14 en donde se reflejan los tiempos en minutos del GRUPO HALOTANO. Y por último las FIG. 12 y 15 en donde reflejamos los tiempos del GRUPO ISOFLUORANO.

TIEMPOS HOLTER

GRUPO CONTROL

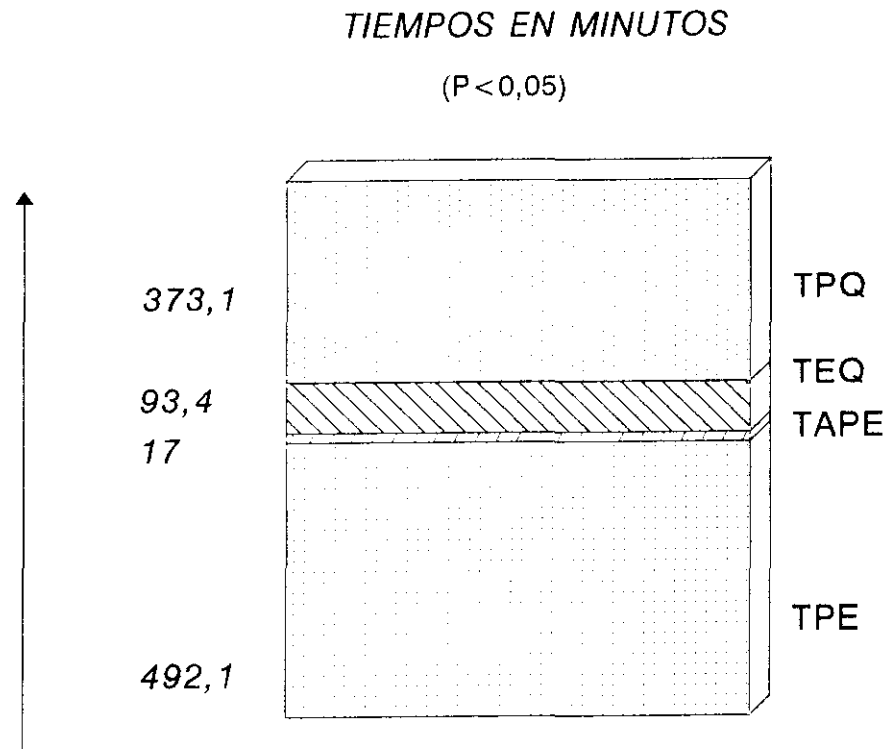


FIG. 10

TIEMPOS HOLTER

GRUPO HALOTANO

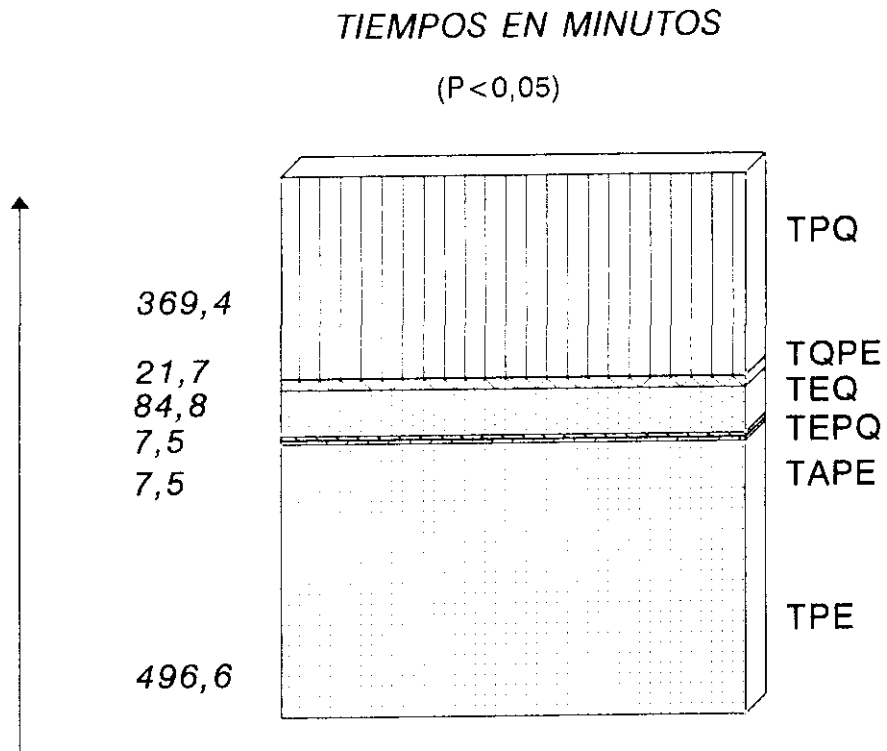


FIG. 11

TIEMPOS HOLTER

GRUPO ISOFLURANO

TIEMPOS EN MINUTOS

($P < 0,05$)

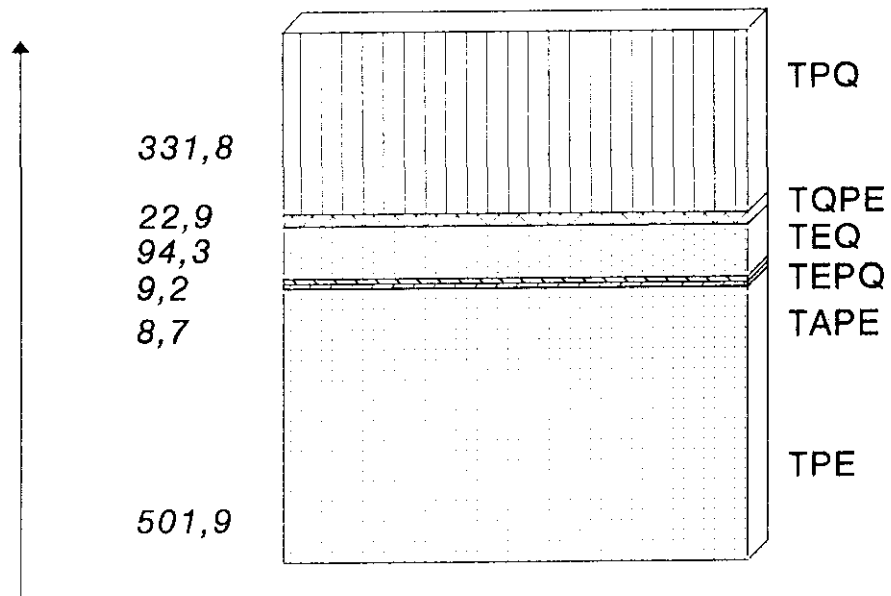


FIG. 12

TIEMPOS HOLTER

GRUPO CONTROL

(P<0,05)

TIEMPO ANESTESICO	MEDIA	MAXIMO	MINIMO
TPE	492,1	465	531
TAPE	17	12	25
TEPQ			
TEQ	93,4	75	190
TQPE			
TPQ	373,1	235	516
TOTAL HOLTER	975,6	950	1018

FIG. 13

TIEMPOS HOLTER

GRUPO HALOTANO

(P<0,05)

TIEMPO ANESTESICO	MEDIA	MAXIMO	MINIMO
TPE	496,6	485	520
TAPE	7,5	5	10
TEPQ	7,5	4	11
TEQ	84,8	75	130
TQPE	21,7	5	125
TPQ	369,4	198	528
TOTAL HOLTER	988,7	858	1134

FIG. 14

TIEMPOS HOLTER

GRUPO ISOFLURANO

($P < 0,05$)

TIEMPO ANESTESICO	MEDIA	MAXIMO	MINIMO
TPE	501,9	480	545
TAPE	8,7	5	20
TEPQ	9,2	5	17
TEQ	94,3	70	200
TQPE	22,9	3	105
TPQ	331,8	178	417
TOTAL HOLTER	964,3	956	1000

FIG. 15

4.2. TIPOS Y CUANTIFICACION DE ARRITMIAS EN CADA TIEMPO DE ESTUDIO.

A continuación haremos un repaso de los resultados obtenidos durante el presente estudio, haciendo especial mención en los valores más reseñables, encontrándose todas las demás variables en las FIGURAS y TABLAS que representamos en las páginas siguientes, para su más detallada observación.

Así durante el tiempo anestésico de preexposición al agente halogenado HALOTANO, se presentaron arritmias cardíacas del tipo extrasístoles supraventriculares aisladas (TAPE 1), con una media de 19,61 y una desviación típica de 98,19. (FIG.21) y (TABLA 6).

De igual modo, durante el tiempo postquirúrgico la aparición de extrasístoles supraventriculares aisladas en el GRUPO HALOTANO (TPQ 1), se produjo con una media de 39.53 y una desviación típica 101.54. También dentro de las arritmias del mismo tipo surgidas durante la exposición al agente halogenado ISOFLUORANO (TPQ 1), aparecieron con una media 31.17 y una desviación típica de 95.66. (FIG. 41) y (TABLA 26).

Es preciso reseñar a su vez, que también dentro del tiempo postquirúrgico y registradas durante la exposición al agente halogenado ISOFLUORANO se produjeron extrasístoles ventriculares aisladas (TPQ 4), con una media de 36.14 y una desviación típica de 113.05 (FIG. 44) y (TABLA 29).

Así mismo, y de forma bastante menos significativa, durante el tiempo quirúrgico de postexposición al agente halogenado ISOFLUORANO, surgieron extrasístoles ventriculares aisladas (TQPE 4), con una media estadística de 4.39 y una desviación típica de 21.89 (FIG. 39) y (TABLA 24).

Por último, en el tiempo de exposición quirúrgico se observaron extrasístoles ventriculares aisladas durante el GRUPO CONTROL (TEQ 4), con una media de 1.26 arritmias y una desviación típica de 4.36, y en el GRUPO ISOFLUORANO, con una media de 1.75 arritmias y una desviación típica de 5.15 (FIG.34) y (TABLA 19). También en el tiempo quirúrgico de postexposición al agente halogenado ISOFLUORANO, aparecieron extrasístoles supraventriculares aisladas (TQPE 1), con una media de 2.32 arritmias y una desviación típica de 8.41. (FIG.36) y (TABLA 21).

En todos los demás casos, la incidencia de arritmias cardíacas intraoperatorias de cualquier tipo, dentro de cualquiera de los tiempos (quirúrgicos o no quirúrgicos) de exposición estudiados, careció de importancia en cuanto a sus valores absolutos y relativos cuantificados por las constantes de media estadística y desviación típica, por no superar la media de una arritmia aparecida por grupo.(Ver FIG. y TABLAS adjuntas).

