

NUEVO ACADEMICO



Dr. Rafael Méndez
Académico de número en la Sección
de Farmacología

Datos Biográficos del

D R . R A F A E L M E N D E Z

Nació en Lorca, España, el 12 de agosto de 1906. Hizo sus estudios preparatorios y profesionales en la Universidad de Madrid, donde obtuvo su título de doctor en medicina el año de 1928. Hizo estudios de perfeccionamiento en Farmacología en las Universidades de Edimburgo, Berlín, y en la Pharmaceutical Society of Great Britain de Londres.

Ha sido sucesivamente alumno interno de Farmacología, y Profesor Auxiliar de la misma cátedra en la Universidad de Madrid; Catedrático de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de Sevilla; Investigador Asociado de Farmacología e Instructor de Farmacología en la Universidad de Harvard. Profesor asistente y después asociado y Jefe de Departamento en la Universidad de Loyola, Chicago. Actualmente, Profesor de Farmacología en la Escuela de Graduados de la Universidad de México. Es Jefe de la Sección de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología.

Ha publicado veintisiete artículos acerca de trabajos de investigación farmacológica, hechos por él mismo o en colaboración.

LA INSUFICIENCIA CARDIACA EXPERIMENTAL Y SU APLICACION AL ENSAYO DE SUBSTANCIAS DE ACCION DIGITALICA*

por el Dr. RAFAEL MENDEZ,
académico de número

El autor de este trabajo ha compartido con otros farmacólogos la idea de encontrar un método para el ensayo de sustancias de acción digitalica que tenga como base la observación de un efecto terapéutico y no la medida del efecto tóxico en que en general están basados los métodos conocidos de valoración de preparados digitalicos y glicósidos cardíacos.

Para el ensayo de los digitalicos se han propuesto las técnicas más variadas y los animales de experimentación más diversos. Aquéllas y éstos comprenden desde el desarrollo de las raíces del *lupinus albus* y la muerte de los paramecios hasta la acción sobre la onda T del electrocardiograma en el hombre, pasando por la acción sobre el ventrículo del caracol o el corazón del embrión de pollo y la acción tóxica sobre las más variadas especies animales, rana, rata, cuyo, paloma, conejo, perro y gato.

Al revisar los métodos que se han propuesto para la valoración biológica de los glicósidos cardíacos y de los preparados farmacéuticos digitalicos llama la atención no sólo la variedad de los métodos

* Trabajo de ingreso como académico de número, Sección de Farmacología.
Leído el 9 de agosto de 1950.

sino la variedad de técnicas dentro del mismo método. Así por ejemplo en el método llamado de la rana se ha considerado como límite de tiempo para analizar los resultados desde media hora que propuso Gottlieb hasta el llamado método "timeless" o sin límite de tiempo propuesto por Straub⁽¹⁾, en el que los resultados se analizan al día siguiente de la inyección. El mismo método de los gatos, catalogado hoy como oficial en la mayor parte de las farmacopeas del mundo tiene variantes de muy importante consideración que han de conducir necesariamente a resultados equívocos. Hatcher y Brody⁽¹⁾ propusieron este método inyectando primero el preparado a valorar para continuar en el mismo animal con la administración de ouabaina. Pronto se analizaron los inconvenientes de este método combinado y se adoptó por la generalidad de las farmacopeas y de los investigadores la modificación de Storm van Leeuwen⁽¹⁾ al ser ésta recomendada por el Comité de Higiene de la antigua Sociedad de las Naciones. La unificación parecía lograda hasta que el Comité encargado de redactar la última edición de la farmacopea de los Estados Unidos dicta otra modificación que en el caso de determinados preparados ha de conducir a valores distintos a los obtenidos con el método de Storm van Leeuwen. Por ejemplo, de acuerdo con el método de Storm van Leeuwen el paro cardíaco ha de ocurrir entre los 30 y 55 minutos mientras que según las instrucciones del método de la farmacopea de los Estados Unidos el paro cardíaco tiene que producirse entre los 65 y 95 minutos. No hace falta estar muy familiarizado con los métodos de valoración biológica para comprender que el ensayo de preparados digitálicos de acción muy rápida o de acción muy lenta ha de arrojar cifras diferentes según se emplee uno u otro método. Esto aparte de otras diferencias como que el método Storm van Leeuwen requiere el empleo de respiración artificial, requisito no señalado por el método de la farmacopea de los Estados Unidos y que puede conducir también a la obtención de cifras distintas para determinados preparados puesto que el paro cardíaco puede ser la resultante de paro respiratorio al actuar un determinado preparado activamente sobre el centro respiratorio.

Los métodos mencionados en las líneas que preceden tienen todos como base la producción de fenómenos tóxicos cardíacos. Aun el método del gato con su tan conocida y universalmente aceptada uni-

dad hace derivar la potencia de un preparado digitalico de la cantidad necesaria para matar gatos por acción cardíaca.

