

# Influencia de la concentración de potasio y calcio del medio sobre la potenciación postextrasistólica del miocardio ventricular

Effects of Potassium and Calcium changes upon postextrasystolic potentiation of ventricular myocardium

ARLETTE JORQUERA, LJUBICA NOVAKOVIC, MARIO PENNA

Departamento de Farmacología, Sede Santiago Norte, Universidad de Chile. Casilla 16387, Santiago, Chile

(Recibido para publicación el 16 de diciembre de 1974)

A. JORQUERA, L. NOVAKOVIC, M. PENNA. Influencia de la concentración de potasio y calcio del medio sobre la potenciación postextrasistólica del miocardio ventricular. (Effects of potassium and calcium changes of the medium upon postextrasystolic potentiation of ventricular myocardium). Arch. Biol. Med. Exper. 11:85-91, 1978.

The effect of changes in ionic concentration of the medium upon extrasystolic potentiation phenomenon were studied in the isolated electrically driven cat heart papillary muscle bathed in Ringer Locke solution. The potentiation was induced by means of pair pulse stimulation at several fixed intervals between the regular contraction and the premature stimulus. High potassium concentration (7.16 mM) decreased the percent increase of postextrasystolic potentiation in regard to normal (5.6 mM) or low potassium concentration (2.78 mM). High calcium concentration (3.24 mM) increased basic tension developed as compared to low (1.08 mM) or normal (2.2 mM) calcium concentration. However the increase in tension during potentiation expressed in percent of the basic one, was lower in high calcium media than in controls. Although low calcium concentration alone or associated to EDTA reduced the tension developed by regular stimulation, the percent increase during postextrasystolic potentiation did not differ significantly from control experiments with normal calcium concentration (2.2 mM). The results obtained with combined low potassium (2.78 mM) and low calcium (1.08 mM) Ringer Locke solution did not differ from those observed in control with normal concentration of these cations.

PAIR PULSE  
POTASSIUM

POSTEXTRASYSTOLIC POTENTIATION  
PAPILLARY MUSCLE

CALCIUM  
TENSION DEVELOPED

Desde que Bowditch (1) llamó la atención sobre la influencia que tenía el intervalo entre dos latidos sobre la fuerza de la contracción miocárdica, muchos trabajos han considerado a la relación intervalo-fuerza como uno de los factores más importantes que determina la función inotrópica del corazón (2).

En experimentos realizados en la prepara-

ción de músculo papilar aislado de gato, Garb y Penna (3) concluyeron que el principal factor responsable del aumento de tensión durante el fenómeno denominado de la escalera, así como del que sigue a una extrasístole (potenciación postextrasistólica) es el lapso que media entre los estímulos.

En el miocardio ventricular la potencia-

ción postextrasistólica se asocia predominantemente a un aumento de la intensidad del estado activo, que se traduce en un aumento de la velocidad de desarrollo de tensión (4). Por otra parte, durante la potenciación postextrasistólica mantenida (pulsos pares) se observa una disminución de la tensión de reposo (aumento de la complacencia) tanto en el músculo papilar como en el corazón (4, 5).

En trabajos anteriores se estudió el efecto de cambios iónicos sobre la potenciación postextrasistólica. En esos estudios (3, 6, 7) el sistema de inscripción óptica dificultaba la calibración en cifras absolutas y los cambios sólo expresaron en porcentaje de la tensión básica. En este trabajo nos ha parecido conveniente ahondar en el mecanismo de este fenómeno estudiando el efecto de cambios en la concentración de calcio y de potasio sobre la magnitud absoluta y relativa de la potenciación postextrasistólica.

Para que se produzca la llamada potenciación postextrasistólica no se requiere necesariamente la existencia de una contracción prematura mecánicamente registrable, pero es indispensable la presencia de un potencial de acción propagado (4, 6). Esto hace pensar que el mecanismo de la potenciación guarda relación con un proceso asociado a la excitación (activación prematura) y no a la extrasístole misma. Puesto que los iones potasio y calcio desempeñan un papel importante en el fenómeno de activación eléctrica así como en el proceso de acoplamiento de la excitación a la contracción, nos pareció importante estudiar la influencia de estos cationes durante la estimulación del músculo papilar con pulsos pares.

