

EL SISTEMA SIMPÁTICO EN EL CURSO DE LA
ACCIÓN E INTOXICACIÓN DIGITALICAS*

DR. RAFAEL MÉNDEZ

TENGO el honor de dar cuenta hoy a la Academia Nacional de Medicina de una pequeña serie de investigaciones realizadas en los dos últimos años en el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología, como continuación de estudios anteriores sobre los mecanismos de acción e intoxicación de los digitálicos. En la elaboración de estos trabajos han intervenido conmigo mis distinguidos compañeros y colaboradores, Dres. Carlos Méndez, Jorge Aceves y David Erlij.

Hace poco más de cinco años, en julio de 1957, desarrollé ante esta Corporación el tema "Aspectos fisiológicos de la acción digitalica". El trabajo¹ fue publicado en la Gaceta Médica de México en septiembre de 1957. En aquella ocasión expuse en forma resumida los resultados de investigaciones realizadas en nuestro Departamento del Instituto Nacional de Cardiología durante los cinco años anteriores. Quedaba entonces precisada la acción de los glicósidos cardíacos sobre la excitabilidad, el automatismo, el período refractario y la velocidad de conducción de los diferentes tejidos cardíacos. Se demostraba que los digitálicos disminuían la excitabilidad de la aurícula y del ventrículo y se atribuía la producción de los latidos y ritmos ectópicos a trastornos del automatismo de los tejidos cardíacos y no a un aumento de la excitabilidad como hasta entonces se había creído. Se daba confirmación experimental a la vieja hipótesis de Lewis de que los digitálicos convierten el flutter auricular en fibrilación auricular por disminución del período refractario del músculo auricular. Al demostrar que los digitálicos, disminuían la duración del período refractario del ventrículo en la fase terapéutica de su acción se explicaba el mecanismo del acortamiento del espacio QT del electrocardiograma. Y entre otros estudios experimentales, que no es este el momento de mencionar, se demostraba que la disminución de la

* Leído por su autor en la sesión ordinaria del 24 de octubre de 1962.

frecuencia ventricular producida por los digitálicos en la fibrilación auricular, era debida a un aumento del período refractario del tejido de propagación aurículoventricular y no a una disminución de su velocidad de conducción como hasta entonces se había venido afirmando.

Como reza en el título de este trabajo pienso ocuparme hoy de la intervención del sistema simpático en la acción e intoxicación digitálicas. El tema no es largo y tiene poca historia. Lo hemos iniciado nosotros y pienso resumir hoy ante ustedes el estado actual de este interesante problema.

EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO EN LA ACCIÓN DIGITÁLICA

De los factores extrínsecos que intervienen en la acción de los digitálicos sobre el corazón, se ha dado importancia al sistema colinérgico, pero se ha ignorado casi totalmente al adrenérgico. Todos sabemos que, en los experimentos de laboratorio en el animal anestesiado, con ritmo normal, los digitálicos disminuyen la frecuencia cardíaca por mecanismos en los que interviene la acción vagal ya sea por sensibilización del nodo senoauricular a la acción de la acetilcolina o por estimulación vagal refleja como sensibilización de los receptores del seno carotídeo. En el corazón con flutter o fibrilación auricular experimental, los digitálicos disminuyen la frecuencia ventricular, en parte, por acción vagal. De esto hablaremos más adelante. Existe, por último, otro efecto digitálico en el que la acción vagal de los glicósidos cardíacos juega, probablemente, un papel preponderante: los accesos de taquicardia paroxística supraventricular cesan, al inyectar un digitálico de acción rápida, posiblemente porque la acción vagal exaltada anula la actividad del foco de automatismo auricular que provoca la taquicardia.

La intervención del vago en la acción digitálica ha sido, pues, motivo de largas series de trabajos comenzados por autores alemanes hacia 1870 y que se han prolongado hasta nuestros días. En cambio, como antes decía, la intervención del simpático ha sido prácticamente ignorada. Y es más, lo que de ello se ha mencionado en alguna monografía tiene sentido puramente negativo. Cushny² en su clásico libro "The Action and Uses in Medicine of Digitalis and its Allies", cita trabajos de François Frank y de Rothberger y Winterberg en los que se llega a la conclusión de que en la acción de los digitálicos no tiene participación alguna el sistema simpático. La explicación de esta afirmación, que resulta contradictoria con los postulados que se van a desprender de la exposición de este trabajo, está en que los autores mencionados buscaban participación del sistema simpático en el efecto de los digitálicos sobre la contractilidad, hipótesis diferente a la que nos guió hacia la consecución de los resultados que expongo a continuación.

