

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA ACCIÓN DIGITALICA*

DR. RAFAEL MÉNDEZ

DR. CARLOS MÉNDEZ

INTRODUCCION

CONTAMOS hoy con algunos remedios que se vienen empleando desde hace siglos sin que su mecanismo de acción sea bien conocido. Algo de esto sucede con la digital. Su empleo clínico data de un siglo y tres cuartos. Sus aplicaciones están bien delimitadas. El trabajo experimental en el laboratorio y en la clínica ha sido copioso durante cien años pero el conocimiento de algunas de sus acciones fundamentales es reciente y no es completo. Su sistematización ha tenido que aguardar al desarrollo de técnicas precisas de laboratorio en el corazón de mamífero.

La propiedad fisiológica del corazón que más ha interesado a los investigadores que han estudiado la acción de la digital, es la contractilidad. El aumento de la contractilidad de la aurícula y del ventrículo, más la del último que de la primera, ha sido demostrado por las técnicas más variadas. A la acción sobre otras propiedades de los tejidos cardíacos, automatismo, excitabilidad, período refractario y velocidad de conducción, se ha prestado comparativamente poca atención. Tanto es así que, hasta hace pocos años, era motivo de comentario común entre fisiólogos y farmacólogos especializados en el problema, la confusión existente en las descripciones de los libros de texto al encuadrar y desarrollar las acciones fundamentales de la digital.

* Leído en la sesión del 3 de julio de 1957.

Tal confusión comienza a desaparecer. Esta ha sido la resultante de un estudio lógico de la situación. Nuestro planteamiento del problema respondió a la siguiente consideración: la digital actúa sobre las propiedades fisiológicas del corazón. Dichas propiedades tienen métodos modernos de medida y, si no los hay, tenemos que idearlos. Con este lema iniciamos uno de los proyectos de trabajo en que estamos interesados desde hace seis años en el Instituto Nacional de Cardiología y que todavía absorbe nuestra atención.

ANTECEDENTES

Hagamos un breve resumen de algo de lo que hemos hecho en estos últimos años. Vamos a referir sólo, y muy brevemente, lo que sirve de introducción a las investigaciones inéditas de que damos cuenta hoy. Se refieren éstas a la acción de los digitálicos sobre algunas propiedades fisiológicas de la aurícula. Porque de poco valdría nuestra descripción acerca de la acción de los glicosidos cardíacos sobre las propiedades fisiológicas de la aurícula, si no las relacionáramos con los estudios, también nuestros, acerca de la acción sobre el ventrículo y sobre el sistema de propagación aurículo-ventricular.

Comenzamos estudiando en 1951¹ la acción de varios digitálicos puros sobre la excitabilidad y la conducción intraventricular, en el corazón de mamífero. Nuestras conclusiones de entonces tuvieron, entre otros, un resultado práctico: deshacer la confusión existente acerca de la acción de la digital sobre la irritabilidad, la excitabilidad y el automatismo del tejido ventricular. Se decía que la digital producía extrasístoles por aumento de la irritabilidad del miocardio. Los puristas, los que hablaban en sentido más fisiológico, atribuían las extrasístoles a un aumento de la excitabilidad.

Veamos lo que dicen nuestros experimentos. La figura 1 demuestra que las extrasístoles digitálicas comienzan a aparecer coincidiendo con un pequeño aumento de la excitabilidad del ventrículo, pero a medida que progresa la intoxicación, cuando las extrasístoles se van haciendo más numerosas y de distintos focos, la excitabilidad del tejido ventricular decrece progresivamente hasta el final de la intoxicación digitálica. No es posible, pues, atribuir las extrasístoles a un aumento de la excitabilidad porque su medida revela que está muy considerablemente disminuída. Creemos que se trata de una exaltación del automatismo propio del tejido ventricular como propiedad intrínseca, independiente, de dicho tejido.

La confusión reinante se extendía a la acción de los digitálicos sobre el período refractario de los tejidos cardíacos. Aquí ya no era cuestión

