

que en las hipogalactias, la vitamina "B1" permite restablecer la secreción de la leche materna.

Los mejores resultados se obtuvieron con inyecciones de 20 mgrs. de vitamina "B1".

Estudio comparativo entre la digitalis purpurea y la digitalis lanata *

Por el Dr. RAMON PEREZ CIRERA

Desde el aislamiento por Stoll y Kreis (1) en 1932, de un glucósido cristalizado de la **Digitalis Lanata**, se han hecho gran número de trabajos, especialmente clínicos, tratando de observar ciertas ventajas sobre la **Purpurea**, especialmente en lo que concierne a una acción más rápida y menos acumulativa, a su mayor tolerancia por el tubo digestivo y al poder administrarse tanto intramuscular como intravenosamente.

Digitalis Purpurea

Es una planta herbácea bianual (3), espontánea en terrenos silíceos y graníticos de las regiones montañosas, en las zonas templadas. La raíz es fusiforme, con una roseta de hojas caulinares, sentadas y algo decurrentes en el primer año. Tallo erguido hasta de un metro de altura, rodeado en su base por una roseta de hojas diferentes de las caulinares, cortamente pecioladas, ovales o lanceoladas. Las hojas superiores sentadas, limbo entero blando, con nerviación reticulada, verde por la cara anterior y blanquecino por la inferior, con pelos simples pluricelulares y otros más cortos y glandulíferos. Flores colgantes grandes de tres o cinco cms., dispuestas en racimos multifloros, largos, uniseriados en el extremo del tallo; cáliz de cinco sépalos, corola de color rojo purpúreo con

* Trabajo de ingreso leído en la sesión del 22 de julio de 1942.

puntos más oscuros, rodeados de un círculo blanquecino y constituida por cinco pétalos largos, concrescentes entre sí.

Esta especie y sus variedades se encuentran espontáneas, especialmente en terrenos montañosos, en Europa (Vosgos, Selva Negra, Alpes, cadenas montañosas de la meseta central de la Península Ibérica), y en México la hemos podido recolectar como planta ornamental en diversos lugares del Distrito Federal.

El conocimiento de la constitución química de la Digital ha pasado por tres períodos: uno inicial, comprendido entre 1809 y 1869, que tiende al descubrimiento de un principio activo, al que se suponía único, y que resumiera todas las propiedades de la planta. Este período culmina con el descubrimiento de la Digitalina cristalizada por Nativelle (4). Sigue un segundo período de confusionismo, en el que se dan a conocer una serie de principios activos por Schmiedeberg, Kiliani, Kraft y Cloeta principalmente y cuya terminología es extraordinariamente confusa. El tercer período comienza en el año de 1925, con los importantes trabajos de Windaus (5), (6, 7, 8 y 9) comprobados por otros investigadores y que representan el conocimiento actual de los glucósidos de la *Digitalis Purpurea*.

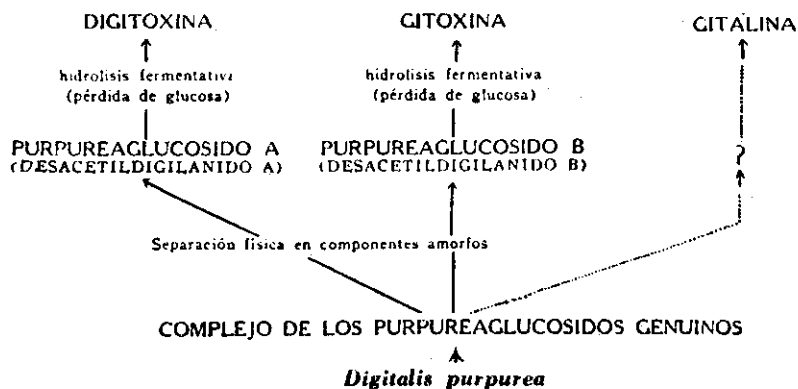


Fig. 1.

Digitalis Lanata

Mientras que la **Purpurea** venía siendo conocida desde tiempos remotos por celtas, romanos y griegos y su estudio científico comienza con los trabajos de Whitering en 1775 (10), la primera mención de un ensayo terapéutico de la **Digitalis Lanata** se debe a un médico americano, Morris (11), que cultivó esta planta en las proximidades de la Universidad de Minnesota, antes de 1916.

La **Digitalis Lanata** es una planta de la familia de las Escrofulariáceas, herbáceas, perenne y no bianual como la **purpurea**, vivaz y de mayor desarrollo que ésta; puede alcanzar más de un metro de altura, pudiéndose diferenciar en que la **Lanata** presenta un mayor desarrollo de las hojas, que son más largas, estrechas y lanceoladas que las de la **Purpurea**. En el extremo superior se encuentran, como en ésta, agrupadas las flores en racimos largos y espesos con muchas flores pequeñas como de uno a tres cms. de longitud, blancas, con manchas en su interior de color amarillo ocre, con el pétalo inferior más desarrollado. Esta especie crece espontánea en el Centro y el Este de Europa, regiones montañosas de Hungría, del Epiro y de Thesalia (12). Esta especie puede ser cultivada en terrenos arcillosos y calcáreos. Presentamos una fotografía de un cultivo de Stool en las cercanías de Basilea.

