

CONFERENCIA MAGISTRAL

Digitálicos y arritmias cardiacas: Bases experimentales*

RAFAEL MENDEZ†

En el caso de los digitálicos, a semejanza de lo ocurrido con otros viejos medicamentos, ha mediado un largo trecho entre su introducción en la terapéutica y el conocimiento de su acción farmacológica.

La digital, en cuanto a remedio, fue descubierta por el médico y botánico inglés William Withering en 1775 como componente de un brebaje que contenía unas veinte hierbas y que utilizaba una curandera para el tratamiento de la hidropesía.

Hacia fines del siglo XVIII, en 1785, publica Withering¹ su libro *An account of the foxglove and some of its medicinal uses*, que se considera como uno de los grandes clásicos de la medicina. Transcurre todo el siglo XIX con desacuerdo entre los médicos acerca del uso de la digital. Unos, no la empleaban por miedo a sus efectos tóxicos, reservándola como remedio heroico; otros, en cambio, la usaban indiscriminadamente en muchas enfermedades, a veces en dosis ineficaces y otras en dosis tóxicas. Y se deja llegar el siglo veinte para que en su primera y segunda décadas, tres ilustres

compatriotas de Withering, Cushny,² Lewis³ y Mackenzie⁴ descubran la fibrilación auricular como entidad clínica, preconicen su tratamiento con digital y delimiten las indicaciones y dosis del medicamento en su vieja forma farmacéutica de tintura de digital.

Para llegar al conocimiento de las acciones farmacológicas de los digitálicos han transcurrido casi dos siglos. Ello se explica porque los métodos de experimentación cardíaca, rudimentarios hasta principios de nuestro siglo, no han adquirido pleno desarrollo —sobre todo en cuanto a los fenómenos bioeléctricos se refiere— hasta los últimos veinticinco o treinta años. Baste recordar que el estudio experimental de los fenómenos bioeléctricos del corazón, como órgano, no toma cuerpo hasta los años cuarenta. Recordemos asimismo que el estudio de los fenómenos bioeléctricos en las células se inicia hacia 1950, cuando Lowell Woodbury y colaboradores⁵ en los Estados Unidos de Norteamérica y Silvio Weidman⁶ en Suiza, insertan microelectrodos en las fibras cardíacas siguiendo la técnica de Ling y Gerard⁷ para las fibras del músculo estriado y del nervio.

En 1925 apareció el extraordinario libro de Cushny⁸ *Digitalis and its allies*, en el que se compendia la experimentación realizada hasta entonces y se describe de manera magistral la acción clínica de los digitálicos en la insuficiencia cardia-

* Conferencia "Miguel F. Jiménez", dictada en la sesión solemne de clausura del CXV Año Académico, el 29 de noviembre de 1978.

† Académico titular. Jefe de la División de Investigación y del Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología.

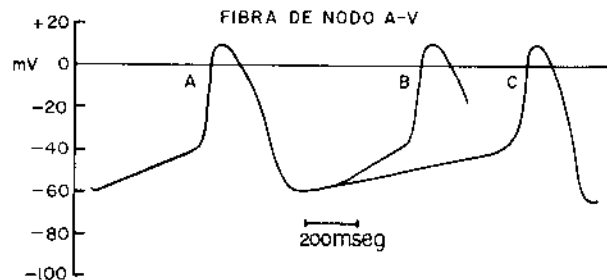


Fig. 1. Esquema de la acción de la acetilcolina liberada por un digitálico sobre el potencial de acción de una célula del nodo A-V. Los potenciales A y B corresponden a la actividad automática normal de la fibra. El potencial C muestra el retraso de activación por la acetilcolina.

ca y en el flutter y la fibrilación auriculares. Era ya entonces bastante común el registro electrocardiográfico en el hombre con sensibles galvanómetros de cuerda.

Después del libro de Cushny, han aparecido algunas monografías y artículos de conjunto sobre digitálicos, entre las que destacan la monografía de Fisch y Surawicz⁹ de 1969, una serie de ocho artículos en *Progress in Cardiovascular Diseases*¹⁰ en 1964 y 1965 y las revisiones de Trautwein¹¹ y de Lee y Klaus¹² en los *Pharmacological Reviews*, en 1963 y 1971. Desde 1971 no se ha publicado ninguna monografía ni artículo de revisión que cubra el tema de los digitálicos en su totalidad, aunque trabajos de investigación sobre aspectos particulares de la acción de los digitálicos siguen apareciendo en abundante número cada día.

Los digitálicos como antiarritmicos y como generadores de arritmias

Los digitálicos presentan dos aspectos en relación con las arritmias. El uno, es el de los digitálicos como antiarritmicos cuando son empleados en dosis terapéuticas; el otro, el de los digitálicos como generadores de arritmias, en expresión de fenómenos tóxicos. Y es conveniente tratar ambos aspectos de los digitálicos, el de medicamentos antiarritmicos y el de tóxicos arritmógenos, por la gran frecuencia con que se registra la intoxicación digitálica debido, entre otras razones, a que el margen de seguridad de los digitálicos es uno de los más estrechos entre todos los medicamentos que se utilizan hoy en terapéutica. Por otra parte, algunas arritmias, como la taquicardia paroxística supraventricular por intoxicación digitálica, pueden confundirse, en manos no experimentadas, con la arritmia por enfermedad. Y ante ciertas dudas que puedan presentarse al investigar en los pacientes la etiología de algunas arritmias, es necesario asegurarse de que no están, o han estado en fecha muy reciente, sometidos a

terapéutica digitálica. La similitud entre algunas arritmias cardiacas por enfermedad y las producidas por los digitálicos puede ser tan grande, que han llegado a usarse los digitálicos para provocar arritmias que simulen enfermedad cardiaca con fines fraudulentos.

No existe glicósido cardiaco que no sea tóxico cuando se da en dosis altas o, cuando aun administrado en dosis terapéuticas, ciertas circunstancias, que mencionaremos más adelante, favorecen su toxicidad. La relación entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica es igual para todos los glicósidos que se emplean hoy en terapéutica cardiológica. Los fenómenos de intoxicación pueden comenzar sin otra alteración orgánica que un trastorno del ritmo cardiaco de variada forma.

Los digitálicos como antiarritmicos

Los digitálicos tienen tres indicaciones principales como antiarritmicos. Tales indicaciones son: la taquicardia paroxística supraventricular, el flutter y fibrilación auriculares paroxísticos, y el flutter y la fibrilación auriculares crónicos.

Taquicardia paroxística supraventricular

Se presenta en dos formas: la llamada taquicardia paroxística auricular y la taquicardia paroxística nodal. A esta última la denomina Cárdenas¹³ taquicardia del empalme auriculoventricular y basa el nuevo nombre en la consideración de que se origina en las regiones que él llama de empalme, las que incluyen, además de las regiones aurícula-nodo y nodo-His, células con automatismo situadas en zonas cercanas al seno coronario, en el tejido auricular prenodal y en las porciones proximales del haz de His.