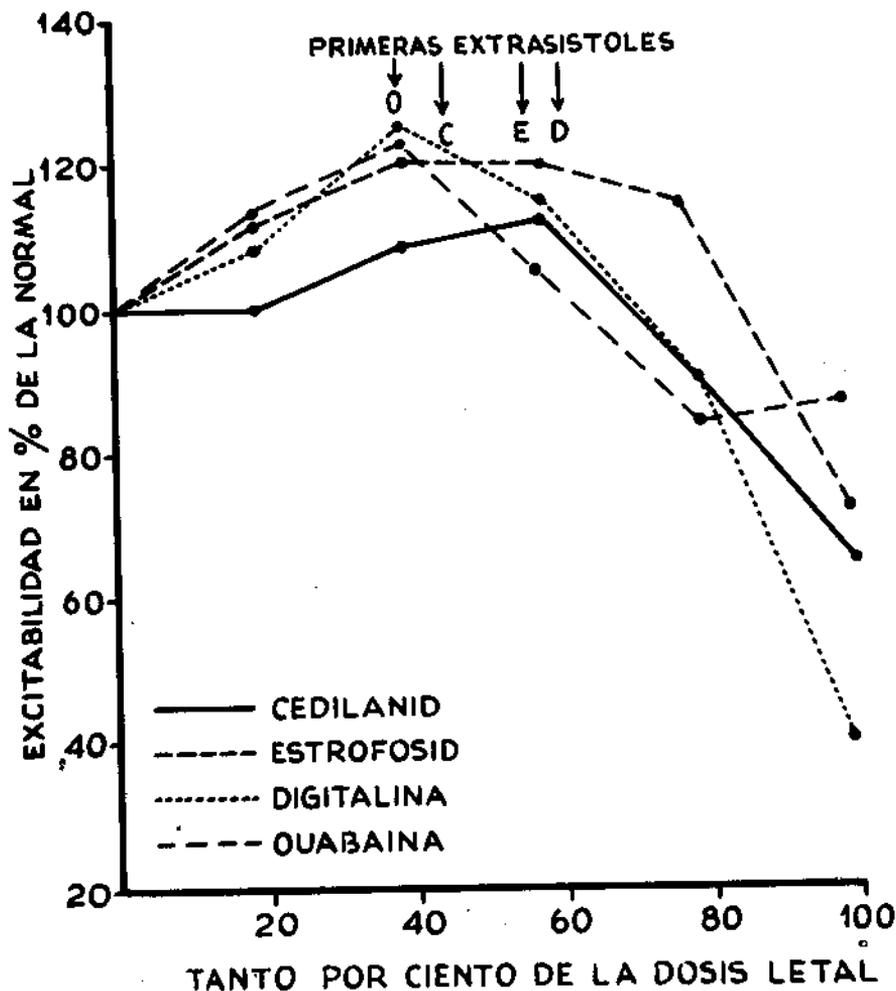


FIG. 1. Acción de los glicosídeos cardíacos sobre la excitabilidad eléctrica del ventrículo *in situ* de mamífero (perro). Excitabilidad medida como la recíproca de la intensidad umbral para estímulos de duración fija.

de error en el concepto o duda en la acción sobre una u otra propiedad; era, simplemente, que no se sabía qué influencia tenía la digital sobre el período refractario de los diferentes tejidos cardíacos. Se admitía, por consideraciones teóricas de Lewis,² que la digital disminuía el período refractario de la aurícula, porque ello constituía explicación adecuada para la conversión que la digital produce, del flutter auricular en fibrilación au-

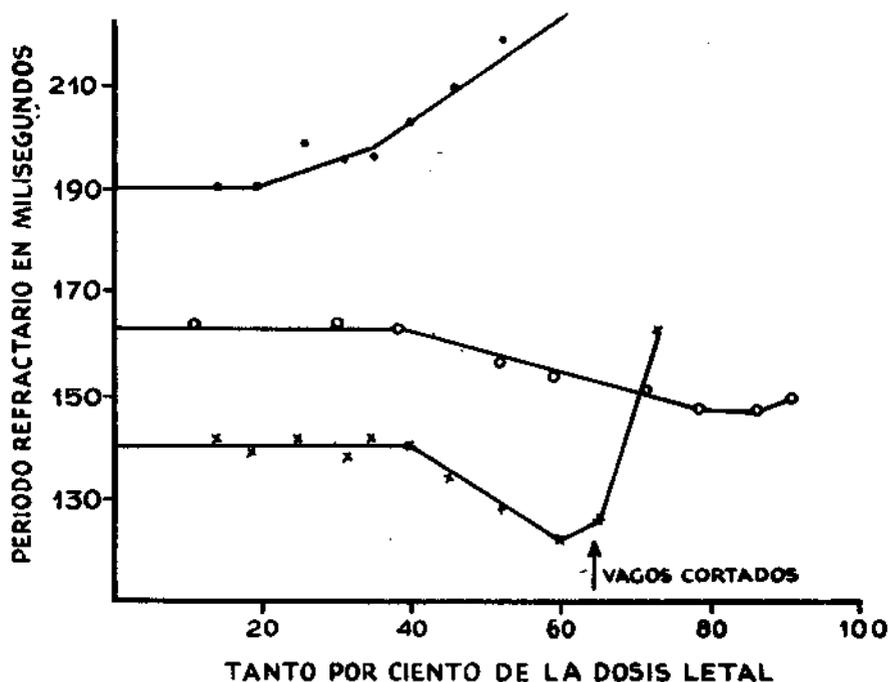


FIG. 2. Acción de la digitoxina sobre los períodos refractarios de distintos tejidos del corazón de perro anestesiado con morfina, cloralosa. Círculos llenos: período refractario funcional del sistema de propagación aurículo ventricular; círculos abiertos: período refractario funcional del ventrículo; cruces: período refractario funcional de la aurícula. Donde indica la flecha se cortaron los vagos.

ricular. Pero tal cosa no se había podido demostrar experimentalmente. En cuanto al ventrículo, la confusión rayaba en flagrante contradicción. Se admitía que la digital aumentaba el período refractario del ventrículo y se explicaba su acción por un aumento de la contractilidad. Esta especulación, que no vacilamos en calificar de absurda, figuraba hasta hace dos años en libros de textos modernos y autorizados de farmacología y de cardiología. La fuerza de contracción y la duración del período refractario son fenómenos de índole distinta que pueden variar independientemente en cualquier sentido. La contradicción se extiende al considerar las relaciones entre la acción de la digital, sobre el período refractario del ventrículo, y la duración de su sístole eléctrica, pues es bien conocido que la medida de la sístole eléctrica ventricular da una buena indicación de la duración del período refractario del ventrículo; y si esto es así, ¿cómo podía admi-

tirse que la digital aumentara la duración del período refractario del ventrículo cuando sabemos que acorta el espacio QT del electrocardiograma?

Un estudio sistemático³ con técnicas modernas y precisas, acerca de la acción de los glicósidos cardíacos sobre el período refractario funcional de distintos tejidos del corazón, nos llevó a las siguientes conclusiones. Los glicósidos cardíacos aumentan la duración del período refractario del sistema de propagación aurículo ventricular (probablemente del nodo aurículo ventricular) y acortan la duración del período refractario funcional de la aurícula y del ventrículo.

La figura 2 demuestra que los glicósidos cardíacos disminuyen el período refractario de la aurícula y del ventrículo y alargan el período refractario del sistema de propagación aurículo ventricular.

