

## Mecanismos de acción de los cuerpos digitálicos \*

Por el Dr. EFREN C. DEL POZO,  
Académico de número.

No obstante que las acciones de la digital (1) han sido muy estudiadas en el laboratorio y en la clínica, nada sabemos acerca del mecanismo íntimo que las determina. Aún el problema de precisar el lugar de la acción primaria o directa de la digital ha sido muy difícil de resolver; en la actualidad, a pesar del grande valor de las investigaciones recientes, no hay un acuerdo unánime sobre el particular. La multiplicidad de las inter-relaciones funcionales en el aparato cardiovascular complica el análisis de los fenómenos producidos por la droga; es sólo en las condiciones experimentales del laboratorio, cuando se tiene control de los diversos factores, que se puede intentar separar los efectos.

El problema es difícil; intentamos separar características funcionales que se presentan normalmente asociadas y, sin embargo, hemos de preservar las condiciones fisiológicas. Es esta una situación común en fisiología, pero en tratándose del corazón es particularmente difícil por ser un órgano que, además de estar sujeto a las múltiples relaciones ya señaladas, presenta actividad espontánea y propiedades intrínsecas de gran importancia, como son la excitabilidad, la propagación de los impulsos, la contractilidad y la condición llamada vagamente tono o tamaño diastólico, propiedades que se influyen recíprocamente y se modifican también por variaciones en la irrigación coronaria. Más aún, el estudio de las acciones de la digital se dificulta por la ma-

---

(\*) Trabajo de ingreso leído en la sesión del 8 de marzo de 1944.

(1) Siguiendo a algunos farmacólogos, llamaremos indistintamente digital, cuerpos digitálicos o glucósidos cardíacos, a todo el grupo de drogas derivadas de la digital, estrofantus y escila, que tienen acción similar sobre el corazón (Goodman, L. y A. Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, New York, 1941). Tal proceder parece justificado además, por las investigaciones experimentales recientes que no han mostrado diferencias cualitativas esenciales en la farmacodinamia de tales substancias.

nera aparentemente diversa en que obra sobre el corazón, según se encuentre éste sano o enfermo.

Aclarar el modo de acción de la digital no es un problema académico, tiene grandes implicaciones prácticas como lo demuestra el hecho de que desde que se conoce su acción directa sobre la energía de contracción del miocardio, se usa con éxito en casos de insuficiencia con ritmo normal y no sólo en los casos acompañados de arritmia con taquicardia, como se hacía cuando dominaba la creencia de que su acción específica era cronotrópica. Afortunadamente para los enfermos, la digital ha tenido siempre la propiedad de aumentar la fuerza sistólica, no obstante los antiguos conceptos erróneos, pues como lo hace notar Wiggers (1931), de haber medicamentos que sólo suprimieran la taquicardia, muchos enfermos habrían sido llevados a la tumba al quitarles una taquicardia compensadora.

Las discrepancias de interpretación de los hechos experimentales se presentan sólo en los efectos de las dosis activas iniciales que aumentan la eficiencia de un corazón desfalleciente, es decir, de las dosis terapéuticas, y no de las dosis tóxicas, sobre las cuales el acuerdo es unánime de que obran directamente sobre el miocardio.

### Teorías extracardíacas

Las teorías que señalan una acción inicial fundamentalmente extracardíaca son dos: una, apoyada en los últimos años por Katz y colaboradores (Katz, Rodbard, Friend y Rottersman, 1938), considera que el efecto directo de la digital tiene lugar sobre los vasos periféricos y en particular sobre los del hígado, donde interviene el esfínter venoso-hepático, cuya acción al disminuir el volumen de sangre que llega al corazón derecho, tendría el mismo resultado de una sangría, aliviando el trabajo del miocardio; por otra parte, la elevación de la presión sanguínea en casos en que antes del tratamiento se encuentra disminuída, mejoraría también indirectamente la contracción cardíaca, al aumentar la circulación coronaria.

