

## EFFECTO DEL HALOTANO SOBRE LA FUERZA DE CONTRACCION Y POTENCIAL DE ACCION DEL MUSCULO PAPILAR DE CONEJO

**\*\*ULISES BELTRÁN LUPI**  
**\*\*FERMÍN VALENZUELA**

### RESUMEN

Existen publicados una serie de estudios en donde se muestra que el halotano, agente anestésico ampliamente utilizado, posee un efecto inotrópico negativo muy importante. Sin embargo, los resultados publicados hasta el momento no son concluyentes sobre el mecanismo mediante el cual este agente ejerce sus efectos en el corazón, por lo que se decidió estudiar el efecto del halotano sobre la fuerza de contracción y potencial de acción del músculo ventricular. Los experimentos se realizaron en músculos papilares de conejo colocados en una cámara de tejidos aislados, y fueron perfundidos con Tyrode y con concentraciones crecientes de halotano. Los registros de la actividad eléctrica (potencial de acción) se obtuvieron con la técnica convencional de microelectrodos intracelulares y los de la actividad mecánica (fuerza de contracción) con un transductor de tensión isométrica. Los resultados mostraron que el halotano produce una marcada depresión de la contractilidad, un aumento en el tiempo de relajación y una disminución en la duración del potencial de acción a expensas de la meseta, lo que ocasiona que el potencial de acción se triangulice. Estos resultados son concordantes con que el halotano provoca una disminución en la corriente lenta de calcio, pero también sugieren una alteración en el manejo intracelular del calcio, lo que se evidencia por el aumento en el tiempo de relajación y tiempo de latencia, siendo estos factores los responsables del efecto inotrópico negativo de este agente anestésico.

**Palabras clave:** Anestésicos halogenados, halotano, efectos sobre corazón: interacción con el calcio.

### SUMMARY

There is a series of studies published, where it is shown that the halothane, an anesthetic agent, broadly used, possesses a very important negative inotropic effect. However, results published to date, are not in agreement on the mechanism by which this agent affects the heart. Therefore a decision was taken to study the effect of the halothane on the contraction force and action potential of the ventricular muscle. Experiments were made on rabbit papillary muscles placed in a isolated tissue chamber, and were perfused with tyrode and with increased concentrations of halothane. Registers of electrical activity (action potential) were obtained with conventional technic of intracellular microelectrodes and mechanic activity (contraction force) with a transducer of isometric force. Results show that halothane produces a notorious depression of the contractility, an increase in the time of relaxation and a decrease in the time of action potential duration. These results are in accordance in that halothane causes a decrease in the calcium slow inward current, but also suggests an alteration in the calcium intracellular movement, that it is made evident by the increase of relaxation time, being these factors responsible of the negative inotropic effect of this anesthetic agent.

**Key words:** Halogenated anesthetics: halothane, effects on the heart: interaction with calcium.

\*Ex-Investigador Asociado Departamento de Fisiología. Médico Adscrito del Departamento de Anestesiología.

\*\*Médico Jefe del Departamento de Fisiología.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Recibido: 30 de agosto de 1990. Aceptado para publicación: 13 de septiembre de 1990.

Sobretiros: Ulises Beltrán Lupi. Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Juan Badiano No. 1,

Tlalpan 14000, D.F.

El empleo de agentes anestésicos volátiles en la cirugía de pacientes cardíopatas o en estado crítico, debe comprender una serie de consideraciones fundamentales, entre las que se encuentran los efectos que sobre el músculo cardíaco tienen estas drogas. Una primera consideración estaría dada por sus acciones sobre la fuerza de contracción que se reflejaría en el estado inotrópico del corazón y una segunda consideración sería la del efecto de esta droga sobre el potencial de acción lo que se refleja en cambios de la actividad eléctrica de la fibra miocárdica y en arritmias cardíacas.<sup>1, 2</sup>

