

# Tratamiento del bloqueo aurículoventricular con isopropilnoradrenalina \*

Por los Dres. Néstor R. de Gennaro y Roberto García Turiella \*\*

La isopropilnoradrenalina es una droga simpaticomimética, derivada de la nora-drenalina, cuyo empleo en terapéutica cardiológica está en experimentación.

Konzett estudió las propiedades farmacológicas de la isopropilnoradrenalina en animales en el año 1940 y su empleo en el tratamiento del asma.

Nº	Edad	Sexo	Diagnóstico	Tratamiento	Resultado
1	20	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
2	25	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
3	30	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
4	35	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
5	40	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
6	45	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
7	50	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
8	55	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
9	60	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
10	65	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
11	70	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
12	75	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
13	80	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
14	85	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
15	90	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
16	95	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
17	100	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
18	105	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
19	110	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría
20	115	M	Bloqueo aurículoventricular completo	Isopropilnoradrenalina	Mejoría

FIGURA 1

Nathanson y Miller en 1952 publicaron el trabajo fundamental sobre la utilidad de esta droga en cardiología.

\* ALEUDRIN — C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim.

\*\* Sala de Cardiología del Hospital Italiano "Garibaldi", Rosario.

Los autores aplicaron la droga por vía sublingual, intramuscular o intravenosa.

Comprobaron su acción en caso de ritmo sinusal, reflejo cardioinhibitorio del seno carotídeo hiperactivo y en enfermos con bloqueo aurículoventricular completo.

Estos estudios fueron comparativos con la adrenalina y noradrenalina y concluyeron afirmando la superioridad de la isopropilnoradrenalina sobre los otros simpaticomiméticos. El objeto de esta comunicación es presentar nuestra propia experiencia de

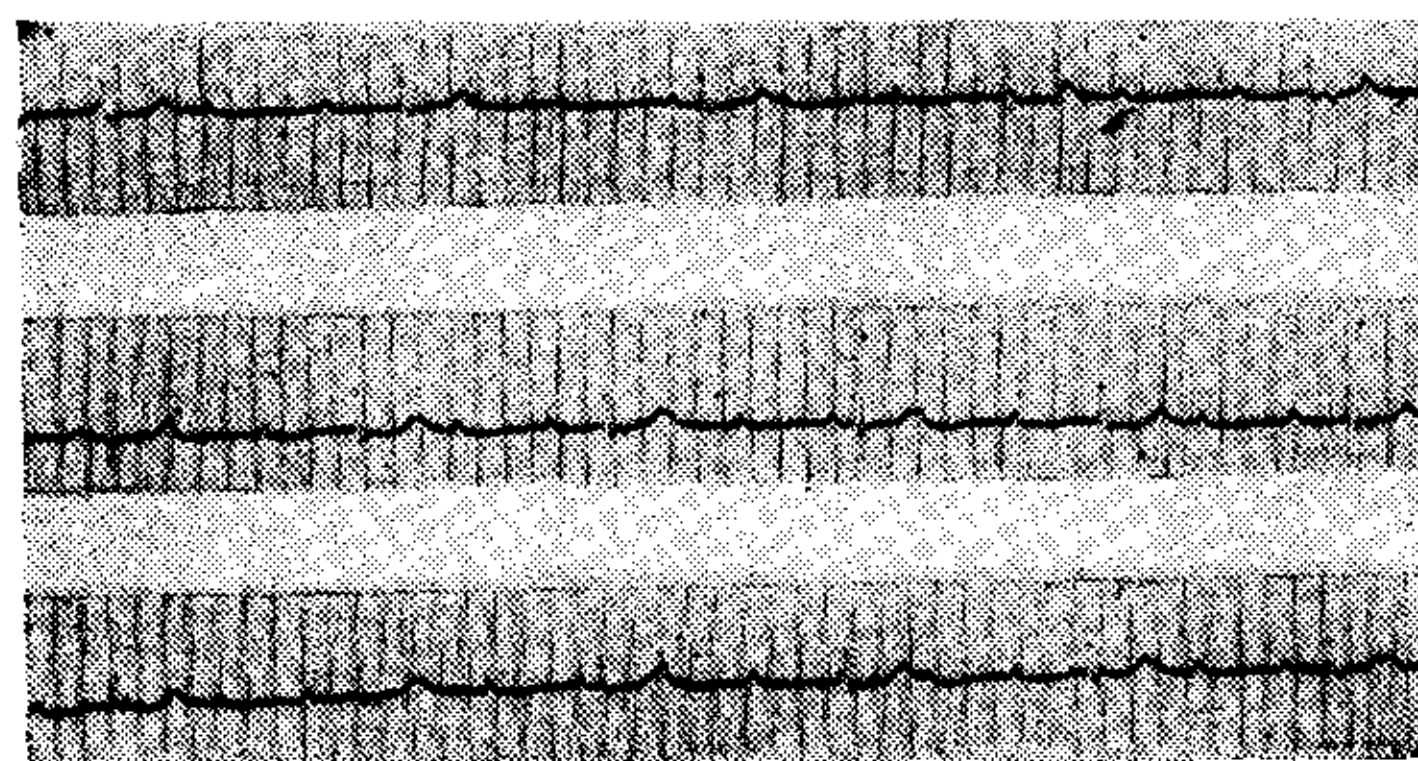


FIGURA 2

la acción de esta droga por vía sublingual en 20 casos de bloqueo aurículo ventricular.

## METODO

Se tomaron electrocardiogramas antes y durante la administración de la droga, durante un lapso de dos horas. Se realizó una prueba inicial en todos los casos con medio comprimido o sea 10 mg por vía sublingual.

### MATERIAL

Se estudiaron 20 enfermos: 17 con bloqueo aurículoventricular completo, 2 con bloqueo aurículoventricular 2—1 y uno con tiempo de conducción aurículoventricular prolongado, bradicardia sinusal, arritmia vagal y extrasistolia ventricular.

De este conjunto de enfermos, 5 tenían síndrome de Adams Stokes con pérdida de conocimiento, acompañado con frecuencia de convulsiones generalizadas. Otros 10 enfermos presentaron obnubilación cerebral de intensidad mediana o leve.

De los 5 casos con síndrome de Adams Stokes el mecanismo era en 3 de ellos detención ventricular (asístole), en 1 aleteo auricular con un bloqueo aurículoventricu-

frialidad de las extremidades. Se indicó isopropilnoradrenalina por vía sublingual comenzando con la dosis de 10 mg cada 6 hs. Se comprobó aumento de la frecuencia del ritmo ventricular que se prolongaba durante 30 a 40', la frecuencia auricular aumentaba de 75 a 93 y la ventricular de 27 a 34. En los días subsiguientes el bloqueo A—V completo pasó a bloqueo 2—1 (EG C) y luego a ritmo sinusal. Señalamos que la enferma restauró un ritmo sinusal, coincidentemente con la ingesaión continuada de la droga.

Consideramos de interés los trazados del caso N° 11 porque esta enferma presentó una arritmia extrasistólica ventricular bigeminada y una acentuación del desnivel

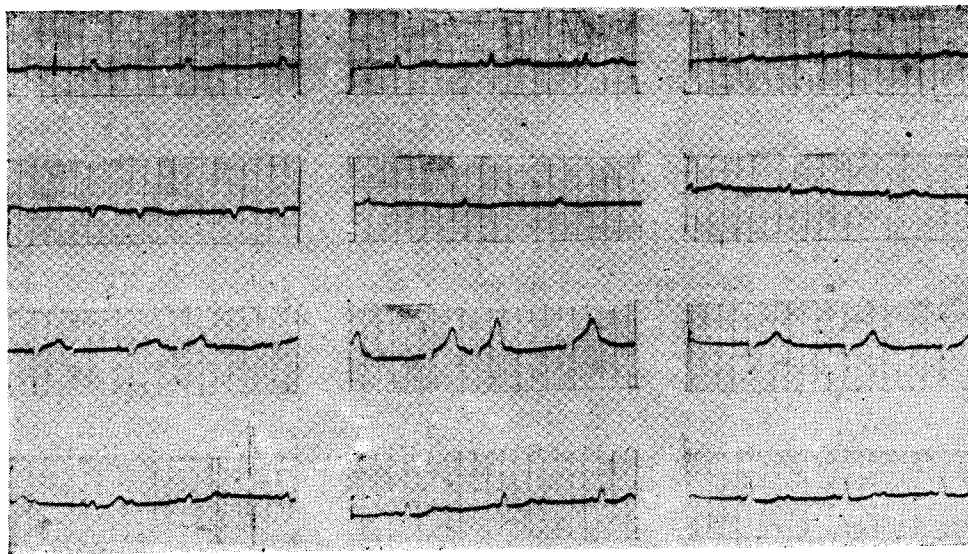


FIGURA 3

lar de grado acentuado junto con la detención ventricular, en el restante un mecanismo combinado de aleteo ventricular con asístole.

### CASOS CLINICOS

El caso N° 1 es una mujer de 74 años de edad cuyo primer ECG muestra un bloqueo aurículoventricular completo que comenzó en el octavo día del posoperatorio, por prolapso genital, con dolor abdominal intenso y sudoración profusa, disnea y

negativo del segmento ST, inmediatamente con la administración de la droga y solo durante el tiempo de acción farmacológica de la misma. Los electrocardiogramas muestran que la arritmia se presentó a los 15 minutos y disminuyó en frecuencia varias horas después. Esto se confirma porque el efecto se repitió en una segunda prueba realizada con 1/4 de comprimido.

Como la extrasistolia ventricular bigeminada se interpreta generalmente como pre-fibrilatorio ventricular cuando se presenta



en una cardiopatía coronaria grave, por ese motivo y por la posible isquemia de subendocardio, se resolvió no efectuar este tratamiento.

