

Dr. EDGAR
SAMANIEGO
ROJAS

**INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD
ADRENERGICA SOBRE LA RELACION
RITMO-FUERZA CONTRACTIL DEL
MIOCARDIO VENTRICULAR***

RESUMEN

Sobre músculo papilar aislado de gato a temperatura de 37° C. y estimulación regular de 60 pulsos por minuto se estudiaron tres aspectos de la relación intervalo-fuerza: fenómeno de la escalera, potenciación post-extrasistólica y potenciación post-estimulación. Se realizaron tres series experimentales: gatos normales, gatos pretratados con reserpina (2 mg/kg de peso i.p. 24 y 48 h. antes de la experiencia) y gatos pretratados con metaraminol (100 mg/kg de peso dos veces diarias durante dos días anteriores a la experiencia). En cada serie experimental se hicieron dos registros: el primero sin agregar droga al baño; y, el segundo agregando metaraminol al baño en la concentración de 0.0625 mcg/ml.

El fenómeno de la escalera (cambio de la estimulación regular a 120 y 180 pulsos por minuto) fue bloqueado por el pretratamiento con reserpina y con metaraminol pero, se recuperó con la adición de metaraminol al baño ($P < 0.01$). Ninguna de las condiciones experimentales modificaron los otros dos fenómenos, salvo la potenciación post-estimulación en gatos normales que fue significativamente disminuida con la adición de metaraminol al baño ($P < 0.01$). Otro fenómeno, aumento de tensión activa producido por la estimulación con alto voltaje, fue bloqueado por el pretratamiento tanto con reserpina como con metaraminol, e invertido con la adición de metaraminol al baño. Se discuten los mecanismos de los tres fenómenos estudiados. Los resultados sugieren que por lo menos en el fenómeno de la escalera intervienen mecanismos adrenergicos; los otros dos fenómenos operan por mecanismos que deben ser aclarados.

* Trabajo presentado en el Congreso Latinoamericano de Farmacología realizado en Lima-Perú.

INTRODUCCION

Se estableció hace mucho tiempo que la intensidad de la contracción del músculo cardíaco dependía del intervalo que media entre los latidos (1); en efecto, si un músculo se está contrayendo a una frecuencia de 60 latidos por minuto y se cambia la estimulación a 120 o más, la intensidad de las contracciones es mayor. Varios fenómenos son una manifestación de este principio: el fenómeno de la escalera, la potenciación post-extrasistólica y la potenciación post-estimulación. El primero hace relación al aumento de la fuerza contráctil del miocardio cuando el músculo cambia bruscamente de una menor frecuencia de estimulación a otra mayor. La potenciación post-extrasistólica es el efecto aumentatorio de la contracción miocárdica producido por estímulos prematuros continuos aplicados a un ritmo regular de estimulación y; se designa como potenciación post-estimulación al aumento de fuerza sistólica de contracción que se observa luego de un breve período de aumento de la frecuencia de estimulación y aparece cuando la frecuencia se reduce.

Se pensó que estos tres fenómenos tenían un mecanismo común y que su acción potenciadora de la contracción podía deberse a cambios en la duración e intensidad del estado activo, o bien, a un grado mayor de activación de los elementos contráctiles (2, 3, 4, 5). Más tarde, al observarse que animales pretratados con reserpina presentaron un fenómeno de la escalera notablemente disminuido en su magnitud, hizo pensar que estos fenómenos de relación intervalo-fuerza, podrían deberse a liberación de mediadores adrenérgicos desde los almacenes simpáticos del miocardio (6). Sin embargo, existen experiencias que prueban que el efecto inotrópico positivo producido por el aumento de frecuencia de debe a un aumento del ingreso de calcio desde el exterior hacia el interior de la célula (7) y que este ingreso mayor de calcio sería responsable

del aumento de tensión activa; no obstante, se ha visto en preparaciones de músculo papilar aislado bañado con medio hipocálcico, que si bien la tensión básica se reduce a cerca de la mitad, la magnitud de la potenciación post-extrasistólica no cambia en relación al testigo con medio normocálcico (6). Rovere y Penna (8) trabajando en músculo papilar aislado de gato demostraron que estos tres fenómenos: escalera, potenciación post-extrasistólica y potenciación post-estimulación podían ser disociados mediante el uso de quinidina y reserpina. En efecto, comprobaron que el pretratamiento con reserpina bloqueó el fenómeno de la escalera sin afectar los otros dos, la quinidina bloqueó la potenciación postextrasistólica y finalmente, la quinidina en gatos pretratados con reserpina no fue capaz de modificar la potenciación post-estimulación.