El acortamiento del período refractario de la aurícula daba confirmación experimental a la hipótesis de Lewis sobre el mecanismo de conversión del flutter auricular en fibrilación auricular por los digitálicos. La demostración de que los digitálicos disminuyen la duración del período refractario del ventrículo explicaba, entre otros fenómenos, el acortamiento del espacio QT, obtenido invariablemente en la clínica como signo de acción digitálica. Y el aumento en la duración del período refractario del nodo aurículo ventricular daba una explicación satisfactoria a la disminución de frecuencia ventricular que causan los digitálicos en los enfermos de fibrilación auricular. Recuérdese que hasta entonces se había atribuido esta acción a una disminución en la velocidad de conducción aurículo ventricular, efecto que, a no ser en grados avanzados de intoxicación digitálica, no puede traducirse en otro resultado que en aumento, por acentuado que éste sea, del intervalo PR del electrograma, es decir, en desfasamientos entre los impulsos ventriculares y los auriculares que los originan.

TRABAJO INEDITO

La descripción hecha hasta aquí nos ilustra acerca de la acción de los glicósidos cardíacos sobre ciertas propiedades fisiológicas del ventrículo, como la excitabilidad y el automatismo. Hemos omitido la acción sobre la conducción intraventricular que señalaremos después. Este apunte sinóptico nos revela, además, la acción sobre el período refractario de la aurícula, del ventrículo y del sistema de propagación aurículo ventricular. Una descripción completa de la acción de los glicósidos cardíacos sobre las propiedades fisiológicas de los diferentes tejidos del corazón requiere más trabajo experimental largo y lleno de dificultades. En él estamos. Hoy ex-

ponemos a la consideración de Uds. una de las muchas partes de este recorrido.

Someramente, con la brevedad que la ocasión aconseja, vamos a dar cuenta de nuestras investigaciones inéditas sobre las acciones de los digitálicos en el tejido auricular.

Hemos estudiado la acción de los glicósidos cardíacos sobre la excitabilidad de reposo de la aurícula, sobre la velocidad de conducción del mismo tejido y sobre la fase completa de la recuperación de la excitabilidad. Recordemos que ya hemos descrito la acción sobre el período refractario funcional del tejido auricular.

Acción de los glicósidos cardíacos sobre la excitabilidad auricular

La acción de los digitálicos sobre la excitabilidad de reposo de la aurícula de mamífero, no tiene otros antecedentes que el conocimiento de que la aurícula es, prácticamente inexcitable en los períodos finales de la intoxicación digitálica experimental y un trabajo de Farah y Loomis,⁴ hecho con otros propósitos, en el que se limitan a decir que "la digital disminuye la excitabilidad de reposo para una duración fija del estímulo y con frecuencia de estimulación elevada". Pero no se conocen las modificaciones de la excitabilidad en la fase terapéutica de la acción digitálica ni en los primeros períodos de la acción tóxica. Tampoco se sabe si la acción sobre la excitabilidad es alterada por la estimulación vagal refleja a que dan lugar los digitálicos, o por la denervación o atropinización del músculo auricular. Estos factores tienen gran importancia para la interpretación, todavía poco conocida, de la acción terapéutica de la digital en algunas afecciones auriculares y, especialmente, en aquellos casos en que hace cesar el flutter o la fibrilación auricular.

En nuestro estudio de la acción de los digitálicos sobre la excitabilidad auricular hemos aprendido lo siguiente:

Primero. Los glicósidos cardíacos disminuyen la excitabilidad basal o excitabilidad de reposo de la aurícula determinada mediante curvas de intensidad-duración. Estas curvas se desplazan en su totalidad por la acción de los digitálicos, lo que demuestra que aumenta el umbral para todas las duraciones del estímulo.

Segundo. En el curso de la acción e intoxicación digitálicas, la disminución de la excitabilidad comienza pronto: a partir de la administración del 30 por ciento de la dosis letal del glicósido, es decir, en plena fase de la acción terapéutica del mismo.