#### MATERIAL Y METODOS

Se utilizó la preparación de músculo papilar del ventrículo derecho del gato siguiendo la técnica de Catell y Gold (8) con las modificaciones descritas por Garb y Penna (3). A los gatos se les administró una anestesia superficial con éter, se extrajo rápidamente el corazón y se seleccionaron músculos papilares de alrededor de 1 mm de diámetro.

Los músculos se mantuvieron a 37° en un baño con solución Ringer Locke cuya composición milimolar fue la siguiente: NaCl 119,6; KCl 5,6; CaCl<sub>2</sub> 2,2; MgCl<sub>2</sub> 2,1; Glucosa 10 y NaHCO<sub>3</sub> 25. La solución era oxigenada mediante burbujas finas de una mezcla gaseosa que contenía 95% de O<sub>2</sub> y 5% de CO<sub>2</sub>. El pH en el período de estabilización fue de 7,4.

Los músculos se estimularon a través de la base, mediante electrodos puntiformes conectados a un par de estimuladores Tektronic modelos N°s 161 y 162, que generan pulsos cuadrados con un voltaje ligeramente superior al umbral, de una duración de 2 msec y con una frecuencia de 60 por minuto.

La tensión de reposo (diastólica) se ajustó de tal manera que fuera de alrededor de 1g por milímetro de diámetro del músculo papilar.

La tensión desarrollada durante la contracción isométrica se registró mediante transductores de fuerza Grass FTO<sub>3</sub>, conectados a un polígrafo Grass modelo 5D.

Para el estudio de la potenciación postextrasistólica, se utilizaron dos estimuladores Tektronic que trabajan acoplados y permiten dar estímulos eléctricos prematuros a diferentes intervalos después de cada contracción regular (pulsos pares). Los intervalos entre la contracción regular y el estímulo prematuro fueron de 400, 350, 300, 250, 200 msec. Se midió la tensión de las contracciones regulares no precedidas de extrasístoles (tensión básica) y el nivel en que se estabilizó la tensión desarrollada durante la potenciación postextrasistólica repetida (pulsos pares), tanto en el período testigo como durante el efecto de cambios en la concentración de potasio y calcio en el medio.

Antes de iniciar los experimentos o después de cambiar la composición electrolítica de la solución, se esperó la estabilización de las contracciones, lo que ocurrió al menos media hora después de haber hecho el cambio correspondiente.

El estudio cuantitativo se hizo tanto en cifras absolutas (mg de tensión) como en relación a la tensión básica previa (% del cambio).

#### RESULTADOS

##### *Efectos del cambio de la concentración de potasio*

En cinco músculos papilares se estudió el efecto del cambio de la concentración de potasio de la normal de la solución, 5,6 mM a 2,78 mM y después a 7,16 mM, sobre la potenciación postextrasistólica. En los otros cinco experimentos se invirtió el orden y se comenzó cambiando a la concentración de 7,16 mM. De cada gato se obtuvieron habitualmente dos músculos papilares, lo que permitió utilizar secuencias diferentes de los experimentos en músculos obtenidos de un mismo animal, para eliminar la influencia del orden del ensayo. Los resultados de los 10 experimentos analizados en conjunto aparecen resumidos en la tabla 1. La tensión básica en el medio normopotásico fue de  $973 \pm 96$  mg, en el medio hiperpotásico de  $709.4 \pm 180.8$  mg y en el medio hipopotásico de  $768.6 \pm 135.6$  mg.