### RESULTADOS

La información sobre los resultados la clasificamos en cuatro puntos:

- 1) Acción sobre el corazón
  - a) modificaciones de la frecuencia auricular y ventricular.
  - b) restablecimiento del ritmo sinusal.
- 2) Efecto sobre la fase aguda.
- 3) Efecto del tratamiento prolongado.
- 4) Posibles peligros.

El ritmo sinusal se restableció en dos casos, sobre un total de 19 casos de bloqueo A—V completo o 2—1. En uno de los casos transcurrieron 10 días entre la iniciación del tratamiento y la reinstalación del ritmo sinusal, en el otro caso dos meses. Estos casos permanecían con ritmo sinusal, hasta la última observación.

#### 2. — Efecto sobre la fase aguda.

El objeto de la administración oral es tratar de disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis. De 15 casos, 5 con Stokes Adams y 10 con obnubilación cerebral transitoria, en 10 las crisis desapa-

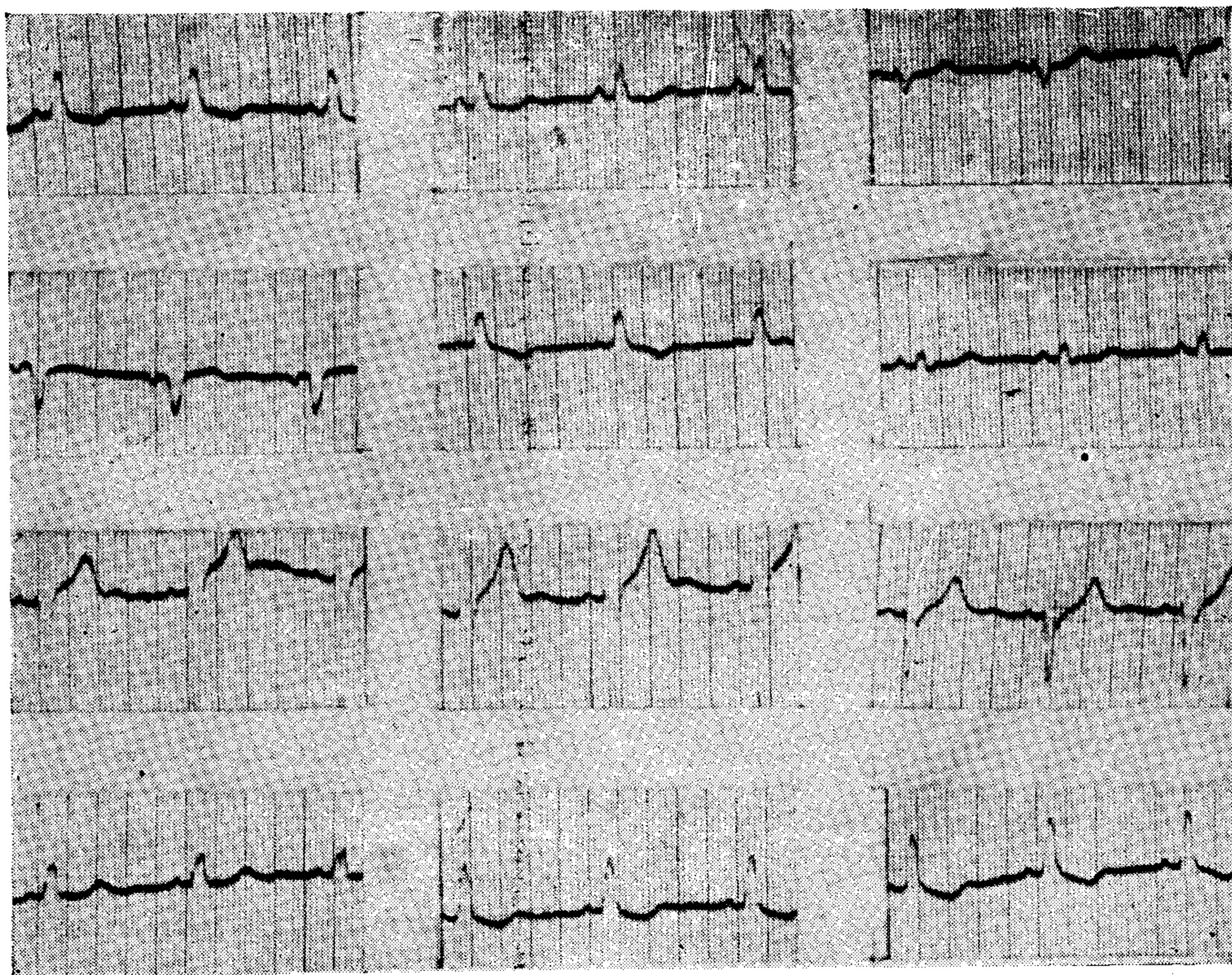


FIGURA 4

#### 1. — Modificaciones de la frecuencia auricular y ventricular.

En ocho casos se obtuvo un aumento de la frecuencia auricular y ventricular que oscilaba entre 10 y 30 latidos por minuto. En dos casos el aumento fue inferior a esta cifra y en diez no hubo modificaciones.

recieron o disminuyeron su frecuencia, en 3 no se observó efecto y en 2 se suspendió el tratamiento.

#### 3. — Efecto del tratamiento prolongado.

La observación de 5 casos durante 10 meses nos permitió comprobar que, en 3 de ellos las crisis no volvieron a presen-



tarse y en los dos restantes disminuyeron en intensidad y frecuencia.

#### 4. — Posibles peligros.

Ya hemos referido la extrasistolia ventricular bigeminada del caso N° 11.

El caso N° 20 la isopropilnoradrenalina pareció aumentar la frecuencia de las crisis de aleteo ventricular, por lo cual se suspendió la droga.

#### Sensibilidad aumentada.

Los casos N° 2 y 3 demostraron una gran sensibilidad a la droga, que parece tener su mayor utilidad y menores molestias en estos pacientes a las dosis de  $\frac{1}{8}$  comprimido o sea de 2,5 mg.

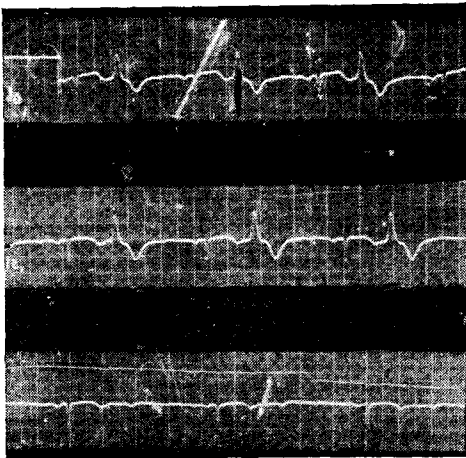


FIGURA 5

### COMENTARIO

Discutiremos los puntos fundamentales en el mismo orden en que lo hicimos para los resultados.

El restablecimiento del ritmo sinusal en dos casos sobre un total de 19 no se considera significativo, puesto que es posible una remisión espontánea en un porcentaje similar. En la restauración del ritmo nuestra experiencia no concuerda con Friese, quien comunicó su restablecimiento en 15 casos sobre 23.

#### Fase aguda.

En cuanto al tratamiento de la fase aguda no creemos que existe en el momento

actual ningún esquema rígido para todos los casos. Mediante el ECG deben diferenciarse las crisis de Adams Stokes por asístole ventricular de aquéllas por fibrilación o taquicardia ventricular. Los efectos favorables los hemos observado en los enfermos con asístole ventricular. En cambio en un caso con taquicardia ventricular fue necesario suspender la droga porque aparentemente aumentaba la frecuencia de estas crisis.

Consideramos en consecuencia que la terapia de los casos de Adams Stokes con fibrilación o taquicardia ventricular, depende de la reacción a las distintas drogas observadas en cada caso. Por lo tanto nuestra experiencia no nos permite corroborar la afirmación de Robin, que considera que el isoproterenol es siempre la droga indicada en estos enfermos.

#### Tratamiento prolongado

En nuestros casos, cuando las pruebas iniciales fueron favorables, el tratamiento prolongado pareció ser beneficioso, también Samuel Levine refiere haber tratado un enfermo con síndrome de Adams Stokes que tomó 3 tabletas por día de la droga (10 mg) durante varios años y pudo prevenir sus ataques sincopales.

#### Peligros

La presentación de bigeminismo ventricular y la acentuación de crisis de taquicardia ventricular indican la necesidad de la prueba de control electrocardiográfico durante la administración de las primeras dosis.

#### Como conclusión

Creemos que la acción farmacológica de la isopropilnoradrenalina plantea posibilidades terapéutica en los casos de bloqueo A—V, con crisis de Adams—Stokes u obnubilación cerebral transitoria, especialmente si estas crisis son por asístole ventricular.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 — CHANDLER, D. y ROSEMBAUM, B. A. — Amer. Heart J. 1955. 49,295.
- 2 — DEAN, A. L. — Amer. J. Physiol. 1916. 40,206.

(Concluye en la página 207)

# Infarto de miocardio agudo experimental

Sus dos períodos arritmizantes.

Estudios electrocardiográficos y hemodinámicos.

(Primera parte)

Por el Dr. Alberto Jorge Guimpel

Pocos han sido los temas que en medicina hayan concitado tanto interés y bibliografía como lo ha hecho el infarto de miocardio. No creo una exageración decir, que en estos últimos 50 años (a partir de los trabajos de Herrick en 1912), han sido miles las publicaciones al respecto, tanto experimentales como humanas, y desde todos los ángulos imaginables. Pero todos estos trabajos, lejos de agotar el tema, crean nuevas incógnitas a veces muy difíciles de resolver. Los experimentos que aquí presentaré me han llevado al planteamiento de que luego de cortada la circulación en un sector del tejido miocárdico, los fenómenos de anoxia anoxémica que en él se producen llevan al total del corazón a dos períodos fisiológicos distintos. Cada uno de estos diferentes períodos presenta un período de arritmia y fenómenos bioeléctricos, bioquímicos y anatomopatológicos característicos.