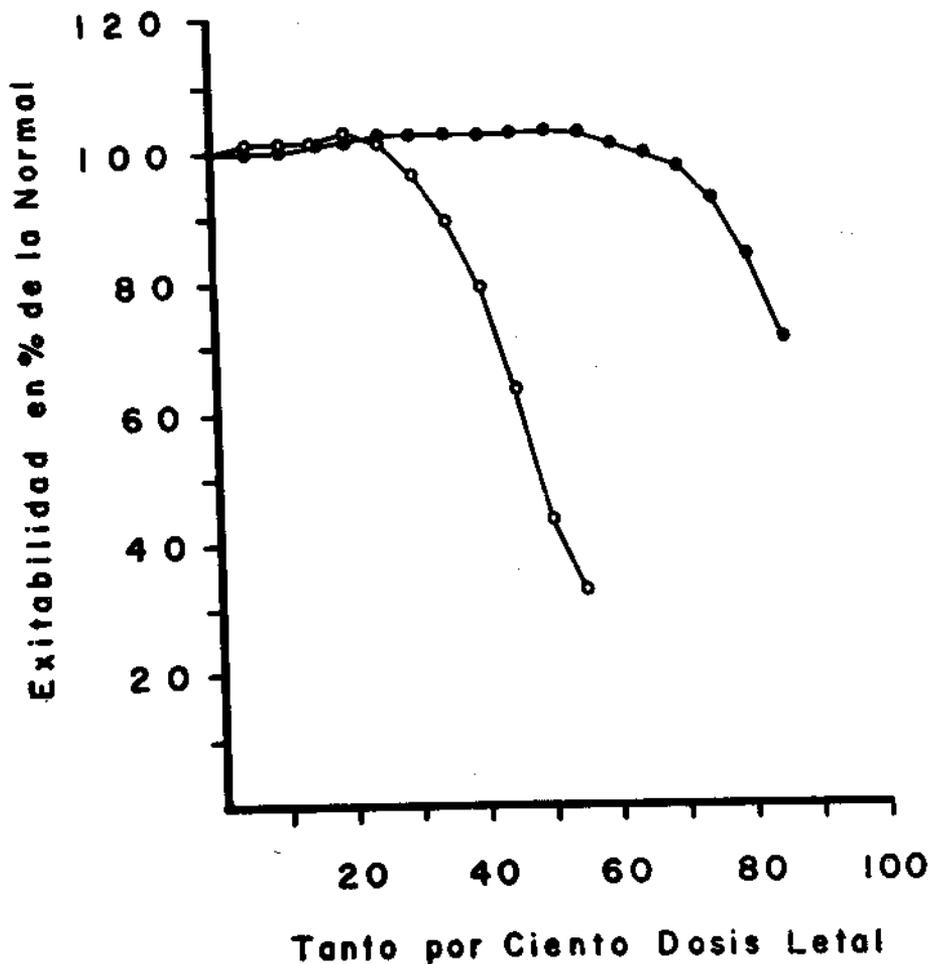


FIG. 3. Acción del estofantósido-K sobre la excitabilidad eléctrica de la aurícula y del ventrículo de mamífero. Círculos llenos: excitabilidad ventricular círculos abiertos: excitabilidad auricular.

Tercero. Los cambios de excitabilidad producidos por los glicósidos cardíacos no son afectados por la acción vagal refleja de estos compuestos, puesto que dichos cambios de excitabilidad no son alterados por la estimulación eléctrica del nervio vago a la frecuencia e intensidad necesarias para que produzcan efectos vagales cardíacos iguales o superiores a los causados por la estimulación vagal refleja a que dan lugar los digitálicos.

Comparemos ahora los efectos de los glicósidos cardíacos sobre la excitabilidad auricular y la ventricular. La figura 3 muestra que, por la acción de un glicósido cardíaco, en este caso el Estrofantósido K, la excitabilidad del ventrículo comienza a disminuir al haber administrado hacia el 60 por ciento de la dosis letal, mientras que la excitabilidad de la aurícula comienza a reducirse cuando se ha administrado apenas el 30 por ciento de la dosis letal.

Estos resultados demuestran que la aurícula es un tejido mucho más sensible que el ventrículo a la acción que los digitálicos ejercen sobre su excitabilidad. Y la implicación que hicimos para el ventrículo, es válida también para la aurícula. Las extrasístoles auriculares que se observan en los tratamientos digitálicos, no pueden ser atribuidas a un aumento de la excitabilidad de la aurícula, sino a una exaltación de su automatismo como propiedad intrínseca e independiente de dicho tejido. A trastorno del automatismo, y no de la excitabilidad de la aurícula, hay que atribuir asimismo las taquicardias paroxísticas auriculares con bloqueo aurículo ventricular que se observan, a veces, como signo de intoxicación digitálica, puesto que el bloqueo aurículo ventricular por glicósidos cardíacos se produce, en general, después de haber administrado más del 50 por ciento de la dosis letal, mientras que la disminución progresiva de la excitabilidad de la aurícula comienza a partir de la administración del 30 por ciento de la dosis letal.

Es posible que la disminución temprana y acentuada que provoca la digital en la excitabilidad de la aurícula tenga cierta influencia en aquellos casos de flutter auricular cuya cesación se atribuye a tratamiento con un glicósido de acción rápida como el Lanatosido C. Otra acción beneficiosa para la interrupción de ciertos casos de flutter auricular, pudiera ser la de mejorar la distensión de la aurícula como consecuencia del aumento de contractilidad ventricular, pero la complicación de los factores que pueden

determinar la suspensión del movimiento de circo auricular del flutter, aconseja no ir más allá del apunte de estas sugerencias.*

Acción de los glicósidos cardíacos sobre la velocidad de conducción en la aurícula

Se ha admitido, hasta ahora, que los glicósidos cardíacos no dejan sentir sus efectos directos sobre la velocidad de conducción auricular. Esta creencia tiene como base un trabajo de Lewis y colaboradores⁵ según la cual, después de la administración de estrofantina, se logra una disminución de la velocidad de conducción auricular, solamente cuando se utiliza una elevada frecuencia de estimulación de la aurícula. Lewis y colaboradores⁵ atribuyen este retardo en la velocidad de conducción, a la combinación de dos factores proporcionados por su método experimental. El primero, que en sus experimentos hechos en corazón denervado obtenían por la acción del glicósido cardíaco, un aumento del período refractario de la aurícula en vez de la disminución que hemos obtenido nosotros al conservar los reflejos vagales intactos, con un método apropiado de anestesia. El segundo factor era consecuencia del primero, pues al utilizar una frecuencia de estimulación elevada en un tejido con período refractario aumentado, los impulsos caminarían en tejido parcialmente refractario aumentando así su tiempo de conducción.

Concepciones fisiológicas modernas nos hicieron poner en tela de juicio la afirmación de Lewis,⁵ según la cual, los digitálicos no ejercen ninguna acción directa sobre la velocidad de conducción auricular, pues aceptando la teoría eléctrica de la propagación de los impulsos, es difícil asociar las ideas de que un tejido se vaya haciendo inexcitable —como ocurre con la aurícula por la acción de la digital— sin que se modifique su velocidad de conducción.

El empleo de una distancia interelectrodal varias veces superior a la empleada por Lewis y colaboradores⁵ y el uso de aparatos de registro con mucho mayor poder de resolución, nos llevaron a obtener los resultados que ilustra la figura 4. En esta figura pueden apreciarse, en estudio comparado, los efectos de los digitálicos sobre la velocidad de conducción auricular y sobre la velocidad de conducción intraventricular. La infusión continua del estrofantosido-K utilizado en este experimento provoca una disminución

* Para un estudio de conjunto de la acción de las drogas sobre los mecanismos del flutter y la fibrilación auriculares puede consultarse el trabajo de R. Méndez: Farmacoterapia de las medicaciones antifibrilatoria y antirrítmica, publicado en Principia Cardiológica, vol. 3, pág. 288, 1956.

