

# Temas de actualidad

---

## Evolución de nuestro conocimiento sobre el bloqueo sinoauricular

ROBERTO VEDOYA

*Se analizan cuatro etapas de la evolución de nuestros conocimientos desde Mackenzie (1902) hasta nuestros días. Primera etapa (1902-1940): se publicaron 108 casos de bloqueo sinoauricular parcial, de los cuales sólo 18 con períodos de Luciani-Wenckebach. Segunda etapa (1940-1964): comienza con nuestro trabajo de 1940, en el cual por primera vez se diagnostica el bloqueo sinoauricular de grado I y se manifiesta que los grados y tipos del bloqueo sinoauricular son idénticos a los del bloqueo auriculoventricular, expresando que la denominación "aborto sinusal" es inadecuada. Se publicaron otros 111 casos de bloqueo sinoauricular, sólo 21 con períodos de Luciani-Wenckebach. Esta etapa se cierra con la excelente puesta al día de Greenwood y Finkelstein. Tercera etapa (desde 1964): las diversas manifestaciones de disfunción del NS, incluyendo el bloqueo sinoauricular, se agrupan en el síndrome del nódulo sinusal enfermo. Nacen y despiertan gran interés los dos métodos electrofisiológicos para estudiar la función del nódulo sinusal: la despolarización auricular precoz programada y la sobreestimulación auricular, que facilitan el diagnóstico del bloqueo sinoauricular. Cuarta etapa (desde 1977): se profundizan estudios aislados previos y se logra medir directamente el tiempo de conducción sinoauricular por registro del potencial de acción del NS, primero experimentalmente y desde 1978 en el hombre. Este método tiene grandes perspectivas para el futuro pero por su técnica compleja no se aplica aún rutinariamente en clínica. Síndrome del nódulo sinusal enfermo: como el bloqueo sinoauricular ha sido incluido en él, se hace una reseña de sus síntomas, signos, diagnóstico y tratamiento. Se menciona la distinta frecuencia con que se observó el bloqueo sinoauricular en diversas publicaciones, concluyendo que se encontraría aproximadamente en la mitad de los casos de este síndrome. Se sugieren dos pruebas farmacológicas provocadoras (digital y quinidina) que pueden facilitar el diagnóstico del bloqueo sinoauricular grado I, inaparente clínicamente.*

Recibido para su publicación: 3/1984  
Aceptado: 4/1984

Ha sido nuestro deseo actualizar nuestro trabajo de 1940 proporcionando una visión panorámica del progreso realizado desde sus albores hasta nuestros días. Hemos dividido esta evolución en distintas etapas, cada una de ellas caracterizadas por los avances más salientes logrados aunque, como es fácil comprender, exista en las mismas una cierta superposición cronológica.

### PRIMERA ETAPA (1902-1940)

El primer caso de bloqueo sinoauricular fue publicado por Mackenzie<sup>1</sup> en 1902, y un año después Joachin<sup>2</sup> comentó cuatro casos, uno de ellos con retardo progresivo de la conducción y bloqueo completo de un estímulo como en los períodos de Luciani-Wenckebach del bloqueo auriculoventricular de grado II tipo 1. En 1906 Wenckebach<sup>3</sup> describió dos casos, uno con retardo progresivo de la conducción y pausa por falla de un estímulo.

Desde entonces no se prestó a esta arritmia mayor atención, publicándose como curiosidad casos aislados o pequeñas series, sin mayor avance en el conocimiento; hasta 1940 se habían publicado 108 casos fidedignos,<sup>4</sup> de los cuales 16 padecían fiebre reumática, 10 estaban digitalizados y en 12 ambos factores estaban asociados, o sea que en uno u otro de ellos estaban presentes en el 35% de los casos, lo cual es llamativo, pues es sabido que la digital y la fiebre reumática suelen provocar trastornos de la conducción auriculoventricular; en efecto, de esos 38 pacientes en 12 coexistía un trastorno de la conducción auriculoventricular (31%). De aquellos 108 pacientes sólo 16 (15%) presentaron períodos de Luciani-Wenckebach que sólo en un caso podía atribuirse a fiebre reumática o digital.

### SEGUNDA ETAPA (1940-1964)

En 1940 publicamos cuatro casos de bloqueo sinoauricular, el primero de grado II tipo 2, el segundo de grado II tipo 1 con períodos de Luciani-Wenckebach, así como el tercero, en el cual estudiamos con resultado positivo la influencia del sistema neurovegetativo, y el cuarto, como el primer caso, de bloqueo sinoauricular grado I o simple retardo de la conducción sinoauricular, diagnóstico que, por no registrarse en el electrocardiograma la actividad del nódulo sinusal, sólo fue posible por presentarse de tanto en tanto el bloqueo completo de un estímulo sinusal (Fig. 8 de 1940). Ello nos llevó a expresar, por primera vez, que los distintos grados y

tipos de bloqueo sinoauricular eran iguales a los grados y tipos de bloqueo auriculoventricular (Fig. 9 de 1940).

Un simple razonamiento nos llevó a entrever en aquel lejano entonces la posibilidad del grado I de bloqueo sinoauricular. En el bloqueo sinoauricular grado II tipo 1 la pausa prolongada por bloqueo completo de un estímulo sinusal es menor que dos ciclos sinusales, y tanto menor cuanto mayor el retardo de la conducción sinoauricular en el último ciclo del período de Luciani-Wenckebach; en el bloqueo sinoauricular de grado II tipo 2 el intervalo prolongado por falla de un estímulo sinusal debiera ser igual a dos ciclos sinusales pero a veces, o habitualmente, es menor; pensamos que ello era debido a que existía un retardo permanente de la conducción sinoauricular que se reduciría francamente al final de la pausa prolongada, tal como ocurre en el bloqueo auriculoventricular. Este mecanismo fue admitido luego por Almeida Toledo (1942),<sup>5</sup> quien expresó que "tal como suponían Wenckebach, Hewlet y otros autores, al final de la pausa del bloqueo, en virtud del mayor reposo de las vías de conducción, el pasaje del estímulo se hace más rápido".

La Fig. 1 facilita el diagnóstico electrocardiográfico de algunas formas de bloqueo sinoauricular. En A) graficamos un ejemplo típico de bloqueo sinoauricular grado II tipo 1 con retardo progresivo de la conducción y bloqueo completo periódico de un estímulo sinusal que origina una pausa prolongada, la cual será menor que dos intervalos del ritmo sinusal reconstruido; además, los intervalos auriculares (PP) serán cada vez menores, pues el retardo de la conducción aumenta progresivamente de un ciclo a otro, pero lo hace en grado cada vez menor; ambas características posibilitan el diagnóstico. En B) graficamos un bloqueo sinoauricular de grado II 3:2 dando lugar a un ritmo bigeminado que puede ser debido a bloqueo sinoauricular tipo 1 ó 2; el diagnóstico sólo puede hacerse si por maniobras de excitación o inhibición vagal se acentúa o atenúa el grado de bloqueo sinoauricular. En C) el bloqueo sinoauricular grado II es 4:3 sin retardo progresivo de la conduc-



**A**

s	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
s-a	+13		+0	+6	+10	+12	+13		+0	+6
a	147		86	84	82	81	147		86	

**B**

s	80	80	80	80	80	80	
s-a	+10		+0	+10		+0	+10
a	150		90		150	90	

**C**

s	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
s-a	+0	+10	+10		+0	+10	+10		+0	+10	+10
a	90	80	150		90	80	150		90	80	

**D**

s	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
s-a	+10	+10		+0	+10	+10	+10		+0	+10	+10	+10	+10
a	80	150		90	80	80	150		90	80	80	80	

Fig. 1. En los esquemas los números expresan centésimos de segundo; s) ritmo sinusal; a) ritmo auricular; s-a) conducción sinoauricular. Como no es posible medir el tiempo de conducción sinoauricular, el cero expresa el tiempo de conducción "basal" después de la pausa prolongada por bloqueo de un estímulo sinusal y las cifras precedidas del signo + indican el aumento de conducción sinoauricular, progresivo o estable, deducido del ritmo sinusal reconstruido y los intervalos PP medidos. A) Bloqueo sinoauricular parcial con retardo progresivo de la conducción y bloqueo de un estímulo sinusal (grado II, tipo 1,6:5); la pausa prolongada sería menor que dos ciclos sinusales, y tanto menor cuanto mayor el retardo de conducción del último estímulo sinusal del período de Luciani-Wenckebach; los intervalos PP son cada vez de menor duración. B) Bloqueo sinoauricular parcial, grado II, tipo 2,3:2; no puede diferenciarse del tipo 1,3:2. C) Bloqueo sinoauricular grado II, tipo 2,4:3; el segundo intervalo PP después de la pausa prolongada es igual al ciclo sinusal reconstruido, lo cual indica que no hay retardo progresivo de la conducción, y la pausa prolongada es menor que dos intervalos sinusales (igual a dos intervalos sinusales menos el retardo estable de la conducción sinoauricular). D) Bloqueo sinoauricular grado I y II, tipo 2,5:4; similar al esquema C), pero el menor grado del bloqueo parcial permite deducir con mayor seguridad el retardo fijo de la conducción sinoauricular, permitiendo el diagnóstico de bloqueo sinoauricular de grado I. La pausa prolongada es menor que dos ciclos sinusales, y sumada al primer intervalo PP es igual a tres ciclos sinusales.

ción, la pausa prolongada es menor que dos ciclos sinusales, el primer intervalo PP es algo mayor que el ciclo sinusal debido a la aparición del retardo de la conducción sinoauricular (sumado a la pausa prolongada que lo precede será igual a tres intervalos sinusales) y el siguiente intervalo PP será igual al ciclo sinusal; el diagnóstico sólo será posible si el ritmo sinusal es bien regular, pues la progresiva reducción del intervalo PP puede hacer pensar en bloqueo sinoauricular grado I tipo 1 con breves períodos de Luciani-Wenckebach; también aquí la inhibición del tono vagal, aumentando el número de respuestas sinusales entre las pausas prolongadas, facilita el diagnóstico. Es lo que ocurre en el esquema D), donde el bloqueo sinoauricular grado I sin retardo progresivo de la conducción coexiste con ocasional grado II; la pausa prolongada será menor que dos ciclos sinusales, la suma de la pausa prolongada y el primer intervalo PP que le sigue será igual a tres ciclos sinusales, y los intervalos PP subsiguientes serán iguales entre sí e iguales al ciclo sinusal. Ello es lo que ocurre en nuestro caso IV de 1940 (Fig. 8), permitiendo el diagnóstico de bloqueo sinoauricular grado I; no es posible afirmar la duración de la conducción sinoauricular, pero sí el retardo permanente en relación con la menor duración después de la pausa prolongada. El diagnóstico depende de la aparición de tanto en tanto del bloqueo completo de un estímulo sinusal, que si no se presenta espontáneamente sería lógico tratar de provocarlo, como luego veremos. *En síntesis, el diagnóstico de bloqueo sinoauricular de grado I será posible si de tanto en tanto se bloquea un estímulo sinusal provocando una pausa prolongada que es menor que dos ciclos sinusales, el primer intervalo PP es algo mayor que los subsiguientes y sumado a la pausa prolongada es igual a tres ciclos sinusales.*

El diagnóstico de bloqueo sinoauricular completo permanente puede ser enmascarado por el escape del nódulo auriculoventricular, pero si éste participa de la disfunción del nódulo sinusal, la única posibilidad de evitar el paro total del corazón será el escape de un ritmo idioven-

tricular *sin actividad auricular*. Si el bloqueo sinoauricular completo es intermitente, originará crisis de Stokes Adams, si no hay escape de ritmo nodal, alternando con períodos más o menos prolongados de gran bradicardia sinusal por bloqueo sinoauricular parcial de alto grado; en este caso, si persiste ritmo nodal con bloqueo retrógrado hacia la aurícula podrá observarse una curiosa forma de "disociación con interferencia" (Fig. 10 del trabajo de 1940).

Los conceptos que preceden no fueron expresados en la monografía de Greenwood y Finkelstein<sup>4</sup> quienes, por lo demás, hacen una excelente puesta al día del tema hasta 1964. Desde 1940 a entonces se publicaron otros 111 casos de bloqueo sinoauricular parcial, con menor incidencia de fiebre reumática y digital que en el período anterior; sólo 21 casos presentaron períodos de Luciani-Wenckebach (19%) y en ellos predominó como etiología la cardiopatía angioesclerosa o la coronariopatía (57%).

