

INSTITUTO DE CARDIOLOGIA Y CIRUGIA CARDIOVASCULAR

Sistema especializado de conducción del impulso eléctrico en el corazón: aspectos embriológicos

Por los Dres.:

MARGARITA DORANTE SANCHEZ²⁷ y MIREYA AMOEDO MON^{*}

Dorante Sánchez, M.; Amoedo Mon, M. *Sistema especializado de conducción del impulso eléctrico en el corazón: aspectos embriológicos*. Rev Cub Med 16: 5, 1977.

Se discuten algunos aspectos embriológicos del sistema especializado de conducción del impulso eléctrico en el corazón para tratar de ofrecer una panorámica de este campo actualmente, mediante el análisis de trabajos que se consideran fundamentales. Se aprecian posibles aplicaciones prácticas de estos conocimientos, y se expone su trascendencia para la electrocardiografía clínica. Se discute la existencia de automatismo en la aurícula izquierda (no se aconseja este término en la clínica, pues traería confusión). Se tratan brevemente los ritmos de la unión AV y la capacidad de despolarización diastólica lenta espontánea, de las fibras musculares de la válvula mitral, y por último se ofrece un esbozo de cómo influyen las variaciones anatómicas del sistema de conducción sobre los hechos electrofisiológicos, y por tanto electrocardiográficos: cómo en ocasiones éstos reflejan primariamente la anatomía del sistema de conducción, frente a otras enfermedades en que esto no sucede así.

INTRODUCCION

Sobre la embriología del sistema de conducción del corazón muchas cuestiones aún son desconocidas, y otras plenamente discutidas. Son conocimientos sometidos a debates, discrepancias e interrogaciones y la literatura al respecto se encuentra dispersa.

Teniendo en cuenta esto hemos tratado de resumir las ideas fundamentales que existen hasta el momento y por eso emprendimos este trabajo de revisión y actualización bibliográficas.

Por otra parte, si en principio pudiera pensarse que es un tema de interés solamente teórico, realmente no es así.

Algunas aplicaciones prácticas concretas se han podido apreciar, ellas son: los llamados "ritmos de aurícula izquierda", los titulados "ritmos de seno coronario", casos de preexcitación, cardiopatías congénitas, fisiología y fisiopatología de algunos trastornos de conducción, fisiopatología del bloqueo auriculoventricular (AV) completo, origen de algunas arritmias

²⁷ Especialista de I grado en cardiología. Jefa del departamento de electrocardiografía del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

supraventriculares en pacientes con cardiopatía reumática. Y en muchas otras cuestiones en que tal vez no se haya reparado.

Revisión y análisis

Las células de las cuales se forma el nodo sinusal se originan del seno venoso, ellas serían especializadas de origen, y no células embrionarias que dejan de diferenciarse de su forma primitiva. Hacia la sexta u octava semana de desarrollo fetal, el corazón humano tiene la mayoría de sus características adultas, y el nodo sinusal es una estructura identificable.¹

Se intentará resumir algunos criterios en cuanto al desarrollo embriológico del nodo AV, haz de His y ramas del haz. Según *Lev*,² *Retzer* pensó que el nodo AV y el haz se desarrollaban del seno venoso; *Mackenzie* planteó que el nodo derivaba del seno venoso y el haz AV lo hacía del canal auricular; *Koch* y *Aschoff* pensaron que sólo la parte posterior del nodo nacía del seno, mientras la anterior del nodo y el haz derivaban del canal auricular; *Patten* sugirió que el nodo AV procedía del miocardio del cuerno izquierdo del seno (la migración de éste podría explicar la presencia de fibras especializadas en la región del seno coronario). El nodo AV migra de una localización epicárdica original, según *James*;¹ la mayoría de los autores creen que el nodo AV y el haz, en los mamíferos, se originan de la musculatura del canal auricular. Existen discrepancias en cuanto a si el nodo AV y el haz se originan *in situ* (representando tejido embrionario), o si el haz proviene de una proliferación de tejido nodal AV, de nuevo, por un proceso diferenciativo.^{3,4}

Otra diferencia de opinión se refiere a si las ramas se originan *in situ*, en las trabéculas ventriculares o de una proliferación del tejido del haz de His.²

Lieberman recuerda que *Keith* y *Flack* presentaron hallazgos morfológicos que favorecían la hipótesis de que remanentes del seno venoso y del canal auricular primitivo son representados por los tejidos de la unión sinoauricular y nodo AV-haz de His, respectivamente.⁴

Otros plantean que el nodo AV y el haz de His derivan como una entidad morfológica aislada del anillo AV embrionario.⁴

El origen de los tractos internodales e interauriculares en el hombre es desconocido; aunque su existencia como miocardio remanente en esta región derivada del seno venoso lleva a sospechar que pueda depender de él.^{4,0}

El origen del sistema His-Purkinje no está aún bien estudiado; se piensa que His es una formación que nace del tejido nodal primitivo por crecimiento activo; y que Purkinje resulta de cuerdas de tejido miocárdico del primordio, dividido en fascículos por la pared ventricular que crece. ¿Son los tejidos del nodo sinoauricular el haz del anillo sinoauricular, el nodo AV y el sistema His-Purkinje nuevas formaciones? ¿Pueden sus equivalentes funcionales estar localizados en masas difusas del miocardio embrionario que subsecuentemente son reformadas y restringidas para formar el sistema de conducción del impulso cardíaco? Es posible que la estructura celular difusa de la porción ventricular de la válvula AV embrionaria sea invadida por tejido conectivo y una coalescencia de fibras ramificadas en haces puedan dar lugar al sistema His-Purkinje.³⁻⁴ Para estas cuestiones no hay una respuesta en la actualidad.

En definitiva, queda todavía una interrogación: ¿Los tejidos de conducción del corazón adulto derivan del miocardio embrionario? ¿Son remanentes de él?⁴

Sería del mayor interés conocer si los tejidos de las válvulas sinoauriculares y del haz del anillo sinoauricular son haces de tejido especializado que incluyen un sistema de conducción auricular similar al sistema nodal AV.¹ En el hombre, el nodo AV y el haz se originan en embriones de 8-10 mm; en estadios de 13 mm la rama izquierda se ha desarro-

liado considerablemente y la derecha hace su aparición. A los 16,5 mm la izquierda está completamente desarrollada y a los 22-25 mm la derecha sigue la banda moderadora. La diferenciación hística de estas estructuras es un proceso continuo.²

Embriológicamente existen buenas razones para suponer que el miocardio especializado, identificable morfológicamente como tal en el hombre, existe en la región circunscrita por los dos nodos y los tres tractos internodales. Esa zona, que incluye las desembocaduras de ambas venas cavas y el seno coronario, deriva del seno venoso primitivo, que en formaciones inferiores permanece como área especializada en sentido electrofisiológico. En los seres inferiores se ha registrado un potencial de acción del seno venoso, completamente diferente del potencial de la pared libre de la aurícula.⁵

El corazón embrionario presenta precozmente las propiedades de automatismo, conductividad y contractilidad coordinada, aun antes de la aparición definitiva de los tejidos especializados de conducción cardíaca.¹

En 1913 se obtuvieron por primera vez electrocardiogramas en embriones de sesenta horas de incubación aproximadamente.⁰⁻⁷

Es interesante el hecho de que el electrocardiograma embrionario tiene características semejantes al del adulto (presencia de ondas P y T, complejos QRS), incluso cuando los tejidos especializados de conducción del corazón no se hacen aparentes en estudios anatómicos.¹⁴ El electrocardiograma de embriones de pollo a los tres y cuatro días de evolución, reveló presencia de intervalo PR, aun en ausencia de nodo AV.¹¹

Para determinar la organización electrofisiológica del corazón embrionario de pollo se ha registrado la actividad eléctrica del corazón a edades de tres a veinte días, determinando la forma, amplitud, tiempo de origen y duración de los potenciales transmembrana en células del seno venoso, válvulas sinoauriculares, aurícula, anillo AV y ventrículos.¹¹

Los potenciales de acción transmembrana registrados a lo largo del anillo AV embrionario son similares a los de las células nodales AV del conejo adulto, en configuración, secuencia de activación e incluso en la existencia de tres regiones funcionales (AN, N y NH).