Entre los farmacólogos de todos los países dedicados al estudio de drogas de tipo digitalico se ha oído con frecuencia la lamentación de tener que basar conclusiones de aplicación terapéutica en datos estadísticos de naturaleza tóxica. Alday Redonnet⁽²⁾, farmacólogo español que ha dedicado la mayor parte de su labor al estudio de la valoración de los digitalicos, se expresa en su libro sobre digital (pág. 197) de la siguiente manera: "Si se dispusiese de animales con insuficiencia cardíaca experimental, en ellos se podría probar la acción curativa de la digital, resultados que seguramente serían aplicables al tratamiento de análogo padecimiento en la especie humana, pero lamentablemente hasta ahora no se ha conseguido reproducir las alteraciones que se observan en la clínica".

El deseo que Alday expresa en su libro de 1942 y que como antes señalo ha sido expresado por multitud de farmacólogos, quedó en parte resuelto o por lo menos planteado por su resolución ulterior en un trabajo que Kraye publicó en los *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie* en 1931⁽³⁾. Kraye demostró entonces que el corazón del preparado cardiopulmonar de Starling era susceptible de desarrollar un tipo de insuficiencia cardíaca similar en sus características físicas a la insuficiencia cardíaca congestiva humana y que responde a la acción de los glicósidos cardíacos con la reversión de dicha insuficiencia. El trabajo de Kraye ha sido continuado por algunos de sus colaboradores entre los que se encuentra el autor de este trabajo. Y es mi propósito discutir en este momento, aunque sea de la manera más general y somera posible la aplicación de este tipo de insuficiencia cardíaca experimental al estudio y valoración biológica de los medicamentos de acción digitalica. Los datos que se obtienen por este método no están basados en acción tóxica de ninguna naturaleza. Son el resultado de una acción terapéutica noble y parecida a la que se obtiene en la especie humana en ciertos enfermos con insuficiencia cardíaca de tipo congestivo. Después analizaremos el valor del método con cierto detalle.

Repasemos ahora brevemente los métodos de que puede disponer el farmacólogo para producir insuficiencia cardíaca experimental más o menos aprovechable para el estudio de drogas de acción digitalica.

Corazón Aislado de Rana

En el año 1913, uno de los grandes fundadores de la farmacología moderna, el farmacólogo inglés Alphred Joseph Clark⁽⁶⁾, propuso una nueva técnica de perfusión del corazón aislado de la rana en la que el líquido de perfusión entraba por la vena cava posterior y salía por una de las ramas de la arteria aorta. Todos los demás vasos estaban ligados de manera que se efectuaba una circulación en circuito cerrado con oxigenación propia al caer las gotas lanzadas por la contracción cardíaca, de la cánula arterial al reservorio venoso. Demostró Clark con este preparado que en los corazones aislados de rana el reemplazamiento repetido del líquido de Ringer por Ringer fresco provocaba una insuficiencia ventricular que se traducía en disminución de la energía de la contracción con disminución del débito cardíaco. Dicha insuficiencia provocada por lavados repetidos y debida al arrastre de una substancia de origen lipoideo necesaria para el mantenimiento de la energía de la contracción, responde al tratamiento por substancias de acción digitalica.

La sencillez de la preparación de Clark y los experimentos que pueden obtenerse de la misma manera utilizando la técnica de Straub, pueden hacer pensar en convertir la insuficiencia lograda en un método de ensayo de substancias de características digitalicas en el que el índice de acción no fuese un efecto tóxico sino el efecto terapéutico de corrección de la insuficiencia. Desgraciadamente el efecto que se logra con los digitalicos no es específico de estas substancias. El mismo Clark observó que algunas substancias, entre ellas determinados aminoácidos, el glicógeno, y ciertos jabones de ácidos grasos aromáticos mejoran grandemente el estado de hipodinamia provocado por la insuficiencia.

El autor⁽⁵⁾ de este trabajo ha tenido ocasión de demostrar que diversas substancias de molécula sencilla, entre ellas, ciertas lactonas no saturadas, peróxidos y ciertos reactivos de las enzimas sulfhidrúlicas son también capaces de actuar sobre el corazón de rana hipodinámico de manera similar a como actúan los digitalicos. En conclusión, esta prueba, al igual que la del paro sistólico del corazón aislado de la rana, aunque puede servir como índice sencillo de posible acción digitalica, hay que rechazarla como prueba de ensayo a fondo por inespecífica.

Insuficiencia Cardíaca en el Animal Intacto

Todos los experimentadores que hayan registrado por métodos de inscripción gráfica el efecto de un digitálico sobre el corazón de un animal anestesiado con el tórax abierto, habrán observado que durante el primer período de la acción se produce un aumento en la energía de la contracción bien acusado en los métodos de registro. Este engañoso efecto, que se ha llamado desde muy antiguo fase terapéutica, no corresponde realmente a la acción del digitálico sobre el corazón normal, sino a la acción sobre un animal en estado de ligera insuficiencia circulatoria provocada por la anestesia profunda, la hiperventilación producida por la respiración artificial y el traumatismo ocasionado por la apertura amplia del tórax, la fijación del pericardio y la colocación de los instrumentos de registro sobre la superficie cardíaca.