Es bien sabido que los agentes halogenados como el enflurano, el isoflurano y el halotano provocan una depresión de la contractilidad miocárdica.<sup>3-6</sup> Sin embargo el mecanismo mediante el cual se produce esta depresión miocárdica, es motivo de grandes controversias. Se ha observado que el halotano, dependiendo de su concentración, es capaz de afectar todas las etapas involucradas en el mecanismo de acople excitación-contracción.<sup>7</sup> En un estudio realizado con el objeto de indagar el efecto del halotano sobre la disponibilidad de calcio activador para la contracción miocárdica,<sup>8</sup> realizado en músculos papilares de conejo, bajo diferentes protocolos de estimulación para poner de manifiesto las diferentes fuentes de calcio activador necesarias para la producción de la contracción miocárdica, se observó que la contracción en estado estable, dependiente principalmente del influjo trans-sarcolemal de calcio, se encontraba deprimida, pero lo mismo ocurría con las contracciones en estado potenciado, dependientes principalmente del calcio liberado por el retículo sarcoplásmico. Estos autores concluyeron que los resultados sugerían que el efecto inotrópico negativo del halotano estaba mediado por una combinación de efectos cuantitativamente similares sobre las fuentes de calcio trans-sarcolemal e intracelular. El mecanismo mediante el cual esta depresión se produce parece estar mediado por una inhibición de los canales de calcio del sarcolema. Esto se sabe por una serie de trabajos realizados con muy diversas técnicas de estudio,<sup>9, 10</sup> en los que se encuentra que la mayoría de estos compuestos tienen acciones muy similares a las observadas con el empleo de antagonistas del canal lento del calcio del tipo del verapamil, diltiazem y nifedipina, como son: una disminución en la frecuencia cardíaca, un retardo en la conducción aurículo-ventricular, un descenso importante en la presión arterial, etc. Se encontró por ejemplo<sup>5</sup> que el halotano prolonga el tiempo de conducción aurículo-ventricular en 19.5 ms, en perros instrumentados crónicamente, y que el verapamil más halotano ocasiona una prolongación de 24 ms. Esta prolongación en el tiempo de conducción aurículo ventricular, se produce debido a un retardo en la conducción del nodo A-V, ya que el potencial de acción generado en este nodo, depende principalmente de la entrada de calcio a la célula durante la fase cero del potencial de acción.<sup>11, 12</sup> En contraposición a esto se ob-

servó que el halotano no deprime la conducción infra-nodal en forma significativa, asociado este evento a la falta de acción del halotano sobre los canales rápidos de sodio.<sup>9</sup> Todos estos efectos son dependientes de la dosis.

El halotano sin embargo posee una serie de características que no son comunes a los otros agentes halogenados y es que es capaz de provocar una depresión de la contractilidad a dosis en las que aparentemente no existe un bloqueo de los canales lentos.<sup>13</sup> En este estudio, se puso de manifiesto que el halotano deprime la corriente lenta de entrada, sin embargo, los autores para llegar a esta conclusión tuvieron que realizar sus experimentos en condiciones no fisiológicas. Para poder cuantificar el efecto del halotano sobre los potenciales lentos, dependientes de la entrada de calcio, tuvieron que colocar los músculos papilares de cobayo en un baño de perfusión que contenía una concentración muy elevada de potasio (26 mM), siendo la fisiológica una concentración de 3.8 a 5.4 mM, esto provocó que la célula no fuera excitable, por lo que emplearon para tal fin, drogas que producían una mayor excitabilidad, como son el isoproterenol y la teofilina. A pesar de esto es un estudio llevado a cabo con una metodología muy rigurosa y se puede sacar provecho de él, ya que demuestra que el halotano a concentraciones menores de 1%, no afecta la corriente lenta de calcio. Algo también interesante, se deriva del hecho que el halotano no afecta la amplitud ni la duración del potencial de acción, generado en concentraciones fisiológicas de potasio, cuando se utilizan concentraciones de halotano menores del 3%, y concluyen que al no existir una reducción significativa de la duración del potencial de acción a estas dosis, y al no verse afectada la velocidad máxima de ascenso de este potencial ( $V_{max}$ ), nos indica que el halotano no deprime la corriente rápida de sodio.

Otro mecanismo de depresión miocárdica fue descrito por Merin y Kumazawa,<sup>14</sup> quienes encontraron que el halotano era capaz de inhibir a la ATPasa de la miosina, sin embargo esta capacidad inhibitoria sólo se manifiesta a concentraciones muy altas de halotano que no se utilizan clínicamente. A este respecto, Brodtkin et al,<sup>15</sup> demostraron una depresión de la actividad de la ATPasa de la miosina en suspensiones de miofibrillas cardíacas de rata, al utilizar concentraciones de halotano por arriba de 20 a 100 mM. Ellos observaron una disminución del 45% en la actividad de la enzima utilizando una concentración de 40 mM. Hay que hacer notar, que una concentración de halotano del 1%, en equilibrio, produce una concentración en la fase líquida de aproximadamente sólo 0.4 mM, por lo que la concentración de 40 mM, es dos órdenes de magnitud mayor que la utilizada clínicamente.

Otros autores<sup>16-19</sup> han postulado que, dada la gran liposolubilidad de estas drogas, el efecto además del que

se puede producir a nivel del sarcolema, podría también explicarse por acciones a nivel de los organelos celulares. Una de las propuestas,<sup>20</sup> es que el halotano pudiera interferir con los procesos de liberación y recaptura de calcio a nivel del retículo sarcoplásmico (Rs). De hecho se ha propuesto, que el halotano puede ser capaz de incrementar la liberación de calcio del Rs y de esta forma provocar una depleción de calcio.<sup>21</sup> A este respecto se ha observado que el halotano y el enflurano deprimen la potenciación post-reposo, lo cual no ocurre con el isoflurano, agente anestésico que produce una menor depresión miocárdica in vivo e in vitro. Esta menor depresión de la contractilidad miocárdica se ha explicado por ausencia de efectos sobre el Rs.<sup>21</sup>