Otro tipo de taquicardia auricular, demostrada por registro auricular intracavitario, es la llamada taquicardia auricular de alta frecuencia, que se debe a la descarga de un foco ectópico y que cursa casi siempre con bloqueo A-V. La gran mayoría de estas taquicardias son producidas por intoxicación digitálica, por depleción de potasio o por ambos factores. En su tratamiento se prefiere la administración de cloruro de potasio en venoclisis. No responde a los digitálicos.

La acción de los digitálicos sobre la taquicardia paroxística supraventricular puede tomarse como ejemplo de supresión de un foco de actividad ectópica, ya sea debida a descarga rápida de un foco de automatismo o, como se invoca hoy, a reentrada de pequeño circuito.

El efecto vagal de los digitálicos y de otros métodos de tratamiento. Aparte del posible efecto sobre la excitabilidad, que señalaremos después, la acción de los digitálicos en la taquicardia paroxística supraventricular, se atribuye a un mayor aporte

de acetilcolina a las células auriculares o nodales causado por la acción vagal del digitálico. Aumentando también el aporte de acetilcolina a las células auriculares o nodales, actuarían las maniobras y medicamentos que se utilizan con el objeto de yugular un acceso de taquicardia supraventricular. Entre ellas se encuentran la estimulación vagal refleja que produce la compresión de los globos oculares, la compresión o el masaje del seno carotideo, la inducción de arcadas o de vómito por estimulación dactilar de la faringe o la administración de una amina simpaticomimética tipo alfa. También se hace llegar mayor cantidad de acetilcolina a las células auriculares y nodales por la ya olvidada inyección de acetilcolina o de betametilcolina y por los inhibidores de la colinesterasa, como la prostigmina.

La digital, administrada por vía intravenosa en forma de un compuesto de acción rápida como el lanatósido C o el deslanósido, sigue siendo el medicamento de elección en la taquicardia supraventricular. Ni los antiarrítmicos modernos ni los bloqueadores adrenérgicos beta han podido desplazarla de su primer lugar.

Mecanismo iónico de la acción de los digitálicos a través de liberación de acetilcolina. El mecanismo iónico de la acción celular de la acetilcolina condiciona el efecto de la misma sobre el trastorno de automatismo de la taquicardia paroxística supraventricular. La acción de la acetilcolina en las células auriculares se adjudica a un aumento en la conductancia al potasio,¹⁴ en lo que en nomenclatura reciente¹⁵ se denominan corrientes de iK_1 y de iK_2 . El aumento de conductancia al potasio en su modalidad iK_2 disminuye la velocidad de desarrollo de la fase 4 de las células de marcapaso. El aumento de conductancia al potasio en su modalidad iK_1 acorta la fase de repolarización de las células auriculares, lo que puede contribuir al cese de la arritmia cuando ésta tiene su origen en el tejido auricular, al adquirir la célula mayor potencial de reposo.

Aunque es asunto controvertido, la acetilcolina liberada por los digitálicos, aumenta también, probablemente, las corrientes de iK_1 e iK_2 en el nodo auriculoventricular, y de la misma manera que en otras células con actividad de marcapaso, el aumento en la corriente de iK_2 produce disminución del automatismo por depresión en la velocidad de desarrollo del potencial de despolarización lenta o fase 4. Pero el aumento en la corriente de iK_1 , a pesar de que acorta la duración del potencial de acción de las células nodales, prolonga su periodo refractario funcional, lo que contribuiría a suprimir las taquicardias por reentrada. Es esta una nueva concepción del periodo refractario funcional. Como fenómeno pudiera calificarse de paradójico y tiene la siguiente explicación. Debido a la particular gé-

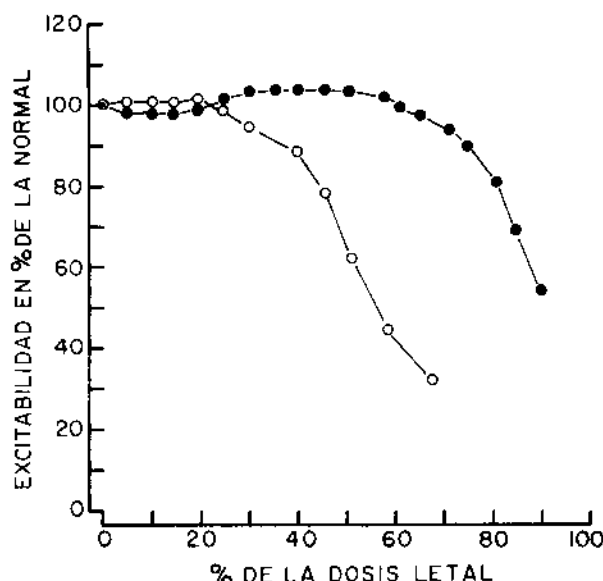


Fig. 2. Acción de un digitálico (estrofantina-K) sobre la excitabilidad de la aurícula (círculos abiertos) y del ventrículo (círculos cerrados) del corazón del perro. Obsérvese la depresión temprana de la excitabilidad auricular y la tardía de la ventricular.

nesis iónica de los potenciales del nodo A-V,¹⁶ el señalado aumento en la duración del periodo refractario, se debe a que la recuperación de la excitabilidad no sólo es dependiente del voltaje, sino del tiempo transcurrido después de un proceso excitatorio. Este tiempo se prolonga, porque el aumento en la conductancia al potasio, provocado por la acetilcolina, disminuye su conductancia al calcio¹⁷ y tardan más tiempo en generarse los potenciales de acción subsiguientes, pues como es bien conocido, los potenciales del nodo se generan a partir de corrientes lentas de calcio que son inhibidas por el aumento de conductancia al potasio. La figura 1 muestra en su parte A el potencial de acción control de una fibra del nodo A-V, y en su parte C, el retardo en la activación que en condiciones normales correspondería al potencial B, es decir, se retrasa la activación del nuevo impulso, disminuyendo la frecuencia de la taquicardia hasta el punto en que el nodo sinusal recupera el mando del latido cardíaco.

Efecto coadyuvante de la acción de los digitálicos sobre la excitabilidad auricular. A la supresión de la taquicardia paroxística supraventricular por un digitálico, contribuye muy probablemente otro efecto de los glicósidos cardíacos: la disminución temprana de la excitabilidad auricular. Los digitálicos deprimen notablemente la excitabilidad de la aurícula desde que se ha administrado 35 ó 40 por ciento de la dosis letal, según se ha demostrado en

el laboratorio de farmacología del Instituto Nacional de Cardiología.¹⁸ Este tanto por ciento de dosis letal, queda dentro de la zona terapéutica de la acción del digitálico, pues de acuerdo a otro trabajo del mismo laboratorio,¹⁹ el lanatósido C, que es el glicósido más utilizado en el tratamiento de la taquicardia paroxística supraventricular, no produce las primeras extrasístoles, como signo de comienzo de exaltación tóxica del automatismo, hasta que se ha inyectado más de 50 por ciento de la dosis letal, y a estos niveles, ya se ha deprimido de modo considerable la excitabilidad auricular.