La planta florece entre junio y julio en los países fríos, debiéndose recoger las hojas precisamente al iniciarse la floración. Las operaciones de la recolección se harán siempre en tiempo seco, jamás en días lluviosos o con niebla; el tiempo seco aumenta y las lluvias disminuyen el contenido en principios activos de las hojas; hay que recordar que la lesión de éstas daría lugar a una destrucción de tejidos que produciría un principio de fermentación, con la disminución consiguiente en glucósidos. Algunos autores aconsejan que se recojan solamente las hojas del centro del tallo (13), que son las más ricas en principios activos. Teniendo en cuenta la facilidad con que se pueden provocar fenómenos hidrolíticos que alterarían la cantidad y el estado de los principios activos, la desecación debe efectuarse preferentemente en estufa o mediante corrientes de aire caliente a las temperaturas de 50° a 60°C. y una vez desecadas, conservarse en vasijas cerradas al abrigo de la luz y de la humedad. Las hojas así obtenidas son tratadas adicionando

sales neutras (14) y agotando las hojas con extracciones sucesivas por el acetato de etilo. La fracción de los taninos presentes se precipita por la adición de hidróxido de plomo. La solución de glucósidos se evapora concentrándola a pequeño volumen y en esta forma puede ser recristalizada con una solución acuosa de alcohol metílico. Siguiendo este método es posible obtener en forma cristalizada hasta la mitad del contenido total de los glucósidos cardioactivos de la **Digitalis Lanata**.

Vergara (15) trata detenidamente en su trabajo publicado en los **Archivos Latino Americanos de Cardiología y Hematología**, de todo el proceso que ha seguido el descubrimiento de los glucósidos de la **Digitalis Lanata**, comenzando con los primeros trabajos de Smith (16, 17) en 1930, hasta los actuales de Rothlin (18) y Stoll y Kreis (1, 2), que describen el aislamiento de un complejo que representaría la totalidad de los glucósidos cristalizados farmacológicamente activos, existentes en las hojas frescas de la **Digitalis Lanata**, denominados por estos autores Digilanidas. Actualmente se consideran los siguientes principios activos:

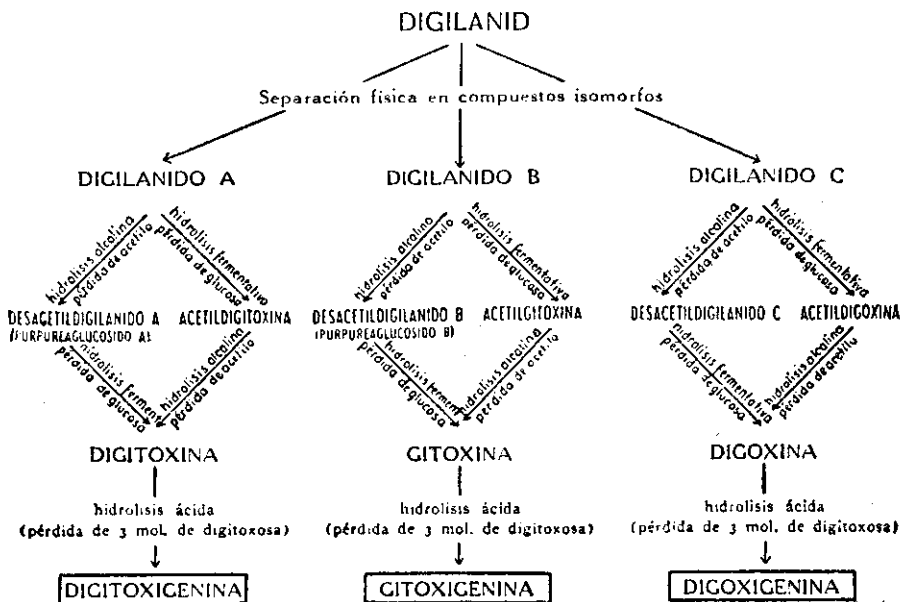


Fig. 2.

Farmacodinamia

Absorción.—Los glucósidos de la **Digitalis Lanata** o sus preparaciones oficinales como tinturas e infusiones, se absorben perfectamente cuando se sigue la vía oral o la rectal; sin embargo, sus efectos farmacológicos se ponen más de manifiesto cuando se administran por vía parenteral, pudiéndose elegir bien la vía intramuscular o la endovenosa.

Hemos observado que la ingestión de preparados de **Digitalis Lanata** hace aparecer el mismo cuadro digestivo sobre los animales de experimentación, especialmente el gato, que los preparados de la **purpurea**, y que semeja el cuadro clínico observado por diferentes internistas, entre ellos Bertheau (19), consistente, con dosis altas, en fenómenos diarreicos y vómitos, cuyo mecanismo, desde los trabajos de Hatcher y Eggleston para la **purpurea** y los más posteriores de Hatcher y Weiss (20, 21), se provoca a partir de efectos vagales sobre el corazón. Hanzlik y Wood (22) creen que el vómito es también de origen periférico aun cuando provocado a partir de las vísceras abdominales, el hígado de preferencia, lo que parece confirmarse con trabajos recientes de Hatcher y French (23).

La absorción intestinal se realiza a nivel del intestino delgado y aunque lenta, es completa, ya que examinando las heces de los animales empleados no se encuentran señales de su presencia. La absorción por la vía rectal, aunque también es posible y se puede aceptar para este medicamento, es inferior a la anteriormente citada, ya que en las pruebas realizadas encontramos hasta un 30% de disminución de actividad con respecto a la gástrica. Como podremos ver por las gráficas posteriores, la absorción, siguiendo la vía endovenosa en los animales de experimentación, sólo es comparable a la que se observa con la estrofantina y desde los 3 a 5 segundos de verificada la inyección ya se observa la acción sobre el miocardio y otros sistemas.