COMPARACION GRUPOS TPE1

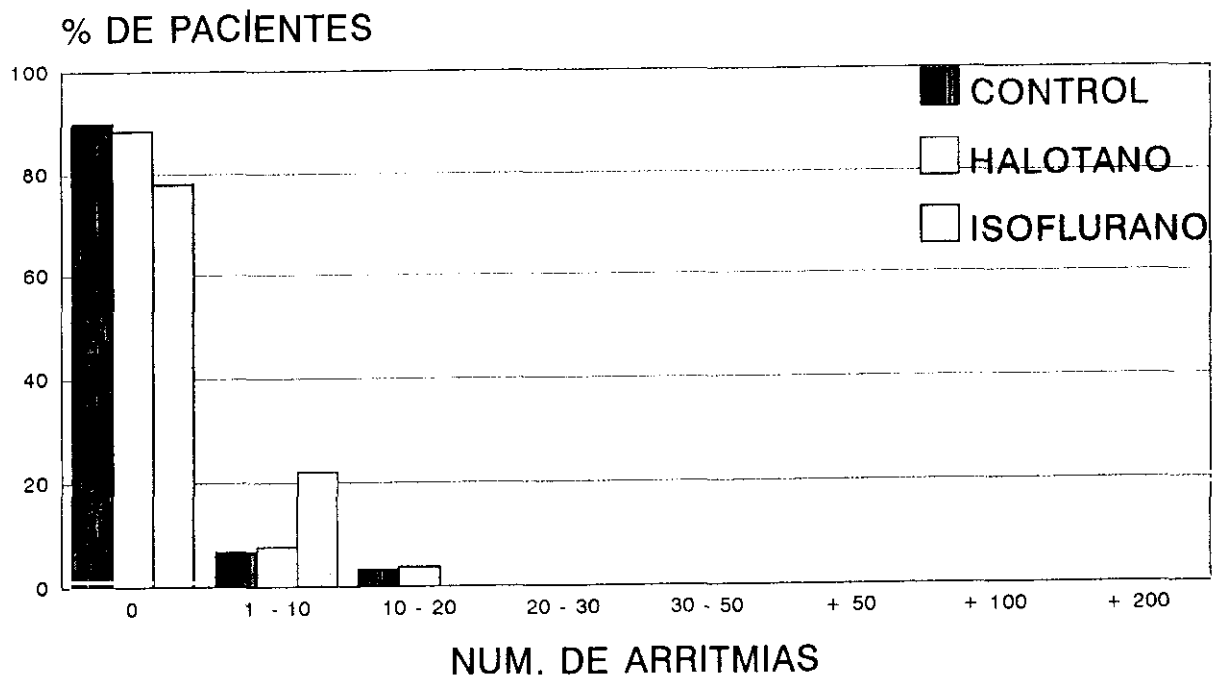


FIG. 16

COMPARACION GRUPOS TPE2

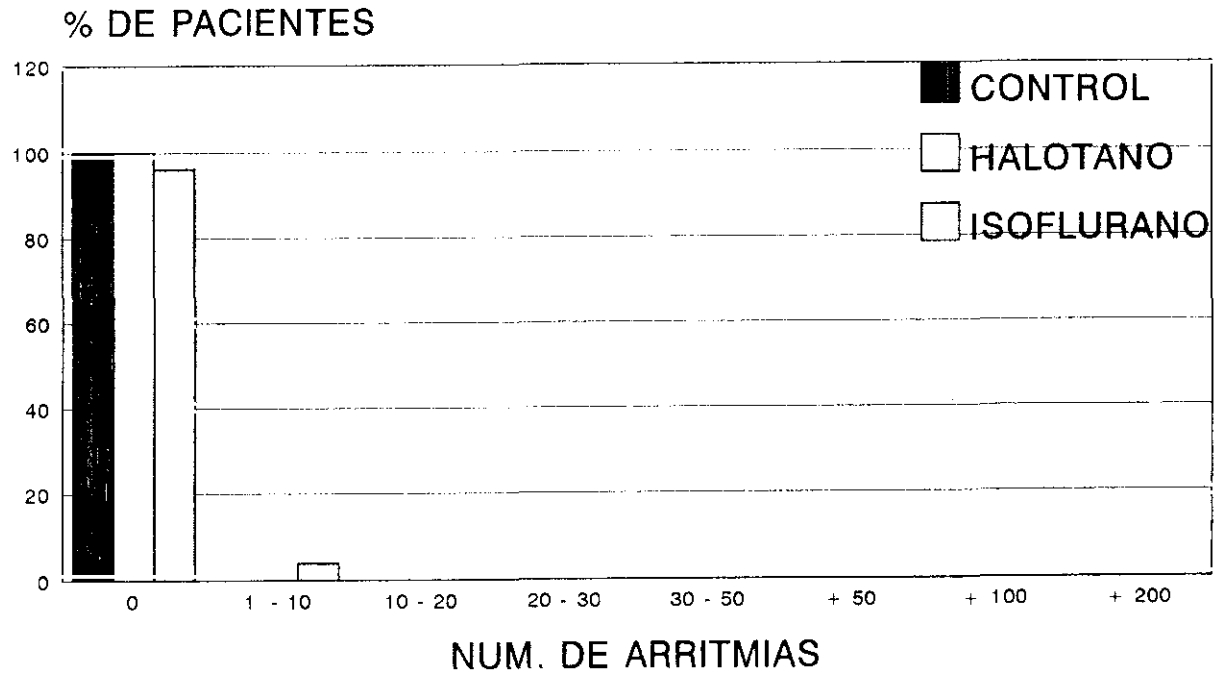


FIG. 17

COMPARACION GRUPOS TPE3

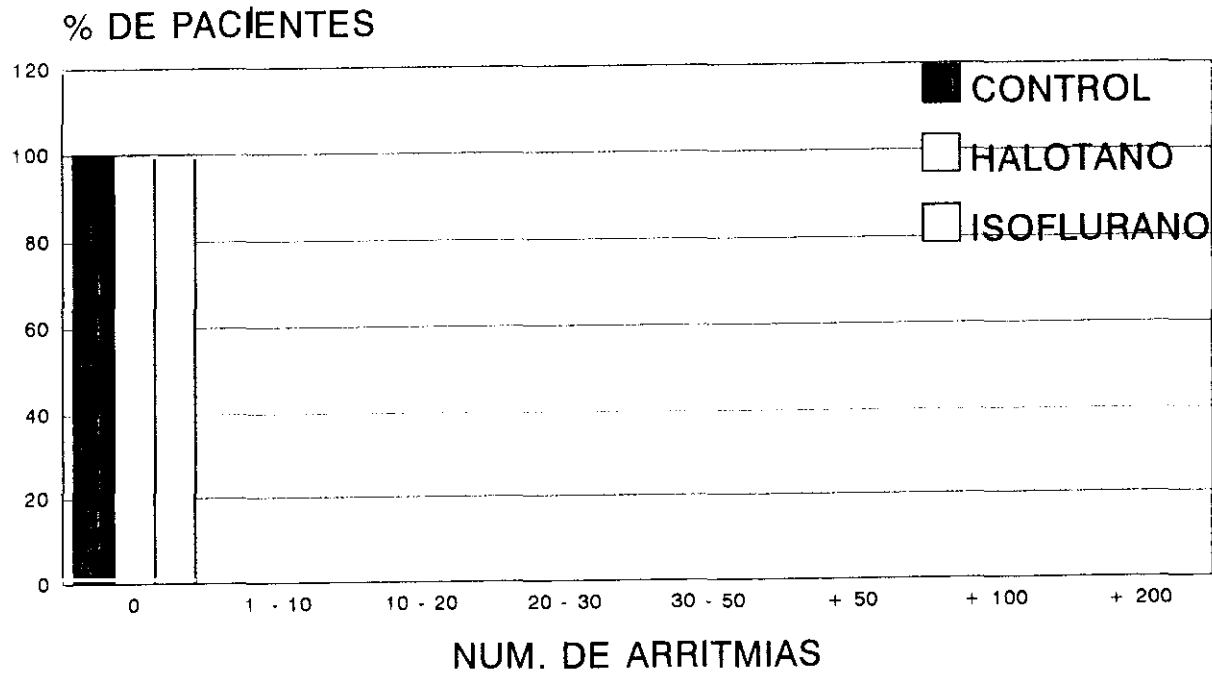


FIG. 18

COMPARACION GRUPOS TPE4

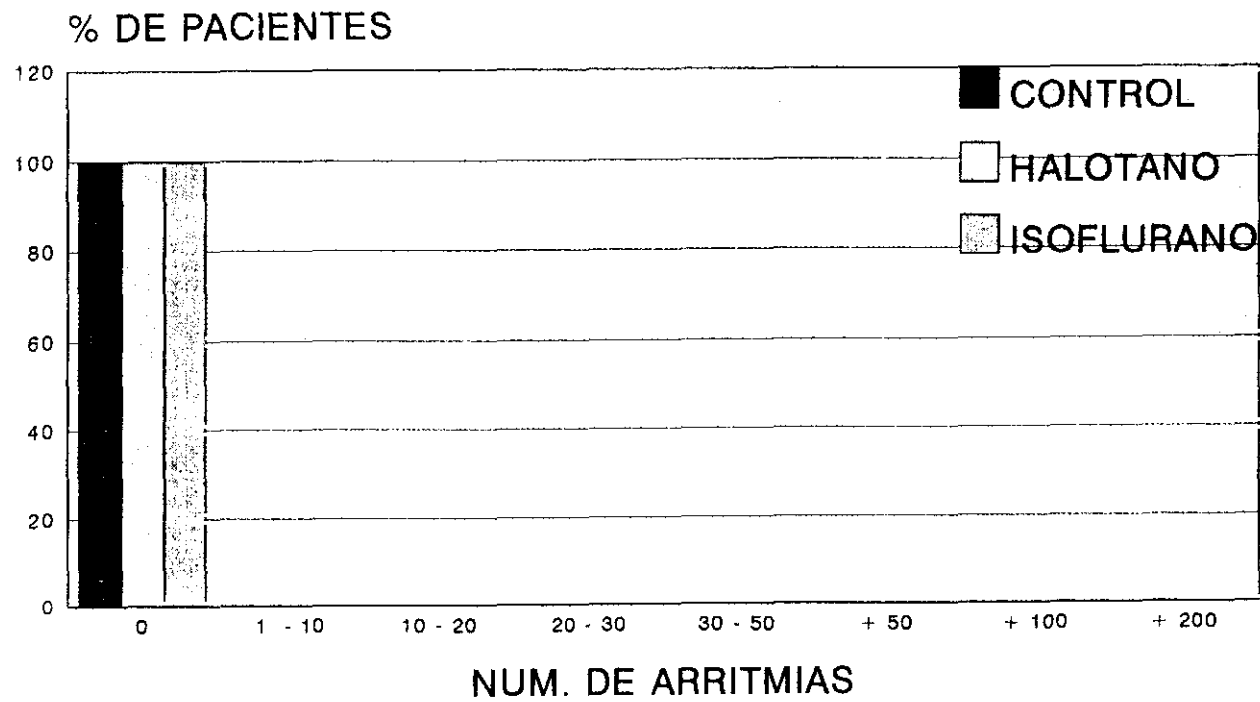


FIG. 19

COMPARACION GRUPOS TPE5

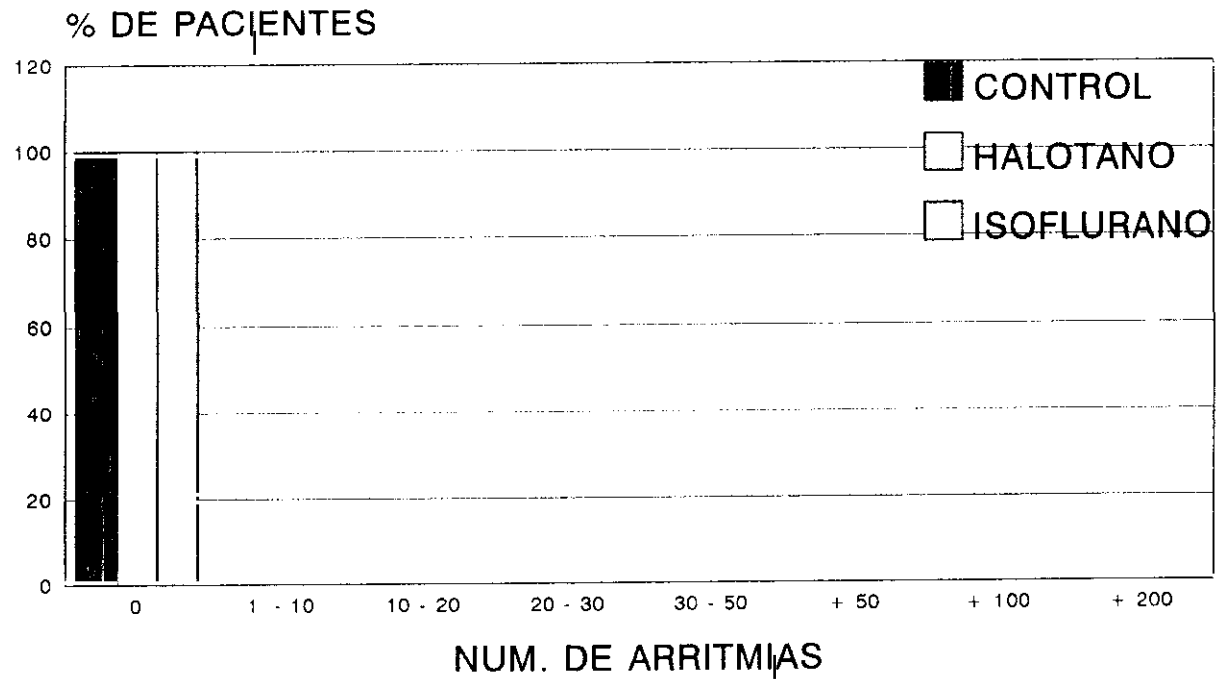


FIG. 20

COMPARACION GRUPOS TAPE1

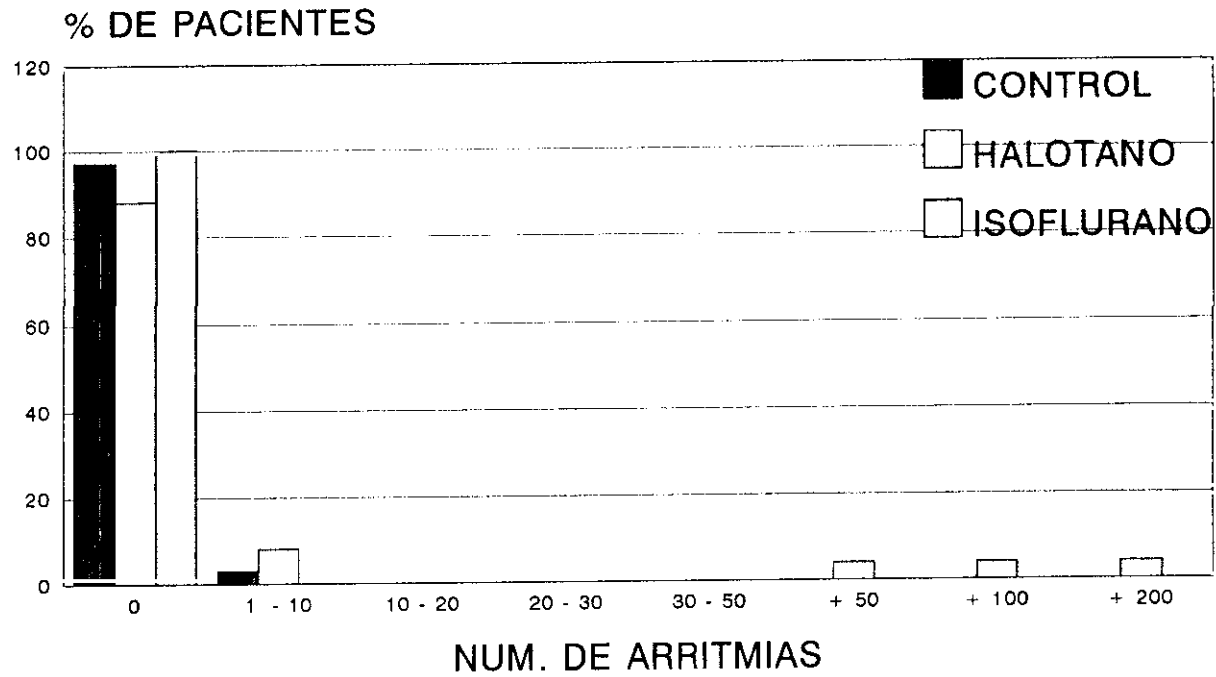


FIG. 21

COMPARACION GRUPOS TAPE2

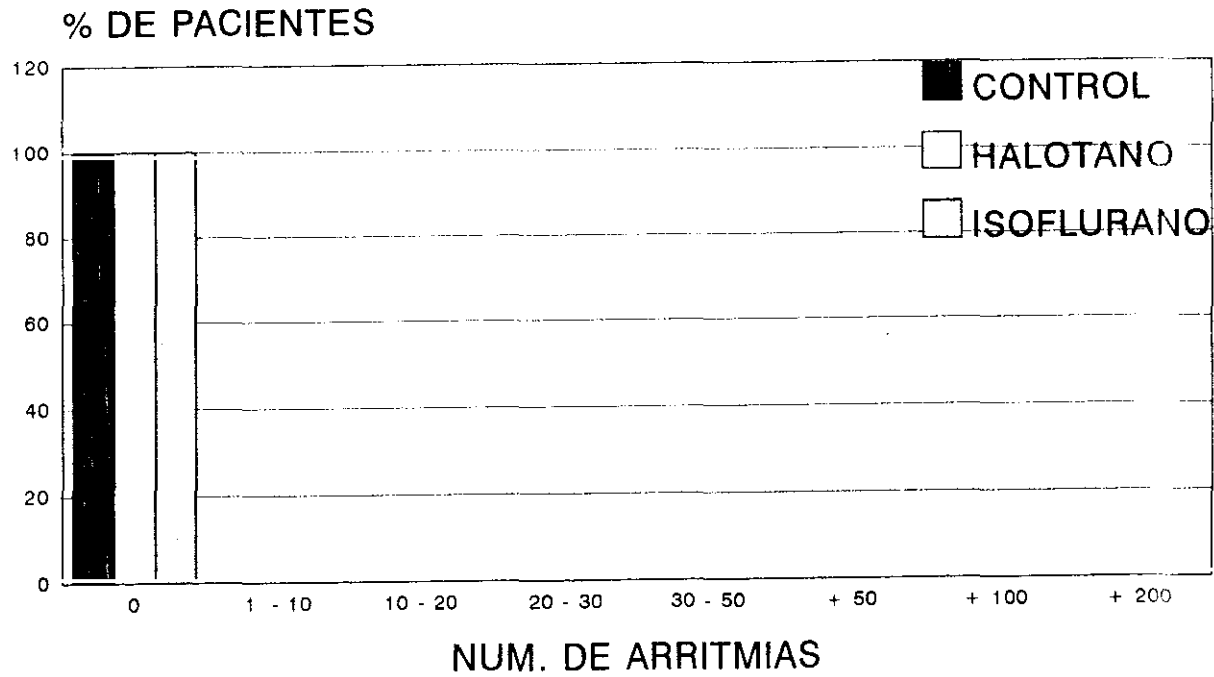


FIG. 22

COMPARACION GRUPOS TAPE3

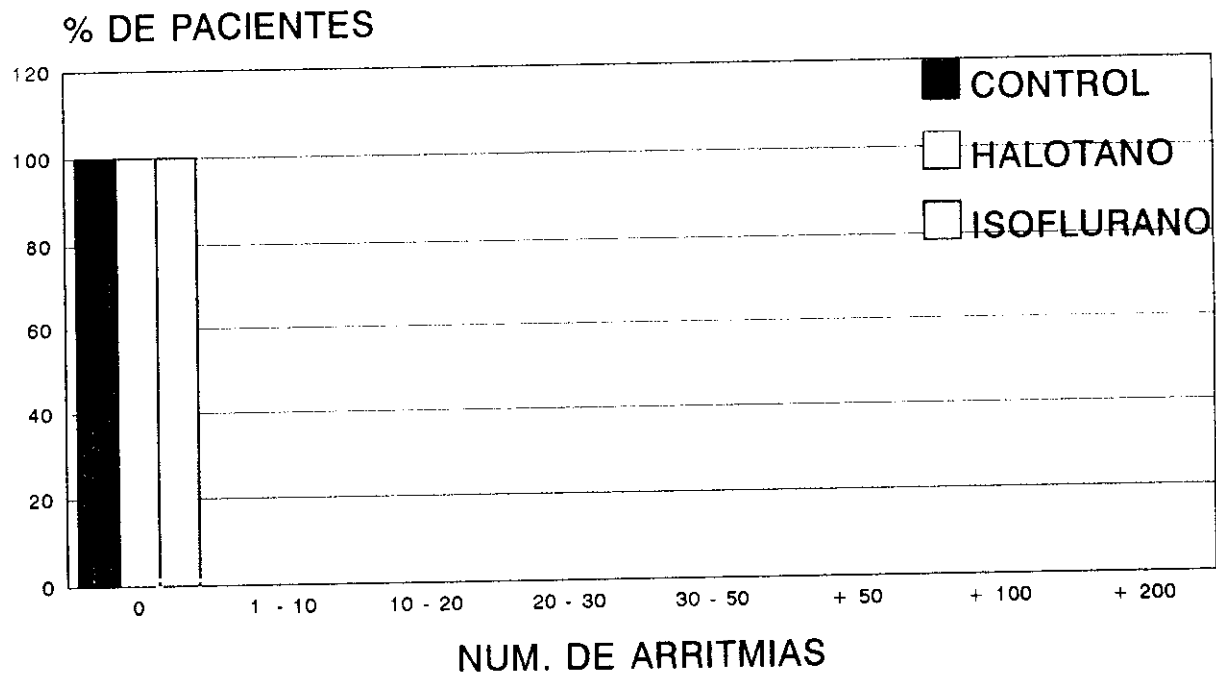


FIG. 23

COMPARACION GRUPOS TAPE4

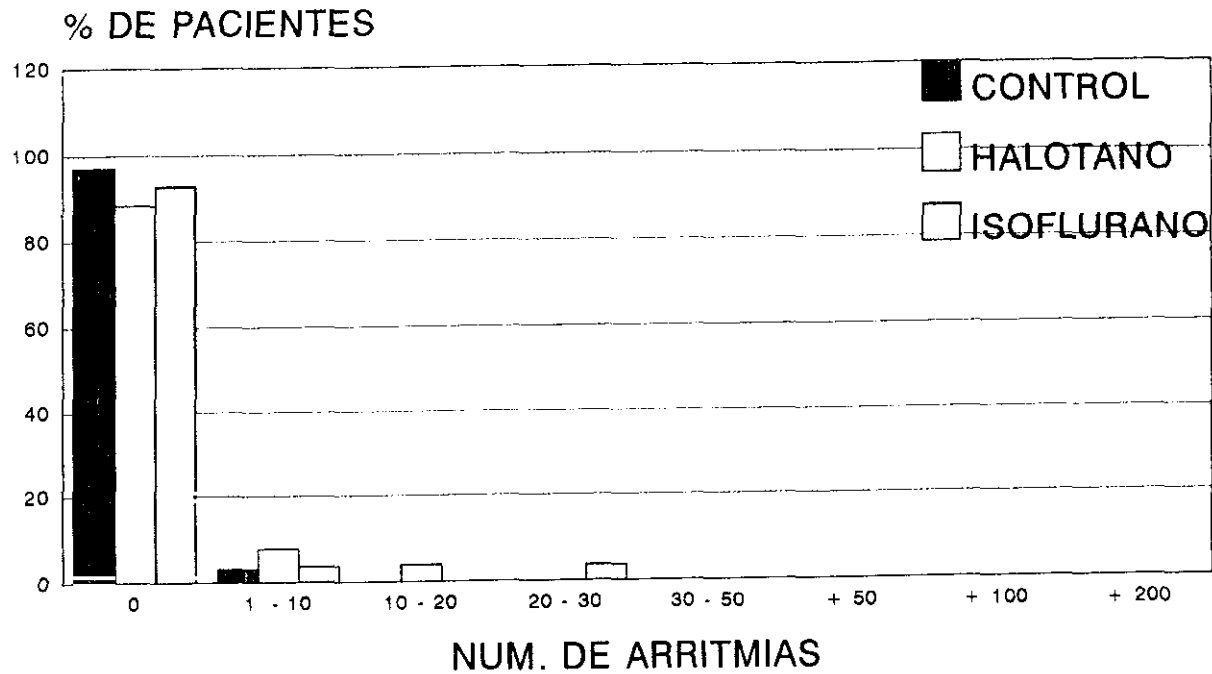


FIG. 24

COMPARACION GRUPOS TAPE5

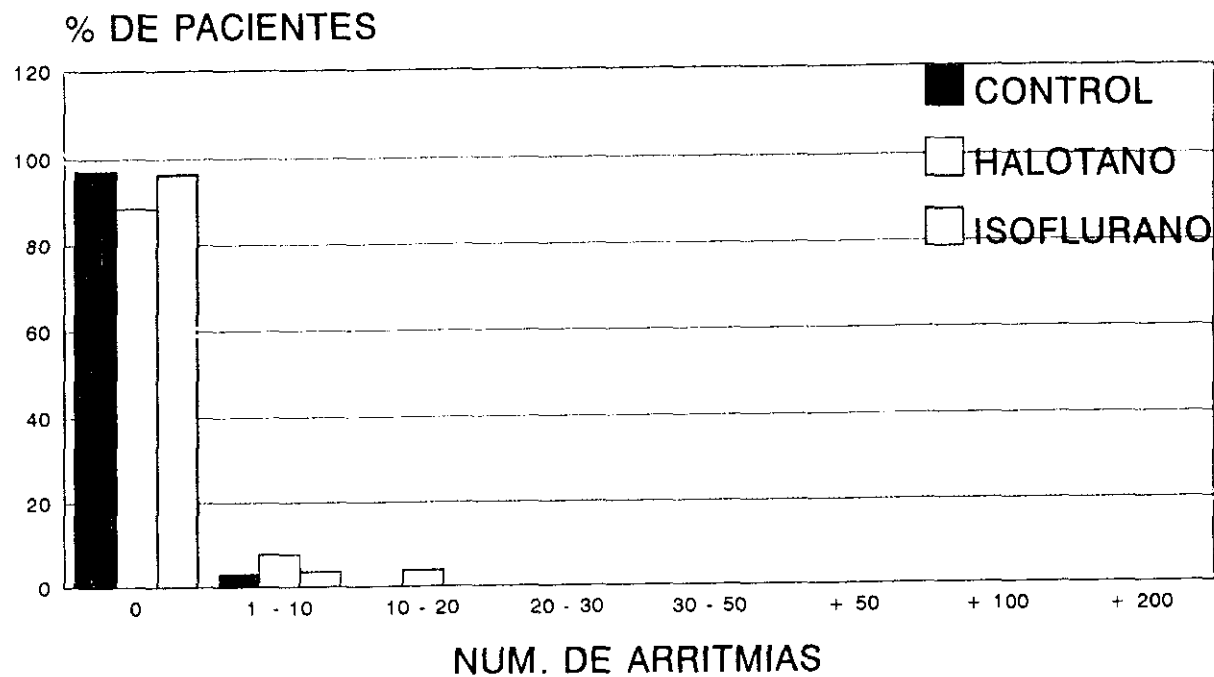


FIG. 25

COMPARACION GRUPOS TEPQ1

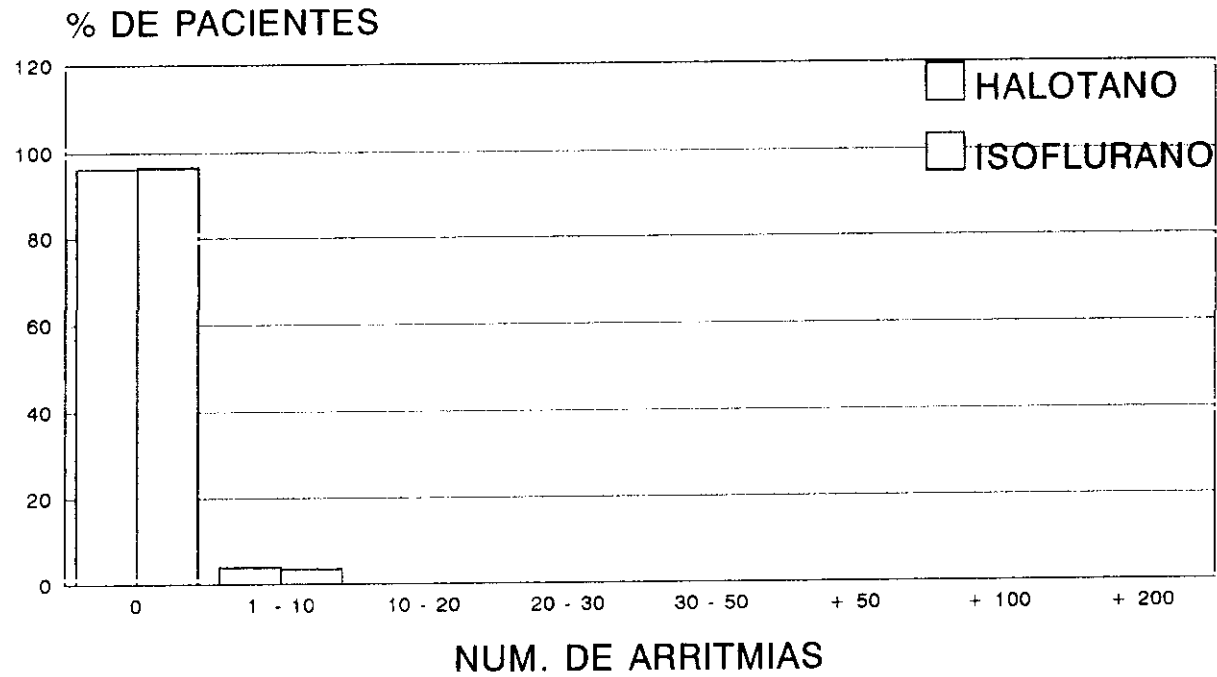


FIG. 26

COMPARACION GRUPOS TEPQ2

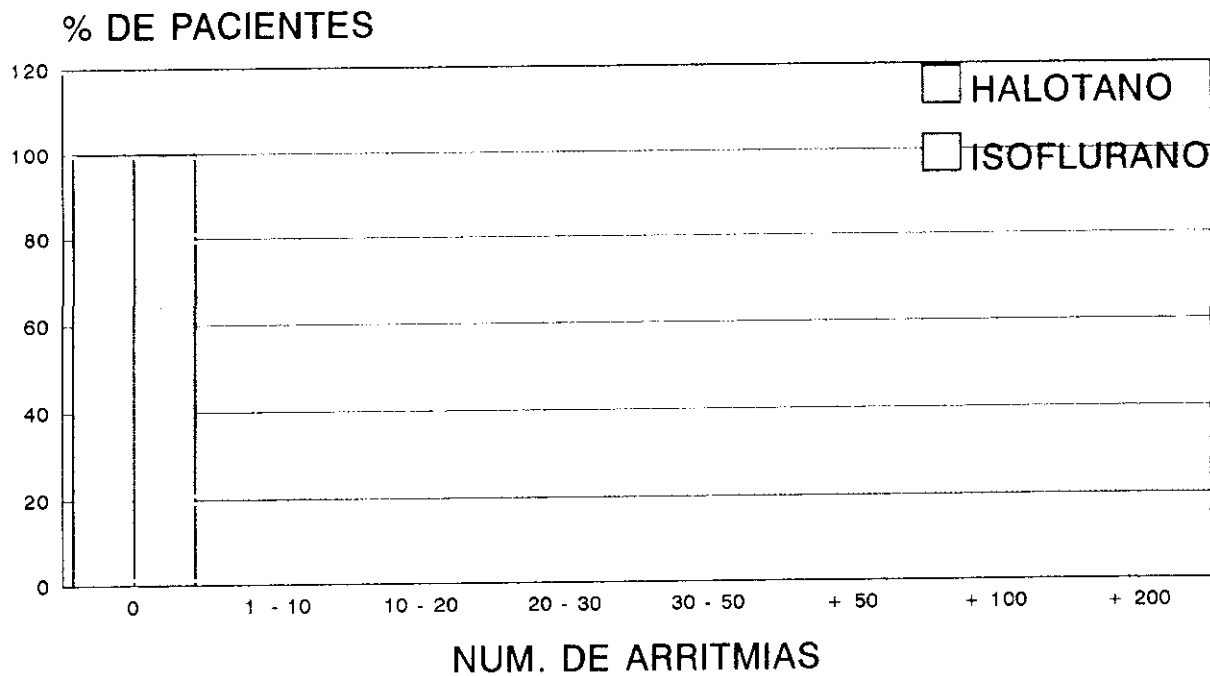


FIG. 27

COMPARACION GRUPOS TEPQ3

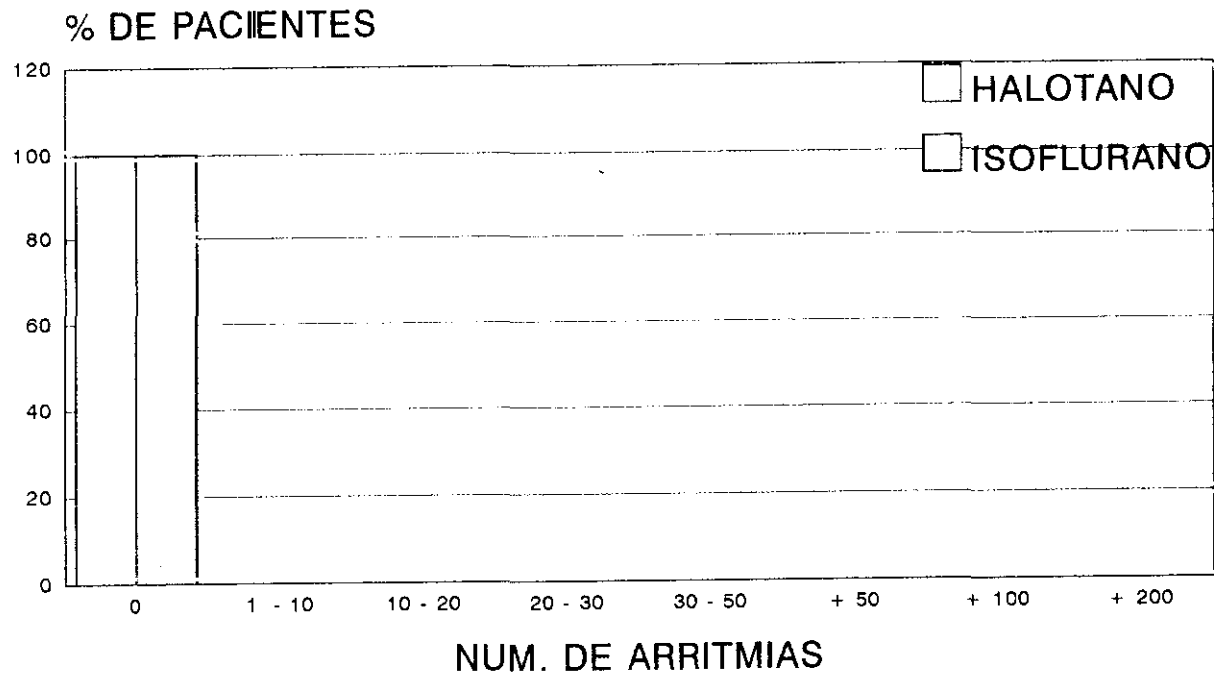


FIG. 28

COMPARACION GRUPOS TEPQ4

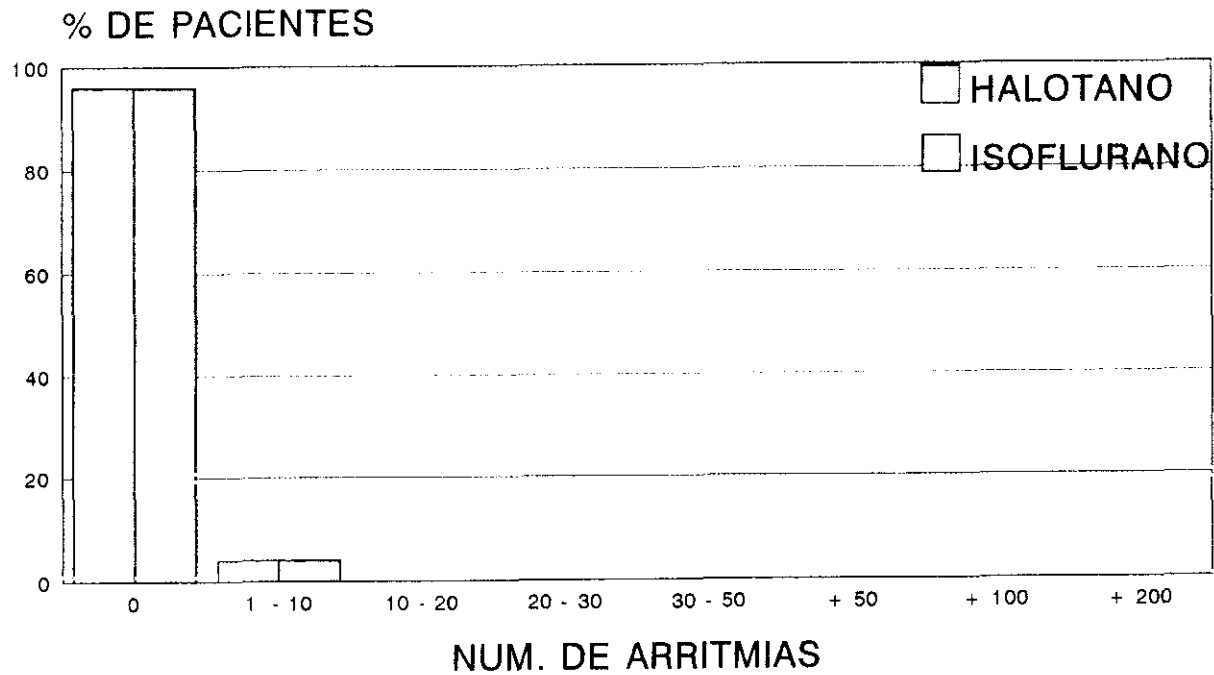


FIG. 29

COMPARACION GRUPOS TEPQ5

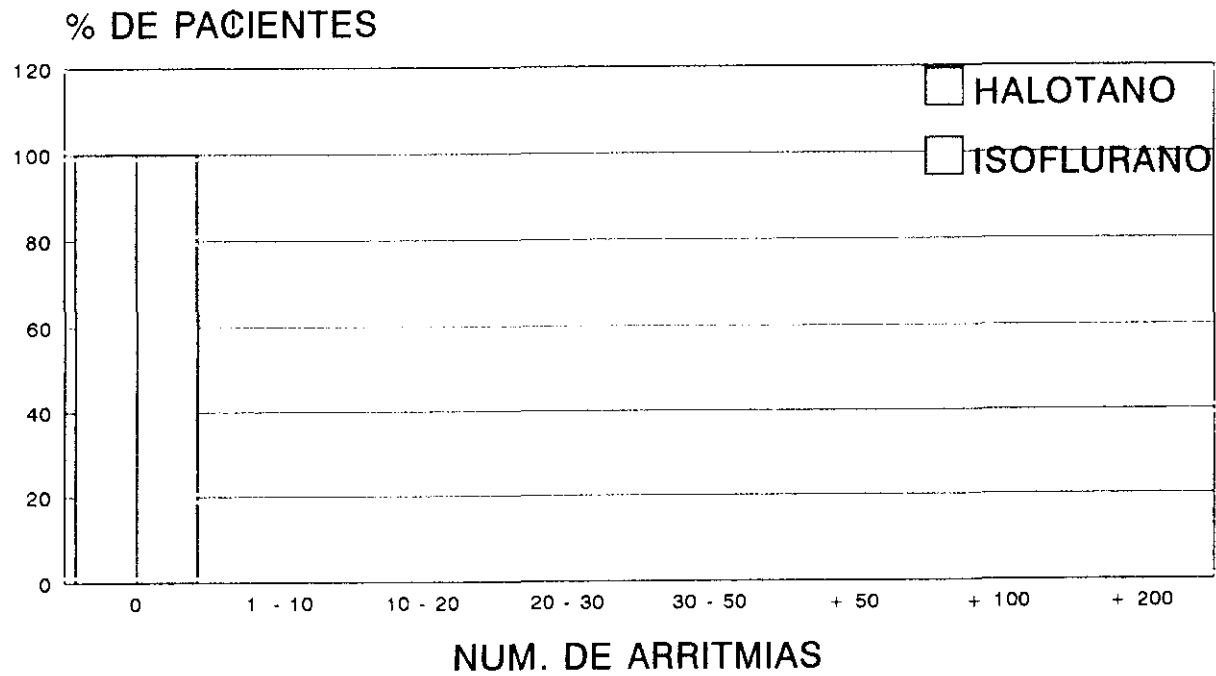


FIG. 30

I

COMPARACION GRUPOS TEQ1

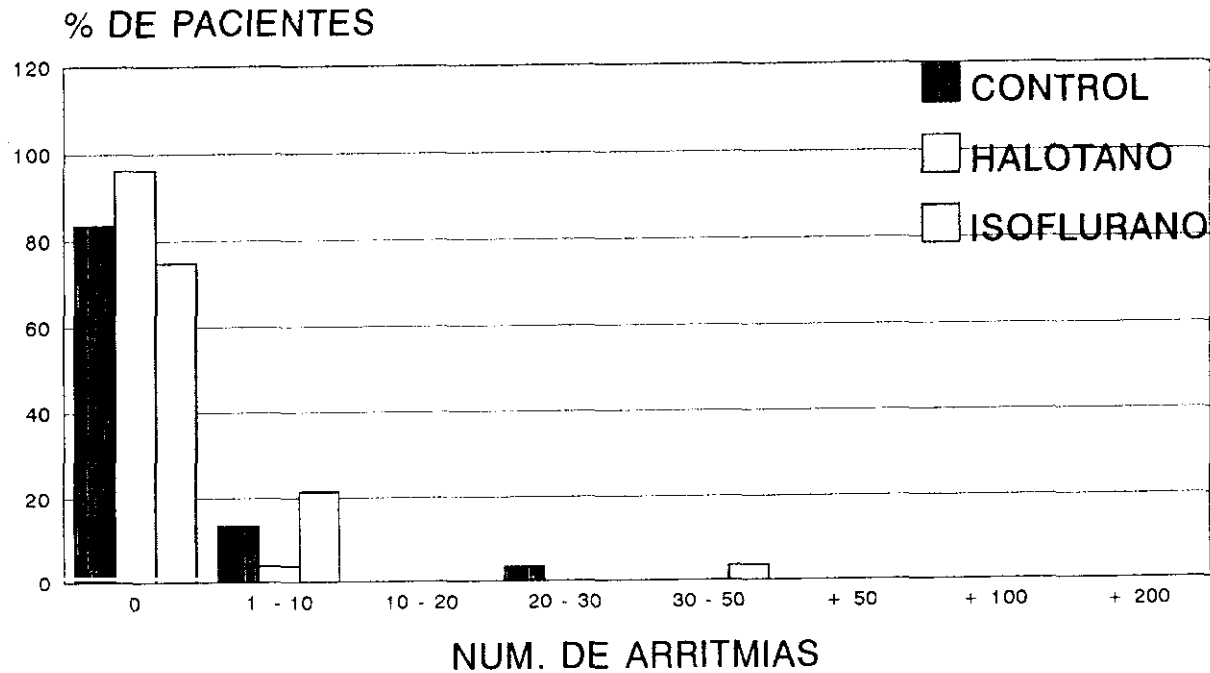


FIG. 31

COMPARACION GRUPOS TEQ2

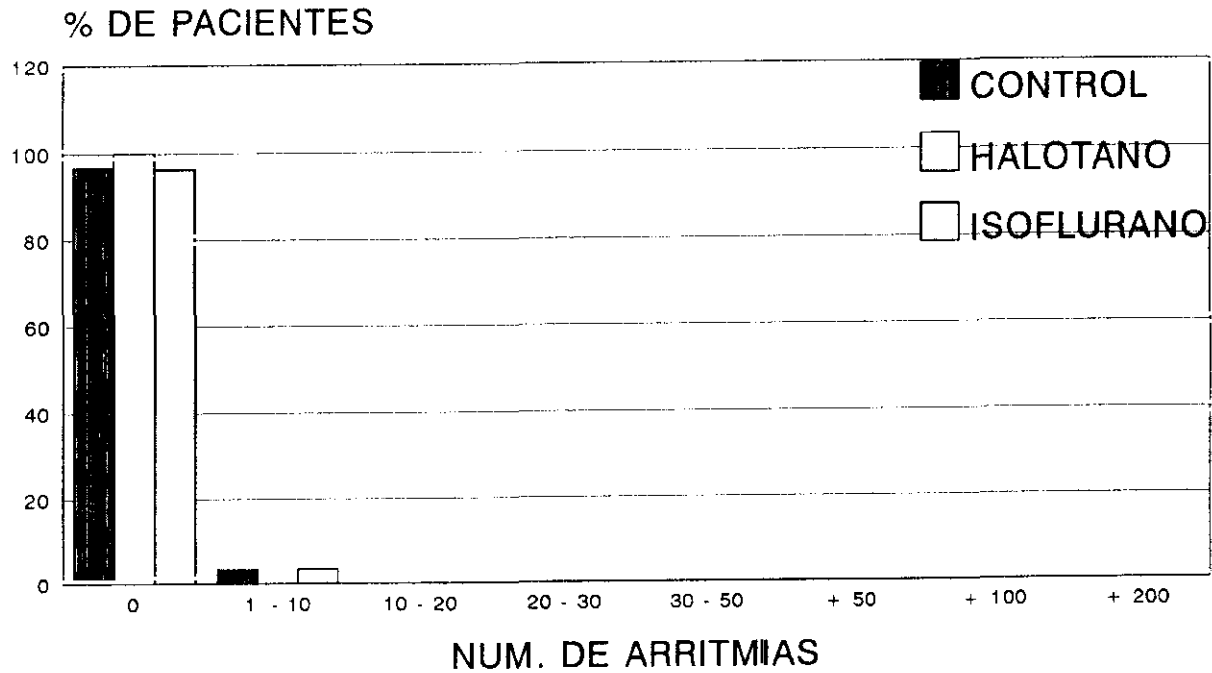


FIG. 32

COMPARACION GRUPOS TEQ3

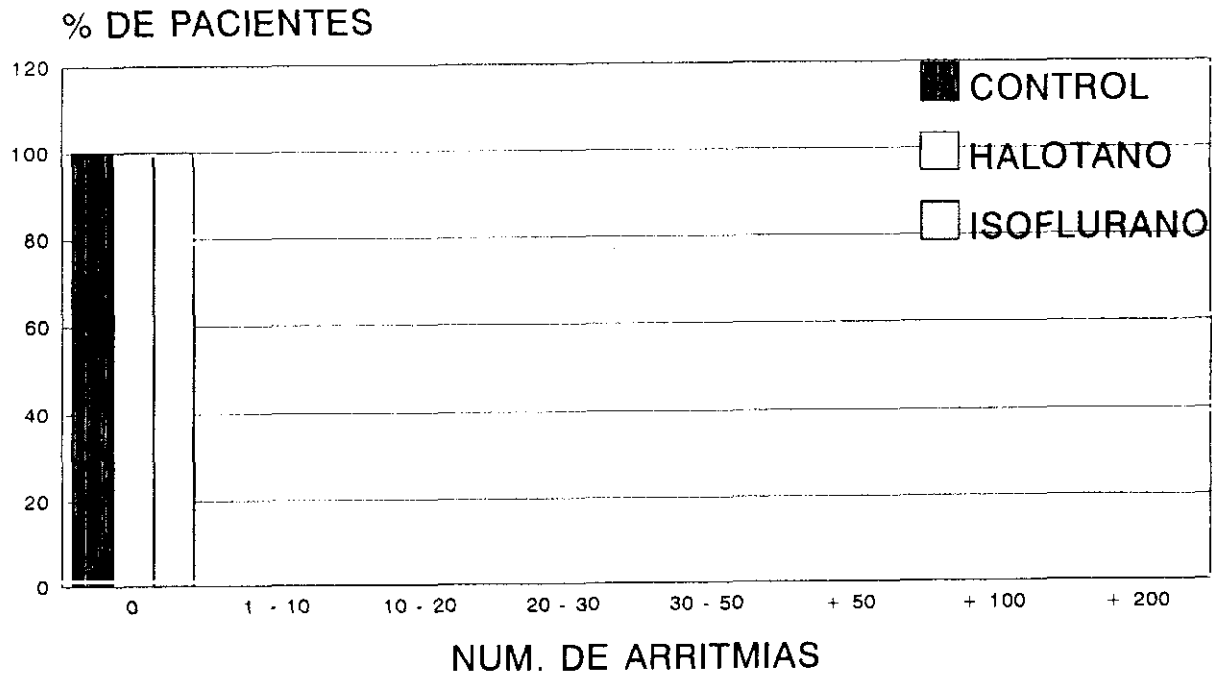


FIG. 33

COMPARACION GRUPOS TEQ4

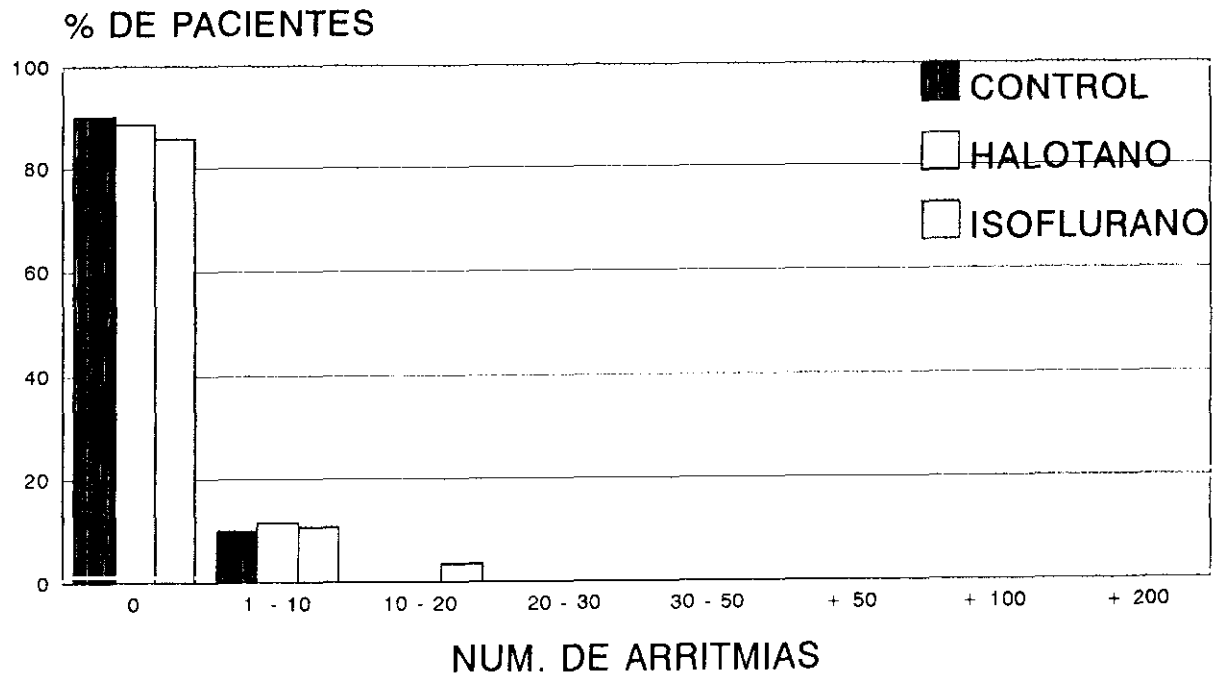


FIG. 34

COMPARACION GRUPOS TEQ5

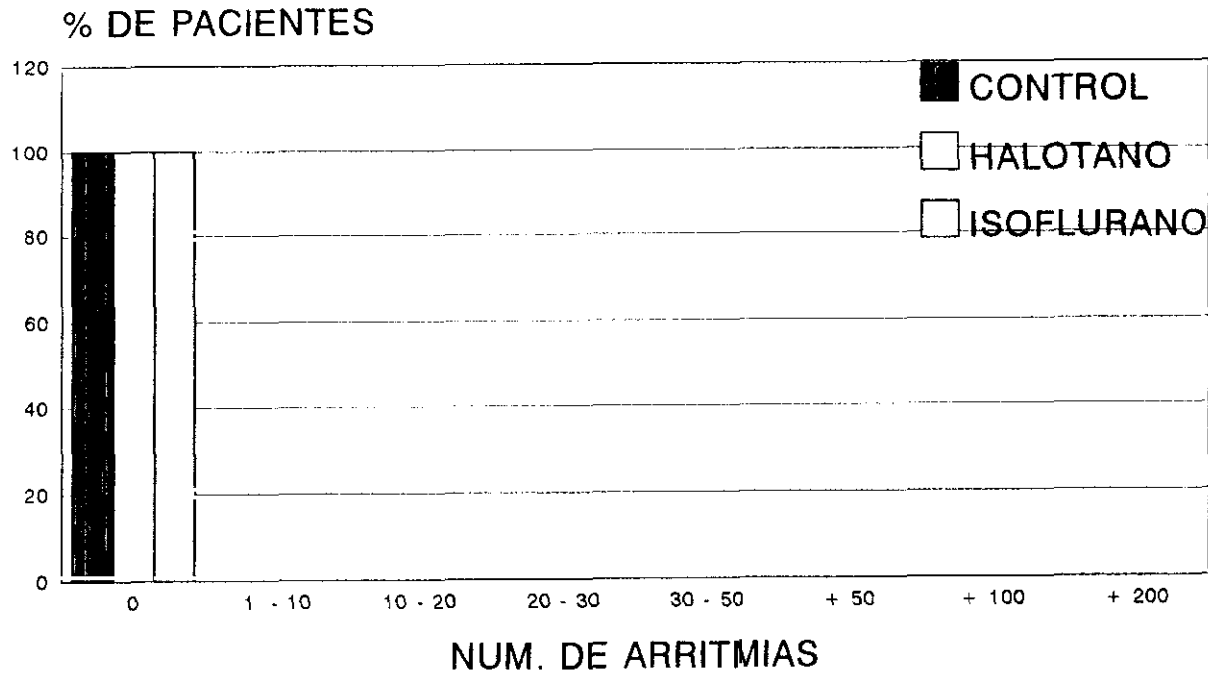


FIG. 35

COMPARACION GRUPOS TQPE1

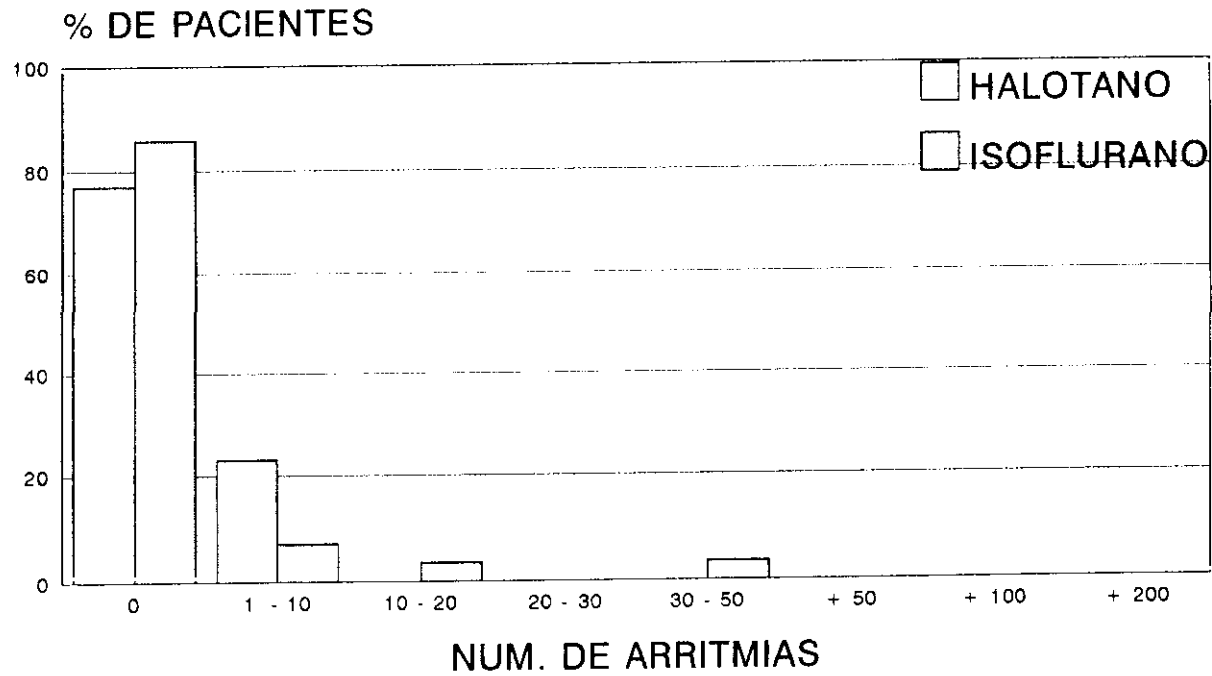


FIG. 36

COMPARACION GRUPOS TQPE2

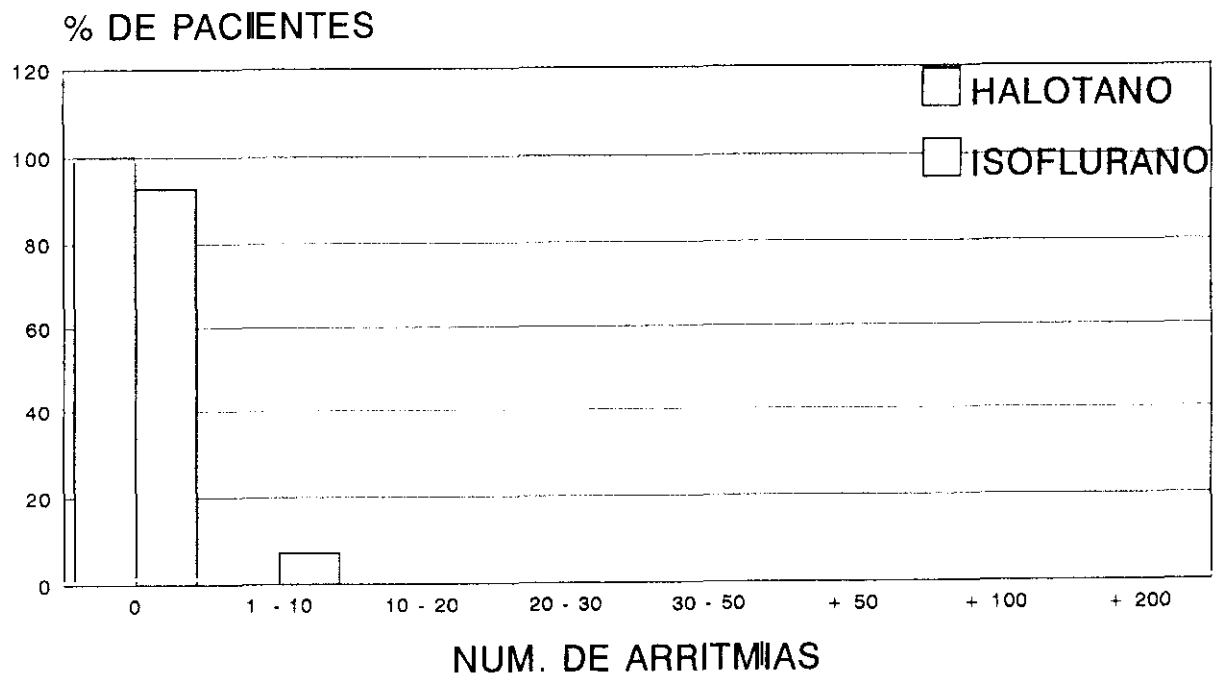


FIG. 37

COMPARACION GRUPOS TQPE3

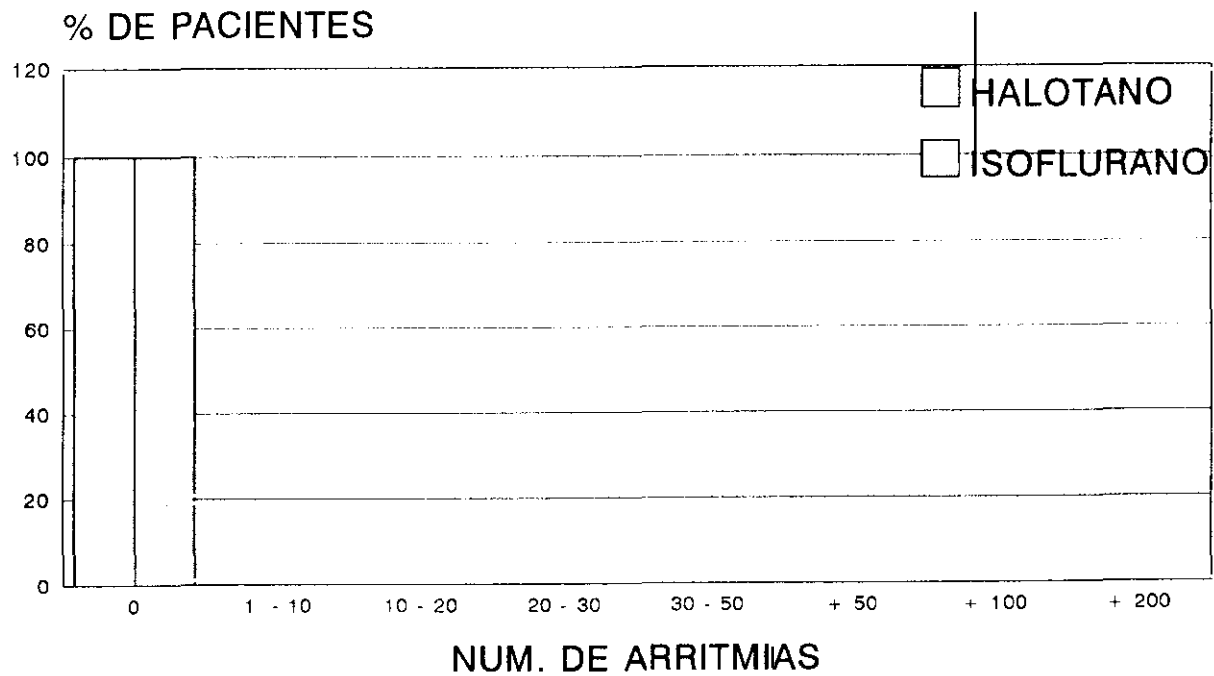


FIG. 38

COMPARACION GRUPOS TQPE4

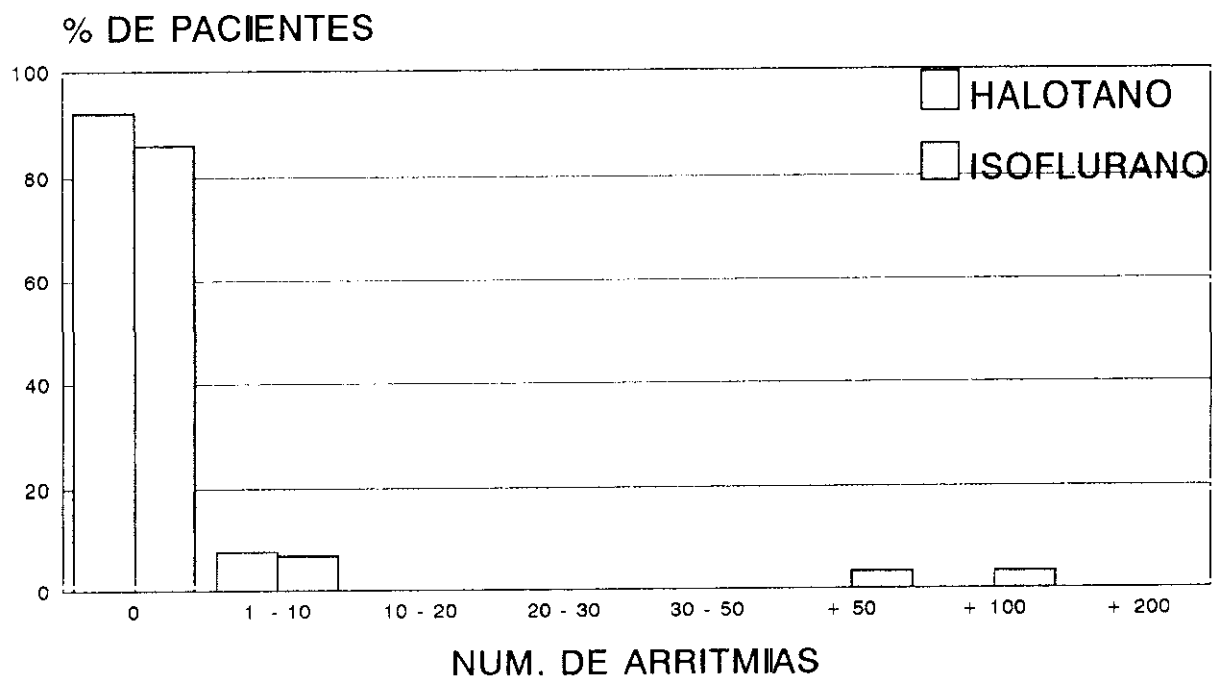


FIG. 39

COMPARACION GRUPOS TQPE5

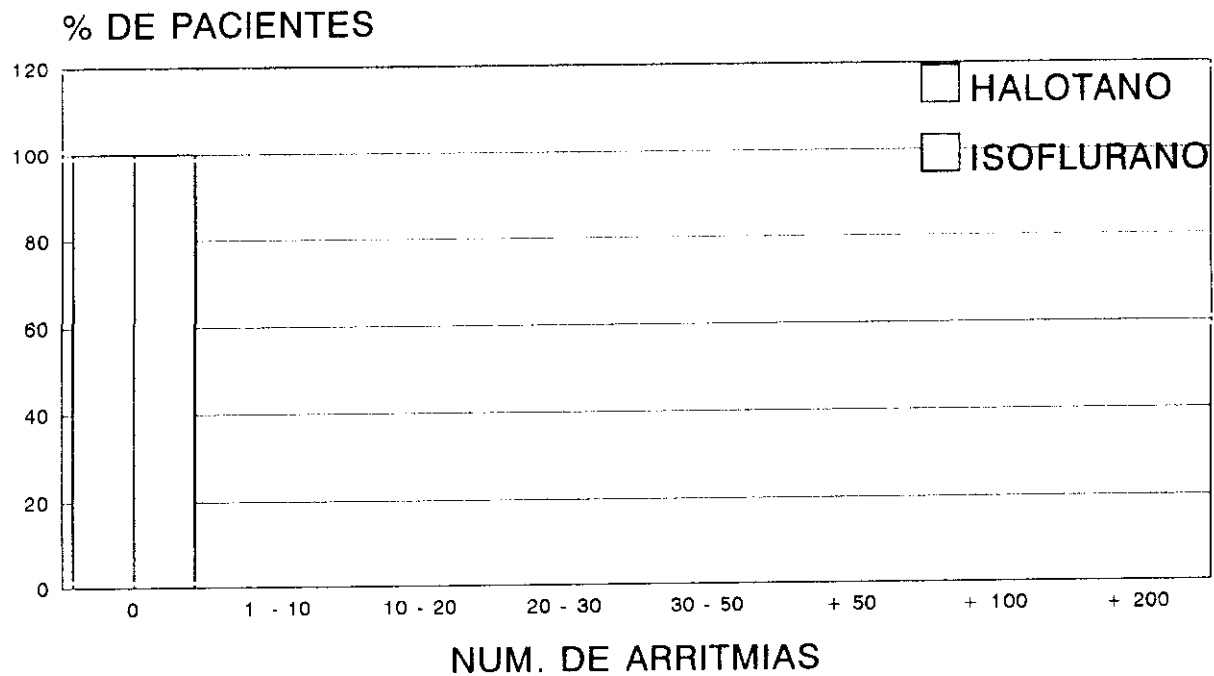


FIG. 40

COMPARACION GRUPOS TPQ1

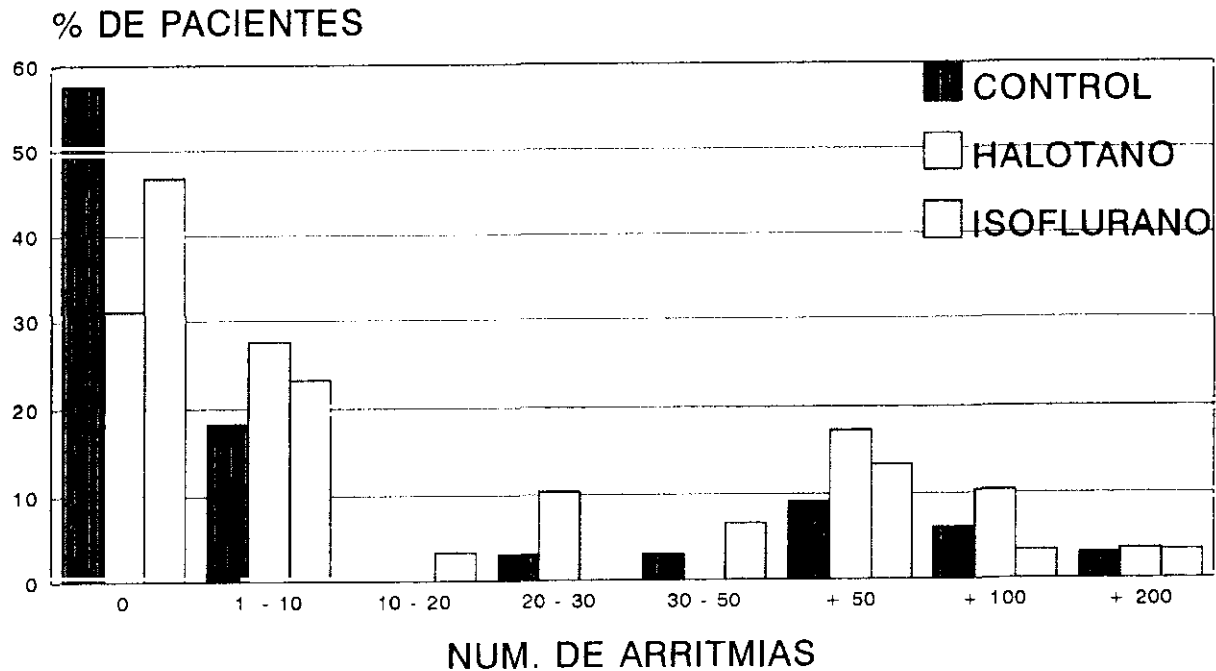


FIG. 41

COMPARACION GRUPOS TPQ2

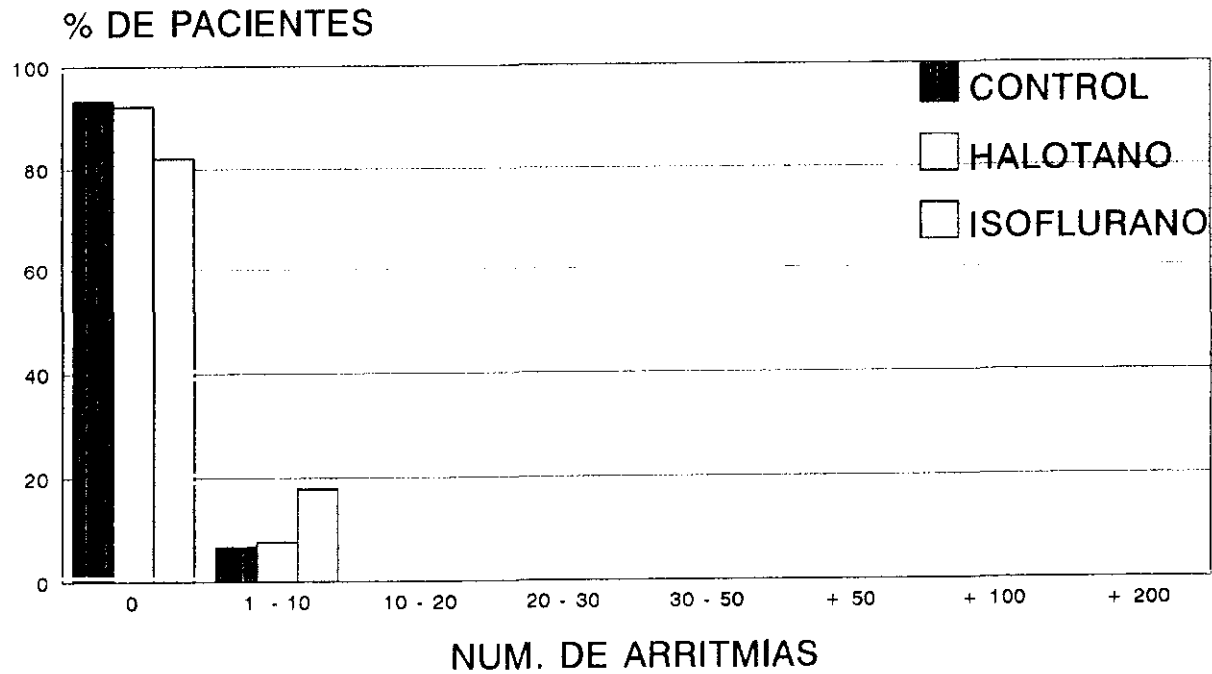


FIG. 42

COMPARACION GRUPOS TPQ3

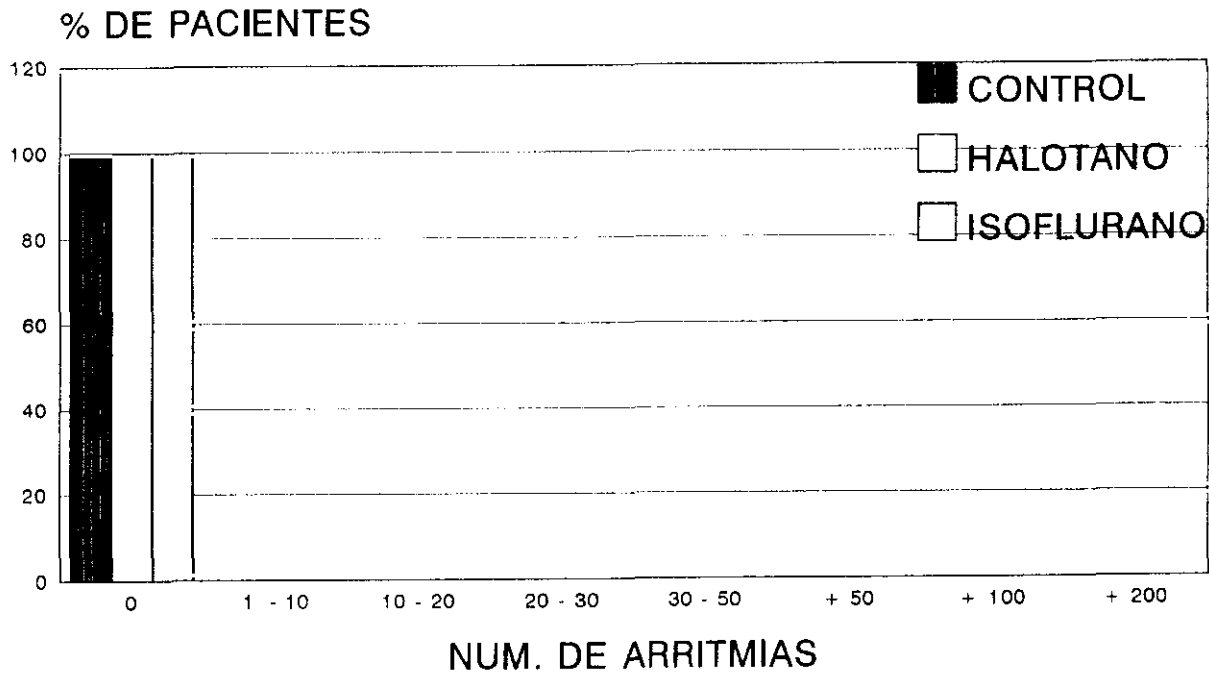


FIG. 43

COMPARACION GRUPOS TPQ4

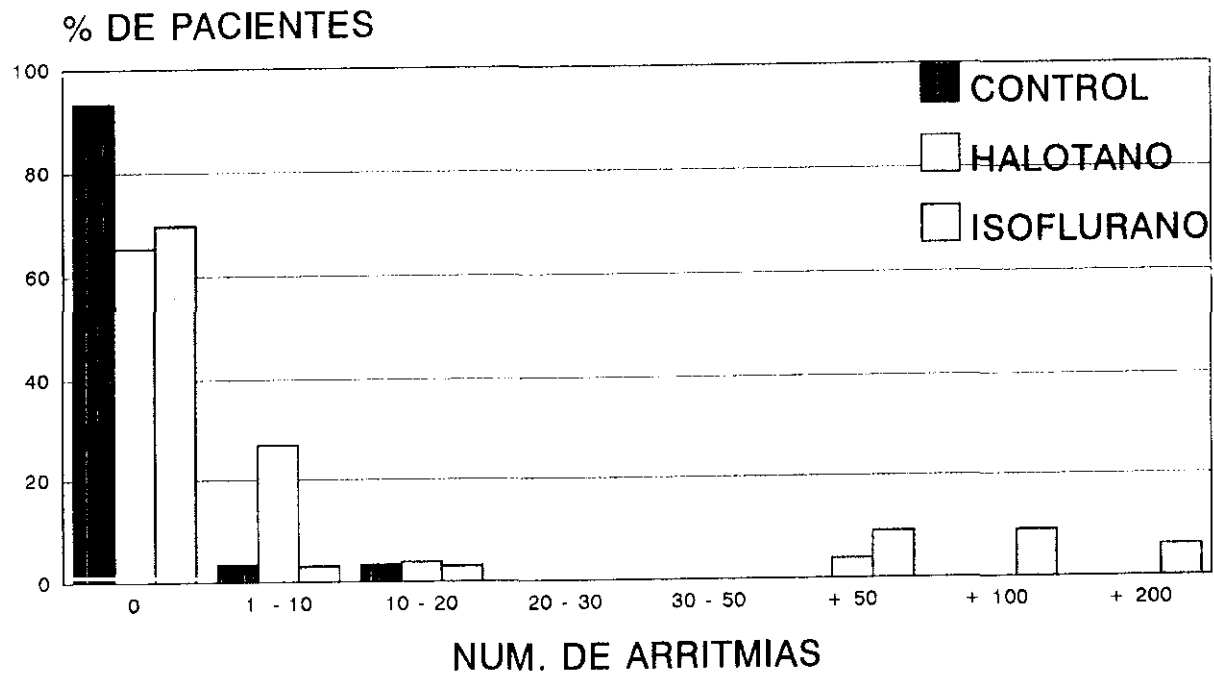


FIG. 44

COMPARACION GRUPOS TPQ5

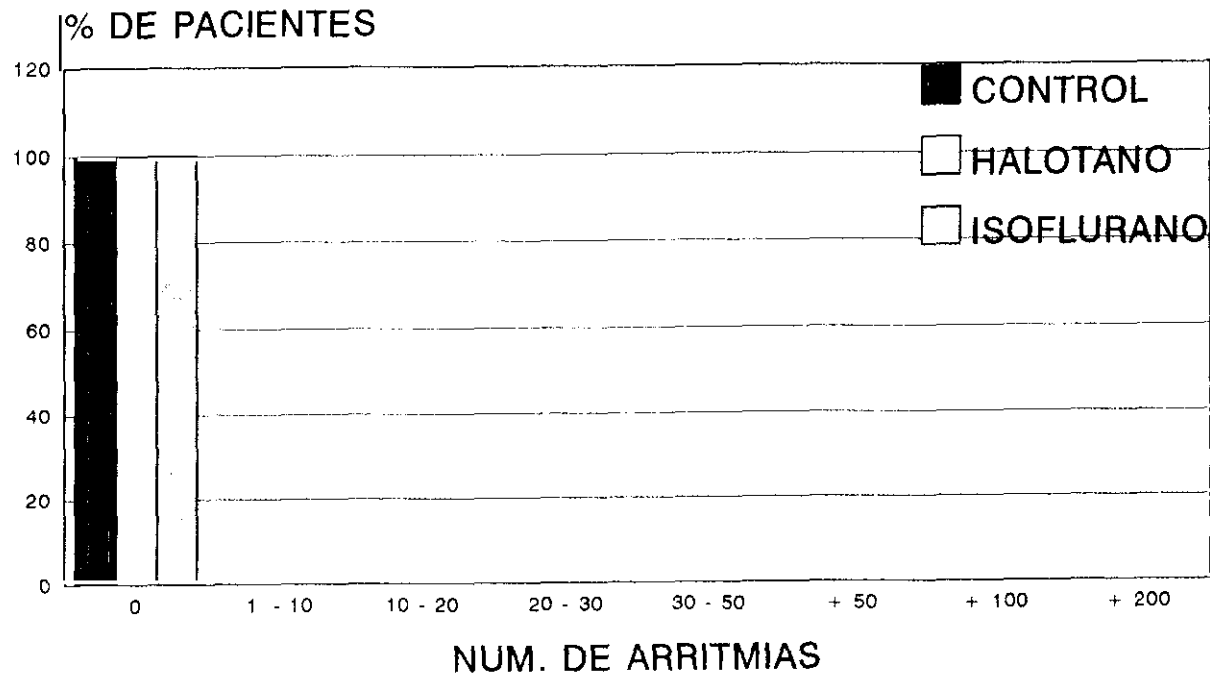


FIG. 45

4.3. COMPARACIONES INTERGRUPO. RESULTADOS ESTADÍSTICOS.