¿El nodo AV adulto es remanente del anillo AV embrionario? La propagación en el anillo AV es más lenta, igual que en el nodo AV adulto. Es decir, que el equivalente funcional del nodo AV adulto es el tejido del anillo AV en corazones embrionarios.^{3,4,8}

La relación entre ambas estructuras (anillo AV del embrión de pollo y nodo AV del mamífero adulto), se ha establecido de esta forma: 1) en ambas estructuras los potenciales de membrana son similares en configuración, magnitud y tiempo de respuesta a la actividad propagada, 2) la onda de excitación cruza ambas en dirección perpendicular a la válvula AV, 3) en ambas se localiza en la región N el retardo en la transmisión AV, 4) es comparable la respuesta a la propagación anterógrada y retrógrada, 5) similar respuesta a la excitación auricular rápida y drogas como la acetilcolina y la norepinefrina.⁰

¿Todas las células cardíacas inicialmente son capaces de presentar actividad marcapaso? ¿O las células con actividad marcapaso y no marcapaso se diferencian de nuevo? La actividad cardíaca eléctrica está presente en embriones de ocho somitas (de veintiocho horas aproximadamente), antes que haya actividad contráctil discernible. *Van Mierop*⁷ ha estudiado la localización del marcapaso en el corazón embrionario de pollo durante la primera semana, y establece que éste se sitúa desde el inicio en la porción sinoauricular, y no se localiza primero en la zona bulboventricular del corazón, como ha sido apuntado por otros autores. En el corazón tubular se presenta una sucesión de zonas marcapaso. En un mismo estadio del desarrollo embrionario de pollo existen grados variables de potencialidad marcapaso.^{14,7}

El corazón izquierdo late más precozmente y más rápido que el derecho.' La frecuencia cardíaca es lenta al inicio y se hace mayor con el desarrollo; la frecuencia de las aurículas es mayor que la de los ventrículos, y la del seno venoso mayor que la de las aurículas. A estadios más avanzados de desarrollo del embrión de pollo, mayor velocidad de conducción entre las dos aurículas y de aurícula a ventrículo; ello puede relacionarse con el grado de desarrollo de las vías especializadas de conducción, posiblemente ausentes o con poco desarrollo en estadios tempranos.⁸

Hait' ha estudiado la secuencia de despolarización auricular a diferentes estadios de desarrollo (en treinta embriones de pollo), mediante electrocardiogramas de las superficies auriculares derecha e izquierda. En estadios tempranos (de cinco a seis días), la aurícula izquierda y su apéndice son mayores que los derechos y la despolarización de la izquierda precede la de la derecha. A los siete días y después, la aurícula derecha y su apéndice tienen mayor tamaño que los izquierdos y la despolarización de la derecha precede la de la izquierda. Es posible que las células marcapaso del seno venoso que son incorporadas a la aurícula, se distribuyan en proporción al tamaño de las mismas, dando como resultado un dominio de la aurícula izquierda en este estadio. Entre los seis y siete días de incubación, con el crecimiento auricular derecho, el seno venoso con sus células marcapaso completa su desviación a la derecha y se sumerge en la aurícula de este lado, dando como resultado un dominio de ella. Otra posibilidad que se ha señalado es que el impulso llegue al electrodo izquierdo, pero que no nazca en esa aurícula, sino que la vía de propagación sea más rápida hacia ella. Otros opinan que no hay sitios de marcapaso en la aurícula izquierda.⁴

⁸ Sobre esto volveremos a opinar más adelante.

Se han realizado estudios dirigidos a investigar la electrofisiología del corazón en embriones y fetos de mamíferos (rata en este caso), donde se muestra que los potenciales de reposo y acción, aumentan su magnitud en dependencia del crecimiento y desarrollo. Con éste se presentan los siguientes cambios fundamentales en el potencial de acción: 1) aumento del potencial de reposo, 2) aumento de la velocidad máxima de subida del potencial de acción, 3) menor despolarización diastólica del potencial de acción auricular y ventricular proximal, 4) disminución de los cambios en la duración del potencial de acción en relación con las variaciones de frecuencia cardíaca.

También con el crecimiento se presentan en el corazón tres cambios mayores en la distribución del agua y los iones: 1) disminución del Na y el Cl en los tejidos, 2) aumento del K en los mismos, 3) disminución del volumen de líquido extracelular.⁹

Se determinó el potencial de reposo en la rata prenatal a los diez días y medio, en cifras de 30 a 40 mv, y hacia el nacimiento (veintiún días), alcanzó 80 mv. Se precisaron dos periodos de rápido aumento del potencial."

En el seno venoso, aurícula y ventrículo, se registró potencial de acción con despolarización diastólica lenta; en tanto sólo existe potencialidad marcapaso en el seno venoso del embrión de pollo, si bien algunos pocos autores afirman que también se encuentra en aurícula y ventrículo.⁹

¿Existen focos automáticos o extrasístólicos en la aurícula izquierda? *Cohén* plantea que este asunto fue primeramente planteado por *Rothberger* y *Winterberg* en 1910, y que actualmente es objeto de discusiones, pues constituye un campo enteramente abierto donde no se ha llegado a acuerdos definitivos. El área de la aurícula izquierda es grande, y se entiende fácilmente por qué los llamados "ritmos de aurícula izquierda" no siempre producen ondas P invertidas en

DI y positivas en DII y DHL. La configuración de la onda P en este ritmo anormal dependería del área de la aurícula donde se originarán los impulsos y de la vía auricular empleada por ellos para su transmisión. El examen histológico no permite la segura diferenciación de fibras marcapaso, de las fibras musculares auriculares comunes; no han sido confirmados los informes que plantean la presencia de fibras especializadas en la aurícula izquierda o de la extensión o dislocación embriológica del nodo sinusal dentro de ella. Se han detectado mediante microelectrodos, fibras automáticas en la aurícula izquierda de conejo.¹⁰

En el hombre se encuentran notables variaciones en la configuración de la onda P por estimulación eléctrica de la aurícula izquierda, esas distintas configuraciones y grados de polaridad de la P se ven aun cuando la misma área sea estimulada. Por otra parte, las ondas P de origen cercano al serio coronario no pueden ser diferenciadas de los latidos de aurícula izquierda; y a veces resulta difícil la diferenciación de los ritmos de unión AV {la activación auricular izquierda precede la de la derecha}, y los de aurícula izquierda (por posible conexión del nodo AV y la aurícula izquierda, por medio de hileras musculares).¹⁰

Se han realizado estudios que demuestran que las fibras musculares de la válvula mitral son capaces de iniciar impulsos espontáneos, aunque estructuralmente son idénticas a las células del músculo auricular de trabajo. Ello sugiere que incluso en condiciones no patológicas puede ocurrir el inicio de impulsos espontáneos en ciertas fibras del músculo cardíaco que no pueden identificarse por patrones estructurales específicos. El no poder demostrar la existencia de fibras marcapaso en aurícula izquierda, sobre una base estructural, no debe tomarse como indicador de la ausencia de tales fibras con esas propiedades fisiológicas. Se presume que en condiciones anormales los

impulsos pueden generarse en la aurícula izquierda, lo cual está acorde con la opinión citada por *Wit* de que "bajo condiciones usuales las fibras musculares de aurículas y ventrículos no son automáticas"¹¹ En general, no se duda de la existencia de "ritmos de aurícula izquierda", aunque su frecuencia en el hombre no está aún establecida.

Se cree que todo esto hay que conocerlo, y que son hechos trascendentes desde el punto de vista fisiológico y fisiopatológico; pero el empleo de los llamados "ritmos de aurícula izquierda" en la electrocardiografía clínica sólo es motivo de confusión, y no correspondería con los hechos reales en muchos casos. Debe evitarse emplear terminología estrictamente fisiopatológica en la electrocardiografía clínica e igualmente de términos clínicos que no corresponden exactamente con el mecanismo fisiopatológico que está efectuándose. Y suceden ambas cosas, un "ritmo de aurícula izquierda" puede expresarse en el trazo periférico de distintas maneras, y ritmos de diverso origen pueden dar lugar a los mismos patrones electrocardiográficos.