LA PARTICIPACIÓN DEL SIMPÁTICO EN LA ACCIÓN DE LOS
DIGITÁLICOS EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La terapéutica digitálica de la fibrilación auricular como arritmia, va dirigida hacia la disminución de la frecuencia ventricular, pues es bien sabido que los digitálicos no disminuyen la frecuencia de los ciclos fibrilares auriculares, sino más bien la aumentan.

La disminución de frecuencia ventricular que se logra en los enfermos de fibrilación auricular tiene, como acción fundamental, un aumento en la duración del período refractario del tejido de transmisión aurículo-ventricular o, más específicamente, del nodo aurículoventricular, por ser esta la porción de dicho sistema que tiene período refractario más largo. Esta acción que antes se atribuía a disminución en la velocidad de conducción aurículoventricular quedó bien establecida por investigaciones de nuestro laboratorio³ publicadas en 1953. Creíamos entonces que el aumento en la duración del período refractario del tejido de transmisión aurículoventricular tenía dos componentes:

- 1) La acción vagal de los digitálicos;
- 2) Una acción depresora directa de estos compuestos sobre el tejido de propagación aurículo-ventricular o sobre el nodo aurículoventricular.

A la acción del vago se le llamó por Gold y colaboradores⁴ "factor vagal" y a la acción directa "factor extravagal".

Investigaciones posteriores, también de nuestro laboratorio han demostrado que durante la fase terapéutica, el llamado factor extravagal, se debe a una acción inhibitoria de los digitálicos sobre la acción tónica que el simpático ejerce normalmente sobre el período refractario del sistema de transmisión aurículoventricular. La acción depresora directa sólo se manifiesta en la fase tóxica.

Expliquemos brevemente los antecedentes y los resultados experimentales que nos condujeron a corregir los postulados de un mecanismo de acción que llevaba ya cincuenta años de admitido.

Se había desarrollado en nuestro laboratorio⁵ un método preciso de medida del período refractario del sistema de transmisión aurículoventricular y se había demostrado que la adrenalina, administrada en pequeñas dosis, producía un considerable acortamiento de dicho período refractario. Estos resultados nos hicieron pensar que, la supresión de la descarga tónica normal que ejerce el sistema simpático adrenal sobre el sistema de transmisión aurículoventricular, debiera producir efecto contrario al obtenido con la administración de pequeñas dosis de adrenalina o sea un aumento del período refractario del sistema de transmisión aurículoventricular.

El cuadro 1 comprueba esta hipótesis al ilustrar los resultados de un experimento en el que se estudiaron las modificaciones en la duración del período refractario A-V por administración de adrenalina, por extirpación del simpático

CUADRO 1

INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACION DE ADRENALINA Y DE LA EXTIRPACION DEL SIMPATICO TORACICO Y DE LAS ADRENALES SOBRE EL PERIODO REFRACTARIO DEL SISTEMA DE TRANSMISION A-V EN UN PERRO VAGOTOMIZADO

	Animal anestesiado con simpático intacto.	Extirpación de los ganglios estrellados y de las cadenas simpáticas torácicas.	Ligadura de las cápsulas suprarrenales, añadida a la extirpación del simpático torácico	Infusión constante de adrenalina (2 mcg. kg./min.)
Período refractario A-V en mseg.	200	231	250	170

torácico y por la ligadura de las cápsulas suprarrenales. La extirpación del simpático torácico produjo un considerable aumento en la duración del período refractario A-V (columna 3 del cuadro 1). Este aumento fue intensificado al ligar después las cápsulas suprarrenales (columna 4); se suprimía así la mayor parte de las influencias adrenérgicas sobre el corazón. El período refractario A-V que era de 200 milisegundos aumentó a 250 por esta exclusión simpato-adrenal; pero al restituir, quizá exageradamente, estas influencias adrenérgicas, por la administración de una infusión constante de adrenalina de 2 mcg. por kilo de peso y por minuto, se produjo un pronunciado acortamiento de período refractario que de 250 milisegundos descendió a 170 (columna 5).

Nuestro siguiente paso⁶ consistió en estudiar si los digitálicos eran capaces de inhibir o disminuir el efecto tónico que ejerce el simpático sobre el período refractario del sistema de transmisión A-V que señalan los resultados del cuadro anterior. Al obtener ésto, con dosis terapéuticas de glicósidos cardíacos, tendríamos base para atribuir la acción extravagal de los digitálicos a un efecto inhibitor sobre la acción del simpático.

