

## INFLUENCIA DE LA CONCENTRACION DE POTASIO EN EL MEDIO SOBRE EL EFECTO DE LOS GLUCOSIDOS CARDIACOS EN PREPARACIONES DE CORAZON AISLADO

Influence of potassium concentration in the medium on the effect of cardiac glycosides in isolated heart preparations.

FERNANDO RIVAS, ALEJANDRO ILLANES y MARIO PENNA

*Instituto de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Casilla 12967, Santiago, Chile.*

Recibido para su publicación el 19 de Junio de 1963

### RESUMEN

Se estudian los efectos que producen los cambios de la concentración de potasio en el medio, independientemente o en conjunto con la administración de K-estrofantósido, sobre el electrograma del corazón aislado y el electrograma y la amplitud de la contracción isotónica de la preparación de aurículas aisladas de cobayo.

El descenso de potasio del medio (de 2,7 a 1,4 o 0,7 mmoles por litro) produjo en la preparación de aurícula aislada un aumento de la amplitud de la contracción y aparición de arritmias en la cuarta parte de los casos. En el electrograma del corazón aislado se observó un alargamiento constante del tiempo PQ y aparición de arritmias en 33% de los casos.

El K-estrofantósido produjo en la preparación de aurículas aisladas modificaciones inconstantes de la amplitud de la contracción, así como aparición de arritmias en el 50% de los casos. En el electrograma de corazón aislado este glucósido indujo la aparición de arritmias en 3 de 11 casos.

El efecto asociado del K-estrofantósido con la disminución del potasio en el Tyrode (K 0,7 o 1,4 mmoles por litro) produjo, tanto en la preparación de aurícula como de corazón aislado, un claro efecto sinérgico en lo que se refiere a la aparición de arritmias (75% de los experimentos en aurículas aisladas y 100% de los casos de corazón aislado). La amplitud de la contracción de la aurícula aislada en el medio antes mencionado (K-estrofantósido y baja concentración de K) no fue mayor que la obtenida con soluciones po-

bres en potasio solamente. La prolongación de la conducción aurículo-ventricular no fue mayor que la observada en los corazones perfundidos con la solución en que sólo se redujo la concentración de K.

La reducción conjunta del potasio y del sodio (K 1,4; Na 111 mmoles por litro) en la solución de Tyrode utilizada para perfundir la preparación de corazón aislado no produjo arritmias ni modificaciones significativas de la frecuencia ni del tiempo QT. El K-estrofantósido agregado a este mismo medio ocasionó en la totalidad de los casos la aparición de arritmias, tanto auriculares como ventriculares, y gran variabilidad en la duración del tiempo PQ. Las arritmias se convirtieron a ritmo regular cuando se aumentó la concentración de potasio (de 1,4 a 5,4 mmoles por litro), y no cuando se aumentó la de sodio.

### INTRODUCCIÓN

Experimentos realizados en el músculo esquelético (1, 2) en la preparación cardiopulmonar (3), en el corazón aislado (4) y en el animal entero (5) han demostrado que los glucósidos cardiacos en concentraciones elevadas disminuyen el contenido de potasio intracelular. Sin embargo, trabajos más recientes en que estos estudios han sido realizados con técnicas más rigurosas y en función de la concentración de los glucósidos cardiacos, han modificado este concepto. En efecto, Lee *et al.* (6) llegan a una conclusión similar

cuando utilizan dosis elevadas o tóxicas de estos glucósidos en el músculo papilar, en cambio no observan modificaciones en el contenido intracelular de potasio con concentraciones que inducen aumento en la fuerza de la contracción y que algunos autores denominan terapéuticas. Por otra parte, Tuttle, Witt y Farah (7) concluyen que los glucósidos cardiacos en dosis terapéuticas disminuyen la velocidad de salida de potasio y al mismo tiempo producen un descenso en la concentración intracelular de sodio. En un trabajo posterior Tuttle y Witt (8) muestran que en dosis terapéuticas los glucósidos no modifican ni la entrada ni la salida de potasio, en tanto que en dosis altas o tóxicas inhiben la entrada de este catión.

