

Acerca de la terapéutica digitalica. Bosquejo histórico

Alfredo de Micheli-Serra*

Recepción versión modificada 19 de mayo de 1998; aceptación 20 de mayo de 1998

Resumen

La acción de medicamentos derivados de muchas especies vegetales ha siempre despertado el más vivo interés de naturalistas y médicos. Además, en todas las épocas, se ha exigido un buen conocimiento de la botánica médica de parte de quienes se destinaban a ejercer la medicina. Entre las plantas medicinales utilizadas por los antiguos pueblos del Anáhuac, se cita el yoloxóchitl o flor del corazón (Talauma mexicana) que, al parecer, tiene acción simildigitalica. Investigaciones de nuestro siglo han demostrado un efecto inotrópico positivo y bradicardizante del extracto de Magnolia grandiflora o Talauma mexicana. Desde fines del siglo XVIII se ha utilizado la digital, considerada inicialmente como un diurético y después como un cardiotónico. La acción de los glucósidos digitalicos sobre los tejidos cardíacos ha sido estudiada experimentalmente sobre todo en México. Hoy en día existen agentes inotrópicos positivos derivados de las piridinas, como la milrinona, que se emplean útilmente en la insuficiencia cardíaca refractaria. Pero, según la opinión de distinguidos farmacólogos, « en el caso de la insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación auricular, la digital resulta insustituible“.

Palabras clave: *Cardiotónicos antiguos, glucósidos digitalicos, terapéutica digitalica*

Introducción

Le acción medicamentosa de agentes derivados de muchas especies vegetales ha despertado el más vivo interés de naturalistas y médicos en todos los tiempos. Baste recordar el gran auge que tuvieron durante tantos siglos las obras clásicas *Hylikà*

Summary

The action of medical drugs obtained from many vegetables aroused a great interest of naturalists and physicians in all time. Moreover, it was always required that those persons destined to medical practice have a good knowledge of botany. Among the medicinal plants utilized by ancient peoples of the Anahuac, yoloxochitl or heart flower (Talauma mexicana) is mentioned, which seems to have a digitalis-like action. Research in our century demonstrated a positive inotropic and bradycardic effect of the leavels of Magnolia grandiflora or Talauma mexicana extract. Since the end of the XVIII century, digitalis was employed. It was considered initially as a diuretic and later as a cardiotonic agent. The action of digitalic glycosides upon the cardiac tissues was studied experimentally in Mexico. At the present-time there are positive inotropic agents derived from pyridine, as is the case of Milrinone, which have a beneficial action on the failing human myocardium. However, following the opinion of distinguished pharmacologists, “in the case of heart failure associated to atrial fibrillation, digitalis cannot be substituted”.

Key words: *Ancient cardiotonic agents, cardiac glycosides, digitalis therapy*

de Dioscórides Pedanio y *Naturalis Historia* de Plinio el Viejo. Por lo que toca al primero, lo menciona Dante Alighieri entre los ilustres sabios de la antigüedad: “e vidi il buono accoglitor del quale, / Dioscoride dico...” (Inf. IV, 139-140). La traducción española del tratado de Dioscórides por el doctor Andrés Laguna (1555) se difundió no sólo entre los médicos, sino

*Académico numerario.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Departamento de Farmacología. Juan Badiano No. 1. Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D. F.

que llegó a todas las personas cultas. Es bien conocida la alusión de Cervantes en su "Quijote". A su vez, Lópe de Vega, en el "Acero de Madrid", después de Galeno cita a Laguna y éste se menciona asimismo en los "Diálogos de la Montería".¹

Más aún, siempre se ha exigido un buen conocimiento de la botánica de parte de quienes se destinaban a ejercer la medicina. En la Nueva España, la segunda disposición de las "Ordenanzas para aprovechar las cofradías a los que han de servir en el hospital" -redactadas en idioma náhuatl bajo la supervisión de fray Alonso de Molina O.F.M. hacia mediados del siglo XVI- formulaba un precepto muy claro: "Auh cenca huey in tlatlacol yez in cofrariasmeh intla quicallaquizqueh in titicih hospital tel callaquizqueh in nelti tlamatinimeh in quiximatih in zacapahtli in quenami nepapan cocoliztli...". O sea, en la traducción de León-Portilla:² "Un muy gran servicio de los cofrades será que hagan entrar al hospital a los titicih, médicos, pero que entren los que son tlamatinimeh, sabios verdaderos, los que conocen por experiencia las hierbas medicinales y de qué condición son las diversas enfermedades...".