Las variables estadísticas estudiadas en cuestión, se representan mediante dos tipos de CUADROS O TABLAS, con respecto a los resultados obtenidos.

Estos dos tipos de CUADROS O TABLAS, una vez desglosados, están compuestos de la siguiente forma:

EL PRIMERO de ellos, por la media estadística y la desviación típica de las arritmias cardíacas aparecidas en cada uno de los tres grupos de estudio. Y además por otro apartado que incluye el tamaño de la muestra empleada.

EL SEGUNDO cuadro corresponde al estudio comparativo entre los tres grupos problema (CONTROL, ISOFLUORANO y HALOTANO). Así se obtuvieron las TABLAS comparativas entre GRUPO CONTROL versus GRUPO HALOTANO (C-H). GRUPO HALOTANO versus GRUPO ISOFLUORANO (H-I). Y por último GRUPO ISOFLUORANO versus GRUPO CONTROL (I-C). Dentro de este segundo cuadro, las columnas van indicando por orden, primero la diferencia de medias estadísticas; segundo el valor de la t de student calculada para cada caso, y finalmente, la columna de las diferencias estadísticas identificadas con la letra P.

Así se obtiene una P significativa (P SIG): $P < 0.05$. Este parámetro indica que estos valores aparecidos en el programa estadístico tienen un nivel de confianza del 95%. En otras palabras, cuando se indica que estas diferencias estadísticas surgidas entre los dos valores estudiados son significativas, se quiere decir, efectivamente existe un 95% de probabilidades de que esta premisa sea cierta.

P casi significativa (P CASI SIG): $P < 0.01$. Este parámetro indica que estos valores tienen un nivel de confianza del 90%, es decir, que existe un 90% de probabilidades de que la diferencia estadística entre la comparación de las dos variables estudiadas sea cierta.

P no significativa (P NO SIG): $P < 0.15$. Todos los parámetros que aparecen en los resultados de este estudio cuya P sea igual o menor a 0.15, nos están indicando que el nivel de confianza que estamos obteniendo es igual o inferior al 85%, que en términos estadísticos es claramente no significativo con vistas a formar parte de los resultados finales.

EXTRASISTOLES SUPRAVENTRICULARES AISLADAS.-