Los resultados experimentales que presento a continuación dan validez a esta nueva hipótesis. La figura 1 ilustra el efecto de un glicósido cardíaco, la acetildigitoxina, sobre el período refractario del sistema de transmisión A-V en cuatro condiciones experimentales diferentes en las cuales es distinta la influencia del sistema simpático sobre el corazón. Cada una de las cuatro gráficas de la figura 2 representan el promedio de seis experimentos y en todos éstos han sido seccionados los nervios vagos para que no quede otra influencia extrínseca nerviosa sobre el corazón que la simpática. La parte A de la figura muestra el aumento en promedios producidos por la acetildigitoxina sobre el período refractario A-V en un grupo de seis animales vagotomizados y con el sistema simpático intacto. La parte B, ilustra el efecto medio de otro grupo de seis animales

en los que se han extirpado los ganglios estrellados y las cadenas simpáticas torácicas. Como puede apreciarse, el efecto es menor al suprimir la acción cardíaca de las catecolaminas liberadas por el simpático cardíaco y, menor aún, cuando además de la supresión del simpático torácico se han ligado las cápsulas suprarrenales (parte C de la figura), privando así al corazón de la mayor parte

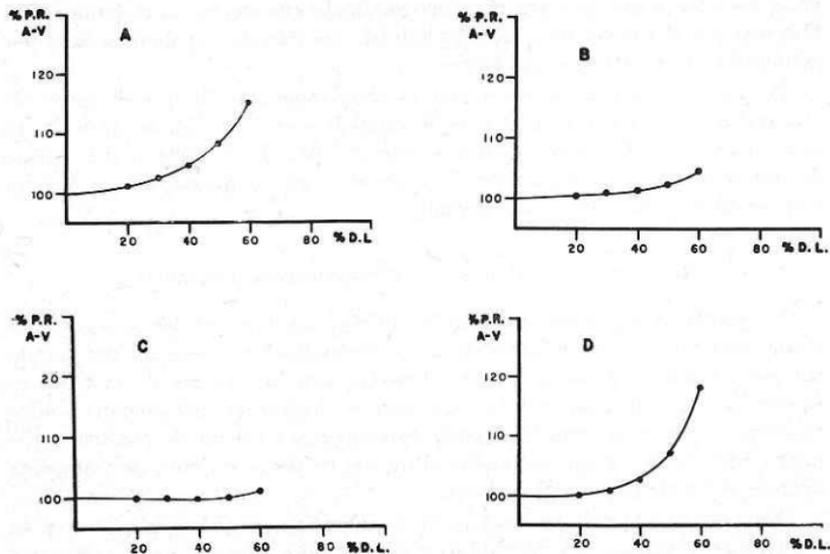


FIG. 1. Acción de la acetildigitoxina sobre el período refractario del sistema de transmisión A-V en animales vagotomizados.

Las ordenadas, en todas las gráficas, expresan el aumento del período refractario del sistema de transmisión A-V en tanto por ciento de su valor original. Las abscisas, en todas las gráficas, expresan el tanto por ciento de la dosis letal de acetildigitoxina. La gráfica A corresponde a animales con sistema simpático intacto; la B, a animales en los que se han extirpado los ganglios estrellados y las cadenas simpáticas torácicas; la C, a animales en los que, además, se han ligado las cápsulas suprarrenales; la D corresponde a animales con el sistema simpático-adrenal excluido en los que se ha administrado una infusión continua de adrenalina de 1.5 mgr. por kilo de peso y por minuto.

de las catecolaminas circulantes. De hecho, en estas condiciones, la acetildigitoxina provoca una ligera disminución del período refractario A-V. El pequeño aumento del período refractario A-V que se observa en la gráfica aparece sólo después de que el animal ha recibido más del 55 por ciento de la dosis letal, es decir, en la fase tóxica de su acción. La parte D de la figura señala el gran aumento de período refractario A-V que produce la acetildigitoxina cuando actúa sobre el corazón de un animal que ha sido denervado y sus cápsulas suprarrenales ligadas, pero que, durante la administración del digitálico, está re-

cibiendo una infusión constante de adrenalina que suple, y probablemente excede, a las catecolaminas circulantes en el animal que conserva su sistema simpático intacto. Estas gráficas nos dicen, en resumen, que para que los digitálicos produzcan un aumento del período refractario del sistema de transmisión A-V en los animales con vagos seccionados, es necesaria la presencia de catecolaminas en el corazón, y que se logra el mismo resultado cuando las catecolaminas son liberadas por el sistema simpático del animal, que cuando son suministradas por administración en infusión intravenosa.

De los resultados expuestos emerge la clara conclusión de que el factor extravagal de la acción terapéutica de los digitálicos en la fibrilación auricular se debe a un efecto inhibitorio periférico sobre el período refractario del sistema de transmisión aurículoventricular. El pretendido efecto directo sólo se observa con concentraciones tóxicas del digitálico.