Cardiotónicos de los antiguos Mexicanos

Entre las plantas medicinales utilizadas por los antiguos pueblos del Anáhuac, se cita el yoloxóchitl o flor del corazón³ (Talauma mexicana) figura 1 que, al parecer, tiene acción simildigitalica. Hablan de ella, en el siglo XVI, el médico indígena Martín de la Cruz, fray Bernardino de Sahagún O.F.M. y el protomédico Francisco Hernández. Solamente este último le atribuye cierta acción cardiotónica: "arbol grande... con flores de figura de corazón..., que mezcladas con cáscaras de cacaoatl fortalecen el corazón y el estómago... y son muy apreciadas por los indígenas."⁴ Pero debe señalarse que las recetas de los médicos indígenas comprendían varios componentes entremezclados - en el caso que nos ocupa intervenían las aminas del cacaoatl -, por lo que no puede identificarse el agente responsable del efecto benéfico.

En el siglo XIX, se iniciaron estudios acerca de las características del yoloxóchitl. Así en el índice del tomo II - correspondiente al año 1890 - de "El Estudio" (Figura 2), semanario de ciencias médicas publicado por el Instituto Médico Nacional,⁵ se menciona una crónica acerca de la "acción del yoloxóchitl"

(pág. 127). En el tomo IV de 1891, se halla una lectura "Análisis de las semillas del yoloxóchitl" por el doctor Eduardo Armendáriz (pág. 248), así como un trabajo original "El Yoloxóchitl" por el doctor Alfonso L. Herrera (pág. 133). Además, en la primera parte del tomo I de la publicación "Datos para la materia médica mexicana", de 1894, se encuentra el artículo



Figura 1. Yoloxóchitl. (De: "Jardín americano" de fray Juan Navarro. México. UNAM, IMSS, ISSTE, 1992, foja179).

“El yoloxóchitl (Talauma mexicana)” por el doctor José Ramírez (pág. 95). Investigaciones más recientes, efectuadas inicialmente en los pequeños laboratorios del pabellón 21 (cardiología) del Hospital General de México⁶⁻⁸ y más tarde en el departamento de farmacología del Instituto Nacional de Cardiología,⁹ han demostrado un efecto inotrópico positivo y bradicardizante del extracto acuoso de hojas de *Magnolia grandiflora* o Talauma mexicana. Autores japoneses¹⁰ han aislado tiramina (agente adrenérgico) de varias especies de magnolias, incluso la *Magnolia grandiflora*. Opinan, por ende, que la presencia de tiramina en el género de magnolias puede ser responsable de acciones farmacológicas relacionadas en la medicina tradicional mexicana.

Los cardiotónicos digitálicos

La digital

Durante el siglo XVI, en el marco de la evolución de los conocimientos de botánica médica, se inscribe la aparición de obras monumentales que hicieron época. Figuran entre ellas la *Historia stirpium* de Leonhart Fuchs, los catálogos de Charles de l'Ecluse y de Hieronymus Bock, así como las descripciones de plantas medicinales americanas por Martín de la Cruz, Francisco Hernández, Nicolás Monardes, etc. Sin embargo, como señala Lain Entralgo,¹¹ los conceptos taxonómicos fundamentales de aquella época seguían fieles a Teofrasto y Aristóteles. Sólo con el médico y naturalista suizo Konrad von Gesner (1516 - 1565), se inició la taxonomía moderna.

La digital (Figura 3) se describe por vez primera en el “Nuevo herbario” (1543) del botánico alemán Leonhart Fuchs (1501 – 1566).^{12,13} Se encuentra en el capítulo 345 de dicha obra, titulado “Von Fingerhutkraut”, i.e. “De la hierba con flores en forma de dedal”, y se denomina “Fingerhüt”. El autor la había llamado Digitalis en la edición latina de su herbario (*Historia stirpium*, 1542), en el que distinguía las variedades purpúrea y amarilla, según el color de las flores. Señalaba asimismo el efecto descongestionante visceral de la *Digitalis purpurea*.¹³ Por su lado, Hieronymus Bock, médico y botánico de Hornbach, efectuó en 1546 la primera reproducción gráfica de la planta de digital en su libro “Kräuterbuch”, que se imprimió mucho más tarde (1595) en Estrasburgo.¹⁴



Figura 2. "El Estudio", semanario publicado por el Instituto Médico Nacional.

