

## Acción del clorhidrato de amiodarona sobre el sistema de conducción auriculoventricular en perros<sup>1</sup>

ADOLFO J. GAMBARTE\*  
AMIRA Z. PONCE ZUMINO\*\*  
TEOBALDO A. SALDEÑA\*\*\*  
JULIO C. SILVA\*\*\*\*

Cátedra de Fisiología,  
Facultad de Ciencias Médicas,  
Universidad Nacional de Cuyo,  
Mendoza, Argentina.

1. Realizado con subsidios del Consejo Nacional de Investigaciones de la Universidad Nacional de Cuyo (CIUNC) y del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

\* Becario CIUNC.

\*\* Prof. adjunta, Cátedra de Fisiología y Miembro Carrera Investigador CONICET.

\*\*\* Prof. adjunto, Cátedra de Fisiología.

\*\*\*\* Jefe Trabajos Prácticos, Cátedra de Fisiología.

*Se investigó la acción del clorhidrato de amiodarona sobre el sistema de conducción auriculoventricular en perros, mediante EHH y técnica de extraestímulo. Para ello se utilizaron 20 perros, en los que previa anestesia con embutal (30 mg/kg EV) se determinaron los valores controles de A-A, A-H, H-V, TRS, TRSC, PREA, PRFA, PRENAV, PRFNAV, PRFSHP, PRESECAV, y Pr.Ao. Luego se administró una dosis de 10 mg/kg de peso de amiodarona por vía EV, obteniéndose los siguientes resultados: 1) La longitud del ciclo A-A, el TRS y TRSC aumentaron significativamente ( $p < 0,001$ ). 2) El PREA y PRFA tuvo un incremento  $\bar{x} 37 \pm 5$  ms ( $p < 0,001$ ) y  $40 \pm 6$  ms ( $p < 0,001$ ), respectivamente. 3) El tiempo de conducción del NAV (A-H) y el PRFNAV se incrementaron en forma significativa ( $p < 0,001$ ). 4) En sólo un caso, en condiciones basales, se pudo determinar el PRENAV. Luego de la amiodarona, esto se logró en 17 casos y tuvo un valor  $\bar{x} 233 \pm 11$  ms. 5) En condiciones control el PREA determinó en 19 casos el PRESECAV. Luego de la amiodarona el PRESECAV fue determinado en 17 casos por el PRENAV. 6) El tiempo de conducción del sistema His-Purkinje (H-V) no varió significativamente:  $0,75 \pm 0,5$  ms ( $p < 0,2$ ). No se pudo determinar el PRFSHP por alcanzarse antes el PRFNAV. 7) La presión arterial disminuyó en los 19 casos ( $p < 0,001$ ) en que fue determinada.*

El clorhidrato de amiodarona\*, derivado benzofuránico, clorhidrato de 2-butil, 3-(4, dietilaminoetoxi, 3,5'-diiodo, benzoil) benzofurano, fue utilizado inicialmente como medicación antianginosa sobre la base de evidencias experimentales. En perros, aumenta el flujo coronario, disminuye el consumo de oxígeno y el gasto cardíaco.<sup>1-5</sup> A partir de 1969, Charlier y colaboradores demuestran las propiedades antiarrítmicas de la amiodarona en arritmias ventriculares y auriculares producidas en perros, en forma experimental.<sup>6,7</sup> Posteriormente, Singh y Vaughan-Williams, estudiando preparaciones auriculares y ventriculares aisladas de conejos crónicamente pretratados con amiodarona, 20 mg/kg/día, durante 6 semanas, registraron un aumento en la duración del potencial de acción, con leve efecto sobre la máxima velocidad de despolarización.<sup>8</sup> El potencial de reposo y la amplitud del potencial de

Dirección postal:  
Cátedra de Fisiología  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional de Cuyo  
Casilla de Correos 33,  
(5500) Mendoza, Argentina

\* Cedido gentilmente en su forma pura por los Laboratorios Roemmers.

acción no mostraron modificaciones. Estas observaciones fueron corroboradas por Olsson y colaboradores<sup>9</sup> en hombres tratados durante 4 semanas con 2-3 mg/kg/día de amiodarona. La duración de los potenciales de acción monofásicos auriculares, obtenidos mediante electrodos de succión, se prolongaron en un 30%. Rosenbaum y colaboradores demostraron la efectividad de la amiodarona en arritmias supraventriculares, asociadas o no con síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) y en arritmias ventriculares, sugiriendo que la acción de la droga se debe al aumento de la refractariedad del nódulo auriculoventricular (NAV), sistema His-Purkinje y vías anómalas.<sup>10, 11</sup>

Según Singh y Vaughan-Williams, los efectos antiarrítmicos de la amiodarona, administrada en forma aguda, se pueden atribuir a su acción simpaticolítica, y deben distinguirse de los provocados por la administración prolongada de la misma.<sup>8</sup>

Los efectos de la administración aguda de amiodarona han sido estudiados en animales de experimentación y en el hombre mediante el electrograma del haz de His.<sup>12-16</sup> El presente trabajo está dedicado al estudio de la acción de la amiodarona, suministrada en dosis única

endovenosa (EV), sobre el automatismo y dromotropismo cardíaco en perro.

#### MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 20 perros, sin distinción de sexos, entre 15-25 kg de peso. Previa anestesia con embutal EV (30 mg/kg), se introdujo por la vena femoral una sonda bipolar hacia la unión auriculoventricular derecha, para registrar el electrograma del haz de His (EHH). Por vía yugular se introdujeron dos sondas bipolares hasta la parte alta de la aurícula derecha. Una de ellas se utilizó para el comando y/o sobreestimulación y la otra para registro auricular alto.<sup>17</sup> Se determinaron los valores espontáneos de la longitud del ciclo (A-A), tiempo de conducción del nódulo auriculoventricular (A-H), tiempo de conducción del sistema His-Purkinje (H-V). Mediante sobreestimulación durante 2 minutos, con longitudes de ciclo entre 260 y 280 ms, se midió el tiempo de recuperación del nódulo sinusal (TRS). Se calculó el tiempo de recuperación sinusal corregido por frecuencia (TRSC).<sup>14</sup> Con el corazón comandado a una frecuencia levemente superior a la espontánea se aplicaron extraestímulos para medir los períodos refrac-

Tabla 1  
Efectos de una dosis EV de 10 mg/kg de amiodarona sobre el automatismo, la conducción cardíaca y la presión aórtica en perros

Variables	Basal	Amiodarona	p <
A-A	340,7 ± 12,5 (20)	542,0 ± 31,9 (20)	0,001
A-H	56,5 ± 2,2 (20)	88,8 ± 4,9 (20)	0,001
H-V	29,2 ± 1,0 (20)	30,5 ± 1,0 (20)	0,2
TRS	425,0 ± 16,2 (20)	683,0 ± 39,5 (20)	0,001
TRSC	83,5 ± 13,4 (20)	139,5 ± 15,8 (20)	0,001
PREA	135,0 ± 4,2 (20)	172,0 ± 6,9 (20)	0,001
PRFA	155,5 ± 4,1 (20)	195,5 ± 6,7 (20)	0,001
PRENAV	160,0 (1)	233,2 ± 1,0 (17)	
PRFNAV	222,6 ± 8,3 (19)	313,4 ± 12,2 (19)	0,001
Presión Mx	159,7 ± 4,1 (19)	150,1 ± 4,2 (19)	0,001
Aórtica Md	143,1 ± 3,7 (19)	133,8 ± 4,0 (19)	0,005
Mn	123,4 ± 3,5 (19)	112,9 ± 3,7 (19)	0,001

Los datos son valores promedios, en ms, con sus errores standards. Entre paréntesis, número de casos. p <: grado de significancia de las diferencias.

tarios de la aurícula, nódulo auriculoventricular y sistema His-Purkinje.<sup>18</sup> Para ello se usó un estimulador Grass SD9 modificado. Se registraron, además, la derivación electrocardiográfica bipolar II y, mediante un transductor Sanborn Modelo 267-BC, la presión aórtica (Pr.Ao.). Todas estas variables fueron determinadas antes y después de la administración del clorhidrato de amiodarona, 10 mg/kg, por vía EV, en registros obtenidos cada 2 minutos, en un Polígrafo Hewlett-Packard, Sanborn, Modelo 4568-09A.

**Definiciones**

**A<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>, V<sub>1</sub>:** Corresponde a las despolarizaciones de la aurícula, haz de His y ventrículo respectivamente, provocados por la estimulación periódica, regular, de la aurícula, E<sub>1</sub>.

**A<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, V<sub>2</sub>:** Corresponde a las despolarizaciones de la aurícula, haz de His y ventrículo respectivamente, resultantes de una estimulación auricular prematura acoplada al ritmo básico, E<sub>2</sub>.

Período refractario efectivo del sistema específico de conducción auriculoventricular (PRESECAV): es el mayor intervalo E<sub>1</sub>-E<sub>2</sub> en el cual E<sub>2</sub> no provoca una respuesta ventricular V<sub>2</sub>.

Período refractario funcional del sistema específico de conducción auriculoventricular (PRFSECAV): es el más corto intervalo V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub> en respuesta a las despolarizaciones auriculares A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>.

Período refractario efectivo de la aurícula (PREA): es el mayor intervalo E<sub>1</sub>-E<sub>2</sub> en el cual E<sub>2</sub> no causa despolarización auricular A<sub>2</sub>.

Período refractario funcional de la aurícula (PRFA): es el menor intervalo A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub> alcanzado en respuesta a los estímulos E<sub>1</sub> y E<sub>2</sub>.

Período refractario efectivo del nódulo auriculoventricular (PRENAV): es el mayor intervalo A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub> en el cual A<sub>2</sub> no provoca H<sub>2</sub>.

Período refractario funcional del nódulo auriculoventricular (PRFNAV): es el menor intervalo H<sub>1</sub>-H<sub>2</sub> en respuesta a dos impulsos auriculares sucesivos.