Ya Harris en 1950<sup>1</sup> encuentra la delimitación de los períodos arritmizantes y llega a relacionar el segundo de ellos con los fenómenos de necrobiosis celular, aunque coloca en él también los factores de catelectrono y de hiperexcitabilidad anóxica.

Trabajos experimentales previos<sup>2-3</sup> o planteamientos clínicos previos<sup>4 al 8</sup>, al menos en la literatura que he podido consultar no delimitaban estos períodos independientes.

He decidido dividir la exposición en tres sectores o capítulos, a fin de estudiar por separado las modificaciones:

- 1 — Electrocardiográficas inmediatas a la oclusión aguda.
- 2 — Electrocardiográficas mediatas a dicha oclusión aguda.
- 3 — Hemodinámicas inmediatas, correspondientes al primer capítulo.

Los experimentos correspondientes a los dos primeros capítulos los realicé en el Laboratorio de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de Kansas, Medical Center, EE. UU., laboratorio que depende de la Cátedra de Internal Medicine que dirige el Prog. E. Grey Dimond. Las investigaciones correspondientes al capítulo tercero las realicé en el Laboratorio Experimental de la Sala de Cardiología del Hospital Clemente Alvarez, en Rosario de la que es Jefe el Prof. Moisés Sloer.

Cada capítulo ofrece un método distinto de trabajo por lo que será considerado en particular. Pero antes de entrar en ellos haré una breve reseña fisiológica, sobre el metabolismo muscular en aerobiosis y en anoxia, que nos ayudarán a enlazar estos procesos con los fenómenos bioeléctricos y químicos para enterderlos mejor.

## INTRODUCCION SOBRE LOS FENOMENOS METABOLICOS DE LA FIBRA MIOCARDICA EN AEROBIOSIS Y EN ANAEROBIOSIS

Dentro de lo que se conoce sobre la contracción y metabolismo de la célula muscular y miocárdica en particular, cobra especial importancia el proceso de desdoblamiento del trifosfato de adenosina o TPA. en difosfato de adenosina más la li-

beración de un enlace fosfato de alta energía al cual se atribuye la contracción en sí<sup>9-10</sup>.

1 — TPA: DPA + Ph (ä) que genera la contracción muscular.

Los problemas energéticos musculares consisten, pues, en la regeneración del TPA a partir del DPA formado en el paso anterior. Pero para hacer la reacción reversible se necesita otro enlace fosfato del ya usado en la contracción. Este nuevo enlace fosfato de alta energía le es dado al DPA por el desdoblamiento del fosfato de creatina en creatina y el susodicho enlace.

2 — Fosfato de creatina: creatina + Ph (ä)

Con este último se invierte la reacción contráctil:

DPA + Ph (ä): TPA.

La energía, es decir los enlaces Ph (ä) que se necesitan para resintetizar el fosfato de creatina invirtiendo la reacción —2—, son dados por los procedimientos de oxidación o desdoblamiento del glucógeno muscular, el que la corriente sanguínea se encarga de reaprovisionar constantemente. Dichas reacciones del glucógeno pueden ser dos distintas. Según se hagan en presencia de oxígeno o en anaerobiosis. Son las siguientes:

A — Glucógeno más Oxígeno: Agua + Anhidrido carbónico + 38 Ph (ä).

B — Glucógeno (anaerobiosis): Acido láctico + 3 Ph (ä).

Vemos aquí como primera consecuencia que el rendimiento energético del glucógeno en anoxia (glucolisis) es sólo del 8 % del rendimiento en aerobiosis.

Esos 38 ú 3 Ph(ä) son los que invertirán el proceso —2— con resíntesis del fosfato de creatina.

Creatina + Ph(ä): fosfato de creatina.

Es fácil comprender ahora que la respiración celular muscular anaerobia anoxémica tendrá un límite de tiempo, límite que será dado por 3 factores:

1 — La cantidad de glucógeno almacenado por el músculo. (El promedio en el perro es de 500 mg/100 g miocardio)<sup>11</sup>.

2 — La liberación de ácido láctico por la glucosis con descenso del pH local celular, acidez inhibitoria de la glucolisis. (Pese a que Bing demostró que el miocardio también metaboliza al mismo ácido láctico.)

3 — El grado de actividad desarrollada por el músculo cardíaco.

El postulado —3— puede responder groseramente a dos condiciones:

a — Paro cardíaco.

b — Latido normal.

El tiempo en que el músculo cardíaco puede respirar en anaerobiosis en las condiciones antedichas se desprende de los cálculos del consumo energético que se detallan en el siguiente cuadro:

Consumo energético	Condiciones de Trabajo
2 cm <sup>3</sup> O <sub>2</sub> /100 G miocard./minuto 10 mg Glucógeno/100 G miocard./minuto.	Paro cardíaco/aerobiosis
9,3 cm <sup>3</sup> O <sub>2</sub> /100 G miocard./minuto. 45 mg Glucógeno/100 G miocard./minuto.	Paro cardíaco/anaerobiosis Latido normal/aerobiosis
	Latido normal/anaerobiosis

El tiempo en que el músculo cardíaco, estando en paro, puede respirar y mantener la entropía celular (segunda línea) ha sido medido recientemente<sup>11</sup> y es de

1 h aproximadamente, más, si se lava el ácido láctico formado, puede llevarse hasta 1 1/2 h. (Viendo estos resultados debe apreciarse el importante papel que el me-

tabolismo del ácido láctico debe tener en el corazón.).

El consumo de energía mayor del músculo cardíaco latiendo<sup>12</sup>, reduce el tiempo útil de trabajo considerablemente. Haciendo, pues, el cálculo energético respecto a los datos del cuadro anterior obtenemos que el corazón latiendo en anoxia anoxémica (anaerobiosis) debe tener energía suficiente para trabajar 13 minutos, aproximadamente, y sin contar la utilización del O<sub>2</sub> de la hemoglobina residual, etc. Esto siempre que no interfiera otro proceso desconocido.

Esto significa que un corazón con la circulación coronaria ocluida en un sector, seguirá latiendo por mecanismos de glucólisis anaerobia en el sector infartado, mientras que durante 10-15 minutos usa de los mecanismos de respiración aerobia en el resto del miocardio, hasta que la acidez producida en el foco isquémico por la acumulación de ácido láctico (la circulación ocluida no lo lava) vuelva inexcitable la fibra muscular por la elevación desmesurada del umbral de estímulos<sup>(1)</sup>. He estimado conveniente comenzar con estos datos para tratar de comprender los otros fenómenos que se nos irán planteando.

### CAPÍTULO I

#### **LAS MODIFICACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS INMEDIATAS A LA OCLUSIÓN CORONARIA. CON ESPECIAL ATENCIÓN A LA ARRITMIA PRESENTE**

*Material y método:* Se presentan aquí los resultados obtenidos en 22 perros, machos y hembras en proporción similar y de un peso entre 8 y 13 Kg.

Fueron estos animales sometidos a dos tiempos quirúrgicos. La anestesia empleada en ambos casos fue la misma: Demerol intravenoso a razón de 10 mg/Kg y Embutal intravenoso en dosis de 10—15 mg /Kg inyectado 10 minutos después. Los perros fueron entubados con una cánula traqueal de manguito insuflable por donde se le administró O<sub>2</sub> al 100 % a hiperpre-

sión. Dicha hiperpresión era producida conectando al tubo traqueal un intermedio en T, una de cuyas rayas se unía al oxígeno y la otra se conectaba a un tubo de goma grueso cuyo extremo libre se sumergía bajo el nivel de agua tantos cm, cuantos cm de agua deseásemos de hiperpresión. (Fig. 1.)

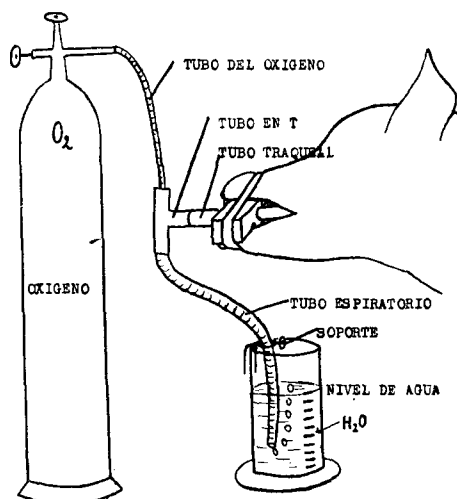


FIG. 1. ESQUEMA DEL SISTEMA DE RESPIRACIÓN A HIPERPRESIÓN GRADUABLE EN CM DE AGUA. MÉTODO DE RESPIRACIÓN POR DIFUSIÓN.

Ya preparado así el animal al cual se le practicaron electrocardiogramas previos y dosajes de transaminasa oxalacetoglutámica, se conectaba a un electrocardiógrafo Sanborn de inscripción directa y se le practicaba una toracotomía izquierda al través del 4º espacio intercostal con todas las reglas de la asepsia. Se abría a continuación el pericardio sin lesionar el nervio frénico izquierdo y con una pinza de dientes se tomaba la orejuela izquierda que se usaba como punto firme en la disección coronaria. Con la ayuda de pinzas mosquito largas se disecaba la descendente anterior inmediatamente por debajo de la circunfleja tratando de disecar por encima de la primera perforante a fin de que esta rama quede englobada en el infarto.

Logrado esto se pasaba una hebra de seda negra N° 4 alrededor de la arteria y se hacía con aquella un nudo flojo o

<sup>1</sup> En un principio el foco se vuelve alcalino por exceso de creatina no resintetizada. Luego la acidez es progresiva.

lazo que no se ajustaba. Los extremos del hilo se pasaban a través de las paredes torácicas con la ayuda de una aguja curva grande común. Cada extremo en cada labio de la incisión de manera que no se entrecruzasen y siguieran un trayecto perpendicular a la arteria a ligar. Hecho esto y dejando el pericardio abierto, se cerraba el tórax con puntos separados. Acto seguido se enterraban los extremos del hilo en el tejido subcutáneo inmediato al punto de salida de dichos hilos del tórax. Se evacuaba luego el neumotórax con la ayuda de una jeringa grande y una llave Becton-Dickinson de tres vías en el cono de una aguja gruesa común de inyecciones. Se entubaba el animal y se lo mandaba a la jaula donde diariamente se

mal estaba repuesto completamente (entre 8 y 10 días luego de la intervención) se llevaba a cabo el segundo tiempo quirúrgico que consistía en la producción del infarto en sí.