La terapéutica digitalica

La irrupción de la digital en la terapéutica clínica se relata en la clásica monografía de William Withering,¹⁵ médico del Hospital General de Birmingham y miembro, con Joseph Priestley, James Watt, Erasmus Darwin y otros, de la “Lunar Society”, tertulia científica que realizaba sus reuniones mensuales en las noches de plenilunio. En dicha monografía se mencionan los inicios del uso de la digital, de acuerdo con una comunicación del doctor Stokes de Stourbridge. Ahí se señala, entre otras cosas, que un médico de Orléans, el doctor Salerne, había realizado observaciones experimentales sobre la intoxicación digitalica en pavos, las que fueron objeto de una memoria a la Real Academia de Ciencias en 1748. De suyo describe Withering 163 casos, en los que administró una decocción de hojas de digital, y agrega 48 casos más pertenecientes a la práctica de otros médicos



Figura 3. *Digitalis purpurea* (ref.No.13).

sus corresponsales. Las indicaciones del fármaco consistían esencialmente en anasarca y ascitis, por lo que el investigador inglés le atribuyó un efecto diurético, aun cuando reconocía que “este fármaco tiene una acción sobre los movimientos del corazón, no observada con otros medicamentos.” Opinaba Rafael Mendez¹⁶ que probablemente el autor se refería a casos de fibrilación auricular, en los que la digital frenaba la frecuencia del pulso.

Por otra parte, el médico francés F. T. Bidault de Williers, en una publicación de 1805,¹⁷ ya recomendaba el empleo de la tintura de digital por sus efectos sobre el corazón y la diuresis. Pero la terapéutica digitalítica encontró cierta oposición de

parte de algunos grandes clínicos como Corvisart y su discípulo Laënnec. El primero, en el artículo V de los “Corollaires” en su tratado “Essai sur les maladies et les lésions organiques du coeur et des gros vaisseaux”,¹⁸ dedicado al emperador Napoleón, cita la Scilla mas no hace ninguna mención de la digital. Al segundo, no le parecía confiable la acción digitalítica. De hecho, en el tomo II de su tratado de 1826,¹⁹ hay un capítulo consagrado al tratamiento de la insuficiencia cardiaca en que se lee lo siguiente: “... La digital es muy utilizada hoy día para el tratamiento de las cardiopatías, de acuerdo con la opinión general de que, amén de su efecto diurético, ejerce también una acción sedante sobre el corazón. Confieso que tal acción nunca me ha parecido bien evidente ni constante, aun cuando se administraban dosis elevadas, capaces de producir vómito y vértigo... No puedo considerar, pues, a la terapéutica digitalítica como una medida eficaz en el tratamiento de la hipertrofia cardiaca”. Por lo contrario, el doctor Jean Bouillaud, en el tomo II de su “Traité clinique des maladies du coeur” (1835),²⁰ recomendaba la digital para la terapéutica de la endocarditis crónica (pag. 235) y de la hipertrofia cardiaca (pag. 461), definiéndola como el verdadero “ opio del corazón. Y, en una nota de pie de página, criticaba la actitud de Laënnec frente a la “ bonne digitale qui ralentit le coeur” (la buena digital que vuelve lento el corazón).

Los glucósidos cardiacos

El farmacéutico francés Claude Nativelle, después de varios intentos, obtuvo en 1868 la digitalina cristalizada pura,²¹ que corresponde prácticamente a la digitoxina aislada en 1874 por Oswald Schmiedeberg (1838 - 1929).²² Hacia fines del siglo pasado, inició Houghton la dosificación biológica de los digitalíticos en la rana. ²³ Comenzó así el empleo racional de la digital, en la Europa Occidental, en forma de tintura alcohólica al 10 % y de digitalina Nativelle. Pero sólo en nuestro siglo ha sido posible aislar otros principios activos de la digitalis purpurea: la gitalina,²⁴ y la gitoxina.²⁵ Además, el químico suizo Stoll descubrió, en las hojas de digitalis lanata dos glucósidos que no existen en la digitalis purpurea: el lanatósido C y un derivado de este, la digoxina.²⁶ Al mismo tiempo (1936), se demostró que todos los

glucósidos digitalicos derivan del nucleo esteroideo o ciclopentanoperhidrofenantreno, al igual que el colesterol, los ácidos biliares, las hormonas sexuales, las hormonas corticoadrenales y la vitamina D.²⁷