#### TERCERA ETAPA (1964-1984)

En las dos primeras etapas, salvo algunos intentos aislados, todo se redujo a la observación de casos clínicos y estudio del electrocardiograma clásico, pero en esta tercera etapa aumenta el interés por las diversas manifestaciones de la disfunción del nódulo sinusal (DNS),<sup>6,7</sup> incluyendo el bloqueo sinoauricular, las que fueron agrupadas en el síndrome del nódulo sinusal enfermo (SNSE).<sup>8,9</sup> Nos referiremos a los dos métodos electrofisiológicos indirectos (MEFI) propuestos para el estudio de estos enfermos: a) despolarización auricular precoz programada (DAPP), para medir el tiempo de la conducción sinoauricular (TCSA) y b) sobreestimulación auricular (SEA), para medir el tiempo de recuperación sinusal (TARS), primero cuando uno y otro método se utilizaron en forma aislada y luego cuando ambos se estudiaron conjuntamente.

## Siglas empleadas en el texto

NS	Nódulo sinusal
MEFI	Métodos electrofisiológicos indirectos
DAPP	Despolarización auricular precoz programada
TCSA	Tiempo de conducción sinoauricular total (as+ sa)
$\frac{TCSA}{2}$	Tiempo de conducción sinoauricular anterógrada (Strauss)
SEA	Sobreestimulación auricular
TRS	Tiempo de recuperación sinusal
TRSc	Tiempo de recuperación sinusal corregido (restando ciclo sinusal)
EGS	Electrograma sinusal (directo)
DNS	Disfunción del nódulo sinusal
SNSE	Síndrome del nódulo sinusal enfermo

A) *Despolarización auricular precoz programada*

Ya en 1903 Wenckebach<sup>10</sup> expresó que la pausa que sigue a una extrasístole auricular es debida: a) a la conducción retrógrada del estímulo hacia el NS (auriculosinusal); b) a la duración del ciclo sinusal de retorno y c) a la conducción anterógrada del estímulo sinusal hacia la aurícula (sinoauricular). En 1962 Langendorf,<sup>11</sup> en un caso de parasistolia auricular, por un ingenioso razonamiento deduce el TCSA por el análisis de los ciclos sinusales que siguen a los de origen auricular, lo cual es confirmado un años después por Fleischmann.<sup>12</sup>

En 1971, Saroff y colaboradores,<sup>13</sup> por cateeterismo de la aurícula derecha, provoca extrasístoles auriculares con distinto intervalo PP' en 9 pacientes bradicárdicos, observando que según la mayor o menor precocidad de la extrasístole pueden delimitarse tres zonas: a) si la extrasístole es muy tardía, debido al tiempo de conducción auriculosinusal, no alcanza a desactivar el estímulo sinusal en formación y la pausa postextrasistólica será "compensadora" ( $PP'+P'P=2PP$ ); b) si la extrasístole no es ni muy tardía ni muy precoz, descarga al estímulo sinusal en formación y a partir de ese momento madurará un nuevo estímulo sinusal en el tiempo habitual; la pausa postextrasistólica será mayor que un ciclo sinusal, pues a éste debe sumarse la conducción hacia y desde el nódulo sinusal (Fig. 2A); si éstos no varían, la pausa postextrasistólica (P'P) será siempre igual, sin influencia de la duración

del intervalo preextrasistólico (PP'). La extrasístole más precoz en esta zona identifica el período refractario del NS y del tejido perinodal invocado como específico de la conducción sinoauricular;<sup>14</sup> c) si la extrasístole es muy precoz debido a mayor tiempo de conducción retrógrada, no alcanza a descargar el estímulo sinusal, que originará una sístole auricular con un intervalo PP normal (extrasístole auricular interpolada). Los autores manifiestan que debería aplicarse este método para identificar los bloqueos sinoauriculares de grado I y II en pacientes con disfunción del NS y bradicardia. En 1972 Strauss y colaboradores<sup>15</sup> aplican este método en 18 pacientes con y sin probable DNS; como el tiempo de conducción retrógrado (auriculosinusal) y el anterógrado no pueden calcularse por separado, los autores deducen, algo arbitrariamente, que ambos deben ser aproximadamente iguales, pues de no ser así los intervalos P'P serían más variables (en los esquemas B y C de la Fig. 2 puede observarse que uno u otro puede prolongarse aisladamente sin variación del intervalo P'P); aceptando este criterio, el TCSA sería expresado por la fórmula  $\frac{P'P-PP}{2} = TCSA$  (anterógrado). En 1974 Big-

ger<sup>16</sup> (del mismo grupo de trabajo que las citas<sup>13, 14, 15</sup>) publica un resumen muy didáctico sobre este tema, manifestando que el  $\frac{TCSA}{2}$  sería normal hasta 120 msec; según el autor, el cálculo sería muy difícil cuando existe marcada arritmia sinusal, pero el método no perdería valor en tal circunstancia, pues se ha comprobado que el TCSA se prolonga en los intervalos PP mayores y se abrevia en los menores.<sup>17</sup> Pero quizás el punto débil del método sea considerar que la conducción retrógrada y anterógrada, hacia y desde el NS, tengan la misma duración. En 1971 Goldreyer y Damato<sup>18</sup> reconocen la existencia del bloqueo de entrada (auriculosinusal) en las extrasístoles auriculares precoces, criterio que poco después es discutido,<sup>19</sup> manifestándose que el estímulo conducido en sentido retrógrado provoca un período refractario prolongado, por lo cual el siguiente estímulo sinusal es conducido lentamente hacia la aurícula; ambas opiniones ponen en evidencia lo difícil que es

discernir si el trastorno de la conducción corresponde a uno u otro sentido (como luego veremos, existen razones para aceptar la existencia del bloqueo retrógrado). Sano y colaboradores,<sup>20</sup> con SEA, opinan que la conducción retrógrada es más lenta, mientras que Steinbeck y colaboradores<sup>20</sup> observan experimentalmente en el conejo, por registro directo del potencial de acción del NS, que la más lenta es la anterógrada. Todo indica que es difícil aceptar con certeza que el TCSA retrógrado y anterógrado deban ser aproximadamente iguales. En el esquema A de la Fig. 2 se supone que el TCSA anterógrado y retrógrado son iguales y normales, siendo el intervalo P'P igual a la suma de ellos más la duración del ciclo sinusal; si solamente uno de ellos, ya sea el anterógrado (esquema B) o el retrógrado (esquema C), fuese más prolongado, en igual medida en uno y otro caso, si el intervalo sinusal es constante, la mayor duración de la pausa P'P permite deducir que es mayor el TCSA, ya sea el retrógrado, el anterógrado o ambos, sin poder deducir cuál es el prolongado o el más prolongado.

Pero todavía hay otros mecanismos que modifican el TCSA determinado por este método; se ha mencionado el traslado del sitio del marcapaso dentro del NS,<sup>22,23</sup> el distinto efecto según el sitio de la aurícula elegido para efectuar la despolarización precoz,<sup>24</sup> la depresión del automatismo del NS por la descarga prematura de su estímulo,<sup>25</sup> y un acortamiento del potencial de acción del NS por interacción electrónica entre él y las células adyacentes durante la repolarización, con el consiguiente acortamiento del ciclo sinusal de retorno;<sup>26</sup> además el TCSA determinado por esta técnica representaría una seria subestimación del verdadero, determinado directamente por el registro del potencial de acción del NS.<sup>21</sup> Todo ello ha llevado a manifestar que el TCSA determinado por DAPP tiene "un grado de exactitud incierto".<sup>27</sup>

Sin embargo, es probable que el margen de error no sea tan importante como para invalidar el método. Existe una relativa concordancia en distintos estudios respecto del valor máximo normal del TCSA, que sería 120 mseg,<sup>16</sup> 130

mseg,<sup>62</sup> 152 mseg,<sup>30</sup> 156 mseg,<sup>15</sup> 158 mseg,<sup>28</sup>

160 mseg,<sup>33</sup> 162 mseg,<sup>29</sup> sólo en un trabajo se acepta como límite normal 231 mseg.<sup>34</sup> Aunque sea difícil establecer un límite exacto entre el valor normal y el patológico, como a menudo ocurre en las ciencias biológicas, podríamos decir, de acuerdo con el estado actual de nuestros conocimientos, que un TCSA menor de 160 mseg

2

es normal y que si es mayor de 200 mseg casi seguramente es patológico.

¿Y qué sucede en los casos en que se comprobó un TCSA prolongado? Dhingra y colabora-

2

dores<sup>30</sup> refieren que de 24 pacientes con TCSA

2

mayor de 152 mseg, considerado como límite máximo normal, 19 (79%) padecían disritmias sinusales o auriculares, o bloqueo sinoauricular evidente y, además, en 11 había otras evidencias electrofisiológicas de DNS.

Naturalmente, en los pacientes con DNS no todos presentan prolongación del TCSA, pues existen otros mecanismos de DNS sin bloqueo sinoauricular. A pesar de ello, Mendel y colaboradores,<sup>33</sup> en 17 casos con diagnóstico de SNSE, encuentran un TCSA mayor de 160 mseg

2

en todos, y Engel y colaboradores,<sup>34</sup> fijando el máximo normal en un nivel muy alto (260 mseg), al aplicar un criterio sumamente estricto (doble desviación estándar), encuentran que, de 19 casos de SNSE, 9 (47%) sobrepasan ese elevado umbral.

Más aún, varios estudios fueron realizados con este método de DAPP, logrando conclusiones lógicas. Así, Bond y colaboradores<sup>31</sup> estudian en 5 pacientes el efecto de la inyección endovenosa de ouabaina, que aumentó el TCSA TM 52,8 mseg, correlacionado con el aumento del intervalo AH en el registro hisiano. Por otra parte, en 32 enfermos coronarios con cinecoronariografía, en 10 se observó severa estenosis proximal de la arteria del NS, y el TCSA fue  $119 \pm$

2

18 mseg; en 5 había estenosis moderada y el TCSA fue  $84 \pm 16$  mseg; en los 17 restantes, con

2

sólo estenosis insignificante, el TCSA fue  $72 \pm 5$ ;