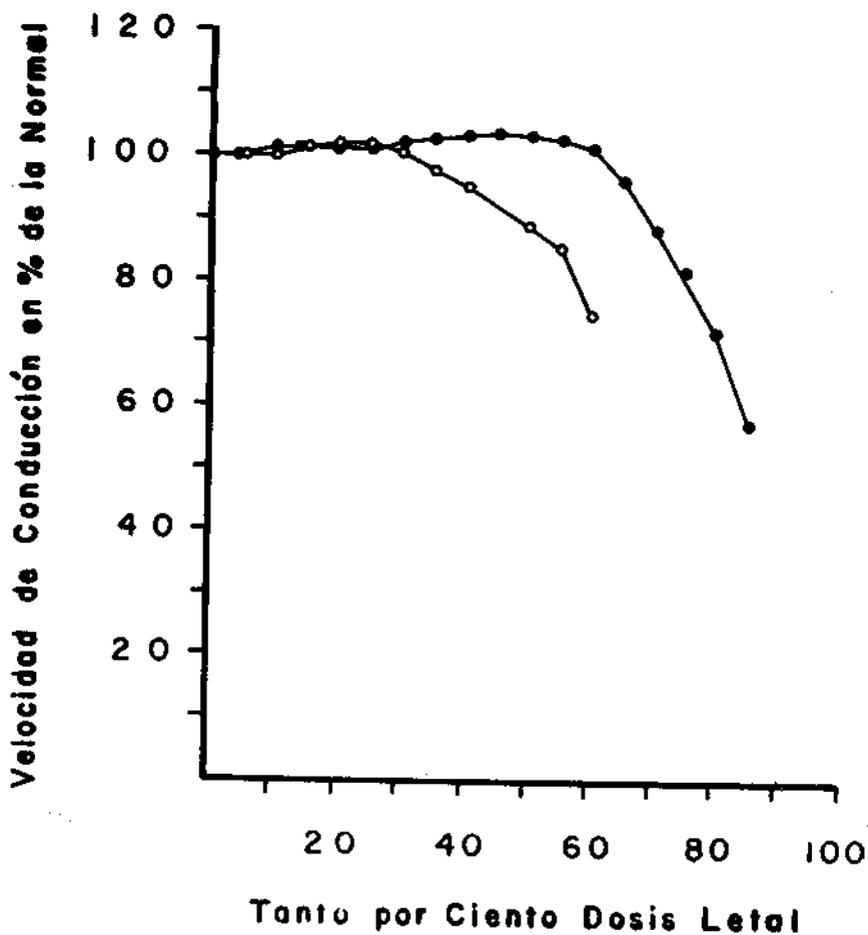


FIG. 4. Acción del estrofantósido-K sobre la velocidad de conducción (en tanto por ciento de la normal) de la aurícula y del ventrículo del corazón de mamífero. Círculos llenos: velocidad de conducción ventricular; círculos abiertos, velocidad de conducción auricular.

en la velocidad de conducción auricular y ventricular. Y como ocurre en nuestro estudio de la acción sobre la excitabilidad, la aurícula es un tejido más sensible que el ventrículo, a la acción de los digitálicos sobre su velocidad de conducción. En este experimento, la velocidad de conducción intraventricular comenzó a disminuir cuando se había administrado alrededor del 70 por ciento de la dosis letal, mientras que la de la aurícula era ya visible después de la administración del 40 por ciento de la dosis letal.

Abundando en la complejidad de los factores que pueden provocar, mantener o hacer cesar el movimiento de circo en el flutter auricular, esta disminución que producen los digitálicos en la velocidad de conducción, auricular, junto con el acortamiento del período refractario, explicaría la conversión de flutter a fibrilación auricular pero constituiría un factor de oposición si tratamos de explicar los casos publicados de pacientes, cuyo flutter auricular ha cesado por inyección de un glicósido de acción rápida.

Acción de los glicósidos cardíacos sobre la fase de recuperación de la excitabilidad auricular.

Conviene recordar aquí que lo antes denominado excitabilidad basal o de reposo, es la excitabilidad medida como la recíproca del umbral del tepido en reposo, en diástole, es decir después de haber pasado por sus fases de período refractario, supernormalidad y subnormalidad. Por otra parte, la fase de recuperación de la excitabilidad es aquella que media entre el momento en que el tejido se hace teóricamente inexcitable, por haber comenzado su período refractario absoluto, y aquel en que adquiere su umbral de reposo. Dicho en otras palabras, la fase de recuperación de la excitabilidad se expresa por una curva que comprende, desde el momento en que comienza el período refractario absoluto, hasta el final del período refractario relativo y de los períodos de supernormalidad y subnormalidad.

Hemos dado cuenta anteriormente de los cambios que los digitálicos producen en el período refractario funcional de la aurícula. En el corazón inervado acortan dicho período refractario, y la sección de los vagos suprime este acortamiento y causa además, un alargamiento adicional.

Era necesario saber si estas modificaciones se hacían a expensas por igual, o en distinta medida, en los períodos refractarios absoluto y relativo que comprende la fase de recuperación de la excitabilidad.

La figura 5 muestra que, una dosis única de Lanatosido C equivalente al 50 por ciento de la dosis letal, inyectada a un perro cuyo corazón conserva sus reflejos vagales intactos, produce el siguiente efecto: la curva obtenida después de la inyección del glicósido queda desplazada a la izquierda con respecto a la curva control, y tiene una inclinación menor que esta o sea, el glicósido ha producido la disminución del período refractario modificando preferentemente el absoluto. En estas condiciones, la sección de los nervios vagos o la atropinización del animal desvían la curva muy pronunciadamente hacia la derecha con respecto a ambas (curva control y curva de digitalización) y la hacen más tendida. La observación de las tres curvas indica que, en la obtenida después de la sección de los vagos o de la atropinización, las modificaciones del período refractario, con respecto a la curva control, se hacen a expensas de los períodos refractarios absoluto y relativo es decir, se ha aumentado muy considerablemente el período refractario total.