La segunda teoría extracardíaca toma como acción directa fundamental un aumento en la actividad del vago que, al reducir

la frecuencia de las contracciones, aumentaría su fuerza y eficacia. Tal efecto vagal, considerado por mucho tiempo como la más importante propiedad de la digital, ya no se sostiene como origen único de su acción sobre el miocardio y sólo se discute si la bradicardia resulta, principal (Lewis, Drury, Wedd e Ilescu, 1922) o exclusivamente (Porter, 1933), del aumento de actividad del neumogástrico.

**Teoría hepática.**—La teoría vascular hepática se basa en la observación de Dock y Tainter (1930) de que la digital produce en el perro un aumento de presión en la vena porta, crecimiento del hígado por inundación sanguínea y caída de la presión en la vena cava inferior. Estos hechos han sido interpretados correctamente como el resultado de la contracción del esfínter venoso hepático, pero no pueden servir para apoyar una conclusión general, puesto que la estructura de tal esfínter difiere mucho en las diversas especies animales y su notable desarrollo en el perro es una condición excepcional, como lo demuestran los estudios anatómicos de Bawer, Dale, Poulsson y Richards (1932), quienes encontraron además que en el gato y en el hombre dicho músculo es poco importante anatómicamente.

Por último, la mejor demostración de que el mecanismo de la constricción del esfínter hepático es sólo un fenómeno peculiar al perro, la tenemos en las investigaciones de Gold y McKean Cattell (1940), quienes registrando la presión porta en perro y gato, confirmaron el aumento de presión en el perro, pero encontraron en cambio un descenso en el gato, al inyectar digital intravenosamente.

**Acción vagal.**—La bien conocida acción bradicárdica de la digital se produce por dos mecanismos: las dosis pequeñas obran por intermedio del neumogástrico, como lo muestra el hecho de que inyecciones de atropina producen taquicardia en enfermos con fibrilación auricular, previamente digitalizados (Gold, Kwit, Otto y Fox, 1939). Por otra parte, las dosis grandes de digital producen bradicardia que no se modifica inyectando atropina ni con vaguectomía. Esta última acción directa confirma las afirmaciones de Cushny, Marris, y Silberberg (1912); pero los efectos de las pequeñas dosis están de acuerdo con las interpretaciones de Lewis y colaboradores (1922) y Porter (1933). La in-

tervención de uno u otro factor está determinada por la magnitud de las dosis de digital y no por peculiaridades individuales o grado de insuficiencia. No se conoce con certeza el mecanismo de la acción vagal digital y, por lo tanto, existen muchas interpretaciones: el antiguo concepto de la excitación del núcleo bulbar del vago, la sensibilización del nodo senoauricular para los impulsos normales del vago, el efecto de los reflejos carotídeo y aórtico como resultado de una hipertensión que por lo demás no siempre ocurre (Heymans C., Bouckaert J. J. y Regniers P., 1932); y aumento de la excitabilidad del seno carotídeo (Weiss, Capps, Ferris y Munro, 1936). Cualquiera que sea el mecanismo, lo que importa decidir es si la acción vagal precede al aumento de la fuerza de la contracción cardíaca o viceversa. La experiencia clínica es en el sentido de que la insuficiencia cardíaca es mejorada en muchos casos antes de que ocurra disminución en el ritmo, y que este último efecto sólo es marcado cuando una taquicardia se acompaña de insuficiencia; es decir, que la mejoría en el miocardio sería la causa principal de la acción bradicárdica en clínica, tal vez por disminución de la excitabilidad al mejorar la circulación coronaria.

### Acción directa sobre el miocardio

Las teorías que explican los efectos de la digital por una acción directa sobre el miocardio, son dos. Una atribuye el mecanismo a un aumento del "tono" del corazón, o más exactamente a una disminución del tamaño diastólico. La segunda teoría establece como acción fundamental directa el aumento en la fuerza de la contracción cardíaca.

**Cambios de "tono".**—Admitiendo la imprecisión del término "tono", nos referiremos a las interpretaciones que se basan en los cambios de longitud del músculo cardíaco en reposo o al tamaño del corazón en diástole.