Circulación y eliminación.—Respecto a la circulación y eliminación de la **Lanata**, hemos podido ver que no hay una diferencia muy marcada en lo que respecta a la no destrucción de sus glucósidos por el hígado. Según el trabajo de Rothlin (18) ya citado, el concepto de la acumulación para los digitálicos, especialmente para la **Lanata**, debe ser modificado en el sentido de que las dosis tóxicas

de los glucósidos producen alteraciones anatomopatológicas en el músculo cardíaco, que pueden ser la causa de las manifestaciones de la acumulación, observándose que la administración de una sola dosis del glucósido, por ejemplo el 80% de la dosis letal, provoca, al cabo de algunos días, alteraciones microscópicas en el músculo cardíaco, edemas e hinchamiento de la fibra muscular, hemorragias extravasculares e infiltraciones celulares, signos ya de un proceso inflamatorio. Comparando la acumulación entre las Digilánidas, la Digitalina y la Ouabaina, Rothlin da cifras básicas de dosis letal que se pueden comparar con las obtenidas por nosotros y publicadas en otro trabajo (24).

Acción sobre el corazón.—Podemos considerar, como se ha venido haciendo con los demás glucósidos digitálicos, tres fases de actividad sobre el corazón, tanto en los animales de sangre fría como en los de sangre caliente.

En la fase de latencia, trabajando con corazones aislados de rana, según la técnica de Straub, y perfundiendo directamente el ventrículo con una solución de glucósidos de la **Lanata** en Ringer a una concentración de 1:100,000, el tiempo de latencia es apenas perceptible, como puede verse en la gráfica 5, si bien empleando concentraciones más pequeñas, como al 1:300,000, se hace más visible, ya que la acción es mucho más lenta, pues la velocidad de fijación de los glucósidos disminuye cuando desciende la concentración. Estudiando comparativamente esta fase de latencia con concentraciones iguales de glucósidos de **Digitalis Purpurea**, la encontramos aumentada respecto a la de la **Lanata**, por lo cual se puede explicar la acción más rápida cuando se administra intravenosamente en los animales de experimentación o cuando se emplea directamente sobre los corazones aislados.

Refiriéndonos a la fase terapéutica, sabemos que se caracteriza por un alargamiento de los períodos sistólico y diastólico y al hablar del gasto sanguíneo, algunos autores como Rothlin (18), encuentran en la fase terapéutica unas veces un aumento del volumen minuto y otras veces no encuentran ninguna variación; por el contrario, Harrison y Leonard y Cohn y Steward (25, 26), trabajando en perros, encuentran que la administración intravenosa de preparados digitálicos produce de una manera constante una disminución del volumen minuto del corazón.

Un nuevo concepto se ha introducido en farmacología respecto a la acción terapéutica de los digitálicos, que fué ya vislumbrado por Loeme (27) y algún tiempo después por Sommerkamp, empleando para el estudio de la actividad tiras o trozos de corazón de rana. Mansfeld y Horn (28) y Stasiak y Zboray (29) utilizan pequeños trozos de seno venoso, los que una vez aislados seguían contrayéndose automáticamente. Cattell y Gold (30, 31, 32) modernamente perfeccionan tales procedimientos y describen la preparación del músculo papilar del corazón de gato, que tiene la ventaja de la facilidad con que puede ser aislado y la pequeña lesión que sufren sus fibras. Utilizando ésta técnicamente encuentran que con

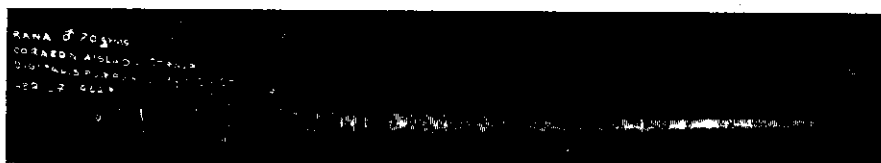


Fig. 3.

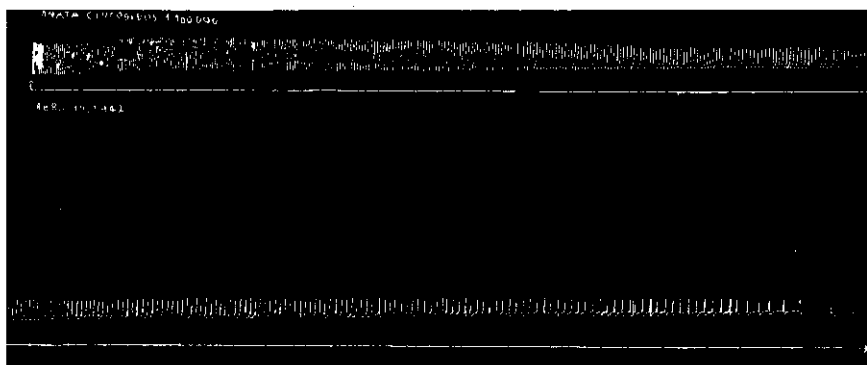


Fig. 4.

diluciones al 1 por 100 millones de Digitoxina, de Purpúrea Glucósido y de Strofantina G se produce la contracción mínima terapéutica. La Digilanida total provoca esta contracción mínima terapéutica a una dilución de 1:10 millones lo que equivale a una actividad diez veces menor.