TABLA I

Efecto de la concentración de potasio del medio sobre la potenciación postextrasistólica en el músculo papilar aislado de gato, en diversos intervalos entre la contracción regular con ritmo de 60 por minuto y la estimulación prematura. Media  $\pm$  error típico

| Intervalo<br>mseg | Medio normopotásico<br>(5,6 mM) - (69 casos)<br>Aumento de tensión<br>% | Medio hiperpotásico<br>(7,16 mM) - (10 casos)<br>Aumento de tensión<br>% | Medio hipopotásico<br>(2,78 mM) - (10 casos)<br>Aumento de tensión<br>% |
|-------------------|---|--|---|
| 400               | 33,1 $\pm$ 1,5  | 23,6 $\pm$ 2,8   | 33,4 $\pm$ 1,9  |
| 350               | 43,0 $\pm$ 2,5  | 33,0 $\pm$ 4,9   | 42,3 $\pm$ 4,9  |
| 300               | 56,0 $\pm$ 3,0  | 43,1 $\pm$ 8,4   | 57,1 $\pm$ 6,9  |
| 250               | 76,0 $\pm$ 3,8  | 52,3 $\pm$ 10,9  | 79,6 $\pm$ 8,8  |
| 200               | 88,1 $\pm$ 7,1  | 51,4 $\pm$ 12,6  | 94,7 $\pm$ 12,8   |

La tabla I muestra el aumento de tensión correspondiente a la potenciación postextrasistólica, expresado en porcentaje del básico, en los medios con contenido de potasio normal, alto y bajo. El medio normopotásico corresponde a un testigo histórico de 69 experimentos realizados en el año precedente por el mismo grupo de investigadores.

El análisis de varianza de los resultados obtenidos en medio hiperpotásico y normopotásico, da un valor de F de 13,78 para la comparación del contenido de potasio (1 grado de libertad,  $P < 0,01$ ) y un valor de F de 33,03 para los diversos intervalos entre contracción regular y estímulo prematuro (4 grados de libertad,  $P < 0,01$ ).

La comparación entre los resultados en medio hipopotásico y normal, mostró claramente que la diferencia no es significativa.

#### Efectos del cambio en la concentración de calcio

En 10 experimentos se estudió el efecto del cambio de la concentración de Ca de 1,08 mM a 3,24

mM o viceversa sobre la potenciación postextrasistólica. Cada orden de cambio se ensayó en uno de dos músculos papilares obtenidos de un mismo animal.

En el medio hipocálcico la media de la tensión básica fue de  $787 \pm 194$  mg, claramente inferior a la observada en medio hiper cálcico, que fue de  $1264 \pm 279$  mg. La media de las diferencias en cada experimento fue de  $477 \pm 118$  mg, valor que es significativamente diferente de cero ( $t = 4,04$ ;  $P < 0,005$ ).

Los resultados de la potenciación postextrasistólica obtenidos con diversos intervalos entre la contracción regular y el estímulo prematuro, aparecen en la tabla II expresados en porcentaje de la magnitud de la contracción básica. El análisis de varianza de estos datos da un valor de  $F = 48,33$  para la concentración de calcio (1 grado de libertad;  $P < 0,01$ ) y  $F = 24,72$  para los intervalos (4 grados de libertad;  $P < 0,01$ ).

Si se comparan estos resultados con los del testigo histórico en medio normal, que aparecen en la tabla I se observa que en el medio hiper-

TABLA II

Efecto de la concentración de calcio del medio sobre la potenciación postextrasistólica en el músculo papilar aislado de gato en diversos intervalos entre contracción regular con ritmo de 60 por minuto y la estimulación prematura. Media  $\pm$  error típico.

| Intervalos | Medio hiper cálcico<br>(3,24 mM) - (19 casos)<br>Aumento de tensión<br>% | Medio hipocálcico<br>(1,08 mM) - (19 casos)<br>Aumento de tensión<br>% |
|------------|--|--|
| 400        | 16,7 $\pm$ 1,8   | 31,7 $\pm$ 3,2   |
| 350        | 23,2 $\pm$ 3,1   | 40,0 $\pm$ 3,5   |
| 300        | 30,3 $\pm$ 3,6   | 51,7 $\pm$ 5,0   |
| 250        | 41,7 $\pm$ 3,7   | 71,7 $\pm$ 6,2   |
| 200        | 53,5 $\pm$ 9,2   | 78,7 $\pm$ 7,6   |

cálcico la potenciación postextrasistólica fue de menor magnitud relativa. El análisis de varianza respectivo da un valor de  $F = 39,9$  para el calcio del medio (1 grado de libertad,  $P < 0,01$ ) y  $F = 39,8$  para los intervalos (4 grados de libertad,  $P < 0,01$ ). En cambio, la potenciación postextrasistólica en el medio hipocálcico no difirió significativamente del observado en el medio con contenido normal de calcio.

