

INFLUENCIA DE LA ANGIOTENSINA SOBRE LA INTERRELACION FRECUENCIA Y AMPLITUD DE LA CONTRACCION DEL MIOCARDIO

Influence of angiotensin on the interrelationship of frequency and amplitude of contractions in the myocardium.

MANUEL PALOMINO, AURELIO ORTIZ y LUIS RIOJA

Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Apartado 2694, Lima - Perú.

Recibido para su publicación el 2 de Mayo de 1967.

RESUMEN

Se estudia la influencia de la angiotensina sobre la relación entre la frecuencia y la amplitud de las contracciones de aurículas izquierdas aisladas de cobayo, estimuladas eléctricamente. La amplitud de la contracción aumentó cuando se elevó la frecuencia de estimulación de 10 a 90 estímulos por minuto. La incubación de las aurículas con angiotensina en concentración de $1,3 \times 10^{-10}$ M, aumentó la amplitud de la contracción para las frecuencias de estimulación de 20 o más latidos por minuto.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la angiotensina ejerce acción sobre el sistema vascular y el miocardio (1, 2). En la actualidad se conoce la acción inótropa positiva de la angiotensina; pero se discute el mecanismo íntimo de su acción (3, 4). Así, mientras algunos (3) postulan que la angiotensina produce efecto inótropo positivo por liberación de catecolaminas en las terminaciones del simpático en el músculo cardíaco, para otros autores (4) parece más probable que esta acción no dependa del contenido de catecolaminas.

Koch-Weser (5) trabajando en músculo papilar de gato, demostró que no se necesita la presencia de catecolaminas en el músculo para que la angiotensina produzca su efecto. El tratamiento previo de los animales con reserpina, no disminuyó la acción inótropa positiva de la angiotensina. El mismo autor encontró que concentraciones de Pronetalol que antagonizan eficazmente la acción inótropa positiva de la noradrenalina sobre el músculo papilar, no modifican la acción de varias concentraciones de angiotensina sobre la fuerza contráctil. Esto hace poco probable que la angiotensina actúe en el miocardio por liberación de noradrenalina.

Se ha descrito últimamente que la an-

giotensina potencia la acción inótropa positiva de la tiramina en preparaciones de aurícula aislada. Esta acción se ejerce sin que se modifique el efecto cronótropo positivo de esta amina simpática. La mayor acción de la tiramina por angiotensina sobre la fuerza contráctil se realizaría por un mecanismo distinto del aumento en la liberación de noradrenalina de los reservorios del músculo cardíaco (6, 7).

Es ampliamente conocida la relación que existe entre la frecuencia y la fuerza de las contracciones del miocardio. Los aumentos de frecuencia se acompañan en general de incrementos en la tensión desarrollada, hecho que se ha denominado "fenómeno de la escalera" (8). En el presente trabajo se estudia la influencia de la angiotensina sobre la relación que existe entre la frecuencia de estimulación y la amplitud de la contracción de preparaciones de aurícula izquierda aislada estimulada eléctricamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron en preparaciones de aurícula izquierda aislada de cobayo, utilizándose animales de ambos sexos, cuyo peso fluctuaba alrededor de 500 g. Una vez disecadas las aurículas se separó la izquierda, que se fijó por un extremo a un so-

porte situado en el fondo del baño mediante un hilo de seda. El otro extremo se unió a una palanca isotónica de inscripción lineal. Durante todos los experimentos se mantuvo constante la relación de brazos y la carga de la palanca. Los estímulos eléctricos provenían de un estimulador Grass modelo S-4 que se hacían llegar a la superficie auricular mediante dos electrodos de plata. La preparación se dejó en el baño (capacidad 20 ml) durante 20 a 30 minutos con el objeto de que se estabilizara antes de iniciar la estimulación y agregar los fármacos. Se empleó solución Demoor cuya composición mM era la siguiente: ClNa 157,26; ClK 5,63; Cl_2Ca 2,18; CO_2HNa 5,95; glucosa 5,5. Se burbujeó oxígeno permanentemente. La temperatura del baño fue de $24 \pm 2^\circ\text{C}$. La inscripción de las contracciones se hizo en un quimógrafo de extensión con tambor ahumado.

Una vez estabilizada la aurícula, se estimuló a frecuencias de 10, 20, 40, 60, 80, 90, 110, 120, 130, 140 y 150 por minuto, con estímulos rectangulares supramáximos de 3 voltios y 5 milisegundos de duración. Con el objeto de que el orden de las frecuencias no influyera en los resultados se utilizó el Tablero Latino para la estimulación con las diversas frecuencias.