Los falsos neurotransmisores adrenérgicos como el metamaminal, son igualmente capaces como la reserpina para vaciar los gránulos almacenadores de amina y depletar el corazón de noradrenalina (9,10) a la vez que, tienen acción inotrópica positiva (11). Este trabajo se realizó, con el objeto de investigar la interferencia de los neurotransmisores adrenérgicos en los fenómenos de relación intervalo-fuerza del miocardio de mamíferos, y; otro fenómeno que al parecer tiene igual mecanismo, el efecto aumentatorio de la contracción sistólica por alto voltaje, debería modificarse profundamente cuando los animales son pretratados con reserpina o metamaminal.

MATERIAL Y METODOS:

Se utilizaron gatos de ambos sexos entre 2 y 2.5 kg. de peso y se procedió a extraerles el corazón y preparar los músculos papilares de acuerdo a la técnica de Catell y Gold (12) con las modificaciones introducidas por Garb y Penna (13). Los músculos se introdujeron en un baño con solución Ringer-Locke a 37° C oxigenados mediante fino burbujeo de una mezcla de oxí-

geno (95%) y nitrógeno (5%). El pH en el baño se estabilizó en 7.4.

Los músculos se aislaron del ventrículo derecho y su superficie de sección fluctuó entre 1.30 ± 0.28 y 1.75 ± 0.20 ; fueron estimulados mediante estimuladores (American Electronic, Modelo 751) conectados a un sincronizador (Modelo 751).

Este equipo permite dar estímulos con ritmo regular e intercalar estímulos prematuros a intervalos después de la contracción regular. Los músculos se estimularon con pulsos cuadrados de un voltaje doble del umbral y 2 milisegundos de duración. La fuerza de contracción (tensión activa) se registró mediante transductores de fuerza Grass (Modelo FTO3) conectados a un Polígrafo Grass. La tensión básica se ajustó en aproximadamente 1 g. por milímetro de diámetro del músculo papilar (6) y se esperó en todos los casos, 30 minutos hasta lograr que se estabilizaran las contracciones.

Se estudiaron las siguientes series experimentales:

1. Músculos de gatos normales.
2. Músculos de gatos pretratados con reserpina (2 mg/kg I.P. 24 y 48 horas antes de la experiencia).
3. Músculos de gatos pretratados con metaraminol (Aramine) en dosis de 100 mcg/kg de peso I.P. dos veces diarias durante dos días anteriores a la experiencia.

En cada una de las series experimentales se estudiaron los siguientes fenómenos:

- a. Fenómeno de la escalera, cambiando la frecuencia de estimulación de 60 a 120 pulsos por minuto durante 30 segundos (Escalera 120) reposo del músculo a la frecuencia de 60 pulsos por minuto y cambio a 180 (Escalera 180) también durante 30 segundos.
- b. Potenciación post-extrasistólica o potenciación post-extractivación prematura (PPEAP). Se estudió intercalando el estímulo prematuro a un ritmo

regular de estimulación a intervalos de 350, 300 y 250 msg. con respecto al estímulo regular precedente; la estimulación extrasistólica se mantuvo durante 30 segundos mientras el músculo se contraía 60 pulsos por minuto.

- c. Potenciación post-estimulación (P.S. P.). Se la estudió cambiando la frecuencia de estimulación de 60 a 180 pulsos por minuto durante 30 segundos, suspendiendo de inmediato la estimulación por el lapso de 10 segundos y reiniciándola con 60 pulsos por minuto. El efecto de este fenómeno se lo comparó en los mismos músculos con el efecto producido por una pausa de 10 segundos después de la estimulación regular a 60 pulsos por minuto. La diferencia entre los dos fenómenos se tomó como el efecto aumentatorio producido por la potenciación post-estimulación.

- d. Alto voltaje.— La contractibilidad regular del músculo fue desarrollada con estímulos de intensidad igual al doble del umbral. Para el estudio de este fenómeno se aumentó en diez ese voltaje, y se lo mantuvo durante 30 segundos.

Tanto en a. como b. y c. se hicieron dos registros, el primero sin agregar ninguna sustancia al baño, y el segundo agregando metaraminol en una concentración de 0.0625 mcg/ml. de droga base, concentración que en la curva dosis-respuesta resultó una de las más efectivas.

El cálculo de la probabilidad estadística se hizo aplicando el test de la "t" de Student.