Como en medio hipercálcico la tensión fue mayor, y por lo tanto el aumento de porcentual de la potenciación postextrasistólica pudiera ser de menor magnitud, como consecuencia de estar a un nivel cercano de tensión máxima que el músculo puede desarrollar, nos pareció conveniente realizar en los mismos músculos 6 experimentos en que se agregó adrenalina en concentraciones que producen efecto máximo. En estas condiciones, el aumento de tensión fue del orden del 84,5% de la básica. La diferencia media entre el aumento ocasionado por la adrenalina y la potenciación postextrasistólica, después de un intervalo de 200 milisegundos que corres-

ponde al mayor efecto fue de  $15,7 \pm 5,55\%$ , valor que difiere significativamente de cero ( $p < 0,05$ ).

#### *Efecto del medio hipocálcico asociado a EDTA*

En 10 experimentos se estudió el efecto de la adición de EDTA en un medio hipocálcico (1,08 mM) sobre la potenciación postextrasistólica. El EDTA se agregó en concentración 2,2 mM que a no mediar la presencia de otros cationes en la solución Ringer Locke sería suficiente para quelar la totalidad del Ca del medio. En presencia de EDTA la tensión básica fue de  $404 \pm 70$  mg, inferior a la del medio hipocálcico sin este agregado que fue  $699 \pm 105$ . La media de la diferencia observada en los experimentos fue de  $315,4 \pm 43,4$  mg, que es significativamente diferente a cero ( $P < 0,001$ ).

Los datos resumidos en la tabla III muestran que, en cambio, la adición de EDTA al medio hipocálcico no modificó la magnitud relativa de la potenciación postextrasistólica en los diversos intervalos.

TABLA III

Efecto del medio hipocálcico solo y asociado a EDTA sobre la potenciación postextrasistólica, en el músculo papilar aislado de gato, en diversos intervalos entre contracción regular con ritmo de 60 por minuto y la estimulación prematura. Media  $\pm$  error típico.

| Intervalos | Hipocálcico (1,08 mM)<br>(10 casos)<br>Aumento de tensión<br>% | Hipocálcico + EDTA<br>(2,2 mM) - (10 casos)<br>Aumento de tensión<br>% |
|------------|--|--|
| 400        | $24,8 \pm 3,76$  | $29,0 \pm 7,29$  |
| 350        | $34,8 \pm 5,16$  | $38,7 \pm 6,60$  |
| 300        | $46,1 \pm 5,00$  | $45,7 \pm 6,48$  |
| 250        | $64,3 \pm 6,50$  | $66,6 \pm 8,60$  |
| 200        | $83,1 \pm 7,80$  | $77,7 \pm 10,93$   |

#### *Efecto del medio hipocálcico e hipopotásico*

Como el calcio y el potasio ejercen efectos antagónicos sobre la función contráctil, se estudió en otra serie de 10 experimentos el efecto de un medio al mismo tiempo hipocálcico (1,08 mM) e hipopotásico (2,78 mM) sobre la potenciación postextrasistólica y se comparó con un testigo en medio normal (Ringer Locke normopotásico, normocálcico) en los mismos músculos.

Como en las series anteriores, se alternó sistemáticamente el orden de los cambios del medio. En medio deficiente de calcio y potasio la tensión básica fue de  $1083 \pm 221$  mg, valor que no es significativamente diferente del de los testigos respectivos, que fue  $1171 \pm 228$  mg. Por otra parte, la tensión desarrollada por las contracciones regulares durante la potenciación postextrasistólica en diversos intervalos entre contracción regular y extrasístole (tabla IV), tampoco fue

significativamente diferente de la observada en el medio de composición iónica normal.