La depresión de la excitabilidad auricular haría que los potenciales de despolarización lenta tardaran más tiempo en alcanzar el umbral necesario para el disparo de la fase 0 del potencial de acción, disminuyendo así la frecuencia de descarga de los impulsos. Este efecto se agregaría al de depresión de la fase 4 que produce la acetilcolina por aumento de la corriente de iK_2 , que hemos explicado anteriormente.

Esta posible acción beneficiosa de la depresión de la excitabilidad auricular fue intuita por Frank N. Wilson²⁰ en la discusión de un trabajo de 1930, en el que daba cuenta del éxito logrado al tratar con digitálicos sus dos primeros casos de taquicardia paroxística supraventricular. La acción del digitálico, decía Wilson, puede ser influida por una disminución de excitabilidad, pero esta acción no ha sido demostrada.

La figura 2 muestra los niveles de administración, expresados en tanto por ciento de la dosis letal, a los que los glicósidos cardíacos deprimen la excitabilidad de la aurícula y del ventrículo. Según expresa la gráfica de círculos abiertos, la acción sobre la excitabilidad de la aurícula comienza cuando se lleva administrada cerca de 35 por ciento de la dosis letal. En cambio, la depresión de la excitabilidad en el ventrículo, como se observa en la gráfica de círculos cerrados, no se manifiesta hasta que se ha administrado hacia 60-65 por ciento de la dosis letal.

La depresión de la excitabilidad ventricular por el digitálico corre parejas con la exaltación del automatismo: cuanto más se deprime la excitabilidad, más se exalta el automatismo ventricular. Este fenómeno puede observarse muy claramente en la intoxicación digitálica rápida por la administración intravenosa de ouabaina en infusión continua en un animal de experimentación. Si se calcula la cantidad de digitálico que se administra para que el animal muera en tres horas, allá por la hora y media de administración, se observan las primeras extrasístoles y poco después comienza a disminuir la excitabilidad. La aparición de ritmos ectópicos como la disociación auriculoventricular, la taquicardia nodal y la taquicardia ventricular preliminar a la presentación de *flutter* y fibrilación ventricular,

curran con la depresión progresiva de la excitabilidad que muestra la figura 2.

Desde la publicación de los trabajos antes citados,^{18,19} no se admite que la exaltación del automatismo dependa necesariamente, de un aumento de la excitabilidad. Estas dos propiedades fisiológicas del corazón pueden variar de manera independiente.

Flutter auricular paroxístico y crónico

En el *flutter* auricular paroxístico de aparición reciente, el empleo de un glicósido cardíaco de acción rápida proporciona un éxito terapéutico casi seguro. Cárdenas¹³ habla de 98 por ciento de éxitos. El problema estaría en saber en cuántos de estos casos se hubiera observado la reaparición del ritmo sinusal sin haber administrado medicación, alguna. Y aun admitiendo que en todos, o cuando menos en algunos, el paso de *flutter* a ritmo sinusal sea debido al digitálico, no contamos con una explicación satisfactoria de su mecanismo de acción, basada en hechos experimentales.

Otro mecanismo de acción de los digitálicos en el *flutter* auricular consiste en su transformación en fibrilación. Por su acción vagal, los digitálicos acortan el periodo refractario de la aurícula, desorganizan la onda de *flutter* y la transforman en múltiples y pequeñas ondas hijas de curso casual e independiente, características del proceso conocido como fibrilación auricular. El *flutter* se transformaría en fibrilación, y ésta, cuando es de aparición reciente, cesa en general espontáneamente.

El acortamiento del periodo refractario para la transformación del *flutter* en fibrilación fue sugerido por Lewis²¹ en 1922. Faltaba, sin embargo, la comprobación experimental, porque los resultados de laboratorio indicaban lo contrario, o sea, que los digitálicos prolongaban el periodo refractario del músculo auricular. Dicha contradicción fue aclarada en nuestro laboratorio de farmacología.²² La discrepancia tenía su origen en que los investigadores que pusieron a prueba experimental el aserto hipotético de Lewis no emplearon el método apropiado.

La consecución del efecto requiere, en primer lugar la integridad de los reflejos vagales, que nosotros conservamos intactos empleando el método de anestesia adecuado. Cuando los reflejos vagales se conservan intactos y se administra la dosis apropiada de un glicósido cardíaco, el efecto se manifiesta siempre como acortamiento del periodo refractario. El empleo de una dosis tóxica de glicósido, la vagotomía o la administración de atropina, y aun la depresión de los reflejos vagales por barbitúricos u otros agentes anestésicos, produce el efecto contrario. En la figura 3 puede observarse el acortamiento del periodo refractario auricular por acción de un glicósido cardíaco y su acentuada pro-

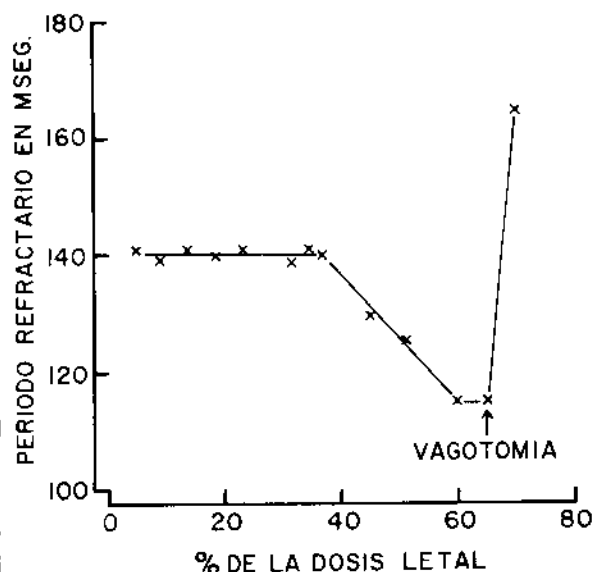


Fig. 3. Acción de un digitálico (digitoxina) sobre el período refractario de la aurícula del corazón del perro anestesiado con morfina-cloralosa. El acortamiento del período refractario producido por el digitálico se transforma en prolongación por el corte de los vagos.

longación al practicar el corte de los vagos. Así dimos validez a la hasta entonces discutida hipótesis de Lewis para la transformación del flutter en fibrilación auricular y se consideró el acortamiento del período refractario auricular como la base farmacológica de la acción terapéutica de la digital al convertir el flutter en fibrilación y de fibrilación a ritmo sinusal. Otros medicamentos, como el anti-histamínico clemizol,^{23,24} que pueden convertir el flutter en ritmo sinusal, actúan de manera distinta, o sea prolongado el período refractario de la aurícula, con poca acción sobre su velocidad de conducción. De esto resulta un aumento de la longitud de onda del impulso auricular, que hace que el frente de la onda de flutter alcance a su zaguero y cese el movimiento circular. (La longitud de onda del impulso representa el producto de la duración del período refractario por la velocidad de conducción).