En estudios realizados en Rs aislado, existe controversia sobre el efecto del halotano sobre este organelo. En uno de los primeros trabajos realizados a este respecto por Lain et al,<sup>22</sup> se sugiere que hay muy poca correlación entre la capacidad del halotano de inhibir la captura de calcio a partir del Rs y el efecto inotrópico negativo de este agente. Estos autores encontraron que la concentración de halotano necesaria para inhibir la captura de calcio en el Rs aislado de perro, era aproximadamente 10 veces más grande que la requerida para inhibir la contractilidad en músculos papilares caninos. En una publicación más reciente,<sup>23</sup> se señala que los experimentos de Lain y cols. fueron efectuados utilizando una concentración no fisiológica de calcio, esto es  $\text{Ca}^{2+} > 0.1 \text{ mM}$ . Utilizando concentraciones de calcio más fisiológicas, entre 0.4 y 20  $\mu\text{M}$ , Malinconico y McCarl,<sup>23</sup> demostraron que concentraciones de halotano empleadas clínicamente eran capaces de deprimir la actividad de ATPasa activada por calcio del Rs bovino. Su trabajo los llevo a concluir que la capacidad del halotano de deprimir el Rs, podía en parte explicar el efecto inotrópico negativo de este anestésico. En otra publicación,<sup>16</sup> se menciona que el efecto del halotano sobre el Rs, depende del pH y de la concentración de ATP. En este trabajo se encontró que a un pH de 7.3 y a una concentración normal de ATP (5 mM), una concentración de halotano de 1.75% no afectaba los niveles de calcio del Rs, y que en contraposición de esto a un pH de 6.9 se deprimía la captura de calcio a partir del Rs. Se encontró también que al utilizar una concentración baja de ATP (0.5 mM), se incrementaba la captura de calcio en un 80%. Blanck y Thompson<sup>16</sup> concluyen que el efecto depresor que ellos observaron a un pH de 6.9, no se presenta en condiciones normales en el que el pH del corazón es de alrededor de 7.4 y la concentración de ATP es de 5 mM. Como puede observarse los resultados de Blanck y Thompson se contraponen a los de Malinconico y cols., esta discrepancia se ha explicado en parte por el verdadero pH intracelular existente en el corazón, que se encuentra en un rango de 7 a 7.2.<sup>24</sup> Sin embargo la controversia se mantiene.

Dado que hasta el momento actual el mecanismo

inotrópico negativo del halotano no está bien comprendido, el propósito de este trabajo fue el de indagar los efectos de este agente anestésico sobre la fuerza de contracción y potencial de acción del músculo papilar de conejo in vitro.

## MATERIAL Y METODOS

Los experimentos se llevaron a cabo en 19 músculos papilares aislados del corazón de conejo, los que se obtuvieron después de haber sacrificado al animal por desnucamiento. El corazón es extraído y se separan las aurículas de los ventrículos. Estos son abiertos y se disecan los músculos papilares, procurando conservar las cuerdas tendinosas. Se trabajó con preparaciones de un diámetro no superior a los 1.5 mm y de longitud cercana a 1.0 cm. Las preparaciones una vez extraídas fueron colocadas horizontalmente en un baño de tejidos aislados, la base del papilar se fijó a la cámara de órganos aislados y la cuerda tendinosa se ató a un transductor de tensión Grass, con el objeto de poder hacer los registros de fuerza de contracción isométrica. La preparación fue perfundida constantemente con una solución de Tyrode modificada, de la siguiente composición (en mM): NaCl 136.9; KCl 5.0;  $\text{NaHCO}_3$  11.9;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.4;  $\text{MgCl}_2$  1.0; glucosa 5.6;  $\text{CaCl}_2$  1.8, a una temperatura de 37°C y burbujeadada con una mezcla de  $\text{CO}_2$  y oxígeno al 95%, con el objeto de mantener un pH estable de 7.4.

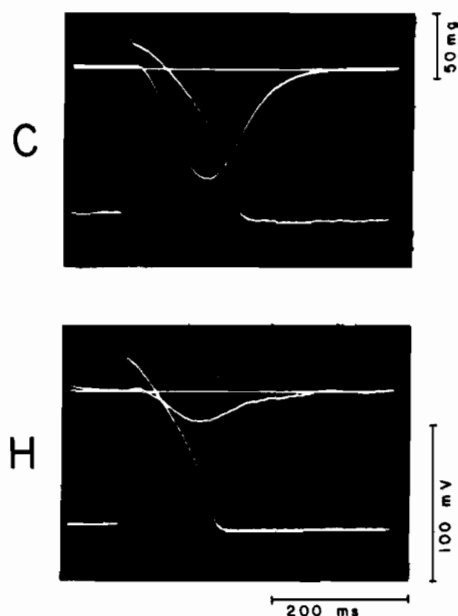
Todas las preparaciones fueron estimuladas con electrodos de campo, utilizando un estimulador Grass y con voltajes de un 50% por arriba del voltaje umbral y una frecuencia de un ciclo por segundo. El potencial de acción fue registrado por medio de microelectrodos de vidrio convencionales, llenos de KCl 3M y acoplados a un electrómetro de alta impedancia. Todos los registros fueron mostrados en la pantalla de un osciloscopio, de donde fueron registrados fotográficamente (figura 1).