RESULTADOS:

1. Fenómeno de la escalera.

- a. Escalera 120.— En los músculos que trabajaron sin metaraminol en el baño pertenecientes a gatos normales se

observó que la escalera 120 aumentó la fuerza contráctil en $9.1\% \pm 2.3$ que correspondió a $85.3 \text{ mg} \pm 33.6$; aumento de tensión activa que fue bloqueado tanto por el pretratamiento con reserpina como metamaminol, según se puede apreciar en la **Fig. 1**. Al agregar metamaminol al baño en la concentración de 0.0625 mcg/ml , el fenómeno de la escalera produjo en las tres condiciones, aumento significativo de la tensión activa, tal como se puede apreciar en la **tabla 1**; esto es, el metamaminol restableció el fenómeno de la escalera en los gatos pretratados con reserpina y metamaminol; a su vez, el

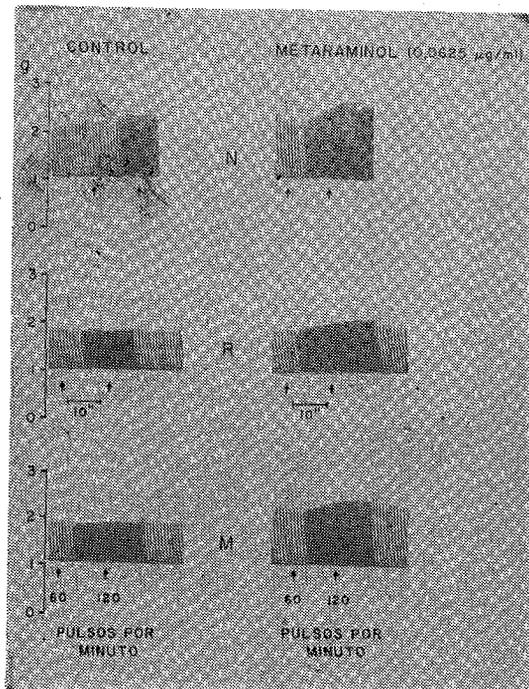


Fig. 1.—Aumento de tensión provocado por el cambio de frecuencia de estimulación de 60 a 120 pulsos por minuto en músculo papilar aislado de gato. A la izquierda músculos testigos y a la derecha los mismos músculos testigos agregando metamaminol al baño: N = normal, R = Pretratamiento con reserpina; y, M = pretratamiento con metamaminol.

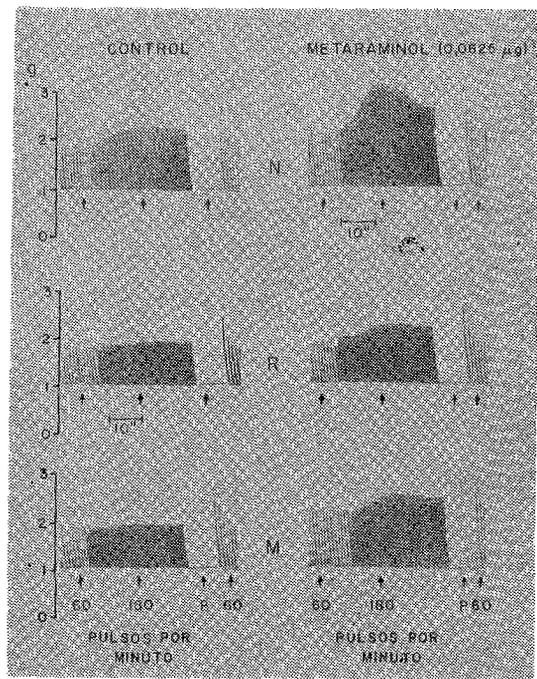


Fig. 2.—Aumento de tensión provocado por la escalera 60-180 y potenciación post-estimulación en músculo papilar aislado de gato. A la izquierda registro testigo y a la derecha agregando metamaminol al baño N = normal, R = Pretratamiento con reserpina; y, M = pretratamiento con metamaminol P = pausa de 10 segundos (no estimulación).

incremento de la tensión activa expresado en porcentaje, fue prácticamente de igual magnitud en los tres tipos de animales.

- b. Escalera 180.— Este fenómeno aumentó en $28.2\% \pm 3.0$ la tensión básica en músculos papilares de gatos normales; aumento que sólo fue de 9% para los músculos con pretratamiento de reserpina y 8.2% para los pretratados con metamaminol (**Fig. 2**). La adición de metamaminol al baño incrementó notablemente la tensión activa (Véase Fig. 3, siguiente página).

TABLA N° 1

Influencia del metaraminol sobre el fenómeno de la escalera en músculos papilares de gatos normales, reserpinizados +, con tratamiento de metaraminol** a 37° C.