EL SISTEMA SIMPÁTICO EN LA INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

La exaltación del automatismo de los tejidos cardíacos por las catecolaminas y por otras aminas simpaticomiméticas, es fenómeno bien conocido por farmacólogos y clínicos. Cirujanos y anestesiistas conocen los peligros de la administración de adrenalina durante la anestesia por cloroformo, ciclopropano, tricloroetileno y cloruro de etilo. Un método experimental corriente de producir arritmias ventriculares consiste en la administración de pequeñas dosis de adrenalina durante la anestesia por ciclopropano.

También se conocen los peligros de la administración de adrenalina en la intoxicación digitálica del laboratorio y de la clínica. Lo que no se había sospechado hasta ahora es que las catecolaminas circulantes, las que actúan normalmente sobre el corazón al ser liberadas por el sistema simpático-adrenal, pudieran modificar el curso de la intoxicación digitálica. Esto tiende a demostrar los resultados experimentales de que voy a dar cuenta brevemente a continuación.

INFLUENCIA DE LA EXCLUSIÓN DE LA ACCIÓN CARDÍACA DE LAS CATECOLAMINAS EN LA INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

Para disminuir intensamente o excluir la acción cardíaca de las catecolaminas liberadas por el sistema simpático-adrenal en el perro, hemos recurrido a tres procedimientos: uno quirúrgico, consistente en la resección de los ganglios estrellados y de las cadenas simpáticas torácicas con ligadura de las cápsulas suprarrenales; dos farmacológicos: el primero, reserpización intensa con tres miligramos de reserpina por kilo de peso, administrados cuarenta y ocho y veinticuatro horas antes del experimento; el segundo, la administración repetida durante el experimento con intervalos de treinta minutos, de siete miligramos por

kilo de peso, del nuevo bloqueador simpático de los receptores beta, compuesto I.C.I. 38174, que está siendo actualmente objeto de experimentación farmacológica y clínica.

Cuando se disminuye intensamente la acción de las catecolaminas sobre el corazón, por cualquiera de los tres procedimientos enunciados anteriormente, se producen efectos comunes en el curso de la intoxicación digitálica.⁷ Tales efectos son:

- 1) Aumento de la dosis letal del digitálico.
- 2) Disminución o supresión de la actividad extrasistólica de la intoxicación digitálica.
- 3) El fenómeno terminal de la intoxicación digitálica es el paro cardíaco, *no*, la fibrilación ventricular.

Los tres efectos señalados se observan con más nitidez y mayor significación estadística cuando el glicósido empleado es la digitoxina que cuando se utiliza ouabaína. La ouabaína tiene una acción más intensa que la digitoxina sobre el

CUADRO 2

	Núm. de perros	D.L. m./Kg	Forma de muerte
DIGITOXINA	8	0.648 — 0.020	Fibrilación 8
DIGITOXINA Exclusión Simpática quirúrgica	8	0.912 — 0.099	Paro 8
DIGITOXINA reserpinización previa (3 mg/kg)	8	1.026 — 0.074	Paro 7 Fibrilación 1
DIGITOXINA I.C.I. 38174 (7 mg/Kg cada 30 min.)	3	0.927	Paro 3

automatismo ventricular. Esto hace que, para obtener los efectos descritos con ouabaína sea necesaria una exclusión más completa de catecolaminas cardíacas que cuando se emplea digitoxina.

El cuadro 2 muestra el aumento de dosis letal de la digitoxina, y la forma de muerte cardíaca por este glicósido, al someter al animal a los tres procedimientos de exclusión de la acción cardíaca de las catecolaminas empleados en estos experimentos. En un grupo de perros testigo, anestesiados con pentobarbital, la dosis letal media de digitoxina fue de 0.64 mg. por Kg. de pesos. Esta cifra aumentó a 0.91 mg./Kg. por exclusión simpática quirúrgica, a 1.02 mg. Kg. por reserpinización previa intensa y a 0.93 por administración del bloqueador de los receptores beta I.C.I. 38174. Obsérvese, además, que los ocho perros

testigo murieron por fibrilación ventricular. En cambio todos los demás, excepto uno de los reserpinizados murieron en paro ventricular.