Período refractario efectivo del sistema

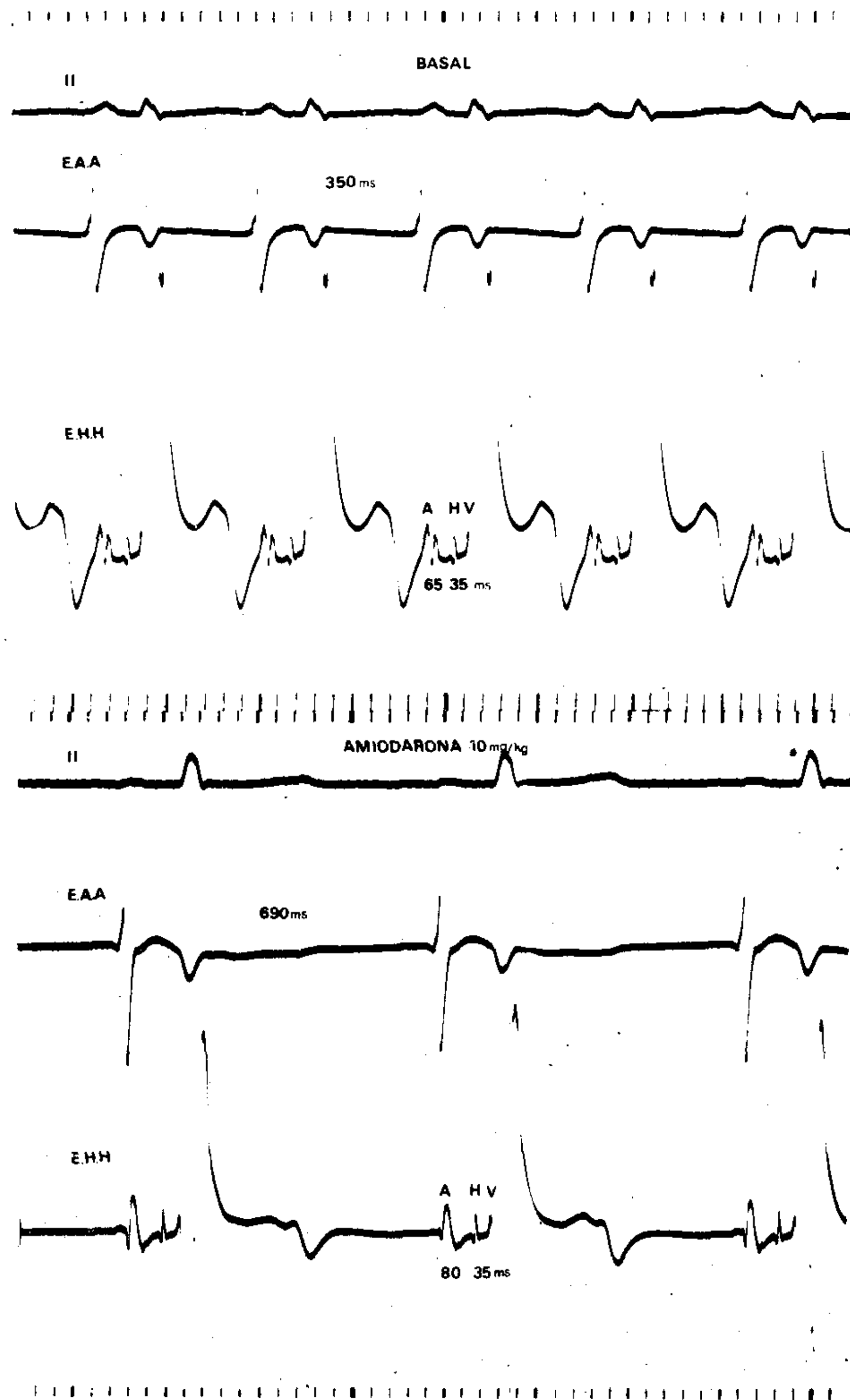


Fig. 1. Efectos de la amiodarona sobre el electrocardiograma y registros endocavitarios con frecuencia espontánea. Experimento N° 10. Basal: II, electrocardiograma derivación II. EAA: electrograma auricular alto. EHH: electrograma del haz de His. AH: tiempo, de conducción del nódulo AV. HV: tiempo de conducción del sistema His-Purkinje. Amiodarona: 10 mg/kg, los mismos trazados, 5 min después de la inyección. Calibración: entre dos líneas finas, 40 ms.

His-Purkinje (PRESHP): es el mayor intervalo H<sub>1</sub>-H<sub>2</sub> en el cual V<sub>2</sub> no aparece.

Período refractario funcional del sistema His-Purkinje (PRFSHP): es el más corto intervalo V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub> en respuesta a dos impulsos auriculares sucesivos, ambos propagados a través del haz de His.

TRS: es el intervalo entre la última deflexión auricular producida por la sobreestimulación