En los trabajos previos llevados a cabo en el corazón aislado de rana, encontramos que el cronotropismo parece ser más afectado por los glucósidos de la **Lanata** que por los de la **Purpurea**. Empleando diluciones y preparados semejantes, encontramos que el número de contracciones pasa de 19 por minuto a 8 dentro de los 10 primeros minutos con los lanatosidos, mientras que con los glucósidos de la **purpurea** pasa de 26 a 20 en el mismo período de tiempo.

Refiriéndonos al intropismo o contractilidad del miocardio, vemos en nuestras experiencias sobre corazones aislados de rana, que la tendencia a la parada sistólica es más marcada en la **Digitalis Lanata** que en la **Purpurea**. Notamos que la amplitud de la contracción es mayor para concentraciones iguales, con la **Purpurea** que con la **Lanata**; en cambio observamos con la **Lanata** un mayor aumento del tono.

Si recordamos que mientras la Digitoxina, componente principal de los **Purpurea** glucósidos, tiene una mayor estabilidad frente a la fibra muscular cardíaca con la cual se combina intensamente, según se desprende de las investigaciones primitivas de Straub, debido a la poca capacidad de hidrólisis que presenta, en contra de la labilidad que en este sentido tienen la gitalina y la gitoxina, correspondientes a los Lanatosidos B y C cuya riqueza en la **Lanata** es bien sabida, no es de extrañar que el Digilanido, que, como luego veremos, se presenta como más tóxico a dosis única o a la perturbación continua, posea una menor tendencia a la acumulación que la Digitoxina, como primeramente señaló Rothlin.

Acción sobre los vasos.—Aunque desde los primeros trabajos sobre digital se atribuía a los cuerpos digitálicos una acción va-

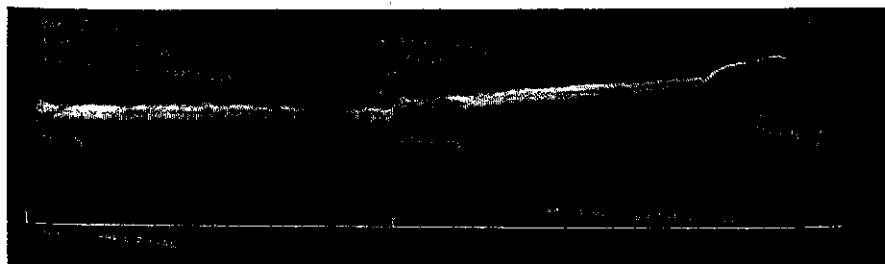


Fig. 5.

soconstrictora, Schmiedeberg (33) entre los investigadores alemanes y Hernando (34, 35) entre los españoles, rechazaban esa concepción y únicamente aceptaban tales efectos tratándose de dosis tóxicas y no de dosis terapéuticas.

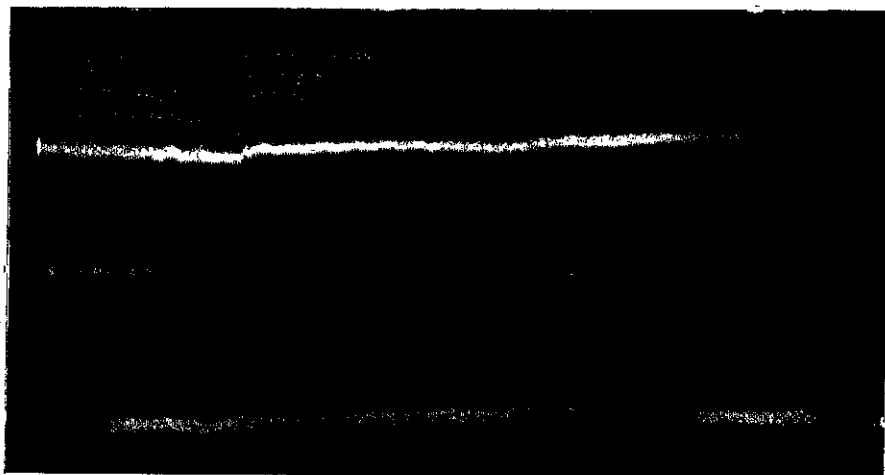


Fig. 6.

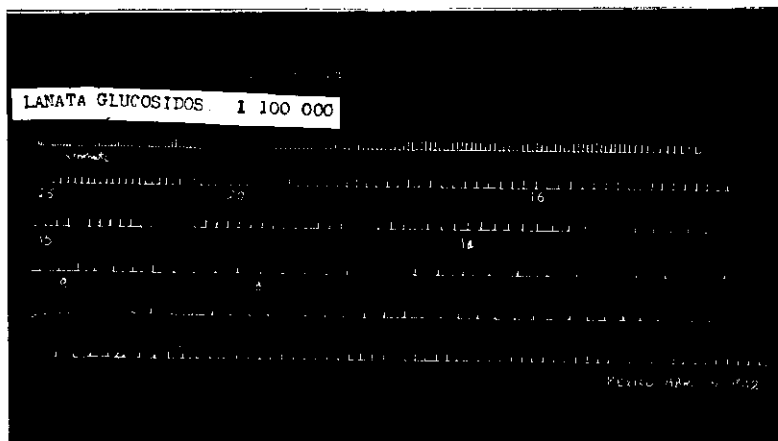


Fig. 7.

Para un estudio comparativo sobre la acción vascular hemos empleado tanto animales de sangre fría como de sangre caliente.