FENOMENO	CONDICION	N° Casos	% AUMENTO DE TENSION				P Según "t"
			TESTIGO		METARAMINOL *		
			\bar{x}	$S_{\bar{x}}$	\bar{x}	$S_{\bar{x}}$	
ESCALERA 120	Normal	8	9.1	± 2.3	18.1	± 3.6	> 0.5
	Reserpinzado	8	0.96	± 0.07	17.6	± 3.5	< 0.01
	Metaram. Previo	6	0.81	± 1.4	16.6	± 2.1	< 0.001
ESCALERA 180	Normal	9	28.2	± 3.0	40.4	± 5.2	> 0.5
	Reserpinzado	8	9	± 2.4	30.6	± 3.1	< 0.001
	Metaram. Previo	6	8.2	± 2.4	24.2	± 3.8	< 0.01

+ 2 mg/kg. de peso I.P. 24 y 48 h. antes de la experiencia.

** 100 mcg/kg. de peso I.P. dos veces diarias dos días antes de la experiencia.

* 0.0625 mcg/ml. en el baño.

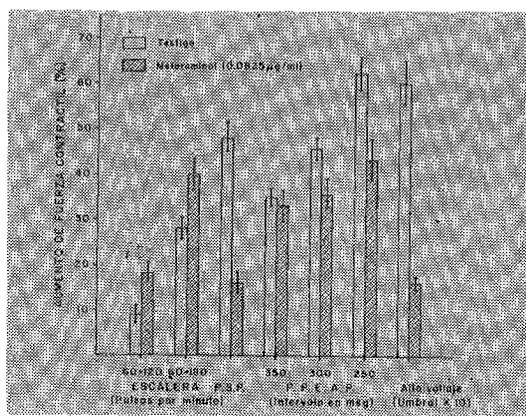


Fig. 3 —Aumento de fuerza contráctil producido por escalera 60-120, 60-180, potenciación post-estimulación (P.S.P.), potenciación post-extra activación prematura (P.P.E.A.P.) y alto voltaje en el líquido de perfusión.

II. Potenciación post-extrasistólica.

Cuando el estímulo prematuro se intercaló a 350 mcg. con respecto al estímulo normal, el porcentaje de incremento de la tensión fue mayor que con pretratamiento medicamentoso, pero sin agregar droga al baño; el porcentaje de incremento de la tensión activa fue creciendo conforme se disminuyó el intervalo, llegando a ser máximo con intervalos de 250 mcg. como se ve en la tabla N° 2, y en la Fig. 4.

La magnitud del incremento de fuerza contráctil fue, en todos los intervalos utilizados, siempre menor en los animales reserpinizados y en los que recibieron pretratamiento con metaraminol, con respecto a los normales. (Fig. 5, siguiente página).

TABLA N° 2

Influencia de metaraminol sobre la potenciación post-extrasistólica en músculos papilares de gatos normales, reserpinizados* y con pretratamiento de metaraminol**, a 37° C.

FENOMENO	CONDICION	N° Casos	% AUMENTO DE TENSION				P Según "t"
			TESTIGO		METARAMINOL *		
			\bar{X}	$S_{\bar{x}}$	\bar{X}	$S_{\bar{x}}$	
EXTRASISTOLIA 350	NORMAL	9	35.1	± 4	33	± 7.6	No Sign.
	RESERPINIZADO	8	24.5	± 2.6	36	± 2.3	> 0.02
	METARAM. PREVIO	6	26.9	± 3	29	± 2.2	No Sign.
EXTRASISTOLIA 300	NORMAL	9	46.4	± 5.2	36.1	± 6.9	No Sign.
	RESERPINIZADO	8	30.1	± 6.7	48.2	± 2.7	No Sign.
	METARAM. PREVIO	6	28.8	± 2.3	28.3	± 3	No Sign.
EXTRASISTOLIA 250	NORMAL	9	62.8	± 7.5	43.7	± 9.7	No Sign.
	RESERPINIZADO	8	43.2	± 3.3	50.2	± 4.8	No Sign.
	METARAM. PREVIO	6	40.1	± 2.9	43.4	± 3.1	No Sign.

* 2 mg/kg. de peso I.P. 24 y 48 h. antes de la experiencia.

** 100 mcg/kg. de peso I.P. dos veces diarias dos días antes de la experiencia.

* 0.0625 mcg/ml. en el baño.