Este mecanismo ha sido frecuentemente invocado basándose en el hecho indudable de que la digital produce una reducción en las dimensiones de un corazón insuficiente (Cohn y Steele, 1932; Stewart y Cohn, 1932). Sin embargo, no ha habido pruebas de que tal efecto sea primitivo y, por otra parte, se ha juz-

gado a priori que el corazón insuficiente se encuentra en un estado de hiperdistensión, más allá de los límites fisiológicos en los que conforme a la llamada Ley de Starling, a un aumento de tensión inicial corresponde un aumento en la fuerza de la contracción, hipótesis que ha servido también de base a las interpretaciones basadas en los efectos vasculares periféricos anteriormente discutidos.

Gold y Cattell (1940) han sometido a un análisis experimental dichas teorías. Registrando las presiones intra-auricular e intra-ventricular en el gato, han logrado aumentar la presión intra-auricular hasta 100 cms. de agua por medio de una oclusión de la aorta, la cual llega a producir distensión del corazón, seguida de una deficiencia progresiva en su energía, que se manifiesta por caídas en los valores de las tensiones sistólica y diastólica. Ahora bien, estos corazones insuficientes, que pueden considerarse hiperdistendidos, siguen respondiendo a los cambios de tensión de acuerdo con el principio de Starling, es decir, que la fuerza sistólica decrece al disminuir la presión venosa y aumenta al subir ésta.

Para hiperdistender un músculo cardíaco se requiere, según Gold y Cattell (1940), una fuerza del orden de la sistólica, fuerza que tal vez no se encuentra nunca como presión venosa en un animal vivo, pues valores excepcionalmente altos, tales como 15 cm. de agua, apenas representan aproximadamente la cuarta parte de la presión sistólica del ventrículo derecho y la décima del izquierdo. Estas consideraciones significarían que un corazón grande insuficiente, no es un corazón hiperdistendido en el sentido de no guardar las relaciones dinámico-tensionales de Starling. Sin embargo, en este análisis de Gold hay dos hechos que impiden una exacta aplicación de sus conclusiones experimentales a la clínica: 1o., que la distensión miocárdica obtenida por oclusión de la aorta lo ha sido en experimentos agudos; 2o., que sus consideraciones puramente mecánicas se basan en músculo cardíaco sano y no enfermo como ocurre en clínica. Es extraño que esta última circunstancia sólo la recuerde Gold para objetar los resultados de Stewart y colaboradores (1938), quienes señalan que en la insuficiencia cardíaca, el tamaño del corazón es

demasiado grande para el trabajo que hace; Gold rectifica la expresión y dice que habría que ver si el corazón es demasiado grande para el trabajo que tiene que desarrollar en sus debilitadas condiciones. En resumen, aun cuando la digital reduce las dimensiones diastólicas del corazón (Cohn y Stewart, 1928, a y b), no hay bases para concluir que tal acción sea primitiva, ni tampoco que un menor tamaño diastólico necesariamente mejore la función miocárdica.

**Aumento de la fuerza sistólica.**—Aun cuando generalmente admitida esta propiedad farmacodinámica de la digital, ya señalada por Cushny (1897), fué tomada por mucho tiempo como un efecto secundario y no como la acción directa y principal de la droga.

Sin embargo, de un modo gradual se ha adquirido en clínica el conocimiento de que la mayor utilidad terapéutica de la digital se observa en la insuficiencia cardíaca de tipo congestivo, sin importar el ritmo cardíaco.

El análisis experimental, por las dificultades técnicas ya señaladas, sólo recientemente ha dado información directa. McKeen Cattell y Gold (1938) han encontrado una técnica simplificada, que permite estudiar algunas propiedades del miocardio en mamíferos sin las inter-acciones funcionales del animal intacto y, al propio tiempo, sin lesionar grandemente el tejido cardíaco. Después de probar diversas porciones del corazón de varios mamíferos (vaca, perro, gato, conejo, cuy), han obtenido los mejores resultados en cuanto a supervivencia y conservación de sus propiedades, con los músculos papilares del ventrículo derecho del gato. Fijando uno de estos músculos dentro de una cámara con líquido de Locke oxigenado y a temperatura de 38 grados, dicen haber logrado que la preparación sobreviva por varios días. McKeen Cattell y Gold han empleado estímulos eléctricos de una frecuencia uniforme de 40 por minuto, registrando isométricamente las respuestas. En estas condiciones el músculo papilar se contrae con una amplitud que decrece de modo progresivo hasta permanecer de una altura constante al cabo de 1 hora aproximadamente; durante este tiempo la longitud del músculo en reposo aumenta ligeramente, es decir, disminuye el llamado "tono". Si ahora se agrega ouabaína o digitoxina a la solución de Locke, se produce un