Cuando se enfrentan estas arritmias aparecidas durante la exposición al agente halogenado ISOFLUORANO a estas mismas arritmias aparecidas durante la exposición al agente halogenado HALOTANO dentro del mismo tiempo quirúrgico de postexposición (TQPE 1), se aprecia una diferencia estadística de $P = 0.1$, es decir, que existe un 90% de probabilidades de que esta diferencia, en cuanto a la frecuencia de aparición de arritmias de un grupo con respecto al otro sean ciertas, en el sentido de mayor incidencia en la aparición de estas arritmias cuando hemos empleado el agente halogenado ISOFLUORANO. (TABLA 21).

Durante el tiempo de exposición quirúrgico cuando se han comparado las extrasístoles supraventriculares aisladas del GRUPO HALOTANO frente a las del GRUPO ISOFLUORANO (TEQ 1), se obtiene una diferencia estadística de $P = 0.11$, es decir, que estas diferencias entre las arritmias surgidas en ambos grupos, poseen un 89% de probabilidad de que se produzcan con certeza, en favor de las obtenidas en la exposición al ISOFLUORANO. (TABLA 16).

Finalmente durante el tiempo anestésico de preexposición, cuando hemos comparado estas extrasístoles supraventriculares aisladas del GRUPO HALOTANO frente a las del GRUPO CONTROL (TAPE 1), las diferencias estadísticas han sido de $P = 0.15$, es decir, que estos valores poseen un margen de fiabilidad del 85%, con predominio de las arritmias observadas en el tiempo de preexposición al HALOTANO. (TABLA 6).

Esta situación ocurre igualmente con este mismo tipo de arritmia, y en este mismo tiempo quirúrgico (TAPE 1), cuando hemos confrontado el GRUPO ISOFLUORANO contra el GRUPO HALOTANO, en favor de este último.

TAQUICARDIA PAROXISTICA SUPRAVENTRICULAR.

Dentro de las arritmias supraventriculares, la diferencia en la frecuencia de aparición de la taquicardia paroxística cuando se enfrenta el GRUPO HALOTANO al GRUPO ISOFLUORANO, aparece una diferencia significativa, es decir $P = 0.05$, siempre cuando se trata del tiempo quirúrgico de postexposición (TQPE 2), en términos de mayor incidencia de aparición de estas arritmias durante la aplicación del agente anestésico ISOFLUORANO (TABLA 22).

Además, esta diferencia estadística tan claramente significativa de $P = 0.05$, ha aparecido también cuando hemos comparado la taquicardia paroxística del GRUPO CONTROL frente a las del GRUPO ISOFLUORANO, todo ello cuando trabajamos dentro del tiempo postquirúrgico (TPQ 2), e igualmente, con predominio de las arritmias obtenidas con el ISOFLUORANO (TABLA 27).

RITMO IDIOVENTRICULAR.