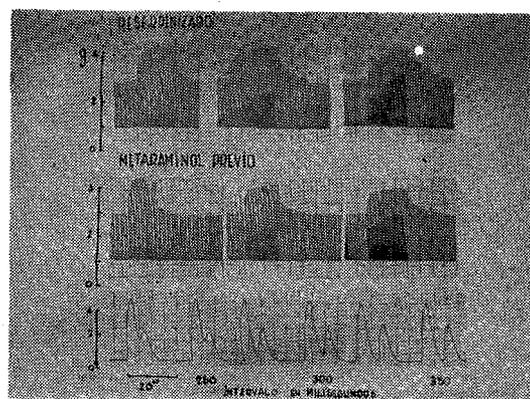


Fig. 4.—Registro de potenciación post-extrasistólica a diferentes intervalos de estimulación prematura en músculo papilar de gato previamente reserpinizado (arriba) y tratada previamente con metaraminol (parte media). El registro inferior es el mismo superior pero la velocidad del papel en el fisiógrafo se aumentó para visualizar el momento en que cayó el estímulo prematuro.

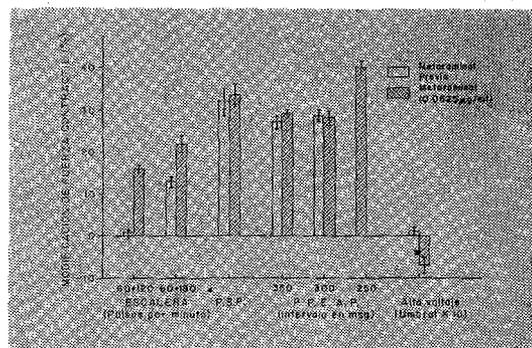


Fig. 5.—Variaciones de la tensión activa del músculo papilar aislado de gato previamente tratado con metaraminol; con y sin metaraminol en el líquido de perfusión. Nótese que al agregar la droga al baño, el alto voltaje invierte el aumento de tensión activa.

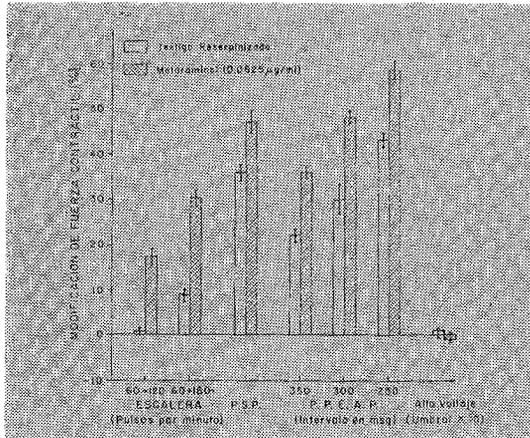


Fig. 6.—Idéntico a figura 5 en gatos previamente tratados con reserpina.

Al agregar metaraminol al baño se observó que en los músculos de animales normales no varió el aumento de tensión con respecto a los ensayos testigos e inclusive, en algunos casos la tensión activa disminuyó. En los músculos con pretratamiento de reserpina o metaraminol si bien hubo aumento de la tensión activa en los tres intervalos utilizados, estos aumentos no fueron significativos. (Fig. 6).

III. Pontenciación post-estimulación.

En los músculos de animales que no recibieron ningún tratamiento previo, la adición de metaraminol al baño redujo significativamente la magnitud de la potenciación post-estimulación de $48.4\% \pm 6.7$ a $15.8\% \pm 4.8$ ($P < 0.01$). Pero en los gatos pretratados con reserpina o metaraminol, los cambios observados no fueron de importancia. Por otro lado, aunque las diferencias no fueron significativas, hubo disminución de la magnitud de la potenciación en los músculos con pretratamiento farmacológico, con respecto al normal. (Fig. 2 y 7).

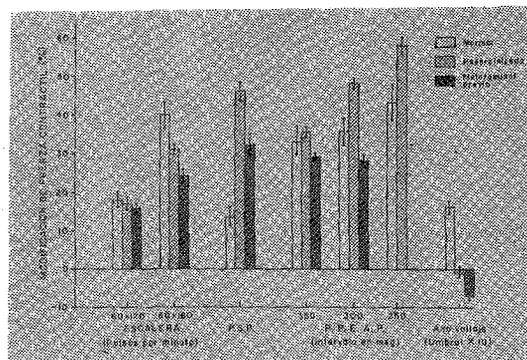


Fig. 7.—Cambios en la tensión activa de músculos papilares aislados de gatos normales, reserpinizados y tratados con metaraminol. Se estudiaron: escalera 120 y 180, potenciación post-estimulación (P.S.P.), potenciación post-extra-sistólica (P.P.E.A.P.) y alto voltaje. Nótese la inversión del fenómeno cuando se aplicó alto voltaje en músculos previamente reserpinizados y tratados previamente con metaraminol.

TABLA N° 3

Influencia del metaraminol sobre la potenciación post-estimulación y la estimulación con alto voltaje en músculos papilares de gatos normales, reserpinizados*, con pretratamiento de metaraminol**, a 37° C.