aumento gradual en la fuerza de las contracciones, aumento que se inicia como a los 15 minutos de haber agregado el glucósido y llega a ser al cabo de una hora aproximadamente, como de 7 veces el valor previo de la respuesta. Este marcado efecto directo sobre la tensión sistólica es independiente de las pequeñas variaciones, que sólo a veces se presentaron, en la tensión diastólica. En los estudios a que nos referimos, los efectos fueron especialmente favorables cuando la digital se retiró una vez producido el aumento, el cual se sostuvo varias horas después; la magnitud varió con las condiciones previas del músculo, pero fué óptima para concentraciones del glucósido similares a las que producen en el hombre los mejores resultados terapéuticos.

Kabat y Visscher (1939), empleando otra técnica con ventrículos de tortuga, han llegado a las mismas conclusiones, respecto al efecto directo de los glucósidos digitálicos aumentando la fuerza sistólica sin cambios importantes en el "tono" o tensión diastólica que ellos llaman elasticidad.

### Digital sobre el músculo estriado

Los marcados efectos directos que los glucósidos digitálicos han mostrado tener sobre el músculo cardíaco, hacen suponer que pudieran manifestar también actividad frente al músculo estriado.

Este estudio, del que nos hemos ocupado desde hace algunos meses, presenta dos grandes motivos de interés; los resultados podrían ayudar a conocer los mecanismos de acción de la digital, por razón de que el músculo estriado es una estructura más simple, que no tiene actividad espontánea, que puede ser estudiada in situ sin muchas de las inter-acciones que existen en el corazón, la fisiología de su contracción es mejor conocida y por lo tanto se podrían analizar mejor los efectos farmacodinámicos. Por otra parte, fuera del terreno farmacológico, el uso de drogas activas en fisiología puede ser útil como método de investigación del funcionamiento de los órganos.

El único antecedente que conozco de investigaciones modernas de cuerpos digitálicos sobre el músculo estriado, es un estudio de McKeen Cattell (1938), empleando músculos de rana que sumer-

gía por dos horas como maniobra preliminar, en líquido de Ringer, según dice, para asegurar "igualdad de temperatura y uniformidad en la respuesta muscular". Los músculos fueron después sumergidos en solución de ouabaína que se dejó obrar hasta por 20 minutos y al retirarlos posteriormente, dejándolos fuera de la solución, se obtuvieron al cabo de 1 a 3 horas aumentos máximos de 10 por ciento en la magnitud de las respuestas, efecto que desaparece si los músculos vuelven a sumergirse en Ringer o aun en la propia solución de ouabaína.

McKeen Cattell interpreta los hechos anteriores como resultado de una posible pérdida de potasio por las células musculares.

Nuestros estudios han sido realizados en músculos de mamífero que conservan su irrigación normal. Hemos empleado los gastrocnemios del gato, seccionando solamente el tendón de Aquiles para registrar las contracciones por medio de palancas isométricas. Los estímulos han sido descargas de condensadores, aplicadas por medio de electrodos protegidos a los nervios ciáticos seccionados. El anestésico ha sido "Dial" o "Nembutal". El glucósido empleado ha sido la k-estrofantina ("Estrofosid" Sandoz) inyectada en la aorta abdominal, o retrógradamente en la arteria mesentérica inferior, canulada y con una ligadura periférica. En un buen número de experimentos se ha tomado para control un registro simultáneo de la presión arterial.

Las inyecciones de estrofantina no producen ningún cambio en las contracciones normales del gastrocnemio, excepto las dosis excesivas que hacen perder la excitabilidad al músculo.