La figura 2 ilustra el curso de la intoxicación por digitoxina en un experimento testigo. Con esta figura se trata de recordar, en un experimento control, lo que ocurre a la contractilidad cardíaca y a los fenómenos eléctricos del corazón (electrograma auricular y ventricular) en la acción e intoxicación digitálicas. El trazo de control (Parte A de la figura) va seguido de un aumento de la contractilidad y de una ligera disminución de la frecuencia cardíaca cuando

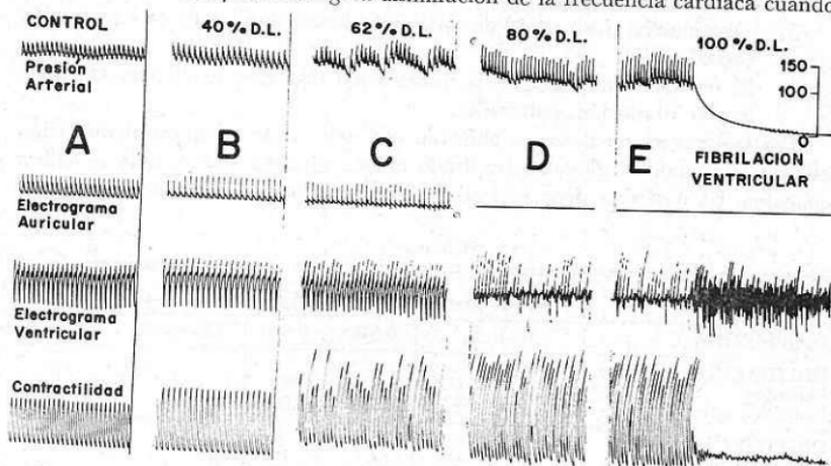


FIG. 2. Acción de la digitoxina sobre la presión arterial, los electrogramas auricular y ventricular y la contractilidad en un perro anestesiado con pentobarbital. Los registros fueron tomados con un polígrafo de Grass. El registro de contractilidad traduce los cambios de tensión de un arco de Walton aplicado sobre el ventrículo derecho. Escala de la parte superior derecha en m.m. de Hg. D. L. = Dosis letal. La dosis de digitoxina fue calculada para causar la muerte en una hora aproximadamente. Explicación complementaria en el texto.

se ha inyectado el 40 por ciento de la dosis letal de digitoxina (Parte B). Al administrar el 62 por ciento de la dosis letal aparecen irregularidades cardíacas con extrasístoles que se hacen más numerosas y de diversos focos en la parte D. En este momento se ha administrado el 80 por ciento de la dosis letal. A este nivel de intoxicación hay paro auricular. En la parte E se aprecia la aparición de fibrilación ventricular rápida con caída súbita de la presión y el pequeño movimiento desorganizado del registro de contractilidad como consecuencia de la fibrilación.

El curso del experimento es muy distinto cuando se abate el nivel sanguíneo de catecolaminas ya sea por extirpación del simpático-torácico y de las adrenales, por reserpización intensa o cuando se bloquea el efecto de aquellas por ad-

ministración del compuesto I.C.I. 38174. En algunos experimentos, en la fase tóxica del digitálico se observa taquicardia nodal acentuada, pero hacia el final de la intoxicación se produce una disminución progresiva de la frecuencia ventricular que termina en paro cardíaco *sin* fibrilación ventricular. En otros experimentos no se observa taquicardia durante todo el curso de la intoxicación. Estas diferencias dependen probablemente de que las maniobras experimentales señaladas no han producido el mismo grado de eliminación de la acción cardíaca de las catecolaminas en los distintos animales.

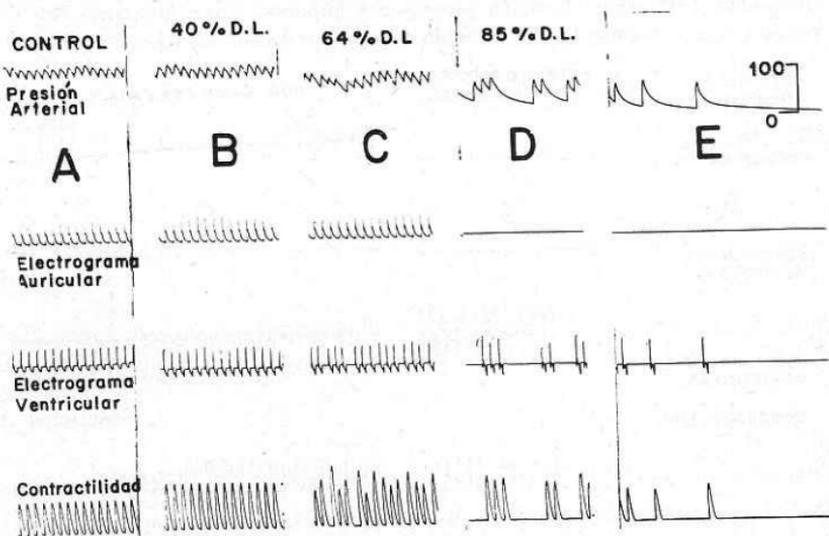


FIG. 3. Acción de la ouabaína sobre la presión arterial, los electrogramas auricular y ventricular y la contractilidad en un perro anestesiado con pentobarbital, al que se habían administrado previamente 3 mg/Kg. de reserpina (1.5 mg./Kg. 48 horas antes y 1.5 mg./Kg. 24 horas antes). Los registros fueron tomados con un polígrafo de Grass. El registro de contractilidad traduce los cambios de tensión de un arco de Walton aplicado sobre el ventrículo derecho. Escala de la parte superior derecha en m.m. de Hg. D. L. = Dosis letal. Explicación complementaria en el texto