Garb *et al.* (9) han demostrado, en el músculo papilar aislado de gato estimulado eléctricamente, que la arritmia producida por la aparición de automatismo bajo la acción de la uabaína, es impedida por concentraciones de K (5 a 8 mmoles por litro) que no alcanzan a influir sobre la acción inótropa positiva que ejerce este glucósido. Sin embargo, estas concentraciones de potasio no son fáciles de obtener en el animal entero con función renal normal.

En el hombre, se ha demostrado que la administración de sales de potasio suprime las arritmias producidas en el curso del tratamiento con digital (Sampson *et al.*, 10, Lown y Salzberg 11, Enselberg *et al.* 12). Este efecto de las sales de potasio ha sido utilizado en clínica para tratar las arritmias provocadas por dosis excesivas de digitálicos, así como aquellas que se observan en pacientes tratados con glucósidos cardiacos en los cuales se desencadena una hipopotasemia a causa del empleo de diuréticos o de trastornos digestivos concomitantes. Conviene tener presente que los pacientes que en el curso del tratamiento con digital presentan arritmia son en general cardia-

cos antiguos, en los cuales existen además otras perturbaciones del equilibrio hidrosalino, como hiponatremia, alcalosis hipoclorémica y acidosis metabólica, las que son consecuencias de trastornos renales o digestivos concomitantes o bien de la administración repetida de diuréticos.

Dada la multiplicidad de factores que intervienen en una investigación de orden clínico, es difícil avaluar la participación que corresponde a cada una de las causas en juego. Por este motivo, nos pareció de interés estudiar en preparaciones de aurícula y corazón aislado, los efectos que ejercen los cambios en la concentración de potasio en el medio, sobre las acciones de los glucósidos cardiacos.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron en aurículas o en corazón aislado de cobayos adultos de ambos sexos sin ayuno previo.

*Aurículas aisladas.* La preparación de aurículas aisladas de cobayo se realizó siguiendo la técnica descrita por Burn (13) para las aurículas aisladas de conejo. La contracción isotónica se inscribió en un quimógrafo y el electrograma se registró en un electroencefalógrafo Grass Modelo III D, siguiendo la técnica descrita anteriormente en este laboratorio (14).

La composición de la solución de Tyrode utilizada en la preparación de aurícula aislada fue la siguiente, expresada en milimoles por litro: ClNa 136,0; Cl<sub>2</sub>Ca 1,8; Cl<sub>2</sub>Mg 1,0; ClK 2,7; NaHCO<sub>3</sub> 11,9; PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>Na 0,4; Glucosa 5,5.

En la solución de Tyrode hipopotásica se redujo la concentración de potasio a 0,7 o 1,4 milimoles por litro y en la solución de Tyrode hiperpotásica se aumentó la concentración de potasio a 4 milimoles por litro.

Para mayor claridad se denominará en el texto la solución de Tyrode utilizada indicando la concentración milimolar de potasio; así, la solución de Tyrode normal se denominará Tyrode K 2,7.

*Corazón aislado.* El corazón aislado se perfundió siguiendo la técnica de Langendorff (15) utilizando un dispositivo que permite cambiar las soluciones de perfusión mante-

TABLA I

*Influencia del contenido del potasio en el medio y de la presencia de K-estrofantósido sobre algunas características de la actividad de la preparación de aurículas aisladas de cobayo*

Concentración de K	Contenido de K-estrofantósido	Nº de casos	Indice de amplitud de la contracción	Indice de frecuencia sinusal	Arritmia
mM	mg/l		(*)	(*)	(**)
2,7	—	16	100	100	0/16
0,7	—	4	138 ± 7,1	107 ± 3,5	3/4
1,4	—	12	130 ± 5,3	93 ± 5,5	1/12
4,0	—	4	106 ± 5,4	85 ± 4,6	0/0
2,7	0,5	10	102 ± 14,5	88 ± 7,7	5/10
0,7	0,5	4	138 ± 16,6	116 ± 9,1	3/4
1,4	0,5	12	119 ± 7,7	110 ± 14,4	9/12
4,0	0,5	12	99 ± 9,8	96 ± 10,9	4/12

(\*) Magnitud en solución Tyrode K 2,7 y en ausencia de K-estrofantósido = 100.