En músculos fatigados previamente, con estímulos de frecuencia baja, es decir, que presenta fatiga de contracción (del Pozo, E. C., 1942), dosis de 1 a 2 unidades gato de estrofantina producen una disminución de las respuestas, nunca un aumento.

En músculos fatigados previamente, con estímulos de frecuencia alta (más de 60 por segundo para el gastrocnemio del gato), es decir, con fatiga de transmisión (Rosenblueth y Morison, 1937), inyecciones adecuadas de estrofantina producen un aumento de tensión que es equivalente a una disminución de la fatiga o recuperación.

Ambos efectos pudieron ser obtenidos y registrados simultá-

neamente cuando en un mismo animal se fatigó el gastrocnemio de un lado con frecuencia baja y el del otro lado con frecuencia alta. La inyección intra-arterial de estrofantina causó al propio tiempo una caída de la palanca conectada con el primer músculo y una elevación de la palanca correspondiente al segundo.

Esta acción desfaticante de la estrofantina con respecto a la fatiga de transmisión indica una mejoría en la transmisión neuromuscular, que puede deberse a una mayor liberación de acetilcolina o a una baja del umbral muscular a dicho mediador químico.

Sin embargo, la estrofantina no aumenta las contracciones musculares producidas por inyecciones de acetilcolina. Esto lo hemos estudiado empleando dos diversas técnicas: inyecciones de acetilcolina en la arteria mesentérica inferior durante la cuarta etapa (Rosenblueth, Lissak y Lanari, 1939) obtenida por estimulación del nervio ciático, y la técnica de Brown, Dale y Feldberg (1936) inyectando en la arteria femoral. Los resultados siempre fueron negativos.

Durante la quinta etapa de la transmisión neuromuscular (Rosenblueth y Luco, 1939) se presenta un aumento en las cantidades de acetilcolina liberadas por los estímulos (Cannon y Rosenblueth, 1940). Fué considerado probable que la estrofantina alterara la transmisión en dicha etapa y se realizaron experimentos para probar dicha hipótesis, pero no se encontró ningún efecto ostensible.

Desde las primeras investigaciones realizadas con estrofantus y otros cuerpos digitálicos (Polaillon y Carville, 1872) se había considerado electiva la fijación de dichas drogas en el corazón, y hasta recientemente se creía que los efectos sobre músculo estriado no podían estudiarse in vivo porque las dosis necesarias producían primero el paro en sístole del corazón (Lapicque, L. y M., 1923).

En nuestros experimentos, por inyecciones intra-arteriales, ha sido posible en muchos casos llegar a la intoxicación de los músculos estriados que estudiamos, hasta perder su excitabilidad a estímulos directos o indirectos, sin que el animal muera. Las dosis empleadas han sido casi siempre superiores a la dosis tóxica mortal, según el método de inyección intravenosa en el gato, de Hatcher y Brodie.

Sin duda que la diferencia se encuentra en la distinta vía de inyección; pero los hechos confirman que no existe un almacenamiento obligadamente selectivo de los cuerpos digitálicos por parte del corazón, lo cual por lo demás se ha probado desde 1919 por Hatcher y Eggleston, quienes encontraron, por extracciones de diversos tejidos, una distribución uniforme de la ouabaína inyectada intravenosamente en gatos y perros.

No queremos especular tratando de relacionar nuestros datos con el problema general de los mecanismos de acción de la digital. Sólo discutiremos algunas aparentes diferencias en los resultados.