Multitud de substancias pueden provocar insuficiencia cardíaca en este tipo de preparación y dicha insuficiencia puede con frecuencia ser mejorada por la administración de un preparado digitálico. La dificultad esencial en el animal intacto con el tórax abierto estriba en limitar la insuficiencia al músculo cardíaco. La superficie orgánica expuesta por la apertura amplia del tórax en la línea media sumada a la acción de cualquier substancia que provoque insuficiencia miocárdica tiende a provocar un estado de shock que no es favorecido en lo más mínimo por la administración de un digitálico y aunque en algunos experimentos pueden lograrse buenos resultados cualitativos, la prueba no tiene nitidez ni puede nunca asegurarse la obtención de un resultado positivo debido a los factores extracardíacos que pueden provocar insuficiencia circulatoria.

Insuficiencia Cardíaca en el Preparado Cardiopulmonar

La revisión de los métodos de que dispone la farmacología experimental para producir insuficiencia cardíaca aprovechable para el ensayo de substancias de acción digitálica no deja otra opción que adoptar la insuficiencia que puede provocarse con toda facilidad en el preparado cardiopulmonar de Starling.

Como en páginas anteriores he mencionado, el trabajo fundamental sobre respuesta de la insuficiencia cardíaca experimental a los di-

gitalicos se debe a Kraye quien en 1931⁽³⁾ dió a conocer las bases de un método de estudio que ha servido a algunos investigadores para el análisis de la acción cardíaca de sustancias de acción digitalica.

El preparado cardiopulmonar de Starling tiene sobre otros métodos de estudio de insuficiencia cardíaca experimental, las siguientes ventajas: No existe circulación periférica alguna ni reflejos de ninguna especie que puedan interferir con la función del corazón como bomba. El ventrículo izquierdo se contrae contra una resistencia arterial artificial que puede ser variada a voluntad. Las medidas del débito del ventrículo izquierdo pueden ser realizadas por un método directo y en todo momento. El aflujo de sangre al corazón puede ser también variado a voluntad, es decir, que mediante la elevación del reservorio venoso se puede aumentar o disminuir la cantidad de sangre que penetra en las cavidades derechas de la vena cava superior, aumentando o disminuyendo como consecuencia el débito ventricular.

Otra ventaja extraordinaria del preparado cardiopulmonar insuficiente nos la da el hecho de que todas aquellas sustancias mencionadas en páginas anteriores, capaces de mejorar el corazón de rana insuficiente o de provocar paro sistólico en el corazón de la rana, no revierten la insuficiencia del corazón el preparado cardiopulmonar. De este hecho ha derivado el autor su concepto de acción digitalica estableciendo como condición para que una sustancia pueda considerarse como poseedora de acción digitalica, que sea capaz de revertir la insuficiencia cardíaca provocada en el preparado cardiopulmonar por uno de los métodos que señalamos a continuación⁽⁶⁾.

Maneras de Producir la Insuficiencia Cardíaca Experimental

El preparado cardiopulmonar del perro alimentado con sangre defibrinada tiene una vida limitada. A las dos o tres horas de funcionamiento se observa una elevación de la presión auricular coincidente con una disminución del débito ventricular. Estas variaciones de presión venosa y de débito ventricular son máximas en un período variable entre cuatro y siete horas. Es decir, el corazón se hace insuficiente con el tiempo y uno de los métodos de provocar insuficiencia cardíaca consiste sencillamente en dejar correr el experimento hasta que aquella se produzca. A la insuficiencia obtenida por este procedimiento se le denomina insuficiencia espontánea.

Otro método consiste en la administración de sustancias que deprimiendo la fibra muscular cardíaca dan lugar a la insuficiencia. Krayer y sus colaboradores han ensayado diversas sustancias, principalmente, deprimentes del sistema nervioso central. Los primeros experimentos de insuficiencia fueron hechos administrando Somnífero y después de ensayar varios deprimentes se ha encontrado como más conveniente el pentobarbital o Nembutal administrado en dosis que, de acuerdo con la sensibilidad de cada corazón, varían entre 50 y 200 miligramos administrados muy lentamente en el tubo que aboca al reservorio venoso.

Una importante ventaja de la insuficiencia espontánea sobre la provocada por Nembutal es que la primera muestra menos tendencia a la producción de edema pulmonar lo cual puede entorpecer el retorno de la presión auricular derecha a su nivel primitivo después de la administración de un preparado digilático activo.