En cuanto a este tipo de arritmia cardíaca, es sugestivo comprobar que durante todas las comparaciones entre las arritmias acaecidas en los tres grupos de estudio, así como durante todos los tiempos de exposición seleccionados (TPE 3, TAPE 3, TEPQ 3, TEQ 3, TQPE 3, TPQ 3), la diferencia estadística P ha sido siempre igual a uno ($P = 1$), es decir que no existe ninguna probabilidad de que aparezca cualquier tipo de diferencia a la hora de producirse este tipo de arritmia entre los agentes halogenados en estudio y el GRUPO CONTROL de pacientes (TABLAS 3, 8, 13, 18, 23, 28).

EXTRASISTOLES VENTRICULARES AISLADAS.

Las extrasistoles ventriculares de tipo aislado han aparecido en este estudio, estadísticamente hablando, de una forma significativa. Es decir P ha sido igual a 0.05, dentro del tiempo potquirúrgico (TPQ 4), cuando se enfrentan las variables del GRUPO HALOTANO frente a las del GRUPO ISOFLUORANO, y de igual manera cuando se enfrentan las del GRUPO ISOFLUORANO frente a las obtenidas en el GRUPO CONTROL, siempre en el sentido de mayor probabilidad de que aparezcan estas arritmias cuando se ha utilizado el agente halogenado ISOFLUORANO (TABLA 29).

BIGEMINISMO-TRIGEMINISMO-TAQUICARDIA VENTRICULAR.

En este apartado, solo podemos hacer mención de pasada, de una escasa diferencia estadística ($P = 0.1$), es decir, con un grado de probabilidad del 90% de que aparezcan salvadas de este tipo de arritmia, cuando se compara el GRUPO HALOTANO frente al GRUPO CONTROL, dentro del tiempo anestésico de preexposición a los dos tipos de agentes estudiados (TAPE 5), en favor de las arritmias aparecidas en los pacientes expuestos al HALOTANO (TABLA 10).

Ahora bien, tenemos que reseñar que este tipo de arritmia, tan poco frecuente y grave ha aparecido siempre como consecuencia inmediata de la intubación endotraqueal de los pacientes estudiados. Corroborando esta afirmación, podemos decir que en todos los demás casos de comparación estadística, entre las arritmias de este tipo, de cualquiera de los tres grupos de estudio, así como de todos los tiempos de exposición seleccionados, la diferencia estadística P ha sido siempre igual a uno ($P = 1$), es decir, que a excepción de las arritmias del tiempo anestésico de preexposición, que es cuando hemos procedido a la intubación endotraqueal de los pacientes estudiados, en ningún otro caso y fuera de este tiempo hemos detectado la aparición de esta arritmia tan seria y severa.