Es conocido, y ya lo hemos mencionado anteriormente, que en los enfermos con flutter auricular, la administración de digitálicos puede transformar el flutter en fibrilación. La acción fundamental para esta transformación radica, como también hemos dicho antes, en la disminución de período refractario auricular por la estimulación vagal refleja de los digitálicos. A favorecer esta acción tendería también la disminución de velocidad de conducción auricular. Esta es la acción que pudiéramos llamar fibrilatoria o favorecedora de la fibrilación auricular y que la ejerce la digital sólo cuando el corazón está inervado y cuando no ha sido atropinizado, es decir, cuando conserva sus reflejos vagales intactos.

Hagamos ahora punto y aparte con lo que pudiéramos denominar acción antifibrilatoria de la digital. Se ha demostrado por Farah y Loomis⁴ que en el corazón denervado, los digitálicos son capaces de convertir en ritmo sinusal el flutter experimental provocado por el método de Rosenblueth y García Ramos.

Analicemos el mecanismo de esta conversión de flutter en ritmo sinusal, a la luz de los resultados expuestos en este trabajo. Nosotros hemos demostrado (véanse las figuras 2 y 5) que, en el corazón inervado, los glicósidos cardíacos provocan una disminución del período refractario auricular que desaparece y se convierte en un pronunciado aumento al seccionar los vagos o al atropinizar al animal. Hemos demostrado también que los glicósidos

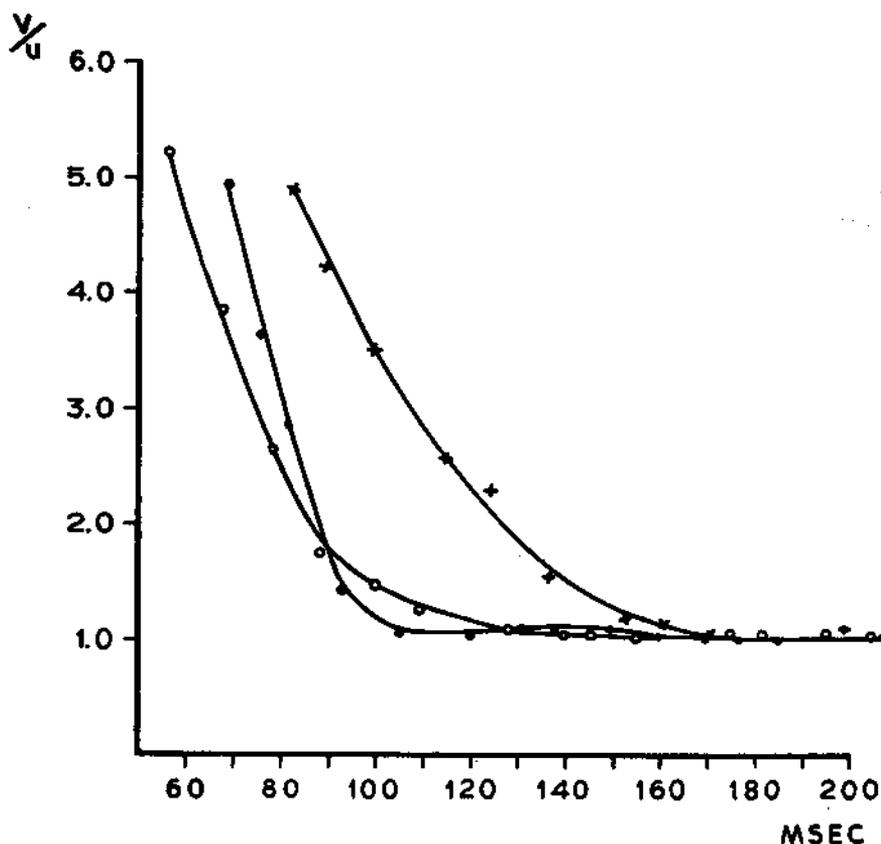


FIG. 5. Acción del lanatósido C. sobre la curva de recuperación de la excitabilidad de la aurícula. Corazón inervado. Ordenadas: intensidad del choque de prueba en unidades umbral (voltaje/umbral diastólico). Abscisas: intervalo entre los choques condicionantes y de prueba (S_1 - S_2). Círculos llenos: curva control; círculos abiertos: después de administrar el 50 por ciento de la dosis letal del glicosido; cruces: después de cortar los vagos.

cardíacos disminuyen la velocidad de conducción a través del músculo auricular. Esta última acción tendería a oponerse a la antifibrilatoria que causa el aumento del período refractario. Pero la acción de los glicósidos cardíacos sobre la velocidad de conducción es de menor magnitud que la que ejercen sobre el período refractario, de donde resulta un aumento en la longitud de onda que tiende a suprimir el movimiento de circo. La longitud de onda sería dada por el producto de la duración del período refractario por la velocidad de conducción (véase Wiener y Rosenbluth⁶).

Tenemos, pues, un aumento en la longitud de onda. Pero hay más. En un tejido con período refractario aumentado, los impulsos de alta frecuencia del flutter han de viajar en tejido parcialmente refractario. En estas condiciones debe haber una disminución del margen de seguridad necesario para la propagación del impulso. Si a esto se añade que, como hemos demostrado en una parte de este trabajo, las dosis terapéuticas de glicósidos cardíacos producen una importante disminución de la excitabilidad basal de la auricular, se producirá una disminución mayor del margen de seguridad. Entonces puede ocurrir, de acuerdo con la teoría eléctrica de la propagación de los impulsos, que el estímulo fisiológico (fenómeno eléctrico auricular) quede por debajo del umbral de los segmentos siguientes por donde se propaga, en cuyo caso no es posible la propagación y el movimiento de circo cesará.