Es un hecho trascendental la afirmación hecha por *Waldo* y *James* sobre la polaridad de la onda P y la longitud del intervalo PR, de ninguna manera permiten precisar la localización del origen de un impulso eléctrico.¹²

Debe reflexionarse cómo han influido algunos conceptos erróneos sobre la electrocardiografía clínica moderna. En el trabajo de *Waldo* y *James* se afirma que sesenta años después de los experimentos de *Zahn* ("ritmos nodales superior, medio e inferior"), se está todavía al inicio del entendimiento de los ritmos de la unión AV.¹²

*Von Bernuth*¹³ y colaboradores han visto en los últimos años siete pacientes con taquicardia paroxística supraventricular repetitiva, con criterios para pensar que el origen del foco ectópico se localizaba en la aurícula izquierda; tres de ellos fueron confirmados.

Se ha planteado otro hecho interesante en cuanto a que las fibras musculares de la válvula

mitral sean capaces de despolarización diastólica espontánea. El sitio de origen y el mecanismo de producción de muchas arritmias auriculares se desconocen en el hombre, los impulsos auriculares ectópicos pueden nacer en fibras especializadas de los tractos internodales de aurícula derecha, en fibras del seno coronario (algunos autores, *James* entre ellos, dudan que éste tenga tejido capaz de actividad marca-paso espontánea). Las taquiarritmias auriculares (*flutter*, fibrilación), pueden resultar de focos automáticos en estas regiones o de reentrada en aurícula o nodo AV.¹⁴⁻¹⁵

En el perro, el músculo de aurícula izquierda se extiende hacia el músculo de las valvas de la mitral, y sus potenciales de acción son diferentes a los del músculo auricular izquierdo de trabajo. Estos registros disminuyen en amplitud y tienen menor frecuencia de descarga, presentan ascenso y conducción lentos, y actividad marcapaso, todo lo cual recuerda las características de los nodos sinusal y AV. Las posibles explicaciones para estas propiedades electrofisiológicas son: 1) alguna relación en cuanto al origen embriológico de las valvas (¿el músculo valvular deriva del anillo AV?), y el nodo AV, 2) similitudes ultraestructurales entre el músculo de la válvula mitral y de los nodos sinusal y AV, 3) conductancias iónicas diferentes a las de la pared auricular. Esta conducción lenta y la actividad marcapaso en el tejido del nodo sinusal y AV se ha atribuido a ciertos patrones estructurales: disminución del diámetro de las fibras auriculares a la unión auricular del nodo AV, profusas interconexiones de tales fibras, escasez de uniones intercelulares especializadas.¹⁵

Parece que en una parte de la válvula existen fibras musculares aisladas, rodeadas por completo por tejido conectivo, y es la única región del corazón donde las células musculares existen tan aisladas. Se determinó incluso la existencia de una región de unión entre las células musculares valvulares y las de la pared

auricular, que puede actuar como un sitio de bloqueo de la conducción para impulsos que nacen en la válvula (es decir, un estímulo originado en la mitral no se conduciría a aurícula). Es posible que se origine formación del impulso eléctrico por estiramiento de la mitral, efecto similar al que se produce en las fibras de Purkinje del sistema de conducción ventricular, así como este hecho físico acelera la frecuencia de despolarización de las fibras en el nodo sinusal y activa las células del marcapaso latente. No se conoce si esta respuesta del músculo de la mitral al estiramiento tiene significación fisiológica o patológica. En la enfermedad valvular mitral son comunes las arritmias auriculares y se cree que la deformidad de las valvas por esa enfermedad puede dar como resultado una tensión de la musculatura valvular mitral.¹⁵

[ntonces los términos de "ritmos de aurícula izquierda", "seno coronario", etc., carecen de especificidad, y quizás deban remplazarse por el de marcapaso auricular ectópico. Este tiende a aparecer y desaparecer, y puede verse en un corazón sano.¹⁴

No se va a discutir cómo se altera el sistema de conducción en las distintas enfermedades congénitas, porque esto constituiría otro problema. Pero sí se recuerda que por ejemplo, el canal AV común persistente tiene características electrocardiográficas derivadas de una excitación relativamente temprana de las porciones posteriores del ventrículo izquierdo. El sistema de conducción AV está morfológicamente deformado por la gran deficiencia del tejido septal; el fascículo posterior izquierdo tiene un origen relativamente temprano del haz común, y el fascículo anterior aparece deficiente, de manera relativa o absoluta; la rama derecha parece tener un curso relativamente largo si se compara con corazones normales.

En la atresia tricuspídea el hallazgo de un asa antihoraria con desviación axial izquierda, puede relacionarse con un origen temprano de las ramas izquierdas y un curso notablemente elon-

gado del haz derecho. En otras enfermedades (tetralogía de Fallot, defectos septales ventriculares, doble emergencia de ventrículo derecho, etc.), los patrones electrocardiográficos clásicos no parecen reflejar primariamente la anatomía del sistema de conducción.¹⁶

Existen grandes problemas para relacionar los trastornos de conducción AV y las alteraciones anatómicas: 1) una anomalía electrofisiológica a veces no tiene una base anatómica claramente demostrable, pues puede resultar de factores

fisiológicos o bioquímicos, 2) en ocasiones existe dificultad para reconocer los efectos de lesiones patológicas que no interrumpan completamente una parte definida del sistema de conducción, 3) hay la posibilidad de que las lesiones morfológicas estén en las ramificaciones terminales del sistema de conducción y partes distales de las ramas, difíciles de estudiar morfológicamente, 4) posibilidad de que las lesiones morfológicas estén en el miocardio, independientes del sistema de conducción.^{28,1}

SUMMARY

Dorantes Sánchez, M.; Amoedo Mon, M. *Specialized system for the conduction of the electric impulse in the heart: embryologic aspects*. Rev Cub Med 16: 5, 1977.

Several embryologic aspects of the specialized system for the conduction of the electric impulse in the heart are discussed, in order to provide a current panoramic aspect of this field through the analysis of basic works. The possible practical application of these knowledges is considered, and their importance in clinical electrocardiography is exposed. The presence of automatism (this term should not be used in clinics, as it might give raise to confusion) in the left atrium is discussed. The rates of the AV linkages and the diastolic depolarization capacity of the mitral valve are briefly discussed. An outline is made explaining how the anatomic variations of the conduction system influence the electrophysiologic, and therefore electrocardiographic facts: how sometimes these re- flect first the conduction system anatomy, which does not occur with other diseases.

RESUME

Dorantes Sánchez, M.; Ainoedo Mon, M. *Système spécialisé de conduction de l'impulsion électrique dans le coeur: aspects embryologiques*. Rev Cub Med 16: 5, 1977.

Les auteurs discutent quelques aspects embryologiques du système spécialisé de con- duction de l'impulsion électrique dans le coeur pour essayer de donner un aperçu sur ce dómame, en analysant des travaux considérés fondamentaux. On tient compte des possibles applications pratiques de ces connaissances, et on signale l'importance de ces questions pour l'electrocardiographie clinique. L'existence de l'automatisme á l'auricule gauche est discutée (on ne conseille pas l'utililsation de ce terme en clinique, car il pourrait entraîner des confusions). On parle brièvement des rythmes de l'union AV et de la capacité de dépolarisation diastolique lente et spontanée, des fibres musculaires de la valvule mitrale, et enfin o.º, fait un esquisse de l'influence des variations anatomiques iu système de conduction sur les faits électrophysiologiques, done sur les faits électro- cardiographiques: parfois ils reflètent de façon primaire l'anatomie du système de conduction, cependant dans d'autres maladies ce n'est pas le cas.