Respecto a los derivados del estrofantó, el botánico Kirk, miembro de la expedición de David Livingstone a lo largo del río Zambese (1858 - 1864), señaló la acción cardíaca del *Strophantus*, con cuyo veneno los lugareños imbuían sus flechas.²⁸ Th. R. Fraser, en el periodo 1869 - 1872, estudió las propiedades del estrofantó y aisló el primer glucósido amorfo.²⁹ Años después (1888) Arnaud logró aislar la ouabaína, llamada también estrofantina G porque obtenida del *Strophantus gratus*.³⁰ Entre fines del siglo pasado y principios del nuestro, se preconizó la administración intravenosa de la K-strofantina³¹ y de la digital.³²

La digital en México

Por lo que toca a la introducción de la digital en México, debe señalarse que en el año 1821 salió a la luz, en la capital, un opúsculo de Charles-Louis-Cadet de Gassicourt, en la traducción española realizada ahí mismo por Nicolás Molero. Se trata del "Formulario magistral y memorial farmacéutico",³³ en el que se recomienda el uso de la infusión y tintura de digital contra el anasarca.

En 1870, se publicó la primera tesis recepcional sobre un tema cardiológico, elaborada en la Escuela de Medicina por el doctor Mariano Carrillo.³⁴ Le siguió en 1872 la primera tesis sobre la digital,³⁵ en la que se daba a conocer la digitalina Nativelle. Ésta se describió en detalle al año siguiente en la "Gaceta Médica de México", órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México (Vol. VIII, pág. 223, 1873). Además, el índice del tomo III (1890) del periódico "El Estudio" del Instituto Médico Nacional, comprende sendas notas concernientes a " La digital en pediatría", (pág 45) y a " Digital y digitalina" (pág. 202).⁵ Otra tesis sobre el tema: Algunas consideraciones sobre la digital", se presentó en 1878 por el doctor Juan López Tello.³⁶

Cabe recordar que, en nuestro Instituto, el maestro Ignacio Chávez acostumbraba emplear la ouabaína por vía intravenosa.¹⁶ En años pasados ésta se utilizó mucho, así como el lanatósido C (Cedilanid). Hoy en día se emplea la digoxina por vía oral y, en su caso, por vena debido a que ya no se

consigue ouabaína ni lanatósido C. La concentración plasmática de digoxina, de orden terapéutico, se considera comprendida entre 1 y 3 nM.

Acerca de la acción de los digitálicos

El fundamento serio de las investigaciones sobre las propiedades bioeléctricas de los tejidos cardiacos se estableció en el siglo XVIII con publicaciones de Albrecht von Haller y de Felice Fontana³⁷ acerca de la irritabilidad de los tejidos animales. Se asentó un siglo después con el clásico trabajo de Etienne-Jules Marey,³⁸ en el que se relaciona el periodo refractario del miocardio ventricular con las fases del ciclo cardíaco. Este fue el primer paso decisivo para el conocimiento posterior de la curva de recuperación de la excitabilidad miocárdica. En el siglo pasado, se trató aun de conocer los efectos de los digitálicos sobre las propiedades del músculo cardíaco. Así, en 1855, Edme Felix Alfred Vulpian describió la contractura del miocardio ventricular de rana por intoxicación. digitalica.³⁹ Más tarde (1897), A.R. Cushny logró demostrar la acción digitalica sobre la contractilidad de la aurícula y del ventrículo del corazón del perro *in situ*.

Hacia mediados de nuestro siglo, se definió en México el concepto de periodo refractario funcional del nervio por el fisiólogo Arturo Rosenblueth:⁴¹ es el intervalo más breve entre dos respuestas a estímulos conducidos. El comportamiento de tal parámetro en los diferentes tejidos cardiacos se estudió en condiciones normales⁴² y bajo la acción de glucósidos digitálicos.⁴³ Se investigó también la acción de dichos compuestos sobre la excitabilidad y la velocidad de conducción del miocardio auricular en corazón de mamífero.⁴⁴ Se describió aun la acción antiadrenérgica periférica de los digitálicos en sus consecuencias sobre el sistema de transmisión auriculoventricular.^{45,46} Estudios experimentales más recientes⁴⁷ han demostrado que los digitálicos actúan de manera diferente sobre el miocardio contráctil auricular y el tejido específico de conducción auriculoventricular: acortan el periodo refractario en el primero y lo alargan en el segundo con la participación de un compuesto adenílico (adenosina). Esto se debe a que reducen la duración del potencial de acción de las fibras contráctiles auriculares, mientras que la prolongan en las fibras específicas de la región nodal.