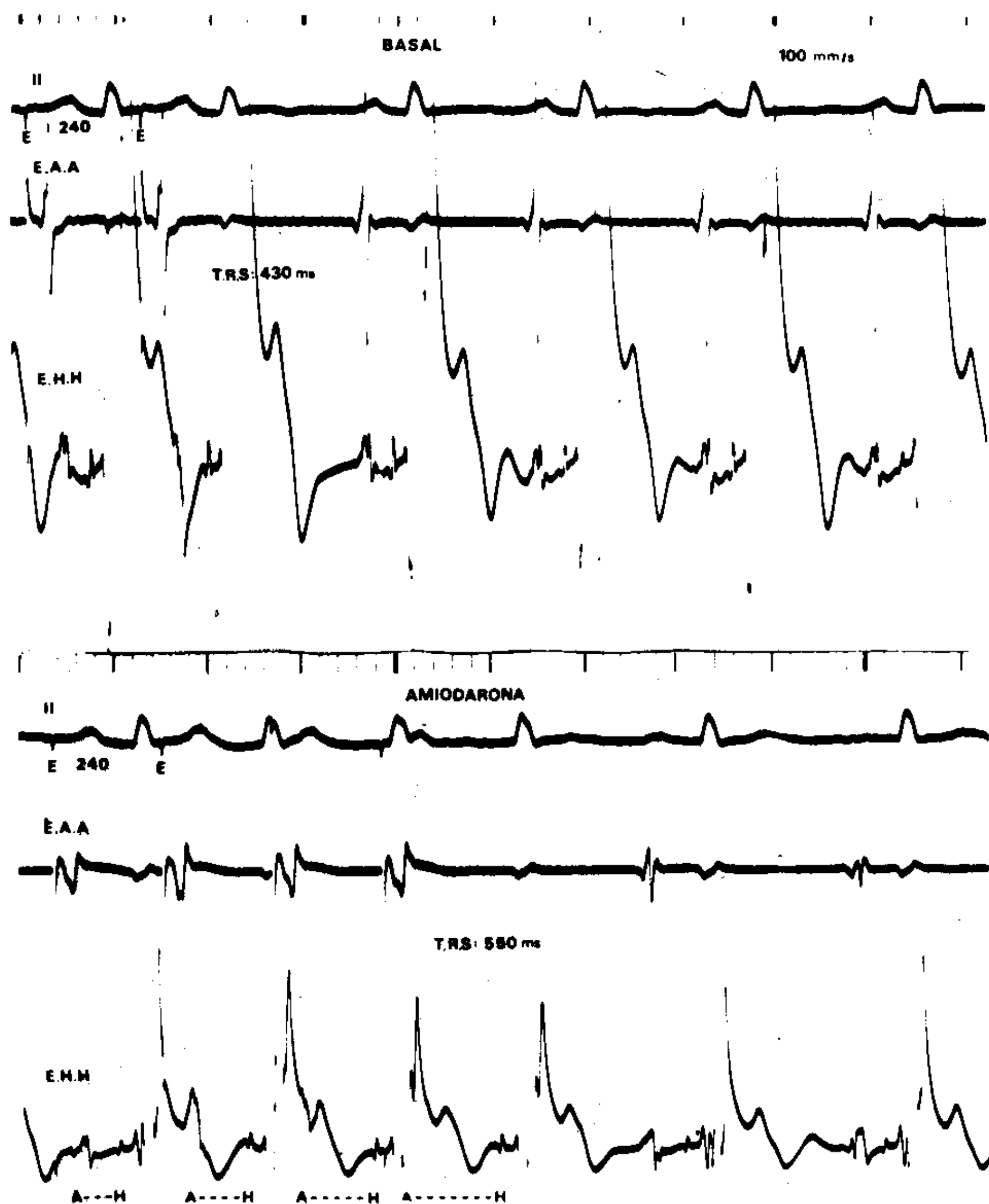


Fig. 2. Aumento del TRS por efecto de la amiodarona. Trazados igual que en Fig. 1. E: estímulo del marcapaso. TRS: tiempo de recuperación sinusal.

y la primera de origen sinusal, cuando se suspende el estímulo.

Los tiempos de recuperación, períodos refractarios y presión aórtica se determinaron antes y a los 11 minutos de la administración de la droga. En el análisis estadístico de los datos se utilizó el test de "t" pareado. Las variaciones de los parámetros estudiados son expresados como el promedio de las diferencias observadas entre los valores obtenidos antes y después de aplicar la droga  $\pm$  un error standard.

## RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los valores promedios de todas las variables medidas en condiciones basales y luego de la administración de la amiodarona. En 19 casos, por efecto de la droga, se produjo una disminución de la frecuencia cardíaca espontánea (Fig. 1). El incremento promedio en la longitud del ciclo A-A fue de