2



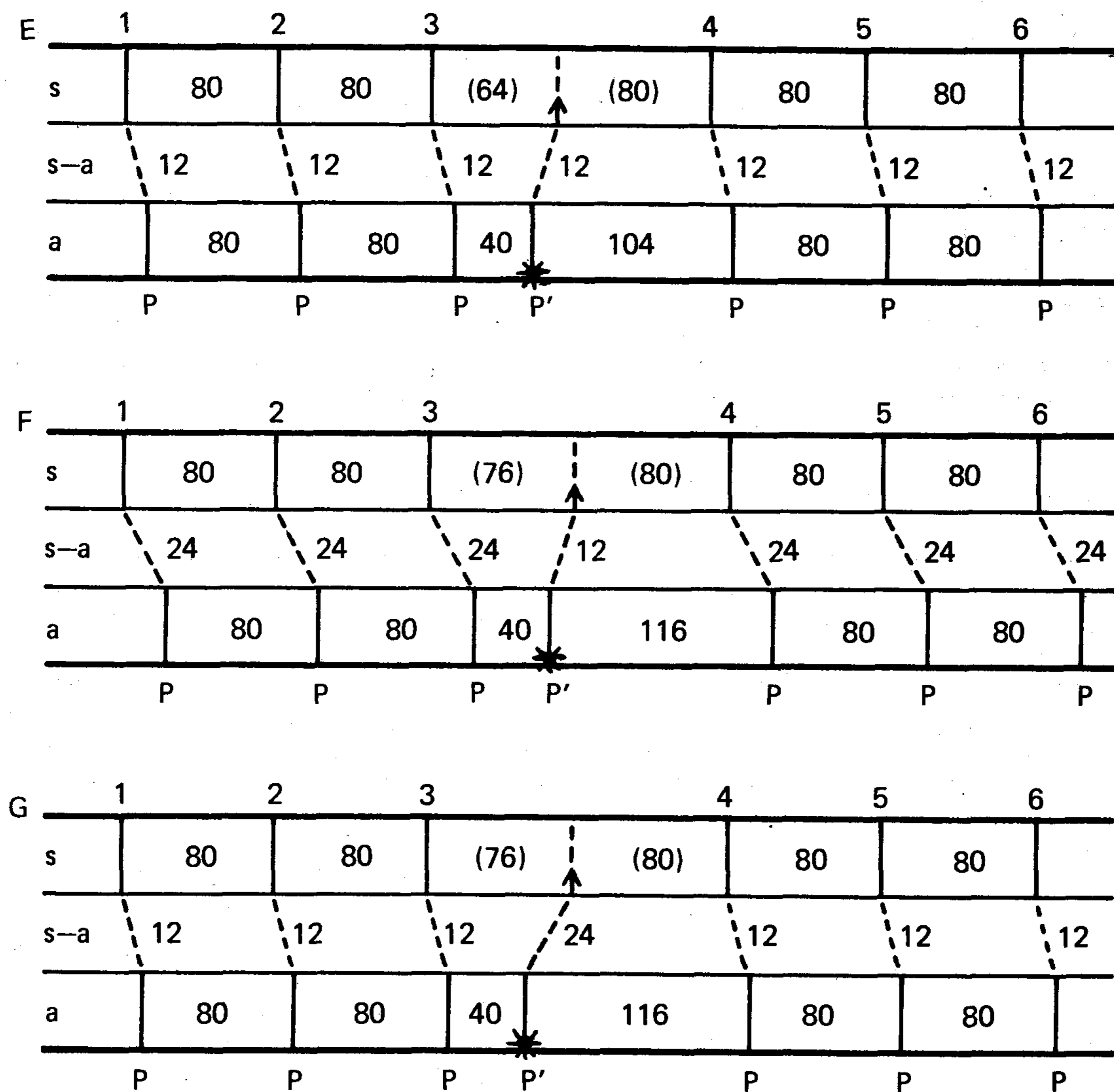


Fig. 2. Los números, s), s-a) y a) como en la Fig. 1; P' extrasístole auricular. En el esquema A) se supone que el tiempo de conducción sinoauricular retrógrado y anterógrado son normales e iguales entre sí; si la extrasístole auricular no es demasiado tardía ni demasiado precoz (en cuyo caso no alcanzará a inactivar el estímulo sinusal en formación) el intervalo P'P será siempre igual, expresando la suma del intervalo sinusal y ambos tiempos de conducción (a-s y s-a). En B) el intervalo P'P es más prolongado debido a la mayor duración de sólo la conducción anterógrada. En C) se ha prolongado sólo la conducción retrógrada en igual medida que la anterógrada en B), la duración del intervalo P'P será igual. La prolongación del intervalo P'P permite deducir que existe un retardo de la conducción retrógrada o anterógrada, o de ambas, sin permitir deducir cuál es la prolongada, o la más prolongada.

la diferencia fue significativa entre el primero y el tercer grupo ( $P < 0,005$ ).

Del conjunto de estas observaciones se puede deducir que este método, si bien merece algunos reparos que deben ser tenidos en cuenta, ellos no son tan importantes como para negar al método utilidad clínica, más aún considerando que en SNSE los valores del TCSA están muy por encima de los considerados normales.

#### B) *Tiempo de recuperación sinusal al suprimir la sobreestimulación auricular*

En 1970 Meisner y colaboradores<sup>35</sup> inician los estudios con este método, aplicándolo en 16 normales y 4 con DNS; provocan la supresión del ritmo sinusal por SEA a una frecuencia de 10 ciclos por minuto mayor que la sinusal, la que aumentan en 10 ciclos cada dos minutos hasta alcanzar una frecuencia de 160 por minuto, la que mantienen 5 minutos e interrumpen súbitamente; miden el intervalo desde la última espiga del marcapaso hasta el comienzo de la primera onda P sinusal, teniendo en cuenta el más prolongado (TRS total), que en 16 normales fue 0,8" a 1,1" (TM 0,9") y en 4 con DNS 1,6" a 7,0". En 1971 Mendel y colaboradores,<sup>36</sup> en 46 casos, de los cuales 3 con DNS, estimulan a las aurículas durante 15" a 180" con una frecuencia progresivamente más rápida (90, 110, 130 y 150 por minuto) y miden la pausa que sigue al último estímulo del marcapaso hasta el comienzo de la primera onda P sinusal (TRS total), la cual no varía con la duración de la SEA, pero es más prolongada cuando la frecuencia del marcapaso es 130 por minuto, disminuyendo bruscamente al elevar la frecuencia a 150 por minuto; en los 43 normales el TRS fue  $TM 1.041 \pm 56$  mseg y en los 3 con DNS  $4.782 \pm 415$  mseg; la atropina disminuyó el TRS en normales, pero mucho más en los casos con DNS, especialmente en aquellos con mayor prolongación del TRS. Por este trabajo, ulteriormente la mayoría de los centros utilizaron una frecuencia de SEA de 110 a 130, o una frecuencia única de 120 por minuto.

Como ya se había mencionado, cuando la velocidad de la SEA sobrepasa cierto límite el TRS disminuye súbitamente, lo cual fue atribuido al bloqueo retrógrado (auriculosinusal),

de modo que el número de estímulos que penetran en el NS es menor que los producidos por el marcapaso. A pesar de reconocer este mecanismo y que la presencia de bloqueo retrógrado guardaría relación con la severidad de los síntomas, Lee y colaboradores<sup>37</sup> estimaron que el TRS tendría un valor limitado en el diagnóstico del SNSE pues fue normal en 15 de 19 casos con diagnóstico clínico; esta conclusión no es valedera, pues ya hemos dicho que, si bien el bloqueo sinoauricular es frecuente en el SNSE, no se presenta en todos los casos y su presencia es muy variable en las distintas series.

La existencia del bloqueo auriculosinusal retrógrado ha sido confirmada experimentalmente en el conejo con una frecuencia de SEA de 150 a 300 por minuto, observando en el electrograma del NS que a medida que aumenta la frecuencia del marcapaso se prolonga la conducción auriculosinusal de 35 a 72 mseg y aparecen varios grados de bloqueo auriculosinusal.<sup>38</sup> En clínica, estudiando pacientes mayores de 50 años con diversas arteriopatías, se ha comprobado que el TRS se acorta progresivamente a medida que la frecuencia de SEA aumenta desde 140 por minuto.<sup>39</sup> Reiffel y colaboradores<sup>40</sup> estudian la frecuencia de SEA que provoca el mayor TRS en 20 casos de bradicardia intermitente, en 10 con bradicardia persistente, 19 con SNSE y 9 normales, observando que la frecuencia de SEA óptima es igual en los tres primeros grupos y menor que en los normales, lo que atribuyen a mayor predisposición al bloqueo retrógrado auriculosinusal. Ulteriormente<sup>41</sup> ratifican estos conceptos al estudiar 20 normales y 34 con SNSE, observando que con una frecuencia de SEA menor de 100 por minuto sólo en 2 de los 20 normales se obtuvo el mayor TRS, mientras que ello ocurrió en 21 de los 34 casos de SNSE (62%). Muy recientemente, Gang y colaboradores<sup>42</sup> (del mismo equipo de trabajo) observan que el TRSc por SEA a la frecuencia habitual es más prolongado que el observado al cesar una crisis de taquicardia paroxística o aleteo auricular, lo que muy probablemente es debido a que la mayor frecuencia de la taquiarritmia supraventricular provoca el bloqueo sinoauricular retrógrado, pues la diferencia desaparece si la SEA se hace a la misma frecuencia de la taquiarrit-



mia; concluyen que el TRS con relativamente escasa frecuencia de SEA puede ser considerado "falso normal" pues ha sido limitado por el bloqueo de entrada auriculosinusal, lo que puede ser un signo de DNS; por ello sugieren recurrir a la SEA rápida y lenta al estudiar estos enfermos.

Existen argumentos suficientes para aceptar que una SEA rápida provoca bloqueo sinoauricular retrógrado, especialmente cuando existe DNS, falseando el TRS. Pero ello no debe inducir a emplear sólo la SEA lenta, o la más común al comienzo de estos estudios (120 por minuto). En pacientes sin aparente DNS el porcentaje de casos anormales fue 25% con SEA de 160 por minuto, 10% con 133 y sólo 2% con una frecuencia de 114 por minuto.<sup>43</sup>

Pero, además del papel de la frecuencia de la SEA en el TRS, debemos tener muy presente la influencia del sistema neurovegetativo y de la depresión del nódulo sinusal.

Gupta y colaboradores,<sup>45</sup> con SEA de duración y frecuencia adecuada, encuentran un TRS prolongado en sólo 6 de 17 casos de SNSE (35%), por lo cual concluyen que el valor del método es limitado y que es superado por la evaluación clínica y electrocardiográfica de los pacientes; ya al referirnos a la DAPP hemos discutido este concepto manifestando que el bloqueo sinoauricular se presenta con una frecuencia muy variable en las distintas series de SNSE. Jordan y colaboradores<sup>46</sup> estudian 17 casos de SNSE y por pruebas farmacológicas distinguen dos subtipos: 1) disfunción intrínseca del NS, con frecuencia cardíaca y TRS anormales, y 2) trastorno de la regulación del automatismo del NS, con una frecuencia cardíaca y TRSc normales; la frecuencia con que se observa una prolongación anormal del TRSc depende del mecanismo predominante de DNS en la serie de pacientes estudiados.

Dighton,<sup>47</sup> en 17 pacientes con bloqueo sinoauricular, investiga la influencia del sistema neurovegetativo recurriendo a diversas pruebas y drogas, y obtiene respuestas reducidas en 15 de los 17 pacientes (88%), por lo cual concluye que el bloqueo sinoauricular es más a menudo debido a DNS, pero que puede ser de "origen fisiológico". También se ha comprobado expe-

rimentalmente en el perro<sup>48</sup> que la estimulación del vago prolonga el TRSc, mientras que la estimulación beta-adrenérgica lo reduce; por lo tanto, un TRSc "anormal" puede ser debido a influencia del sistema neurovegetativo como a DNS *per se*.

Beneditt y colaboradores<sup>49</sup> estudian 39 pacientes sospechosos de padecer DNS, analizando los ciclos sinusales secundarios que siguen a la supresión de la SEA, comprobando una estrecha relación entre los ciclos prolongados y presencia previa de bloqueo sinoauricular espontáneo; cuando se observa una abrupta prolongación del ciclo subsiguiente al primer escape sinusal, lo más probable es que se trate de bloqueo sinoauricular 2:1, pero cuando la prolongación subsiste por lo menos en tres ciclos, lo más probable es que ello sea debido a depresión del automatismo sinusal.

Finalmente, Kerin y colaboradores (1983)<sup>50</sup> ratifican experimentalmente en el perro la influencia de la duración y frecuencia de la SEA, así como de la estimulación vagal y simpática, en la supresión del NS por SEA, midiendo el TRS y la suma de los incrementos de los intervalos PP en los primeros 20 ciclos después de la supresión de la SEA en relación con los medidos previamente en el período constante ("*efecto sumado*"); la duración y frecuencia de la SEA tienen efecto significativo sobre el TRS y el efecto sumado, pero la estimulación vagal tiene mayor efecto sobre ambos, mientras que la estimulación simpática tiene escaso efecto; además hubo significativa interacción entre duración y velocidad de la SEA, así como entre la duración de la SEA y la estimulación vagal, pero no entre la estimulación simpática y vagal.

Se ha manifestado que el TRS depende de la duración del ciclo sinusal y que, por lo tanto, no es específico del SNSE;<sup>44</sup> ello es cierto en parte, pues el TRS total incluye, además del tiempo de conducción retrógrada y anterógrada, el ciclo sinusal, por lo cual será mayor con ritmo sinusal bradicárdico y menor con taquicardia sinusal, y es por esto que se tiende a considerar el TRSc, sin que esto menoscabe la utilidad del método.