Con idéntica anestesia que la anterior se desenterraban los extremos del hilo por medio de minúsculas incisiones en la piel y tirando de ellos se ajustaba el nudo previamente hecho alrededor de la arteria coronaria descendente anterior. El hilo se mantenía tirante durante 24 horas si sobrevivía el animal, con la ayuda de dos pinzas pequeñas y una barra de plástico curvada a la manera del tórax del animal y que poseía múltiples perforaciones. El electrocardiograma que corría sin interrupciones en Derivación II desde antes de la

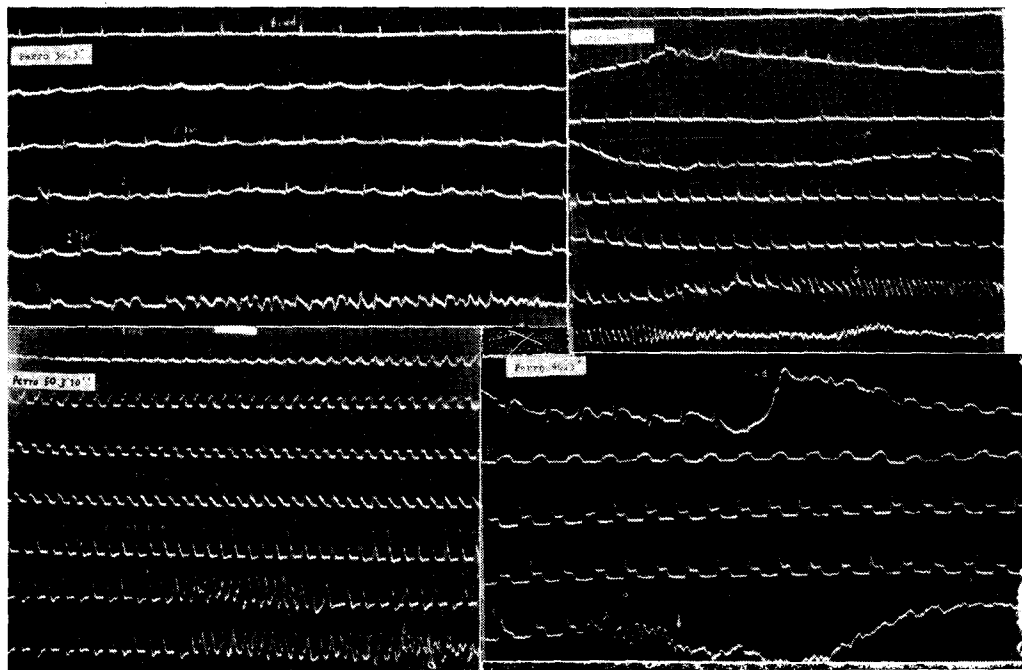


FIG. 2— Se puede apreciar en esta figura el electrocardiograma inmediato de los perros 36-54-50-46 (de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo). Los trazados fueron continuos durante 15 minutos y obtenidos en D II. La palabra Tied significa el momento del infarto.

trataba con antibióticos y se le controlaba el electrocardiograma, las transaminasas, temperatura, pulso, ritmo respiratorio y se vigilaba fluoroscópicamente la presencia o no de neumotórax. Cuando todo era normal (dada de alta del animal) y el ani-

ligadura lo seguía haciendo por espacio de 15 minutos.

#### COMENTARIOS SOBRE EL METODO

Este método de ligadura coronaria lleva implícito un intento de estandarización.



Las lecturas de las múltiples comunicaciones al respecto <sup>19</sup> a <sup>30</sup> muestran las divergencias de resultados en las distintas series. Nuestro método descrito en comunicaciones anteriores <sup>31,32</sup> trata de salvar las siguientes variables de gran importancia:

- 1 — Deja la vena fuera de la ligadura.
- 2 — Realiza la ligadura a altura fija incluyendo en ello la 1ra. perfor.
- 3 — Realiza la ligadura estando el animal totalmente restablecido del trauma quirúrgico.

26 - 30 - 34 - 36 - 44 - 46 - 50 - 54 - 59 - 62).

El primer cambio que se produce consiste en la elevación del segmento ST con la configuración de la onda monofásica de injuria. Dicha elevación puede comenzar desde un par de segundos después de la ligadura (2 - 46 - 50 - 59) hasta 1 minuto o 1½ minutos después (35 - 54 - 56). Este segmento ST va adoptando la forma de un segmento inferiormente cóncavo. Repentinamente, entre 15 segundos y 2½ minutos después del primer cambio este segmento

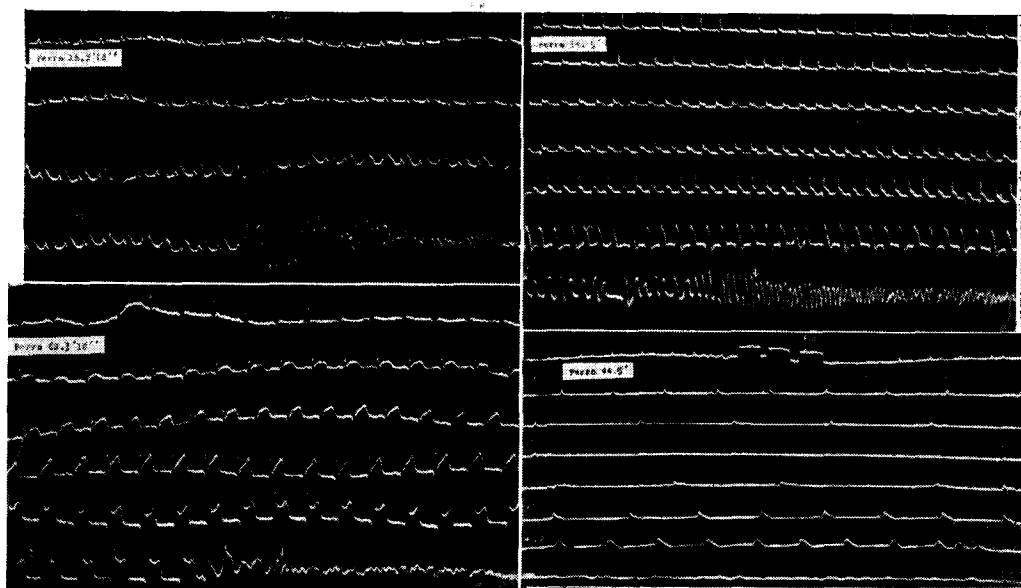


FIG. 3 — En esta figura al igual que en la anterior se exponen los trazados continuos en D II de los perros 26-34-62-44. La palabra Tied expresa el momento del infarto.

- 4 — Supone que la oclusión se realiza en una sola maniobra de clampeo arterial.
- 5 — Los estudios electrocardiográficos se realizan a tórax cerrado.

**RESULTADOS:**

(Entre los paréntesis figuran los perros señalados como ejemplos). El estudio de los trazados de estos 22 perros que se exponen en las figuras del 1 al 11, muestran los siguientes resultados: (En esta publicación solo se presenta los ECGs de los perros

ST pierde su forma porque su segmento inicial trepa sobre la rama descendente de la Onda R (21 - 46 - 50 - 62 - 75) hasta que arriba al 65 ó 100% de su altura (21 - 22 - 30 - 34 - 35 - 37 - 46 - 50 - 54 - 59 - 61 - 62 - 65 - 68 - 75 - 77). Algunas veces sin embargo, las modificaciones del ST comienzan con el segundo inicial trepando la Onda R (26 - 30 - 54 - 61). Es decir vadea el primer cambio de morfología del ST para entrar al segundo directamente.

Entre los 15 segundos (61) y los 3 minutos (34) después de la ligadura y simultáneamente

neamente con los cambios del ST se nota un aumento de voltaje de la Onda R (34 - 35 - 37 - 54 - 65 - 68 - 75) que a veces duplica (21 - 22 - 30 - 46 - 50 - 62) o aún triplica (59 - 61) la altura previa del accidente. Este cambio está a veces precedido por una disminución del voltaje de R (21 - 35 - 37 - 46 - 50 - 62 - 75) que creo ver relacionada con la primera fase de concavidad inferior del ST. La máxima altura

que frecuentemente termina en fibrilación ventricular poco después.

Algunas veces esta fibrilación comienza de súbito, casi sin arritmia precediéndola (36 - 37 - 45 - 46 - 54 - 61 - 62).