El total de aurículas empleadas fue de 22. Un grupo de 11 fue testigo y en el otro, de igual número, se estudió la influencia de la angiotensina II (Hypertensin Ciba). En cada aurícula se realizaron dos series de determinaciones como máximo. Para el estudio de los efectos de la angiotensina II, ésta se preparó en el momento de ser utilizada en concentración de $1,3 \times 10^{-10}$ M. Las aurículas se incubaron en la solución fisiológica con la concentración mencionada de angiotensina durante 5 minutos, después de los cuales se aplicaban las diferentes frecuencias de estí-

mulos eléctricos. El polipéptido se agregó al baño una sola vez para cada serie, lavándose repetidamente la preparación antes de cada nuevo ensayo.

Se midieron las modificaciones de la amplitud de la contracción en milímetros de desplazamiento de la palanca isotónica de inscripción lineal en el papel ahumado del quimógrafo.

RESULTADOS

I. Interrelación entre la frecuencia y la amplitud de la contracción en el mio-cardio auricular.

Con frecuencias del orden de 10 a 20 estímulos por minuto, la contracción desarrollada por el tejido auricular fue de escasa amplitud. Con frecuencias mayores, la amplitud de la contracción aumentó en forma progresiva, especialmente entre 40 y 90 contracciones por minuto. Con frecuencias superiores a 90 no se observó mayor aumento en la amplitud de la contracción (Tabla I).

II. Influencia de la angiotensina sobre la relación entre frecuencia y amplitud de la contracción.

La amplitud de la contracción desarrollada por la preparación incubada con angiotensina fue de mayor magnitud que la de los testigos, para las frecuencias sobre 20 contracciones por minuto.

TABLA I

Influencia de la angiotensina II sobre la amplitud de la contracción en aurículas izquierdas aisladas de cobayos estimuladas eléctricamente a diferentes frecuencias

Frecuencia (Est./min)	Testigos		Angiotensina *				
	n	N	mm **	n	N	mm **	P
10	24	11	$17 \pm 0,6$	24	11	$19 \pm 0,9$	$> 0,10$
20	24	11	$17 \pm 0,7$	24	11	$20 \pm 0,9$	$< 0,01$
40	24	11	$18 \pm 0,8$	24	11	$21 \pm 0,2$	$< 0,001$
60	13	5	$19 \pm 0,4$	11	5	$28 \pm 0,8$	$< 0,001$
80	21	10	$24 \pm 1,4$	22	10	$29 \pm 1,3$	$< 0,05$
90	22	10	$24 \pm 1,5$	22	10	$30 \pm 0,9$	$< 0,001$
100	22	10	$23 \pm 1,3$	22	11	$33 \pm 1,3$	$< 0,001$
110	24	11	$23 \pm 2,0$	22	11	$29 \pm 1,7$	$< 0,02$
120	24	11	$23 \pm 2,1$	24	11	$31 \pm 1,9$	$< 0,01$
130	24	11	$24 \pm 1,7$	24	11	$32 \pm 1,8$	$< 0,01$
140	24	11	$24 \pm 1,4$	24	11	$30 \pm 1,6$	$< 0,01$
150	24	11	$23 \pm 1,0$	24	11	$30 \pm 0,9$	$< 0,001$

* Concentración $1,3 \times 10^{-10}$ M.

** Desplazamiento de la palanca isotónica.

n = número de determinaciones.

N = número de aurículas.

DISCUSIÓN

Hemos comprobado que, dentro de ciertos límites, en la preparación de aurícula izquierda de cobayo estimulada eléctricamente el aumento de la frecuencia se acompaña de incremento en la amplitud de la contracción (8, 9, 10).

La angiotensina II en concentración $1,3 \times 10^{-10}$ M, modificó la relación existente entre la frecuencia y la contracción del miocardio auricular. Con 20 o más contracciones por minuto, la amplitud de la contracción desarrollada por la aurícula incubada con angiotensina fue mayor que la de preparaciones testigos sin el polipéptido. Cuando la aurícula fue estimulada con 10 impulsos eléctricos por minuto, la angiotensina en la concentración mencionada, no modificó significativamente la fuerza contráctil.

Koch-Weser (5), estudiando el mismo fenómeno en músculo papilar de gato observó que el mayor efecto inótrope positivo de la angiotensina se obtiene cuando la preparación se contrae con frecuencias menores de 30 por minuto. Esta acción se logró utilizando una concentración 10^{-6} M de angiotensina. Esta dosis produjo a frecuencias bajas un efecto inótrope positivo muy notable, probablemente cercano a la máxima tensión que la preparación podía desarrollar.

La menor concentración de angiotensina utilizada en nuestros experimentos podría explicar el que hayamos observado un mayor efecto de la angiotensina cuando se aumenta la frecuencia de estimulación.