BIBLIOGRAFIA

3. *Lieberman, M P a e s de Carvalho, A.* The electrophysiological organization of the em- bryonic chick heart. Gen Physiol 49: 2, 351 - 363, noviembre 1965.
4. *Lieberman, M.* Physiologic development of impulse conduction in embryonic cardiac tissue. Am J Cardiol 25: 279-284, marzo, 1970.
5. *James, T. N.* The connecting pathways bet- ween the sinus node and AV node and between the right and the left atrium in the human heart. Am Heart J 66: 4, 498-508, octubre, 1963.
6. *Lieberman, M.; Paes de Carvalho, A.* The spread of excitation in the embryonic chick heart. J gen Physiol 49: 2, 365-379, noviembre, 1965.
7. *Van Mierop, L. H. S.* Location of pacemaker in chick embryo heart at the time of ini- tiation of heartbeat. Am J Physiol 212: 2, 407-415, 1967.
8. *Hait, G.; Licata, R. H.* Sequence of atrial depolarization at different stages of develop- ment of febrero, 1970.

28 *James, T. N.* Cardiac conduction system: fetal and postnatal development. Am J Cardiol 25: 213-226,

- the chick embryo. *Circ Res* 20: 2, 204-213, febrero, 1967.
9. *Couch, J. R. et al.* Development of the action potential of the prenatal rat heart. *Circ Res* 24: 1, 19-31 enero, 1969.
 10. *Cohén, J.; Scherf, D.* Editorial. Considerations on impulse formation in the left atrium and its diagnosis by electrocardiogram. *Am J Cardiol* 31: 6, 799-802, junio, 1973.
 11. *Wit, A. L. et al.* Impulse formation in the left atrium. *Am J Cardiol* 34: 1, 120-121, julio, 1974.
 12. *Waldo, A. L.; James, T. N.* A retrospective look at AV nodal rhythms. *Circulation* 47: 2, 222-224, febrero, 1973.
 13. *Von Berrnuth, G. et al.* Repetitive paroxysmal tachycardia originating in the left atrium. *Br. Heart J* 35: 7, 729-733, julio, 1973.
 14. *Thomas, H. M. et al.* Evaluation of P wave axis in distinguishing anatomical site of atrial septal defect. *Br. Heart J* 35: 738-742, 1973.
 15. *Wit, A. L. et al.* Electrophysiological properties of cardiac muscle in the anterior mitral valve leaflet the anterior mitral valve leaflet and the adjacent atrium in the dog. Possible implications for the genesis of atrial dysrhythmias. *Cir Res* 32: 6, 731-745, junio, 1973.
 16. *Titus, J. L.* Anatomy of the conduction system. *Cardiac Arrhythmias (Part I). Symposium. Circulation.* 47: 170-177, enero, 1973.

La disquinesia biliar. ¿Afección prelitiasica?

Por los Dres.:

JOSE I. CASTRO FALCON²⁹ y ARCADIO SOTTO ESCOBAR*

Castro Falcón, J. I.; Sotto Escobar, A. *La disquinesia biliar. ¿Afección prelitiasica?* Rev Cub Med 16: 5, 1977.

Se estudió en 40 pacientes con disquinesia biliar y en 15 controles, la composición de la bilis, para lo que se dosificaron: colesterol, ácidos biliares y fosfolípidos en bilis vesicular y hepática. Se llevaron estos valores al diagrama tridimensional de *Admirand* y *Small*, y se clasificaron de acuerdo con el mismo, en bilis litógenas y no litógenas. El 64,1% de las bilis vesiculares y el 32,5% de las bilis hepáticas, en pacientes disquinéticos pudieron catalogarse como litógenas. Dicha alteración se encontró solamente en la bilis vesicular de uno de los controles, por lo que esta afección pudiera considerarse prelitiasica,

INTRODUCCION

Actualmente, en el ámbito mundial, la mayor parte de los estudios de vías biliares se han dirigido a investigar la composición de la bilis y su relación con la formación de cálculos, en un intento de hallar la verdadera etiopatogenia de esta enfermedad. Esto tal vez esté dado por el deseo de hallar medidas profilácticas y terapéuticas de la litiasis, por ser ésta de una morbilidad elevada en la mayor parte de los países, sobre todo occidentales, y ocupar en nuestro medio el primer lugar de las enfermedades digestivas entre los pacientes egresados de los hospitales.¹

Los estudios realizados hasta el momento, desde que *Admirand* y *Small* empujaron el

concepto de bilis litógena como estadio previo a la formación de cálculos, han sido realizados fundamentalmente en pacientes litiasicos y en casos controles.

No existen, sin embargo, en la literatura médica, informes acerca de la composición de la bilis en pacientes con disquinesia biliar, enfermedad de una incidencia elevadísima en las consultas diarias, tanto en nuestro medio, como en otros países,² sin conocerse, además, si a muchos de estos pacientes a largo plazo se les desencadena una litiasis. Ante todos estos hechos, surgieron en nosotros estas interrogantes:

1. ¿Tienen los disquinéticos una bilis litógena?
2. **Analizando los factores que favorecen su aparición ¿mediante la corrección de los mismos se puede hacer profilaxis de la litiasis?**

²⁹ Especialista de I grado en gastroenterología.

Con el propósito de hallar respuesta a estas preguntas es que propusimos este estudio, el cual constituye una investigación preliminar de la relación que pueda existir entre la disquinesia biliar y la litiasis vesicular.

Bilis litógena

Una bilis litogénica o supersaturada es aquella que contiene un exceso de colesterol en relación con su contenido en sales biliares y lecitina. Dicho concepto fue emitido por *Admirand* y *Small* cuando estudiaban, en sistemas modelos *in vitro*, la propiedad de las micelas de mantener el colesterol en suspensión.

Basado en ello, dichos autores construyeron un eje de coordenadas triangulares en el cual sitúan en los lados del triángulo los porcentajes relativos del colesterol, fosfolípidos y sales biliares, y la composición de cualquier bilis la representaron por un punto P (gráfico 1).

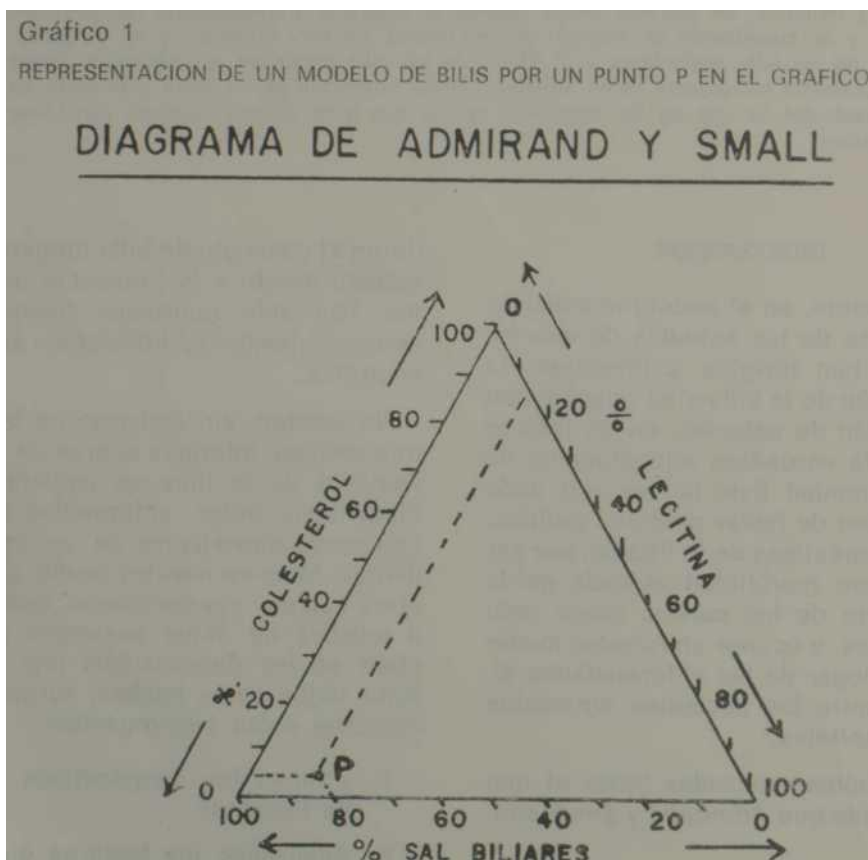
Estudiando pacientes litíasicos y no litíasicos delimitaron, además, en la base del triángulo, la zona que representa la máxima capacidad de saturación del colesterol (zona micelar), y precisaron así qué bilis es litógena y cuál no lo es (gráfico 2).

