

---

## ALGUNOS ASPECTOS DE LA ACCION DE LOS CUERPOS DIGITALICOS

---

EFRAIN G. PARDO  
Laboratorio Central de  
Investigación de la  
Industria Nacional  
Química-Farmacéutica.  
México, D. F.

A pesar de un gran volumen de trabajo experimental, el mecanismo íntimo de acción de los cuerpos digitálicos es mal conocido. Recientemente, los datos referentes a los efectos cardiovasculares de estas sustancias han sido complementados por el estudio de su influencia sobre el metabolismo energético de los tejidos, y de sus acciones sobre estructuras musculares funcionalmente menos complejas que el corazón. Wollenberg (1949) ha hecho una revisión cuidadosa del primero de estos aspectos. Es el objeto del presente trabajo resumir los resultados de algunas investigaciones acerca de la acción de los glucósidos cardioactivos sobre músculo esquelético.

La conveniencia de encontrar una preparación adecuada de músculo estriado sensible a la acción de los cuerpos digitálicos ha sido reconocida por mucho tiempo. Cattell (1938) pudo demostrar un efecto inotrópico positivo de la ouabaina sobre músculos aislados de rana después de la inmersión prolongada de éstos en una solución del glucósido. Del Pozo (1943, 1944) encontró que la administración intravenosa del k-esofantósido no modificaba las contracciones de músculos normales de gato, ni de músculos sometidos a fatiga de contracción por estimulación prolongada a frecuencia baja, pero que, en cambio, inyecciones intra-arteriales del glucósido eran seguidas de una disminución en la fatiga de transmisión de músculos estimulados a frecuencia alta. Recientemente (Pisanty, 1948) se ha reportado la producción de acortamiento irreversible en músculos de tortuga *in situ* por la inyección intra-arterial de dosis elevadas de digitoxina y ouabaina. Una acción semejante había sido observada en músculo de rana (Katagi, 1946). Estos y otros estudios han atribuido al músculo esquelético una sensibilidad a los cuerpos digitálicos de orden muy inferior a la sensibilidad del músculo cardíaco. Sin embargo, el hecho de que los resultados no hayan sido uniformemente negativos ha justificado la investigación continuada de condiciones que puedan aumentar la reactividad del músculo estriado. Los trabajos que a continuación se discuten han sido hechos con este fin.

### I. FIJACION DE CUERPOS DIGITALICOS POR EL MUSCULO ESTRIADO

La fijación selectiva de cuerpos digitálicos por el corazón ha sido ofrecida como explicación de la franca acción de los cuerpos digitálicos sobre el músculo cardíaco, en comparación con su casi nula actividad frente a músculo esquelético. De hecho, existe evidencia experimental (Weese, 1928; Rothlin, 1944) de que el corazón fija una porción de los glucósidos administrados muy superior a la que le correspondería de haber una distribución uniforme en el cuerpo, y claramente mayor a la fijada por el músculo esquelético. Sin embargo, la razón para esta fijación selectiva no se conoce. Ha sido atribuida a afinidades químicas (Schliomensum, 1910) y físicas (Fischer, 1928).

En un trabajo ya mencionado, del Pozo (1944) notó que animales que recibían k-estrofantósido por vía intra-arterial y cuyos músculos estaban siendo estimulados durante la administración del digitálico, morían con una dosis superior a la teórica para sustancia utilizada. Con objeto de saber si era la vía de inyección o la actividad muscular la que determinaba la anomalía entonces observada, se desarrollaron experimentos (del Pozo, Anguiano y Pardo, 1948) en los que se comparó la dosis letal de k-estrofantósido en series de animales que recibieron la droga por vía intra-arterial o intravenosa, y en series cuyos músculos de las extremidades inferiores fueron o no estimulados durante la administración del glucósido.

Se encontró que la dosis letal media para un grupo de cuarenta animales que recibieron el k-estrofantósido en infusión continua a través de una vena yugular fue casi idéntica a la dosis letal media para otro grupo de cuarenta animales, que lo recibieron por inyección retrógrada en la arteria mesentérica inferior canulada.

En cambio, la dosis media para cuarenta gatos cuyos músculos de las extremidades inferiores fueron estimulados en forma continua durante la administración del glucósido fue  $0.273 \text{ mg} \pm 0.039$  mientras que en la

serie correspondiente sin trabajo muscular la dosis letal fue  $0.247 \text{ mg} \pm 0.029$ . La diferencia entre la serie con trabajo y la serie sin trabajo fue de significación estadística.