Es fuente de preocupación constante el estrecho margen de seguridad entre la dosis terapéutica y la tóxica de los digitalícos. A esto se debe la frecuente intoxicación de enfermos sometidos a dicho tratamiento, sobre todo los que reciben diuréticos o sufren de diarreas y vómitos o siguen un régimen dietético inadecuado. En ellos, la kalocitopenia favorece la intoxicación digitalítica precoz. Por consiguiente, ciertos investigadores han introducido modificaciones en el anillo lactónico de la digital de modo que, al rotar la inserción de este último, se obtienen compuestos como la actodigina. Los efectos más importantes de tal fármaco consisten en su acción y dispersión rápidas, mucho más que las de la ouabaína.⁴⁸

En lo referente a la acción inotrópica positiva de los glucósidos digitalícos y en particular de la ouabaína, que algunos pretenden negar o minimizar, pueden citarse los estudios experimentales realizados a su tiempo en los laboratorios de farmacología y de electrocardiografía de nuestro Instituto. Estos han demostrado claramente que los digitalícos, sobre todo la ouabaína, aumentan la amplitud de la contracción del miocardio ventricular en el corazón canino in situ.^{49,50}

En resumen, bajo el aspecto cualitativo, los glucósidos de la digital ejercen la misma acción. Lo que los diferencia uno de otro es el tiempo de manifestación y de duración de su efecto. Así que los principios activos de la *digitalis purpurea* muestran acción y eliminación lentas, como la digitoxina y la digitalina Nativelle, cuyo efecto máximo se alcanza entre las 8 y las 10 horas. Al emplearlas en la insuficiencia cardíaca crónica, se obtiene la digitalización entre 24 y 48 hs. Los glucósidos de la *digitalis lanata*: lanatósido C y digoxina tienen acción y eliminación de tiempo intermedio con su efecto máximo a las 3 hs. A su vez, la ouabaína y la estrofantina K se caracterizan por su acción y eliminación rápidas con su efecto máximo a los 45-60 mn.

Debe mencionarse, por otro lado, que hace unos años se ha señalado la existencia de factores endógenos, que tienen acción simildigitalítica.^{51,52} Hay elementos en favor del punto de vista de que la ouabaína endógena es la sustancia que ejerce la acción fisiológica atribuida a dichos factores circulantes.

Respecto a la intoxicación digitalítica, sabemos que ésta puede prevenirse gracias al régimen hiposódico e hiperpotásico, del que no se habla,

generalmente, en los modernos estudios multicéntricos ni en los megaensayos. Para la intoxicación digitalítica acentuada, se cuenta con una amplia experiencia clínica acerca de la administración de anticuerpos monoclonales antidigitalícos - los glucósidos de la digital se consideran como aptenos-, que pueden revertir en breves lapsos los estados graves de intoxicación.⁵³

Debe tenerse en cuenta, por otra parte, que los nuevos agentes inotrópicos positivos derivados de las piridinas, como la milrinona y otros,⁵⁴⁻⁵⁶ no parecen proporcionar reales beneficios clínicos en tratamientos a mediano y largo plazo. Y los agentes inhibidores de la ECA⁵⁷ no logran controlar por sí solos la insuficiencia cardíaca crónica aun cuando no está asociada a fibrilación auricular.

Se justifica así concluir estas breves notas con una aseveración del farmacólogo Rafael Mendez:¹⁶ en el caso de la insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación auricular, la digital resulta insustituible". Podemos agregar ahora que los digitalícos son necesarios también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica no asociada a dicha arritmia.