Según diversos investigadores, el aumento de la fuerza contráctil en relación con la frecuencia o "fenómeno de la escalera" no estaría en relación con liberación de noradrenalina cuando se utilizan estímulos eléctricos ligeramente superiores al umbral (5, 11). Sin embargo, si se emplean estímulos de mucha intensidad se obtiene un aumento de la fuerza contráctil, que dependería del neurotransmisor liberado localmente (12). Por otra parte, se ha publicado que la angiotensina por sí sola puede liberar noradrenalina de la médula suprarrenal (13) y aumentar la noradrenalina secretada por las terminaciones del simpático (14). Esto podría suceder cuando el miocardio auri-

cular expuesto al polipéptido es estimulado eléctricamente con frecuencias altas aunque el estímulo sea de intensidad ligeramente supraumbral y explicaría el aumento de la contracción observada en nuestros experimentos.

Por otra parte, se sabe que la sensibilidad del miocardio frente a ciertos fármacos varía de acuerdo con la frecuencia de las contracciones cardiacas (15, 16).

Con los datos obtenidos, no es posible precisar si la potenciación del fenómeno de la escalera por la angiotensina se debe a mayor liberación de noradrenalina o a cambios en la sensibilidad del músculo cardiaco a la angiotensina según la frecuencia.

La influencia de la angiotensina sobre el fenómeno de la escalera pudiera ser aclarada más íntimamente en preparaciones de miocardio en las que se analice detalladamente la contracción isométrica. Hay diferencias entre el aumento de tensión producido por angiotensina y el que se obtiene por noradrenalina. Se distinguen en cuanto a la duración del estado activo y el tiempo necesario para alcanzar la máxima tensión (5, 17).

En conclusión, hemos mostrado que la angiotensina potencia el fenómeno de la escalera por un mecanismo que no ha sido todavía esclarecido, y que necesita mayor estudio.

SUMMARY

1. The influence of angiotensin on the amplitude of contractions of isolated guinea pig left atria electrically stimulated at different frequencies was studied.

2. The amplitude of contractions augmented by increasing the rate of stimulation from 10 to 90 per minute (Table I).

3. The incubation of the preparation during 5 minutes with angiotensin $1,3 \times 10^{-10}$ M, increased the amplitude of contractions for the frequencies higher than 20 per minute with respect to the control without angiotensin. (Table I).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Alejandro Illanes su ayuda en la redacción y discusión del presente trabajo.

REFERENCIAS

- 1.—HILL, W. H. P. y ANDRUS, E. C. — Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **44**:213, 1940.
- 2.—MIDDLETON, S. y WIGERS, C. J. — Am. J. Physiol. **141**:128, 1944.
- 3.—BEAULMES, A. — Biochem. Pharmacol. **12** (Supp.): 181, 1963.
- 4.—FOWLER, N. O. y HOLMES, J. C. — Circulation Res. **14**:191, 1964.
- 5.—KOCH-WESER, J. — Circulation Res. **16** (3):230, 1965.
- 6.—ILLANES, A., QUEVEDO, M., PÉREZ-OLEA, J. y ORTIZ, A. — (Part. I). Abstracts III International Pharmacological Congress. Sao Paulo, Brazil, 1966.
- 7.—ILLANES, A., PÉREZ-OLEA, J., QUEVEDO, M., ORTIZ, A. y LAZO, M. — J. Pharmacol. Exptl. Therap. **158**:487, 1967.
- 8.—BOWDITCH, H. P. — Arb. Physiol. zu Leipzig **6**:139, 1871. (Citado por Leonard E. y Hajdu, S. Handbook of Physiology. Circulation, Volume I, pag. 173. American Physiological Society, Washington, D. C. 1962).
- 9.—KATZUNG, B., ROSIN, H., y SCHNEIDER, F. J. Pharmacol. Exptl. Therap. **120**:324, 1957.
- 10.—HAJDU, S. — Am. J. Physiol. **174**:371, 1953.
- 11.—PENNA, M., RODRÍGUEZ, Y., ROVERE, A., FERNANDEZ, M. y NOVAKOVIC, L. — Arzneimittel-forschung. **17**:300, 1967.
- 12.—BLINKS, J. R. y KOCH-WESER, J. — Pharmacol. Rev. **15**:531, 1963.
- 13.—FELDBERG, W. y LEWIS, G. P. — J. Physiol. (London) **171**:98, 1964.
- 14.—BENELLI, G., DELLA BELLA, D. y GANDINI, A. — Brit. J. Pharmacol. **22**:211, 1964.
- 15.—HOFFMAN, B. F. y KELLY, J. J. — Amer. J. Physiol. **197**:199, 1959.
- 16.—VANE, J. R. — J. Physiol. **138**:16P, 1957.
- 17.—KOCH-WESER, J., BERLIN, C. M. y BLINKS, J. R. — Pharmacology of Cardiac Function. Editado por O. Kraye. Proc. Second International Pharmacol. Meeting 1963. Pergamon Press Book. Mac Millan Company, New York, 1964, pag. 61.