En un solo caso (44) el primer cambio notado fue una bradicardia con paro cardíaco de 35 segundos que se recuperó espontáneamente y que al salir de él presenta las modificaciones del ST previamente des-

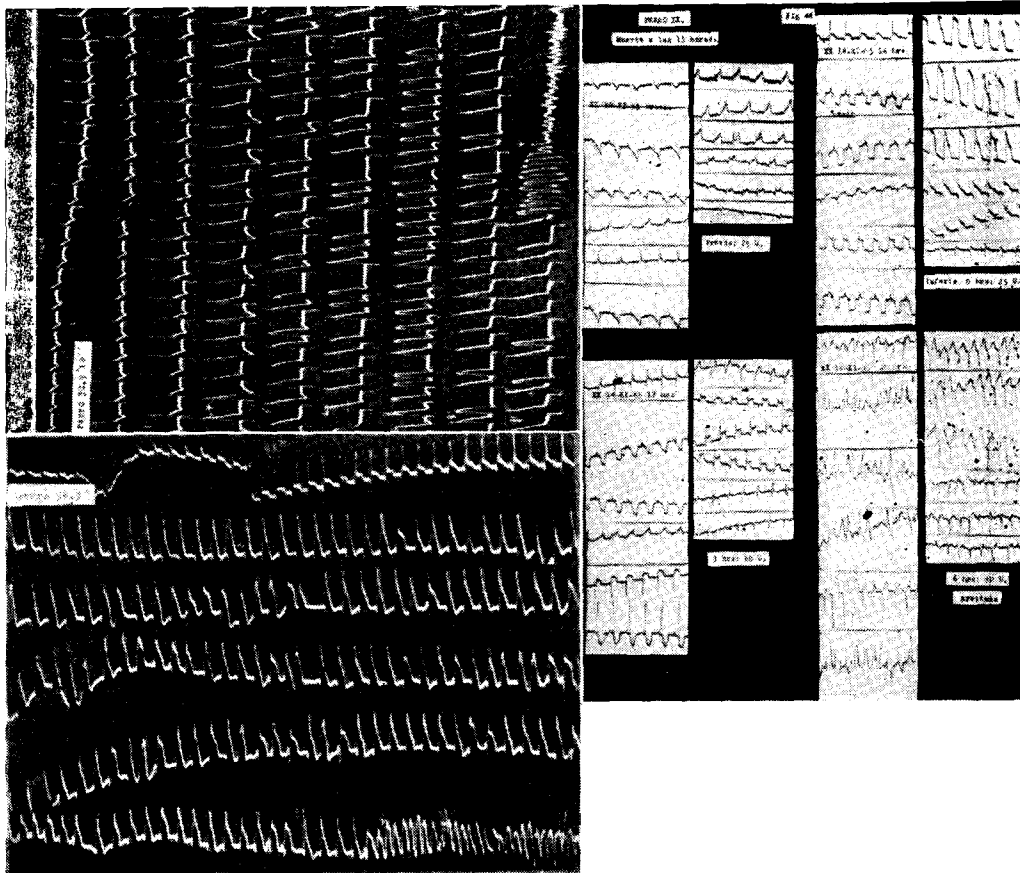


FIG. 4—A la izquierda se exponen los ECGs continuos en D II de los perros 30 y 59. A la derecha se exponen los ECGs completos (1<sup>o</sup> col. de I a VF, 2<sup>o</sup> col. de V1 a V6) correspondientes al perro 44 (cap. II) y obtenidos: previamente, durante el infarto, luego de 3 hs. y luego de 6 después de producidos. Se puede así observar que el aumento de voltaje se produce en todas las derivaciones.

de R es alcanzada en un período menor a los 4 minutos generalmente 1 ó 2.

Después que el ST alcanza la mayor altura de R comienza la arritmia (21 - 22 - 26 - 30 - 34 - 35 - 50 - 54 - 59 - 62 - 65)

criptas. Respecto al aumento de voltaje de la Onda R puede observarse que se traduce en todas las derivaciones (standard y precordiales). (Ver electrocardiogramas inmediatos al infarto en el capítulo II de los

perros 18 - 27 - 32 - 12 - 20 - 24 - 25 - 33). Fig. 4. Puede observarse así que se trata de un aumento del voltaje total del corazón.

Si la fibrilación ventricular no se presenta, los cambios se invierten, la arritmia cesa en un período menor a los 20 minutos, el desnivel del ST disminuye para desaparecer entre las 3—6 horas después, excepcionalmente dura hasta las 11 horas. (Ver capítulo II). Mientras tanto se van produciendo otros tipos de cambios con las ondas T y Q.

El voltaje aumentado de R parece ser el cambio más precoz en desaparecer, pues en los perros con sobrevida lo he visto desaparecer siempre antes de las tres horas. Los perros que mostraron S marcada (35 - 46 - 77) antes del infarto mostraron su desaparición casi instantánea con la oclusión.

#### DISCUSION

Partimos de la base de que todos estos 22 infartos pueden suponerse iguales o al menos similares. Inmediatamente luego de muerto el animal, los corazones fueron extraídos, examinados minuciosamente, inyectadas las coronarias y estudiados anatómicamente cuando el tiempo transcurrido antes de la muerte era suficiente para acusar cambios. Cuando eran encontradas fallas en la colocación de la atadura, malformaciones o enfermedades concomitantes el animal era eliminado. La vena estuvo siempre excluida de la ligadura. La oclusión fue brusca y total. El animal no sufrió trauma torácico y el factor dolor fue excluido por la anestesia.

#### 1º— El problema de la onda monofásica

Todos los cambios inmediatos que vemos en este período inmediato de 15 minutos que se extiende hasta las 3—6 horas, excepcionalmente 11, corresponden a los cambios ya llamados de onda monofásica o de "injuria". Casi todos los autores están de acuerdo en que son estos los cambios electrocardiográficos con que debuta el infarto de miocardio<sup>33 a 41</sup>.

Wilson, y más tarde Sodi-Pallares plantearon el problema así:

La zona lesionada o injuriada al estar parcialmente despolarizada por la "agresión celular anóxica" se vuelve negativa respecto al resto del corazón y desciende la línea isoeleétrica tanto más, cuando mayor sea su lesión (corriente de lesión). Durante la sístole la despolarización cardíaca total pone el resto del corazón en igualdad con esa zona que ya estaba "previamente despolarizada", y, al desaparecer el gradiente (de lesión) la inscripción electrocardiográfica vuelve a la "verdadera isoeleétrica" que existía antes de la oclusión, y que ahora va a estar positivamente desplazada respecto a la "nueva isoeleétrica" (negativa). Si a más de ello se admite que en la zona "injuriada" puede haber pequeñas zonas (o grandes) de alguna polarización parcial que no han sido descargadas porque la onda de excitación no penetra en la zona de "injuria", debemos admitir que existirá ahora (luego del ORS: onda de excitación) una corriente de lesión a la inversa de la anterior, pues la zona anóxica va a ser ahora más positiva que el resto del corazón que es ahora negativo. Y será esta nueva onda de lesión invertida hacia el músculo sano la que levantará aún más la positividad del ST.

Dice Wilson textualmente: "Cuando se trabaja en una región lesionada a un punto distante, fluye durante la diástole una corriente del medio a la región lesionada y cesa de fluir "o fluye en sentido contrario" durante la sístole".

- 1 — El desnivel negativo de la línea isoeleétrica previo al ORS sería inversamente proporcional al número de células que dentro del área lesionada están todavía polarizadas.
- 2 — El desnivel positivo posterior al ORS (ST) sería proporcional a la diferencia entre "la vieja y la nueva" isoeleétrica (párrafo anterior) más una relación directamente proporcional al número de células que estando todavía polarizadas dentro del área infartada no han sido descargadas por la onda de excitación bloqueada.



Bayley habla incluso de un eje espacial de injuria.

Estas son las explicaciones bioeléctricas clásicas de la onda monofásica, pero si admitimos:

- 1º — Que el músculo puede seguir funcionando en anaerobiosis por períodos de 10—15 minutos superiores al par de minutos que la onda monofásica tarda en presentarse.
- 2º — La excitación de la zona es bloqueada por el ácido láctico acumulado, pero 10—15 minutos después de la anoxemia zonal.
- 3º — Que la entropía está perfectamente conservada por períodos de 20 a 25 minutos como mínimo<sup>60</sup>.

Si tenemos en cuenta estos hechos, la explicación de estos cambios bioeléctricos debería ser buscada o investigada, más en lo que respecta a distintos fenómenos de polarización y excitación celular en aerobiosis y en anaerobiosis, más que en base a la suspensión o inamovilidad de fenómenos electrobiológicos casi instantáneos de la zona de anoxia anoxémica.

Lógicamente las modificaciones de la onda monofásica irán desapareciendo a medida que las células de la zona infartada vayan perdiendo su capacidad de positividad o negatividad, es decir, vayan muriendo fisiológicamente.

## 2º— El problema de la Onda R de mayor voltaje

El descenso de la línea isoelectrica sería a mi entender uno de los factores que contribuirían al aumento (aparente en este caso) de la altura de la onda R.

Sodi-Pallares lo atribuye a que el tiempo de activación alargado en la zona isquémica neutraliza las fuerzas vectoriales que se alejan de la zona y que normalmente disminuyen la altura de R. Pero nosotros no hemos encontrado un sector o una zona de mayor positividad sino que todo el voltaje del músculo cardíaco había aumentado. Pero lo más interesante aún es que este ascenso de la onda R está en ciertos casos ligado a un descenso previo de voltaje, y

son estos casos los que están en íntima correlación con los casos en que el ST se muestra como una curva de concavidad inferior y recién comienza a aumentar de altura cuando el ST cambia de cóncavo en convexo y tiende a remontar la onda R. Los casos en que el ST nació convexo mostraron la R aumentar de entrada. En éste, a mi entender un muy interesante problema de fisiología: dos períodos bioeléctricos distintos de monofasismo están ligados a dos variaciones del voltaje cardíaco.

¿Será este exceso en la función eléctrica un efecto del menor umbral de excitación de la célula moderadamente anóxica frente a sus estímulos? ¿Será consecuencia del cambio de los mecanismos celulares hacia un glucolisis anaerobia? ¿O serán los cambios en el gradiente eléctrico de la membrana celular producido por la mayor salida de potasio al exterior de la célula con aumento del gradiente externo-interno de polarización?

## 3º— La desaparición de la onda S

Este es un fenómeno que solamente observamos en tres trazados que la tenían. La desaparición se hizo casi instantáneamente, según Wilson este fenómeno sería debido a que el retardo de la activación en la zona lesionada impide que los potenciales negativos intraventriculares tengan tiempo de atravesar una pared ya plenamente activada, como sucede en los casos normales.