La figura 3 ilustra uno de los experimentos de reserpización intensa, en el que la intoxicación digitálica no ha producido aumento de frecuencia y no se ha registrado ni una sola extrasístole. La parte A de la figura muestra la presión arterial, el electrograma auricular, el electrograma ventricular y la contractilidad del animal reserpinado. En la parte B después de haber administrado el 40 por ciento de la dosis letal de ouabaína se observa un aumento de la contractilidad sin variación apreciable de frecuencia. En la parte C (64 por ciento de la dosis letal) hay bloqueos A-V sin cambio en la frecuencia sinusal. Hacia el 85

por ciento de la dosis letal hay paro auricular con frecuencia ventricular lenta y con grupos de dos o tres contracciones ventriculares, *no* ectópicas. Por fin, cesa de latir el ventrículo sin que se produzca fibrilación ventricular. Obsérvese que la última contracción revela buena contractilidad y que el complejo eléctrico ventricular es de configuración análoga al normal, *no* ectópico.

La figura 4 pertenece al mismo experimento de la figura 3; es su continuación. El ventrículo, después de parado por el digitálico, continúa excitable tanto a estímulos mecánicos (Parte A) como a estímulos eléctricos (Parte B) de poca intensidad y duración. También propaga los impulsos. Entre las partes B y C de esta figura, y estando el ventrículo bajo estimulación eléctrica, se procedió

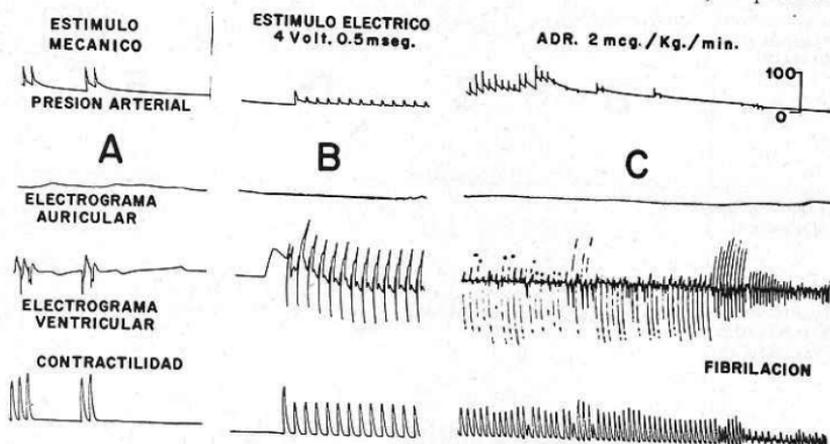


FIG. 4. Continuación del experimento de la figura 3. Explicación complementaria en el texto.

a la inyección de una infusión constante de adrenalina en la aurícula izquierda a la velocidad de dos microgramos por kilo de peso y por minuto. La adrenalina tomó entonces el mando del automatismo ventricular y se suspendió la estimulación eléctrica (Parte C). Obsérvese la acción de la adrenalina: aumenta la presión arterial, se produce taquicardia ventricular con numerosas extrasístoles y el corazón muere en fibrilación ventricular. Parece ser, pues, que para que se produzcan extrasístoles digitálicas y fibrilación ventricular digitálica es necesaria la presencia de catecolaminas en los tejidos del corazón.

DISCUSIÓN

Los resultados descritos, que demuestran sin lugar a dudas la intervención del sistema simpático en la acción e intoxicación digitálica, se prestan a unas cuan-

tas consideraciones que pueden ser de interés para el experimentador de laboratorio y para el investigador clínico.