Todo esto nos lleva a la conclusión de que los glicósidos cardíacos, sustancias que favorecen la fibrilación auricular, se transforman de hecho, experimentalmente, en sustancias antifibrilatorias por la sola circunstancia de haberse suprimido la inervación vagal. Y sería interesante investigar si algún flutter auricular clínico puede convertirse en ritmo sinusal al aumentar el período refractario de la aurícula y disminuir la excitabilidad por la acción de un glicósido cardíaco en el corazón atropinizado.

RESUMEN

Se hace una breve reseña de trabajos anteriores de los autores acerca de la acción de los glicósidos cardíacos sobre la excitabilidad y velocidad de conducción, y sobre el período refractario de la aurícula, del ventrículo y de la propagación aurículo ventricular en el corazón de mamífero.

Se estudia, además, la acción de los glicósidos cardíacos sobre la excitabilidad basal, la velocidad de conducción y la fase de recuperación de la excitabilidad en la aurícula de mamífero. A continuación resumimos las conclusiones de este estudio.

En el curso de la acción e intoxicación digitálica experimental, los glicósidos cardíacos disminuyen progresivamente la excitabilidad basal de la aurícula. Esta disminución comienza pronto: a partir de la administración del 30 por ciento de la dosis letal del glicósido, es decir, con dosis de acción terapéutica. Las extrasístoles y taquicardias auriculares observadas a veces en el tratamiento por digitálicos y en la intoxicación digitálica, no pueden ser atribuidas a aumento de la excitabilidad de la aurícula, sino a trastornos de su automatismo.

Los glicósidos cardíacos retardan la velocidad de conducción en el músculo auricular. Este retardo comienza a manifestarse después de la administración del 35 ó 40 por ciento de la dosis letal.

Los efectos sobre excitabilidad y conducción en el músculo auricular muestran, por lo que a estas dos propiedades se refiere, que la aurícula es un tejido más sensible que el ventrículo a la acción de los glicósidos cardíacos, puesto que la reducción de excitabilidad y de velocidad de conducción en el ventrículo hacen su aparición después de administrar el 60 y el 70 por ciento de la dosis letal, respectivamente.

Los glicósidos cardíacos aceleran la fase de recuperación de la excitabilidad de la aurícula en el corazón inervado que conserva sus reflejos vagales intactos. La sección de los vagos o la atropinización del animal no sólo hacen suprimir dicho efecto, sino que lo transforman en un pronunciado retardo de toda la fase de recuperación de la excitabilidad, lo que significa un considerable aumento del período refractario total auricular.

Se discute el mecanismo por el cual la atropinización puede conferir a los digitálicos acción contra el flutter auricular experimental, es decir, que de sustancias favorecedoras de la fibrilación, como son en el corazón normal, pasarían a tener propiedades antifibrilatorias por la atropinización. Los factores en juego para este efecto son la disminución de la excitabilidad basal y el aumento de toda la fase de recuperación de excitabilidad, o sea del período refractario total.

REFERENCIAS

- ¹ *Moe, G. K. y Méndez, R.*: The action of several cardiac glycosides on conduction velocity and ventricular excitability in the dog heart. *Circulation* 4: 729, 1951.
- ² *Lewis, Sir Tomas*: The mechanism and graphic registration of the heart beat. Tercera edición, Ed. Shaw, Londres, 1925.
- ³ *Méndez, R. y Méndez C.*: The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 107: 24, 1953.
- ⁴ *Farah, A. y Loomis, T. A.*: The action of cardiac glycosides on experimental auricular flutter. *Circulation* 2: 724, 1950.
- ⁵ *Lewis, T., Drury, A. N. e Iliescu, C. C.*: Some observations upon Atropine and Strophanthin. *Hearth* 9: 21, 1921.
- ⁶ *Wiener, N. y Rosenblueth, A.*: The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 16: 205, 1946.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA ACCIÓN DIGITALICA

COMENTARIO AL TRABAJO DE LOS DOCTORES RAFAEL MENDEZ
Y CARLOS MENDEZ*

DR. SALVADOR ACEVES

EL ESTUDIO de la digital sigue siendo tema de actualidad a pesar de los muchos y largos años transcurridos desde que Withering con su comunicación a la Sociedad Médica de Edimburgo (1779) y la publicación de su libro 6 años más tarde, la arrancó del dominio de los herbolarios y la introdujo a los de la medicina.¹

Withering, en efecto, observó con sagacidad la acción de la digital en clínica y algunos de los principios en que aconsejaba basar su empleo aún pueden considerarse actuales, de lectura aún grandemente provechosa para los clínicos de nuestros días según expresé ante esta Academia hace ya 15 años¹ y aún para los farmacólogos según afirmó Rafael Méndez en trabajo publicado en 1954.⁷ Pero el trabajo de Withering, de acuerdo con la época en que fué llevado a cabo, se realizó en un terreno de empirismo por más que sea un excelente ejemplo de trabajo médico "hecho por método inductivo".⁷

Era preciso conocer bien el aspecto químico de la cuestión y conocer mejor las razones por las que la droga deparaba beneficio, las propiedades que poseía, las difunciones que era capaz de corregir. Entonces intervino la experimentación fisiológica. Con su intervención las cosas más bien parecieron complicarse que servir para dilucidar el problema. Esto ocurrió por dos causas: la primera y quizá la más importante o al

* Leído en la sesión del 3 de julio de 1957.

menos la más conspicua, que en tanto que la observación clínica se llevaba a cabo en corazones enfermos y en ellos era posible estudiar el efecto de la droga sobre las funciones perturbadas (y particularmente sobre el conjunto de perturbaciones que constituyen la insuficiencia cardíaca) en el laboratorio de experimentación se trabajaba sobre corazones normales de especies animales muy distantes de la humana en la escala zoológica.