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron cuarenta pacientes con sintomatología referida al árbol biliar de los que acudían a nuestro consultorio de colecistopatías, los cuales no fueran portadores de litiasis vesicular, así como quince pacientes controles.

A los controles se les realizó:

1. Drenaje biliar cronometrado con bilicultivo, con la finalidad de detectar trastornos del funcionamiento biliar y descartar, además, sepsis del árbol biliar.
2. Colecistografía oral con vaciamiento, para descartar litiasis u otra



afección orgánica vesicular, así como también evaluar los trastornos del vaciamiento.

3. Estudio bioquímico de la bilis B y C, para dosificar:

a. Colesterol, por el método de *Liebermann Burchard*.^{5, <5}

b. Fosfolípidos por el método de *Bloor*.⁵

Ambos, a partir de un extracto de lípidos obtenidos por reacción con una mezcla de cloroformo y metanol (2:1) por el método de *Folch*.⁵

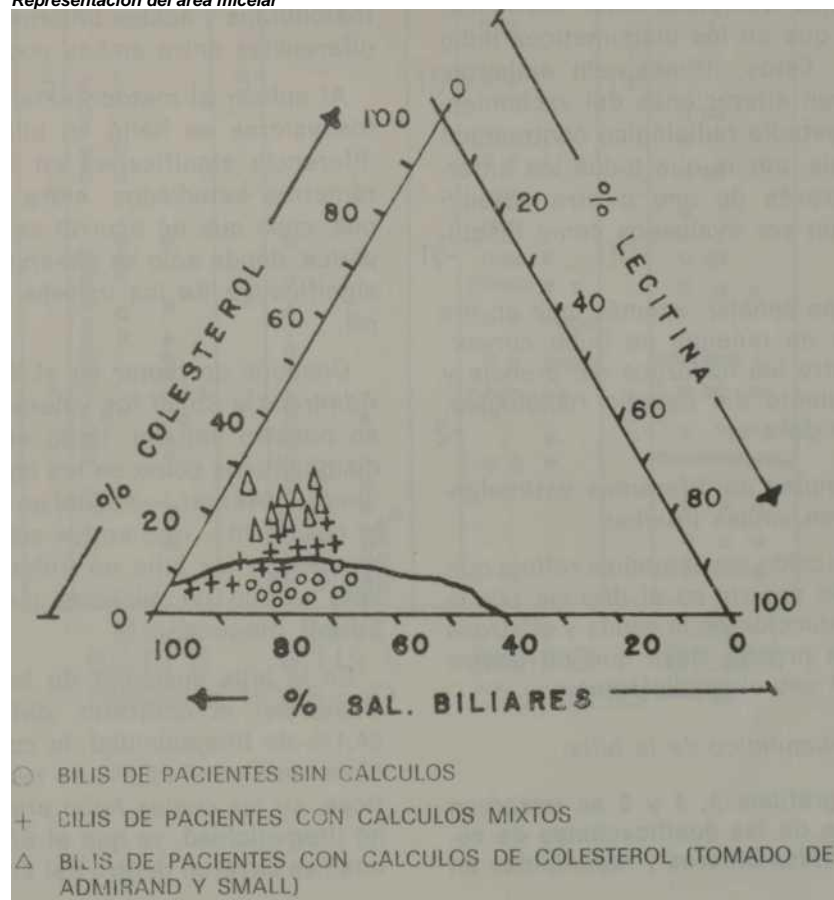
c. Acidos biliares, por el método de *Karbach*.⁵ A los pacientes

disquinéticos se les realizó, además de lo efectuado a los controles:

1. Historia clínica dirigida, que permitiera clasificarlos como disquinéticos.
2. Colecistocolangiografía endovenosa para descartar alteraciones orgánicas de vías biliares.
3. Heces fecales seriadas para tratar de descartar parasitismo.
4. Pruebas de función hepática que permitieran detectar hepatopatía como causante de las alteraciones halladas en la bilis.

Gráfico 2

Representación del área micelar



1. Rx de estómago y duodeno para descartar afección del tracto digestivo superior, cuya forma de presentación simulara una disquinesia biliar.

RESULTADOS

A los resultados de la composición de la bilis se les aplicó el estadígrafo T de Student. Los estudios de heces fecales seriadas y las pruebas de función hepática fueron normales en todos los pacientes.

El examen radiológico de estómago y duodeno, fue normal en todos los pacientes excepto en uno, el cual presentaba defecto de lleno en región antral que llevó a la realización de gastroduodenoscopia, la que fue normal. En el drenaje biliar se descartó por el bilicultivo, sepsis del árbol biliar en todos los pacientes. En cuanto al funcionamiento, en los pacientes controles hubo un 60% de drenajes completamente normales: mientras que en los disquinéticos hubo un 7,6%. Estos últimos, sin embargo, presentaron alteraciones del vaciamiento en el estudio radiológico contrastado de vesícula, por lo que todos los enfermos, a través de uno u otro estudio permitieron ser evaluados como disquinético.

Debemos señalar, además, que en los pacientes en quienes no hubo concordancia entre los hallazgos del drenaje y el vaciamiento del estudio radiológico, tal vez se deba a:

- el empleo de diferentes estimulantes en ambas pruebas.
- la reacción espasmódica refleja que puede ocurrir en el drenaje por la introducción de la sonda y el *stress* de la prueba, cosa que no ocurre en el estudio radiológico.

Análisis bioquímico de la bilis

En los gráficos 3, 4 y 5 se observan los

valores de las dosificaciones de colesterol, ácidos biliares y fosfolípidos en bilis, tanto de controles como de disquinéticos. Los mismos aparecen en milimoles por litro y en % molar.

En el resto del trabajo se expresan siempre los valores en % molar, pues la litogenicidad de una bilis se determina por la relación de los valores porcentuales de los tres elementos estudiados.

Según podemos observar en el cuadro I, en la bilis vesicular de los pacientes disquinéticos existe un aumento del colesterol y de los fosfolípidos en relación con el observado en los controles. En ácidos biliares ocurre lo contrario, los pacientes disquinéticos presentaron valores inferiores a los obtenidos en los controles.

Sin embargo, en bilis hepática, según se muestra en el cuadro II, se observó un aumento de las cifras de colesterol de los disquinéticos con respecto a las de los controles, y en relación con los fosfolípidos y ácidos biliares no existían diferencias entre ambas poblaciones.

Al aplicar el método estadístico a estos valores se halló en bilis vesicular diferencia significativa en los tres parámetros estudiados, entre ambos grupos, cosa que no ocurrió en la bilis hepática, donde sólo se observó diferencia significativa de los valores de colesterol.

Después de plotar en el diagrama de *Admirand* y *Small* los valores obtenidos en nuestro estudio, tanto en pacientes disquinéticos como en los controles, pudimos observar —según se aprecia en el cuadro III— que en los controles predominaron las bilis no litógenas, y que sólo existió un paciente que presentó bilis B litógena.

En la bilis vesicular de los disquinéticos, por el contrario, obtuvimos un 64,1% de litogenicidad, lo cual sólo fue observado en el 32,5% de las bilis hepáticas, en las cuales hubo predominio de no litogenicidad, ya que el 67,5% de las mismas cayeron dentro del área micelar.