Las Pruebas de Competencia o de Suficiencia

Las llamadas pruebas de competencia o de suficiencia consisten en el estudio de la respuesta del corazón normal e insuficiente a los aumentos de sangre ofrecida al mismo por elevaciones de la presión hidrostática del reservorio venoso. La figura 1 nos proporciona un ejemplo de estas pruebas de suficiencia. La parte A de la gráfica muestra la reacción del corazón normal a los aumentos de sangre que por gravedad (diferencia de nivel entre el reservorio venoso y la entrada de la cánula venosa en la vena cava superior) entra al corazón. El corazón normal por la llamada ley de Starling expulsa por el ventrículo izquierdo la cantidad de sangre que le es ofrecida por la aurícula derecha menos una pequeña cantidad que constituye la sangre residual. Es decir, existe una relación directamente proporcional entre cantidad de sangre ofrecida y el débito cardíaco. En la figura 1 puede verse que un aumento de 50 milímetros en la presión hidrostática del reservorio produce un aumento del débito del ventrículo izquierdo de 600 c.c. a 730 c.c. Dos elevaciones más de otros 50 mm. en el reservorio provocan aumentos de débito hasta 910 y 1,200 c.c. respectivamente. Estos aumentos de débito del ventrículo izquierdo que ascienden al doble del inicial producen cambios mínimos de presión venosa, es decir, la sangre residual aumenta en cantidad poco apreciable. La

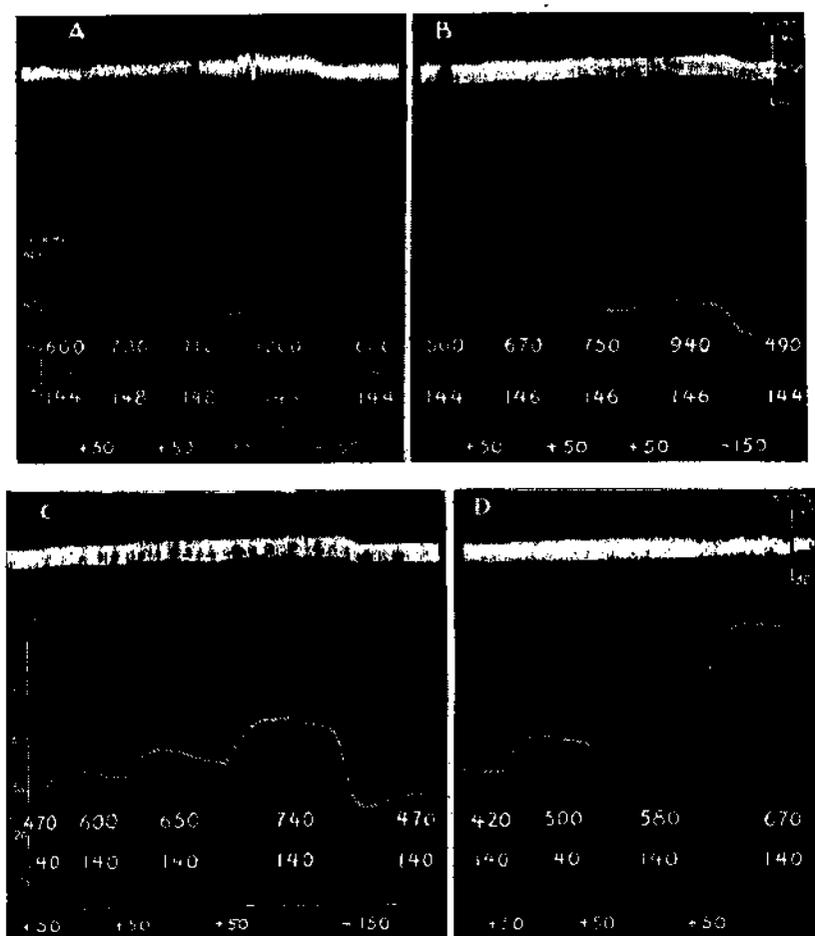


Figura 1.—Insuficiencia cardíaca experimental en preparado cardiopulmonar. El trazado de arriba señala presión arterial en la raíz del tronco braquiocefálico. El de abajo indica la presión venosa en la aurícula derecha. Las escalas de la derecha corresponden a mm. de Hg. y las de la izquierda a mm. de H₂O. La primera hilera de números indica el débito ventricular izquierdo en c.c. por minuto. La segunda hilera de números señala la frecuencia cardíaca por minuto. La tercera hilera (precedida de los signos más o menos) indica las elevaciones o descensos del reservorio venoso en milímetros. Entre A y B se inyectaron 60 mg. de nembutal; entre B y C, 40 mg. y entre C y D 20 mg.