Referencias

1. Diálogos de la Montería. Manuscrito inédito del siglo XVI. publicado por el Duque de Almazán. Madrid, 1935.
2. **León-Portilla M.** Los franciscanos vistos por el hombre náhuatl. México. UNAM, 1985, pág. 53.
3. **Pastelín Hernández G.** Yoloxóchitl. En Varios Autores: La investigación científica de la herbolaria medicinal mexicana. México. Libro conmemorativo de los 50 años de la Secretaría de Salud, 1993, págs.203-208.
4. **Hernández F.** Obras completas. México. UNAM, 1959-1967.
5. **Fernández del Castillo F.** Historia bibliográfica del Instituto Médico Nacional. México. Imprenta universitaria (UNAM), 1961.
6. **Pérez Cirera R, Roca J.** Contribución al estudio de la farmacología del yoloxóchitl (Talauma mexicana). I. Arch Lat Am Cardiol Hematol 1937;78:87-99.
7. **Pérez Cirera R, Roca J.** Acción sobre el trabajo del corazón y sobre la circulación coronaria de los extractos acuosos de hoja de yoloxóchitl (Talauma mexicana). Arch Lat Am Cardiol Hematol 1938;8:109-116.
8. **Guerra F.** Aportación a la farmacología de la Talauma mexicana. I. Arch Lat Am Cardiol Hematol. 1939;9: 251-272.
9. **Jasso Pérez MC.** Efecto inotrópico del extracto acuoso de la magnolia en la preparación cardiopulmonar de Starling. (Tesis). Escuela de química de la Universidad La Salle, 1993.