Gráfico 3

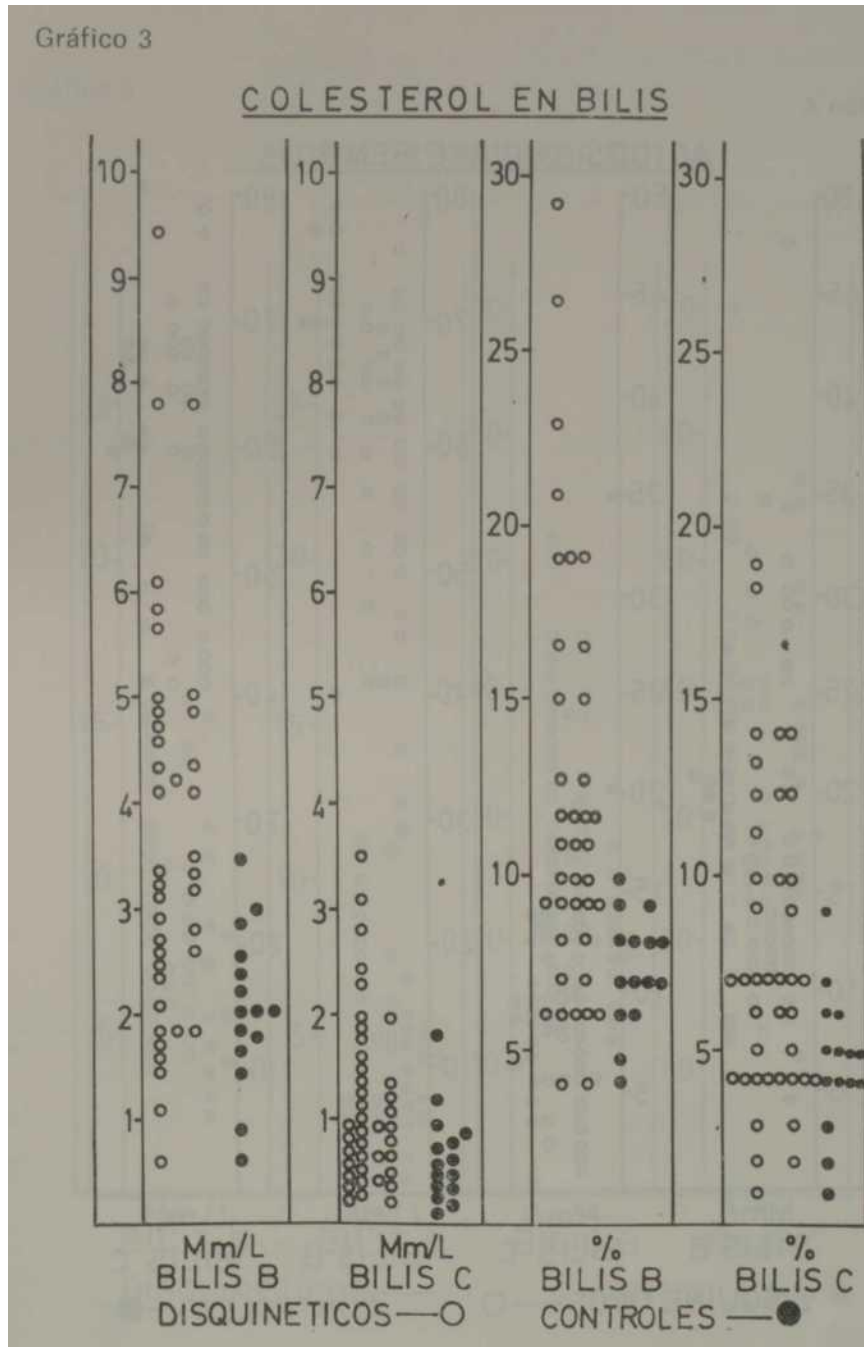


Gráfico 4

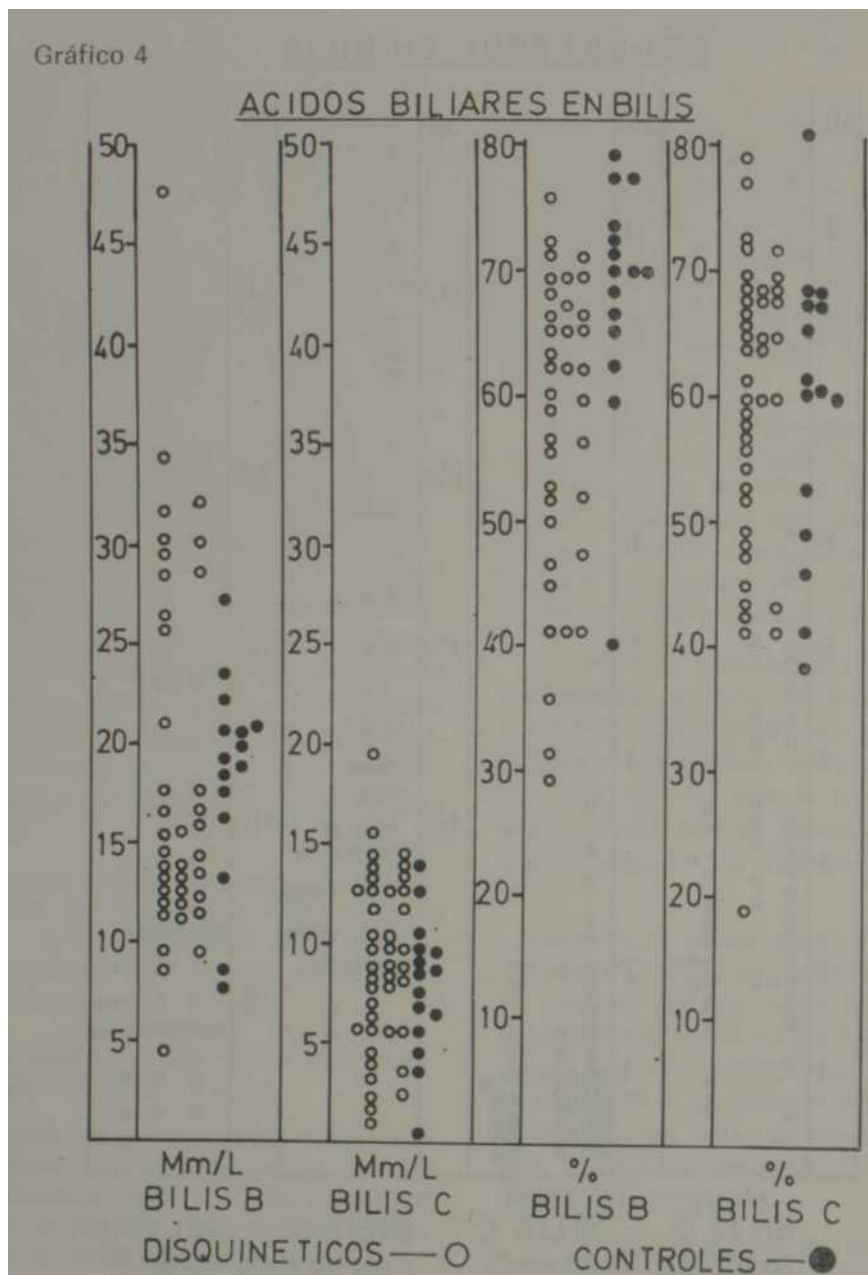
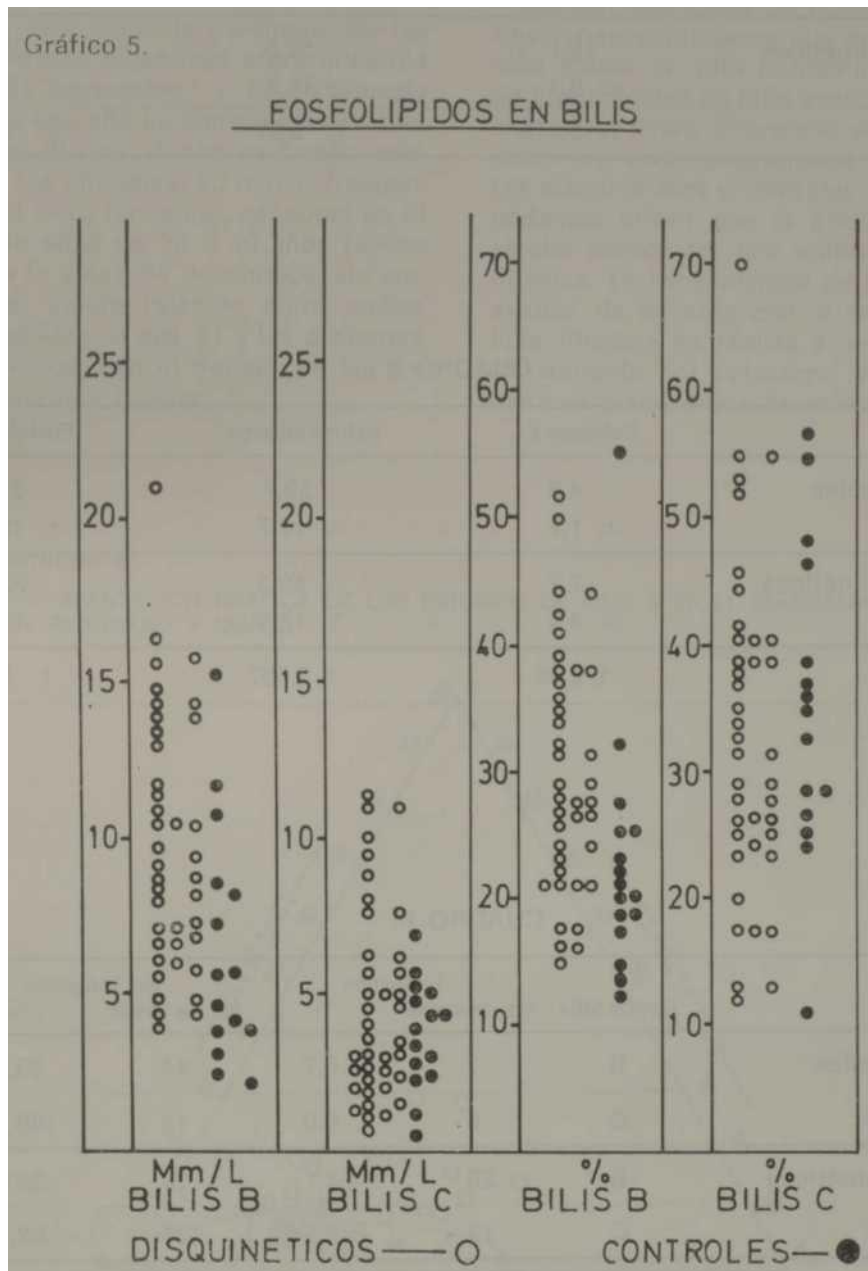