En primer lugar, resulta extraño que la digital no aumente la contractilidad del músculo estriado de mamífero, normal o fatigado, cuando en el músculo cardíaco existe tan marcada acción inotrópica. Nos parece improbable que la explicación se encuentre en diferencias específicas entre las dos variedades de músculo. Es más razonable buscar si las condiciones experimentales han sido las mismas. Ahora bien, el aumento en la contractilidad miocárdica sólo se obtiene, de una manera evidente, en los corazones en insuficiencia, salvo en los experimentos de Gold y McKeen Cattell (1938) con músculos papilares de ventrículo; pero aun en este caso, no obstante lo poco lesionados que se obtienen los músculos papilares, éstos se encuentran muy lejos de la normalidad, como lo muestra la grande y rápida reducción de las contracciones que ocurre en la primera hora. Al obrar los glucósidos digitálicos en dicha preparación, vienen a restablecer la energía parcialmente perdida de las contracciones, acción aparentemente similar a la que ocurre en la insuficiencia cardíaca. Los resultados de McKeen Cattell (1938) en músculo estriado de rana, que parecen contradictorios con los nuestros, por cuanto al aumento de la contractilidad con ouabaína que encontró en sus experimentos, pueden también equipararse al caso del músculo papilar, pues como hemos explicado antes, los músculos de rana fueron separados del animal y puestos por dos horas en líquido de Ringer "para asegurar uniformidad en las respuestas", uniformidad que indudablemente significa alteraciones profundas de sus propiedades.

En cambio, los músculos de mamífero con que trabajamos fueron absolutamente normales y conservaron intacta su irriga-

ción, por lo que no es sorprendente la ausencia de aumento en las contracciones en músculos que no están deprimidos en sus funciones.

Con el propósito de partir de un estado deficiente de la contractilidad, fatigamos previamente el músculo en una serie de experimentos, para lo cual empleamos estímulos de frecuencias bajas, único medio de afectar el mecanismo contráctil. En estos casos tampoco obtuvimos con digital, acción inotrópica positiva, lo cual parece indicar que la fatiga de contracción es un estado de depresión funcional diverso de la insuficiencia cardíaca y de las alteraciones que resultan en los tejidos aislados privados de irrigación.

La acción desfatigante de la digital, que observamos sobre el proceso de transmisión cuando se emplearon estímulos de frecuencia alta, podría tener analogía con la acción vagal sobre el corazón, por tratarse de que ambas acciones, transmisión neuromuscular y transmisión humoral en el vago, son mediados por la misma substancia, la acetilcolina. De esta manera, tendríamos una nueva hipótesis, hipótesis sináptica, acerca del mecanismo de acción de la digital sobre el vago.

#### REFERENCIAS

- Bawer, W., H. H. Dale, L. T. Poulsson y A. W. Richards. The control of circulation through the liver. *J. Physiol.* 74:343, 1932.
- Brown, G. L., H. H. Dale y W. Feldberg. Reactions of the normal mammalian muscle to acetylcholine and to eserine. *J. Physiol.* 87:394, 1936.
- Cannon, W. B. y A. Rosenblueth. Some conditions affecting the late stages of neuromuscular transmission. *Amer. J. Physiol.* 130:219, 1940.
- Cattell, McKeen. The influence of ouabain on the contraction of striated muscle. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 62:459, 1938.
- Cattell, McKeen y H. Gold. The influence of digitalis glucosides on the force of contraction of mammalian cardiac muscle. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 62:116, 1938.
- Cohn, A. E. y J. M. Steele. Studies on the effect of the action of digitalis on the output of blood from the heart. I. The effect on the output of the dog's heart in heart-lung preparation. *J. Clin. Investigation*, 11:871, 1932.