(\*\*) Número de casos que presentaron arritmia sobre el número total observado.

niendo constante la temperatura y la presión. El electrograma se registró mediante 3 derivaciones bipolares simultáneas a saber: aurícula derecha-aurícula izquierda; aurícula derecha-ventrículo y aurícula izquierda-ventrículo. Como se ha señalado en trabajos anteriores (16, 17) la combinación de una derivación interauricular con 2 derivaciones aurículo-ventriculares permite estudiar en mejor forma la frecuencia auricular y ventricular, el tiempo de conducción aurículo-ventricular y los trastornos del ritmo.

Como la concentración de potasio de la solución de Tyrode es inferior a la de otras soluciones fisiológicas (Ringer, Ringer-Locke), en las preparaciones de corazón aislado se utilizó una solución de Tyrode cuya concentración de potasio fue 5,4 milimoles por litro, manteniendo constantes los demás componentes. En los experimentos en que se perfundió el corazón aislado con una solución de Tyrode hipotásica e hiposódica, los contenidos de potasio y sodio fueron de 1,4 y 111 milimoles por litro, respectivamente.

#### RESULTADOS

##### *Experimentos en aurículas aisladas.*

Los resultados de los experimentos realizados en la preparación de aurículas ais-

ladas aparecen resumidos en la Tabla I.

*Efecto de la disminución de la concentración de K.* En un total de 16 experimentos se estudió la influencia del descenso del contenido de K en el medio (Tabla I). En general, inmediatamente después de cambiado el líquido del baño por solución de Tyrode K 0,7 o K 1,4 se observó un descenso transitorio de la amplitud de la contracción que duró menos de 3 minutos y que fue seguido siempre de un aumento de la amplitud. En el grupo considerado en conjunto, este aumento fue evidente con ambas concentraciones de K ( $p < 0,01$ ). La frecuencia no se modificó significativamente. La disminución del contenido de K en las soluciones se acompañó de aparición de arritmias. Un ejemplo del efecto de la solución de Tyrode hipotásico sobre la amplitud y el ritmo se observa en la Fig. 1, registro 2.

*Efecto del aumento de la concentración de K.* En 4 preparaciones se estudió el efecto de un aumento de la concentración de K a 4,0 milimoles por litro (Tabla I).

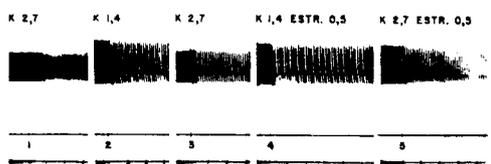


FIG. 1. Quimograma de una preparación de aurículas aisladas de cobayo en solución Tyrode. Tiempo, cada 5 segundos. Las cifras superiores indican las concentraciones de Potasio de la solución Tyrode expresadas en mM/l y las de k-estrofantósido en mg/l. Descripción en el texto.

En ninguno de los casos se observó una modificación importante de la frecuencia, la amplitud de las contracciones ni del ritmo.

*Influencia del K-estrofantósido* \*. En 10 experimentos se estudió el efecto de la presencia de K-estrofantósido agregado a una solución de Tyrode K 2,7. Las modificaciones de la amplitud no fueron constantes. Tampoco fue significativo el descenso de la frecuencia. Se comprobó arritmia en la mitad de los casos (Tabla I).