## 4º— Presencia de arritmia

Una vez que la Onda ST va remontando en su origen la cúspide de la Onda R y solamente después que ha alcanzado de un 65 a un 100% de su altura da comienzo a la arritmia típica de este período. Esta arritmia comienza entre 1 y 4 minutos luego de ocluida la arteria y se presenta de muy diversas maneras. Pueden ser simples extrasístoles, o agrupando en tandas de a dos o tres, o presentarse en forma de taquicardia paroxística ventricular o de verdaderos ritmos ectópicos de muy alta frecuencia. En más o menos la mitad de los casos de esta arritmia llega a la fibrilación

ventricular aunque es necesario recordar que la fibrilación ventricular puede presentarse *d'embée* o con un par de extrasístoles precediéndola como puede verse en nuestros ejemplos.

Si la fibrilación ventricular no se produce en los primeros minutos la arritmia va disminuyendo paulatinamente para desaparecer dentro de los 10 primeros minutos, raramente dentro de los 20. ¿Cuál es la causa de esta arritmia que mata en cuestión de minutos o cesa dentro de los primeros 20?

Smith<sup>2</sup> ya la observó en 1918. Dewaart, Storm y Koumaus la vuelven a reportar en 1936<sup>3</sup>. Estos últimos autores observaron la cesación espontánea de la arritmia y que su intensidad dependía del vaso ligado. Harris, Guevara y Rojas en 1943<sup>42</sup> comprueban que efectivamente cesa en menos de 20 minutos y Harris en 1950<sup>1</sup> logra hacerla desaparecer en sus animales de experimentación ocluyendo la arteria en dos etapas progresivas con 1 hora de intervalo. Estudiando este tema con el Dr. Dimond en 1955<sup>31-32</sup> encontramos que la hipotermia a 30° activa extraordinariamente esta arritmia y mata al 100% de los animales sometidos a estas condiciones en contraposición al 57% de sobrevividas sobre las primeras 8 horas del grupo control. Selman y Brofman<sup>43</sup> también en 1955 encuentran la muerte total de los animales enfriados en contraposición al 50% de sobrevivida de los testigos. Con Dimond<sup>31,32</sup> también comprobamos los mismos resultados del frío con la administración de un "cocktail lítico" ganglioplejizante<sup>44</sup>. Trabajando con Sloer y Berezovsky<sup>46</sup> en 1957 encontramos que la alcoholización de los ganglios estelares y primeros pares dorsales disminuye esta fase de arritmia inmediata tal como lo observaron en 1951 Harris<sup>45</sup> y Elmer, Milch y Col, en 1955<sup>26</sup>. Es decir que el frío favorece esta arritmia así como la ganglioplejia total, pero la simpatisectomía la disminuye y la oclusión progresiva la evita.

Explicaciones sobre la patogenia de esta arritmia no han menudeado pero debemos decir que a la escuela de Beck<sup>47</sup> es a quien se debe la explicación y experimentación más satisfactoria. Irrigando, Beck

parte del árbol coronario por circulación cruzada de otro animal y parte por la sangre del mismo animal pudo demostrar la inestabilidad eléctrica del corazón frente a la fibrilación ventricular cuando dos partes del corazón reciben sangres de distinta oxigenación, ya sea la mayor parte recibiendo sangre oxigenada y la descendente anterior sangre anóxica como a la inversa. En cambio el corazón totalmente anóxico no fibrila sino que tiene tendencia al *standstill* o paro cardíaco reversible. Este último hecho también fue observado en 1948 por Harris<sup>53</sup>. Expresa Beck que el límite en extensión entre la parte oxigenada y la anoxémica de cualquier lado que esté una ú otra zona, es límite de diferencia de potenciales eléctricos, (relacionése esto con la teoría de la onda monofásica) y cuando esa extensión llega a un límite crítico, las diferencias de potenciales entre las zonas llevan a la fibrilación ventricular como si el corazón "se electrocutase a sí mismo". La medida de esta diferencia de potenciales le acusó cifras de 5 a 20 Mv en las zonas periféricas de la zona isquémica. Por extrapolarización cree el autor que esta es la arritmia que causa la muerte súbita en algunos casos de infarto de miocardio.

En 1947, historiando un poco, Harris y Matlock<sup>51</sup> ya habían demostrado que la anoxia moderada producía una hiperexcitabilidad de la fibra miocárdica con disminución del umbral de estímulo. Y en 1948 el mismo Harris<sup>53</sup>, como dije renglones atrás observó lo que Beck, es decir que la anoxia difusa no tenía acción arritmizante sobre el corazón, pese a producirle hiperexcitabilidad. ¿Cuáles son entonces los fenómenos fisiológicos que llevan a esta célula miocárdica anoxémica a la inestabilidad rítmica?

En 1930 Adrian<sup>48</sup> demostró bastante claramente que la región de un nervio cercana a una zona de injuria puede descargar impulsos espontáneamente y en 1940 Blair y Erlanger<sup>49</sup> probaron también que estas zonas nerviosas cercanas a la injuria responden, a estímulos subliminales como Beck y Harris demostraron que respondía la célula miocárdica moderadamente anóxica. Demostraron también en el nervio que

esta zona de hiperexcitabilidad disminuye con la distancia a la zona injuriada. En 1947 Lorente de No<sup>52</sup> atribuye este fenómeno a los potenciales de injuria que produce un estado de catelectrótodos y despolarización parcial de la membrana celular dentro de la región.

Si ahora recordamos que en 1944 Bayley<sup>37</sup> demostró que la zona isquémica miocárdica se vuelve negativa de 1 a 1 1/2 minutos después de ocluida la arteria y sabemos que existe una fuerte negatividad diastólica de la zona, desde que en 1940 Sugarman lo demostró<sup>50</sup>, nos es más fácil comprender por qué pocos minutos luego de producido el infarto da lugar a esta arritmia.

Con toda seguridad la periferia de la zona infartada, o tal vez toda la zona en sí, baja su umbral de excitabilidad y auto-descarga estímulos tan pronto como la negatividad diastólica de la zona traduce el estado de catelectrótono (los 5—20 Mv medidos por Beck, serían el estímulo de las células hiperexcitables).

La anoxia progresiva de Harris posiblemente lleva a la supresión de esta arritmia por producir precisamente estos cambios descritos con intensidad creciente en lugar de brusca.

El efecto del frío sobre esta arritmia puede explicarse tal vez sobre el hecho de que el frío, tal como la anoxemia moderada, aumenta la excitabilidad celular y tal vez ambos fenómenos puedan potencialmente<sup>9-10</sup>. Pero no obstante esto el efecto del frío es bastante extraño. Sabemos que disminuye el metabolismo celular y los procesos biológicos en general y ha sido demostrado que la función miocárdica no es en absoluto dañada por la hipotermia<sup>56</sup>. Existe sí, una reducción en el consumo de oxígeno por el músculo cardíaco<sup>57</sup> y una reducción en el flujo coronario pero que se produce sin alterar la diferencia arteriovenosa de O<sub>2</sub> y por ende sin producir anoxia<sup>54-55</sup>.

El hecho llamativo del frío es que produce fibrilación ventricular aún en corazones sanos. La causa es un gran punto obscuro de este problema. Los estudios más modernos al respecto están orientados

a la investigación de los cambios iónicos en la célula<sup>58-59</sup>, siendo éste un problema en el que no entraré.

Profundamente ligados a estos cambios producidos por la hipotermia tal vez se hallen los problemas de la hibernación química.

Esta estelectomía o la alcoholización estelar producen vasodilatación coronaria y es a este efecto sobre la circulación colateral coronaria que pueden achacarse los efectos favorables antiarritmizantes del procedimiento de la misma manera que la circulación colateral extra, desarrollada por la cirugía de Beck protege los animales contra la fibrilación ventricular.

El otro gran problema fisiológico es explicar por qué la arritmia cesa espontáneamente antes de los 20 minutos. Beck incluso refiere el caso de que en su clínica logró mediante masaje cardíaco, resucitar a un colega que hizo un infarto con inmediata fibrilación ventricular mientras se le tomaba un electrocardiograma, evolucionado el caso luego de conjurado el accidente arrítmico (y pasado el período de los 20 minutos) como cualquier otro infarto de miocardio.

No sería fácil explicarlo diciendo que las células que estaban desprendiendo estímulos espontáneamente en hiperexcitabilidad anóxica, mueren a los 20 minutos<sup>60</sup>. Pero si admitimos como cierta la teoría de la onda monofásica debemos admitir que la muerte celular sólo se producirá varias horas después cuando el ST vuelva a su completa normalización, 3-6 horas después y los últimos fenómenos de glucolisis anaerobia cesen de mantener la eutropía celular.

Podemos decir tal vez que los fenómenos anóxicos se intensifiquen luego de los 20 minutos con la desaparición de esos fenómenos de hiperexcitabilidad propios de la anoxia moderada.

Y aún podemos pensar en otra posibilidad, la que personalmente creo de más valor. Esos impulsos disrrítmicos nacen del área injuriada y es allí precisamente donde a los 15-20 minutos la excesiva acumulación de ácido láctico producida por la glucolisis va a frenar grandamente es-



tos fenómenos de glicolisis anaerobia, y va a volver inexcitable ese área por acidificación de la misma. Sabemos que la acidez eleva el umbral de estímulo hasta hacerlo inexcitable<sup>9-10</sup>.

Es decir que el entrecruzamiento de las curvas decrecientes de glicolisis y crecientes de acumulación de ácido láctico va a llevar a los 20 minutos más o menos al cese de la actividad contráctil celular y al mínimo mantenimiento de la eutropia celular. Esto no implica en modo alguno la reversibilidad del proceso entre 20 minutos y 3-6 hs puesto que eso es tema separado en fisiología del músculo.