El hecho que más me ha sorprendido como farmacólogo, es el paro ventricular como resultado de la intoxicación digitálica ya que el episodio terminal clásico, quizá invariable, de la intoxicación rápida por glicósidos cardíacos en el mamífero es la fibrilación ventricular. La intoxicación digitálica tiene como característica más conocida el aumento del automatismo de los tejidos cardíacos, que junto con la disminución en la velocidad de conducción, constituyen los efectos tóxicos determinantes de la fibrilación ventricular. Pero al faltar las catecolaminas no hay aumento del automatismo ni fibrilación ventricular. Y las preguntas que surgen ante estos hechos son las siguientes:

¿Cuál es el mecanismo por el cual la falta de catecolaminas impide la acción extrasistólica y la fibrilación ventricular de los digitálicos? ¿Habrán cambios en el equilibrio iónico que puedan explicarlo? ¿En qué otras fibrilaciones ventriculares producidas por medicamentos será necesaria la presencia de catecolaminas? Recuerdo, a este último respecto, el viejo experimento de Levy en el que prevenía la fibrilación ventricular de la inducción de la anestesia clorofórmica, en gatos, por extirpación de los ganglios estrellados. Queda, pues, mucho trabajo experimental por hacer para conocer la participación de las catecolaminas cardíacas en la acción e intoxicación de los medicamentos que actúan sobre el corazón.

No conocemos, naturalmente, las implicaciones clínicoterapéuticas que puedan tener las acciones farmacológicas que he presentado ante ustedes. El descubrimiento de la acción tónica del simpático sobre el período refractario del sistema de transmisión aurículoventricular y su inhibición por los digitálicos ha despertado el interés de los investigadores clínicos en el uso de la reserpina en aquellos casos de fibrilación auricular cuya frecuencia ventricular es rebelde a la acción digitálica. La sumación de efectos sobre el período refractario del nodo A-V que puede lograrse con esta combinación, ha sido aprovechada por Sodi y su escuela para el tratamiento de ciertos casos de fibrilación auricular en los que la digital sola no producía la disminución deseada en la frecuencia ventricular. Y en uno de los programas actuales de investigación clínica del Instituto Nacional de Cardiología figura el uso del nuevo bloqueador de los receptores adrenérgicos beta, I.C.I. 38174, combinado con digitálicos en casos similares. Por otra parte es de esperarse que el bloqueo simpático de los receptores beta del corazón tenga efectos favorables en la intoxicación digitálica.

Aparte de estas posibles acciones terapéuticas relacionadas con la acción e intoxicación digitálicas, el bloqueo puro de los receptores beta del sistema simpático puede tener aplicaciones importantes en la terapéutica cardiológica.

RESUMEN

Se ha estudiado la participación del sistema simpático-adrenal en la acción y en la intoxicación digitálicas.

La acción de los digitálicos al disminuir la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular, es consecuencia de un aumento en la duración del período refractario del sistema de transmisión A-V, que amplía la capacidad de bloqueo para el paso de impulsos de la aurícula fibrilante al ventrículo. En este aumento de período refractario A-V, provocado por los digitálicos, intervienen dos factores:

- 1) Una acción vagal ya conocida;
- 2) Un efecto inhibitorio periférico sobre la acción tónica normal que ejerce el sistema simpático sobre dicho período refractario.

El sistema simpático interviene también en la producción de algunos de los fenómenos conocidos de intoxicación digitálica. Esta afirmación tiene como base varias series de experimentos en los que al suprimir la acción del sistema simpático-adrenal sobre el corazón por diversos procedimientos, se modifica el curso de la intoxicación digitálica.

Los hechos más importantes de tal modificación son: aumento de la dosis letal del digitálico; disminución o supresión de la actividad extrasistólica de la intoxicación digitálica y paro ventricular en lugar de la fibrilación ventricular que se observa como fenómeno terminal de la intoxicación digitálica rápida en el animal de experimentación y en el hombre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Méndez, R. y Méndez, C.: *Aspectos fisiológicos de la acción digitálica*. Gaceta Médica de México. 87: 685, 1957.
2. Cushny, R. A.: *The Action and Uses in Medicine of Digitalis and its Allies*. Longman Green, London, 1925.
3. Méndez, R. y Méndez, C.: *The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues*. J. Pharmacol. Exper. Therap. 107: 24, 1953.
4. Gold, H., Kwit, N. T., Harold, O. y Fox, T.: *On the vagal and extravagal factors in cardiac slowing by digitalis*. J. Clin. Invest. 18: 429, 1939.
5. Krayner, O., Mandoki, J. J. y Méndez, C.: *The refractory period of the A-V transmission system*. J. Pharmacol. Exp. Therap. 103: 412, 1951.
6. Méndez, C., Aceves, J., y Méndez, R.: *The antiadrenergic action of digitalis on the refractory period of the A-V transmission system*. J. Pharmacol. Exper. Therap. 131: 199, 1961.
7. Méndez, R., Erlij, D., y Cetrangolo, R.: *Modificaciones en la acción e intoxicación digitálicas por exclusión quirúrgica o farmacológica del sistema simpático*. Resúmenes del IV Congreso Mundial de Cardiología, Pág. 252, 1962.