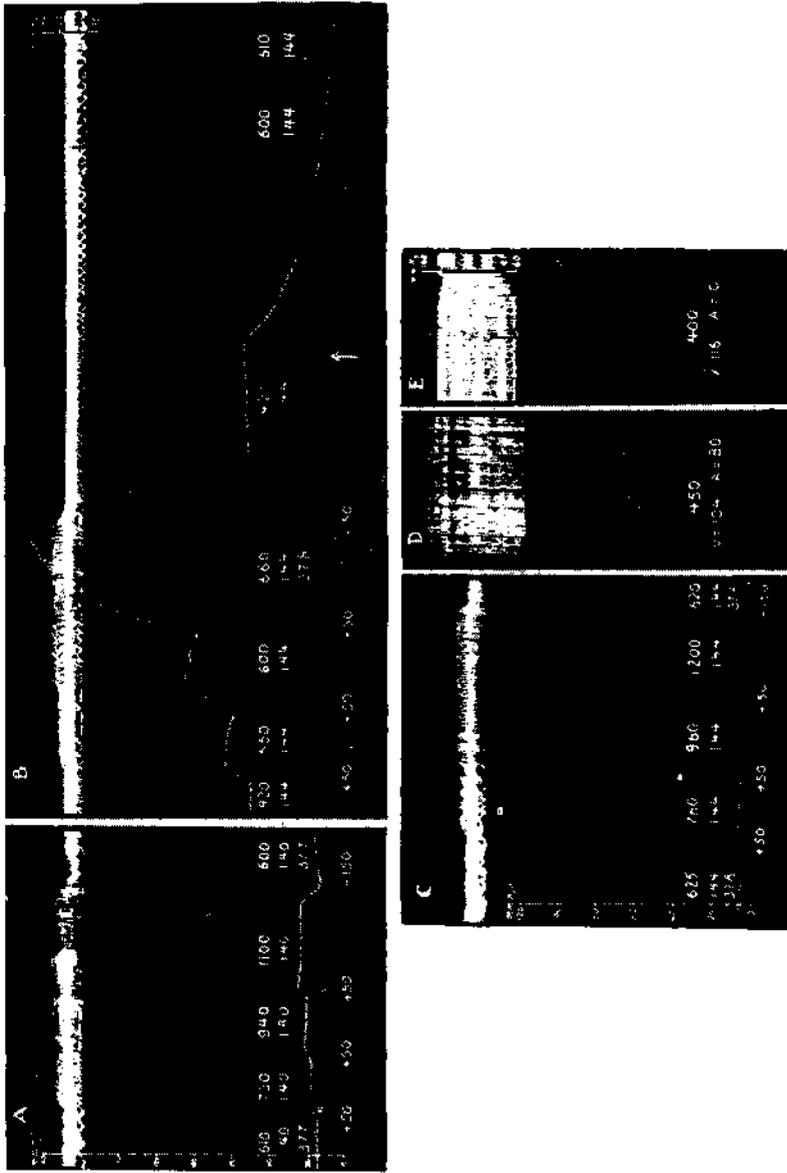


Figura 2.—Trazados, escalas y números como en la figura anterior con la diferencia de que la tercera hilera de números indica la temperatura de la sangre a su entrada en la vena cava superior. Entre A. y B. se provocó insuficiencia cardiaca con nembutal. Donde indica la flecha se inyectó un miligramo de tevetoidina. V=ventrículo; A=aurícula

parte B de la misma figura está tomada después de la administración lenta de 60 mg. de Nembutal y expresa los aumentos de débito y de presión venosa producidos por los mismos cambios en la presión hidrostática del reservorio que en la parte A. Las cifras de débito y presión venosa revelan que el Nembutal inyectado ha producido una ligera insuficiencia. Las partes C y D de la gráfica fueron obtenidas después de la administración de 40 y 20 miligramos de Nembutal respectivamente. Hagamos notar como cifras globales reveladoras del estado de insuficiencia producido que en la parte A de la gráfica (corazón "normal") una elevación de 150 mm. en la presión hidrostática del reservorio produjo un aumento de débito de 600 c.c. y un aumento de presión venosa de sólo 7 mm. de agua, mientras que en la parte D el aumento fué de 250 c.c. para el débito (sólo de 70 c.c. si se toma la cifra original del corazón "normal") y la elevación de presión venosa fué de 108 mm. de H₂O.

La insuficiencia obtenida en el experimento de la figura 1 no es ni con mucho la más intensa que puede obtenerse. Se trata en este caso de una insuficiencia que puede calificarse de moderada. Pero es justamente con estas insuficiencias de tipo medio con las que pueden obtenerse los mejores trazados y el tipo más perfecto de reversión porque no se ha causado aún edema pulmonar, que de producirse, entorpece la vuelta de la presión venosa auricular derecha a los límites previos a la insuficiencia. Téngase presente que en el caso de insuficiencia muy intensa provocada por barbiturato puede darse lugar (recuérdese además que la sangre está desfibrinada) a un edema pulmonar intenso y prácticamente irreversible.

Respuesta del Corazón Insuficiente a las Substancias de Acción Digitálica

Los dos métodos que acabamos de señalar conducen a un tipo de insuficiencia similar en sus características mecánicas a la insuficiencia cardíaca congestiva. La respuesta a las sustancias de acción digitálica se traduce por una disminución de la presión venosa (aurícula derecha e izquierda) concomitante con un aumento del débito cardíaco. La presión pulmonar, tomada en una de las ramas de la arteria pulmonar, y elevada por la insuficiencia, es también disminuída por la acción digitálica. Si la dosis de la substancia ensayada ha sido lo su-

ficientemente activa se produce una reversión completa de la insuficiencia con el retorno de las presiones auriculares, del débito y de la presión pulmonar a las cifras previas a la insuficiencia.

Los datos señalados permiten indicar si una substancia es capaz de revertir la insuficiencia cardíaca experimental. Claro es que en el mismo experimento pueden obtenerse datos complementarios que aseguren el carácter digitálico de la substancia en estudio. Por ejemplo, el período terapéutico de reversión de la insuficiencia va generalmente seguido de la producción de efectos tóxicos: bloqueo seno-auricular y aurículo ventricular, disociación aurículo-ventricular y ritmo ectópico ventricular con paro auricular, taquicardia ventricular y finalmente fibrilación ventricular. Todos estos trastornos de ritmo pueden ser mejor estudiados añadiendo a los registros mecánicos la obtención de un electrocardiograma directo con cualquier aparato de registro eléctrico. En nuestros experimentos hemos utilizado el electroencefalógrafo de Grass, modelo III.