El flutter lento por movimiento circular que adquiere caracteres de cronicidad, cursa generalmente con velocidad de conducción retardada y tiene poca probabilidad de convertirse en ritmo sinusal por medio de medicamentos, porque en estos casos no puede aumentarse lo suficiente la longitud de onda del impulso. Cuando en este tipo de arritmia se consigue que el digitálico transforme el flutter en fibrilación crónica, se considera un hecho afortunado, porque es mucho más fácil controlar la frecuencia ventricular en la fibrilación

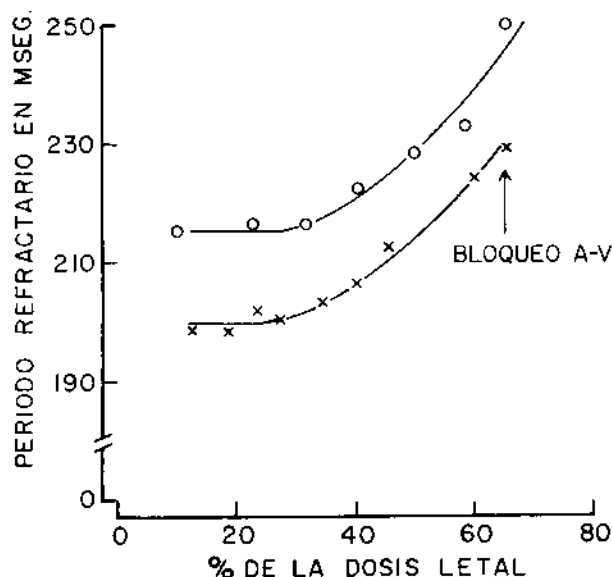


Fig. 4. Acción de los digitálicos sobre el período refractario del sistema de propagación A-V. La gráfica de círculos corresponde a la acción de la ouabaina; la de cruces, a la acción de la digitoxina. Explicación complementaria en el texto.

que en el flutter. Y en aquellos casos, poco frecuentes, en que el flutter persiste, aún después de la aplicación del choque eléctrico, se logra que el digitálico reduzca de tal manera la frecuencia ventricular que el flutter en ritmo A-V 1/1 ó 2/1 pueda transformarse en 3/1 ó 4/1. Este bloqueo de impulsos se ejerce a través del sistema de transmisión A-V por el mecanismo que describiremos al tratar de la fibrilación auricular crónica.

Fibrilación auricular paroxística y crónica

Con gran frecuencia los accesos de fibrilación auricular paroxística ceden por sí solos sin más recomendación que el reposo y, si se considera necesaria, la administración de un sedante. Cuando no ocurre esto, se administra un digitálico de acción rápida, como la ouabaina o el lanatósido C.

El mecanismo de la acción de los digitálicos en la fibrilación auricular paroxística no es conocido. Se ha dicho que puede actuar corrigiendo una insuficiencia cardíaca subclínica en la que un factor agregado precipite el proceso.

Para convertir en ritmo sinusal la fibrilación auricular ya establecida no se emplean los digitálicos, y cuando la fibrilación cuenta con menos de un año de duración, cede en muchos casos al tratamiento de quinidina o, mejor, al choque eléctrico. La digitalización previa al tratamiento por quinidina puede considerarse como una indicación mar-

ginal de los digitálicos.

Una indicación formal, precisa, en la que los digitálicos pueden considerarse como medicamentos prácticamente insustituibles, es la llamada fibrilación auricular crónica e irreversible. Con esta denominación queremos señalar el tipo de fibrilación que no retorna a ritmo sinusal duradero con quinidina ni con choque eléctrico, porque el tipo de lesiones auriculares no permite el proceso de activación normal sostenida de la aurícula. Cuando esto ocurre, no se cuenta con otra arma que con la digital y ésta se administra con el objeto de reducir la frecuencia ventricular a la frecuencia deseada por el cardiólogo. A la misma vez se corrige la insuficiencia cardíaca que suele acompañar a la fibrilación crónica.

Mecanismo de acción en la fibrilación crónica. La digital no disminuye la frecuencia de los ciclos fibrilares de la aurícula, o sea la cantidad de impulsos que la aurícula lanza al ventrículo. La reducción en la frecuencia ventricular se logra a expensas de un aumento en la duración del periodo refractario del sistema de transmisión auriculoventricular o en otra denominación, periodo refractario del empalme (Cárdenas) o periodo refractario del nodo, por ser el nodo, entre los tejidos de transmisión, el de periodo refractario más largo.

En el sistema de transmisión o propagación auriculoventricular, la frecuencia máxima a que responde el ventrículo a impulsos propagados desde la aurícula, depende de la duración del periodo refractario funcional de dicho sistema o, para decirlo con mayor brevedad, del periodo refractario del nodo A-V. Por lo tanto, cualquier agente farmacológico que produzca aumento en la duración del periodo refractario del nodo, actuará ampliando su capacidad de bloqueo para el paso de impulsos de la aurícula al ventrículo.

En la fibrilación auricular se originan gran cantidad de impulsos auriculares (alrededor de 400 a 450 por minuto), de los que generalmente pasan al ventrículo por encima de 100 y a veces hasta 150. Y al aumentar la duración del periodo refractario del nodo A-V por medio de la digital, se logra una disminución del paso de impulsos al ventrículo hasta llegar a unos 70 latidos por minuto.

La base experimental de este efecto fue también producto de investigación del laboratorio de farmacología del Instituto Nacional de Cardiología²² y queda expresada en la figura 4. En esta figura se reproducen dos experimentos de acción de un glicósido cardíaco sobre la duración del periodo refractario del sistema de propagación auriculoventricular. La gráfica de círculos se obtuvo estudiando la acción de la ouabaina y la de cruces, la acción de la digitoxina. El aumento en la duración del periodo refractario del nodo, comenzó en estos experimentos a partir de la administración de 30 a 35

por ciento de la dosis letal, es decir en la fase terapéutica de la acción de los glicósidos. El efecto progresa conforme va aumentando la dosis, y la duración del periodo refractario se determina hasta que se ve impedida por la producción de bloqueo auriculoventricular por intoxicación digitalica, cuando se ha inyectado hacia 65 por ciento de la dosis letal.

Factores de aumento en la duración del periodo refractario del nodo A-V. Una vez demostrado experimentalmente que la disminución de frecuencia ventricular que producen los digitálicos en la fibrilación auricular era debida a una aumento en la duración del periodo refractario del nodo A-V, había que conocer los factores que intervienen en esta acción farmacológica.

El efecto del vago como factor de influencia en la reducción de frecuencia ventricular, fue revelado en la clínica por Mackenzie⁴ en 1909 y confirmado por Cushny²⁵ en 1912. Pero Cushny no atribuyó todo el efecto a la participación del vago, sino que señaló, además, una acción directa depresora de la digital sobre el tejido de conducción. A estos dos factores, el de participación vagal y el directo, se les llamó después por Gold,²⁶ factor vagal y extravagal.