NOTA:

La reserpina empleada en estos experimentos fue obsequiada generosamente por la casa Ciba de México en forma de Serpasil.

El compuesto I.C.I. 38174 nos fue amablemente proporcionado por la casa Imperial Chemical Industries de Inglaterra.

La digitoxina y la ouabaina empleadas en estos experimentos fueron adquiridas comercialmente de la Casa E. Merck, Darmstadt.

COMENTARIO AL TRABAJO
"EL SISTEMA SIMPÁTICO EN EL CURSO DE LA
ACCIÓN E INTOXICACIÓN DE DIGITALÍCOS"

DR. DEMETRIO SODI PALLARES

LAS INVESTIGACIONES realizadas por Rafael Méndez y su grupo de colaboradores en relación con los digitalícos, son clásicas en cardiología y constituyen un vivo ejemplo del conocimiento que debe alcanzar un cardiólogo científico para manejar con facilidad y tino una de las armas más poderosas del arsenal terapéutico de la especialidad.

En ocasiones he oído que de la digital se siguen teniendo los mismos conocimientos que tuvo William Withering y que las principales acciones de la droga siguen representadas por las tres R (RRR) que nos hablan del refuerzo, de la regularización y del retardo en la frecuencia del corazón. El gran investigador inglés fue un genio que bebió en la fuente prístina del conocimiento y sus méritos lo han colocado dentro del marco que orla a los clásicos en cardiología; pero de ello, a la aceptación de la afirmación anterior, hay muchas horas de esfuerzo, dedicación y trabajo, junto al animal de experimentación, que han limitado el valor absoluto asignado a las tres R de la acción digitalica.

La droga actúa de manera diferente según las diferentes estructuras y condiciones, y aquí fue en donde Rafael Méndez y su grupo, abrieron nuestros ojos para que mejor pudiéramos manejar el arma generosa. Veamos panorámicamente algunas de sus adquisiciones:

1. La digital, en el animal intacto, acorta el período refractario del músculo auricular; pero alarga el período refractario del tejido unitivo aurículo-ventricular.
2. La digital acorta el período refractario del músculo auricular en el animal intacto; pero si se secciona el vago, lo alarga.
3. El acortamiento del período refractario auricular explica satisfactoriamente por qué la droga cambia el flutter auricular en fibrilación, favoreciendo el

* Leído en la sesión ordinaria del 24 de octubre de 1964.

movimiento de círculo. Aquí, vale la pena señalar que Rafael Méndez junto con Rosenblueth, sigue siendo uno de los campeones que defienden con bases experimentales, la teoría del movimiento circular de Lewis, en contra de la teoría del foco único que ha confundido en la literatura por confusión de sus defensores que no alcanzan a distinguir entre una taquicardia auricular paroxística y un flutter auricular.

4. La digital en contra de lo que aún se lee en la literatura disminuye la excitabilidad ventricular.

5. Las extrasístoles producidas por la digital se deben a un aumento del automatismo ventricular y no a un aumento de la excitabilidad.

6. La digital no siempre aumenta el automatismo y cuando corta una taquicardia paroxística auricular lo hace por anulación del foco ectópico.

Las nuevas experiencias que hoy nos trae Rafael Méndez, complementan muchos campos y abren nuevos horizontes.

8. La digital no solamente aumenta el período refractario del nodo aurículo-ventricular por su acción vagal sino por disminución del efecto simpático que tónicamente lo acertaba.

9. La acción digitálica es función en cierta medida de las catecolaminas circulantes.

Los nuevos horizontes para investigaciones futuras, sobre varios campos de la cardiología, son numerosos e impresionantes. El autor señala algunos:

a) La posibilidad de disminuir o suprimir la actividad extrasistólica de la intoxicación digitálica.

b) La posibilidad de obtener mejor efecto en la contractilidad con mayor dosis de la droga sin alterar el proceso de activación ventricular.

A estas posibilidades de investigación se podrían agregar:

c) La posibilidad de usar la digital en corazones expuestos a la fibrilación ventricular, como son aquellos con infartos recientes y retardos locales en la activación ventricular determinados por el infarto.

d) ¿Cuál es el lazo que une a las catecolaminas, a la acción digitálica y a los gradientes iónicos al través de la membrana, sobre todo el del potasio, cuando se usa la droga en la insuficiencia cardíaca?

Debemos mantener nuestra mente inquisitiva sobre las futuras investigaciones de Rafael Méndez y su grupo y estoy seguro que nuestra admiración se seguirá acrecentando.

Recuerdo a Cervantes: "Pero antes que allá llegasen, le sucedieron cosas que, por muchas, grandes y nuevas, merecen ser escritas y leídas, como se verá adelante."