El preparado cardiopulmonar permite además el estudio de una substancia de acción digitálica sobre el trabajo del corazón. Basta añadir a los registros señalados anteriormente, la medida del flujo coronario para obtener así el débito ventricular completo, (débito sistémico más flujo coronario).

La figura 2 muestra un experimento de la acción de un glicósido cardíaco sobre la insuficiencia experimental en preparado cardiopulmonar. La parte A de la gráfica muestra la reacción del corazón "normal" a la sobrecarga por elevación del reservorio venoso. El débito ventricular aumenta de 610 c.c. a 1,100 por una elevación de 150 mm. En la parte B de la gráfica, en la que el corazón está insuficiente el débito es sólo de 420 c.c. y las mismas elevaciones del reservorio que en la parte A, hacen aumentar el débito sólo a 660 c.c. Donde indica la flecha se inyectó, en el tubo que aboca al reservorio, una dosis de 1.0 mg. de un glicósido obtenido de una *thevetia* mexicana. En menos de cinco minutos, el débito aumentó hasta alcanzar la cifra de 600 c.c., la cual es aproximadamente igual a la del corazón "normal" en las mismas condiciones de aflujo venoso. Unos minutos después de obtenida la cifra anterior, el débito ventricular era de 625 (parte C de la gráfica), es decir, algo superior al del corazón normal. Este dato junto con un pequeño descenso en la presión venosa que la hace

inferior a la del corazón normal demuestra que al comenzar los registros había ya ligerísimo grado de insuficiencia producido por las manipulaciones propias de la operación. Las pruebas de competencia realizadas después de la reversión de la insuficiencia por el glicósido inyectado (parte C) revelan que el corazón ha sido puesto en condiciones de reaccionar a la sobrecarga como el corazón "normal". Los valores hallados, un poco superiores a los del corazón "normal" demuestran, como antes decíamos, que éste estaba al comenzar, en un grado de insuficiencia muy ligero. Las partes D y E de la gráfica muestran irregularidades cardíacas e insuficiencia ventricular como efecto tóxico del glicósido. En la parte D se produjo disociación aurículo ventricular con disminución del automatismo de la aurícula y del ventrículo, siendo mayor la de aquélla que la de éste. En la parte E, el ritmo idioventricular va acompañado de inactividad auricular. Este fenómeno de la cesación completa de la actividad auricular se observa casi invariablemente como signo de intoxicación digitalica avanzada en el preparado cardiopulmonar. Estas irregularidades producidas con una pequeña dosis tóxica no fueron seguidas de fibrilación ventricular.

Las respuestas de la insuficiencia cardíaca experimental a una determinada dosis de un glicósido cardíaco son bastante constantes. Esto ha sido motivo de estudio por Farah y Maresh⁽⁷⁾. Estos autores han determinado la dosis mínima eficaz, la dosis mínima capaz de producir irregularidades y la mínima mortal por fibrilación ventricular. Sus cifras revelan que las variaciones de un experimento a otro tienen una desviación estadística normal para este tipo de experimentos. Nuestros valores con los glicósidos estudiados últimamente en el Instituto de Cardiología muestran también desviaciones normales.

La Insuficiencia Cardíaca Experimental en el Estudio de los Preparados Digitalícos y su Comparación con los Métodos Oficiales de Ensayo

Una vez establecido el hecho de que la insuficiencia cardíaca experimental del preparado cardiopulmonar provocada por cualquiera de los dos métodos señalados responde a los preparados digitalícos con reversión de la insuficiencia y dicho también que existe una relación entre dosis y efecto sólo nos resta señalar las ventajas e inconvenientes

del método comparándolas con las de los métodos oficiales de valoración y ensayo.

Salta bien a la vista que la ventaja principal del preparado cardiopulmonar en insuficiencia la proporciona el hecho de que se trata de un método que señala actividad terapéutica y no acción tóxica como el método del gato o el de la rana. Este argumento alcanza toda su validez en los dos casos siguientes: primero, cuando se realiza el ensayo de una nueva substancia de acción digitálica; segundo, cuando se ensaya una substancia definida pero que por preparación química defectuosa no tiene el grado de pureza que debiera. Dos ejemplos de los laboratorios del Instituto Nacional de Cardiología nos aclararán estos conceptos. El primero se refiere al análisis de una muestra de digitoxina adquirida por un laboratorio comercial. La sección de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología (antes de dirigirla el autor de este trabajo) había efectuado su análisis, encontrando que el número de unidades gato era igual o superior al de las digitoxinas puras del comercio. En cambio su actividad clínica era muy inferior a la de aquellos. La digitoxina en cuestión era impura, conteniendo gran cantidad de saponinas y otras substancias tóxicas para el gato, pero desprovistas de acción terapéutica. Un análisis químico ulterior, combinado con experimentos en preparado cardiopulmonar permitió demostrar que la substancia en cuestión contenía sólo un cuarenta por ciento de digitoxina. Aislada la digitoxina que contenía, se demostró que el número de unidades gato seguía siendo aproximadamente el mismo pero la actividad en preparado cardiopulmonar y en la clínica era más del doble que la de la substancia original. Afortunadamente en este caso las impurezas no eran altamente tóxicas. Si hubiera sido así, su administración a enfermos cardíacos hubiera ido seguida de consecuencias desastrosas.