El estudio sobre la presión arterial ha sido hecho en gatos espinales según la técnica de Dale, con registro gráfico de la presión en la carótida. Cuando la dosis es única y administrada por vía endovenosa, empleando de 0.075 a 0.1 miligramos de los glucósidos totales puros, bien de la **Purpurea** o de la **Lanata**, hemos observado una elevación de la presión arterial, más constante y más manifiesta con la **Digitalis Lanata** que con la **Purpurea**, pudiendo verse con la **Purpurea** a los diez minutos una subida de la presión de 5 a 7 mm. de Hg y para la **Lanata**, en el mismo período de tiempo,

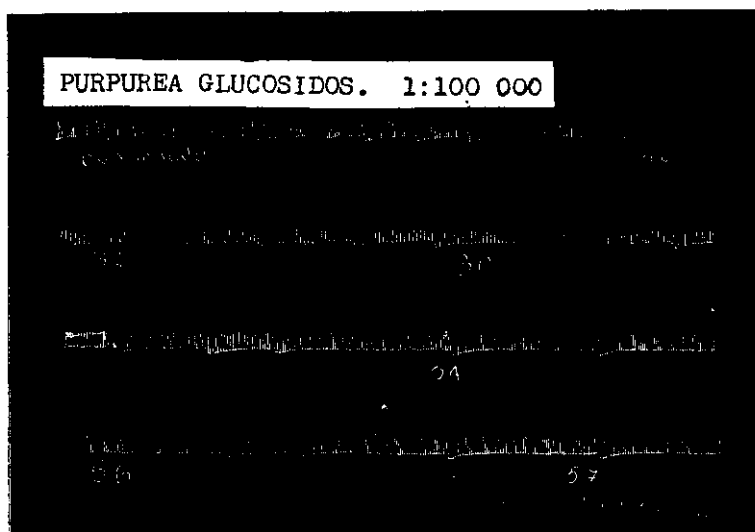


Fig. 8.

de 9 a 12 mmHg. Por otra parte, ese ascenso de la presión es mucho más rápido con la **Lanata** que con la **Purpurea**.

Esta acción hipertensora experimental es seguramente debida, en gran parte, a un mecanismo periférico, ya que trabajando con preparados de Lowen-Trendelenburg, de perfusión de las extremidades posteriores de la rama, podemos observar, si se emplean concentraciones en Ringer de 1:100,000 de glucósidos tanto de **Lanata** como de **Purpurea**, una vasoconstricción muy marcada. Empleando igualdad de concentraciones encontramos que la acción vasoconstrictora de la **Lanata** es mucho más enérgica que la de la **Purpurea**, descendiendo el líquido recogido en la vena abdominal

en un 63% cuando se usa la **Lanata** y en un 37% cuando es la **Purpurea**.

Toxicidad.—Constituye un punto muy importante el que se refiere a la toxicidad comparativa entre ambas especies digitálicas. A pesar del escaso tiempo transcurrido desde el conocimiento de los componentes de la **Digitalis Lanata**, son muy numerosos los trabajos que se relacionan con su toxicidad. Es conveniente indicar que se pueden llegar a presentar los resultados más dispares y aun de plena confusión al hablar de la toxicidad comparativa entre los glucósidos de ambas especies, según se siga una u otra de las vías de administración.

Había constituido siempre una sorpresa para los farmacólogos el hecho de que Petresco (36, 37) y sus colaboradores emplearan hace muchos años cantidades extremadamente altas de digital en el tratamiento de la pulmonía, y en su trabajo **Über die Behandlung de Pneumonie mit hohen Dosen Digitalis**, vemos que a pesar de la gran cantidad administrada (varios gramos al día) no aparecieron signos de intoxicación. Posteriormente investigaciones de Alday (38) demostraron la pérdida de actividad que sufre la **Lanata** cuando se administra por la boca, lo que hace pensar que la digital administrada por Petresco era la **Lanata**, dada la abundancia de ella en Rumania, donde hizo sus experiencias. Por otra parte Alday (39) y Sánchez de la Cuesta (40) han hecho ver la necesidad de recurrir al cociente flebogástrico, que es el resultado de dividir el número de unidades gato encontradas por vía endovenosa entre el encontrado por vía gástrica, ya que sus valores son bien diferentes, según lo expresa el siguiente cuadro tomado de Alday:

Para el Standard internacional es según Alday de	5,6
„ Digitalis Thapsi	2,3
„ Digitalis Lanata	20,8
„ Digitalina Nativelle	1,7
„ Digitoxina Merk	1,9

Tanto menor será su actividad por vía digestiva, cuanto mayor sea este cociente, lo que trae como consecuencia una menor actividad en su aplicación clínica cuando se usa esta vía digestiva. El hecho de que la **Digitalis Purpurea** y la variedad española **Thapsi** sean casi tan activas por vía gástrica como por vía endovenosa, se

debe a su riqueza en Digitoxina y a su pobreza en Gitoxina y Gitalina, cosa que ocurre a la inversa en la **Digitalis Lanata**.

Para la valoración de preparados digitálicos hemos seguido el método oficial del Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones, de Lind van Wijgaarden, modificado por Hatcher y Magnus, sobre gato con inyección en la vena femoral, siguiendo la técnica indicada en nuestros trabajos anteriores (24).