VARIABLE TPEI

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	1	0.84	0.78
DESV. TIPICA	3.69	3.06	2.23
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0.15	0.16	NS (P=0.86)
H - I	-0.06	-0.08	NS (P=0.93)
I - C	-0.21	-0.26	NS (P=0.78)

TABLA 1

VARIABLE TPE2

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0.035
DESV. TIPICA	0	0	0.18
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	-0.035	-1.45	NS (P=0.15)
I - C	0.035	1.45	NS (P=0.15)

TABLA 2

VARIABLE TPE3

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0
DESV. TIPICA	0	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	0	0	NS (P=1)

TABLA 3

VARIABLE TPE4

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0
DESV. TIPICA	0	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	0	0	NS (P=1)

TABLA 4

VARIABLE TPES

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0
DESV. TIPICA	0	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	0	0	NS (P=1)

TABLA 5

VARIABLE TAPEI

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0.06	19.61	0
DESV. TIPICA	0.36	98.19	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-19.55	-1.43	NS (P=0.15)
H - I	19.61	1.44	NS (P=0.15)
I - C	-0.06	-1.29	NS (P=0.2)

TABLA 6

VARIABLE TAPE2

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0
DESV. TIPICA	0	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	0	0	NS (P=1)

TABLA 7

VARIABLE TAPE3

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0
DESV. TIPICA	0	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	<u>DIF DE MEDIAS</u>	<u>VALOR DE t</u>	<u>S/NS (P)</u>
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	0	0	NS (P=1)

TABLA 8

VARIABLE TAPE4

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0.1	0.61	0.92
DESV. TIPICA	0.54	2.38	4.36
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-0.51	-1.51	NS (P=0.13)
H - I	-0.31	-0.46	NS (P=0.6)
I - C	0.82	1.39	NS (P=0.16)

TABLA 9

VARIABLE TAPES

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0.03	0.76	0.10
DESV. TIPICA	0.18	3.16	0.56
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-0.73	-1.66	NS (P=0.1)
H - I	0.66	1.48	NS (P=0.14)
I - C	0.07	0.89	NS (P=0.37)

TABLA 10

VARIABLE TEPOI

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0.038	0.035
DESV. TIPICA	-	0.19	0.18
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	0.003	0.08	NS (P=0.93)
I - C	-	-	-

TABLA 11

VARIABLE TEPO2

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0	0
DESV. TIPICA	-	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	-	-	-

TABLA 12

VARIABLE TEPO3

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0	0
DESV. TIPICA	-	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	-	-	-

TABLA 13

VARIABLE TEPO4

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0.038	0.035
DESV. TIPICA	-	0.019	0.18
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	0.003	0.08	NS (P=0.93)
I - C	-	-	-

TABLA 14

VARIABLE TIPO5

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0	0
DESV. TIPICA	-	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	-	-	-

TABLA 15

VARIABLE TEQI

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	1.26	0.5	1.75
DESV. TIPICA	4.36	1.33	5.75
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0.76	1.28	NS (P=0.2)
H - I	-1.25	-1.58	NS (P=0.11)
I - C	0.49	0.51	NS (P=0.6)

TABLA 16

VARIABLE TEQ2

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0.03	0	0.10
DESV. TIPICA	0.18	0	0.56
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0.03	1.29	NS (P=0.2)
H - I	-0.1	-1.33	NS (P=0.18)
I - C	0.07	0.89	NS (P=0.37)

TABLA 17

VARIABLE TEQ3

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0
DESV. TIPICA	0	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	0	0	NS (P=1)

TABLA 18

VARIABLE TEO4

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0.26	0.19	0.64
DESV. TIPICA	0.98	0.56	2.49
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0.07	0.47	NS (P=0.63)
H - I	-0.45	-1.31	NS (P=0.19)
I - C	0.38	1.06	NS (P=0.28)

TABLA 19

VARIABLE TEQ5

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0
DESV. TIPICA	0	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	0	0	NS (P=1)

TABLA 20

VARIABLE TOPEI

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0.30	2.32
DESV. TIPICA	-	0.61	8.41
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	-2.02	-1.79	CASI SIG (P<0.1)
I - C	-	-	-

TABLA 21

VARIABLE TOPE2

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0	0.07
DESV. TIPICA	-	0	0.26
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	-0.07	-2.01	SIG (P<0.05)
I - C	-	-	-

TABLA 22

VARIABLE TOPE3

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0	0
DESV. TIPICA	-	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	-	-	-

TABLA 23

VARIABLE TOPE4

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0.30	4.39
DESV. TIPICA	-	1.12	21.89
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	-4.09	-1.39	NS (P=0.16)
I - C	-	-	-

TABLA 24

VARIABLE TOPE5

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	-	0	0
DESV. TIPICA	-	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-	-	-
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	-	-	-

TABLA 25

VARIABLE TPOI

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	18	39.53	31.17
DESV. TIPICA	48.93	101.54	95.65
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-21.53	-1.39	NS (P=0.16)
H - I	8.36	0.44	NS (P=0.66)
I - C	13.17	0.92	NS (P=0.35)

TABLA 26

VARIABLE TPQ2

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0.06	0.07	0.25
DESV. TIPICA	0.25	0.27	0.58
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-0.01	-0.20	NS (P=0.83)
H - I	-0.18	-2.09	SIG (P<0.05)
I - C	0.19	2.26	SIG (P<0.05)

TABLA 27

VARIABLE TPO3

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0
DESV. TIPICA	0	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	0	0	NS (P=1)

TABLA 28

VARIABLE TPQ4

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0.73	3.34	36.14
DESV. TIPICA	3.08	11.5	113.052
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	-2.61	-1.58	NS (P=0.11)
H - I	-32.8	-2.15	SIG (P<0.05)
I - C	35.41	2.33	SIG (P<0.05)

TABLA 29

VARIABLE TPOS

CUADRO DE RESULTADOS ESTADISTICOS

	CONTROL	HALOTANO	ISOFLURANO
MEDIA	0	0	0
DESV. TIPICA	0	0	0
TAMAÑO	60	52	56

CUADRO COMPARATIVO DE LOS TRES GRUPOS

	DIF DE MEDIAS	VALOR DE t	S/NS (P)
C - H	0	0	NS (P=1)
H - I	0	0	NS (P=1)
I - C	0	0	NS (P=1)

TABLA 30

5. DISCUSSION

5.- DISCUSION.

Los agentes halogenados modernos, tipo HALOTANO e ISOFLUORANO disminuyen la descarga del automatismo del nódulo sinusal por un efecto directo e inmediato.

Los trabajos experimentales de BOSNJAK y KAMPINE (195) en corazón aislado de rata demuestran que tanto el HALOTANO como el ISOFLUORANO a concentración de 1-2 CAM disminuyen la frecuencia espontánea de descarga del nodo sinusal. Parece ser que el mecanismo de la prolongación del tiempo necesario para alcanzar el potencial de umbral, es debido a un descenso de la pendiente de la fase 4 de despolarización. Así mismo, relaciona dicha acción con la entrada de iones Ca^{2+} de manera que los agentes halogenados estudiados actuarían de forma similar a los bloqueadores del calcio (248), situación que se ve apoyada por la reversión de los efectos sobre el nódulo sinusal tras la inyección exógena del mismo.

Los agentes halogenados producen además una acción sobre la conducción del estímulo, dando lugar a un aumento de la refractariedad del nódulo auriculo-ventricular y en el sistema de HIS-PURKINJE retrasando la conducción (208) (209).

Este efecto es más marcado por el agente halogenado HALOTANO que por el ISOFLUORANO (197).

La disminución de la conducción a nivel del nódulo auriculo-ventricular favorece la aparición de focos ectópicos nodales por mecanismos de reentrada, lo que explica la mayor frecuencia de aparición de ritmos nodales con la utilización de HALOTANO (249). Tenemos que reseñar que en nuestro estudio no ha aparecido ningún ritmo nodal ni en el GRUPO ISOFLUORANO ni en el del GRUPO HALOTANO.

En cambio podemos decir, de manera general, que si obtuvimos un mayor número de extrasistoles supraventriculares aisladas cuando utilizamos el agente ISOFLUORANO y una mayor incidencia en la aparición de extrasistoles ventriculares aisladas cuando hemos empleado el agente halogenado HALOTANO.

Es preciso indicar, por último, dentro de este apartado que en este estudio ha aparecido una incidencia significativa de taquicardia paroxística supraventricular siempre relacionada con el agente halogenado ISOFLUORANO (197).

De la misma manera, la conducción a través del haz de HIS-PURKINJE se retarda más por la acción del HALOTANO que por la de otros agentes halogenados entre los que se incluyen el ISOFLUORANO y el ENFLURANO. La búsqueda del tipo de respuesta implicada en la génesis de estas arritmias ha sido objeto de múltiples estudios y trabajos de investigación.

Tambièn se ha desmotrado que las arritmias que se presentaron cuando asociamos un agente halogenado a la tècnica anestèsica tienen una estrecha relaciòn con la respuesta adrenèrgica. Asì, durante la anestesia, los niveles de catecolaminas plasmàticas son significativamente màs altos con HALOTANO que con ISOFLUORANO y ENFLURANO (250).

El HALOTANO produce una reducciòn en la recaptaciòn de agentes dopaminèrgicos, y un aumento en la liberaciòn de adrenalina de los grànulos cromafines de la corteza suprarrenal (251).

La administraciòn de metoprolol, que es un beta-bloqueador cardio-selectivo, produce una notable disminuciòn en la incidencia de arritmias cardiacas, lo que jugaría en favor de una respuesta adrenèrgica (252).

En los primeros estudios de investigaciòn (203) (204), no se apreciaba que el ISOFLUORANO podría estimular la actividad simpàtica suprarrenal. Sin embargo, en estudios posteriores se demostrò una elevaciòn de la adrenalina plasmàtica (253) y un descenso de la noradrenalina (254) en pacientes sometidos a cirugía coronaria bajo anestesia con ISOFLUORANO.

El ISOFLUORANO a concentraciones de 0,65 CAM asociado a N₂O a 66% sin administraciòn de otro tipo de fàrmacos coadyuvantes produce una elevaciòn significativa de las catecolaminas plasmàticas en el postoperatorio inmediato (255) (256).

Fàrmacos como la Ketamina, que bloquean la recaptaciòn de noradrenalina, pueden facilitar el desarrollo de arritmias inducidas por la adrenalina cuando se utilizan junto al agente halogenado HALOTANO (28).

Sin embargo, esta elevaciòn no se presenta a dosis de 1-1,2 CAM de ISOFLUORANO o en combinaciòn con mòrficos (255).

Las consideraciones clàsicas sobre el predominio de los receptores beta sobre los alfa a nivel miocàrdico se vieron modificados con los estudios FLANAMAN y Mc GRATH (257) al demostrar la existencia de receptores alfa en la fibra miocàrdica. Màs tarde se llegò a confirmar el mecanismo adrenèrgico alfa en las arritmias producidas por la asociaciòn halotano-adrenalina, asì como a identificar un receptor alfa 1 postsinàptico miocàrdico como directamente implicado en la respuesta arritmogènica (259).

El hecho de no haber administrado catecolaminas exògenas en nuestro estudio podría explicar la baja incidencia de arritmias durante los tiempos quirùrgicos de exposiciòn al agente halogenado HALOTANO.

Las alteraciones gasométricas y/o electrónicas también pueden ser causa desencadenante de arritmias durante el tiempo quirúrgico. Así EDWARDS y cols. (15) observaron que se podían producir arritmias cuando se alteraba la presión de CO₂ en el sentido de hipercapnia, y que éstas eran más frecuentes cuando se asociaba con HALOTANO, y además que una hiperventilación con una presión de CO₂ de 20-30 mmHg hacía descender el nivel de potasio a 3,12 meq/l. Cuando los niveles de potasio plasmático total son inicialmente bajos es posible que con la hiperventilación el potasio plasmático descienda hasta 2 meq/l. y se precipite una arritmia cardíaca grave. Las alteraciones de la gasometría o de los electrolitos pueden producir arritmias, ya sea por mecanismos de entrada, o por alteración de la fase 4 de despolarización de las fibras de conducción cardíaca. Indicar que la monitorización durante todo el tiempo peroperatorio de la concentración de CO₂ de la ventilación por capnógrafo del paciente no manifestó ningún tipo de alteración de la presión de CO₂ ni durante la inspiración ni durante la espiración, por lo que podemos excluir esta causa precursora de cualquier tipo de arritmia cardíaca intraoperatoria cuando asociamos un agente halogenado para su anestesia.

Como es sabido, la intubación endotraqueal provoca una clara respuesta simpática (13) (182) y la intubación endotraqueal bajo anestesia superficial produce arritmias en un 5-15% de los pacientes sin incluir las taquicardias y bradicardias sinusales. Probablemente esta sea la causa más frecuente de arritmias quirúrgicas. A veces estas arritmias se asocian a hipertensión grave (29) (30). Estas arritmias raras veces son graves o prolongadas, especialmente si se mantiene una buena oxigenación. La ventilación pulmonar con oxígeno al 100% durante unos minutos antes de comenzar la laringoscopia mantiene la Pa CO₂ por encima de niveles aceptables, por lo menos durante dos o tres minutos de apnea, en la mayoría de adultos sanos (260).

El mayor número de arritmias supraventriculares acaecidas en el tiempo anestésico de preexposición -momento en el cual se procede a la intubación endotraqueal- cuando se ha utilizado el agente halogenado HALOTANO, en comparación al GRUPO CONTROL y frente al GRUPO ISOFLUORANO, presenta diferencias, siendo éstas, además, de carácter significativo. A su vez, la aparición de escasas arritmias ventriculares -prácticamente sin significación estadística- cuando hemos vuelto a utilizar el agente halogenado HALOTANO durante este tiempo quirúrgico (en el cual se procede a la intubación endotraqueal) puede explicarse por la escasa utilización de agentes mórficos (Fentanilo) y otros fármacos bloqueadores del sistema simpático durante la premedicación y la técnica de inducción anestésica.

En general, podemos indicar que la baja incidencia de arritmias durante el inicio de anestesia halogenada, así como durante el mantenimiento, puede explicarse tanto por el buen estado general de todos los pacientes seleccionados para este estudio, como por la falta de incidencias externas ya comentadas que pudieron alterar en cualquier momento este trabajo.

El hecho de no encontrar diferencias significativas en el número de arritmias cardíacas entre los dos grupos estudiados también podría explicarse por los motivos aducidos anteriormente.

No obstante, si es significativa la diferencia cualitativa en líneas generales de las arritmias encontradas. El mayor número de arritmias supraventriculares en el grupo del ISOLUORANO puede ser debido a tres mecanismos distintos:

1.- El menor retraso del impulso a nivel del nodo auriculo-ventricular y del sistema de HIS-PURKINJE.

2.- La escasa inhibición de los barorreceptores (182). El ISOFLUORANO produce una importante disminución de las resistencias periféricas, que se traduce por una caída de los valores de la tensión arterial, pero manteniéndose el gasto cardíaco. Dado que los barorreceptores no están inhibidos, la respuesta refleja que se produce mediada por ellos provoca un aumento de la frecuencia cardíaca, circunstancia que no ocurre bajo los efectos del HALOTANO.

3.- Que se produce un bloqueo parasimpático cuyos efectos son superiores que los producidos por el estímulo simpático (252).

Esta discusión puede concluir indicando que la incidencia total de arritmias, en términos genéricos, tanto bajo anestesia con ISOFLUORANO como con HALOTANO son similares aunque el tipo específico de arritmias presentadas es distinto, lo que puede explicarse básicamente por las diferencias de acción de los dos agentes halogenados, sobre la conducción del impulso cardíaco.

6. CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES.

PRIMERA: Durante el tiempo anestésico antes de comenzar la intervención quirúrgica y la exposición a cualquiera de los dos agentes halogenados, periodo en el cual realizamos todas las maniobras propias de la anestesia general (inducción, relajación muscular, laringoscopia directa, intubación endotraqueal...) existió un aumento importante de extrasístoles supraventriculares aislada cuando empleamos el HALOTANO.

Este tipo de arritmias podría tener una relación directa con las maniobras propias de la anestesia, anteriormente descritas, y por el contrario no estar producidas en absoluto por el empleo del HALOTANO, puesto que además no aparecen diferencias estadísticamente significativas cuando hemos confrontado estas arritmias con las producidas tanto en el GRUPO CONTROL como en el GRUPO ISOFLUORANO.

SEGUNDA: Que durante el intervalo de tiempo que va desde que suspendemos la exposición del enfermo al agente halogenado, hasta que finaliza la intervención quirúrgica, es decir, hasta la sutura del último punto de piel (tiempo quirúrgico de postexposición) aparecieron extrasístoles supraventriculares aisladas, en el grupo de enfermos en el utilizamos el ISOFLUORANO.

Estas arritmias pueden explicarse por el menor retraso que sufre el impulso cardíaco a nivel del nódulo auriculo-ventricular y del sistema de HIS-PURKINJE que se produce en el corazón de los enfermos expuestos al ISOFLUORANO.

Además, para corroborar esta conclusión, debemos indicar también que se produce una diferencia significativa cuando efectuamos una comparación entre las arritmias del GRUPO HALOTANO frente a las del GRUPO ISOFLUORANO.

TERCERA: Estos mecanismos causantes de extrasístoles supraventriculares (ya comentados en la Discusión de este trabajo) como son, además de la disminución del retraso del impulso cardíaco a nivel del nodo auriculo-ventricular, y la escasa inhibición de los barorreceptores, el bloqueo parasimpático que produce el ISOFLUORANO cuyos efectos son superiores a los producidos por el estímulo simpático, son los causantes de todas estas arritmias aparecidas en el tiempo postquirúrgico del grupo de pacientes anestesiados con ISOFLUORANO.

CUARTA: Cabe concluir también que tanto en el tiempo quirúrgico de postexposición como en el tiempo postquirúrgico, ha aparecido un número importante de extrasístoles ventriculares aisladas en el grupo de enfermos en los que utilizamos el ISOFLUORANO

Estas alteraciones del ritmo acaecidas en el tiempo transcurrido desde que finaliza la intervención hasta que retiramos el electrocardiograma HOLTER, cuando el enfermo ya se encuentra en la cama de su habitación hospitalaria, pueden ser atribuidas a factores externos nada relacionados con los mecanismos arritmogénicos de los agentes halogenados estudiados, como pueden ser: Un aumento importante del dolor postquirúrgico, crisis hipoxémicas por hipnosis postanestésica profunda, por disminución de las excursiones ventilatorias por dolor, por falta de reflejo tusígeno, o bien por manipulaciones instrumentales del personal de enfermería entre otras.

QUINTA: Durante todo el tiempo quirúrgico en el que expusimos a los enfermos, tanto a uno como a otro agente halogenado, para el mantenimiento de la anestesia general, no se observó la aparición de ningún tipo de arritmia, lo que nos lleva a concluir que no existe ningún tipo de diferencia significativa en cuanto al número de arritmias presentadas (cuantitativamente) en ninguno de los grupos estudiados durante todo el tiempo de exposición a los mismos, pero sí existieron diferencias en cuanto al tipo de arritmia observada (cualitativamente) en ambos grupos, con la particularidad de que todas ellas fueron producidas en periodos de tiempo pre y postquirúrgico y nunca durante el tiempo en el que utilizamos ambos agentes halogenados para el mantenimiento de la anestesia general inhalatoria.

SEXTA: Podemos considerar por último que la utilización de estos dos agentes halogenados estudiados en el presente trabajo (ISOFLUORANO y HALOTANO) para el mantenimiento de la anestesia general inhalatoria, confieren una gran estabilidad hemodinámica del paciente, una gran seguridad en su manejo clínico y una carencia de producción de arritmias cardíacas intraoperatorias durante su empleo quirúrgico.

7. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1,- CECIL GRAY, T. NUNN ,JF.

Anesthesia General vol I 3ª ed. Butterworths, London 1974

2,- SAIDMAN, LJ., SMITH, NT.

Monitoring in anesthesia 2ªed. Butterworths, Boston 1984

3,- GRAVENSTEIN, JS., NEWBOWER, RS., REAM, AK. et al

An integrated approach to monitoring Butterworths, Boston 1983

4,- GRAVENSTEIN, JS., NEWBOWER, RS., REAM, AK. et al

Essential noninvasive monitoring Grune and Stratton, New York 1980

5,- GRAVENSTEIN, JS., NEWBOWER, RS., REAM, AK. et al

Monitoring surgical patients in the operating room Charles C.Thomas,
Springfield 1979

6,- LAVER, MB.

Symposium on Monitoring Anesthesiology, 45:113-115, 1976

7,- RUSSELL, PH., COAKLEY, CS.

Electrocardiographic observation in the operating room Anesthesia Analgesia,
48:784-788, 1969

8,- CANNARD, TH., DRIPPS, RD., HELWIG, J. et al

The ECG during anesthesia and surgery Anesthesiology, 21:194-196, 1960

9,- SYKES, WS.

Essays on the first hundred years of Anesthesia Churchill Livingstone vol III,
Edinburgh 1982

10,- SCURR, C., FELDMAN, S.

Scientific foundations of anesthesia 3^a ed Year Book, Chicago 1982

11,- RRY-S-ROBERTS, C.

The circulation in anesthesia: applied physiology and pharmacology
Blackwell Scientific Publications, Oxford 1980

12,- REITAN, JA., BARASH, PG.

Noninvasive monitoring in anesthesia 2^a ed Butterworths, New York 1984

13,- KATZ, RL., BIGGER, JT.

Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation *Anesthesiology*,
33:193-198, 1970

14,- KAPLAN, JA., KING, SB.

*The precordial electrocardiographic lead in patients who have coronary artery
disease* *Anesthesiology*, 45:570-577, 1976

15,- EDWARDS, R., WINNIE, AL., RAMAMURTHY, S.

Acute hypocapnia hypokalemia: an iatrogenic anesthetic complication
Anesthesia Analgesia, 56:786-789, 1977

16,- ZAIDAN, JR.

Pacemakers *Anesthesiology*, 60:319-327, 1984

17,- SCHAMROTH, L.

How to approach an arrhythmia *Circulation*, 47:420-431, 1973

18,- HAMPTON, AG.

Monitoring and dysrhythmia recognition in advanced life support American
Heart Association advanced life support course

19.- BAZARAL, MG., NORFLEET, EA.

Comparison of CB5 and V5 leads for intraoperative electrocardiographic monitoring *Anesthesia Analgesia*, 60:849-853, 1981

20.- KATES, RA., ZAIDAN, JR., KAPLAN, JA.

Esophageal lead for intraoperative electrocardiographic monitoring *Anesthesia Analgesia*, 61:781-786, 1982

21.- MANTEL, JA., MASSING, GK., JAMES, TN . et al.

A multipurpose catheter for electrocardiographic and hemodynamic monitoring plus atrial pacing *Chest*, 72:285-289, 1977

22.- LICHTENTHAL ,PR., WADE, L., COLLINS, JT.

Multipurpose pulmonary artery catheter *Ann Thorac Surg*, 36:493-501, 1983

23.- AKTAR, M., DAMATO, AN.

Clinical uses of His bundle electrocardiography *p.l Am Heart J*, 91:520-524, 1976

24.- KURTZ, CM., BENNETT, JH., SHAPIRO, HH.

ECG studies during surgical anesthesia *JAMA*, 106:434-438, 1936

25.- BERTRAND, CA., STEINER, NV., JAMESON, AG. et al.

Disturbances of cardiac rhythm during anesthesia and surgery *JAMA*, 216:1615-1621, 1971

26.- ANGELINI, L., FELDMAN, MI., LUFSCHONOWSKI, R. et al.