La clínica con el transcurso del tiempo pudo acumular hechos de observación y pruebas objetivas obtenidas con recursos de exploración adquiridos después: tiempo de circulación, determinación del gasto cardíaco, estudios electrocardiográficos y radiológicos, cateterismo etc., que dieron base sólida y fundamento científico a las afirmaciones de los clínicos que vinieron después de Withering.

La segunda razón de que los trabajos de experimentación iniciales entregaran escasos frutos o aún dieran resultados desorientadores fué que se conocían mal las diversas funciones miocárdicas por explorar, se desconocían así mismo las propiedades específicas del músculo cardíaco y se disponía de recursos insuficientes para explorarlas y de medios de análisis y cuantificación inadecuados e inexactos.

Ahora disponemos de recursos excelentes: de equipos de laboratorio adecuados, de técnicas precisas, de investigadores que pueden poner en movimiento esos equipos y usar esa técnica. De aquí que después de tantos años de trabajar sobre este viejo filón personas como Rafael Méndez, con talento, con técnica, con experiencia y con equipo sean capaces de aportar todavía hechos nuevos, completar doctrinas, aclarar conceptos y rectificar rutas tradicionalmente torcidas. Porque este trabajo que hemos oído así tan tranquila y naturalmente es el sumario del resultado obtenido en años de trabajo fructífero. Causa orgullo cómo a partir de estos trabajos los conceptos de autoridades sobre el particular han tenido que modificarse substancialmente: si se compara la primera edición del famoso tratado de Farmacología de Goodman y Gilman publicado en 1941 con la segunda edición de 1955 se encuentra una transformación radical en lo que a digital se refiere. Lo que ha habido entre una y otra ediciones ha sido la publicación en inglés de algunos de los trabajos de Méndez, de Moe y Méndez y de Méndez y Méndez que han puntualizado las propiedades del músculo cardíaco, descartando términos ambiguos y equívocos como el de "irritabilidad" miocárdica, han precisado lo que es automatismo y han circunscrito con exactitud la acción de la digital sobre estas propiedades miocárdicas. Para ello Rafael Méndez y sus colaboradores han tenido que salvar, al menos en parte, el

inconveniente de trabajar en corazón sano, usando el preparado cardiopulmonar que, aunque sea en forma un tanto aguda, puede reproducir, graduándolas a voluntad, las condiciones del corazón de mamífero en insuficiencia cardíaca.

Así pueden ahora reconocerse tres etapas en el conocimiento de la acción experimental de los cuerpos digitálicos: 1°. Aquel que prevalecía hasta antes de 1951 con confusiones prominentes principalmente en lo relativo al aumento del período refractario del ventrículo como consecuencia del aumento de su fuerza de contracción bajo la acción digitálica y al aumento de la irritabilidad o excitabilidad de aurícula y ventrículo.

2°. El alcanzado en 1954 merced a los trabajos de Rafael Méndez y colaboradores en los que se estableció la disminución de la velocidad de propagación A-V y el aumento del período refractario del nodo aurículo ventricular al cual es de atribuirse la disminución de la frecuencia ventricular en los casos de fibrilación; la *disminución* de la excitabilidad y acortamiento del período refractario del ventrículo, el aumento del automatismo ventricular, la disminución de la velocidad de propagación intraventricular, etc.

Todo esto se enriquece en 1957 con nociones no consignadas en ninguna parte hasta ahora, pues debido a una especie de aberración inexplicable no se había hecho ningún trabajo encaminado a determinar el efecto de la digital sobre el músculo auricular. Ahora Rafael Méndez con la colaboración de Carlos Méndez han estudiado el influjo de la digital sobre cada una de las propiedades del músculo cardíaco *auricular* por primera vez: la acción sobre el período refractario que disminuye, sobre el automatismo que aumenta y sobre la conducción que disminuye.

Estas nociones y la del influjo vagal y la modificación de la acción digitálica sobre el miocardio bajo la acción del vago y privado de él todavía es posible que modifiquen algunas de las indicaciones de la digital en clínica. Entre ellas se deduce la posibilidad aún no probada en humanos, de que atropinizando a los enfermos pueda la digital hacer pasar a un corazón en "flutter" al ritmo sinusal sin pasar antes por una fase de fibrilación.

He aquí cómo acaso sin darnos cabal cuenta, por la sencillez con que la presentación se ha hecho, hemos podido asistir a la lectura de un trabajo fundamental lleno de conquistas importantes que significan un jalón en el conocimiento científico de la acción de esta droga, provisto de sugerencias y quizá de posibilidades para su uso en clínica. Rico en

contenido, natural y accesible en la forma, ilustrado con gráficas convincentes; esto ha sido el trabajo de Rafael Méndez que hemos tenido la suerte de escuchar esta noche.

REFERENCIAS

- 1 *Aceves Salvador*: Digital Lanata. Arch. Latinoamericanos de Cardiología y Hematología. 10:155, 1940.
- 2 *Aceves Salvador*: Uso de la digital en clínica. Cuadernos Médicos 1:6, 1955.
- 3 *Goodman y Gilman*: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Millan 1941: 1ª Edición.
- 4 *Goodman y Gilman*: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Millan 1955: 2ª Edición.
- 5 *Chávez Ignacio*: Campo de Manejo de la digital. Arch. Lat. Amer. de Cardiología y Hematología 10:101, 1940.
- 6 *Luten D.*: The clinical use of digitalis. Charles C. Thomas, 1936.
- 7 *Méndez R.*: Acción de los glicósidos cardíacos sobre las propiedades fisiológicas del corazón. Principia Cardiológica, 1:23, 1954.
- 8 *Méndez R y Méndez C.*: The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 107:24, 1953.