Rothlin, en el trabajo anteriormente citado (18), que constituye la contribución más importante al conocimiento de la farmacodinamia de la **Digitalis Lanata**, encuentra la cifra de 0.42 mgs. por Kg. como dosis letal para la Digitoxina y de 0.34 mgs. por Kg. para el Digilanida, mientras nosotros hemos encontrado los siguientes para la Digitoxina:

Sánchez de la Cuesta (40) encuentra como dosis letal mínima por Kg. 0.45 mgs.; Rothlin, 0.42 mgs. por Kg., y nosotros, 0.46 mgs. por Kg.

DIGITOXINA

Sexo	Peso en grs.	Tiempo minutos	c.c. kilo	Unidades Gato en 10 c.c. de la sol. 1:1000
Gato H	2,000	33	16.5	24.2
Gato H	2,300	41	17.8	22.4
Gato H	2,230	49	21.9	20.5
Gato M	2,200	40	18.2	22.0
Gato H	2,570	54	21.0	19.0
MEDIA		43.4	19.0	21.62

Para el estudio de la toxicidad del Digilanido empleamos, como en el caso anterior, la inyección femoral continua e igual tipo de dilución, es decir, al 1:40.000, encontrando los siguientes valores:

DIGILANIDA

Sexo	Peso en grs.	Tiempo minutos	c.c. kilo	Unidades Gato en 10 c.c. de la sol. 1:1000
Gato H	1,800	34	18.8	21.18
Gato M	2,150	40	18.60	21.50
Gato M	2,750	50	18.18	22.02
Gato M	2,300	41	17.8	22.4
Gato H	2,100	37	17.8	22.5
MEDIA			18.23	21.94

Encontramos por lo tanto, según vemos en este cuadro, como dosis letal mínima por Kg. de gato, 0.45 mgs., en contra de 0.34 mgs. que señala Rothlin.

Ultimamente los investigadores americanos Cattell y Gold (30, 31 y 32), Moe y Wischer (41) y otros, han estudiado separadamente los distintos lanatosidos A, B y C y encuentran que el índice de dosis tóxica—dosis terapéutica—se encuentra treinta veces más elevado en el Lanatosido C que en el B.

Conclusiones.

1a. Sobre el corazón aislado, la fase de latencia es menor para la **Digitalis Lanata** que para la **Purpurea**.

2a. La **Digitalis Purpurea** produce sobre el corazón aislado un aumento de la amplitud de la contracción mayor que la **Lanata**.

3a. La **Digitalis Lanata** produce sobre el corazón aislado una disminución del número de contracciones mayor que la **Purpurea**.

4a. La **Digitalis Lanata** produce en el corazón aislado un aumento del tono mayor que la **Purpurea**.

5a. La acción hipertensora producida por la **Lanata** es mayor que la que produce la **Purpurea**, siendo esta acción hipertensora para la **Lanata** más rápida y enérgica.

6a. La **Digitalis Lanata** produce una acción vasoconstrictora más enérgica que la **Purpurea**.

7a. La toxicidad tanto de la **Digitalis Lanata** como de la **Purpurea**, administradas ambas por vía endovenosa, viene a ser prácticamente idéntica.

B I B L I O G R A F I A

1. Stoll, A. y Kreis, W.—Bull. d. Scien. Pharm., XL, 321, 1933.
2. Stoll A., y Kreis, W.—Helvetica Chem. Act., XVII, 790, 1933.
3. Gamir, A.—Farmacología de la Digital, 37, 1931.
4. Nativelle, C. A.—Jour. d. Chim. Med., I, 61, 1845.
„ Monit. Scient., IV, 132, 1867.
„ Jour. Pharm. Chim., IX, 255, 1869 y 430, 1872.
„ Monit. Scient., II, 689, 1872.
5. Windaus, A., y Freese, C. B.—d. d. Chem. Ges., LVIII, 2503, 1925.