Cardiac arrhythmias during and after heart surgery: diagnosis and management *Prog Cardiovasc Disease*, 16:469-475, 1974

27.- ATLEE, JL., RUSY, BF.

Ventricular conduction times and A-V nodal conductivity during halothane anesthesia in dogs *Anesthesiology*, 47:498-502, 1977

28,- KOEHNTOP, DE., LIAO, JC., van BERGEN, FH.

Effects of pharmacologic alterations of adrenergic mechanisms by aminophylline and ketamine on epinephrine-induced arrhythmias during halothane-nitrous oxide anesthesia *Anesthesiology*, 46:83-87, 1977

29,- FOX, EJ., SKLAR, GS., HILL, CH. et al.

Complications related to the pressor response to endotracheal intubation *Anesthesiology*, 47:524-528, 1977

30,- STOELTING, RK.

Circulatory changes during direct laryngoscopy and tracheal intubation. Influence of duration of laryngoscopy with and without prior lidocaine. *Anesthesiology*, 47:381-387, 1977

31,- SMITH, M., RAY, CI.

Cardiac arrhythmias increased intracranial pressure and the autonomic nervous system. *Chest*, 61:125-129, 1972

32,- ALEXANDER, JP.

Dysrhythmia and oral surgery *Br. J. Anesth.*, 43:773-776, 1971

33,- BORG, DE.

Paradox of cardiac arrhythmias in anesthesia. *Br. J. Anesth.*, 41:709-712, 1969

34,- KAPLAN, JA.

Electrocardiographic monitoring cardiac anesthesia. Grune and Stratton, pp:117-166, New York 1979

35,- MARRIOT, JHL.

Practical Electrocardiology 5^a ed. Williams and Wilkins, Baltimore 1972

36,- KISTIN, AD., BRUCE, JD.

Simultaneous esophageal and standard ECG leads for the study of cardiac arrhythmias. *Am. Heart J.*, 53:65-73, 1957

37,- MARRIOT, HJL., FOGG, E.

Constant monitoring for cardiac dysrhythmias and blocks Mod. Concept. Cardiovasc. Dis., 39:103-108, 1970

38,- RICHARDS, C., FREEMAN, A.

Intra-atrial catheter placement under ECG guidance Anesthesiology, 25:388-391, 1964

39,- GOLDREYER, BN.

Intracardiac ECG in the analysis and understanding of cardiac arrhythmias Ann. Intern. Med., 77:117-136, 1972

40,- AYRES, SM., GRACE, WJ.

Inappropriate ventilation and hypoxemia as causes of cardiac arrhythmias. Am. J. Med., 46:495-505, 1969

41,- HOLTER ,NJ.

Radioelectrocardiography: a new method technique for cardiovascular studies Ann. NY. Acad. Sci., 6:913-918, 1957

42,- BAYES de LUNA, A.

Utilidad de la electrocardiografía dinámica de Holter en la evaluación del mecanismo electrofisiológico de las arritmias cardíacas Piccin Editore, Le More Frontiere delle Arritmie .Padua, 1980

43,- BAYES de LUNA, A., SERRA GRIMA, JR., OCA, F.

Electrocardiografía de Holter. Enfoque práctico. Ed. Científico-Médica, Barcelona 1983

44,- BETHGE, KP., MEINER, G., LITCHLEN, PR.

Incidence of ventricular dysarrhythmias in normal. VIII European Congress of Cardiology, pp: 80-89. Paris, 1980

45,- LOWN, B., WOLF, M.

Approaches to sudden death from coronary heart disease *Circulation*, 44:330-337, 1971

46,- MYERGBURG, R., KESSLER, KM., LUCERI, RM., ZAMAN, L.

Classification of ventricular arrhythmias based on parallel hierarchies of ventricular frequency and form. *Am. J. Cardiol.*, 54:1355-1357, 1984

47,- HILGARD, J., EZRI, M., DENES, P.

Significance of ventricular pauses of three seconds or more detected on 24 hours Holter recording. *Am. J. Cardiol.*, 5:1005-1008, 1985

48,- GIBION, TC., HEITZAM, M.

Diagnostic efficacy of 24 hours electrocardiography monitoring syncope. *Am. J. Cardiol.*, 53:1013-1017, 1984

49,- ECTOR, J.

Holter monitoring. *Pace*, 6:548-551, 1983

50,- VELEBIT, J., PODRID, P., LOWN, B., COHEN, B., GRABOYS, TB.

Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs *Circulation*, 65:886-889, 1982

51,- BAYES de LUNA, A., MASSO, J., SAGUES, F., BORJA, J., ARNAL, J.

Valoración antiarrítmica por procedimientos incruentos Arritmias cardíacas, Ed. Doyma, Barcelona 1985

52,- MORGANROTH, J., MICHELSON, A., MOROWITZ, LM., JOSEPHSON, ME.

Limitation of routine long term ECG monitoring to assess ventricular ectopic activity *Circulation*, 68:408-414, 1978

53,- GRABOYS, TB., LOWN, B., PODRID, P., DA SILVA, R.

Long term survival of patients with malignant ventricular arrhythmias treated by antiarrhythmic drugs. *Am. J. Cardiol.*, 50:43-47, 1982

54,- POSER, FR., PODRID, P., LOMBARDI, F., LOWN, B.

Agravation of arrhythmias induced with antiarrhythmic drugs during electrophysiologic testing Am. H. Journal., 110:9-16, 1985

55,- BAYES de LUNA, A., TORNER, P., GUINDO, J., SOLER, M., OCA, F.

Holter ECG study of ambulatory sudden death. Review of 158 published cases New Trends in Arrhythmias, 1-3:293-297, 1985

56,- PALMA, JL.

Electrocardiografía de Holter Ed .Norma, Madrid 1983

57,- LEDERCS, JF., COUMEL,P.

L'enregistrement Holter in rythmologie . Ed. Labaz, París 1980

58,- ARBEIT, SR., RUBIN, IL., GROSS, H.

Dangers in interpreting the ECG from the oscilloscope and Holter monitor JAMA, 211:453-456, 1970

59,- RUBENFINE, M., ROSENZWEIG,S.

ECG artefacts simulating atrial flutter JAMA, 220:1130-1135, 1972

60,- DOSS, JD., Mc CABE, CW., WEISS, GK.

Noise free ECG date during electrosurgical procedures.Anesth. Analg., 52:156-160, 1973

61,- GOLDBERG, E.

Mechanical factors and the ECG Am. Heart J, 93:629-644, 1977

62,- BAYES de LUNA, A., TRILLA, E., TURULL, J., AUGE, J.,SERRA, JR., RIBA, J., TORNER, P.

Arrhythmias andalterations on repolarizationin the young healthy adult. VIII European Congress of Cardiology, París 1980

- 63,- TZIVONI, D., STERN, Z., KEREN, E., STERN, J.
Electrocardiographic characteristics of neurocirculatory asthenia during everyday activities .Br. Heart J, 44:426-431, 1980
- 64,- DEANFIELD , S., RIBEIRO, P., OAKLEY, K., BRIKLER, S., SELWYN, A.
Analysis of S-T segment changes in normal subjectes .Am. J. Cardiol., 54:1-323, 1984
- 65,- SANNA, GP., MEOLI, P., MARSA, D., BRUSSONI, B., BAYES de LUNA, A.
El sistema Holter en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica Rev. Lat. Cardiol, 1981
- 66,- ALLEN, RD., GETTES, LS., DHALAN, C.
Painless S-T segment depression in patients with angina pectoris Chest, 69:467-471, 1983
- 67,- GILBERT QUERALTO, J., SERRA ,JR., WILKE, N., GARCIA MOLL, M., BAYES de LUNA, A.
Control electrocardiográfico continuo durante la rehabilitación del infarto de miocardio Rev. Esp. Cardiol, 22:856-862, 1976
- 68,- DEANFIELD , J., SHEA , M., RIBEIRO, P., LANDSHEERE ,CW., IZON, R., SALWIN, A.
Transient S-T segment depression as a maker of miocardial ischemia daily life Am. J. Cardiol., 54:195-197, 1984
- 69,- KERIN, NA., RUBENFIRE, M., NANI, M., WAJSZCAUK, WJ., PAMATMAT, A., CASCADE, PH.
Arrhythmias in variant angina pectoris Circulation, 60:1343-1348, 1979
- 70,- TZIVONI, A.
Advances in Holter ECG Ed. Holter ECG, Springer Verlag, Berlín 1985
- 71,- KENNEDY, M.
Ambulatory ECG. Lea Fabiger, Philadelphia 1981

72,- STERN, S., TZIVONI, D.

Early detection of silent ischemic heart disease by 24 hours electrocardiographic monitoring of active subject Br. Heart J, 36:481-485, 1974

73,- WILLIAMS, B., PARMLEY, R.

Silent ischemia top of the iceberg Am. J. Med, 79:1-3, 1985

74,- JOHNSON, SM., CARY, J.

Continuous ECG monitoring in patients with unstable angina pectoris. Am. Heart J, 103:5-8, 1982

75,- CLANDELLAS, M., ORUS, R., BAYES de LUNA, A. y col.

Correlación entre arritmias y síntomas. Valor del ECG de Holter Rev .Esp. Cardiol, 35:1-3, 1982

76,-MEILHAC, B., FLEURY, G., HEULIN, A., VACHERON, A., DI MATHEO, J.

Confrontation de l'enregistrement continue de l'ECG de 24 hours des explorations endocavitaires dans le diagnostique des troubles du rythm cardiaque Arch. Mal. Coeur., 71:1:341-345, 1978

77,- BAYES de LUNA, A., GAUSI GENE, C., SOLER SOLER, J., FORT de RIBOT, R., LLAMAS LOMBARDIA, A. y col.

Tratado de electrocardiografía clínica Científico médica, vol I:5-8, Barcelona 1977

78,- BAYES de LUNA, A.

Fundamentos de electrocardiografía Científico Médica, Barcelona 1980

79,- CORABOEUF, E.

Electrophysiology of the cardiac cell Ed. Pergamon Press, Oxford 1980

80,- CRANFIELD, PF.

The conduction of the cardiac impulse Ent. Pub. Co., New York 1975

81,- HOFFMANN, BF.

Electrophysiology of the heart. McGraw-Hill Book Company, New York 1960

82,- ANDERSON, KR., HO, SY.

Location and vascular supply of sinus node in human heart. Br. Heart J, 41:28-32, 1979

83,- JAMES, TN., SHERF, L., FINE, G.

Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog Circulation, 34:139-163, 1966

84,- MASSON-PEVET, MA.

The fine structure of cardiac pacemaker cells. Th. University of Amsterdam, 1979

85,- JAMES, TN.

Cardiac innervation: anatomic and pharmacologic relations. Bull. N.Y. Acad. Med., 43:1041-1058, 1967

86,- GEIS, WP., KAYE, MP., RANDALL, WC.

Major autonomic pathways to the atria and S-A and A-V nodes of the canine heart. Am. J. Physiol., 224:202-301, 1973

87,- JAMES, TN.

The connecting pathways between the sinus node and the A-V node and between right and left atrium in the human heart Am. Heart J, 66:498-511, 1963

88,- JANSE, MJ., ANDERSON, RH.

Specialized internodal atrial pathways. Fact or fiction Europ. J. Cardiol, 2:117-136, 1974

89,- ANDERSON, RH., BECKER, AE., DAVIES, MJ., ROSSI, L.

The human atrioventricular functional area. A study of the A-V node and bundle. Europ. J. Cardiol, 3:11-25, 1975

90,- KULBERTUS, HE., DEMOULIN, JC.

Patological basis of concept of left hemiblock. Stenfert Kroese Leiden, 287-295, 1976

91,- MUIR, AR.

Purkinje fibers in the ventricles of the sheep's heart. J. Anat., 91:251-262, 1957

92,- UHLEY, HN., RIVKIN, L.

Periplural distribution of the canine A-V conduction Observation of gross morphology .Am. J. Cardiol., 5:688-709, 1960

93,- UHLEY, HN., RIVKIN, L.

Electrocardiographic patterns following interruption of the main and the peripheral branches of the canine left bundle of His. Am.J. Cardiol., 13:41-54, 1964

94,- MEDRANO, GA., BRENES, C., DE MICHELI, A., PALLARES, D.

El bloqueo de la subdivisión anterior de la rama izquierda, sólo o asociado al bloqueo de la rama derecha .Arch. Inst. Cardiol. Mex., 39:672-687, 1969

95,- OLAGUE DE ROS, J.

Sistemas de conducción intraventriculares izquierdos y sus alteraciones Tesis de Licenciatura, Univ Valencia 1973

96,- ROSENBAUM, MB., ELIZARI, MV., LAZARI, JO.

Los hemibloqueos .Paidos, Buenos Aires 1968

97,- DEMOULIN, JC., SIMAR, LJ., KULBERTUS, HE.

Quantitative study of left bundle branch fibrosis in left anterior hemiblock.Am. J. Cardiol., 36:751-756, 1975

98,- DURRER, D., VAN DAM, RTH., FREUD, IF., JANSE, MJ. et al,

Total excitation of isolated human heart .Circulation, 41:899-912, 1970

99,- GEDDES, LA.

Electrodes and the management of bioelectric events .John Wiley and Sons Inc,
New York 1972

100,- CORABOEUF, E.

Electrofisiología de la célula cardíaca. Diagnóstico y tratamiento de las
arritmias cardíacas Ed. Doyma, 3:23-37, Barcelona 1978

101,- DE MELLO, WC.

Electrical phenomena in the heart Acad. Press., New York 1972

102,- NOBLE, D.

The initiation of the heart beat.Claredon Press, Oxford 1975

103,- HOFFMANN, BF.

Génesis, diagnóstico y tratamiento de las arritmias cardíacas.Dreifus y Likoff
Eds. Cien. Méd., Barcelona 1971

104,- COSIN, J.

Automatismo cardíaco. Estudio farmacológico y electrofisiológico en corazones
de cobaya y perro. Tesis doctoral, Univ Complutense, Madrid 1978

105,- SANO, T., MIZUHIRA, V., MATSUDA, K.

Electrophysiology and ultrastructure of the heart.Grune and Stratton Inc, New
York 1967

106,- VASALLE, M.

Analysis of cardiac pacemaker potential using a "voltage clamp" technique
Am. J. Physiol., 210:1135-1141, 1966

107,- FITZHUGH, R.

Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxleynerve eferations. J. Gen.
Physiol, 43: 876-896, 1960

108,- BRADY, A.J., WOODBURY, J.W.

The sodium-potassium hypothesis as the basic of electrical activity in frog ventricle. *J. Physiol.*, 154:385-407, 1960

109,- HUTTER, OF., NOBLE, D.

Rectifying properties of cardiac muscle. *Nature*, 188:495-498, 1960

110,- CRANFIELD, PF., ARONSON, RS., WITT, AL.

Effect of verapamil on the normal action potential and on a calcium dependent slow response of the canine cardiac Purkinje fibers *Cir. Res.*, 34:204-213, 1974

111,- ZIPES, DP., BESCH, HR., WATANABE, AM.

Role of slow current in cardiac electrophysiology *Circulation*, 51:761-766, 1975

112,- FOZZARD, HA., JANUARY, CT., MAKIELSKI, JC.

New studies of the excitatory sodium currents in heart muscle *Circ. Res.*, 56:475-485, 1985

113,- GILMOUR, RF., ZIPES, DP.

Slow inward current and cardiac arrhythmias *Am. J. Cardiol.*, 5:89-101, 1985

114,- CARMELIET, E.

Chloride ions and the membrane potential of Purkinje fibers *J. Physiol.*, 157:375-384, 1961

115,- HUTTER, OF., NOBLE, D.

The anion conductance of cardiac muscle *J. Physiol.*, 157:335-347, 1961

116,- BEELER, GW., REUTER, H.

The relation between membrane currents and activation of contraction in ventricular myocardial fibers *J. Physiol.*, 207:211-229, 1970

117,- MC ALLISTER, RE., NOBLE, D., TSIEN, RW.

Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibers J. Physiol., 251:1-59, 1975

118,- BROWN, HF., CLARK, A., NOBLE, SJ.

Identification of the pacemaker current in frog atrium J. Physiol., 258:521-545, 1976

119,- ROUGIER, O., VASSORT, G., GARNIER, D., GORGOUIL, YM.

Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential Pflügers Arch, 308:91-110, 1969

120,- LU, HH., MC BROOKS, M.

Role of calcium in cardiac pacemaker cell action Bull NY Acad Med, 45:100-106, 1969

121,- LIJIMA, T., TAIRAN, N.

Modifications by manganese ions and verapamil on the response of the atrioventricular node to norepinephrine Eur. J. Pharmacol, 37:55-56, 1976

122,- NOBLE, D.

The surprising heart. A review of recent progress in cardiac electrophysiology J. Physiol., 353:1-50, 1984

123,- KRAYER, O., MANDOKI, JJ., MENDEZ, C.

The action of epinephrine and veratrine on the functional refractory period of the A-V transmission in the heart-lung preparation of the dog Pharmacol. and Exper. Therap., 103-412, 1951

124,- HOFFMANN, BF., CRANFIELD, PF.

The physiological basis of cardiac arrhythmias Am. J. Med., 37:670-684, 1964

125,- WHO, SFB., TASK, FORGE., ROBLES DE MEDINA, ED., BERNARD, R. y col.

Definition des termes utilisés en rythmologie Arch. Mal. Coeur. Vais., supp 6, 1979

126,- COSIN ,J., GIMENO, JV.

Mecanismos de las arritmias ventriculares Rev. Esp. Cardiol., 33:413-424, 1980

127,- COSIN, J.

Arritmias cardíacas (I): las bases de las arritmias Nuevos aspectos fisiopatológicos MTA. Med. Int., 2:533-570, 1984

128,- COSIN, J., CABADES, A., FERRANDO, C.

Basic electrophysiology in cardiac pacing Ed. Grouz., 16-27, Madrid 1985

129,- ROSEN, MR.

Cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. In cardiac arrhythmias, a decade of progress Ed. GK. Hall Medical Publishers, 25-38, Boston 1981

130,- ROSEN, MR., DANILO, P.

Cellular electrophysiologic mechanisms of antiarrhythmic drugs action. In mechanisms and treatment of cardiac arrhythmias Urban and Schwarzenberg, 71-88, Baltimore 1985

131,- HOFFMANN, BF., ROSSEN, MR.

Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias Cir. Res., 49:1-15, 1981

132,- WIT, AL.

The genesis of cardiac arrhythmias. In Florence international meeting on myocardial infarction, Vol I. Excerpta Med Oxford, 674-695, 1979

133,- BIGGER ,JT.

Mechanisms and diagnosis of arrhythmias. In heart disease Ed. WB Saunders, 691-744, Philadelphia 1980

134,- MOE, GK.

Evidence of reentry as a mechanism for cardiac arrhythmias Rev. Physiol. Biochem Pharmacol, 72:56-66, 1975

135,- BAYES, A., COSIN, J.

Diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias Pergamon Press Oxford, 1980

136,- CRANFIELD, PF., WIT, AL., HOFFMANN, BF.

Genesis of cardiac arrhythmias Circulation, 47:190-204, 1973

137,- MENDEZ, C., MOE, GK.

Demonstration of a dual A-V nodal pathway in the isolated rabbit heart Cir. Res., 29:378-392, 1966

138,- MOE, GK., MENDEZ, C.

Physiologic basis of premature beats and sustained tachycardia Engl. J. Med, 288:250-253, 1973

139,- ALLESSIE, MA., BONKE, FIM.

Direct demonstration of sinus node reentry in the rabbit heart Cir. Res, 4:557-568, 1979

140,- PUECH, P.

Atrial flutter an its limits. In diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias Bayés A, Ed Pergamon Press Oxford, 216-228, 1980

141,- ALLESSIE, MA., BONKE, FIM.

Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia Cir. Res, 3:54-67, 1973

142,- BAYDEN, P., TICHLER, A., WIT, AL.

Circusmovement causes atrial flutter in the canine heart with enlarged right atrium Circulation, 68 supp III:361-366, 1983

143,- CRANFIELD, PF., WIT, AL.

Cardiac arrhythmias Ann. Rev. Physiol., 41:459-472, 1979

144,- WELLENS, HJJ.

The electrophysiologic properties of the accessory pathway in the W-P-W syndrome Ed. Stenfert Kroese Leiden, 1976

145,- CLEMENTY, J., PUECH, P.

Les tachycardies bidirectionnelles. In les troubles du rythme cardiaque Groupe de Rythmologie de la Societe Francaise de Cardiologie, Ed Corbiere, 212-217, 1978

146,- CRANFIELD, PF., HOFFMANN, BF.