El halotano fue administrado a concentraciones de 0.5 y 1.0 volúmenes %, mediante el empleo de un vaporizador de Halotano Fluotec IV recién calibrado, burbujeadado en la solución de Tyrode que perfundía la cámara de órganos aislados.

El protocolo utilizado para registrar la actividad eléctrica (potencial de acción) y mecánica (fuerza de contracción), en condiciones basales y en presencia de halotano a las dos concentraciones antes mencionadas, fue el siguiente:

Una vez montada la preparación en la cámara de órganos aislados se estimuló ésta con dos electrodos de campo situados dentro del baño de perfusión a una frecuencia fija de un ciclo por segundo y con un voltaje 50% arriba del umbral, se encontró la longitud óptima para producir la máxima fuerza de contracción (1 max) y se dejó estabilizar la preparación por dos horas sin hacerle ninguna manipulación experimental. Una vez transcurrido este período se tomaron tres registros control espaciados 10 minutos, posterior a esto se

Figura 1.

REGISTROS FOTOGRAFICOS DE LA FUERZA DE  
CONTRACCION Y DEL POTENCIAL DE ACCION.

C (CONTROL); H (HALOTANO 1%): Se observa claramente el marcado efecto inotrópico negativo del halotano, y la reducción en la duración del potencial de acción.

agregó halotano al Tyrode por un período de 70 minutos, hasta completar cien minutos de experimento, registrándose fotográficamente las curvas de contracción y el potencial de acción cada 10 minutos. Transcurrido este segundo período se regiraba el halotano del baño de perfusión y se perfundía con tyrode sin halotano, registrándose por 90 minutos más la actividad eléctrica y mecánica del músculo papilar.

En los registros fotográficos se cuantificaron los siguientes parámetros (figura 2): 1) la fuerza de contracción, medida desde la base del trazo de fuerza al pico máximo de la curva; 2) el tiempo de relajación al 50%, medido sobre el eje horizontal desde el pico del trazo de fuerza hasta un valor correspondiente al 50% de la fuerza pico; 3) tiempo de relajación al 90%, igual que en el inciso anterior pero ahora hasta un valor correspondiente al 10% de la fuerza generada o 90% de la relajación; 4) tiempo a la fuerza pico, es el tiempo transcurrido desde el inicio de la contracción a la máxima fuerza generada; 5) tiempo de latencia, es el lapso entre el inicio del potencial de acción y el inicio de la contracción muscular; 6) duración del potencial de acción al 50% de la repolarización, tiempo transcurrido entre el inicio del PA y el 50% de la repolarización; 7) duración del potencial de acción al 90% de la repolarización, tiempo entre el inicio del PA y el 90% de la repolarización; 8) potencial de reposo, potencial de la célula registrado antes de la estimulación; y 9)

amplitud del potencial de acción, registrado desde la base del PA al pico de la fase 0.

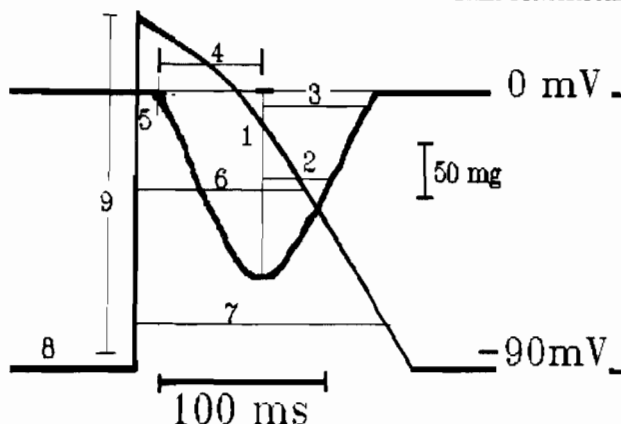
Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el análisis de varianza de una sola vía, Anova One Way, la prueba de Tukey de comparación múltiple y la *t* de Student para muestras pareadas y no pareadas.<sup>25</sup>

## RESULTADOS

En los experimentos realizados se observó que el halotano produce un efecto inotrópico negativo dependiente de la dosis. Con la dosis de 0.5% se produce una depresión de la fuerza contráctil de 57%, y con la dosis de 1% se produce una depresión de 76%, a los setenta minutos de administración de halotano (Anova, Tukey  $p < 0.05$ ). En la figura 3 se puede observar el curso temporal de la depresión de la contractilidad del músculo papilar, ésta se manifiesta desde los cinco mi-