Además, los valores obtenidos en medio

hipocálcico e hipopotásico no fueron significativamente diferentes de los del grupo testigo histórico de 69 casos mencionado antes (tabla I).

TABLA IV

Efecto del medio con contenido bajo de calcio (1,08 mM) y de potasio (2,74 mM) sobre la potenciación postextrasistólica con diversos intervalos entre la contracción regular con ritmo de 60 por minuto y el estímulo prematuro en preparaciones de músculo papilar aislado de gato. Media de 10 experimentos  $\pm$  error típico.

| Intervalos<br>mseg | Aumentos de tensión (% de la básica) |                                    |
|--------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
|                    | Ringer Locke Normal                  | Ringer hipocálcico<br>hipopotásico |
| 400                | 26,9 $\pm$ 3,1                       | 24,3 $\pm$ 3,9                     |
| 350                | 36,0 $\pm$ 4,7                       | 37,5 $\pm$ 3,3                     |
| 300                | 42,2 $\pm$ 6,3                       | 48,6 $\pm$ 4,9                     |
| 250                | 65,5 $\pm$ 9,1                       | 70,9 $\pm$ 7,7                     |
| 200                | 83,5 $\pm$ 11,2                      | 91,3 $\pm$ 11,2                    |

## DISCUSION

Los experimentos muestran que el medio hipopotásico (7,16 mM) redujo la magnitud de la potenciación postextrasistólica en relación al medio normopotásico (5,6 mM) e hipopotásico (2,78 mM). El medio hipopotásico no produjo un cambio significativo de la tensión básica en relación con el medio hiperpotásico. Este resultado contrasta con lo observado en la preparación de aurícula aislada de cobayo, en la cual el medio hipopotásico aumenta la tensión básica proporcionalmente más que en el músculo papilar y aún permite contrarrestar el efecto inótrópico negativo de la quinidina y otras drogas depresoras del miocardio (9, 10).

Se ha demostrado (11) que la contracción aumentada por potenciación postextrasistólica muestra una reducción de la fase 2 del potencial de acción, que se acompaña de un aumento del flujo de potasio hacia el medio exterior que ocurre en esta fase. Es posible que este cambio se asocie a una facilitación del acceso de calcio al sitio contráctil. El medio hiperpotásico que reduce la potenciación postextrasistólica disminuye el gradiente (potasio intracelular, extracelular) lo que probablemente interfiere en la salida de potasio asociado a la contracción muscular.

El medio hipocálcico solo y el medio hipocálcico asociado a EDTA redujeron la tensión

básica y la tensión desarrollada en los diversos intervalos en que se estudió la potenciación postextrasistólica. Como era de esperarlo, esta reducción fue mayor cuando al medio hipocálcico se agregó EDTA. Sin embargo, el aumento porcentual de la tensión provocado por la potenciación postextrasistólica en los diversos intervalos fue mayor en ambos medios hipocálcicos, en relación al medio hipercálcico.

Los experimentos con dosis supramáximas de adrenalina que mostraron que aumentos absolutos de tensión mayores que la potenciación postextrasistólica en el intervalo óptimo (200 milisegundos), permiten eliminar la posibilidad de que en medio hipercálcico el aumento porcentual de la potenciación postextrasistólica pudiera ser de menor magnitud a causa de que el nivel básico es cercano del máximo de tensión que el músculo puede desarrollar. Por otra parte, hemos observado (12) que a la temperatura de 30°C la tensión básica es mayor que a 37°C, y sin embargo la potenciación postextrasistólica es también mayor.