FENOMENO	CONDICION	N° Casos	% AUMENTO DE TENSION				P Según "t"
			TESTIGO		METARAMINOL *		
			\bar{x}	$S_{\bar{x}}$	\bar{x}	$S_{\bar{x}}$	
ALTO VOLTAJE	Normal	9	60.1	9.8	16.3	2.9	< 0.01
	Reserpinzado	8	0.32	0.13	-0.98	1.6	—
	Metaram. I Previo	6	0	0	-7	4	—
P. S. P.	Normal	7	48.4	6.7	6.7	15.8	< 0.01
	Reserpinzado	8	36.3	3.5	46.8	5.1	No Sign.
	Metaram. I Previo	6	32	6.6	33.7	5.8	No Sign.

* 2 mg/kg. de peso I.P. 24 y 48 h. antes de la experiencia.

** 100 mcg/kg. de peso I.P. dos veces diarias dos días antes de la experiencia.

* 0.0625 mcg/ml. en el baño.

IV. Alto Voltaje

Cuando los músculos de gatos normales fueron estimulados con voltaje alto, se produjeron un considerable aumento de la tensión activa (60%); fenómeno que se bloqueó en los animales pretratados con metaraminol o reserpina, incluso en algunos ensayos produjo disminución de la tensión básica. Al añadir metaraminol al baño en los músculos de gatos normales hubo disminución del efecto aumentatorio del alto voltaje, con respecto al ensayo testigo; en los otros músculos el fenómeno permaneció bloqueado e incluso se produjo inversión del fenómeno, tal como se aprecia en la Fig. 8.

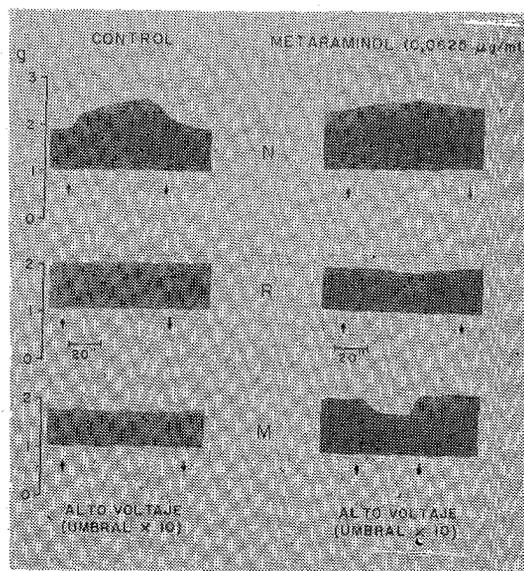


Fig. 8.—Variaciones de tensión activa en músculos papilares de gatos con y sin metaraminol en el líquido de perfusión y sometidos a estimulación con alto voltaje; a la izquierda ensayos testigo en cada una de las series experimentales; N = gatos normales R = reserpinizados M = con tratamiento previo de metaraminol. Las flechas indican el comienzo y final de la estimulación con alto voltaje.

DISCUSION

El fenómeno de la escalera ha sido atribuido por Whalen (14) a liberación de mediadores adrenérgicos, igual el efecto aumentatorio de la tensión activa producido por estimulación con alto voltaje. Los resultados de nuestros experimentos demuestran que la reserpina, un fármaco conocido como potente vaciador de catecolaminas, bloqueó tanto la escalera 120 como la escalera 180, además; el metaraminol, otra sustancia que produce vaciamiento de los almacenes adrenérgicos y que, ocupando el sitio de la noradrenalina puede actuar como falso neurotransmisor adrénergico, (15, 16) igualmente bloqueó este fenómeno. Sin embargo, al adicionar metaraminol al baño en el cual se perfundían los músculos papilares, el fenómeno se restableció tanto para la serie experimental con pretratamiento de reserpina como para el pretratamiento con metaraminol. Esto sugiere que la mediación química adrenérgica es importante para que se produzca el fenómeno de la escalera. En contra de este supuesto está el hecho de que el bretilium, sustancia que impide la liberación de catecolamina por el impulso nervioso, no bloqueó el fenómeno de la escalera (17) y, el propranolol, tampoco lo bloqueó (17, 18). Quedaría en pie una posibilidad, el que la reserpina bloquee este fenómeno por acción directa, sin mediación de mecanismos adrenérgicos; Nayler (19) encontró inversión del fenómeno de la escalera agregando directamente reserpina al baño. Nosotros sin embargo, (20) utilizando las mismas dosis de Nayler (2 mcg/mil. de reserpina) hemos encontrado que la reserpina agregada directamente a baño, no bloqueó el fenómeno de la escalera, es más, otro fenómeno que tiene acción aumentatoria de la tensión activa del miocardio mediante la liberación de catecolaminas como es el dilito voltaje de estimulación (18) fue bloqueado en nuestros experimentos mediante el pretra-

tamiento de los animales con reserpina y con metaraminol, aunque, al agregar metaraminol al baño, no sólo, que el fenómeno no se restableció, sino que se produjo disminución de la tensión básica muscular.