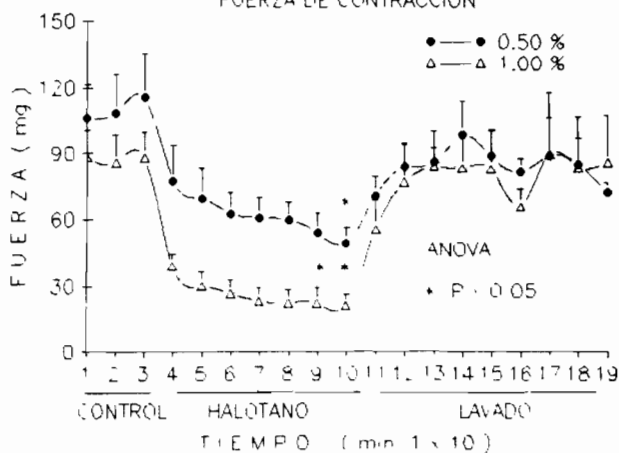
Figura 2.

PARAMETROS DEL POTENCIAL DE ACCION Y FUERZA CONTRACTIL



FUERZA DE CONTRACCION (1); TIEMPO DE RELAJACION AL 50% (2); TIEMPO DE RELAJACION AL 90% (3); TIEMPO A LA FUERZA PICO (4); TIEMPO DE LATENCIA (5); DURACION DEL POTENCIAL DE ACCION AL 50% (6); DURACION DEL POTENCIAL DE ACCION AL 90% (7); POTENCIAL DE REPOSO (8); AMPLITUD DEL POTENCIAL DE ACCION (9).

Figura 3.

EFECTO DEL HALOTANO SOBRE LA  
FUERZA DE CONTRACCION

nutos de exposición y llega a un valor máximo de depresión acentuada a los treinta minutos, posteriormente la depresión se mantiene prácticamente constante. Cuando se retira el halotano del medio de perfusión la recuperación de la contractilidad prácticamente es completa en un período de una hora. La duración de la relajación al 50% de la fuerza pico no se ve afectada por ninguna de las dos concentraciones de halotano empleadas (figura 4), sin embargo la duración de la relajación al 90% de la fuerza pico sufre un aumento estadísticamente significativo ( $t$  de Student con  $p < 0.05$ ) a los 70 minutos de administración de halotano al 1% (figura 5), pasando de un valor control de 126.8 ms a 166 ms después de 70 minutos de exposición del agente halogenado y con recuperación a su valor control a los diez minutos de retirado el halotano del baño de perfusión. La duración de la relajación al 90% de la fuerza pico no se ve afectada en forma estadísticamente significativa, con la concentración de halotano de 0.5% (figura 5). El tiempo de latencia de la contracción también sufre un aumento es-

tadísticamente significativo  $p < 0.05$ , con halotano al 1%, cambiando de un valor control de 17.6 ms a 27.6 ms a los 70 minutos de halotano, también se observó una tendencia a aumentar con las dosis de 0.5% sin ser estadísticamente significativa (figura 6). El tiempo a la fuerza pico no se vió estadísticamente afectada a ninguna de las dos concentraciones, sin embargo se observó una tendencia a la disminución.

En lo que respecta al potencial de acción, se observa que hay una reducción muy importante ( $p < 0.05$ ) en la duración medida al 50% y al 90% de la repolarización con la dosis de halotano al 1%, sin embargo esta reducción es mínima con la dosis de 0.5% y no es estadísticamente significativa a pesar del descenso tan importante de la fuerza de contracción (figura 7 y 8). El potencial de reposo ni la amplitud del potencial de acción sufren ningún cambio a las dosis estudiadas (figura 9).

## DISCUSION

Este estudio demostró claramente que el halotano

Figura 4.

EFFECTO DEL HALOTANO SOBRE LA  
RELAJACION AL 50%

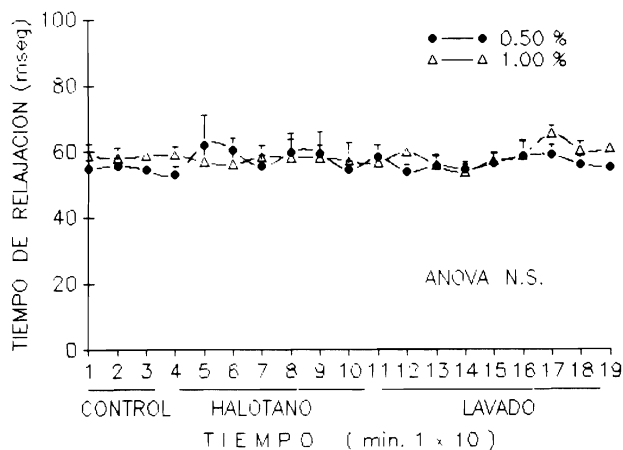


Figura 5.