En síntesis, el TRS varía con la duración y

frecuencia de la SEA, con la depresión del automatismo sinusal, con la estimulación del vago y con la aparición del bloqueo retrógrado, factores que deben valorarse para interpretar correctamente el estudio; procediendo así, el método de la SEA es útil para el diagnóstico de DNS. Por las razones señaladas es difícil establecer un límite entre los valores normales y patológicos, pero considerando las diversas opiniones puede aceptarse como valor máximo normal del TRSc 525 mseg.<sup>41</sup>

### C) *Ambos métodos electrofisiológicos indirectos (DAPP y SEA) estudiados conjuntamente*

Se ha expresado, sorprendentemente, en un estudio de 14 casos de DNS, que ningún MEFI tiene valor en el estudio del SNSE.<sup>51</sup> Inversamente, se ha reconocido que ambos no solamente son útiles sino que también ayudan a separar los casos de SNSE según sus características, pues con bradicardia acentuada y valores elevados con DAPP y SEA son más frecuentes los casos de síndrome bradicardia-taquicardia o de bloqueo sinoauricular aislado que cuando existe solamente bradicardia sinusal.<sup>52</sup>

En otro trabajo se compararon los resultados obtenidos con ambos métodos en 23 pacientes, y el TM del TCSA fue  $113 \pm 27$  mseg con DAPP y  $96 \pm 48$  mseg con SEA; en el 30% de los casos los valores concuerdan y en los restantes fueron mayores con DAPP, concluyendo que de los datos obtenidos no se puede extraer una conclusión final sobre la exactitud de uno y otro método.<sup>53</sup> Por otra parte, Steinbeck y Luderitz<sup>54</sup> manifiestan que la DAPP permite estudiar la conducción sinoauricular perturbada pero el TRS puede no ser un indicador fiel del automatismo sinusal, pues el bloqueo de entrada (auriculosinusal) puede acortar la pausa y el bloqueo de salida (sinoauricular) la prolonga. Narula y colaboradores,<sup>55</sup> estudiando 28 normales y 28 con bradicardia sinusal, concluyen que el TRS con SEA es un método útil para estudiar la función del NS y que ayuda en el diagnóstico del SNSE con más exactitud que el TCSA por DAPP. También Narula y colaboradores<sup>56</sup> insisten en la ventaja de la SEA sobre la DAPP, y en otro trabajo<sup>57</sup> comparan en 18 casos el

TCSA obtenido por DAPP y por SEA, observando que el segundo método proporciona cifras algo menores, con diferencia significativa. Pero ello no representa una ventaja del método, pues Steinbeck y colaboradores<sup>21</sup> observan experimentalmente en el perro que el TCSA por DAPP es seriamente subestimado en relación con el medido en el registro directo del electrograma sinusal, y si el determinado por SEA es aún menor, como observó Narula, se aleja más del verdadero. También usaron ambos métodos en 6 normales y en 6 con SNSE, observando que en los últimos aumenta el TCSA y el TRS, pero prefieren el método con SEA por ser más simple y más seguro para diferenciar los normales de los con SNSE.<sup>58</sup> Ticson y colaboradores<sup>59</sup> expresan que la mayor duración del intervalo sinusal (PP) que sigue a la pausa prolongada (P'P) es importante para interpretar los datos derivados de la DAPP y que con la SEA se observan distintos cuadros de depresión del NS según la frecuencia y duración de la estimulación. Strauss y colaboradores<sup>60</sup> consideran que el TCSA determinado por DAPP es normal hasta 215 mseg (as+sa), siendo mayor en 6 de 16 casos de SNSE (38%), y aunque sólo proporciona una estimación aproximada del TCSA es el único método corrientemente utilizable y clínicamente útil en los pacientes con DNS; en cambio, la SEA permite evaluar el automatismo del NS, para lo cual es importante considerar la duración de los ciclos sinusales que siguen a la SEA; el TRS normal es igual al TM del ciclo sinusal  $\times 1,3 + 101$  y fue prolongado en 13 de 19 casos de SNSE (68%). Recientemente, Heddle y colaboradores<sup>61</sup> estudian con ambos métodos 10 normales y 10 con SNSE, concluyendo que los resultados con ambos métodos concuerdan, variando sólo en lo que respecta a la depresión del automatismo del NS, lo cual debe ser deducido de la secuencia completa de los ciclos sinusales que siguen a la SEA.

Como puede apreciarse, es muy difícil extraer conclusiones firmes sobre la exactitud de uno y otro método, así como su mayor o menor utilidad clínica. Hasta tanto se logre un mayor consenso parecería que lo más lógico sería estudiar los pacientes que lo requieran con ambos métodos, pues ellos se complementan: la DAPP



permitiría una más exacta determinación del TCSA y la SEA una mejor apreciación de la depresión del automatismo sinusal, para lo cual debe tenerse en cuenta, además del TRS, la duración de los intervalos sinusales que siguen a la SEA; ello puede ser importante pues el bloqueo sinoauricular y la depresión del automatismo son las dos principales manifestaciones del DNS. Todo ello sin dejar de lado el cuadro clínico, el electrocardiograma clásico y el registro Holter. Esto último fue bien analizado por Reiffel y colaboradores,<sup>62</sup> quienes estudiaron 51 pacientes bradicárdicos en los cuales el registro Holter reveló SNSE en 20 casos (39%); consideran anormal un TCSA  $> 130$  mseg y un TRSc  $> 600$  mseg, y cuando uno u otro está elevado, o ambos, la sensibilidad es 60% y la especificidad 94%; concluyen que los métodos electrofisiológicos y el Holter, combinados, son más útiles para determinar si existe DNS.

Scheinman y colaboradores<sup>63</sup> estudian 23 pacientes con bloqueo sinoauricular espontáneo y/o pausas sinusales prolongadas (1,6 a 20 segundos), recurriendo a la DAPP y a la SEA, prestando especial atención a la depresión del automatismo, que se traduce por la prolongación de los intervalos sinusales que siguen a las pausas prolongadas postDAPP y postSEA; el TCSA fue prolongado en 11 casos (47%), el TRS en 14 casos (60%), la prolongación de los ciclos sinusales secundarios en 17 casos (74%) y anomalías de uno u otro parámetro en 19 casos (83%).

Estas dos últimas citas proporcionan una orientación sobre el grado de utilidad de ambos métodos electrofisiológicos en el reconocimiento de la DNS.

Desde el punto de vista de este trabajo lo que interesa es la utilidad de estos métodos en el diagnóstico del bloqueo sinoauricular.

#### D) Utilidad de los métodos electrofisiológicos indirectos en el diagnóstico del bloqueo sinoauricular

Hemos tratado de proporcionar una visión panorámica respecto de las ventajas e inconvenientes de los MEFI, para poner en evidencia la DNS, base fundamental de SNSE; concluimos que son útiles, pues los datos proporcionados

por ambos métodos en el mencionado síndrome exceden habitualmente muy francamente el límite considerado normal. Pero desde el punto de vista de nuestro tema lo que interesa es la utilidad de estos métodos en el diagnóstico del bloqueo sinoauricular. Podemos concluir, aquí también, que son útiles para poner en evidencia el bloqueo sinoauricular de primer grado siempre que el retardo de la conducción sea muy franco, pero no pueden determinar *cuantitativamente* el retardo de la conducción pues merecen los siguientes reparos:

a) Ambos deprimen el automatismo sinusal de modo que al aumentar la duración del ciclo sinusal incluido en la pausa prolongada magnifican los resultados, y este ciclo sinusal, que no puede ser medido, puede ser mayor que los subsiguientes ciclos sinusales, que sí pueden ser medidos, dando una idea sólo *aproximada* del grado de depresión del automatismo sinusal. Esto vale especialmente para la SEA, en la cual influyen, además, la frecuencia y duración de la estimulación por marcapaso.

b) Ambos métodos proporcionan la suma inseparable del tiempo de conducción retrógrada y anterógrada, existiendo razones suficientes para aceptar que pueden variar independientemente el uno del otro.

#### CUARTA ETAPA (1977-1984)

##### *Medición directa del TCSA por registro del potencial de acción del nódulo sinusal. El electrograma sinusal*

Experimentalmente, Eyster y Meek (1913)<sup>64</sup> registraron una onda debida a la actividad sinusal y lo mismo fue logrado por Wedd y Stroud (1922),<sup>65</sup> así como Rihant (1931-1936).<sup>66, 67</sup> Rubino (1935),<sup>69</sup> intoxicando el corazón con quinidina, provoca bloqueo sinoauricular intermitente caracterizado por complejos eléctricos en el registro del NS sin ninguna actividad en el resto del corazón. Van der Kool y colaboradores (1956),<sup>74</sup> usando un osciloscopio de rayos catódicos en el perro, estuvieron muy cerca



de anticiparse a los modernos métodos electrofisiológicos, observando que cuando provocan una extrasístole auricular el complejo multifásico del NS es sustituido por otro más simple, igual al de la activación auricular prematura, o sea que durante la extrasístole auricular el NS es activado como el miocardio auricular; del mismo modo, al suprimir la actividad del NS por estimulación eléctrica de las aurículas con una frecuencia un poco más rápida que la sinusal, desaparece el complejo multifásico sinusal, el que es reemplazado por otro más simple, igual al de origen auricular, reapareciendo el primitivo al cesar la estimulación auricular rápida. Estos autores demostraron la existencia de la conducción sinoauricular retrógrada y la interrupción del ritmo sinusal.

En el hombre, el primer registro de la actividad del NS fue obtenido por Rijlant (1934)<sup>68</sup> usando un oscilógrafo de rayos catódicos, y por Brown (1936)<sup>70</sup> en el electrocardiograma esofágico; fue citado también por Bozler (1943)<sup>71</sup> y por Hecht (1946),<sup>72</sup> quien registra la actividad del NS en el electrocardiograma intracavitario de la aurícula derecha. En nuestro país, Battro y Bidoggia (1947),<sup>73</sup> por cateterismo de la aurícula derecha y electrocardiograma intracavitario, registran una onda preauricular que atribuyen a despolarización sinusal.

No se concedió mayor importancia a estas observaciones esporádicas y pasaron unos veinte años antes que el estudio del registro directo del electrograma sinusal se reanudara con gran interés, primero experimentalmente y poco después en el hombre; sin duda en este entusiasta despertar influyó el mejor conocimiento de la DNS, en la agrupación de sus diversas manifestaciones en el SNSE (1968) y con el comienzo del estudio de los métodos electrofisiológicos con la esbozada polémica que ellos provocaron.

Los primeros estudios (1977) se realizaron en el conejo<sup>75</sup> y en el perro con el corazón *in vitro*,<sup>76</sup> o *in vitro* e *in situ* por cateterismo cardíaco,<sup>77</sup> o *in situ* registrando el bloqueo sinoauricular completo inducido por infusión de CLK (10 mEq/litro) en la arteria del nódulo sinusal;<sup>78</sup> también se registró en el perro el EGS que precede en 10 mseg a 30 mseg al comienzo de la onda P de electrocardiograma peri-

férico, el que desaparece al destruir al NS, o bien se atenúa y luego desaparece por desfallecimiento del NS al aplicar lidocaína sobre el mismo, mientras que el clampeo de la región perisinusal provoca bloqueo sinoauricular incompleto y luego completo.<sup>79</sup> En el perro se provocaron grados progresivos de bloqueo sinoauricular por anoxia, desde el retardo de la conducción sinoauricular hasta el bloqueo sinoauricular completo.<sup>80</sup> Steinbeck y colaboradores,<sup>81</sup> en siete preparaciones aisladas de aurícula de conejo, estudian el TCSA por registro directo del EGS, observando que el ritmo normal es de  $20 \text{ mseg} \pm 12 \text{ mseg}$ , con SEA el tiempo de conducción retrógrada se prolonga dos o tres veces y disminuye la amplitud del EGS y el TRS alcanza el máximo con ciclos del marcapaso de 175 mseg a 200 mseg. Kerr y Strauss,<sup>82</sup> en preparaciones del NS de 8 conejos, sobreestiman la crista terminalis con ciclos de 400 mseg a 100 mseg, registrando el electrograma de la zona de estimulación y del NS; el TRS se prolonga a medida que se reduce el ciclo de la SEA hasta que se acorta coincidiendo con bloqueo sinoauricular retrógrado 2:1 (auriculosinusal); concluyen que el TRS depende del número de estímulos que llegan al NS. Por otra parte, Chan y colaboradores<sup>83</sup> estudian en el perro el efecto de la SEA sobre el TRS y la duración de los ciclos sinusales subsiguientes, concluyendo que la sobreestimulación puede provocar la supresión, y también la aceleración, del NS, y que esta última no es causada por bloqueo de entrada (auriculosinusal) sino que, típicamente, resulta del aumento del automatismo (?). Grant y colaboradores,<sup>84</sup> en preparación de aurícula derecha de conejo, comparan el verdadero tiempo de conducción sinoauricular medido en el registro directo del EGS con el determinado por SEA con una frecuencia de 5, 10 y 15 estímulos más que la frecuencia sinusal, y consecutivamente por DAPP; con las tres frecuencias de sobreestimulación señaladas el TCSAc fue  $76 \pm 10$ ,  $86 \pm 13$  y  $96 \pm 10$  mseg respectivamente, comparado con el verdadero TCSA de  $79 \pm 10$  mseg, mientras que con DAPP fue  $79 \pm 14$ , más próximo al verdadero; los autores señalan que con los dos MEFI pueden existir causas de error: acortamiento del potencial de acción si-

nusal, depresión del automatismo y traslado del sitio del marcapaso sinusal primario, y que la estimación del TCSA puede ser complicada por falla de la captura sinusal.