Del segundo caso también ha sido protagonista el Departamento de Fisiología y Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología. El químico Dr. Ernesto Sodi Pallares y el autor, trabajando en estrecha colaboración, han aislado un nuevo glicósido cardíaco para el que han elegido el nombre de tevetoidina⁽⁸⁾. Este glicósido ha sido aislado de una especie de *Thevetia* abundante en algunos Estados de la República. Las pruebas preliminares de las primeras fracciones obtenidas se realizaron en corazones de rana, pero conforme las fracciones sucesivas iban adquiriendo pureza se efectuaba su ensayo en prepara-

do cardiopulmonar con corazón insuficiente. Esta es la única prueba que en condiciones de investigación semejantes puede dar una idea segura del índice de actividad terapéutica de las sustancias químicas que se van obteniendo. Los métodos del gato y de la rana pueden tener en este caso la enorme desventaja de señalar al químico una ruta equivocada haciéndole elegir la fracción más tóxica y no la más activa con el riesgo de hacer fracasar la investigación en su totalidad.

Se puede objetar con cierta razón que los experimentos en preparado cardiopulmonar son de técnica difícil no siendo por lo tanto adaptables al trabajo de valoración rutinaria de los preparados digitálicos. Este punto tiene muchas facetas y su discusión sería larga y compleja pero en general se puede conceder que el método del gato es satisfactorio tratándose de productores farmacéuticos serios. Pero lo que no puede ponerse en duda es que el corazón insuficiente del preparado cardiopulmonar proporciona el único método farmacológico con el que puede obtenerse con seguridad un índice de la actividad terapéutica de cualquier preparado digitálico. Sobre todo la investigación química y farmacológica sería en glicósidos cardíacos no puede llevarse a cabo sin la ayuda de este precioso método de estudio.

La literatura de valoración de preparados digitálicos está llena de controversias sobre cuál de los métodos produce resultados más adaptables a la clínica. En general, los autores defienden aquél con el cual tienen más experiencia ya sea el de los gatos, las ranas o el del corazón en embrión de pollo (de Graaf). Y es que en general puede decirse que aunque con variaciones muy considerables para cada tipo de preparado o de glicósido cardíaco la actividad tóxica sobre cualquier corazón animal corre parejas con la potencia del preparado. Pero ha de tratarse necesariamente de actividad tóxica de tipo digitálico incontrovertible. Desgraciadamente los métodos oficiales de valoración no nos dicen más que la dosis tóxica en el gato y esto puede conducir a que se repita con frecuencia el ejemplo de la digitoxina que antes hemos referido.

Creemos haber presentado de una manera clara y resumida las razones que apoyan la utilización de la insuficiencia cardíaca del preparado cardiopulmonar como método de estudio insustituible en la investigación de sustancias de acción digitalica y afirmamos una vez más que constituye el único método racional y científico, cualitativo

y cuantitativo con que se puede obtener un tipo de acción similar a la que los digitálicos producen en la insuficiencia congestiva observada en la clínica. Experimentos clínicos y de laboratorio actualmente en curso nos proporcionarán datos precisos sobre la utilización de la insuficiencia cardíaca experimental como método de estimación cuantitativa y su relación exacta con los métodos clásicos de valoración.

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

- 1.—Véase: Burn, J. H., Biological Standardization, pág. 227, Oxford University Press, 1937 y Alday Redonnet, T., La Digital, Ed. Ruiz Hermanos, Madrid, 1942.
- 2.—Alday Redonnet (cita anterior).
- 3.—Kramer, O., Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol., 162, 1, 1931.
- 4.—Clark, A. J., Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Ther. and Pharm.), pág. 181, 1912.
- 5.—Méndez, R., J. Pharmacol. Exp. Ther., 81 151, 1944.
- 6.—Méndez, R., Arch. Inst. Card. Méx., 17, 83, 1947.
- 7.—Farah, A. y Maresh, G., J. Pharmacol. Exp. Ther., 92, 32, 1948.
- 8.—Méndez, R., Sodi-Pallares, E. y Nava A., Acta del Congreso Internacional de Cardiología, París, 1950, En prensa.