EFFECTO DEL HALOTANO SOBRE LA  
RELAJACION AL 90%

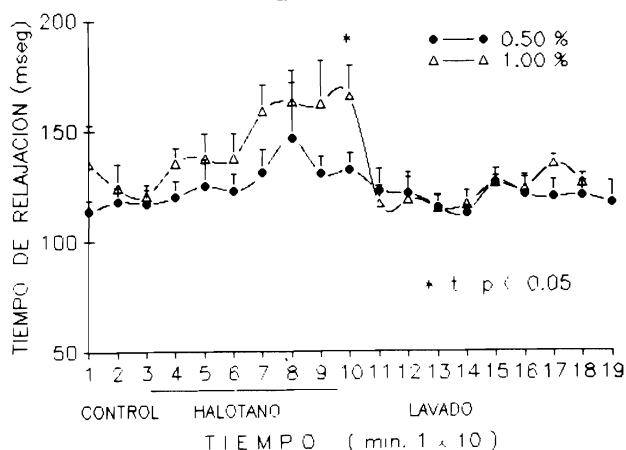


Figura 6.

EFFECTOS DEL HALOTANO SOBRE EL TIEMPO DE LATENCIA

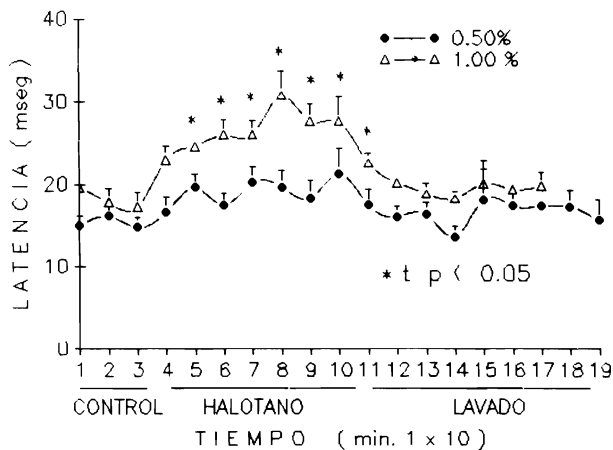


Figura 7.

EFFECTO DEL HALOTANO SOBRE LA  
DURACION DEL POTENCIAL DE ACCION AL 50%  
DE LA REPOLARIZACION.

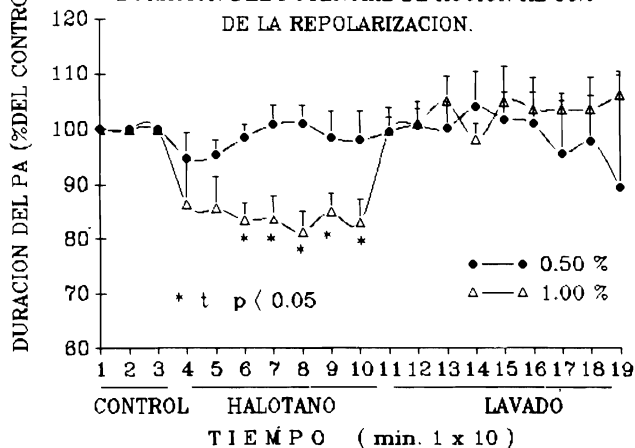


Figura 8.

EFFECTO DEL HALOTANO SOBRE LA  
DURACION DEL POTENCIAL DE ACCION  
AL 90% DE LA REPOLARIZACION

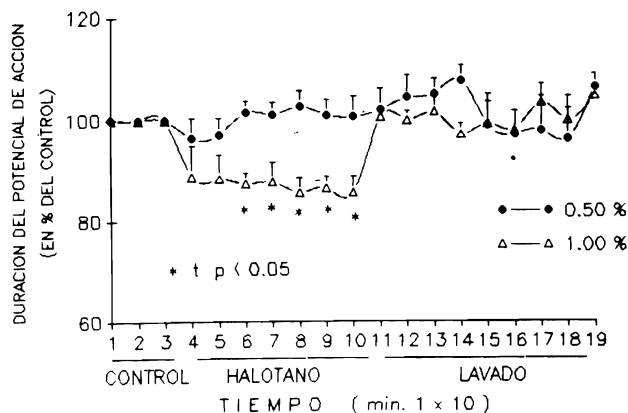
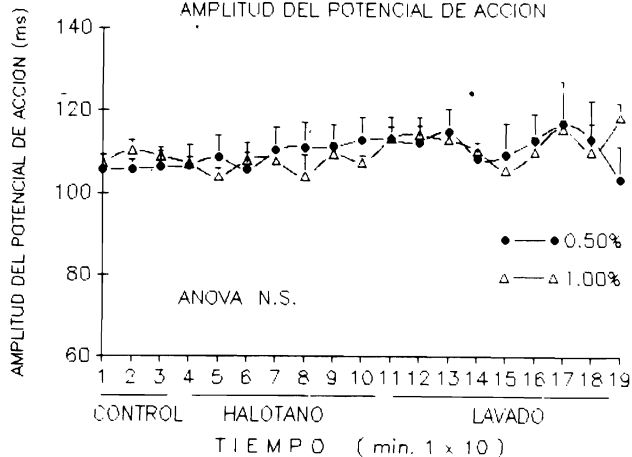


Figura 9.