En el hombre el EGS pudo ser registrado en cirugía a cielo abierto (1978-80)<sup>85,86</sup> y por ECG endocavitario por cateterismo (1979), comprobando que el TCSA en normales no es

2

mayor de 140 mseg.<sup>87</sup> Krongrad y colaboradores,<sup>88</sup> en 26 pacientes sometidos a cateterismo cardíaco por diversas afecciones, registraron el EGS en 14, observando que el TCSA oscila entre 25 mseg y 55 mseg (TM  $35,4 \pm 8,1$  mseg). El mismo grupo de autores<sup>89</sup> describe prolijamente el método para registrar el EGS en el hombre por cateterismo cardíaco, manifestando que el trazado es similar al registrado en el conejo, en el perro y en el hombre durante la cirugía cardíaca a cielo abierto; el TCSA fue registrado en 15 casos normales y fue 25 mseg a 55 mseg (TM  $34,9 \pm 21$  mseg). Reiffel y colaboradores,<sup>90</sup> en 90 casos con disritmias o defectos de conducción sinoauricular, comprueban la existencia de bloqueo auriculo-sinusal retrógrado, el cual es muy infrecuente (6,8% de los casos); en 3 casos de bloqueo de entrada, la conducción sinoauricular fue normal en dos y prolongada en uno, concluyendo que el bloqueo auriculosinusal retrógrado no es expresión de SNSE. Castillo Fenoy y colaboradores,<sup>91</sup> para quienes el TCSA normal oscila de 40 mseg a 160 mseg (TM  $101 \pm 30$  mseg), estudian 31 pacientes con pausas sinusales menores y mayores de dos ciclos sinusales; en los primeros encuentran retardo de la conducción sinoauricular y en los segundos bloqueo sinoauricular de segundo grado. Reiffel y colaboradores,<sup>92</sup> en 19 de 23 casos, registraron el EGS con una nueva técnica; en 16 sin DNS el TCSA fue 46 mseg a 116 mseg (TM  $90 \pm 18$  mseg) y en tres con SNSE 110 mseg a 126 mseg (TM  $120 \pm 9$  mseg); el TCSA se determinó por DAPP en 15 de los 19 pacientes y hubo buena correlación, pues la diferencia media entre ambos métodos fue  $1,8 \text{ mseg} \pm 5,6 \text{ mseg}$ , pero en 4 casos la DAPP provocó depresión del automatismo sinusal, expresada por prolongación del primer ciclo sinusal después de la pausa prolongada

(P'P), y en estos casos el método indirecto sobreestima la medición directa. En 16 casos normales y 12 con SNSE se estudió<sup>93</sup> el TCSA por el método directo, que fue respectivamente  $87 \text{ mseg} \pm 12 \text{ mseg}$  y  $135 \text{ mseg} \pm 30 \text{ mseg}$  ( $P < 0,001$ ); hubo buena correlación entre el método directo y los indirectos pero en algunos pacientes el directo mostró apreciables diferencias, pues los indirectos subestiman el valor real. Reiffel y colaboradores,<sup>94</sup> en 17 casos, observan que el TCSA determinado por DAPP es exacto, correlacionando muy bien con el medido en el EGS, pero no es así si la extrasístole auricular deprime el automatismo sinusal, lo que ocurrió en 13 de los 17 casos, pues entonces el TCSA será sobreestimado, a veces no en grado significativo, pero en la mitad de los casos fue mayor de 20 mseg y en 3 casos excedió los 50 mseg. Rakovec y colaboradores,<sup>95</sup> en 15 casos de SNSE o bloqueo sinoauricular de varios grados, comparan el TCSA medido en el EGS con el deducido por SEA (TRSc); con el primero fue

2

$105 \text{ mseg} \pm 10 \text{ mseg}$  y con el segundo  $117 \text{ mseg} \pm 12 \text{ mseg}$ , el coeficiente de correlación lineal fue 0,88 ( $P < 0,001$ ); concluyen que el método por SEA es útil para determinar el TCSA y no difiere significativamente del medido en el EGS. Asseman y colaboradores<sup>96</sup> hacen notar la importancia del EGS para comprender el mecanismo de la prolongación del TRS, que es usualmente debido a bloqueo sinoauricular; comentan el comportamiento del intervalo sinusal en relación con la SEA, distinguiendo tres tipos: a) el intervalo sinusal durante la pausa es moderadamente prolongado en relación con el basal y disminuye gradualmente; lo que sugiere depresión fisiológica del automatismo por la SEA; b) el intervalo sinusal durante la pausa es igual al básico, lo que sugiere que la SEA no deprimió el automatismo, y c) disminución progresiva del intervalo sinusal, como en a), seguido de un abrupto crecimiento, lo que sugiere bloqueo sinoauricular.

El EGS permite medir directamente el TCSA, que en normales no es mayor de 160 mseg,<sup>91</sup> aunque generalmente es bastante menor.<sup>84,88,91,92,93</sup> Comparando los valores obtenidos con los deducidos por los métodos



indirectos, se ha observado que existe buena correlación con el TCSA deducido por DAPP,<sup>92,94</sup> así como por SEA,<sup>95</sup> o por ambos, aunque ellos subestiman ligeramente los valores,<sup>93</sup> y también que el deducido por DAPP se aproxima un poco más al real que el obtenido por SEA.<sup>84</sup> La principal causa de error de los métodos indirectos es la depresión del automatismo del NS, el que puede ser apreciado por la prolongación de los intervalos sinusales que siguen a la pausa prolongada, aunque no es posible medir la duración del ciclo sinusal comprendido en esa pausa, el que puede ser mayor que los subsiguientes; ello determina que TCSA sea sobreestimado cuando la DAPP o la SEA provocan depresión del automatismo sinusal, lo cual no ocurre en el EGS, pues en él se puede medir la duración del ciclo sinusal comprendido en la pausa prolongada.

Aunque el EGS ofrece importantes ventajas, requiere una técnica compleja, por lo cual no puede considerarse todavía un método de rutina en la aplicación clínica; sin embargo, los resultados obtenidos en el terreno de la investigación experimental y clínica han permitido ya valorar las posibilidades y limitaciones de los métodos indirectos (DAPP y SEA).

### MECANISMO DEL BLOQUEO SINOAURICULAR

En nuestro trabajo de 1940 concedíamos un papel preponderante en la génesis del bloqueo sinoauricular al aumento del tono vagal, factor que sería agravado cuando actúa sobre un terreno previamente preparado por un factor tóxico, o por lesiones inflamatorias o degenerativas. Greenwood y Finkelstein, en 1964,<sup>4</sup> opinan de modo similar. Scherf, en 1969,<sup>97</sup> descarta varios mecanismos, entre ellos el bloqueo del estímulo, inclinándose por la teoría de la producción de estímulos subliminales que serían incapaces de franquear el umbral de la conducción sinoauricular, tal como lo había sugerido Resnik en 1925<sup>98</sup> y fue aceptado por Dighton en 1975<sup>47</sup> y por Castillo Fenoy en 1980.<sup>91</sup>

El registro directo del EGS ha permitido comprobar la real existencia del bloqueo sinoauricular, tanto experimentalmente<sup>69,78,79,80</sup> como en el hombre.<sup>91</sup> Claro que ello también podría ser debido a la producción de algunos estímulos subliminales, lo cual es difícil de probar, y que también podría aplicarse a los bloqueos auriculoventriculares que a menudo acompañan al bloqueo sinoauricular.<sup>34</sup> Pero el estímulo subliminal no puede ser "electivo", debe actuar como tal *en todo el sistema de conducción*, y si así fuera, ¿por qué ese estímulo subliminal se bloquea, por ejemplo, en la rama derecha del haz de His, y es conducido normalmente en la izquierda? y ¿por qué ese estímulo subliminal que se bloqueaba en la rama derecha es a veces conducido normalmente si se bradicardiza el ritmo normal? El trastorno de conducción no es debido a la naturaleza del estímulo, sino a la dificultad localizada de la conducción del estímulo, o sea, verdadero bloqueo de conducción.

### ETIOLOGIA DEL BLOQUEO SINOAURICULAR

Ya hemos mencionado el aumento del tono vagal, provocando o desencadenando el bloqueo sinoauricular; quizás por este mecanismo actúen, al menos en parte, la digital y la fiebre reumática, factores etiológicos predominantes hasta 1940, pues estaban presentes en el 35% de los casos publicados. En cambio, de 1940 a 1962 predominan la cardiopatía angiosclerosa y la coronariopatía, responsables del 35% de los casos. Se debe admitir que hoy día la insuficiencia coronaria crónica es el factor etiológico más común.

### EL BLOQUEO SINOAURICULAR COMO UNA MANIFESTACION DEL SINDROME DEL NODULO SINUSAL ENFERMO (SNSE)

Desde principios de este siglo se reconocieron diversas manifestaciones clínicas que traducían la disfunción del nódulo sinusal; desde 1968 to-



das ellas fueron agrupadas con la denominación "síndrome del nódulo sinusal enfermo".<sup>8</sup> Naturalmente, el bloqueo sinoauricular fue incluido en ese síndrome, en el cual juegan un papel importante por su frecuencia, por su contribución a la provocación de síntomas, porque la sola comprobación de su existencia ya plantea el diagnóstico de SNSE y porque, planteado el diagnóstico de SNSE, es obligatorio profundizar el examen para investigar la posible existencia de bloqueo sinoauricular. Por ello hemos creído necesario completar el tema con una descripción somera del SNSE.<sup>9</sup>

#### SINTOMAS

Son muy frecuentes y la causa más común de que el paciente concorra a la consulta; sólo el 25% de los casos no acusan síntomas,<sup>99</sup> cifra que sería bastante inferior para otros autores. Alrededor del 45% de los pacientes tienen episodios de obnubilación fugaz o mareos<sup>99, 100</sup> y muchos padecen crisis sincopales cuya frecuencia oscila desde un 27% de los casos<sup>99</sup> hasta un 69%,<sup>100</sup> a veces constituyendo el síndrome de Stoke Adams. Ya Laslett (1908)<sup>101</sup> observó un caso con crisis de paro total del corazón durante 4 a 8 segundos, repetidas a menudo durante 30 años; desde entonces los casos observados son muy numerosos, recordando entre los más antiguos uno con paros cardíacos de 3,30 segundos (1939),<sup>102</sup> otro con paros de 3,60 segundos por intoxicación digitálica (1939)<sup>103</sup> y en nuestro país un caso de Padilla y Cossio (1930)<sup>104</sup> con paro cardíaco total durante más de 6 segundos, registrado en el ECG. Es lógico aceptar que las crisis sincopales son debidas a episodios de bloqueo sinoauricular completo, estando el nódulo auriculoventricular incapacitado de producir el escape salvador.

#### SIGNOS

Una rápida enumeración proporciona una visión panorámica del SNSE.

1. Bradicardia sinusal, a veces muy acentuada, al principio intermitente, observándose especialmente durante el sueño; luego permanente, con pobre respuesta al esfuerzo y a la atropina (1 mg de atropina endovenosa no eleva la frecuencia cardíaca más allá de 90 por minuto). Es debida a severa depresión del automatismo sinusal o a bloqueo sinoauricular de segundo grado permanente.

2. Pausas sinusales prolongadas, responsables de los síntomas, debidas a uno u otro de los mecanismos antes mencionados, o a ambos.

3. Combinación de la bradicardia con taquiarritmias supraventriculares paroxísticas (taquicardia paroxística, aleteo auricular y, especialmente, fibrilación auricular), constituyendo el "síndrome bradicardia-taquicardia",<sup>6</sup> en el cual al cesar la arritmia, que por su alta frecuencia inhibe al NS, se produce una gran prolongación de TRS, que puede provocar crisis sincopal y Stokes Adams.<sup>105</sup>

4. Coexistencia de las taquiarritmias supraventriculares con disfunción del nódulo auriculoventricular, que impide el escape nodal en las pausas sinusales prolongadas, o bien provoca bloqueo auriculoventricular, el que también puede ser debido a un trastorno de conducción en el sistema hisiano intraventricular. El bloqueo auriculoventricular fue observado en 9 de 19 casos de SNSE (47%),<sup>34</sup> en 8 de 15 casos (53%)<sup>106</sup> y la frecuencia sería aun mayor para otros autores (59%<sup>99</sup> y 63%<sup>107</sup>).