6. Windaus, A., y Willerding, V.—Zeitch. f. Phys. Chem., CXLIII, 33, 1925.
7. Windaus, A., y Bruken, J.—Zeitch. f. Phys. Chem., CXLV, 37, 1925.
8. Windaus, A., y Linsert, O.—Zeitch. f. Phys. Chem., CXLVII, 275, 1925
9. Windaus, A.—Zeitch. f. Phys. Chem., CL, 205, 1925.
10. Withering, W.—An account of the Foxglove, 1785.
11. Morris, R. E. *Lancet*.—(Cit. Pharm. Jour., XLIV, 375, 1917.)
12. Junet, R., y Bienchi, M.—Rev. Med. Suis. Rom., LIX, 1939.
13. Stoli, A.—The Cardiac Glycosides, 55, 1937.
14. Stoll, A.—“The Cardiac Glycosides”, 57, 1937.
15. Vergara, E.—Arch. Lat. Am. Card. Hemat., VI, 90, 1936.
16. Smith, S.—Jour. Chem. Soc., CXXXIII, 508, 1930.
17. Smith, S.—Jour. Chem. Soc., CXXXIII, 2478, 1930.
18. Rothlin, A.—Ann. d. L. Hosp. Sant. Creu., IX, 5, 1, 1935.
19. Bertheau, H.—Deutsch. Med. Woch., 60, 1504, 1934.
20. Hatcher, R. A., y Eggleston.—Am. Jour. Pharm., 499, 1913 y 1902, 1915.
21. Hatcher, R. A., y Weiss.—Arch. of Inter. Med., 29, 690, 1922.
22. Hanzlik y Wood.—Jour. of Pharm. Expr. Therap., 37, 69, 1931
23. Hatcher, R. A., y French, B. S.—Jour. Pharm. Expr. Therap., 46, 1, 97, 1932.
24. Pérez-Cirera, R., y Guerra, F.—Arch. Lat. Am. Card. Hemat., XII, 103, 1941.
25. Harrison y Leonard.—(Schwarz. Klin. Woch., 9, 386, 1929.)
26. Harrison y Leonard.—(K. Harte. Klin. Woch., 9, 356, 1932.)
27. Loewe.—Mensch. Med. Woch., LXIII, 424, 1916.
28. Mansfeld, M., y Horn.—Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm., CXXVII, 257, 1928.
29. Stariak, A., y Zboray.—Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm., CXLIV, 283, 1929.
30. Cattel, M., y Gold, H.—Jour. Pharm. Expr. Therap., 62, 116, 1938.
31. Cattel, M., y Gold, H.—Jour. Pharm. Expr. Therap., 66, 7, 1939.
32. Cattel, M., y Gold, H.—Jour. Pharm. Expr. Therap., 71, 114, 1941.
33. Schmiedeberg.—Arch. f. Exp. Pat. u. Pharm., 16, 149, 1882,
34. Hernando, T.—Arch. f. Exp. Pat. u. Pharm., LXVI, 118, 1911.
35. Hernando, T.—Rev. Chi. d. Med., VII, 213, 1912.
36. Petresco.—Therap. Mon., 121, 1891.
37. Petresco.—Bull. g. Therap., CXXII, 120, 1892.
38. Alday, T.—Arch. Card. Hemat., XIII, 347, 1932.
39. Alday, T.—Rev. Espa. Biol., II, 75, 1933.
40. Sánchez de la Cuesta, G.—Tesis Doctoral. Madrid, 1935.
41. Moe y Wischer.—Jour. Pharm. Expr. Therap., 64, 65, 1938.

Comentario al trabajo de ingreso del Dr. Ramón Pérez Cirera *

Por el Dr. IGNACIO CHAVEZ

Por una feliz coincidencia que me alegra y por una designación que me honra, del Presidente de nuestra Corporación, vengo hoy a dar la bienvenida a un nuevo académico, en la fecha—grata para él lo mismo que para nosotros—de su ingreso a esta Casa de estudio. Feliz coincidencia digo, porque el trabajo de ingreso del Dr. don Ramón Pérez Cirera, al tomar posesión de su sitial de la Sección de Farmacodinamia, versa sobre un tema que guarda estrecha vinculación con la Cardiología. El trabajo versa, como acabáis de oírlo, sobre la farmacología de la **digitalis lanata** en comparación con la de la **digitalis purpurea**. Y para nosotros, cardiólogos, no hay tema ni más apasionante ni más fecundo, que este de la droga maravillosa que introdujo Withering y sin la cual no nos sería lícito hablar de terapéutica en nuestro ramo. Sin ella estaríamos tan impotentes para la lucha como un niño en la obscuridad.

No hay un tema, seguramente, que haya servido de acicate más vivo a una legión más grande de investigadores: clínicos y fisiólogos, químicos y farmacólogos, empíricos y hombres de ciencia, llevan 167 años de ahondar en la veta, sin agotarla. Por eso decía Wenckebach que la vida de un hombre, aun siendo larga, resulta demasiado corta para aprender lo suficiente de esta droga maravillosa. Y si esto lo dijo a propósito de la **digitalis purpurea**, el panorama se ensancha a medida que se conocen otras variedades de digital, como la **lanata**, y otros productos más, de acción digitalica, como las estrofantinas, bien conocidas ya, y como la **talau-ma mexicana**, que el propio Dr. Pérez Cirera viene estudiando con Guerra en mi Servicio de Cardiología.

El estudio que acabamos de oír con agrado, tiene el doble interés de un serio estudio farmacológico sobre la variedad **lanata** y de su valor contrastado con la **digital purpurea** que nos es familiar. Se destacan así las semejanzas y las diferencias y se facilita al clínico la utilización correcta de la nueva droga.

* Leído en la sesión del 22 de julio de 1942.

Sabemos bien que en el estado actual de la química, no es ella la que nos pueda resolver los problemas de la acción ni de la toxicidad ni de la posología de los digitálicos. El único criterio de que disponemos, de valor científico, es el estudio farmacológico experimental. Con todas sus limitaciones, las que resultan de utilizar animales y trasladar después sus resultados al hombre y las que dependen de trabajar en corazones sanos en vez de corazones enfermos, como es el caso de la clínica, con todo y esas limitaciones, digo, es hasta estos momentos la forma mejor de asomarse a la acción fisiológica de la digital. El otro procedimiento que nos queda, el de su aplicación directa en la clínica humana, meta y desiderátum del estudio, se nos convierte en método empírico si antes no va precedido del estudio experimental en el laboratorio.

El trabajo experimental del Dr. Pérez Cirera es rico en hechos. Ha comprobado que la absorción de los glucósidos de la digitalis lanata se realiza bien por la vía digestiva; que la vía gástrica es superior a la rectal, con la cual se pierde un 30% de su eficacia; que la vía endovenosa es superior a la digestiva y comparable sólo en su rapidez a la de la ouabaina, es decir, que sólo reclama 3 a 5 segundos para iniciar su efecto. Ha comprobado igualmente que el período de latencia es mínimo y a veces casi imperceptible; que es más breve para la lanata que para la purpurea; que la acción depresora sobre el seno es mayor para la lanata cuando se trabaja en el corazón aislado de la rana; que son igualmente mayores la tendencia al paro del corazón en sístole y la disminución de volumen del órgano, a cambio de que la amplitud de las contracciones es menos pronunciada que con la variedad purpurea. Sus gráficas, en este sentido, son probatorias.