- Cohn, A. E. y H. J. Stewart.** Relation between cardiac size and cardiac output per minute following administration of digitalis in normal dogs. *J. Clin. Investigation*, 6:53, 1928.
- Cohn, A. E. y H. J. Stewart.** Relation between cardiac size and cardiac output per minute following administration of digitalis in dogs which heart is enlarged. *J. Clin. Investigation*, 6:79, 1928.
- Cushny, A. R.** On the action of substances of the digitalis series on the circulation in mammals. *J. Exper. Med.*, 2:233, 1897.
- Cushny, A. R., H. F. Marris y M. D. Silberberg.** The action of digitalis in therapeutics. *Heart*, 4:33, 1912.
- del Pozo, E. C.** Transmission fatigue and contraction fatigue. *Amer. J. Physiol.* 135:763, 1942.
- Dock, W. y M. L. Tainter.** Circulatory changes after full therapeutic doses of digitalis, with critical discussion of views on cardiac output. *J. Clin. Investigation*, 8:467, 1930.
- Gold, H., N. T. Kwit, H. Otto y T. Fox.** On the vagal and extravagal factors in cardiac slowing by digitalis in patients with auricular fibrillation. *J. Clin. Investigation*, 18:429, 1939.
- Gold, H. y McK. Cattell.** Mechanism of digitalis action in abolishing heart failure. *Arch. Int. Med.*, 65:263, 1940.
- Hatcher y Eggleston.** *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 13:433, 1919. (Citado por Cattell y Gold, *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 62:123, 1938).
- Heymans, C., J. J. Bouckaert y P. Regniers.** Sur le mécanisme réflexe de la bradycardie provoquée par les digitaliques. *Compt. Rend. Soc. de Biol.* 110:572, 1932.
- Kabat, H. y M. B. Visscher.** Influence of K-strophanosid on elasticity of the tortoise ventricle. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 40:8, 1939.
- Katz, L. N., S. Rodbard, M. Friend y W. Rottersman.** The effect of digitalis on the anesthetized dog. I. Action of the splanchnic bed. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 62:1, 1938.
- Lapicque, L. y M.** L'action de la strophantine sur le coeur et son action musculaire en général. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 89:315, 1923.
- Lewis, T., A. N. Drury, A. M. Wedd y C. C. Hiescu** Observations upon the action of certain drugs upon fibrillation of the auricles. *Heart*, 9:207, 1922.
- Polaillon y Carville.** Etude physiologique sur les effets toxiques de l'Inée, poison des Pahouins (Gabon). *Arch. Physiol. Norm. et Path.*, 4:680, 1872.
- Porter, E.** The therapeutic use of drugs of the digitalis group. *Quart. J. Med.*, 2:33, 1933.
- Rosenblueth, A., K. Lissak y A. Lanari.** An Explanation of the five stages of neuromuscular and ganglionic synaptic transmission. *Amer. J. Physiol.*, 128:31, 1939.
- Rosenblueth, A. y J. V. Luco.** The fifth stage of neuromuscular transmission. *Amer. J. Physiol.*, 126:39, 1939.

- Rosenblueth, A. y R. S. Morison.** Curarization, Fatigue and Wedensky inhibition. *Amer. J. Physiol.*, 119:236, 1937.
- Stewart, H. J. y A. E. Cohn.** Studies on effect of action of digitalis on output of blood from heart; effect on output in normal human hearts; effect on output of hearts in heart failure with congestion in human beings. *J. Clin. Investigation*, 11:917, 1932.
- Stewart, H. J., J. E. Dietrick, N. F. Crane y C. H. Wheeler.** Action of digitalis in uncompensated heart disease. *Arch. Int. Med.*, 62:569, 1938.
- Wiggers, C. J.** Physiologic meaning of common clinical signs and symptoms in cardiovascular disease. *J. A. M. A.*, 96:603, 1931.
- Weiss, S., R. B. Capps, E. B. Ferris Jr. y D. Munro.** Syncope and convulsions due to hyperactive carotid sinus reflex; diagnosis and treatment. *Arch. Int. Med.*, 58:407, 1936.

## Comentario al trabajo de ingreso del Dr. Efrén C. del Pozo \*

Por el DR. FERNANDO OCARANZA,  
Académico de número.

La Fisiología que regularmente es analítica, emprende a las veces operaciones sintéticas de gran trascendencia; una de las mismas fué haber edificado las propiedades del corazón sobre cuatro tiempos que van en sucesión: badmotropismo, cronotropismo, dromotropismo e inotropismo. La enumeración de dichas cuatro propiedades haría pensar que, realmente, se trata de una operación analítica; pero el análisis consistió en averiguar las propiedades de los tejidos integrantes del corazón: el muscular, el nodal, el nervioso y aun el conjuntivo; y en saber de qué manera influyen sobre el funcionamiento cardíaco los nervios de origen simpático y parasimpático que llegan a él, la elasticidad de las arterias mayores, la contractilidad de las menores; en una palabra, los diversos factores que actúan en la mecánica general de la circulación. Elemento periférico se llama al final y rige las resistencias que tendrá la sangre al pasar del sistema arterial hacia el venoso, con la circunstancia de que unas redes capilares ocupan lugares más o menos próximos al corazón, como serían la pulmonar, la hepática y la renal, mientras el resto debe considerarse como distante, ya que pertenece a las otras vísceras, a la cabeza y los miembros.