EFFECTO DEL HALOTANO SOBRE LA  
AMPLITUD DEL POTENCIAL DE ACCION



produce un marcado efecto inotrópico negativo dependiente de la dosis y que este efecto es reversible (figura 1 y 3). Este efecto inotrópico negativo se ha atribuido a una interferencia con varias de las etapas involucradas en el mecanismo de acople excitación-contracción del miocardio ventricular.<sup>7, 11</sup> Por los resultados obtenidos en el presente trabajo se puede afirmar que por lo menos son dos mecanismos diferentes los involucrados en la depresión de la contractilidad por este agente anestésico, ya que a la dosis baja de halotano de 0.5% se encuentra una disminución significativa de la fuerza de contracción sin verse afectada la duración del potencial de acción al 50% de la repolarización (figura 7), esto habla de un posible mecanismo depresor que no involucra el paso de  $\text{Ca}^{++}$  a través del sarcolema, ya que cuando esta corriente de  $\text{Ca}^{++}$  se ve afectada, como ocurre por ejemplo con los bloqueadores de  $\text{Ca}^{++}$ , una disminución de la corriente se traduce en una disminución de la duración del potencial de acción,<sup>26</sup> evento que no ocurrió con esta dosis. En contraposición a esto, con la dosis de 1% se registró una disminución estadísticamente significativa ( $t$  de Student  $p < 0.05$ ) de la duración del potencial de acción al 50% y al 90% de la repolarización (figuras 1, 7 y 8), disminuyendo notablemente la meseta del potencial de acción, esto nos habla que a esta dosis el halotano sí interfiere con la corriente lenta de  $\text{Ca}^{++}$ , y esta interferencia es seguramente la responsable del mayor efecto depresor de este anestésico a dosis altas, ya que al disminuir el paso del  $\text{Ca}^{++}$  al interior de la célula miocárdica, hay menos  $\text{Ca}^{++}$  disponible para la contracción cardíaca y al ser la fuerza de contracción directamente proporcional a las concen-

traciones de  $\text{Ca}^{++}$  citosólico, la fuerza de contracción disminuye.<sup>11, 27</sup>

La relajación miocárdica es un proceso complejo, cuyo curso temporal depende: 1) de la velocidad de disminución de la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  citoplásmico (un reflejo de la actividad de captura del retículo sarcoplásmico); 2) de la liberación del calcio de la proteína reguladora, troponina C (determinado esto por la afinidad de la troponina C para el  $\text{Ca}^{++}$ ); 3) de la respuesta miofibrilar a la ocupación de la troponina C por el  $\text{Ca}^{++}$ ; y 4) de la dinámica de formación y desaparición de los puentes cruzados de actinmiosina.<sup>28</sup> No se puede saber con seguridad por los resultados obtenidos cuál es el mecanismo inotrópico negativo del halotano a dosis bajas, sin embargo por la tendencia al aumento en el tiempo de relajación y el aumento en el tiempo de latencia, probablemente la disminución en la fuerza contractil sea un reflejo de la alteración de los mecanismos de liberación y recaptura de  $\text{Ca}^{++}$  a partir del retículo sarcoplásmico.

Al no observarse cambios en la amplitud del potencial de acción (figura 9), se puede pensar que la corriente de sodio (Na) responsable de la fase de ascenso del potencial de acción en el músculo ventricular, no se encuentra afectada a las dosis de halotano empleadas, sin embargo existen reportes a este respecto que mencionan que el halotano sí puede interferir con esta corriente en músculo esquelético humano.<sup>29</sup> Seguramente la interacción del halotano con el canal de Na no es la responsable del efecto inotrópico negativo observado con este anestésico.

## REFERENCIAS

1. DENNIS A R, RICHARDS D A, TAYLOR A T, UTHUR J B. *Halothane anesthesia reduces inducibility of ventricular tachyarrhythmias in chronic canine myocardial infarction*. Basic Res Cardiol 1989; 84: 5-12.
2. STOWE D F, BUNSAK Z J, MARIJIE J, KAMPINE J P. *Effects of halothane with and without histamine and/or epinephrine on automa-*