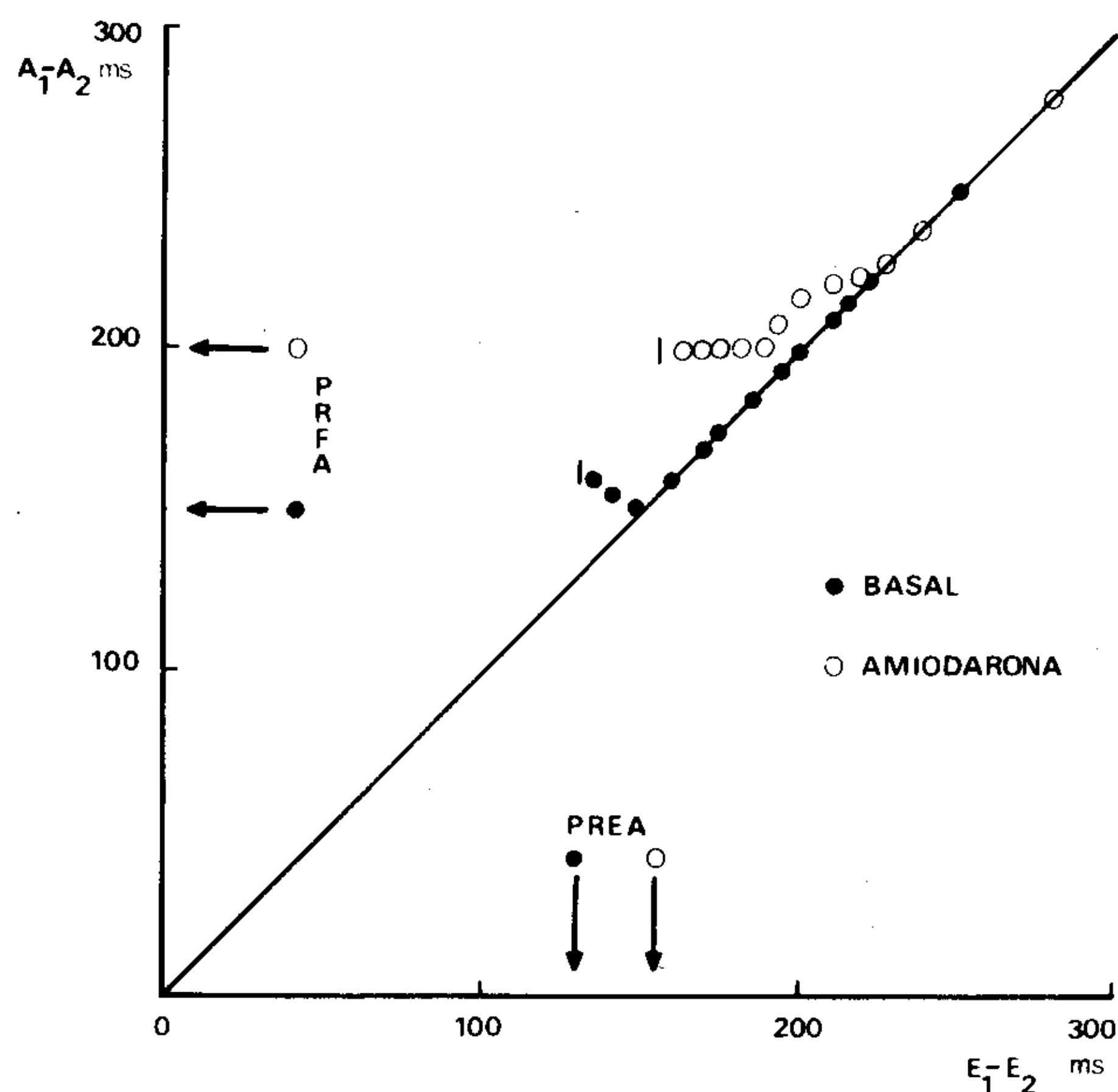


Fig. 3. Efecto de la amiodarona sobre el período refractario efectivo y funcional de la aurícula (PREA y PRFA) en el experimento Nº 10. A<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>: intervalo entre la despolarización auricular durante el marcapaseo básico y la despolarización auricular producida por un estímulo prematuro. E<sub>1</sub>-E<sub>2</sub>: intervalo entre la estimulación basal y el extraestímulo. ●: basal. ○: amiodarona.

$201 \pm 33$  ms ( $p < 0,001$ ). El intervalo A-H también fue incrementado por la droga en un valor promedio de  $32 \pm 4$  ms ( $p < 0,001$ ). Estas modificaciones comenzaron en el primer minuto y se estabilizaron a partir del quinto. En cambio, no se observaron modificaciones significativas en el valor del intervalo H-V.

La Fig. 2 muestra el comportamiento del TRS antes y después de la administración de amiodarona. El promedio de aumento en esta variable, en el total de los experimentos, fue de  $258 \pm 36$  ms ( $p < 0,001$ ).

El TRSC aumentó en 17 casos con un incremento de  $56 \pm 13$  ms ( $p < 0,001$ ). Los períodos refractarios de la aurícula también aumentan por la acción de la amiodarona (Fig. 3). Los promedios de aumento fueron: para el PREA de  $37 \pm 5$  ms y para el PRFA de  $40 \pm 0,001$ . En ambos la significancia fue de  $p < 0,001$ .

En condiciones basales en sólo un caso el PRESECAV fue determinado por el PRENAV e igual a éste. En los restantes (19), la aurícula presentó un período refractario efectivo (PREA)