Se han creado los calificativos de positivo y negativo para las propiedades del corazón, sin que signifique, el primero, el despertar de la misma, sino su exaltación; como el segundo no expresa que la propiedad calificada se anule, sino se deprima.

Paralelamente con el conocimiento fisiológico de las propiedades del corazón, resultó el farmacológico y farmacodinámico de algunas drogas llamadas vagamente tonicardíacos y que merecieron más tarde, algunas cuando menos, el calificativo adecuado de modificadores de las propiedades del corazón; me refiero a los glucósidos de la digital o "cuerpos digitálicos" como les llama el doctor del Pozo, a las estrofantinas y a la quinidina.

\* Leído en la sesión del 8 de marzo de 1944.

Los "cuerpos digitálicos" y las estrofantinas determinan badmotropismo, cronotropismo y dromotropismo negativos, e inotropismo positivo; la quinidina deriva las propiedades del corazón hacia el negativismo integral; pero es de advertir que las acciones negativas de la digitalina son mayormente intensas que su acción positiva, sucediendo lo contrario en el caso de las estrofantinas y, muy particularmente, en el de la ouabaína.

Esta ligera, pero a la postre muy interesante disimilitud, creó la fórmula terapéutica de ser recomendable la digital para las insuficiencias cardíacas de predominio derecho, y la ouabaína para las de predominio izquierdo; fórmula que ahora parece transformarse en recomendar la primera para las insuficiencias que derivan de las cardiopatías juveniles, regularmente primitivas, y las segundas para las cardiopatías de los viejos, que por lo regular proceden de los procesos arteriales de arterio-esclerosis cuya difusión puede tener dirección centrífuga o centrípeta.

El doctor del Pozo concentra su atención sobre dos propiedades del corazón: el cronotropismo y el inotropismo —por cierto las más interesantes—, modificables bajo la influencia de los "cuerpos digitálicos". En sentido clínico, haber planteado y definido el caso de las propiedades del corazón en la forma que se ha hecho, tiene gran trascendencia, por más que la esencia de la modificación digitálica del cronotropismo no haya sido un punto resuelto. Esto, corresponde a los fisiólogos y a los farmacólogos, quienes edifican teorías extracardiácas e intracardiácas para explicarlo; pero sin tomar hasta hoy una firme o exclusiva decisión.

Lo explica el doctor del Pozo en la exploración bibliográfica que contiene su trabajo y, según creo entender, su labor experimental tiene por objeto prestar su colaboración para resolver el problema esencial del cronotropismo y creo que también se dirigirá su empeño hacia la del inotropismo, modificables ambos por los "cuerpos digitálicos".

El objetivo ahora se orienta sobre los músculos estriados del esqueleto, pensando quizá que los músculos del corazón, asimismo, son músculos estriados no sometidos a la influencia de la voluntad; pero, aparte de tal diferencia funcional, se deberán tener en cuenta las de la estructura y la constitución química: las fibras musculares cardíacas son más largas y algo más delgadas que

las estriadas del esqueleto; su estría Z más gruesa, de tal manera que sería mejor llamarle disco; su composición química tiene algunas diferencias cualitativas y cuantitativas. Estas disimilitudes funcionales, estructurales y químicas, podrían al fin determinar comportamientos distintos.

De todos modos, las investigaciones del doctor del Pozo están en marcha y si algunos de los hechos observados son discordantes bajo diversas circunstancias, particularmente por el origen de la fatiga, y otros resultan contradictorios con los de McKeen Cattell, es de esperarse que multiplicando y variando los experimentos, el doctor del Pozo ayude eficazmente a resolver lo esencial de las propiedades fundamentales del corazón bajo la influencia de los "cuerpos digitálicos".