La naturaleza del llamado factor extravagal fue asimismo motivo de investigación en nuestro laboratorio.²⁷ Se descubrió primero que los digitálicos, en concentraciones terapéuticas, disminuyen la respuesta de los nodos senoauricular y auriculoventricular a la acción cronotrópica de la adrenalina y de la estimulación de las fibras postganglionares del ganglio estrellado. Después se observó que esta acción antagónica de los digitálicos sobre la adrenalina y la estimulación simpática, se ejercía también sobre el acortamiento tónico que la adrenalina y la noradrenalina circulantes en el organismo, ejercen sobre el periodo refractario del sistema de transmisión auriculoventricular. Es decir, dicho aumento en la duración del periodo refractario, responsable de la reducción de frecuencia ventricular que producen los digitálicos en la fibrilación auricular, se ejerce por influencia del sistema nervioso autónomo del corazón, como una acción vagal refleja y como inhibición simpática periférica. Y a esta última se adscribió desde entonces el factor extravagal. La acción directa sobre el nodo señalada por Cushny²⁵ y por Gold²⁶ como factor extravagal, se ejerce sólo con dosis tóxicas de glicósidos cardíacos.

La demostración experimental de la inhibición simpática periférica fue dada de la siguiente manera, según se expresa en la figura 5. En perros vagotomizados, el efecto de los digitálicos, si no es por acción cardíaca directa, ha de ejercerse por acción sobre el simpático. En la parte A de la figura, se ilustra el aumento en la duración del periodo refractario del sistema de propagación A-V producido

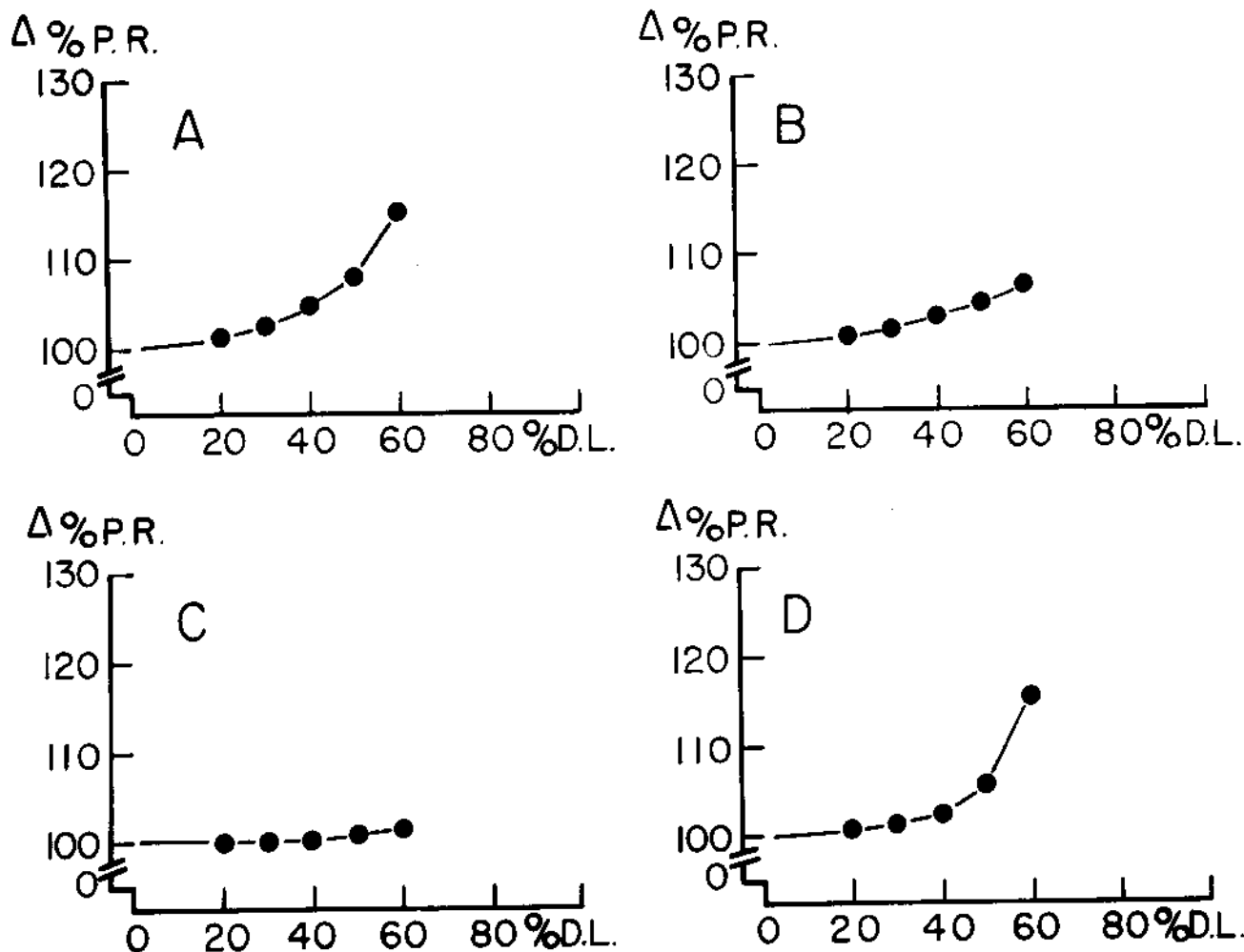


Fig. 5. Acción de un digitálico (acetildigitoxina) sobre el periodo refractario del sistema de propagación A-V en el perro vagotomizado (A); con las cadenas torácicas simpáticas extirpadas (B) y con las suprarrenales aisladas (C). Explicación complementaria en el texto.

por un digitálico en el perro vagotomizado. La parte B muestra la reducción de dicho efecto cuando el digitálico se administra en el animal vagotomizado y con las cadenas simpáticas torácicas extirpadas desde el ganglio estrellado. En la parte C, la acción del digitálico es casi nula cuando además de las cadenas simpáticas torácicas se han extirpado las cápsulas suprarrenales. El pequeño efecto que se observa corresponde seguramente a una acción directa sobre el nodo, pero la acción que se ejerce en concentraciones terapéuticas no puede ser otra que inhibición adrenérgica. En esta parte C, el efecto que se observa cuando se ha inyectado hasta 50 por ciento de la dosis letal es mínimo, es decir, no se produce prácticamente ningún efecto en dosis terapéuticas. La parte D muestra, como contrapunto, el restablecimiento de la acción del digitálico en el perro vagotomizado al que se han extirpado el simpático torácico y las suprarrenales y al que se le administra adrenalina o noradrenali-

na por infusión continua.

He relatado con cierto detalle este tipo de acción antiadrenérgica, porque constituye la base experimental de una nueva perspectiva que se abrió desde entonces al tratamiento de ciertos enfermos de fibrilación auricular. En efecto, en 3 ó 4 por ciento de los enfermos con fibrilación auricular crónica, los digitálicos, a pesar de corregir la insuficiencia cardíaca y de reducir en cierto grado la frecuencia ventricular, no logran hacerla descender a la cifra aproximada de 70 latidos por minuto deseada por el cardiólogo. Entonces, la prudente asociación de un bloqueador beta al digitálico sirve para conseguir el efecto deseado.