Gráfico 5.



| | Colesterol | Acidos biliares | Fosfolípidos |
|---------------|---------------|-----------------|----------------|
| Controles | 7,2 ± 1,5 | 68,8 ± 9,7 | 23,5 ± 10,2 |
| Disquinéticos | 12,1 ± 6,1 | 57,6 ± 11,8 | 30,2 ± 9,5 |
| | T: 3,018 | T: 3,27 | T: 2,275 |

CUADRO II

| | Colesterol | Acidos biliares | Fosfolípidos |
|---------------|--------------|-----------------|----------------|
| Controles | 4,8 ± 1,7 | 59,7 ± 11,7 | 35,5 ± 12,3 |
| Disquinéticos | 7,7 ± 4,4 | 59,3 ± 12,5 | 33,1 ± 12,4 |
| | t 2,44 | t 0,107 | t 0,639 |

CUADRO III

| | Tipo de bilis | Litógenos | | No litógenos | |
|----------------------|---------------|--------------|------|--------------|-------|
| | | No. de casos | % | No. de casos | % |
| Controles 15 | B | 1 | 6,7 | 14 | 93,3 |
| | C | 0 | 0,0 | 15 | 100,0 |
| Disquinéticos 40* | B | 25 | 64,1 | 14 | 35,9 |
| | C | 13 | 32,5 | 27 | 67,5 |

* En un paciente no se obtuvo bilis B.

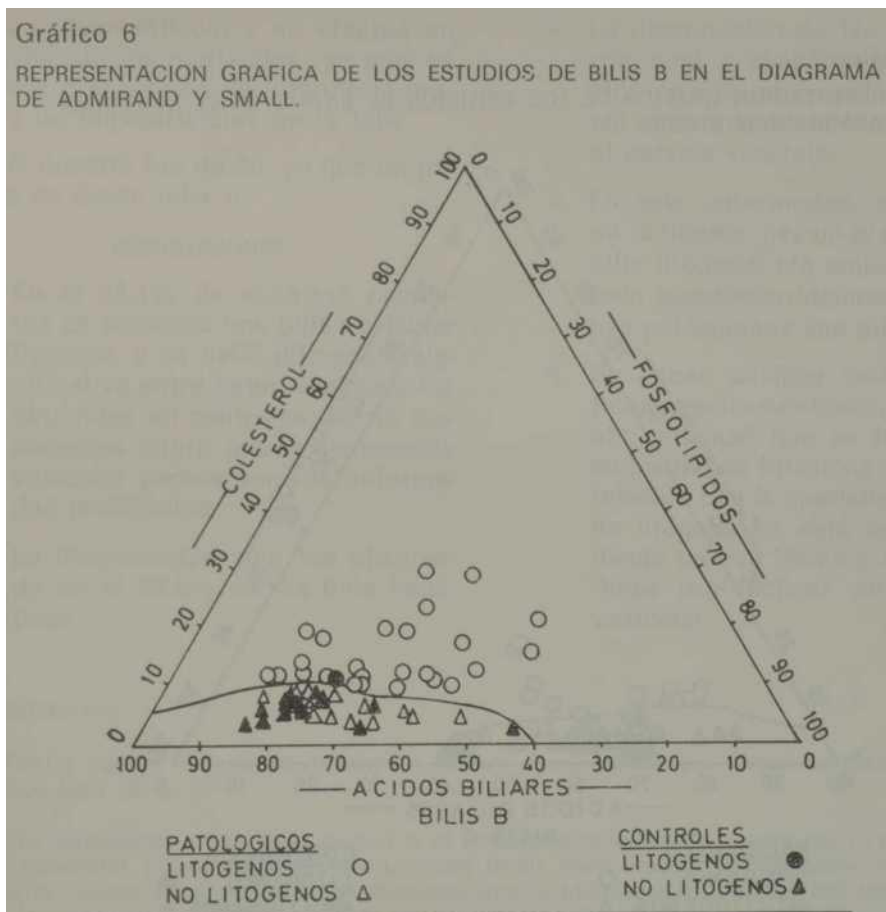
En los gráficos 6 y 7 se observa la representación del estudio de la bilis en el diagrama de *Admirand y Small*.

DISCUSION

La litiasis vesicular, primera de las enfermedades digestivas entre nuestros pacientes egresados,¹ y la disquinesia biliar, de una alta incidencia en nuestras consultas diarias, tienen en común, además de los síntomas, su mayor frecuencia en el sexo femenino, así como en el grupo de edad de 30 a 40 años (época fértil de la vida). Se desconoce, sin embargo, si existe relación entre ambas enfermedades; o sea, si a los pacientes disquinéticos, con el tiempo, se les desencadena una litiasis.

Múltiples han sido los estudios de composición de la bilis en pacientes con litiasis; sin embargo, no existen informes en la literatura médica, del estudio de la bilis en pacientes disquinéticos.

De los resultados de nuestras investigaciones observamos que en esta afección existe un alto porcentaje (64,1%) de litogenicidad en bilis vesicular, y además, que existe diferencia significativa entre los valores obtenidos en pacientes disquinéticos y controles, por lo que podemos inferir que la disquinesia vesicular parece ser una enfermedad prelitiasica. La litogenicidad de la bilis vesicular, de acuerdo con el concepto de bilis litógena se realiza a expensas de un aumento del colesterol en relación con una disminución de ácidos biliares;



y en la bilis hepática a expensas de un aumento del colesterol.

Vemos que los factores que parecen favorecer la litogenicidad son: la alteración del metabolismo hepático del colesterol y la interrupción del ciclo enterohepático de los ácidos biliares.