Ahora bien, el desarrollo de fuerza y el acortamiento de la fibra muscular dependen de la interacción entre actina y miosina, interacción subordinada a la presencia de ATP y de otras dos proteínas contráctiles: tropomiosina y troponina.

Cuando las concentraciones de calcio intracelular son pequeñas, 10^{-7} M iones calcio, estos se encuentran casi íntegramente unidos a la tropomiosina permitiendo que el músculo se relaje, pero si los iones aumentan, se fijan a la troponina y se produce la contracción. Es decir, la unión entre calcio y troponina en el mioplasma sería el evento final en el complejo proceso de acoplamiento entre excitación y contracción. (21, 22).

Finalmente, la fuerza de contracción dependería en cada pulso de la cantidad de calcio disponible en el pool intracelular y de la cantidad del ion que es liberada por el potencial de acción. Durante el proceso de despolarización de la membrana se ha podido identificar mediante la técnica del clamp de voltaje, la existencia de una corriente de calcio hacia el interior de la célula, más intensa en el músculo cardíaco que en el esquelético (23,24), la cual alcanza su pico cerca de 40 mcg. más tarde que la membrana se ha despolarizado y que sería capaz, si la magnitud es suficiente, de activar directamente la contracción, caso contrario, de disparar la salida del calcio desde el retículo sarcoplásmico. Es la denominada "corriente activante" y su magnitud, se ha demostrado, que está aumentada por acción de aminas simpáticas (24). Con lo expuesto se podría deducir que el fenómeno de la escalera, el aumento de pulsos por minuto produce liberación de noradrenalina desde las terminaciones simpáticas, (la reserpina bloquea el fenómeno porque no hay neurotransmisor disponible para ser liberado) ella, aumenta la magnitud de

la corriente activante de calcio, esta corriente determina en unos casos, activación directa de la contracción y, en otros, movilización del calcio intracelular desde el pool correspondiente. El restablecimiento del fenómeno de la escalera cuando se agregó metaraminol al baño (igual que cuando se agregó noradrenalina) se debería a que el músculo dispone del mediador adrenérgico necesario para la movilización intracelular de calcio; a su vez, el pretratamiento de los animales con metaraminol podría determinar no sólo que esta sustancia ocupe los sitios de la noradrenalina y sea liberada durante el potencial de acción, disminuyendo la magnitud de la potenciación, sino que algún metabolito inactivo del metaraminol ocupe este lugar, bloqueado así el fenómeno de la escalera.

En nuestros experimentos la reserpina no interfirió con la potenciación de la contracción por extra-activaciones prematuras a los intervalos de 350, 300 y 250 mcg. con respecto a la estimulación regular, conforme se reportan en otros estudios (8,25); el metaraminol administrado previamente en los gatos se comportó igual que la reserpina. En las mismas condiciones experimentales, el metaraminol añadido al baño no produjo cambios significativos en la magnitud de la contracción postextrasistólica. Estos hallazgos nos permiten sospechar que en la potenciación extrasistólica, no parece intervenir un mecanismo adrenérgico; en efecto, Rovene y Penna (8) demostraron que la quinidina, independientemente de su efecto sobre el período refractario efectivo, es capaz de bloquear este fenómeno; otros autores demostraron además que el medio hipocalcico si bien produce reducción de la tensión básica hasta en 50%, no cambia la magnitud de la potenciación post-extrasistólica, en relación a los testigos con medios normocalcicos (26). Posiblemente este fenómeno tenga que ver con la observación de que la longitud de reposo disminuye durante la potenciación post-extrasistólica (25) y el estímulo prematuro afecta a la duración e intensidad del estado activo.