Los digitálicos como generadores de arritmias

Un fenómeno tóxico común de los digitálicos es la producción de arritmias cardíacas. Unas son debidas a exaltación del automatismo de los tejidos cardíacos y otras, a perturbaciones en la for-

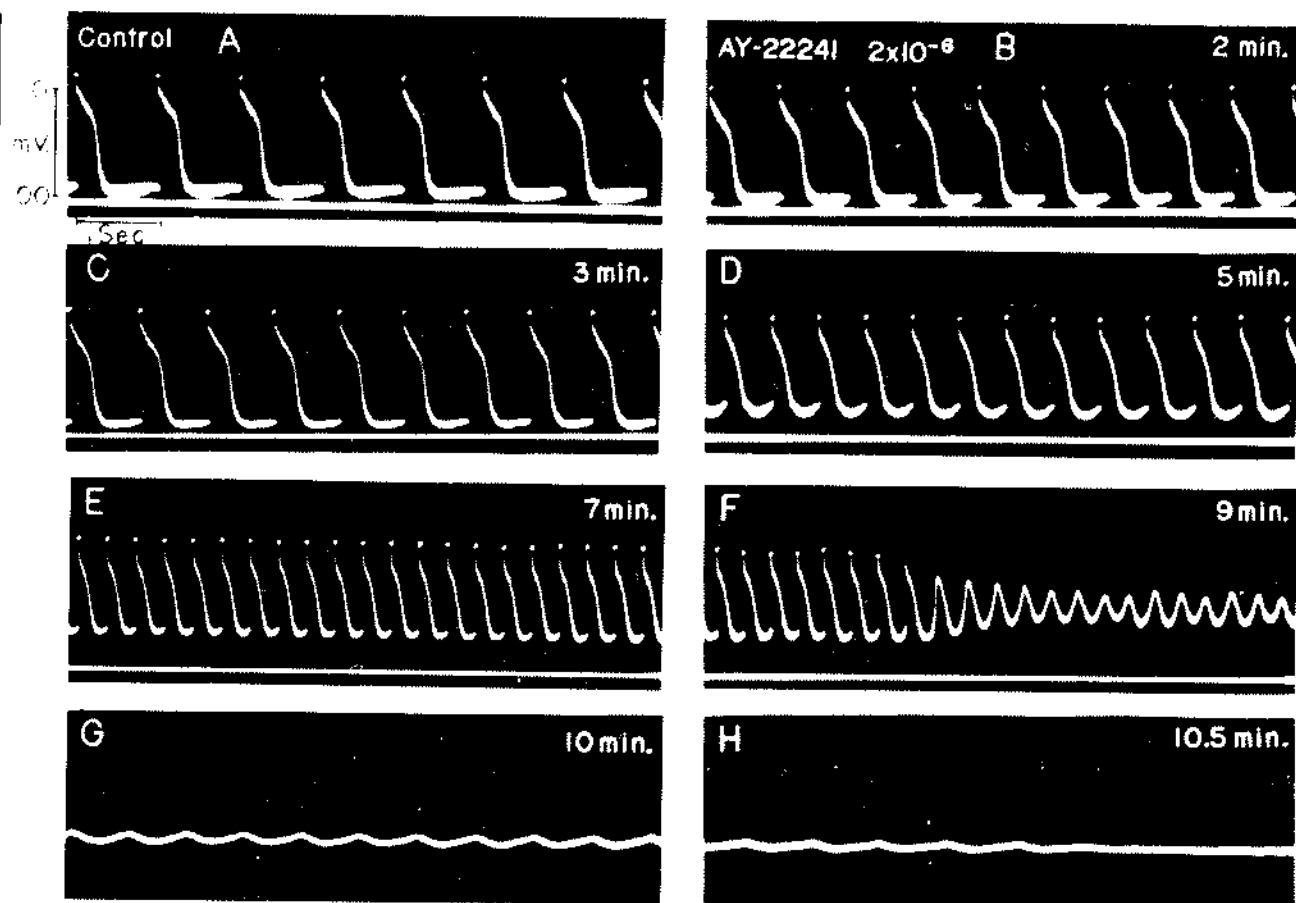


Fig. 6. Acción tóxica de un digitálico AY-22,241 (Actodigina) sobre una célula de fibra de Purkinje del perro. De las partes B a la E se observa progresivo aumento del automatismo. La parte F muestra la sustitución de los potenciales de acción por potenciales locales. Las partes G y H reproducen la inactivación de la membrana celular.

mación o en la conducción de los impulsos; aun en otras, se asocian la exaltación del automatismo y los trastornos de conducción.

Arritmias por acción depresora sobre la formación y propagación de los impulsos.

Por su acción vagal, los digitálicos pueden interferir con la formación de impulsos o con la conducción senoauricular, dando lugar, en la clínica, a arritmia sinusal, bloqueo senoauricular, bradicardia acentuada, y hasta paro sinusal. También se ha observado, aunque pocas veces, taquicardia sinusal sin que se manifieste la acción vagal.

Por acción vagal y acción depresora directa sobre la conducción auriculoventricular se observan bloqueos A-V de diferente grado, desde la prolongación del intervalo P-R y el bloqueo de Wenckebach, hasta el bloqueo avanzado y total.

Los niveles tóxicos de los digitálicos retardan,

y hasta suprimen, la propagación de impulsos en la aurícula por depresión de la excitabilidad y de la conducción. Recientemente se ha demostrado, también en nuestro laboratorio,²⁸ que el tejido muscular ordinario de la aurícula es más sensible a la acción tóxica de los digitálicos que el tejido específico de conducción formado por los haces internodales. Esta diferencia de sensibilidad ha sido también observada por Pastelin y colaboradores, con potasio²⁹ y por Kabela, con quinidina.³⁰ La propagación en estos subsiste cuando está abolida en el músculo auricular. Por el contrario, es bien conocido que las fibras de Purkinje son más sensibles que las del músculo ventricular. A ello se deben los numerosos ejemplos de bloqueo unidireccional con la consiguiente desorganización de la activación ventricular y la producción de reentradas en la unión Purkinje-músculo. La mayor sensibilidad a la depresión de la conducción en el tejido de Purkinje fue ya señalada en trabajo anterior de nuestro laboratorio.¹⁹

Arritmias por exaltación del automatismo

La exaltación del automatismo se observa con frecuencia en la clínica como el primer signo de intoxicación digitalica en forma de extrasístoles, las que ocurren mucho más a menudo en el ventrículo que en la aurícula.

Los trastornos del automatismo auricular van desde las extrasístoles aisladas, más o menos frecuentes, a la taquicardia paroxística auricular con bloqueo o la simple taquicardia ectópica sin bloqueo. También se han observado, aunque raras veces, *flutter* y fibrilación auriculares. Estas dos arritmias terminales se observan más en la intoxicación experimental que en la intoxicación clínica.

En el nodo auriculoventricular se pueden originar también extrasístoles y taquicardia, disociación auriculoventricular por interferencia y ritmos nodales de escape.