Diversos trabajos (13-15) han señalado que, además del calcio total disponible, su distribución en relación al elemento contráctil en el momento de la despolarización sería un factor importante en la intensidad de la respuesta contráctil. Asimismo, tiende a aceptarse la idea que el acoplamiento de la excitación a la contracción y los fenómenos que conducen a la re-

lajación, involucran cambios en la contracción del Ca iónico libre en la vecindad inmediata de los miofilamentos. El efecto inótrópico positivo parece asociarse a un mayor desplazamiento del calcio iónico libre del retículo sarcoplasmático o de las mitocondrias a las proteínas contráctiles (16) durante la excitación eléctrica.

Los experimentos con medio hipocálcico asociado a EDTA que muestran que el aumento relativo de la potenciación postextrasistólica es del mismo orden que en el medio normocálcico, inclinan a pensar que para que este fenómeno se exprese se requieren concentraciones muy bajas de  $\text{Ca}^{++}$  en los sitios críticos específicos para que se produzca el acoplamiento de la excitación a la contracción.

Estos experimentos concuerdan con los resultados obtenidos por Nienwendijk *et al.* (17) que muestran que en el corazón aislado de rata perfundido con un medio con concentraciones mínimas de Ca (0,3 mEq/l) la estimulación pareada logra restablecer la amplitud de las contracciones, mientras que la estimulación regular es ineficaz. Por otra parte, es probable que cuando existe un exceso de ion Ca, los cambios en la localización de este ion tengan muy poca influencia y esto se refleja en una potenciación postextrasistólica porcentualmente menor.

Haacke *et al.* (18) comunicaron que la estimulación de aurículas aisladas con pulsos pares no modifica el contenido de calcio total del tejido y no tiene influencia en la captación ni en la liberación de  $^{45}\text{Ca}$ , en relación a una estimulación regular. Es probable que durante la estimulación pareada, el estímulo prematuro no aumente el transporte de Ca probablemente porque la recaptación y los procesos denominados de inactivación del calcio sólo son posibles cuando la repolarización de la membrana se ha completado. Por lo tanto, el potencial de acción prematuro al inhibir la inactivación del Ca que ocurre en la fase de relajación de la contracción regular precedente, aumentaría la concentración activa previa a la contracción regular siguiente y esto podría explicar el efecto inótrópico positivo de la estimulación pareada.

En general, las soluciones fisiológicas con que se perfunden las preparaciones de corazón aislado tienen una concentración de Ca similar a la que existe en el plasma de las especies correspondientes. Sin embargo, en el animal, parte

de este Ca se fija a las proteínas plasmáticas, de tal manera que en las soluciones fisiológicas sin proteínas, existe un exceso de calcio en relación a las concentraciones plasmáticas similares de este catión (19, 20).

La asociación de medio hipocálcico e hipopotásico permite obtener una tensión básica y una potenciación postextrasistólica que no difiere significativamente de la obtenida en medio normal (tabla IV). Es probable que en la preparación de músculo papilar aislado bañada en solución Ringer Locke normal, el exceso relativo de calcio impida que se exprese el efecto inótrópico positivo del déficit de potasio, como ocurre en otras preparaciones bañadas con concentraciones inferiores de Ca (9, 10). Sin embargo, cuando la concentración de Ca se reduce a 1,08 mM el efecto inótrópico positivo del medio hipopotásico puede expresarse y en estas condiciones experimentales la tensión desarrollada puede ser similar a la del testigo normal.

#### SUMMARY

The effect of changes in ionic concentration upon postextrasystolic potentiation phenomenon were studied in the isolated electrically driven cat heart papillary muscle bathed in Ringer-Locke solution at 37°C. The potentiation was induced by interpolating fixed intervals between the regular and the premature stimulus.

The basic tension developed during regular stimulation in normal potassium concentration (5.6 mM/l) was  $973 \pm 96$  mg (69 experiments). The basic tension developed in high (7.16 mM/l) or low potassium concentration (2.78 mM/l)  $709 \pm 180$  mg and  $768.6 \pm 135.6$  mg respectively, were not significantly different from the one observed in normal Ringer Locke. However, high potassium concentration decreased the percent increase of postextrasystolic potentiation as compared to normal or low potassium concentration (table I). Furthermore the results did not show significant difference between low and normal potassium concentration (table I).