Finalmente, la potenciación post-estimulación ha sido atribuida por Rosin y Farah (2) a la liberación de una sustancia potenciadora de la contracción que sería producida por el músculo durante la estimulación rápida y utilizada en la contracción siguiente; esta sustancia al parecer no es de naturaleza adrenérgica tanto que el fenómeno no es bloqueado por tratamiento previo con reserpina o metaraminol tal como se encontró en nuestro trabajo; al agregar metaraminol al baño, no se encontraron cambios importantes, salvo en los músculos de gatos normales en los que se produjo disminución significativa de la potenciación, lo que refuerza el criterio que en este fenómeno, al parecer, no hay participación de mecanismos adrenérgicos. Hasta donde nuestra información alcanza, no se ha logrado bloquear este fenómeno con ningún fármaco, quizá si las concentraciones de metaraminol en el baño son mayores, pudiera obtenerse este resultado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BOWDITCH, H. P.: Citado por A. Szent-Gyorgi. *Chemical Physiology of Contraction in Body and Heart muscle*. Pág. 71.— Academic Press Inc., Publishers, N. Y. 1953.
2. CATELL, McK.; and Gold, H.— *Am. J. Physiol.* 182: 307, 1955.
3. KOCH-WESER, J.; and Blinks, J. R.— *Pharmacol. Rev.*, 15: 601, 1963.
4. BLINKS, J. R.; and Koch-Weser, J.— *Pharmacol. of the cardiac function*.— Second International Pharmacological Meeting. Vol. 5, Edited by Kraye, O. The Mac Millan Co. N. Y., 1964.
5. ROSIN, H. and Farah, A.— *Am. J. Physiol.*, 180: 75, 1955.
6. PENNA, M.; Linares, F.; y Cáceres, L.— *Am. J. Physiol.* 208: 1237, 1965.
7. LANGER, G. A.— *Circulation Res.* 17: 78, 1965.

8. ROVERE, A.; y Penna, M.— Arch. Biol. Med. Exper. 5: 44, 1968.
9. KOPIN, I. J.— Ann. Rev. Pharmacol. 8: 377, 1968.
10. ANDEN, N. E.— Acta Pharm. Toxicol. 21: 260, 1964.
11. WEST, J. W.; Guzmán S. V.; and Bellet, S.— Circulation. 16: 950, 1957.
12. CATELL, McK; and Gold, H.— Am. J. Physiol. 133: 326, 1941.
13. GARB, S.; y Penna, M.— Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 94: 18, 1957.
14. WHALEN, W.— Science. 127: 468, 1958.
15. CROUT, J. R.; Alpers, H. S.; Tatum, L.; and Shore, P. A.— Science 145: 828, 1964.
16. SHORE, P. A.; Busfield, D.; and Alpers, H. S.— J. Pharmacol Exp. Ther. 146: 194, 1964.
17. PENNA, M.; Rodríguez, Y.; Rovere, A.; Fernández, M. A.; y Novakovic, L.— Arzneimittel-Forschung (Drug. Res.) 17: 300, 1967.
18. KOCH-WESER, J.J.— Pharmacol. Exp. Ther. 150: 184, 1965.
19. NAYLER, W. G.— J. Pharmacol. Exp. Ther. 139: 222, 1963.
20. SAMANIEGO, E.— Trabajo no publicado.
21. KATZ, A. M.— Physiol Rev. 50: 63, 1970.
22. FORD, L. E.; and Podolsky, R. J.— J. Physiol. 223: 1. 1972.
23. FOZZARD, H. A.— Circulation. 47: 5, 1973.
24. BEELER, G. W. Jr.; and Reuter, H.— J. Physiol. 207: 191, 1970.
25. KOCH-WESER, J.— Circulation Res. 18: 330, 1966.
26. PENNA, M.; and Garb, S.— Am. J. Physiol. 184: 572, 1956.

SUMMARY

Using an experimental model the isolated papillary muscle of the cat maintained in a bath at 37° and with regular stimulation of 60 pulses for minute, three aspects of the relation interval-force were studied: The staircase phenomenon, the potentiation post-extrasystolic and post-stimulation.

Three experimental series were done using normal cats, cats treated with reserpine (2 mg/kg. i. P. 24 and 48 hours before the experiment). In each experimental serie two records made, the first without adding drug to bath, and the second after the addition of metaraminol at a concentration of 0.0625 mcg/ml.

The staircase phenomenon (change of the regular stimulation to 120 and 180 pulses for minute) was blocked with the pre-treatment with reserpine and metaraminol, but was with the addition of metaraminol to the bath ($P < 0,01$). None of the experimental conditions modified the other two phenomenos except the potentiation post-stimulation in normal cats that was significantly diminished with the addition of metaraminol to the bath ($P < 0.10$). Another phenomenon, the increase in active tension produced with high voltage stimulation, was blocked treating the cats with reserpine and metaraminol, and reserved with the addition of metaraminol to the bath. In the Article a discussion is given of the phenomena studied.

The results of this study suggest that in the staircase phenomenon adrenergic mechanisms are involved; the nature of the other two phenomena remain unresolved.