*Efecto del K-estrofantósido agregado a un medio hipopotásico.* Los resultados obtenidos con la administración de K-estrofantósido en medio pobre en K (0,7 o 1,4) aparecen en la Tabla I. Como puede apreciarse, la amplitud de la contracción no fue mayor que la obtenida en soluciones pobres en K sin adición de glucósido. Tampoco se observó modificación significativa de la frecuencia. En cambio, hubo arritmia en el 75% de los casos en que el glucósido se agregó a dicha solución con baja concentración de K. Esta incidencia de arritmias fue superior a la observada cuando se empleó soluciones con concentración baja de potasio solamente ( $p < 0,01$ ). Un ejemplo de este efecto se observa en la Fig. 1, registro 4.

*Efecto del K-estrofantósido en solución de Tyrode K 4.* En 12 experimentos se estudió el efecto del K-estrofantósido en

aurículas bañadas en solución de Tyrode K 4,0 (Tabla I). No se observó influencia sobre la frecuencia ni la amplitud de la contracción, en relación con los experimentos testigos con Tyrode K 2,7 + K-estrofantósido. En 4 de los 12 casos se produjo arritmia, proporción que no es significativamente diferente a la observada con K-estrofantósido en solución de Tyrode K 2,7.

*Experimentos en el corazón aislado.*

Los resultados de los experimentos realizados en el corazón aislado, aparecen resumidos en las Tablas II y III.

Durante el curso de los experimentos se observó un descenso progresivo del voltaje de R. Esto puede apreciarse en las Tablas II y III y confirma lo observado en trabajos anteriores de este laboratorio (Penna, Illanes *et al.*, 14).

*Efecto de la disminución de K en el líquido de perfusión.* En 11 experimentos en los que se redujo el ion K de la solución de Tyrode a 1,4 mmoles por litro, no se modificaron la frecuencia ni el tiempo QT; en cambio, se observó un alargamiento del tiempo PQ ( $p < 0,01$ ) y un aumento no significativo del voltaje de R. En 4 casos se produjeron arritmias.

*Efecto del K-estrofantósido en solución de Tyrode K 5,4.* En 11 experimentos la agregación de K-estrofantósido ( $0,25 \times 10^{-6}$  g/ml) en el líquido de perfusión no produjo cambios significativos de la frecuencia, del tiempo QT ni de la conducción aurículo-ventricular. Se observó arritmias en 3 de los 11 casos.

*Efecto del K-estrofantósido en solución de Tyrode K 1,4.* En 11 experimentos, después de un tiempo de perfusión con solución de Tyrode K 5,4 se cambió esta por una solución de Tyrode K 1,4 que contenía K-estrofantósido ( $0,25 \times 10^{-6}$  g/ml). En estas condiciones experimentales se produjo un aumento del tiempo PQ y en los 11 casos estudiados se presentó arrit-

\* Expresamos nuestros agradecimientos al Dr. Ladislao Konard de la Casa Sandoz por habernos proporcionado el K-estrofantósido (Estrofosid Sandoz) para la realización de los experimentos.

**TABLA II**

*Influencia del contenido de K en el medio y de la presencia de K-estrofantósido sobre algunas características de la actividad de la preparación de corazón aislado de cobayo.*

Contenido de K	Contenido de K-estrofantósido	Nº de casos	Índice de frecuencia sinusal	Índice de Tiempo PQ	Índice de voltaje R	Índice de Tiempo QT	Incidencia de arritmias
mM/l	mg/l		(*)	(*)	(*)	(*)	(**)
5,4	—	11	100	100	100	100	0/11
1,4 (***)	—	11	96 ± 4,5	136 ± 11,2	118 ± 14,2	103 ± 6,0	4/11
5,4	—	8	106 ± 4,4	107 ± 5,0	70 ± 10,7	100 ± 1,3	0/8
1,4	0,25	11	95 ± 7,8	132 ± 10,4	49 ± 9,9	97 ± 8,9	11/11
5,4	0,25	11	111 ± 5,9	139 ± 30,5	42 ± 8,9	94 ± 5,7	3/11

(\*) Magnitud en solución Tyrode K 5,4 y en ausencia de K-estrofantósido = 100.