5. Fibrilación auricular crónica bradicárdica. Desde el punto de vista de nuestro tema interesa conocer la frecuencia del bloqueo sinoauricular en el SNSE; *a priori* la frecuencia será muy distinta según la metodología empleada en el examen de los pacientes, según se consideró todos los casos de SNSE para determinar en cuántos de ellos existía bloqueo sinoauricular o si se aceptó el diagnóstico de SNSE al comprobar sólo la existencia de bloqueo sinoauricular; es obvio que con el último criterio el 100% de los casos de SNSE presentarán bloqueo sinoauricular. Con esta salvedad mencionamos la frecuencia del bloqueo sinoauricular en el SNSE citada en diversas publicaciones: 0% (en ningún caso hubo bloqueo sinoauricular),<sup>37, 51</sup> 20% a 40% de los casos,<sup>45, 60</sup> 40% a 60%<sup>30, 49, 62, 108</sup>

60% a 80%,<sup>100</sup> mayor de 80%,<sup>55, 63</sup> 100%.<sup>33, 40, 52</sup> Podemos deducir que el bloqueo sinoauricular está presente aproximadamente en la mitad de los casos de SNSE.

## ETIOLOGIA

Descartando la iatrogenia, la insuficiencia coronaria crónica sería la responsable en los dos tercios de los casos.

## DIAGNOSTICO

Muchas veces el diagnóstico surge con certeza de la historia clínica y el ECG clásico, pero hay casos que no son claros y que pueden pasar desapercibidos si no se completa el examen, lo cual es importante en pacientes que presentan crisis sincopales de causas desconocidas; en ellos deben cumplirse los siguientes exámenes:

a) Compresión o masaje del seno carotídeo, prueba que es generalmente positiva si existe SNSE, provocando una pausa mayor de 2 segundos por depresión del automatismo del NS o por bloqueo sinoauricular, o por ambos mecanismos. Puede tratarse también del síndrome del seno carotídeo, independiente de SNSE, o de simple hiperexcitabilidad del seno carotídeo, frecuente en vagotónicos y personas de edad avanzada.

b) Prueba de esfuerzo, que sirve de orientación, pues en presencia de bradicardia persistente la frecuencia cardíaca aumentará menos de lo esperado para un esfuerzo determinado.

c) Administración parenteral de isoproterenol y, especialmente, atropina, pues si existe SNSE estas drogas modificarán la frecuencia sinusal en grado mucho menor que el habitual; la administración de 1 mg de atropina endovenosa no aumentará la frecuencia cardíaca por encima de 90 por minuto.

d) Ante la sola posibilidad de SNSE debe solicitarse el registro continuo del ECG durante 24 horas (Holter),<sup>109, 110</sup> que puede registrar las variaciones de la frecuencia cardíaca, la apa-

rición de una pequeña pausa por bloqueo sinoauricular 2:1 que puede permitir el diagnóstico de retardo permanente de la conducción sinoauricular (Fig. 1), el registro de las crisis de las diversas taquiarritmias supraventriculares, así como la pausa prolongada que sigue a la terminación de las mismas, muchas veces coincidiendo con síntomas, así como las pausas sinusales muy prolongadas por bloqueo sinoauricular completo o gran depresión del automatismo sinusal, o por ambos mecanismos, con o sin crisis sincopal y Stokes Adams. En 3.259 registros Holter consecutivos en 84 casos (2,6%) se registraron pausas sinusales de 2 a 15 segundos, en 8 casos inducidas por drogas, observando que no hay relación entre la duración de las pausas y los síntomas.<sup>111</sup> Se ha expresado la opinión de que en la mayoría de los casos es suficiente para el diagnóstico la historia clínica, el ECG y el Holter.<sup>112</sup>

e) Considerando la frecuencia de los trastornos de la conducción auriculoventricular en el SNSE éstos deben ser investigados, si es necesario con registro del electrograma del haz de His (intervalo A-H) y provocando el bloqueo auriculoventricular por sobreestimulación auricular con una frecuencia inferior a 130 por minuto.

f) Pruebas farmacológicas que podrían ser útiles en el diagnóstico del bloqueo sinoauricular de grado I. Las pruebas provocadoras que sugerimos no han sido mencionadas en la literatura pero se basan en estudios realizados sobre el efecto de la digital<sup>31, 116</sup> y de la quinidina<sup>69, 121</sup> en la conducción sinoauricular.

Bond y colaboradores<sup>31</sup> estudiaron el efecto de la digital sobre el TCSA determinado por DAPP en normales, observando un aumento de 52,8 mseg, correlacionado con un aumento del intervalo A-H en el electrograma hisiano. Reiffel y colaboradores<sup>116</sup> han sugerido que antes de indicar tratamiento digitálico crónico en un paciente con DNS debería estudiarse el efecto de la digitalización aguda sobre el TCSA y el TRS, pues si ellos resultaran francamente prolongados sería conveniente implantar un marcapaso antes de iniciar el tratamiento.

Ya en 1935 Rubino<sup>69</sup> provocó experimentalmente el bloqueo sinoauricular intoxicando el



corazón con quinidina. Por otra parte, Calon y colaboradores<sup>121</sup> observaron que la quinidina tiene muy escasa acción sobre la conducción sinoauricular en normales, pero el efecto es muy acentuado si hay DNS, aumentando el TRS en un 50% a 100% y provocando pausas mayores de 3 segundos en el 71% de los casos (administran en 24 horas 4 dosis de 430 mg).

El objetivo de las pruebas que sugerimos es acentuar el grado de bloqueo sinoauricular grado I, inaparente clínicamente, logrando el bloqueo completo ocasional de un estímulo sinusal, lo que facilita el diagnóstico (Fig. 1). Ello puede ser logrado por las maniobras habituales de excitación vagal (Valsalva, compresión del seno carotídeo), pero el retardo y aceleración progresiva del ritmo sinusal dificultan la interpretación; la inyección endovenosa de lanatósido C puede ser eficaz sin el señalado inconveniente (0,4 mg, que puede repetirse si es necesario a las cuatro horas). Podrá argumentarse que todo ha sido provocado solamente por efecto digitalico, pero si así fuese, si la digital por sí sola fuese capaz de provocar bloqueo sinoauricular grado II, sin existencia previa de retardo de la conducción sinoauricular o por lo menos de un terreno propicio para su aparición, el bloqueo sinoauricular se observaría con mucha mayor frecuencia considerando la multitud de pacientes digitalizados en todo el mundo. Si la prueba con digital no fuera ilustrativa, puede repetirse con quinidina en una dosis menor que la usada por Reiffel y colaboradores, pues ésta puede ser peligrosa; sugerimos una dosis inicial de 200 mg, seguida de otra de 400 mg después de una hora y si fuera necesario, con control electrocardiográfico, otra de 400 mg a las dos horas de la segunda. Esta prueba tiene la ventaja de que la quinidina prácticamente no actúa sobre la conducción sinoauricular si no existe disfunción del NS.

Estas pruebas no tienen por objeto medir el TCSA, pues éste aumenta por efecto de las drogas, sino simplemente determinar que existe un factor predisponente, ya sea un retardo de la conducción sinoauricular o un terreno que facilita su producción; la diferencia entre una y otra posibilidad tiene escasa significación clínica.

g) Si después de cumplir los exámenes antes

mencionados persistieran dudas estaría indicado recurrir a un método invasivo, ya sea DAPP o SEA, o mejor a ambos, pues parecería que ellos se complementan. El registro directo del EGS ofrece ventajas pero no puede considerarse aún un método de rutina en el estudio de estos enfermos.

#### ACCION DE DROGAS EN EL SNSE

Antes de estudiar un enfermo con diagnóstico presuntivo de SNSE se debe suprimir toda medicación para evitar una posible agravación del cuadro clínico por iatrogenia.

Un problema frecuentemente planteado es la posibilidad de digitalizar a los pacientes con SNSE. En 1978 Vera y colaboradores<sup>114</sup> estudian en 14 casos el efecto de la digitalización completa en 24 horas y llegan a la conclusión de que la digoxina no ejerce efecto adverso sobre la función del NS y que puede ser usada sin riesgo en estos enfermos. Sin embargo, Margolis y colaboradores<sup>115</sup> habían relatado en 1975 un caso que presentaba sólo una moderada bradicardia sin respuesta adecuada a la atropina, siendo normales el TCSA y el TRS, en el cual se administraron cuatro dosis de digoxina endovenosa en 24 horas, totalizando 1.025 mg, lo cual provocó un acentuado aumento del TRS y, al cesar la SEA, pausas de hasta 6 segundos; estos autores concluyen que la digital debía ser usada con mucha cautela en estos enfermos. Reiffel y colaboradores (1979)<sup>116</sup> manifiestan que si el TCSA y el TRS son normales el paciente podría ser medicado, pero que convendría repetir el estudio después de la digitalización aguda, pues si estos parámetros aumentan francamente debe indicarse implantación de marcapaso antes de la digitalización, criterio éste que debe también aplicarse si el TCSA y el TRS estaban inicialmente francamente prolongados. Además, ya Bond y colaboradores, en 1973,<sup>31</sup> habían demostrado que la digital prolonga francamente la conducción sinoauricular en pacientes normales. En síntesis, los pacientes con SNSE pueden ser digitalizados, pero extremando las medidas de precaución.



El propranolol puede provocar marcada bradicardia en los pacientes con SNSE sin efecto significativo en el TRS y con moderado aumento del TCSA, pudiendo ser usado en estos pacientes, pero bajo estricto control.<sup>116</sup>

Las crisis de taquiarritmia supraventricular pueden inducir al empleo de drogas antiarrítmicas. Según Brown y colaboradores<sup>118</sup> la amiodarona tendría un efecto beneficioso en el síndrome bradicardia-taquicardia, mientras que Touboul y colaboradores<sup>119</sup> manifiestan que esta droga agrava el SNSE; es posible que esta diferencia de opiniones se deba a que sea distinto en ambas series el mecanismo de la DNS, o bien a diferencia en las dosis empleadas y en el grado de acumulación de la droga. Respecto de la quinidina se ha expresado que es potencialmente peligrosa por haberse observado en un caso un paro sinusal prolongado después de administrar dosis moderadas,<sup>120</sup> y por otra parte en 2 de 4 casos del síndrome bradicardia-taquicardia se comprobó la indebida sensibilidad a la droga. El efecto de la quinidina sobre la función del NS fue bien estudiado por Calon y colaboradores<sup>121</sup> en 5 casos normales, 9 con fibrilación auricular paroxística y 3 con SNSE, observando: a) en los normales el nivel de quinidina plasmática fue 3,3 mg/L y el aumento del TRS fue sólo el 4% del previo; b) en los casos de fibrilación auricular paroxística la quinidina plasmática fue 2,4 mg/L y el aumento del TRS 59%, 3 de los 9 casos presentaron paros sinusales mayores de 3 segundos y en otro el paro sinusal requirió marcapaso durante 24 horas; c) en los 3 casos con SNSE la quinidina plasmática fue 4,6 mg/L y el TRS, ya inicialmente muy prolongado, aumentó un 105%, todos los pacientes fueron sintomáticos por pausas sinusales mayores de 5 segundos al cesar la SEA; los autores concluyen que la quinidina no tiene efecto en la función del NS normal, que puede desenmascarar la DNS en la fibrilación auricular paroxística y que exagera considerablemente la DNS en el SNSE, por lo cual debiera ser usada con extrema precaución cuando se sospeche ese diagnóstico.

La lidocaína deprime la conducción sinoauricular sólo en los pacientes con DNS,<sup>122</sup> puede provocar paros sinusales severos si se adminis-

tra por vía endovenosa en pacientes tratados con quinidina<sup>123</sup> y aun por vía subcutánea en pacientes tratados con amiodarona.<sup>124</sup>

Es posible que muchas otras drogas puedan agravar o provocar la DNS; en un caso el bloqueo sinoauricular fue causado por la estreptomicina<sup>126</sup> y en otro publicado por Fongi y Burucua<sup>127</sup> la misma droga llegó a provocar crisis de Stokes Adams por bloqueo sinoauricular.

### TRATAMIENTO DEL SNSE

El tratamiento del SNSE debe comenzar por suprimir las drogas que pueden provocar iatrogenia y se reduce muchas veces a actuar sobre el sistema neurovegetativo tratando de disminuir el tono vagal.