10. **Matsutani H, Shiba T.** Tyramine from magnolia species. *Phytochemistry* 1975;14:1132.
11. **Lain Entralgo P.** Historia de la Medicina. Barcelona. Salvat Ed. S.A., 1978, pág. 259.
12. **Fuchs L.** Neu Kräuterbuch. Basilea. Tip. Isingrin, 1543.
13. **Lévy A.** L'avènement thérapeutique de l'irremplacable feuille de la digitale pourpre. *Coeur Méd Int* 1978;17:133.
14. **Bock H.** En Stenius. Die nuere geschichte der Digitalis purpurea und ihre bedeutung in der Medizin. *Arch Wiss Prakt Tierheibk* 1918;(No 5/6):44.
15. **Withering W.** An account of the foxglove and some of its medical use. Londres. G.G.J. & J. Robinson, 1785. Reproducción por la Society of Medical Classics, 1979.
16. **Mendez R.** Doscientos años de digital. *Arch Inst Cardiol Mex* 1986;56:339-348.
17. **Bidault de Williers FT.** Essai sur les propriétés medicinales de la digitale pourpre. París, 1805.
18. **Corvisart JN.** Essai sur les maladies et les lésions organiques du coeur et des gros vaisseaux. París. Tip. Migneret, 1806, págs. 415-433.
19. **Laënnec RTH.** Traité de l'auscultation mediate et des maladies du poumon et du coeur. París. Tip. J.S. Chaudé, 1826, T. II pág. 735.
20. **Bouillad J.** Traité clinique des maladies du coeur París. Ed. J.B. Bailliére, 1835. T. II, págs.461-462.
21. **Nativelle CI.** Sur la digitaline cristallisée. *J Pharm Chim* 1869;9:255.
22. **Schmiedeberg O.** Uber die Digitaliswirkung am herzmuskel der frosches. *Beitr Anat Physiol* 1874;222.
23. **Houghton EM.** The pharmacologic essay of the heart tonics. *JAMA* 1898;31:959.
24. **Kraft K.** Die glykoside der blätter der Digitalis purpurea. *Arch Pharm* 1912;250:118.
25. **Cloetta M.** Die darstellung und chemische zusammensetzung der aktiven substanzen aus den digitalis blättern, ihre pharmakologischen und therapeutischen eigenschaften. *Arch Exp Path Pharmacol* 1926;112:261-342.
26. **Stoll A.** The cardiac glycosides. Londres. The Pharmacological Press,1937.
27. **Fieser LF, Fieser M.** Steroids. Nueva York. Reinhold Publishing Co., 1959.
28. **Edens E.** A.B.C. de la medication digitalique. Lausana. Ed. Payot & Cie, 1938.
29. **Fraser Th R.** On the kombé arrow poison. *J Anat Physiol* 1872;7:140.
30. **Arnaud.** Sur la composition élémentaire de la strophanthine cristallisée extraite du Str. kombé. *C R Acad Sci* 1888;107:179.
31. **Fraenkel A.** Über intravenöse Strophantin therapie. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1906;257.
32. **Kottmann K.** Klinische Über Digitoxinum solubile Cloetta (Digalen). *Z Klin Med* 1906;56:128.
33. **Alcantara Herrera J.** Pequeño aporte cronológico y bibliográfico para escribir la historia de la cardiología en México. *Medicina* 1949;29:101-117.
34. **Carrillo M.** Diagnóstico diferencial de las enfermedades del corazón. (Tesis). México. Imprenta del Comercio, 1870.
35. **Icaza y Peza JR.** Algunas consideraciones acerca de la acción fisiológica de la digital, y las indicaciones de su empleo en las afecciones orgánicas del corazón. (Tesis). México. Escuela de Medicina, 1872.
36. Catálogo de tesis de medicina del siglo XIX. México. UNAM, 1988, pág. 52.
37. **von Haller A.** Mémoires sur les parties sensibles et irritables. 3 Vols. Lausana, Sigismond d'Arnay, 1760
38. **Marey EJ.** Des excitations électriques du coeur. En. *Travaux du laboratoire de M. Marey. V. II. París. Ed. (J. Masson, 1876, II pág.63-86.*
39. **Vulpian EFA.** *Gaz Med París* 1855; p.599 (citado por Cushny Ref. No 40).
40. **Cushny AR.** The action and uses in medicine of digitalis and its allies.Londres. Longmans, Green & Co., 1925.
41. **Rosenblueth A, Alanís J, Mandoki J.** The functional refractory period of axons. *J Cell Comp Physiol* 1949;33:405-440.
42. **Mendez R, Mandoki JJ, Méndez C.** The functional refractory period of the atrium and ventricle of the mammalian heart. *Memorias del 1er. Congreso Mundial de Cardiología. París, 1950;1:607.*
43. **Mendez R, Mendez C.** The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues. *J. Pharmacol Exp Ther* 1953;1073:24-36.
44. **Mendez C, Mendez R.** The action of cardiac glycosides on the excitability and conduction velocity of the mammalian atrium. *J Pharmacol Exp Ther* 1957;121:402-413.
45. **Mendez A, Aceves J, Mendez R.** The antiadrenergic action of digitalis in the refractory period of the A-V transmission system. *J Pharmacol Exp Ther* 1961;131:199-204.
46. **Mendez C, Aceves J, Mendes R.** Inhibition of adrenergic cardiac acceleration by cardiac glycosides. *J Pharmacol Exp Ther* 1961;131:191-198.
47. **Pastelín Hernández G, Alvarado Ácosta JL, Suárez Munguía J, Gutiérrez Perucho E, Martínez Morales F, Sánchez Sevilla L, et al.** Un nuevo aspecto del mecanismo de acción de la ouabaína. En *Farmacología cardiovascular. Nuevos principios en la patología de siempre.* (G. Sánchez Torres, GA. Medrano, G. Pastelin, eds.). México. Ed. Piensa S.A. 1992, págs 3-17.
48. **Mendez R , Pastelin G , Kabela L.** 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* 1974;188:189-197.
49. **Pastelin G, de Micheli A , Valadez U, Mendez R.** Efectos antagónicos y aditivos del propranolol con los digitálicos. *Arch Inst Cardiol Mex* 1967;373:221-235.
50. **de Micheli A, Medrano GA, Villarreal A, Sodi Pallares D.** Polarización del miocardio en la intoxicación digitálica experimental. Efectos del potasio. *Arch Inst Cardiol Mex* 1970;40:437-460.
51. **Schoner W.** Endogenous digitalis-like factors. *TIPS (Trends in Pharmacological sciences)* 1991;12:209-211.
52. **Castañeda-Hernández G.** Evidencias sobre la presencia de un factor endógeno con actividad digitálica en mamíferos. ¿Un regulador fisiológico de la bomba de sodio? *Arch Inst Cardiol Mex* 1991;61:491-500.
53. **Wenger T L, Butler VP, Haber E, Smith TW.** Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific

- antibody fragments. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:118a-123a.
54. **Pastelín G, Mendez R, Kabela E, Farah A.** The search for a digitalis substitute II Milrinone (WIN-47203), its action on the heart-lung preparation of the dog. *Life Sci* 1983;33:1787-1796.
55. **Farah AE, Alousi AA, Schwarz RP.** Positive inotropic agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1984;24:275-328.
56. **Sato N, Uechi M, Asai K, Patrick T, Kudej RK, Vatner SF.** Effects of a novel inotropic agent, Bay 5959, in conscious dogs: comparison with dobutamine and milrinone. *Am J Physiol.* 1997;272(2 pt 2):H .753.
57. **Packer M, Georghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams K, Cody R , et al.** Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329(1):1-17.