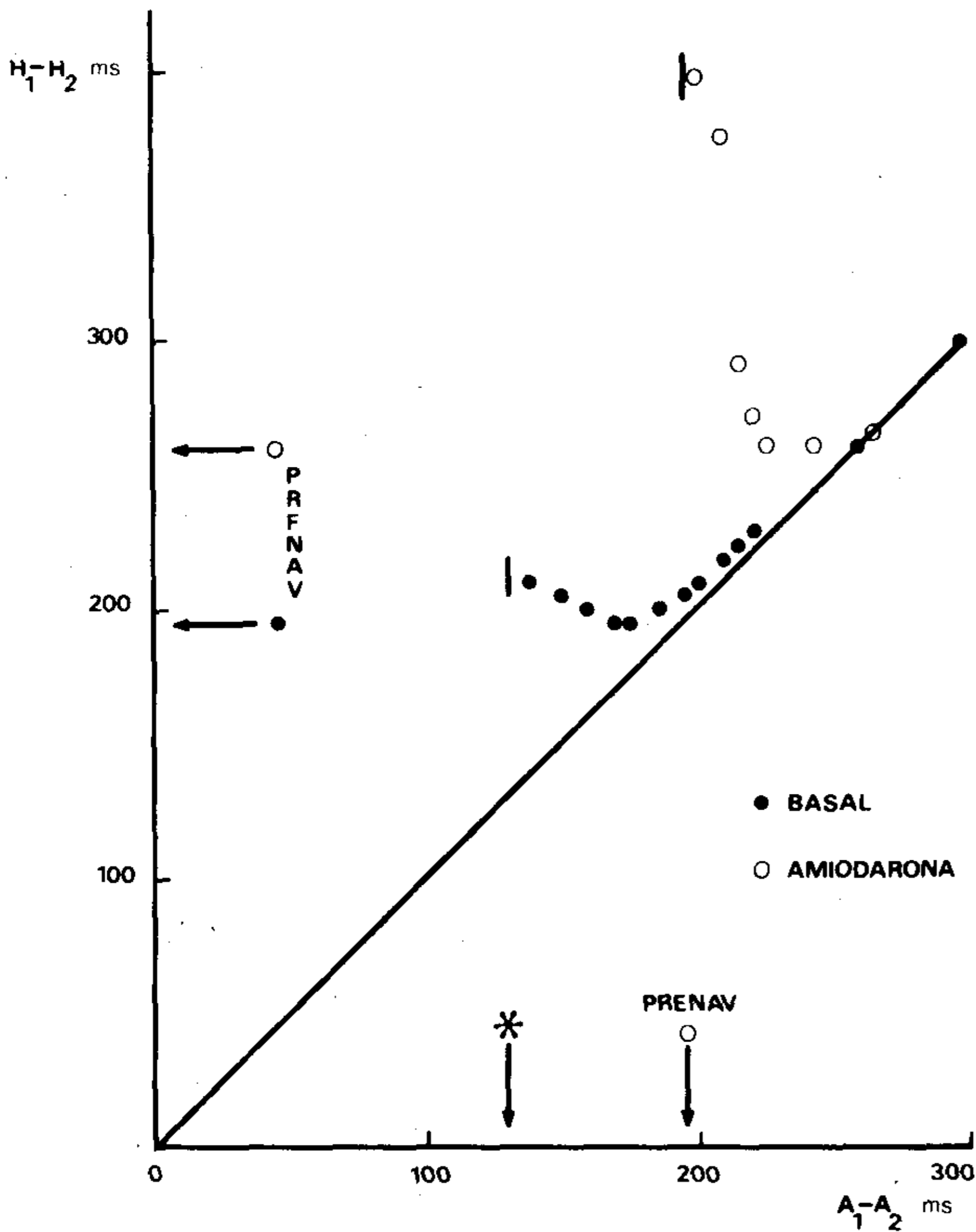


Fig. 4. Acción de la amiodarona sobre el período refractario efectivo y funcional del nódulo AV (PRENAV y PRFNAV). En el mismo experimento de la Fig. 3.  $H_1-H_2$ : intervalo correspondiente a las despolarizaciones hisianas provocadas por el estímulo basal y el extraestímulo.  $A_1-A_2$ : intervalo entre la despolarización auricular durante el marcapaseo básico y la despolarización auricular producida por un estímulo prematuro. ●: basal. ○: amiodarona. \*: intervalo de 130 ms donde se alcanzó el PREA antes de obtener el PRENAV.

más prolongado y determinó el PRESECAV. En cambio, durante la acción de la amiodarona, sólo en 3 casos el PREA fue el período refractario efectivo de mayor duración. En los otros 17 perros el PRENAV, que presentó un valor promedio de  $233 \pm 11$  ms, fue el más prolongado y dio la medida del PRESECAV. El PRFNAV tuvo un incremento promedio de  $91 \pm 8$  ms en 19 casos ( $p < 0,001$ ). La Fig. 4 muestra el efecto de la amiodarona sobre el PRFNAV y el PRENAV. El tiempo de conducción His-Purkinje (H-V) no se modificó significativamente. El valor promedio basal de H-V fue de  $29,2 \pm 1,0$  ms; luego de la amiodarona fue de  $30,5 \pm 1,0$  ms.

El PRFSHP en 19 casos no se pudo determinar por alcanzar antes el PRFNAV.

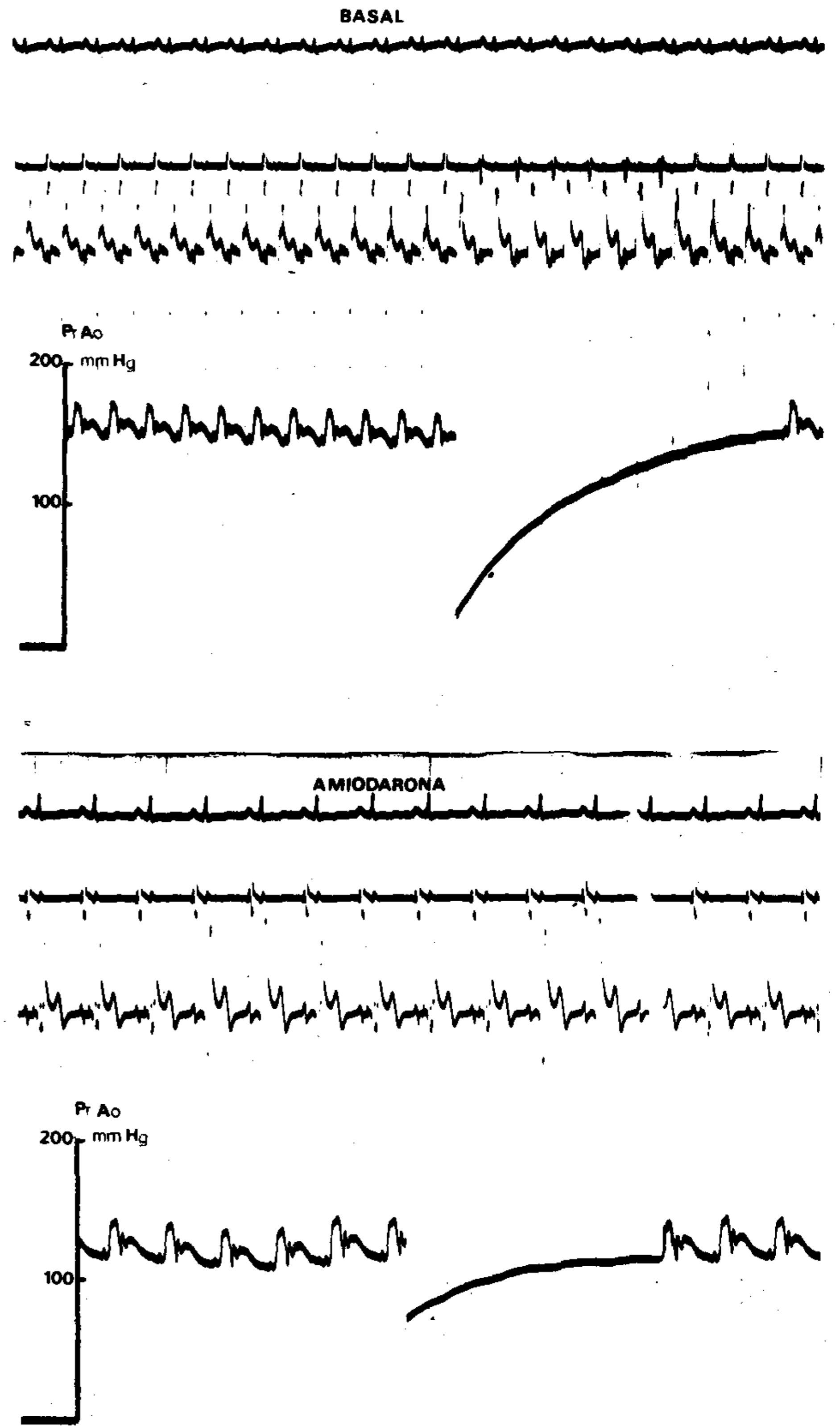


Fig. 5. Efecto de la amiodarona sobre la presión aórtica. Basal: Los 3 trazados superiores corresponden a ECG, EAA y EHH respectivamente. Pr.Ao.: presión aórtica. Amiodarona: trazados igual a basal pero luego de la infusión de 10 mg/kg de amiodarona.