En el ventrículo, las extrasístoles pueden aparecer aisladas, con frecuencia variable o en forma de ritmos acoplados bigémico o trigémico. En la intoxicación avanzada aparece taquicardia ventricular de uno o de más focos, taquicardia bidireccional y como fenómeno terminal, fibrilación ventricular y más frecuentemente, colgajos de taquicardia a los que sigue ritmo idioventricular lento y paro cardíaco. Tanto el *flutter* como la fibrilación ventriculares o el paro cardíaco, ocurren cuando la excitabilidad y la conducción ventricular están fuertemente deprimidas.

El aumento del automatismo en la intoxicación digitalica y la pérdida posterior de las propiedades fisiológicas de la célula en la intoxicación letal, se observan con nitidez en células de fibras de Purkinje con inserción de microelectrodos. La figura 6 ha sido obtenida sometiendo una célula de Purkinje a la acción de un glicósido cardíaco sintético de acción ultrarrápida estudiado en nuestro laboratorio³¹. En la parte A de la figura se registra el potencial de acción normal de la célula con automatismo propio. De las partes B a la F se observa el progresivo aumento del automatismo con reducción gradual del potencial de reposo. En la parte F, a los nueve minutos de aplicación del glicósido, cuando la intoxicación está ya muy avanzada, dejan de producirse potenciales de acción que son substituidos por potenciales locales cuya amplitud y frecuencia disminuyen progresivamente (parte G), con inactivación completa de la membrana en la parte H.

El aumento de actividad automática ectópica en la intoxicación digitalica se ha relacionado, con base experimental, con tres fenómenos:

- 1) la pérdida de potasio intracelular;
- 2) una corriente transitoria de calcio hacia el interior de la célula, provocadora de las llamadas

despolarizaciones transitorias;

- 3) la inhibición de la ATPasa dependiente de Na^+ y K^+ y de la resultante inhibición de la bomba electrogénica.

La pérdida de potasio intracelular provocada por dosis tóxicas de digitalicos, demostrada en 1931 por Calhoun y Harrison,³² ha sido después repetidamente confirmada. Y es un hecho común del laboratorio y de la clínica, que la disminución de los niveles de potasio en el líquido de perfusión que baña fibras cardíacas, o la disminución de potasio plasmático por administración de diuréticos, esteroides u otros factores, favorecen el aumento de automatismo que pueden provocar los digitalicos, aun administrados en dosis terapéuticas.

Las despolarizaciones transitorias se han invocado también como mecanismo responsable del aumento de automatismo ectópico en la intoxicación digitalica. Las despolarizaciones transitorias, descubiertas por Ferrier y Moe³³ consisten en que la estimulación repetida de fibras cardíacas bajo la acción de un digitalico no va seguida de la conocida depresión o inhibición postestimulatória que ocurre en las fibras normales, sino de la aparición de despolarizaciones, que cuando tienen la suficiente amplitud y alcanzan el necesario umbral, producen potenciales de acción que originan extrasístoles o trenes de extrasístoles. La base iónica de estas despolarizaciones parece estar relacionada con el desarrollo de una corriente de calcio hacia el interior de la célula. La actividad ectópica resultante de las despolarizaciones transitorias es facilitada por aumento de calcio en el líquido de perfusión y deprimida por un aumento de potasio.

La correlación entre los efectos tóxicos de los digitalicos y la inhibición de la bomba Na^+ , K^+ señalada por Repke³⁴ en 1963, ha sido confirmada por otros investigadores. Pero experimentación reciente de Kabela³⁵ demuestra que inhibidores de la ATPasa dependiente de Na^+ , K^+ , como el ácido etacrínico y el alcaloide harmalina, no producen exaltación del automatismo, lo que hace pensar en que la inhibición de la ATPasa no es por sí sola responsable de este fenómeno.

Falta pues por delimitar, la participación de cada uno de los factores que se han señalado como base experimental de la generación de arritmias en la fase tóxica de la acción de los digitalicos.

Comentario final

Decíamos al comienzo de esta conferencia que ha mediado un lapso de casi doscientos años en dar bases experimentales de laboratorio a las aplicaciones terapéuticas de los digitalicos y agregábamos, que no se ha desentrañado el problema hasta hace no más de veinticinco o treinta años, coincidiendo con el formidable avance en los métodos de investigación.

No ha ocurrido esto solamente en cuanto al efecto de los digitálicos en las propiedades bioeléctricas de los tejidos cardiacos, pues se sigue aún investigando en los fenómenos celulares y subcelulares responsables de la acción inotrópica positiva de los digitálicos.

Otro capítulo que queda por investigar es el de la síntesis de los glicósidos cardiacos, porque se antoja extraño que el enorme desarrollo de la síntesis de los esteroides, no haya logrado la obtención de compuestos que tengan mayor margen de seguridad que los glicósidos que se emplean hoy en la clínica. En este aspecto se ha avanzado poco. El glicósido cardiaco obtenido hasta ahora con mayor margen de seguridad, la Actodigina (AY-22,241) ha sido estudiado por nosotros en el laboratorio³⁶ y en la clínica³⁷ pero no llena los requisitos necesarios para substituir plenamente a los glicósidos extraídos de las plantas.

Los digitálicos como agentes que incrementan la fuerza de contracción del corazón están comenzando a tener competidores. La dopamina es uno de ellos, cuyas acciones sobre el corazón y otros órganos y sistemas se están valorando en los últimos años. Recientemente se han completado los estudios farmacológicos y tóxicos de la Amrinona, un nuevo compuesto de síntesis derivado de la biperidina que no es esteroide, que no es amina simpaticomimética y que aumenta la fuerza de contracción del corazón sin afectar la frecuencia cardiaca ni la presión arterial. El ensayo clínico de este prometedor producto comenzará en breves semanas en el Instituto Nacional de Cardiología.

Es posible que los compuestos citados compitan con los digitálicos en el tratamiento de ciertos tipos de insuficiencia cardiaca. De lo que no ha sido posible desplazar todavía a los digitálicos es en sus efectos terapéuticos sobre algunas arritmias, descritos a lo largo de esta conferencia.

REFERENCIAS

1. Withering, W.: *An account of the foxglove and some of its medicinal uses with practical remarks on dropsy and other diseases*. Birmingham. Swinney, 1785.
2. Cushny, A. R. y Edmunds, C. W.: *Paroxysmal irregularity of the heart in auricular fibrillation*. Amer. J. Med. Sci. 133: 66. 1907.
3. Lewis, T.; Drury, A. N. y Wedd, A. N.: *Observations of the action of certain drugs upon fibrillation of the auricles*. Heart 9: 207. 1922.
4. Mackenzie, J.: *Digitalis*. Heart 2: 273. 1909-1910.
5. Woodbury, L. A.; Woodbury, J. W. y Hecht, H. H.: *Membrane resting and action potentials from single cardiac muscle fibers*. Circulation 1: 264. 1950.
6. Weidmann, S.: *Effect of current flow on the membrane potential of cardiac muscle*. J. Physiol. 115: 227. 1951.
7. Ling, G. y Cerard, R. W.: *The normal membrane potential of frog sartorius fibers*. J. Cell. Comp. Physiol. 34: 383. 1949.
8. Cushny, A. R.: *The actions and uses in medicine of digitalis and its allies*. Londres. Longman's Green and

Co. 1925.