Pero lo más importante es resolver cuándo se debe implantar un marcapaso y cuál es el tipo de marcapaso adecuado.

Ya en 1973 Kaplan y colaboradores<sup>105</sup> manifiestan que el síndrome bradicardia-taquicardia requiere primero la implantación de marcapaso y luego administrar digital o propranolol, o ambas drogas. En 1981 Vera y Mason<sup>112</sup> manifiestan que los pacientes con DNS sintomáticos requieren marcapaso. En 1983 Mazuz y Friedman<sup>111</sup> comparan la evolución de los enfermos con y sin implantación de marcapaso, concluyendo que las pausas sinusales prolongadas que no provocan síntomas no requieren marcapaso. Pero muchas veces la decisión de implantar un marcapaso permanente es forzada por la necesidad de administrar una droga que implica un serio riesgo de agravación de la DNS. Lo real es que así como se ha limitado progresivamente la indicación de marcapaso implantado en el bloqueo auriculoventricular, se ha ampliado en el SNSE a medida que se ha progresado en su conocimiento y posibilitado su diagnóstico.<sup>125</sup>

En cuanto al modelo de marcapaso, puede ser útil el común marcapaso a demanda con sensado y estimulación ventricular, pero si el sistema de conducción auriculoventricular está indemne debe preferirse el con sensado y estimulación auricular; si el sistema de conducción auriculoventricular no ofrece garantías debe recurrirse al

marcapaso con estimulación en aurícula y ventrículo, con sensado ventricular, que respeta la secuencia fisiológica de la sístole de ambas cavidades con mejor rendimiento cardíaco.<sup>113</sup> Quizás en el futuro se emplee el marcapaso "completamente automático" con estimulación y sensado en aurícula y ventrículo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mackenzie J: The cause of heart irregularity in influenza. *Brit Med J* 2: 1411, 1902.
2. Joachin G: Vier Falle von Störung des Reizleitung in Herzmuskel. *Deutsch Arch Klin Med* 85: 373, 1905.
3. Wenckebach KF: Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Hertztaetigkeit. *Arch Anat Physiol*, p 297, 1906.
4. Greenwood RJ, Finkelstein D: Sinoatrial heart block. Ch C Thomas, 1964.
5. Almeida TP de: Bloqueo sinoauricular. *Rev Argent Cardiol* 9: 111, 1942.
6. Short DS: The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Brit Heart J* 16: 208, 1954.
7. Birchfield RI, Menefee EE, Bryant GDN: Disease of the sinoatrial node associated with bradycardia, asystole, syncope and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 16: 20, 1957.
8. Ferrer MI: The sick sinus syndrome in atrial disease. *J Amer Med Ass* 206: 645, 1968.
9. Ferrer MI: The sick sinus syndrome. *Circulation* 47: 635, 1973.
10. Wenckebach KF: Ueber die Dauer der compensatorischen Pause nach Reizung der Vorkammer des Säugethierherzens. *Arch Anat Physiol*, p 57, 1903.
11. Langendorf R, Lesser ME, Plotkin P, Levin BD: Atrial parasystole with interpolation: observations on prolonged sinoatrial conduction. *Am Heart J* 63: 649, 1962.
12. Fleischmann P: Interpolation of atrial premature beats of intra-atrial origin due to concealed A-S conduction. Report of a case of A-V nodal parasystole and of a case of premature impulses emerging from a pre-excitation by-pass. *Am Heart J* 66: 309, 1963.
13. Saroff AL, Strauss HC, Bigger JT et al: Evaluation of sinus node function in patients with sinus bradycardia. *Circulation* 44 (Suppl II): 97, 1971.
14. Strauss HC, Bigger JT: Electrophysiological properties of the rabbit sinoatrial perinodal fibers. *Circ Res* 31: 490, 1972.
15. Strauss HC, Saroff AL, Bigger JT, Giardina EG: Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man. Presentation of data and critical review of the literature. *Circulation* 47: 86, 1973.
16. Bigger JT: A simple, rapid method for the diagnosis of first-degree sinoatrial block in man. *Am Heart J* 87: 731, 1974.
17. Reiffel JA, Bigger JT, Konstam MA: The relationship between sinoatrial conduction time and sinus cycle length during spontaneous sinus arrhythmia in adults. *Circulation* 50: 924, 1974.
18. Goldreyer BN, Damato AN: Sinoatrial-node entrance block. *Circulation* 44: 789, 1971.
19. Fleischman P: Sinoatrial node entrance block. *Circulation* 47: 210, 1973.
20. Sano T, Yamagishi S: Spread of excitation from the sinus node. *Circ Res* 16: 423, 1965.
21. Steinbeck G, Allesie MA, Bonke FIM, Lammers WJEP: Sinus node response to premature atrial stimulation in the rabbit studied with multiple microelectrode impalements. *Circ Res* 43: 695, 1978.
22. Bonke FIM, Bouman LN, van Rijn HE: Changes of cardiac rhythm in rabbit after an atrial premature beat. *Circ Res* 24: 533, 1969.
23. Klein HO, Singer DH, Hoffman BF: Effect of atrial premature systoles on sinus rhythm in the rabbit. *Circ Res* 32: 480, 1973.
24. Yamaguchi I, Mandel WJ: Sinoatrial conduction: the effects produced by a change in site of stimulation. *Am J Cardiol* 41: 374, 1978.
25. Breithardt G, Seipel L: The effect of premature atrial depolarization on sinus node automaticity in man. *Circulation* 53: 920, 1976.
26. Miller HC, Strauss HC: Measurement of sinoatrial conduction time by premature atrial stimulation in the rabbit. *Circ Res* 35: 935, 1974.
27. Reiffel JA: Principles and applications of electrophysiological testing of sinus node function. *Cardiovasc Med* 4: 97, 1979.
28. Dhingra R, Wyndham C, Amat-Y-Leon F, Wyndham C, Denes P, Rosen KM: Sinus nodal responses to atrial extrastimuli in patients without apparent sinus node disease. *Am J Cardiol* 36: 445, 1975.
29. Kugler JD, Gillette PC, Mullins CE, Mc Namara DG: Sinoatrial conduction in children: an index of sinoatrial node function. *Circulation* 59: 1266, 1979.
30. Dhingra RC, Amat-Y-Leon F, Wyndham C, Deedwania PC, Wu D, Denes P, Rosen KM: Clinical significance of prolonged sinoatrial conduction time. *Circulation* 55: 8, 1977.
31. Bond RC, Engel TR, Schaal SF: The effect of digitalis on sinoatrial conduction in man. *Circulation* 48: 147, 1973.
32. Jordan J, Yamaguchi I, Mandel WJ: Characteristics of sinoatrial conduction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 55: 569, 1977.
33. Mandel WJ, Laks MM, Obayashi K: Sinus node function evaluation in patients with and without sinus node diseases. *Arch Int Med* 135: 388, 1975.
34. Engel R, Bond RC, Schaal SF: First-degree sinoatrial heart block: sinoatrial block in the sick-sinus syndrome. *Am Heart J* 303: 91, 1976.
35. Meisner MH, Rich JM, Fontana ME, Wooley CF: Sinoatrial recovery time in man. *Circulation* 41-42 (Suppl III): 183, 1970.
36. Mandel W, Hayakawa H, Danzig R, Marcus HS: Evaluation of sinoatrial node function in man by overdrive suppression. *Circulation* 44: 59, 1971.
37. Lee CH, Cohen LS, Cannon DS: Limitations of sinoatrial recovery time in assessing sinus node dysfunction. *Circulation* 52 (Suppl II): 12, 1975.
38. Steinbeck G, Haberl R, Luderlitz B: Effects of atrial pacing on atrio-sinus conduction and overdrive suppression in isolated rabbit sinus node. *Circ Res* 46: 859, 1980.
39. Kulbertus HE, de Leval-Rutten F, Mary L: Sinus node recovery time in the elderly. *Brit Heart J* 37: 420, 1975.
40. Reiffel JA, Bigger JT, Cramer M, Reid DS: Paced cycle lengths of maximal corrected recovery times. *Circulation*



- 56: (III): 198, 1977.
41. Reiffel JA, Gang E, Bigger T, Livelli F, Rolnitzky L, Cramer M: Sinus node recovery time related to paced cycle length in normals and patients with sinoatrial dysfunction. *Am Heart J* 104: 746, 1982.
  42. Gang ES, Reiffel JA, Livelli FD, Bigger JT: Sinus node recovery times following the spontaneous termination of supraventricular tachycardia and following atrial overdrive pacing: a comparison. *Am Heart J* 105: 210, 1983.
  43. Browne KF, Klein G, Zipes DP, Chilson DA, Prystowsky EN: Factors influencing specificity of sinus node recovery time in man. *Circulation* 68 (Suppl III): 354, 1983.
  44. Ríos JC, Bashour T, Cheng T, Motomiya T: Atrial pacing in sick sinus syndrome. *Circulation* 46 (Suppl II): 211, 1972.
  45. Gupta PK, Lichstein E, Chadda KD, Badui E: Appraisal of sinus nodal recovery time in patients with sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 34: 265, 1974.
  46. Jordan JL, Yamaguchi I, Mandel WJ: Studies on the mechanism of sinus node dysfunction in the sick sinus syndrome. *Circulation* 57: 217, 1978.
  47. Dighton DH: Sinoatrial block: autonomic influences and clinical assessment. *Brit Heart J* 37: 321, 1975.
  48. Chadda KD, Banka VS, Bondenheimer MM, Helfant RH: Corrected sinus node recovery time. Experimental physiology and pathologic determinants. *Circulation* 51: 797, 1975.
  49. Beneditt DC, Strauss HC, Scheinman MM, Behar VS, Wallace AG: Analysis of secondary pauses following termination of rapid atrial pacing in man. *Circulation* 54: 436, 1976.
  50. Kerin NZ, Louridas G, Edelstein J, Levy MN: Interaction among the critical factors affecting sinus node function: the quantitative effects of the duration and frequency of atrial pacing and of vagal and sympathetic stimulation upon overdrive suppression of the sinus node. *Am Heart J* 105: 215, 1983.
  51. Crook B, Kitson D, Mc Comish M, Jewitz D: Indirect measurement of sinoatrial conduction time in patients with sinoatrial disease and in controls. *Brit Heart J* 39: 771, 1977.
  52. Breithardt G, Seipel L, Loogen F: Sinus node recovery time and calculated sinoatrial conduction time in normal subjects and patients with sinus node dysfunction. *Circulation* 56: 43, 1977.
  53. Breithardt G, Seipel L: Comparative study of two methods of estimating sinoatrial conduction time in man. *Am J Cardiol* 42: 965, 1978.
  54. Steinbeck G, Luderitz B: Comparative study of sinoatrial conduction time and sinus node recovery time. *Brit Heart J* 37: 956, 1975.
  55. Narula OS, Samet P, Javier RP: Significance of the sinus node recovery time. *Circulation* 45: 140, 1972.
  56. Narula O, Vásquez M, Shanta N, Linhart J: A new technique for measurement of sinoatrial conduction time (SACT). *Circulation* 56 (Suppl II): 199, 1977.
  57. Narula OS, Shanta N, Vásquez M, Towne WD, Linhart JW: A new method for measurement of sinoatrial conduction time. *Circulation* 58: 706, 1978.
  58. Scheinman MM, Kunkel FW, Peters RW, Scheinfeld PL, Abbot JA: Sinoatrial function and atrial refractoriness in patients with the sick sinus syndrome. *Circulation* 48: 215, 1973.
  59. Ticzon AR, Strauss HC, Gallagher JJ, Wallace AG: Sinus node function in the intact dog heart evaluated by premature atrial stimulation and atrial pacing. *Am J Cardiol* 35: 492, 1975.
  60. Strauss HC, Bigger JT, Saroff AL, Giardina EG: Electrophysiological evaluation of sinus node function in patients with node dysfunction. *Circulation* 53: 763, 1976.
  61. Heddle WF, Helfgott A, Blood RJ, Tonkin AM: Comparison of effects of single premature beats and atrial pacing on sinus node function. *Circulation* 68 (Suppl III): 353, 1983.
  62. Reiffel JA, Bigger JT, Cramer M, Reid DS: Ability of Holter electrocardiographic recording and atrial stimulation to detect sinus nodal dysfunction in symptomatic and asymptomatic patients with sinus bradycardia. *Am J Cardiol* 40: 189, 1977.
  63. Scheinman M, Evans T, Abbot JA, Peters R, Wallace AG, Strauss HC: Electrophysiological testing of patients with sinoatrial block and sinus pauses. *Circulation* 54 (Suppl II): 231, 1976.
  64. Eyster J, Meek W: Interpretation of the normal ECG. A critical and experimental study. *Arch Int Med* 11: 204, 1913.
  65. Wedd A, Stroud W: The spread of the excitation wave related to the standard electrocardiogram in the dog's heart. *Am Heart J* 9: 15, 1921-1922.
  66. Rijlant R: La conduction dans le coeur du mammifere. *Arch Internat Physiol* 33: 325, 1931.
  67. Rijlant R: Mécanisme de l'envahissement de l'oreillette droite du coeur de mammifere par la contraction. *Compt Rend Soc Biol* 121: 1361, 1936.
  68. Rijlant R: Courants d'action du coeur humain enregistrés à l'oscillographe cathodique. *Gaz Med France* 4: 15, 1934.
  69. Rubino A: Dimostrazione sperimentale di blocco di emergenza per arresto dello stimolo all'uscita del nodo del seno. *Cuore e Circ* 19: 701, 1935.
  70. Brown WH: A study of the esophageal lead in clinical electrocardiography. Part I. *Am Heart J* 12: 4, 1936.
  71. Bozler E: The initiation of impulses in cardiac muscle. *Am J Physiol* 138: 273, 1943.
  72. Hecht HH: Potential variations of the right auricular and ventricular cavities in man. *Am Heart J* 32: 39, 1946.
  73. Battro A, Bidoggia H: Endocardiac electrocardiogram obtained by heart catheterization in the man. *Am Heart J* 33: 604, 1947.
  74. Van der Koll MW, Durrer RD, Van Dam RTH, Van der Tweel H: Electrical activity in sinus node and atrioventricular node. *Am Heart J* 51: 684, 1956.
  75. Cramer M, Siegal M, Bigger JT, Hoffman BF: Characteristic of extracellular potentials recorded from the sinoatrial pacemaker of the rabbit. *Circ Res* 41: 292, 1977.
  76. Woods WT, Urthaler F, James TN: Spontaneous action potentials of cells in the canine sinus node. *Circ Res* 39: 76, 1976.
  77. Cramer M, Harriman RJ, Boxer R, Hoffman BF: Electrograms from the canine sinoatrial pacemaker recorded in vitro and in situ. *Am J Cardiol* 42: 939, 1978.
  78. Cramer M, Harriman RJ, Boxer RA, Krongrad E, Hoffman BF: Catheter recordings of sinoatrial node potentials in the in situ canine heart. *Am J Cardiol* 41: 374, 1978.
  79. Théry C, Lekieffre J, Lemaire P, Asseman P, Dupuis B, Warembourg H: L'activité électrique de la région de noeud sinusal. Etude expérimentale. *Arch Mal Coeur* 69: 661, 1976.
  80. Castillo-Fenoy A, Valere PE, Guérot C, Tricot R: Enregistrement de l'activité de la région sinusale au cours d'un bloc sino-auriculaire expérimental chez le chien. Arguments en