El viejo problema de si la digital es o no hipertensiva, el Dr. Pérez Cirera lo estudia y comprueba, como otros investigadores, que tanto una como otra de las dos variedades elevan la tensión arterial en gatos descerebrados, pero que esta acción es más frecuente, más pronunciada y más rápida en aparecer cuando se usa la lanata. Ahondando en su mecanismo, sus experiencias le conducen a admitir que esa hipertensión es debida en el animal a una vasoconstricción periférica, casi dos veces mayor en la lanata que en la purpurea, lo que explica la diferencia en la respuesta tensional de ambas drogas.

Pero si este hecho tenemos que admitirlo como cierto en los animales sanos de laboratorio, nosotros, clínicos, no lo observamos en nuestros pacientes, cuando nos mantenemos en dosis terapéuticas de digital. En el estudio que tuve el honor de presentar a esta Academia hace tres semanas, marcaba ya este hecho y admitía que sólo en contados casos, de antiguos hipertensos en insuficiencia, podía observarse una alza "restitutiva" de la tensión.

El Dr. Pérez Cirera fija, por último, la toxicidad de los dos productos digitálicos y encuentra que la dosis letal mínima es muy semejante en ambos, de 0.46 mgs. por kilo para la digitoxina de la purpúrea y de 0.45 para el digilánido de la lanata.

Tales son los hechos positivos que ha recogido personalmente el Dr. Pérez Cirera, como resultado de su investigación. La mayor parte de ellos están en concordancia con lo obtenido por otros investigadores, como él mismo lo indica en el curso de su exposición; pero hay algunos que difieren un tanto de los admitidos hasta hoy, lo que no hace sino aumentar el interés de su trabajo al plantear problemas de rectificación. De los datos relatados se desprende la excelencia de la digitalis lanata en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, y autoriza a esperar en clínica resultados tan halagüeños como los que estamos acostumbrados a obtener con la clásica purpúrea, lo que ya el Dr. Aceves mostró en el terreno clínico en su trabajo de ingreso a esta Academia.

El tema escogido por el Dr. Pérez Cirera es de tal modo vasto, que se comprende la imposibilidad de abordarlo en todos sus aspectos. Por eso, seguramente, se ha limitado hoy a los fundamentales. En estudios futuros es de desearse que ataque los demás: la acción sobre el débito cardíaco y el régimen coronario, la acción sobre el volumen de sangre circulante y sobre la velocidad circulatoria; la acción sobre el trazo electrocardiográfico y sobre la fibra miocárdica misma, en forma de definir si hay o no lesiones histológicas en el curso de la intoxicación por la droga. Estas y otras cuestiones de interés, el Dr. Pérez Cirera está plenamente capacitado para abordarlas y para contribuir a su resolución.

Yo me complazco en felicitar al Dr. Pérez Cirera por su contribución, llevada con serio rigor científico, lo mismo que por su ingreso a esta Academia. La casa nuestra, austera y modesta, es hasta hoy la más seria de nuestras instituciones médicas. Para

darle esplendor a su abolengo, la Academia busca a los hombres de mayor prestancia en nuestro medio. Y no sólo reclama de sus miembros la capacidad científica sino que exige también una alta calidad humana y una limpia honradez espiritual. Al recibir hoy en su seno al Dr. Pérez Cirera, consagra así su estimación al hombre dedicado al estudio y a la investigación, a la vez que consagra las virtudes humanas que hacen de él un perfecto caballero.

●

Tratamiento de los osteosarcomas por la roentgenterapia *

Por el Dr. MANUEL F. MADRAZO

Como en todos los vertebrados, en el hombre derivan del tejido conjuntivo los elementos del esqueleto, ya sean fibrosos, cartilaginosos u óseos; tejido que se condensa en el embrión en el sitio correspondientes a aquél y que lleva en sí, desde su diferenciación inicial, la potencialidad latente de formar cartílagos y huesos. En los cartílagos, que sufrirán un proceso osteogénico complicado, es en los que hay mayor predisposición para el desarrollo de elementos neoplásicos. Por tanto, desde el punto de vista embriogénico, los neoplasmas de los huesos pueden ser divididos en dos grandes grupos: los que se desarrollan en porciones persistentes de tejido conectivo preóseo o precartilaginoso y los que toman su origen en relación con el desarrollo subsecuente a la condricificación. Tales evidencias embriogénicas vienen a explicar la forma del desarrollo de los tumores óseos y sus sitios de elección. Por ese motivo los pasos histogénicos normales y los lugares y períodos de edad en que se efectúan, son los únicos capaces de producir verdaderos neoplasmas primitivos: así encontramos la razón de los condromas benignos en la proximidad de las articulaciones o en los huesos cortos por porciones aberrantes del mismo carácter; de las exostosis en los puntos de las inserciones tendinosas (ostecondromas); de los condromixosarcomas o sea de los sarcomas osteógenos con elementos cartilaginosos; o bien del sarcoma osteógeno de tipo osteoblástico, situado debajo del periostio en la región metafisiaria

* Trabajo reglamentario de turno leído en la sesión del 29 de julio de 1942.