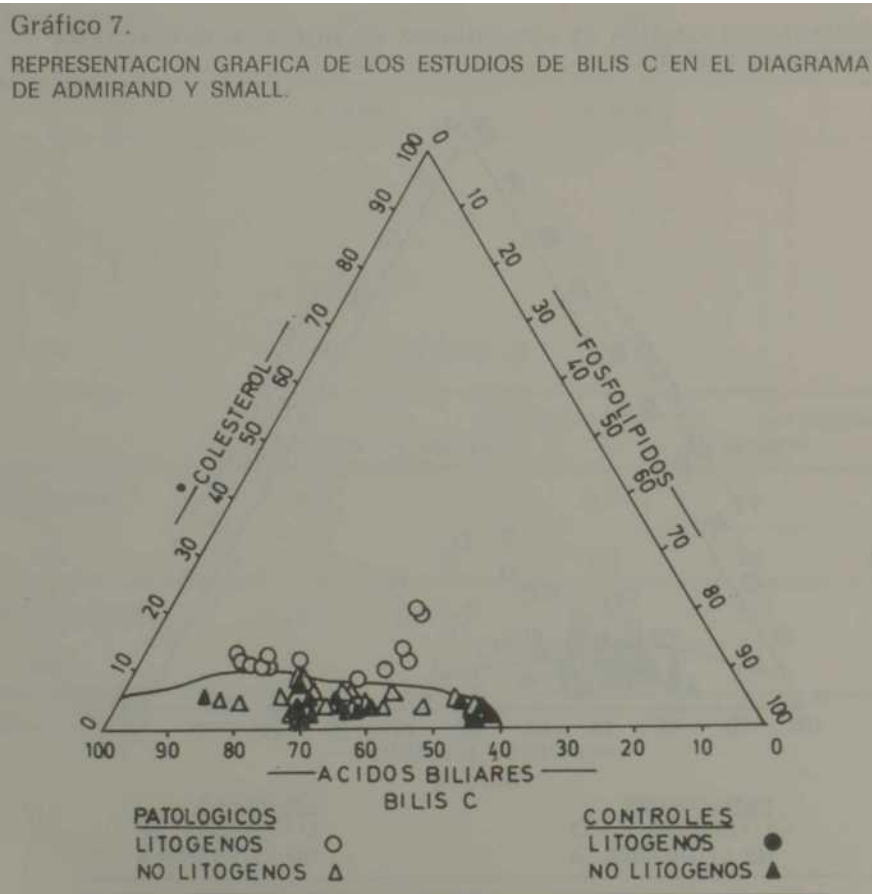
La alteración del metabolismo del colesterol no está en relación con hepatopatía o con los valores del colesterol sanguíneo, pero puede deberse a factores de tipo dietético o a una alteración de su ciclo enterohepático.

La disminución de las sales biliares está probablemente en relación con la interrupción de su ciclo enterohepático, ocasionada por la estasis. Cuando aplicamos el estadígrafo a los valores de nuestros controles respecto a lo

publicado en la literatura médica mundial no se obtuvo diferencia significativa en ninguno de los tres parámetros estudiados, por lo que nuestros controles no difieren de los de otros autores, a pesar de los distintos métodos empleados en las dosificaciones de los elementos de la bilis.

Sin embargo, cuando se aplicó el método estadístico a los valores de nuestros pacientes disquinéticos en relación con los litiasicos sin microcristales estudiados por *Admirand y Small* (cuadro

4), se vio que los valores de colesterol y fosfolípidos nuestros fueron superiores a los hallados en pacientes litiasicos; mientras que en las sales biliares, ocurre lo contrario: los valores nuestros son inferiores a los hallados en pacientes litiasicos. Debemos señalar, además,



| CUADRO IV | | | |
|---------------------------------|------------|-----------------|--------------|
| | Colesterol | Acidos biliares | Fosfolipidos |
| <i>Admirand y Small</i> | 9,6 | 76,2 | 14,2 |
| (litiásicos sin microcristales) | × 1,9 | + 6,9 | + 6,3 |
| N = 25 | | | |
| IGE | 12,1 | 57,6 | 30,2 |
| (disquinéticos) | × 6,1 | + 11,8 | + 9,5 |
| N = 39 | | | |
| | T = 0,757 | T = 2,16 | T = 1,39 |

que la desviación estándar de nuestros pacientes son más amplias que las informadas por *Admirand y Small*.

Esta comparación tuvo que realizarse necesariamente con pacientes litiásicos por no existir informes de estudio de la bilis en disquinéticos; y se efectuó en litiásicos sin microcristales, ya que en nuestros drenajes no se informó la presencia de microcristales en la bilis.

La N nuestra fue de 39, ya que un paciente no drenó bilis B.

CONCLUSIONES

1. En el 64,1% de nuestros pacientes se encontró una bilis vesicular litógena, y se halló diferencia significativa entre estos valores y los obtenidos en controles, por lo que podemos inferir que la disquinesia vesicular parece ser una enfermedad prelitiásica.
2. La litogenicidad sólo fue observada en

el 32,5% de las bilis hepáticas.

3. Los factores que parecen favorecer la litogenicidad en esta enfermedad son: alteración del metabolismo hepático del colesterol y la interrupción del ciclo enterohepático de los ácidos biliares.
4. La disminución de las sales biliares está probablemente en relación con la interrupción de su ciclo enterohepático, ocasionada por el estasis vesicular.
5. En esta enfermedad, al igual que en la litiasis, hay un predominio de bilis litógena; sin embargo, el método estadístico demostró que ambas poblaciones son diferentes.
6. Se deben analizar factores dietéticos, medicamentosos, sobrepeso, etc., al igual que se ha realizado en pacientes litiásicos, para ver su relación con la aparición de una bilis litógena en esta entidad, ayudando de esa forma a adoptar medidas profilácticas de la litiasis vesicular.

SUMMARY

Castro Falcón, J. I.; Sotto Escobar, A. *Biliary dyskinesia. A pre-lithiasic affection?* Rev Cub Med 16: 5, 1977.

The composition of bile was studied in 40 patients with biliary dyskinesia and 15 Controls. Cholesterol, biliary acids and phospholipid levels were studied in gallbladder and liver biles. Values were plotted on an Admirand-Sman's tridimensional diagram and biles were classified according to the diagram in lithogenous and non-lithogenous. 64,1% of gallbladder

biles and 32,5% of liver biles from dyskinetic patients could have been classified as lithogenous. Alithogenous gallbladder bile was only found in a control patient, so biliary dyskinesia would be considered a pre-lithiasic affection.

RESUME

Castro Falcón, J. I.; Sotto Escobar, A. *La dyskinesie biliaire, est-elle une affection pré-lithiasique?* Rev Cub Med 16: 5, 1977.

Le travail porte sur l'étude de la composition de la bile chez 40 patients porteurs de dyskinesie biliaire et chez 15 témoins. Pour cette étude on a déterminé les concentrations du cholestérol, des acides biliaires et des phospholipides dans la bile vésiculaire et dans la bile hépatique. Ces valeurs ont été représentées sur le diagramme tridimensionnel d'Admirand et Small, et elles ont été classifiées selon ce diagramme en biles lithogènes et non lithogènes. Un 64,1% des biles vésiculaires et 32,5% des biles hépatiques chez des patients dyskinesiques ont été classifiées comme lithogènes. Cette altération a été trouvée seulement dans la bile vésiculaire d'un des témoins. C'est pourquoi que l'on pourrait considérer cette affection comme pré-lithiasique.

BIBLIOGRAFIA

1. *González Lazo, N.* Estudio epidemiológico de las enfermedades digestivas. Tesis de Grado, La Habana, 1975.
2. *Albornaz Plata, A.* Colecistopatías funcionales. Temas escogidos de Gastroenterología. T XVII, Bogotá, noviembre, 1974.
3. *Heaton, K. H.* Sales biliaires en salud y enfermedad. Churchill, Livingston, Edinburg and London, 1972.
4. *Admirand, W.; Small, D.* The physiochemical basis of cholesterol formation in man. J. Clin Invest 47: 1043, 1968.
5. *Clark, J. M.* Bioquímica Experimental. Vol I: p. 70, Ed. Acibia, Zaragoza, 1963.
6. *Pi Suárez, S.* Tratado de Bioquímica. V-I, p. 170, 2 ed. Ed. Paz-Montalvo, Madrid, 1963.
7. *Okulov V.* Extracción de fosfolípidos por el método de Bloor. Comunicación personal. 1974.
8. *Karbach, J. I.* Métodos de determinación de ácidos biliaires en sangre y bilis. Tesis de Grado, Okulov, V. Comunicación personal, 1974.