(\*\*) Número de casos que presentaron arritmia sobre el número total observado.

(\*\*\*) Efectos testigos después de perfundir con solución Tyrode K 1,4.

**TABLA III**

*Influencia del contenido de K y Na en el medio y de la presencia de K-estrofantósido sobre algunas características de la actividad de la preparación de corazón aislado de cobayo.*

Contenido de K	Contenido de Na	Contenido de K-estrofantósido	Nº de casos	Índice de frecuencia sinusal	Índice de Tiempo PQ	Índice de Tiempo QT	Índice de voltaje R	Incidencia de arritmias
mM/l	mM/l	mg/l		(*)	(*)	(*)	(*)	(**)
5,4	136	—	7	100	100	100	100	0/7
1,4	111	—	7	92 ± 6,0	134 ± 32,7	99 ± 4,7	102 ± 23,4	0/7
1,4	111	0,25	7	109 ± 7,6	160 ± 38,5	112 ± 10,5	75 ± 15,0	7/7
5,4	136	0,25	7	103 ± 4,5	92 ± 3,7	90 ± 4,7	65 ± 22,7	2/7

(\*) Magnitud con solución Tyrode K 5,4; Na 136 y en ausencia de K-estrofantósido. = 100.

(\*\*) Número de casos que presentaron arritmia sobre el número total observado.

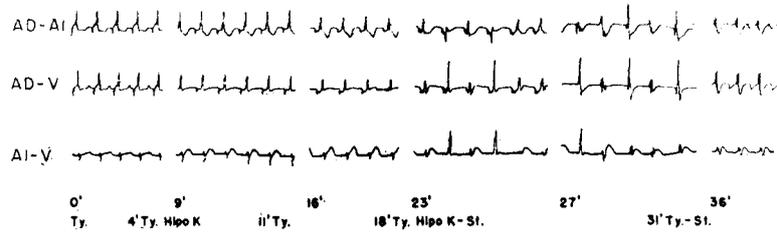


FIG. 2. Electrogramas de una preparación de corazón aislado de cobayo: De arriba abajo: OD-AI. Derivación aurícula derecha - aurícula izquierda; AD-V. Derivación aurícula derecha - ventrículo; AI-V. Derivación aurícula izquierda - ventrículo izquierdo. Las cifras superiores indican el momento en que se tomó el registro, en minutos después de iniciado el experimento; las inferiores indican el momento en que se verificó el cambio de solución. Significado de las abreviaturas: Ty = Solución Tyrode K 5,4 mM/l; Ty. Hipo K = Solución Tyrode K 1,4 mM/l; Ty. Hipo K-St. = Solución Tyrode K 1,4 mM/l, K-estrofantósido 0,25 mg/l; Ty. St. = Solución Tyrode 5,4 K-estrofantósido 0,25 mg/l.

Un ejemplo de este efecto se observa en la Fig. 2 a los 23 y 27 minutos. No hubo cambios en la frecuencia sinusal ni en el tiempo QT.

*Efecto del K-estrofantósido sobre el corazón aislado perfundido con una solución de Tyrode en la que se redujo la concentración de sodio y de potasio.* En 7 expe-

rimentos realizados en corazón aislado se estudió el efecto del cambio de una solución de Tyrode K 5,4 y Na 136, por una solución de Tyrode K 1,4 y Na 111. En el curso de los 10 minutos que siguieron a la iniciación de esta perfusión no se observaron cambios significativos de la frecuencia, ni del tiempo QT ni aparecieron arritmias ventriculares (Fig. 3, re-