La presión arterial se determinó en 19 casos, registrándose una caída significativa ( $p < 0,001$ ) en los valores máximos, medios y mínimos de:  $9,6 \pm 6,0$  mm Hg;  $9,3 \pm 4,0$  mm Hg;  $10,5 \pm 5,0$  mm Hg, respectivamente (Fig. 5).

#### DISCUSION

Nuestros resultados experimentales muestran que la amiodarona administrada en forma aguda deprime el automatismo cardíaco que se traduce por una disminución de la frecuencia cardíaca

en un 42% promedio. Cabasson y colaboradores obtienen un descenso similar, 36%, a los 10 minutos de administrada la amiodarona.<sup>12</sup> Charlier, en preparaciones similares e igual dosis, observa sólo un 23% de disminución en la frecuencia cardíaca.<sup>19</sup> La diferencia con el valor hallado en el presente trabajo podría atribuirse a bloqueo de receptores beta (por propanolol) y al bloqueo parasimpático (sulfato de atropina) inducido antes de la administración de la amiodarona EV por este autor.

Resultados obtenidos en el hombre con administración EV de amiodarona muestran bradicardias más leves que las observadas por nosotros.<sup>20, 21</sup> Esta diferencia podría ser debida a que en el hombre se ha utilizado la mitad de la dosis empleada en el perro. Concordante con estas observaciones, Singh y Vaughan-Williams han obtenido evidencias de una relación dosis-respuesta en el efecto bradicardizante de la droga.<sup>8</sup>

Sin embargo, la bradicardia no fue observada en 3 perros de nuestra serie. En estos casos el TRSC tampoco se modificó, lo que se podría interpretar como una falta de efecto de la droga sobre el automatismo. Otra posible explicación de estas excepciones podría radicar en el efecto depresor que produce la amiodarona en la conducción sinoauricular. Hemos constatado en nuestro laboratorio que la amiodarona prolonga el tiempo de conducción sinoauricular medido por la técnica de Strauss,<sup>22</sup> (observaciones no publicadas).

Con respecto a los efectos sobre la aurícula hemos comprobado que aumenta el PREA y PRFA en un 27 y 26%, respectivamente. Estos resultados, comparados con los de Touboul y colaboradores, que obtienen un aumento del PREA del 11,4% en humanos, revelarían también una relación dosis-respuesta.<sup>15</sup>

A nivel del NAV el fármaco produce un significativo aumento en su tiempo de conducción y en sus períodos refractarios. Esta acción preponderante de la amiodarona sobre el NAV determinó que el PRESECAV esté dado por el PRENAV, constituyendo así el factor limitante de la conducción AV (Fig. 4).

En condiciones controles, en los mismos animales, el PRESECAV fue determinado por el

PREA, hecho que concuerda con lo publicado por Lewis y Master y por Ferrier y Dresel.<sup>23, 24</sup>

La imposibilidad de medir el PRFSHP con estímulos conducidos desde la aurícula nos impide concluir acerca del efecto de la droga sobre el sistema His-Purkinje. Touboul y colaboradores refieren un aumento en el período refractario relativo en esta parte del sistema de conducción, producido por la amiodarona, permaneciendo, como en nuestros experimentos, constante el intervalo H-V.<sup>15</sup>

#### THE EFFECTS OF AMIODARONE ON THE ATRIOVENTRICULAR CONDUCTION SYSTEM IN DOGS

*Amiodarone has been reported as a drug that decreases both, cardiac oxygen uptake and cardiac output, and increases coronary blood flow. In 1969 Charlier et al. published its antiarrhythmic effect. A year later, Singh and Vaughan-Williams studied isolated ventricular and atrial preparations obtained from rabbits chronically treated with amiodarone. They reported an increase in the action potential duration. Similar effects were also found by Olsson et al. in men treated with the drug during four weeks. Rosenbaum and col. showed the effectiveness of amiodarone in the treatment of supraventricular arrhythmias, with or without Wolff-Parkinson-White syndrome. The effects of amiodarone on the atrioventricular conduction system of the dog are reported here. The studies were performed in 20 animals anesthetized with embutal (30 mg/kg) IV. His bundle activity and aortic pressure were recorded. The extra-stimuli technique was used. The following parameters were measured: cycle length (A-A); atrioventricular conduction time (A-H); His-Purkinje conduction time (H-V); sinus recovery time (TRS); corrected sinus recovery time (TRSC); atrial effective refractory period (PREA); atrioventricular, effective and functional refractory periods (PRENAV and PRFNAV); His-Purkinje functional refractory period (PRFSHP) and atrioventricular specific conduction system effective refractory period (PRESECAV). Afterwards, amiodarone, 10 mg/kg IV, was injected and all the measure-*