In low calcium concentration (1.08 mM) the basic tension developed during regular stimulation was significantly lower ( $787 \pm 194$  mg) than in high calcium medium (3.24 mM)  $1264 \pm$

279 mg. The mean difference was  $477 \pm 118$  mg ( $P < 0.005$ ). However, the increase in tension during potentiation, expressed in percent of the basic one, was significantly lower in high calcium medium than in controls with normal (2.2 mM) or low calcium concentration (Tables I and II).

In 10 experiments the basic tension developed in low calcium concentration was  $699 \pm 105$  mg and the addition of EDTA (2.2 mM) reduced it to  $404 \pm 70$  mg, with a mean difference of  $315.4 \pm 43.3$  mg ( $P < 0.001$ ). The data in table III show that the addition of EDTA to low calcium solution does not change the relative magnitude (percent changes) of post-extrasystolic potentiation in regard to normal or low calcium concentration. Tables III and I.

In 10 experiments performed in Ringer-Locke solution with both low potassium (2.78 mM) and low calcium (1.08 mM) the basic tension developed during regular stimulation was  $1083 \pm 221$  mg, (not significantly different from controls  $1171 \pm 228$  mg). Therefore, in low potassium medium, the decrease in calcium concentration does not change the basic tension developed as occurred in low calcium and normal potassium concentration. However, the percent increase in potentiation was not significantly different from normal Ringer-Locke solution (Table IV).

#### REFERENCIAS

1. BOWDITCH, H.P., Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit welche die Muskelfasern des Herzens zeigen, Ber. Verhandl. Sachs. Akad. Wiss. Leipzig 652, 1871.
2. BLINKS, J.R., KOCH WESSER, J., Pharmacol. Rev. 15: 531, 1963.
3. GARB, S., PENNA, M., Amer. J. Physiol. 182:601, 1955.
4. KOCH WESSER, J., Circ. Res. 18:330, 1966.
5. BARTELRSTONE, J.H., SCHERLAG, B.J., HOFFMAN, B.F., CRANFIELD, P.F., Bull. N.Y. Acad. Med. 41:616, 1965.
6. PENNA, M., GARB, S., Amer. J. Physiol. 184:3, 1956.
7. GARB, S., PENNA, M., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 91:18, 1957.
8. CATTELL MCK., GOLD, H.J., Pharmacol. expt. Ther. 62:116, 1938.
9. RIVAS, F., ILLANES, A., PENNA, M., Arch. Biol. Med. Exper. 1:20, 1964.
10. FRUCHTE, I., Acción combinada de algunos inhibidores del metabolismo y de fármacos en la preparación de aurícula aislada de cobayo. Tesis de Químico-Farmacéutico, Universidad de Chile, 1960.
11. EDWARDS, E., GREENSPAN, K., FISH, CH., Cardiovasc. Res. 3:252, 1968.
12. PENNA, M., VALENZUELA, M.I., Por publicar.
13. LANGER, G.A., BRODY, A.B., J. Gen. Physiol. 46: 703, 1966.
14. LANGER, G.A., Circulation Res. 17:78, 1968.
15. SHINEBOURNE, E., WHITE, R., HAMER, J., Circ. Res. 21:835, 1969.
16. AKERA, T., LARSEN, F.S., BRODY, T.M., J. Pharmacol. exptl. Ther. 173:145, 1970.
17. NIENWENDIJK, E.S., NAYLER, F.L., DURRER, D., Cardiovasc. Res. 1:308, 1967.
18. HAACKE, H., LULLMANN, H., VON ZWETEN, P.A., Pflügers Arch. Ges. Physiol. 314:113, 1970.
19. TANZ, R., KAVALER, F., ROBERTS, J., Factors Influencing myocardial contractility. Langer G.A. Ed., pp. 351-361, Academic Press. New York, 1967.
20. LOCKWOOD, A.P., Comp. Biochem. Physiol. 2:241, 1961.