### RESUMEN DEL CAPITULO I

Producida la oclusión coronaria brusca en el perro se produce un primer período bioeléctrico llamado en electrocardiografía de injuria y que se presenta casi de inmediato y se extiende hasta las 3-6 horas, raramente 11. Durante la producción de dichos cambios hay 4 períodos definidos:

- a) Una elevación del ST con concavidad inferior que trae aparejado una disminución del voltaje del QRS. Este período puede faltar.
- b) Un cambio del ST que se vuelve convexo hacia abajo y cuyo extremo inicial trepa por la rama descendente de la onda R. A este período viene aparejado un aumento del voltaje de la onda R que en un gran número de casos puede apreciarse desde todas las derivaciones.
- c) Una fase arritmica, cuando los cambios del período anterior han alcanzado un umbral arritmizante que se traduce en la curva electrocardiográfica por una altura del segmento inicial del ST del 65 al 100% de la altura de la onda R.
- d) Una regresión de estos cambios que comienza a los 20 minutos con la desaparición de la arritmia, el descenso de altura de la onda R que termina antes de las 3 horas y la normalización del ST entre 3-6 horas después.

A las 5-6 horas comienzan los cambios anatomopatológicos<sup>68</sup>: hialinización, pér-

dida de las esriaciones, principio de ca-riolisis del núcleo y comienzo de infiltración polinuclear.

La reversibilidad del proceso es causa de tan grandes discrepancias que va desde 20 minutos para algunos autores<sup>60</sup> hasta el filo de las 5 horas para otros.

La etiología de la arritmia se supone en el efecto de catelectrótono de la periferia de la zona sobre las células en moderada anoxia que son hiperexcitables y poseen la capacidad de desprender estímulos espontáneamente.

El cese de la arritmia se supone producida por la acumulación de ácido láctico producido por los fenómenos de glicolisis anaerobia.

La primera arritmia presentada aquí puede considerarse de naturaleza bioeléctrica.

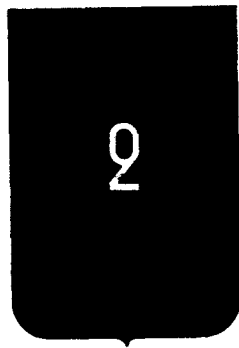
Se supone a la onda monofásica producida por los distintos regímenes de polarización de las células respirando en aerobiosis y en anaerobiosis en zonas limitantes.

*Nota:* Muy recientemente W. Samson y A. Scher (Circulation Research. 1960. 8,780.) miden los potenciales intracelulares en las zonas de injuria miocárdica por medio de microelectrodos y encuentran que dichas células se repolarizan más rápidamente que las normales, fenómeno concordante con la elevación ST. Sería pues la onda monofásica la "T precoz" de la zona injuriada. Este mecanismo de monofasismo es el inicial, pues rato después decrecen los potenciales de reposo del área injuriada negativizando el segmento TQ. Comprender por qué una zona alimentada por mecanismos anaerobios puede repolarizarse antes que otra normal (respiración aerobia) no resulta tan descabellado pensando que el fraccionamiento de la glucosa por glicolisis comprende menor número de etapas químicas y enzimáticas que las comprendidas por la reducción de glucosa a CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O (respiración aerobia). No entramos a discutir cuál de las 2 respiraciones es más "rendidora" de energía o más evolucionada, pero parece ser que la anaerobia es la más rápida.

### BIBLIOGRAFIA

- 1--HARRIS — Delayed development of ventricular ectopic rythm following experiment at coronary occlusion. Circulation. 1950. 1,1318.

- 2 — SMITH, F. — The ligation of coronary artery with electroc. study. *Arch. Internal. Med.* 1918. 22,8.
- 3 — DEWAART, STORM y KOUMAU. — Ligation of the coron. art. in Javanese Monkey II. Arrhythmia and conduction disturbances. *Am. Heart J.* 1936. 12,70.
- 4 — HERMAN. — Trombosis of the coronary art. with tach. J., Missouri, 1920. 17,406.
- 5 — ROBINSON, H. — Paroxysmal tach. of ventricular orig. and its relation to coronary occlusion. *Heart.* 1921. 8,59.
- 6 — PORTER — Paroxysmal centr. tach. Report on a case lasting 153 hrs with recovery. *Am. J. Med. Sc.* 1924. 167,821.
- 7 — EIDEKEN — Extreme tach. with report of non septal paroxysm following mycc. inf. *Am. J. Med. Sc.* 1943. 205,52.
- 8 — GOLDMAN — Arrhythm. in infarct. *Am. Heart. J.* 1950. 39,884.
- 9 — HOUSSAY — Fisiología humana. Ed El Ateneo, 1945.
- 10 — SAMSON W. — Fisiología aplicada a la patología funcional. 5a. Ed., Barcelona, pp. 379 y 745.
- 11 — CONN, WOOD y MORALES. — Rate of change in myoc. glycogen and lactic acid following arrest of coron. circulat. *Circul. Research.* 1959. 7,721.
- 12 — WEST, W. F. — Effects of aortic insuf. on circ. dynamics of the dog. *Circulation Research.* 1959. 7,685.
- 13 — ERICHSEN — Influence of the coron. circul. on the action of the heart. *London Med. Gaz.* 1842. II,561.
- 14 — PANUM — Experimentelle beitrage zur lehre von der embolie, Virchow's. *Arch. f. path. Anat.* 1862. XXV,308.
- 15 — BEZOLD, BREYMAN. — Untersuchungen über die herz und gefassnerven der saughthiere untersuchungen. a. d. phystol. Lab. zu. Wurzburg. 1867. I,256.
- 16 — SAMUELSON — Ueber den einfluss der coronar-arterien-verschliessung auf die herzaction. *Ztschr. f. klin. Med.* 1881. II,12.
- 17 — COHNHEIM, SCHULTHESS - HECHBERG — Ueber die folgen der kranz-arterien-verschliessung für das herz. *Virchow's. Arch. f. path. Anat.* 1881. IXXV, 503.
- 18 — PORTER — Further researches on the closure of the coronart. *Jour. Exper. Med., N. Y.,* 1896. I,46.
- 19 — HIRSCH, S. — Coronarterien und herzmuskal. Anatomische und experimentelle untersuchungen. *Deutch, med. Wchncher.* 1907. XXXII,790.
- 20 — MERKEL — Zur kenntis der kranzarterien des menschlichen. Herzen. *Verhandl. d.d. deutsch. path. Gesselsch. Jena* 1907, p. 127.
- 21 — Von LEYDEN — Ueber die Schlerose der coronarterien und die davon abhängigen krankheitszustande. *Ztschr. f. klin. Med.* 1883. VII,459.
- 22 — ROMBERG — Krankheiten des herzens und der blutgefasse ed 2, Stuttgart, 1906. Ferdinand Enke.
- 23 — EACHERN, M. y Manning, H. — Sudden occlusion of coronary art. following removal of cardiosensory pathways. *Arch. Int. Med.* 1940. 65,Nº 4.
- 24 — LE ROY, S. S. — The sudden death of patients with few symptoms of heart disease. *The J. of the Am. Med. Ass.* 1941. 117,Nº 24.
- 25 — BURCHELL — Adjustements in cor. circul. after exp. cor., occlus. *Arch. Int. Med.* 1940. 65,240.
- 26 — MILCH, Z. E., HSIA TING, W. y ANDERSON, D. — Exp. prevent. of sudden death from acute cor. occl. in the dog. *Am. Heart. J.* 1935. 50,Nº 4.
- 27 — BAKST, COSTAS-DURIEUX, GOLDBERG, B. — Prot. of the by arterialization of the coron. sinus. *J. Thoracic Surg.* 1945. 27,433.
- 28 — BECK, S. y BATIUCHOK, L. — Revascularization of the heart by graft of syst. art. into coron. sinus. *JAMA.* 1948. 137, 436.
- 29 — CARTER — An experimental study of collat. cor. circul. produced by cardiopneumopexy. *Surgery.* 1949. 25,489.
- 30 — CHARDACK, B. O. y GAGE, F. — The mortal. following ligat. of the ant. dese. branch of the left cor. art. in dogs. *Ann. Sur.* 1955. 141,443.
- 31 — DIMOND, G., VAN CITTERS y CARDOSO, L. — Acute coronary occlus. *J. of Kansas Med. Society.* 1958. 59,249.
- 32 — DIMOND, G. y CARDOSO L. — Occlusion coronaria aguda exp. sin apertura del tórax. *Rev. Arg. de Cardiol.* 1958. 25,67.
- 33 — WILSON — Diseases of the cor. art. *Cardiac pain.* Ed Robert levi, N.Y., 1936.
- 34 — ASHMAN, H. — Essentials of electr. N. Y. Ed The McMillan. 1941.
- 35 — GRAYBIEL, W. — Electrocardiography in practice. Philad. WB Saunders Co. 1941.
- 36 — BAYLEY — An interpret. of the inj. and the ischem. effects of myoc. inf. in accordance with the laws which determ. the flow of electr. currents in homogeneous volume conductors and in accord. with relevant path. changes. *Am. Heart J.* 1942. 24,514.
- 37 — BAYLEY y LA DUE, Y. — Electrocardiographic changes prod. in the dog by temporary occl. of a cor. art. showing a new stage in the evol. of myoc. infarct. *Am. Heart J.* 1944. 27,164.
- 38 — PEZZI, D. A. — L'onde en dome cor. de Smith et Pardee chez le chien. *Reserches experimentelles.* *Arch. mal. coeur.* 1945. 30,929.