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. RAFAEL MENDEZ*

por el Dr. RAMON PEREZ CIRERA,
Presidente de la Sección de Farmacología

Me satisface muy de veras, que la suerte de ser el Presidente de la Sección de Farmacología de la Academia, me haya deparado la ocasión de comentar el trabajo de recepción del Dr. Rafael Méndez. Comenzábamos a estudiar medicina en Madrid cuando nós conocimos. Rafael Méndez y yo fuimos compañeros queridos durante más de diez años. Era él profesor auxiliar de la cátedra de farmacología de Madrid cuando yo ocupaba el mismo cargo en la de fisiología. Trabajábamos en laboratorios contiguos. Nos veíamos y nos ayudábamos constantemente. Después nos reunimos en el mismo laboratorio en el Instituto de Control de Medicamentos, donde él ocupaba el puesto de Jefe de la Sección de Farmacología. Casi al mismo tiempo hicimos nuestras oposiciones a cátedra de farmacología; él ocupó la de Sevilla y yo la de Valladolid y tras una breve separación nos volvimos a reunir en el Instituto de Control en Madrid. La guerra de España truncó nuestra estrecha colaboración pero para beneficio nuestro nos acogió este hermoso país. Y la fortuna ha sido lo bastante piadosa para que sea yo quien pueda dar la bienvenida a mi amigo Rafael Méndez a nuestra academia. El tiene aquí muy buenos amigos y todos conocen sus valores morales y sus envidiables virtudes pero me place ser yo quien lo proclame.

Después de oír la lectura del brillante trabajo que nos ha presentado el Dr. Méndez me atrevo a pensar que estamos de acuerdo todos los Académicos en que se trata de un trabajo experimental de la más elevada categoría. Así tenía que ser viniendo de un hombre que posee tan buen entrenamiento. Sus maestros más directos fueron Clark en Edinburgo, Trendelenburg en Berlín y Krayer en Estados Unidos durante varios años. Después fué profesor de farmacología durante cua-

* Leído en la sesión del 9 de agosto de 1950.

tro años en la Universidad de Loyola en Chicago. Ahora comparte con el Dr. Arturo Rosenblueth el trabajo ejemplar del Departamento de Fisiología y Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología.

En el trabajo de Rafael Méndez encontramos una excelente crítica muy resumida y muy clara de los métodos clásicos de ensayo de los glicósidos cardíacos. Después nos da a conocer la técnica mediante la cual Krayner y él han llevado a cabo estudios fundamentales sobre la acción cardíaca de substancias de acción digitalítica. En este tipo de insuficiencia cardíaca experimental todo es preciso y todo está gobernado por leyes físicas y fisiológicas fundamentales. La adaptación de Starling como ley fundamental que rige los diferentes grados de la insuficiencia cardíaca no puede encontrar un método más exacto de estudio y como el autor del trabajo nos dice el método presentado es hoy el único que tiene la suficiente especificidad para demostrar la acción digitalítica de una substancia susceptible de empleo terapéutico.

La discusión que el Dr. Méndez nos presenta sobre la obtención de insuficiencia cardíaca en experimentos agudos es resumida, pero no por eso deja de constituir una brillante exposición. La insuficiencia cardíaca experimental en el corazón de la rana ya sea aislado por la técnica de Clark o la de Straub parecía un gran avance en el estudio de las substancias de acción digitalítica, pero como el Dr. Méndez nos ha dicho, no es específica, y aunque sirve de índice valioso en estudio de rutina no constituye ni mucho menos una prueba decisiva para asegurar carácter digitalítico. La insuficiencia cardíaca en el animal intacto introduce demasiadas variables para constituir un método preciso.

No es necesario dedicarse al estudio de la farmacología experimental para comprender la enorme diferencia que existe entre el método experimental motivo de este trabajo y los métodos clásicos de valoración que miden actividad tóxica en animales de laboratorio. No quiero decir con esto que haya que rechazar por completo el método del gato, porque en general la actividad terapéutica corre pareja con la toxicidad, siempre naturalmente, que esta toxicidad sea de tipo digitalítico indiscutible. El inconveniente fundamental está en que el método del gato tal como se practica actualmente no mide toxicidad digitalítica de un nuevo producto, sino simplemente toxicidad. Ante este hecho, la reversión de la insuficiencia cardíaca en preparado cardiopulmonar toma un valor específico gigantesco.

Desgraciadamente el preparado cardiopulmonar tiene una vida limitada que en general no es superior a siete u ocho horas. De éstas, una o dos son necesarias para la producción de la insuficiencia y el ajuste del preparado. El corazón en preparado cardiopulmonar, carece de muchas substancias y procesos enzimáticos presentes en el organismo normal, y a eso probablemente debe su corta vida. Pero hasta que no se encuentre la manera de producir en animales, insuficiencia cardíaca crónica de tipo congestivo, reversible en todos los casos por los digitálicos, el procedimiento presentado aquí hoy por el Dr. Méndez es indiscutiblemente el único que permite un estudio científico serio, de índice de actividad terapéutica de un nuevo glicósido cardíaco.

Yo espero con ansiedad más investigación sobre este precioso método de estudio. El tema está en las mejores manos y el laboratorio de que el Dr. Méndez dispone en el Instituto de Cardiología posee los medios para ello. Sólo me queda mientras tanto, dar la bienvenida a mi antiguo amigo al seno de la Academia y desearle el mayor éxito en sus bien conducidas y ejemplares investigaciones.