ments were made again, every 2 minutes until 15 minutes after the drug administration. Results: Table 1 shows: 1. A significant ( $p < 0.001$ ) increase in A-A, TRS and TRSC (Figs. 1 and 2). 2. Prolonged atrial refractory periods, showed a mean increase PREA:  $37 \pm 5$  msec ( $p < 0.001$ ) and PRFA:  $40 \pm 6$  msec ( $p < 0.001$ ) (Fig. 3). 3. A-H and PRFNAV were significantly longer during amiodarone. 4. It was only possible to measure PRENAV in one case during the control period; however, after amiodarone it was determined in 17 dogs. Mean value was  $233 \pm 11$  msec (Fig. 4). 5. During the control period PREA was reached sooner in 19 cases, so it was the time determinant of PRESECAV duration. On the other hand, under the effects of amiodarone, in 17 dogs, PRENAV was prior to, and the determinant of PRESECAV. 6. H-V did not change significantly ( $0.75 \pm 0.5$  msec;  $p < 0.2$ ). PRFSHP was not measured because PRFNAV was reached first. 7. The measurements of aortic pressure (mean; systolic and diastolic), in 19 dogs, showed a decrease ( $p < 0.001$ ) (Fig. 5).

## BIBLIOGRAFIA

1. Barzin J, Freson A: Essais cliniques de l' amiodarone dans les affections coronariennes. *Brux Med* 49: 105, 1969.
2. Charlier R, Deltour G, Boudine A, Chaillet F: Pharmacology of amiodarone an antianginal drug with a new biological profile. *Arzneim Forsch* 18: 1408, 1968.
3. Moret PR, Boufas D, Fournet PC: Propriétés pharmacologiques d'un nouvel antiangoreux: l'amiodarone. *Schweiz Med Wochenschr* 99: 1090, 1969.
4. Vastesaegeer M, Gillot P, Rasson G: Etude clinique d'une nouvelle médication antiangoreuse. *Acta Cardiol Brux* 22: 483, 1967.
5. Zelveder WG: investigation of the therapeutic activity of amiodarone in the treatment of angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 3: 158, 1971.
6. Charlier R, Delaunois G, Bauthier J, Deltour G: Recherches dans la série des benzofurannes. XL. Propriétés antiarythmiques de l'amiodarone. *Cardiolog* 54: 83, 1969.
7. Charlier R, Deltour G: Correction des arythmies experimentales par l'amiodarone. *J Pharmacol* 1: 175, 1970.
8. Singh BN, Vaughan-Williams EM: The effect of amiodarone, a new antianginal drug, on cardiac muscle. *Br J Pharmacol* 39: 657, 1970.
9. Olsson SB, Brorson L, Varnauskas E: Class 3 antiarrhythmic action in man. Observations from monophasic action potential recordings and amiodarone treatment. *Br Heart J* 35: 1255, 1973.
10. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Prsybylski J, Levi RJ, Lazzari JO, Elizari MV: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 38: 934, 1976.
11. Rosenbaum MB, Chiale PA, Ryba D, Elizari MV: Control of tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am J Cardiol* 34: 215, 1974.
12. Cabasson J, Puech P, Mellet JM, Guimond C, Bachy C, Sassine A: Analyse des effets électrophysiologiques de l'amiodarone par l'enregistrement simultané des potentiels d'action monophasiques et du faisceau de His. *Arch Mal Coeur* 69: 691, 1976.
13. Benaim R, Denizéau J-P, Melón J, Domengie B, Kolsky H, Chapelle M, Chiche P: Les effets antiarythmiques de l'amiodarone injectable. A propos de 100 cas. *Arch Mal Coeur* 69: 513, 1976.
14. Ticzon AR, Strauss HC, Gallagher JG, Wallace AG: Sinus nodal function in intact dog heart evaluated by premature atrial stimulation and atrial pacing. *Am J Cardiol* 35: 492, 1975.
15. Touboul P, Huerta F, Porte J, Delahaye J-P: Bases électrophysiologiques de l'action antiarythmique de l'amiodarone chez l'homme. *Arch Mal Coeur* 69: 845, 1976.
16. Waleffe A, Brunix P, Kulbertus HE: Effects of amiodarone studied by programmed electrical stimulation of the heart in patients with paroxysmal re-entrant supraventricular tachycardia. *J Electrocardiol* 11: 253, 1978.
17. Scherlag BJ, Helfant RH, Damato AN: Catheterization technique for His bundle stimulation and recording in the intact dog. *J Appl Physiol* 25: 425, 1968.
18. Damato AN, Akhtar M, Ruskin J, Caracta A, Lau SH: Gap phenomena: antegrade and retrograde, in Wellens, Lie and Janse (eds): The conduction system of the heart: structure, function and clinical implications, p 504. Lea and Febiger, Philadelphia, 1976.
19. Charlier R: Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation which does not produce competitive blockade of adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 39: 668, 1970.
20. Coumel P, Bouvrain Y: Etude clinique des effets pharmacodynamiques et antiarythmiques de l'amiodarone. *J Agrégés* 6: 69, 1973.
21. Touboul P, Porte J, Huerta F, Delahaye J-P: Effets électrophysiologiques de l'amiodarone dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White. *Arch Mal Coeur* 69: 855, 1976.
22. Strauss HC, Saroff AL, Bigger JT, Giardina EGV: 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.
23. Lewis T, Master AM: Observations upon conduction in the mammalian heart. A-V conduction. *Heart* 12: 209, 1925.
24. Ferrier GR, Dresel PE: Role of the atrium in determining the functional and effective refractory periods and the conductivity of the atrioventricular transmission system. *Circ Res* 33: 375, 1973.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece la asistencia técnica del Sr. Luis Marcelo Domínguez y el trabajo de secretaría realizado por la Srta. María Nieves Verdaguer.