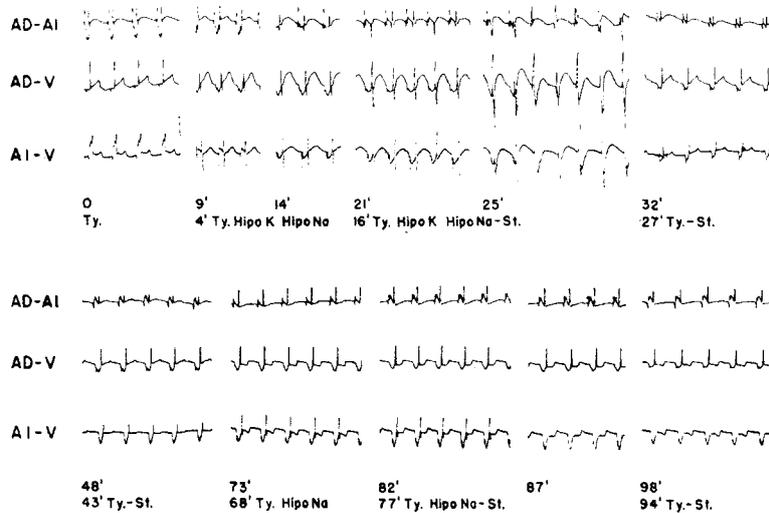


FIG. 3. Electrograma de una preparación de corazón aislado de cobayo. De arriba abajo: AD-AI. Derivación aurícula derecha-aurícula izquierda; AD-V. Derivación aurícula derecha-ventrículo izquierdo; AI-V. Derivación aurícula izquierda-ventrículo izquierdo. Las cifras superiores indican los momentos en que se tomó el registro, expresadas en minutos transcurridos desde la iniciación del experimento. Las inferiores indican el momento en que se verificó el cambio de soluciones. Entre los 36 y los 46 minutos se mantuvo la preparación en solución Tyrode K 5,4; Na 136 mM/l. Descripción en el texto. Significado de las abreviaturas: Ty. = Solución Tyrode K 5,4; Na 136 mM/l. Ty. Hipo K Hipo Na = Solución Tyrode K 1,4; Na 111 mM/l; Ty. Hipo K Hipo Na St. = Solución Tyrode K 1,4; Na 111 mM/l; K-estrofantósido 0,25 mg/l. Ty. St. = Solución Tyrode K 5,4; Na 136 mM/l; K-estrofantósido 0,25 mg/l. Ty. Hipo Na-St. = Solución Tyrode K 5,4 y Na 111 mM/l; K-estrofantósido 0,25 mg/l.

gistro a los 9 y 14 minutos). Se apreció únicamente una gran variabilidad en el tiempo PQ (margen 165-85% del básico).

Cuando en los 7 experimentos antes relatados, después de perfundir con solución de Tyrode hiposódica e hipopotásica se agregó a ella K-estrofantósido ( $0,25 \times 10^{-6}$  g/ml), se observó en todos los casos arritmia, tanto auricular como ventricular, y persistió la gran variabilidad del segmento PQ. Un ejemplo aparece en la Fig 3. En el período previo a la arritmia no se observó modificaciones de la frecuencia sinusal ni del tiempo QT.

La restitución de la concentración normal de sodio no hizo desaparecer la arritmia, pero la adición de potasio la suprimió.

#### DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La reducción del potasio en el medio produjo en la preparación de aurículas aisladas un aumento de la amplitud de la contracción isotónica y arritmia, y en el corazón aislado, prolongación del segmento PQ y ocasionalmente arritmia. Los resultados obtenidos en la amplitud de la contracción isotónica de la aurícula aislada están de acuerdo con los encontrados por Szent-Györgyi (18) en el corazón aislado de rana, donde pudo demostrarse que estimulando eléctricamente el corazón bañado en solución de Ringer hipopotásica, se produjo una inversión del "fenómeno de la escalera" y que la disminución de potasio en el medio produjo un aumento de la intensidad de la contracción, semejante a la que se obtiene con glucósidos cardiacos y con algunos esteroides suprarrenales. Estos resultados son también concordantes con experimentos realizados en este Instituto (19) que mostraron que la disminución de la concentración de potasio de la solución Tyrode permite restablecer casi totalmente

la amplitud de la contracción de la aurícula aislada agotada después de varias horas de trabajo y también que la disminución del K del medio recupera la amplitud de la contracción de esta misma preparación cuando se ha hecho hipodinámica por intoxicación con floricina o arsenito (19).