- faveur de son origine sinusale. *Arch Mal Coeur* 70: 273, 1977.
81. Steinbeck G, Haber R, Luderitz B: Effects of atrial pacing rate on atriosinus conduction and sinus node recovery time. *Circulation* 58 (Suppl II): 106, 1978.
  82. Kerr CR, Strauss HC: Effect of atrial pacing on atriosinus conduction. *Circulation* 62 (Suppl III): 174, 1980.
  83. Chan F, Gliklich J, Hoffman B: The sinus node electrogram during atrial overdrive. *Circulation* 62 (Suppl III): 174, 1980.
  84. Grant AO, Kirkorian G, Benditt DG, Strauss HC: The estimation of sinoatrial conduction time in rabbit heart by the constant atrial pacing technique. *Circulation* 60: 597, 1979.
  85. Harrian RJ, Krongrad E, Boxer RR, Cramer M, Bowman FO, Malm JR, Hoffman BF: A method for recording of extracellular sinoatrial electrograms during cardiac surgery in man. *Am J Cardiol* 41: 375, 1978.
  86. Harriman RJ, Krongrad E, Boxer R, Bowman FO, Malm JR, Hoffman BF: Methods for recording electrograms of the sinoatrial node during cardiac surgery in man. *Circulation* 61: 1024, 1980.
  87. Castillo-Fenoy A, Thébaut J, Achard F: Identification du potentiel sinusale par électrocardiographie endocavitaire chez l'homme. Critères d'identification, résultats préliminaires. *Arch Mal Coeur* 72: 948, 1979.
  88. Krongrad E, Harriman RJ, Boxer RA, Weiss MB, Steeg CN, Hoffman BF: A method for recording of sinus node and ectopic atrial pacemaker electrograms during cardiac catheterization in humans. *Circulation* 58 (Suppl II): 146, 1978.
  89. Harriman RF, Krongrad E, Boxer RA, Weiss HB, Steeg CN, Hoffman BF: Method for recording electrical activity of the sinoatrial node and autonomic atrial foci during cardiac catheterization in human subjects. *Am J Cardiol* 45: 775, 1980.
  90. Reiffel JA, Gang E, Livelli F, Gliklich J, Bigger JT: Clinical and electrophysiologic characteristics of sinoatrial entrance block evaluated by direct sinus node electrography. *Am Heart J* 102: 1011, 1981.
  91. Castillo-Fenoy A, Thébaut JF, Achard F, De Langehagen: Etude du mecanisme de la pause auriculaire par l'enregistrement endocavitaire du potentiel sinusale chez l'homme. *Arch Mal Coeur* 73: 805, 1980.
  92. Reiffel JA, Gang E, Gliklich J, Weiss MB, David JC, Patton NJ, Bigger JT: The human sinus node electrogram: a transvenous catheter technique and comparison of directly measured and indirectly estimated sinoatrial conduction time in adults. *Circulation* 62: 1324, 1980.
  93. Comes J, Kang P, Sherif N: The sinus node electrogram in patients with and without sick sinus syndrome: techniques and correlation between directly measured and indirectly estimated sinoatrial conduction time. *Circulation* 66: 864, 1982.
  94. Reiffel JA, Gang E, Livelli F, Gliklich J, Bigger JT: Indirectly estimated sinoatrial conduction time by the atrial premature stimulus technique: patterns of error and the degree of associated inaccuracy as assessed by direct sinus node electrography. *Am Heart J* 106: 459, 1983.
  95. Rakovec P, Jakopin J, Rode P, Kenda MF, Horva JM: Clinical comparison of indirectly and directly determined sinoatrial conduction time. *Am Heart J* 102: 292, 1981.
  96. Asseman P, Berzin B, Desry D, Vilarem D, Durand P, Delmotte C, Sarkis EH, Lekieffre J, Thery C: Persistent sinus nodal electrograms during abnormally prolonged postpacing atrial pauses in sick sinus syndrome in humans: sinoatrial block vs overdrive suppression. *Circulation* 68: 33, 1983.
  97. Scherf D: The mechanism of sinoatrial block. *Am J Cardiol* 23: 769, 1969.
  98. Resnik WH: The nature of so called sinoauricular block. *Arch Int Med* 36: 788, 1925.
  99. Rubenstein JJ, Schulmann C, Yurchak P, de Sanctis R: Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 46: 5, 1972.
  100. Gurtner HP, Lenzinger H, Dolder M: Klinik des Sinusknoten-Syndroms. *Herz Kreisl* 8: 485, 1976.
  101. Laslett EE: Syncopal attacks, associated with prolonged arrest of the whole heart. *Quart J Med* 2: 347, 1908.
  102. Cowan J: Some disturbances in the rhythm of the heart. *Brit Heart J* 1: 3, 1939.
  103. Froment R, Gonin A, Viallier J: Block sinoauriculaire par intoxication digitalique massive. *Arch Mal Coeur* 32: 372, 1939.
  104. Padilla T, Cossio P: Bloqueo sinoauricular o aborto sinusale. *Semana Méd* 1: 769, 1930.
  105. Kaplan BM, Langendorf R, Lou M, Pick A: Tachycardia-bradycardia syndrome (so-called "sick sinus syndrome"). *Am J Cardiol* 31: 497, 1973.
  106. Rosen KM, Loeb HS, Sinno MZ, Rahimtoola SH, Gunnar RM: Cardiac conduction in patients with symptomatic sinus node disease. *Circulation* 43: 836, 1971.
  107. Chokshi DS, Mascarenhas E, Samet P, Center S: Treatment of sinoatrial rhythm disturbances with permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 32: 215, 1973.
  108. Rokseth R, Hatle L: Prospective study on the occurrence and management of chronic sinoatrial disease, with follow-up. *Brit Heart J* 36: 582, 1974.
  109. Muller OF, Finkelstein D: Adams-Stokes syndrome due to sinoatrial block. *Am J Cardiol* 17: 433, 1966.
  110. Mandel WJ, Hayakawa H, Hirokazu A, Allen HN, Danzig R, Kermaier AI: Assessment of sinus node function in patients with the sick sinus syndrome. *Circulation* 46: 761, 1972.
  111. Mazuz M, Friedman HS: Significance of prolonged electrocardiographic pauses in sinoatrial disease: sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 52: 485, 1983.
  112. Vera Z, Mason DT: Detection of sinus node dysfunction: consideration of clinical application of testing methods. *Am Heart J* 102: 308, 1981.
  113. Stone JM, Bhakta RD, Lutgen J: Dual chamber sequential pacing management of sinus node dysfunction: advantages over single-chamber pacing. *Am Heart J* 104: 1319, 1982.
  114. Vera Z, Miller RR, Mc Nillin D, Mason DT: Effects of digitalis on sinus nodal in patients with sick sinus syndrome. *Am J Cardiol* 41: 318, 1978.
  115. Margolis JR, Strauss HC, Miller HC, Gilbert M, Wallace AG: Digitalis and the sick sinus syndrome: clinical and electrophysiologic documentation of a severe toxic effect on sinus node function. *Circulation* 52: 162, 1975.
  116. Reiffel JA, Bigger JT, Cramer M: Effects of digoxin on sinus nodal function before and after vagal blockade in patients with sinus nodal dysfunction. A clue to the mechanism of action of digitalis on the sinus node. *Am J Cardiol* 43: 983, 1979.
  117. Strauss HC, Gilbert M, Svenson RH, Miller HC, Wallace AG: Electrophysiologic effects of propranolol on sinus node function in patients with sinus node dysfunction. *Circulation* 54: 452, 1976.
  118. Brown AK, Primhak RA, Newton P: Use of amiodarone in bradycardia-tachycardia syndrome. *Brit Heart J* 40: 1149, 1978.

119. Touboul P, Atallah G, Gressard A, Kirkorian G: Effects of amiodarone on sinus node in man. *Brit Med J* 42: 573, 1979.
120. Linenthal AJ, Winer BM, Klayman MI: Sinoauricular nodal depression and atrioventricular nodal rhythm due to quinidine. *Am Heart J* 46: 443, 1953.
121. Calon AH, Ticzon AR, Akhtar M, Reddy CP, Leeds C, Damato AN: Quinidine in sinus node dysfunction. *Circulation* 54 (Suppl II): 231, 1976.
122. Dhingra RC, Deedwania PC, Cummings JM, Amat LF, Wu D, Denes P, Rosen KM: Electrophysiologic effects of lidocaine on sinus node and atrium in patients with and without sinoatrial dysfunction. *Circulation* 57: 448, 1978.
123. Jeresaty RM, Kahn AH, Landry AB: Sinoatrial arrest due to lidocaine in a patient receiving quinidine. *Chest* 61: 683, 1972.
124. Keidar S, Grenadier E, Palant A: Sinoatrial arrest due to lidocaine injection in sick sinus syndrome during amiodarone administration. *Am Heart J* 104: 1385, 1982.
125. Shaw DB, Kekwick CA: Potential candidates for pacemakers. Survey of heart block and sinoatrial disorder (sick sinus syndrome). *Brit Heart J* 40: 99, 1978.
126. Maria G di: Blocco senoatriale parziale, transitorio in soggetto in trattamento streptomycinico. *Atti Soc Ital Cardiol* 12: 61, 1951.
127. Fongi EG, Burucua JE: Bloqueo sinoauricular con síndrome de Morgagni-Stokes-Adams provocado por la estreptomycinina. *Prensa Méd Argent* 39: 1507, 1952.