*Laboratorios Pierre Bardin S.A.C.*  
*Dpto. de Prop. Médica - T. E. 49 - 0969*  
*Junín 508* *Buenos Aires*



- 39 — SODI-PALLARES — Nuevas bases de la electr. Ed. Inst. Nac. Card. Mex. 1949.
- 40 — NAVARRETTE, P. — Electrifiol. del infarto de mioc. Rev. Española.
- 41 — MYERS, T. — The electr. diagnosis of acute myoc. ischem. Ann. Int. Med. 1955. 43,361.
- 42 — HARRIS, GUEVARA y ROJAS. — The initiation of ventric. fibril. due to coron. occl. Exp. Med. & Surg. 1943. 1,105.
- 43 — SELMAN, B. — The effect of hypothermia on survival rates following coron. occl. in dogs. Surgery. 1955. 37,707.
- 44 — LIAN — L'hibernation artificielle dans les oblit. coron. et en chirurg. cardiovascul. Sem. hop. Paris. 1953. 29,4171.
- 45 — HARRIS, ESTANDIA, TILLOTTON. — Ventr. ectopic dythm and ventri. fibril. following cardiac sympath. and coron. occl. A. J. Physiol. 1951. 165,505.
- 46 — SLOER, GUIMPEL, BEREZOVSKY y BERNASCONI — Oclusión coronaria aguda exp. con alcoholiz. de los ganglios estel. y 4 primeros dorsales. Present. 2º Cong. Arg. de Cardiol., Mendoza, 1957.
- 47 — BECK, LEIGHNINGER — Scient. bases for surg. treat. of coron. art. disease. J. A.M.A. 1955 159,1264.
- 48 — ADRIAN — Effects of injury on mammal. nerve fibers. Proc. Roy. Soc. London S.B. 1930. 106,596.
- 49 — BLAIR, E. — Interaction of medulated fibers in a nerve tested with electr. shocks. Am. J. Physiol. 1940. 131,483.
- 50 — SUGARMAN, K. y SANDERS, J. — Observer. of the genesis of electr. currents establ. by inj. to the heart. Am. J. Physiol. 1940. 130,130.
- 51 — HARRIS, M. — The effects of anoxemia anoxia in excit. cond. and refract. of mammal. card. muscle. Am. J. Physiol. 1947. 150,493
- 52 — LORENTE DE N. — A Study of nerve physiol. Part. I Y.Y. Rockefeller Inst. for Med. Research. 1947.
- 53 — HARRIS — Terminal electr. patterns in experim. anoxia, coron. occl. and hemorrhagic shock. Am. Heart. J. 1948. 35,895.
- 54 — PENROD — Cardiac oxygenat. durin severe hypoth. in the dog. Am. J. Physiol. 1951. 166,55.
- 55 — ROSENHAIN, P. — Blood gas study in the hypoth. dog. Am. J. Physiol. 1951. 166,55.
- 56 — BERNE — Myocard. function in severe hypoth. Circ. res. 1954. 2,90.
- 57 — EDWARDS, T. y REBER, S. B. — Coron. blood flow and myoc. metab. in hypoth. Ann. Surg. 1954. 139,275.
- 58 — ARMITAGE, B. G. — Ventr. fibril. and lin transport. Circ. Research. 1957. 5,98.
- 59 — SPURR, B. — Influence of prolong. hypoth. and hyperth. in myocard. sod., potass. and chloride. Circ. Res. 1959. 7,210.
- 60 — BLUMGART, G. y SCHLESINGER. — Exp. etus. on the effect of tempor. occl. of coron. art. prod. myoc. insch. or infarct. Am. Heart. J. 1941. 22,374
- 61 — SLOER — Anoxemia cardíaca. Tesis. Universidad Nac. Lit., 1942.
- 62 — ARMBRUST, L. — Parox. ventr. tach. A st. in 107 cases. Circ. 1950. 1,28.
- 63 — RUEGSEGGER, N. y FREIMAN, L. D. — Serum activity patterns of SOGT, Piruvic Trans, and Lactic Dehidr. following graded myoc. inf. in dogs. Circul. Research. 1959. 7,4.
- 64 — COSTERO — Trat. de anatomía pat. Ed. Atlanta Méx., 1946.
- 65 — ASCHOFF — Trat. de anat. patol. Ed. Labor. 1950.
- 66 — PONS — Patol. y Clin. Méd. II Enferm. del coraz. Ed. Salvat.
- 67 — RIBBERT — Patología general y anatomía patol. Ed. Labor, 1953.
- 68 — GOULD — Patología del corazón. Ed. Beta, B.A.
- 69 — FLOREY — Lectures en general path. Ed. Saunders, 1954.
- 70 — HARRISON — Med. Interna. La prensa med. mexicana, 1956.
- 71 — HOFF, N. — Role of adrenaline in the prod. of ventr. rythms and their suppres. by acetyl beta methyl choline. J. Pharmacol. & Exp. Therap. 1934. 52,235.
- 72 — VON EULER — The presence of sympath. sustances in extracts of mammal. hearts. J. Physiol. 1946. 105,38.
- 73 — RAAB — Adreno-sympathogenio heart disease. Ann. Int. Med. 1948. 28,1010.
- 74 — NATHANSON, M. — The action of norepin., epin., and isopropyl norep. on the rythmic function of the heart. Circulat. 1952. 6,238.
- 75 — RAAB, G. — Norepin. and epin. content of normal and diseased heart disease. Circul. 1955. 11,593.
- 76 — BLOODWORT, H. — The tissue cathecol amine concentr. of the human heart determined by the aluminum hydroxide-arsenomolybic acid method. Circulation. 1956. 13,573.
- 77 — MALING, M. — Ventr. arrhythmia induced by sympath. amines in unanesthetized dogs following coron. art. occl. Circ. Res. 1957. 5,509.
- 78 — GILBERT, L. y POLEVOY, B. — Effect of vasoconstr. agents on cardiac irritab. J. Pharmacol. & Exp. Therap. 1958. 123,9.
- 79 — GAZES, R. W. — Plasma cath. amines concentr. in myocard. inf. and angina pectoris. Circulation. 1959. 19,657.
- 80 — ANREP, B. T. — Liberation of histamine by heart muscle. J. Physiol. 1936. 86,431.
- 81 — ROTHBERGER, S. — Rhythmicity and automat. in the mammal. left auric. Quart J. Exp. Physiol. 1939. 29,69.

- 82 — SELLE — Histamine. *Texas Rep. Biol. & Med.* 1946. 4,138.
- 83 — MATHISON — The effects of K salts upon the circul. and their action on plain muscle. *J. Physiol.* 1911. 42,471.
- 84 — CHAMBERLAIN, SCUDDER y ZWEMAR — Electroc. changes assoc. with expert. alt. in blood K in cats. *Am. Heart J.* 1939. 18,458.
- 85 — FENN — The role of K in physiol. processes. *Physiol. Rev.* 1940. 20,377.
- 86 — WINKLER, HOFF y SMITH — Cardiovascular effects of K, Ca, Mg & Ba. *Yale Biol. & Chem.* 1940-41. 1,123.
- 87 — LEVINE, MERRIL y SOMMERVILLE — Advanced disturz. on the cardiac mechan. in K intox. in man. *Circulat.* 1951. 3,889.
- 88 — WILHELM — Alteration in serum K & na in acute infart. *Am. J. Clin. Path.* 1951. 21,146.
- 89 — HARRIS, BISTENI, RUSSEL, BRIGHMAN y FIRESTONE — Excitatory factors in ventr. tach. resulting from myocard. insch. K a mayor excit. *Science.* 1954. 119,200.
- 90 — DI FIORI — Diagnóstico histológico. II Ed. El Ateneo.
- 91 — HARRIS, ESTANDIA, FORD y TILLOTSON — Quinidine lact ate & gluconate in supress. of ect. ventr. tach. assoc. with inf. Control of toxicity by morphine. *Circul.* 1951. 4,522.
- 92 — HARRIS, ESTANDIA, FORD, SMITH, OLSEN y TILLOTSON — The effect of i. v. procaine and procainamide upon ect. ventr. tach. accomp. myoc. inf. *Circ.* 1952. 5,551.
- 93 — HARRIS, SMITH, OLSEN, FORD y TILLOTSON — Magnesium sulph. and chlorid. in supress. of ect. ventr. tach. accom. myoc. inf. *Am. J. Physiol.* 1953. 172,251.
- 94 — HARRIS, ESTANDIA, BISTON y SMITH — Effect of papaverine upon ventr. ect. tach prod. by myoc. inf. *Circulation.* 1953. 8,874.
- 95 — HARRIS, OLSEN, ESTANDIA y FORD — Oxigen administration upon ventr. tach. & blood press. in anim. with acute myoc. inf. *Circ. Res.* 1953. 1,83.
- 96 — FREIS, SCHNAPER, JOHNSON y SCHREINER — Hemodynamic alter. in acute inf. Card. output. art. press., total perph. resist., central & total blood vol., venous., and average circ. time. *J. Clin. Invest.* 1952. 31,131.
- 97 — GAMMIL, APPLGATH, REED, FERNALD y ANTENUCCI — Hemodyn. changes following acute myoc. inf. using the dye inj. meth. for cardiac output determ. *Ann. Int. Med.* 1955. 43,100.
- 98 — LEE — Total & periph. blood flow in acut. myoc. inf. *British Heart J.* 1957. 19,117.
- 99 — HAUSS — Angina pectoris. Ed. La Médica, 1958.
- 100 — HAMILTON, RILEY, ATTHYAH, COURNAND, FOWELL, HIMMELSTEIN, NOBLE, REMINGTON, RICHARDS, WHEELER y WHITAM — Comparison of the Fick & dye inj. method for messu-rem. of cardiac output in man. *Am. J. Physiol.* 1948. 153,309.
- 101 — WERKC, LAGERLOF, BUTCH, ECHLE y HOLMGREN — Comparison of the Fick Y the Hamilton meth. for the determ. of cardiac output in man. *Scandinav. J. Clin. and Lab. Invest.* 1949. 1,109.
- 102 — NEWMAN, MERRIL, GENSSIN, MILNOR y McKEEVER — The dye dilut. meth. for describing the central circulation. *Circulation.* 1951. 4,735.
- 103 — ORIAS — The dynamic changes in the ventr. following ligat. of the ramus desc. ant. *Am. J. Physiol.* 1932. 100,629.
- 104 — CROSS, MENDLOWITZ y SCHAUER — Hemod. st. in expor. cor. occl. I. Open chest experiments. *Am. Heart. J.* 1937. 13,647.
- 105 — MENDLOWITZ, SCHAUER y GROSS — Hemod. st. in experim. coron. occl. II. Closed chest experiments. *Am. Hearts J.* 1937. 13,664.
- 106 — WIGGERS — The functional consequences of coronary occlusion. *Ann. Int. Med.* 1945. 23,158.