La aparición de arritmias y el alargamiento del tiempo PQ provocados por la disminución de potasio en la solución de Tyrode concuerda con lo encontrado por Friedeman y Bine (20), quienes han demostrado en el corazón aislado de embrión de pato que cuando se baña en solución de Ringer carente de potasio presenta precozmente bloqueo A-V total y arritmia.

Lown *et al.* (21) han señalado que la taquicardia paroxística acompañada de bloqueo es una manifestación seria de la intoxicación digitalica avanzada. Como este trastorno del ritmo se observa frecuentemente en los pacientes digitalizados que concomitantemente tienen hipopotasemia, y se consigue corregir con la administración de sales de potasio, estos autores han pensado que la disminución del K sanguíneo sensibiliza el miocardio a la acción de los glucósidos cardiacos. Nuestros resultados representan un hecho más en favor de esta acción sinérgica, pues en presencia de una concentración baja de potasio el K-estrofantósido provocó arritmia con mayor frecuencia que cuando la concentración de potasio era normal o elevada.

Algunos de los efectos que produce la disminución del potasio en el medio no fueron modificados por la agregación del K-estrofantósido; en cambio, en otros, se observó una acción sinérgica. Así, no hubo efecto sinérgico en el aumento de la amplitud de la contracción isotónica de la aurícula aislada ni en el alargamiento del tiempo PQ. Lo primero puede ser debido a que la amplitud que alcanza la con-

tracción auricular cuando se disminuye la concentración de potasio del medio, sea muy próxima a la máxima, mientras el hecho de que no se observara un aumento del segmento PQ puede ser debido a la aparición de arritmias que dificultaron la medición de este segmento. En cuanto a la incidencia de arritmias, se observó un claro efecto sinérgico entre la disminución de potasio y la presencia de K-estrofantósido, puesto que la acción combinada produjo arritmia en el 75% de los casos en la preparación de aurículas aisladas y en la totalidad de los experimentos en corazón aislado.

Parecía importante precisar si los efectos de la hipopotasemia eran de carácter inespecífico y atribuibles sólo a la carga iónica positiva del potasio. En tal caso se conseguiría un efecto semejante con la baja del sodio en el medio. Por este motivo se estudiaron los efectos del Tyrode hiposódico. El solo cambio del medio de perfusión por solución de Tyrode hiposódico e hipopotásico (Na 111 y K 1,4) no produjo arritmias, pero cuando en este medio se agregó K-estrofantósido, éstas aparecieron en todos los casos. La restitución de la concentración normal de sodio no produjo la desaparición de estas arritmias, pero sí la produjo la adición de potasio (Fig. 3). Por consiguiente, la producción de arritmias no puede ser atribuida a la baja del sodio, y estos hechos experimentales demuestran una vez más la íntima relación que existe entre el ion potasio y la excitabilidad del músculo cardíaco.

#### SUMMARY

The effect of changes in the potassium concentration of the medium either alone or associated with K-strophanthoside on the electrogram and amplitude of contractions of isolated heart and isolated atria preparations are reported.

A decrease in potassium concentration

(from 2.7 to 0.7 or 1.4 mM per liter) of the Tyrode solution significantly increased the isotonic contractions of the isolated atria and also induced arrhythmia (Table I, Fig. 1). The electrogram of the isolated heart showed a lengthening of the PQ interval and arrhythmia.

K-strophanthoside ( $0.25$  to  $0.5 \times 10^{-6}$  g/ml) induced an inconstant increase in the amplitude of contractions of the isolated atria, and arrhythmia appeared in 50% of the experiments. In the isolated heart, lengthening of the PQ interval associated to arrhythmia in about one fourth of the cases were observed.