- ticity, intracardiac conduction times, and development of dysrhythmias in the isolated guinea pig heart. *Anesthesiology* 1988; 68: 695-706.
3. SHIMOSATO S, SUGAI N, ETSTEN B E. *The effect of Etthane on cardiac muscle mechanics.* *Anesthesiology* 1969; 30:513-18.
4. HOUSMANS P R, MURAT I. *Comparative effects of halothane, enflurane and isoflurane at equipotent anesthetic concentrations on isolated ventricular myocardium of the ferret. I. Contractility.* *Anesthesiology* 1988; 69:451-53.
5. BROWN B R, CROUT V R. *A comparative study of the effects of give general anesthetics on myocardial contractility.* *Anesthesiology* 1971; 34:236-45.
6. GOLDBERG A H, ULLRICK W C. *Effects of halothane on isometric contractions of isolated heart muscle.* *Anesthesiology* 1967; 28: 838-845.
7. RUSY B F, KOMAI H. *Anesthetic depression of myocardial contractility: A review of possible mechanisms.* *Anesthesiology* 1987; 67:745-66.
8. KOMAI H, RUSY B F. *Effect of halothane on rested-stated and potentiated-state contractions in rabbit papillary muscle: Relationship to negative inotropic action.* *Anesth Analg* 1982; 61:403-409.
9. ATLEE J L, HAMANN S R, BROWNLEE S W, KREIGH C. *Conscious state comparisons of the effects of the inhalation anesthetics and diltiazem, nifedipine, or verapamil on specialized atrioventricular conduction times in spontaneously beating dog hearts.* *Anesthesiology* 1988; 68:519-528.
10. CAPLAN R A, SU J Y. *Interaction of halothane and verapamil in isolated papillary muscle.* *Anesth Analg* 1986; 65:463-468.
11. FOZZARD A H. *Heart: Excitation-contraction coupling.* *Ann Rev Physiol* 1977; 39:201-220.
12. BERTILE HILE. *Calcium Channels.* En: Bertile Hille. *Ionic Channels of Excitable Membranes.* 1a. Ed. Sunderland, Massachusetts. Sinauey Associates Inc. 1984. Pag. 76-98.
13. LYNCH C, VOGEL S, SPERALAKIS N. *Halothane depression of myocardial slow action potentials.* *Anesthesiology* 1981; 55:360-684.
14. MERIN R C, KUMAZAWA T, HONIG C R. *Reversible interaction between halothane and Ca++ on cardiac actomyosin adenosine triphosphatase. Mechanism and significance.* *J Pharmacol Exp Ther* 1974; 190:1-14.
15. BRODKIN W E, GOLDBERG A H, KAYNE H L. *Depression of myofibrillar ATPase activity by Halothane.* *Acta Anaesthesiol Scand* 1967; 11:97-101.
16. BLANCK T J J, THOMPSON M. *Calcium transport by sarcoplasmic reticulum: Modulation of halothane action by substrate concentration and pH.* *Anesth Analg* 1981; 60:390-394.
17. BLANCK T J J, THOMPSON M. *Enflurane and isoflurane stimulate calcium transport by cardiac sarcoplasmic reticulum.* *Anesth Analg* 1982; 61:403-409.
18. KRANE E J, SU J Y. *Comparison of the effects of halothane on skinned myocardial fibers from newborn and adult rabbit: II. Effects on sarcoplasmic reticulum.* *Anesthesiology* 1989; 71:103-109.
19. MURAT I, LECHENE P, VENTURA-CLAPIER R. *Effects of volatile anesthetics on mechanical properties of rat cardiac skinned fibers.* *Anesthesiology* 1990; 73:73-81.
20. KATSUOKA M, KOBAYASHI K, OHNISHI T. *Volatile anesthetics decrease calcium content of isolated myocytes.* *Anesthesiology* 1989; 70:954-960.
21. DETRAGLIA M C, KOMAI H, RUSY B F. *Differential effects of inhalation anesthetics on myocardial potentiated-state contractions in vitro.* *Anesthesiology* 1988; 68:534-540.
22. LAIN R F, HESS M L, GERTZ E W, BRIGGS F N. *Calcium uptake activity of canine myocardial sarcoplasmic reticulum in the presence of anesthetic agents.* *Circ Res* 1968; 23:597-604.
23. MALINCONICO S T, MCCARL R L. *Effect of halothane on cardiac sarcoplasmic reticulum Ca2+ -ATPase at low calcium concentrations.* *Mol Pharmacol* 1982; 22:8-10.
24. ROOS A, BORON W F. *Intracellular pH.* *Physiol Rev* 1981; 61:296-434.
25. ZAR J H. 1984. *Anova, 185-89. Biostatistical analysis.* Prince Hall Ed New Jersey.
26. BASSINGTHWAIGHT J B, FRY C H, MCGUIGAN J A S. *Relationship between internal calcium and outward current in mammalian ventricular muscle; a mechanism for the control of the action potential duration?* *J Physiol* 1975; 262:15-37.
27. LULMANN H, ZIEGLER A. *Calcium, cell membrane, and Excitation-Contraction coupling.* *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10 (Suppl 1): s2-s8.
28. HOUSMANS P R, MURAT I. *Comparative effects of halothane, enflurane and isoflurane at equipotent anesthetic concentrations on isolated ventricular myocardium of the ferret. II. Relaxation.* *Anesthesiology* 1988; 69:464-71.
29. RUPPERSBERG J P, RUDEL R. *Differential effects of halothane on adult and juvenile sodium channels in human muscle.* *Plügers Arch* 1988; 412:17-21.