Conduction of the cardiac impulse Cir. Res., 28:220-223, 1971

147,- GADSBY, DC., WIT, AL.

Electrophysiologic characteristics of cardiac cells and the genesis of cardiac arrhythmias Ed. Cardiac. Pharmacology, NY Academic Press, 1981

148,- DOMINGUEZ, G., FOZZARD, H.

Effect of stretch on conduction velocity and cable properties of Purkinje fibers Am. J. Physiol., 237:119-124, 1979

149,- ANTZELEVITCH, C., JALIFE, J., MOE, GK.

Characteristic of reflection as a mechanism of reentrant arrhythmias and its relationship with parasystole Circulation, 61:182-191, 1980

150,- JALIFE, J., MOE, GK.

Effects of electronic potentials of pacemaker activity of canine Purkinje fibers in relation to parasystole Cir Res, 39:801-808, 1976

151,- CLERC, L.

Directional differences of impulse spread in trabecular muscle from mammalian heart J. Physiol, 255:335-346, 1986

152,- SPACH, MS., MILLER, WT., BARR, RC. et al.

The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle Cir. Res, 48:39-54, 1981

153,- SPACH, MS., MILLER, WT., DOLVER, PC.

The functional role of structural complexities in the propagation of depolarization in the atrium of the dog *Cir. Res.*, 50:175-191, 1982

154,- SPACH, MS., KOOTSEY, JM., SLOAN, JD.

Active modulation of electrical coupling between cardiac cells of the dog *Cir. Res.*, 51:347-362, 1982

155,- CRANFIELD, PF., WIT, AL., HOFFMANN, BF.

Genesis of cardiac arrhythmias *Circulation*, 47:190-204, 1973

156,- WIT, AL., CRANFIELD, PF.

Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus *Cir. Res.*, 41:435-445, 1977

157,- WIT, AL., CRANFIELD, PF.

Triggered activity in cardiac muscle fibres of the simian mitral valve *Cir. Res.*, 38:85-98, 1976

158,- PENEFSKY, ZJ., HOFFMANN, BF.

Effects of stretch on mechanical and electrical properties of cardiac muscle *Am. J. Physiol.*, 204:433-438, 1963

159,- IRISAWA, H.

Electrical activity of the rabbit sinoatrial as studied by a double suerosegafo method. In *Proceeding sof the Satellite Symposium of the XXV th International Congress of Physiological Sciences. The electrical field of the heart*, Rijland. P. Ed. Bruxelles Press Academiques Europeenes, 1972

160,- REID, JA., HECHT, HH.

Barium induced automaticity in right ventricular muscle in the dog *Cir. Res.*, 21:849-856, 1967

161,- DANGMAN, KH., HOFFMANN, BF.

Effects of N-acetyl-procainamide on cardiac Purkinje fibers. *Pharmacologist*, 20:150-157, 1978

162,- STRAUSS, HC., BIGGER, JT., HOFFMANN, BF.

Electrophysiological and beta receptor blocking effects on dog and rabbit cardiac tissues. *Cir. Res.*, 26:661-678, 1970

163,- MC BROOKS, C., HOFFMANN, BF., SUCKING, EE., ORIAS, O.

Excitability of the heart. Grune and Stratton, New York 1970

164,- GASBY, D., CRANFIELD, PF.

Two levels of resting potential in cardiac Purkinje fibers. *J. Gen. Physiol*, 73:819-837, 1977

165,- SATTO, T., OTOGURO, M., MATSABORA, T.

Electrophysiological studies on the mechanism of electrically induced sustained rhythmic activity in the rabbit right atrium. *Cir. Res*, 42:199-206, 1978

166,- HARDOF, A., EDIE, R., MALM, J. et al.

Electrophysiologic properties and response to pharmacologic agents of fibers from diseased human atria. *Circulation*, 54:774-779, 1976

167,- ROSEN, MR., ILVENTO, J., GELBANCH, M., MARKER, C.

Effects of verapamil on the electrophysiologic properties of canine Purkinje fibers. *J. Pharm. Exp. Ther*, 189:414-423, 1974

168,- ROSEN, MR., DANILO, P.

Effects of tetrodoxina, lidocaine, verapamil and AMR-2666 on ouabaine-induced delayed after depolarization in canine Purkinje fibers. *Cir. Res*, 46:117-124, 1972

169,- FERRIER, GR.

Digitalis arrhythmias. Role of oscillatory after potentials. *Prog. Cardio. Dis*, 19:459-474, 1977

170,- ROSEN, MR., FISCH, C., HOFFMANN, BF., DANILO, P., LOVELACE, PE., KNOEBEL, SB.

Can accelerated atrio-ventricular functional escape rhythms be explained by delayed after depolarization. *Am. J. Cardiol*, 45:1272-1284, 1980

171,- ZIPES, DP., FOSTER, PR., TRAYS, PJ., PEDERSEN, D.

Atrial induction of ventricular tachycardia: reentry versus triggered automaticity *Am. J. Cardiol*, 44:1-8, 1979

172,-VASALLE, M., KNOB, RE., CUMMINS, F., LARA, GA., CASTRO, C., STUCKEY, JM.

An analysis of fast idioventricular rhythm in the dog. *Cir. Res*, 41:218-226, 1977

173,- SINGER, AH., LAZZARA, R., HOFFMANN, BE.

Interrelationship between automaticity and conduction in Purkinje fibers *Cir. Res.*, 21:537-542, 1967

174,- COSIN, J., SOGORB, F., BELTRAN, M., OLAGUE, J., ALGARRA, FJ.

Parasistolia ventricular. *Rev. Esp. Cardiol*, 27:3-6, 1974

175,- VITCHA, FA.

A history of Forane. *Anesthesiology*, 35:4-7, 1971

176,- CORBETT, TH.

Cancer and congenital anomalies associated to anesthetics. *Am. N.J. Acad. Sci*, 271:58-66, 1976

177,- EGGER, EI., WHITE, AE., BROWN, CL. et al.

A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane and nitrous oxide in mice *Anesth. Anald. (Cleve)*, 57:678-694, 1978

178,- BRUCE, DL., LINDE, HW.

Vaporization of mixed anesthetic liquids. *Anesthesiology*, 60:342-346, 1984

179,- SHIH, A., WU, W.

Potential hazard in using halothane-specific vaporizers for isoflurane and viceversa *Anesthesiology*, 55:115-119, 1981

180,- GRODIN, WK., EPSTEIN ,HA., EPSTEIN, RA.

Enflurane and isoflurane absorption by soda lime *Anesthesiology*, 55:124-129, 1981

181,- SCHMIDT, H., DUDZIAK, R.

Uptake and elimination of isoflurane in man. In selected proceedings of VIII World Congress of Anesthesiologists Biomed. Inform. Corp., Manila, Enero 1984

182,- EGER, EI.

Isoflurane: a review *Anesthesiology*, 55:559-576, 1981

183,- PAUGA, AL., DRIPS, RD.

Clinical experience with isoflurane *Br. J. Anesth*, 45:697-703, 1973

184,- CROMWELL, TH., EGER, EI., STEVENS, WC. et al.

Forane uptake excretion and blood solubility in man. *Anesthesiology*, 35:401-408, 1971

185,- VAN DYKE, RA.

Biotransformation of volatil anesthetics with special emphasis on therole o f metabolism in the toxicity of the anesthetics .*Can.Anaesth. Soc. J*, 20:21-33, 1973

186,- HOLADAY, DA., FISEROVA-BERGEROVA, V., LATTO, IP. et al.

Resistance of isoflurane to biotransformation in man *Anesthesiology*, 43:325-332, 1975

187,- REHDER, K., FORBES, J., ALTER, H. et al.

Halothane biotransformation in man: a quantitative study *Anesthesiology*, 28:711-715, 1967

188,- HITT, BA., MAZZE, RI., GAUSINS, MJ. et al.

Metabolism of isoflurane in Fischer 344 rats and man *Anesthesiology*, 40:62-67, 1974

189,- STEVENS, WC., DOLAN, WH., GIBBSON, RT. et al.

Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages *Anesthesiology*, 42:197-200, 1975

190,- SAIDMAN, LJ., EGER, EI.

Effects of nitrous oxide and narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia *Anesthesiology*, 25:302-306, 1964

191,- SAIDMAN, LJ., EGER, EI., MUNSON, ES. et al.

Minimum concentrations of methoxyflurane, halothane, ether and cyclopropane in man. Correlation with theories of anesthesia *Anesthesiology*, 28:994-1002, 1967

192,- GREGORY, GA., EGER, EI., MUNSON, ES.

The relationships between age and halothane requirements in man *Anesthesiology*, 30:488-491, 1969

193,- VITEZ, TS., WHITE, PF., EGER, EI.

Effects of hypothermia on halothane MAC and isoflurane MAC in the rat *Anesthesiology*, 41:80-81, 1974

194,- PALAHNIUK, RJ., SHNIDER, SM., EGER, EI.

Pregnancy decreases the requirements for inhaled anesthetic agents *Anesthesiology*, 41:82-83, 1974

195,- BOSNJAK, ZJ., KAMPINE, JP.

Effects of halothane, enflurane and isoflurane on the SS node *Anesthesiology*, 58:314-321, 1983

196,- ATLEE, JL.

Review article: anesthesia and cardiac electro- physiology *Europ. J. of Anaest.* 2:215-256, 1985

197,- HOMI, J., KONCHIGERI, HN., ECKENHOFF, JE. et al.

A new anesthetic agent: Forane. Preliminary observations in man *Anesth. Anal.* (Cleve), 51:439-477, 1972

198,- BROADBENT, MP., SWAN, PC., JONES, RM.

Effects of halothane, enflurane and isoflurane on contractile force in isolated guinea-pig atria *Anesthesiology*, 61:54-59, 1984

199,- RAO, CC., BOYER, M., KRISHNA, G.

Effects of halothane, isoflurane and enflurane on the isometric contraction of the neonatal isolated rat atria *Anesthesiology*, 61:427-428, 1984

200,- EGER, EI., DOLAN, WN., STEVENS, WC.

Surgical stimulation antagonizes the respiratory depression produced by Forane *Anesthesiology*, 36:544-549, 1972

201,- FOURCADE, HE., STEVENS, WC., LARSON, CP. et al.

The ventilatory effects of Forane, a new inhaled *Anesthesiology*, 35:26-31, 1971

202,- MAZZE, RI., COUSINS, MJ., BARR, GA.

Renal effects and metabolism of isoflurane in man *Anesthesiology*, 40:536-542, 1974

203,- PERRY, LB., VAN DYKE, RA., THEYE, RA.

Sympathoadrenal and hemodynamic effects of isoflurane, halothane and cyclopropane in dogs *Anesthesiology*, 40:465-470, 1974

204,- DOBKIN, AB., BYLES, PH., GHANNONI, S. et al.

Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anesthetic: Forane *Can. Anaesth. Soc. J.*, 18:264-271, 1971

205,- SKONSTED, P., SAPTHAVICHAIKUL, S.

The effects of isoflurane on arterial pressure pulse rate autonomic nervous activity and barostatic reflexes *Can. Anaesth. Soc. J.*, 24:304-314, 1977

206,- JOHNSTON, RR., EGER, EI., WILSON, CA.

A comparative interaction of epinephrine with enflurane, isoflurane and halothane in man *Anesth. Analg.*, 55:709-712, 1976

207,- KISSIN, I., MORGAN, PL., SMITH, LR.

Comparison of isoflurane and halothane safety margins in rats *Anesthesiology*, 58:556-561, 1983

208,- ATLEE, JL., ROBERTS, FL.

Thiopental and epinephrine-induced dysrhythmias in dogs anesthetized with enflurane or isoflurane *Anesth. Analg.*, 65:437-443, 1986

209,- ATLEE, JL., BROWNLEE, SW., BURSTROM, RE.

Conscious-state comparisons of the effects of inhalation anesthetics on specialized atrio-ventricular conduction times in dog *Anesthesiology*, 64:703-710, 1986

210,- JONES, RM.

Clinical comparison of inhalation anesthetic agents *Br. J. Anaesth.*, 56:57-69, 1984

211,- BROWN, TA., MORRIS, G.

The ignition risk with mixtures of oxygen and nitrous oxide with halothane Br. J. Anaesth, 38:164-166, 1966

212,- SUCKLING, CW.

Some chemical and physical factors in the development of Fluothane Br. J. Anaesth, 29:466-470, 1957

213,- RAVENTOS, J.

The action of Fluothane, a new volatile anesthetic Br. J. Pharmacol, 11:394-398, 1956

214,- JOHNSTONE, M.

The human cardiovascular response to Fluothane Brit. J. Anaesth, 28:392-396, 1956

215,- BRYCE-SMITH, R., O'BRIEN, HD.

Fluothane: a non-explosive volatile anesthetic agent Brit. Med. J., 2:969-972, 1956

216,- GOTTLIEB, SF., FEGAN, FJ., TIESLINK, J.

Flammability of halothane under hyperbaric conditions Anesthesiology, 27:195-199, 1966

217,- RAVENTOS, J., LEMON, PG.

The inquiries in Fluothane: their biological properties Brit. J. Anaesth, 37:716-721, 1965

218,- BULLOUGH, J.

Halothane and flames in the dental surgery: a warning Lancet, 1:835-838, 1964

219,- MAPLESON, NW.

The concentration of anesthetics in closed circuits with special reference to halothane Br. J. Anaesth, 32:298-302, 1960

220,- SAIDMAN, L.J., EGER, EI., MUNSON, ES.

Minimum concentration of halothane in man. Correlation with theories of anesthesia *Anesthesiology*, 28:994-1002, 1967

221,- DUNCAN, WA., RAVENTOS, J.

The pharmacokinetics of halothane anesthesia *Br. J. Anaesth*, 31:302-317, 1959

222,- JOHNSTONE, M.

Percentages of Fluothane vapour delivered from a trilene bottle *Br. J. Anaesth*, 29:135-141, 1957

223,- MARRET, HR.

Halothane: its use in closed circuit *Br. Med. J.*, 2:331-337, 1957

224,- MARRET, HR.

Halothane: its use in the closed circuit *Anaesthesia*, 14:28-35, 1959

225,- ROBION, JG., WELT, P.

The estimation of Fluothane in blood *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 4:388-392, 1957

226,- ROBION, JG., GILLIES, DH., CULLEN, WG., GRIFFITH, HR.

Halothane in closed circuit anesthesia *Anesthesiology*, 20:251-255, 1959

227,- HAN ,YH., HELRICH, M.

Effects of temperature on solubility of halothane in human blood and brain tissue homogenate *Anesth. Analg*, 45:775-779, 1966

228,- BOURNE, JG.

Uptake, elimination and potency of the inhalation anesthetics *Anaesthesia*, 19:12-23, 1964

229,- EGER, EI.

Respiratory and circulatory factors in uptake and distribution of volatile anesthetic agents *Brit. J. Anaesth.*, 36:155-161, 1964

230,- COHEN, EN.

Metabolism of the volatile anesthetics *Anesthesiology*, 35:193-207, 1971

231,- BROWN, BR., VAN DAM, LD.

A review of current advances in metabolism of inhalation anesthetics *Ann. NY. Acad. Sci.*, 179:235-243, 1971

232,- STIER, A.

The biotransformation of halothane *Anesthesiology*, 29:388, 1968

233,- GASCORBI, HF., BLAKE, DA., HELRICH, M.

Differences in the biotransformation of halothane in man *Anesthesiology*, 32:119-131, 1970

234,- GASCORBI, HF., VESSELL, ES. et al.

Halothane biotransformation in man *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 179:244-259, 1971

235,- MARK, LC., GEDDES, IC., SCHERRER, JR., DORNBROWSKI, CS.

Pharmacokinetics of halothane in man: a novel approach *Int. J. Appl. Rad. Isotope*, 22:171-182, 1971

236,- SAWYER, DC., EGER, EI., BAHLMAN, SH., CULLEN, BF.

Concentration dependence of hepatic halothane metabolism *Anesthesiology*, 34:230-237, 1971

237,- VAN DYKE, RA., CHENOWETH, MB.

Metabolism of volatile anesthetics *Anesthesiology*, 26:348-363, 1965

238,- AIRAKSINEN, MM.

Toxicity of the metabolites of halothane Exc. Medic. Int. Congr. Ser., n° 200, 1968

239,- AIRAKSINEN ,MM., TAMMISTO, T.

Toxic action of the metabolites of halothane: LD50 and the metabolic effects of trifluoroethanol and trifluoroacetic acid in mice and guinea-pigs Ann. Med. Exp. Fenn., 46:242-249, 1968

240,- BAHLMAN, SH., EGER, EI., SMITH, NT.

The cardiovascular effects of nitrous oxide- halothane anesthesia in man Anesthesiology, 3:274-291, 1971

241,- PAYNE, JP.

The circulatory effects of halothane Proc. Roy. Soc. Med., 56:92-107, 1963

242,- VANIK, PE., DAVIS, HS.

Cardiac arrhythmias during halothane anesthesia Anesth. Analg, 47:299-307, 1968

243,- MILLAR, RA., GILBERT, RG., BRINDLE, GF.

Ventricular arrhythmias during halothane anesthesia Anaesthesia, 13:164-171, 1972

244,- BLACK, GW., LINDE, HW., DRIPPS, RD., PRICE, HL.

Circulatory changes accompanying respiratory acidosis during halothane anesthesia in man Brit. J. Anaesth, 31:238-242, 1959

245,- KATZ, RL., KATZ, GJ.

Surgical infiltration of pressor drugs and their interaction with volatile anesthetics Brit. J. Anaesth, 38:712-715, 1966

246,- FORBES, AM.

Halothane, adrenaline and cardiac arrest *Anaesthesia*, 21:22-27, 1966

247,- ANDERSON, N., JOHANSEN, SH.

Incidences of catecholamine-induced arrhythmias during halothane anesthesia
Anesthesiology, 24:51-55, 1963

248,- LYNCH, C.

Aie volatile anesthetics really calcium entry blockers *Anesthesiology*,
61:644-646, 1984

249,- FITA, S., GARCIA GUASCH, R., LAPENA, C. y colab

Trastornos del ritmo durante el acto anestésico- quirúrgico. Estudio prospectivo
sobre 1000 casos. *Rev. Esp. Anest. Rean.*, 34:348-354, 1987

250,- SIRGUDSON, GH., LINDHAL, SGE., NORDEN, NE.

Catecholamine and endocrine response in children during halothane,
isoflurane and enflurane anesthesia for adenoidectomy *Acta Anaesthesiol.*
Scand, 28:47-51, 1984

251,- SUMIKAWA, K., ISHIZAKA, N., SUZAKI, M.

Arrhythmogenic plasma levels of epinephrine during halothane anesthesia in the
dog *Anesthesiology*, 58:322-325, 1983

252,- HANNA, MH., HEAP, DG., KIMBERLEY, APS.

Cardiac dysrhythmia associated to general anesthesia on oral surgery. Its
prevention by the prophylactic use of an oral beta-adrenergic blocker *Anaesthesia*,
38:1192-1194, 1983

253,- BALASARASWATHI, K., GLISSON, SN., EL-ETR, AA.

Haemodynamic and catecholamine response to isoflurane anaesthesia in
patients undergoing coronary artery surgery *Can. Anaesth. Soc J*,
29:533-538, 1982

254,- FLEZZANI, P., CROUGHWELL, N., MC INTYRE, RW.

Isoflurane blunts the noradrenaline response to cardiopulmonary bypass
Anesth. Analg, 66:559-560, 1987

255,- GELMAN, S., RIVAS, JE., ERDEMIR, H. et al.

Hormonal and haemodynamic responses to upper abdominal surgery during
isoflurane and balanced anesthesia Can. Anaesth. Soc. J, 31:509-516, 1984

256,- ROLLY, G., VERSICHELEN, L., MOERMAN, E.

Cardiovascular, metabolic and hormonal changes during isoflurane-nitrus oxide
anesthesia Euro. J. Anaesth, 1:327-334, 1984

257,- FLANAMAN, NA., MC GRATH, JC.

Alpha adrenoceptors can mediate chronotropic responses in the rat heart Br.
J. Pharmacol, 73:586-588, 1981

258,- SPISS, CHK., MAZE, M., SMITH, CHM.

Alpha-adrenergic responsiveness correlated with epinephrine dose for
arrhythmias during halothane anesthesia in dog Anesth. Analg, 63:297-300,
1984

259,- MAZE, M., SMITH, CHM.

Identification of receptor mechanism mediating epinephrine-induced arrhythmias
during halothane anesthesia in the dog Anesth. Analg, 63:297-300, 1984

260,- COLE, WL., STOELTING, VK.

Blood gases during intubation following two types of oxygenation Anesth.
Analg, 50:68-70, 1971