The association of K-strophanthoside ( $0.25 \times 10^{-6}$  g/ml) with decrease of potassium in the medium (from 2.7 to 0.7 or 1.4 mM per liter) induced in both isolated atria and isolated heart, a significant increase in the number of cases which presented arrhythmia, i.e. 75% of the isolated atria and 100% of the isolated heart preparations (See Tables I and II and Fig. 1 and 2). The positive inotropic effect of the low potassium concentration in the isolated atria was not increased by the addition of K-strophanthoside to the medium (Table I). The lengthening of PQ interval observed in the isolated heart by perfusing with low potassium solution was not changed by the cardiac glycoside (Table II).

In the isolated heart, reduction in both potassium and sodium concentration (K 1.4 and Na 111 mM/l) in the perfusing fluid did not induce significant rate changes nor rhythm disorders (Table III). K-strophanthoside added to this medium induced arrhythmia in all cases and a wide range of values in the lengthening of the PQ interval.

Regular rhythm was restored by increasing potassium concentration in the perfusing fluid (Fig. 3), but not by the increase in sodium concentration up to normal.

## REFERENCIAS

- 1.—CATTELL, MCK. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. 62:459, 1937.
- 2.—CATTELL, MCK. y GOODELL, H. — Science 66:106, 1937.
- 3.—WOOD, R. H. y MOE, G. K. — Am. J. Physiol. 137:6, 1942.
- 4.—HAGEN, P. S. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. 67:50, 1939.
- 5.—BOYER, P. y POINDEXTER, C. — Am. Heart J. 20:586, 1940.
- 6.—LEE, K. S., YU, D. H., LEE, D. I. y BURSTEIN, R. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. 132:139, 1961.
- 7.—TUTTLE, R., WITT, P. N. y FARAH, A. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. 133:281, 1961.
- 8.—TUTTLE, R. y WITT, P. N. — Proc. Intern. Pharmacol. Meeting, First Meeting, London. Pergamon Press, Ltd., 1963.
- 9.—GARB, S. y CHENOWETH, M. — Circulation Res. 1:135, 1953.
- 10.—SAMPSON, J. J., ALBERTON, E. C. y KONDO, B. — Am. Heart J. 26:164, 1943.
- 11.—LOWN, B. y SALZBERG, E. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76:797, 1951.
- 12.—ENSELBERG, CH., SIMMONS, H. y MINTZ, A. — Am. Heart J. 39:726, 1950.
- 13.—BURN, J. H. — Practical Pharmacology. Oxford. Blackwell Scientific Publications, 1952.
- 14.—PENNA, M., ILLANES, A., UBILLA, M. y MUJICA, S. — Circulation Res. 7:521, 1959.
- 15.—LANGENDORFF, O. — Pflugger's Arch. Ges. Physiol. 61:291, 1895.
- 16.—PENNA, M., ILLANES, A., RIVERA, J. y MARDONES, J. — Acta Physiol. Latinoamer. 7:110, 1957.
- 17.—PENNA, M., ILLANES, A. y PUPKIN, M. — Circulation Res. 10:642, 1962.
- 18.—SZENT GYÖRGY, O. — Chemical Physiology of Contraction in Body and Heart Muscle. New York, Academic Press, 1953.
- 19.—FRÜCHTE, I. — "Acción Combinada de Algunos Inhibidores del Metabolismo y de Fármacos en la Preparación de Aurícula Aislada de Cobayo". Tesis de Químico-Farmacéutico. U. de Chile, 1960.
- 20.—FRIEDEMANN, M. y BINE, R. Jr. — Am. J. Med. Sc. 214:633, 1947.
- 21.—LOWN, B., WYATT, N. F., CROCKER, A.; GOODALE, W. y LEVINE, S. — Am. Heart J. 45:589, 1953.