9. Fisch, C. y Surawicz, B.: *Digitalis*. Nueva York, Grune and Stratton, Inc. 1969.
- 10a. Hoffman, B. F. y Singer, D. H.: *Effects of digitalis on electrical activity of cardiac fibers*. En: *Digitalis: Its action and clinical usage*. I. Progress in Cardiovascular Diseases 7: 226. 1964.
- 10b. Theilen, E. E.; Warkentin, D. L. y January, L. E.: *The use of digitalis in arrhythmias*. Ibid. p. 261.
- 10c. Selzer, A. y Kelly, J. J.: *Action of digitalis upon the non failing heart: A critical review*. Ibid. p. 273.
- 10d. Werkö, L.: *The use of digitalis in mitral stenosis without right heart failure*. Ibid. p. 284.
- 10e. Spiro, D. y Sonnenblick, E. H.: *The structural basis of the contractile process in heart muscle under physiological and pathological conditions*. En: *Digitalis: Its action and clinical usage*. II. Progress in Cardiovascular Diseases 7: 295. 1965.
- 10f. Luchi, R. J. y Conn, H. L.: *Digitalis action on the cells: Fable, fact and fancy*. Ibid. p. 336.
- 10g. McIntosh, H. D. y Morris, J. J.: *Problems in the use of digitalis in the management of congestive heart failure*. Ibid. p. 360.
- 10h. Bristow, J. D. y Griswold, H. E.: *The use of digitalis in cardiovascular surgery*. Ibid. p. 387.
11. Trautwein, W.: *Generation and conduction of impulses in the heart as affected by drugs*. Pharmacol. Rev. 15: 277. 1963.
12. Lee, K. S. y Klaus, W.: *The subcellular basis for the mechanism of inotropic action of cardiac glycosides*. Pharmacol. Rev. 23: 193. 1971.
13. Cárdenas, M.: *Clínica de las arritmias*. México, Instituto Nacional de Cardiología y La Prensa Médica Mexicana, 1976.
14. Paes de Carvalho, A.: *Excitation of the atrioventricular node during normal rhythm. Effect of acetylcholine*. En: *Mechanisms and therapy of cardiac arrhythmias*. Dreyfus, E. y Likoff, W. (Eds.) Nueva York, Grune and Stratton, Inc. 1966. p. 341.
15. Noble, D. y Tsien, R. W.: *The kinetics and rectifier properties of the slow potassium current in cardiac Purkinje fibers*. J. Physiol. (Lond) 195: 185. 1968.
16. Merideth, J.; Mendez, C. y Mueller, W. J.: *Electrical excitability of atrioventricular nodal cells*. Circ. Res. 23: 69. 1968.
17. Mendez, C. y Moe, G. K.: *Atrioventricular transmission*. En: *Electrical phenomena of the heart*. Nueva York, Academic Press, 1972, p. 263.
18. Mendez, C. y Mendez, R.: *The action of cardiac glycosides on the excitability and conduction velocity of the mammalian atrium*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 121: 402. 1957.
19. Moe, G. K. y Mendez, R.: *The action of several cardiac glycosides on conduction velocity and ventricular excitability in the dog heart*. Circulation 4: 729. 1951.
20. Wilson, F. N. y Wishart, S. W.: *The effect of the intravenous administration of digitalis in paroxysmal tachycardia of supraventricular origin*. Amer. Heart. J. 5: 549. 1930.
21. Lewis, T.; Drury, A. N.; Wedd, A. M. e. Iliescu, C. C.: *Observations upon the action of certain drugs upon fibrillation of the auricles*. Heart 9: 207. 1922.
22. Mendez, R. y Mendez, C.: *The action of cardiac glycosides on the refractory period of the heart tissues*. J. Pharmacol. Exp. Therap. 107: 24. 1953.
23. Mendez, R.; Kabela, E.; Pastelin, G.; Martínez-López, M. y Sánchez-Pérez, S.: *Antiarrhythmic actions of clemizole as pharmacologic evidence for a circus movement mechanism in atrial flutter*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Pathol. 262: 325. 1969.

24. Cárdenas, M.; Ruipérez, J. A.; Hermosillo, J. A.; Kabelá, E. y Méndez, R.: *Sur le traitement du flutter auriculaire par mouvement circulaire (emploi d'un antihistaminique, clemizole)*. Arch. Mal. Coeur 62: 401, 1969.
25. Cushny, A. R.; Marris, H. F. y Silberger, M. D.: *The action of digitalis in therapeutics*. Heart 4: 33, 1912.
26. 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.
27. Méndez, C.; Aceves, J. y Méndez, R.: *The antiadrenergic action of digitalis on the refractory period of the A-V transmission system*. J. Pharmacol. Exp. Therap. 131: 199, 1961.
28. Pastelín, G.: Observaciones en trabajo en elaboración.
29. Pastelín, G.; Méndez, R. y Moe, G. K.: *Participation of atrial specialized conduction pathways in atrial flutter*. Circ. Res. 42: 386, 1978.
30. Antzelev, C. y Kabelá, E.: *Electrophysiological effects of quinidine on atrial working and conducting cells. Reevaluation*. Fed. Proc. 36: 1003, 1977.
31. Pastelín, G. y Méndez, R.: *Singular effects of a new short acting cardiac glycoside in Purkinje cells*. Eur. J. Pharmacol. 19: 291, 1972.
32. Calhoun, J. A. y Harrison, T. R.: *Studies in congestive heart failure. IX. The effects of digitalis on the potassium content of the cardiac muscle of dogs*. J. Clin. Invest. 10: 139, 1931.
33. Ferrier, G. R. y Moe, G. K.: *Effect of calcium on acetylcholine induced transient depolarizations in canine Purkinje tissue*. Circ. Res. 33: 508, 1973.
34. Repke, K.: *Metabolism of cardiac glycosides*. En: *New aspects of cardiac glycosides*. Proceedings of the First International Pharmacological Conference, Stockholm. Wilbrandt, W. (Ed.). Londres. Pergamon Press, 1963, vol. 3.
35. Michaels, D. C. y Kabelá, E.: *Cardiac effects of ethacrynic acid, a Na⁺, K⁺ ATPase inhibitor*. En: *Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism*. Fleckenstein, A. y Naranjan, S. (Eds.). Baltimore, Dhalla University Park Press, 1975, vol. 5, p. 367.
36. Méndez, R.; Pastelín, G. y Kabelá, E.: *The influence of the position of attachment of the lactone ring to the steroid nucleus on the action of cardiac glycosides*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 188: 189, 1974.
37. Bojorges, R.; Cárdenas, M.; Pastelín, G. y Méndez, R.: *Acción de la Actodigina (AY-22,241) en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación o flutter auriculares crónicos*. Arch. Inst. Cardiol. (Méx.) 44: 615, 1974.