Los resultados de estos experimentos deben ser interpretados como significando un aumento marcado en la fijación de k-estrofantósido por los músculos esqueléticos sometidos a estimulación continua. De hecho, la diferencia,  $0.026 \text{ mg por Kg}$ , entre las dosis letales medias representa la cantidad fijada por el músculo como resultado de su actividad. Si consideramos que los músculos que fueron estimulados representan sólo un 2.8 por ciento del peso del animal, la fijación por el músculo esquelético no es pequeña. Esto pudiera implicar que la actividad continua del músculo cardíaco determinara la aparente fijación selectiva por este órgano de los glucósidos administrados. Implica, además, una clara capacidad de fijación por parte del músculo esquelético. Es interesante observar que a pesar del aumento en la cantidad fijada de k-estrofantósido, no se observó efecto inotrópico del glucósido en el curso de estos experimentos.

## II. EL MUSCULO ESTRIADO ISQUEMICO COMO INDICADOR DE ACCION DIGITALICA

a) *k-estrofantósido*. En el curso de la investigación descrita en los párrafos anteriores, se observó que, después de la muerte de algunos animales que habían recibido k-estrofantósido, sus músculos seguían respondiendo a estímulos indirectos durante un tiempo anormalmente largo, Pareció probable que el glucósido hubiera aumentado la resistencia del músculo a la isquemia.

Se creyó importante probar esta posibilidad, ya que era probable que la isquemia produjera en músculo estriado condiciones metabólicas semejantes a las que hacen al corazón insuficientemente sensible a los digitálicos.

Se desarrollaron experimentos (del Pozo y Pardo, 1949) en los que se estudió la influencia del k-estrofantósido sobre las contracciones de músculos de gato estimulados directamente o a través de su nervio y sometidos a isquemia intermitente por oclusión de la aorta abdominal. La isquemia aplicada a músculos estimulados con frecuencias sub-tetanizantes hizo que las respuestas fueran menos amplias, más prolongadas, y de relajamiento menos completo. Estas características se acentuaron en periodos sucesivos de isquemia, y la recuperación durante los periodos intercalados de irrigación normal fue cada vez menor. En estas condiciones el curso de los efectos de la isquemia fue invertido por la administración intravenosa de aproximadamente 40 por ciento de la dosis letal de k-estrofantósido. Las respuestas se hicieron de mayor amplitud (fig. 1) y de relajamiento más rápido y completo. El efecto digitálico fue mayor en los animales en que la isquemia había producido cambios más marcados.

Estos experimentos demostraron la clara reactividad del músculo isquémico ante el k-estrofantósido. El tipo de efecto observado probablemente pueda ser útil como indicador de acción digitálica, ya que representa una mejoría comparable a la producida por los digitálicos en corazón insuficiente. Los resultados, además, parecen apoyar la importancia de la anoxia celular en la patogenia de la insuficiencia cardíaca (Harrison, 1935).

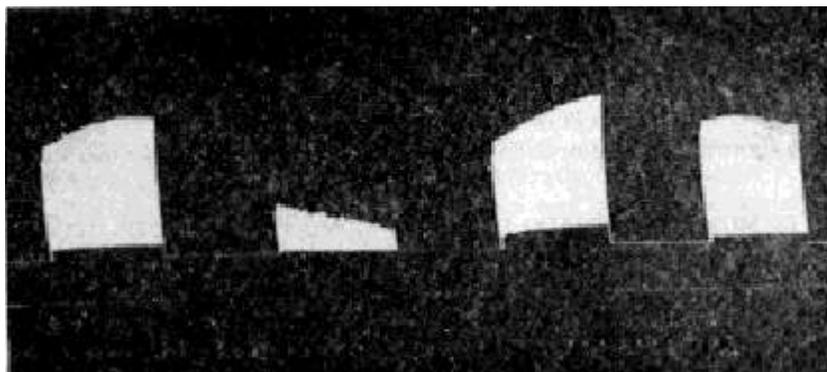


Fig. 1. Aumento en la amplitud de las respuestas del músculo isquémico después del k-estrofantósido. Gastrocnemio de gato anestesiado con Dial. Estimulación a través del nervio ciático. La primera y la tercera series de contracciones corresponden a periodos de irrigación normal, la segunda y la cuarta, a periodos de isquemia. Al final de la segunda serie se inyectó  $0.1 \text{ mg}$  de k-estrofantósido por  $\text{Kg}$  de peso. (Del Pozo, E. C. y Pardo, E. G J.

b) *Otros cuerpos digitálicos.* Con el objeto de saber si la isquemia sensibilizaba el músculo estriado a la acción de otros cuerpos digitálicos, se estudiaron los efectos de algunos de ellos sobre músculos de gato sometidos intermitentemente a isquemia (Pardo, García-Téllez y del Pozo, 1950a). Las sustancias probadas fueron la estrofantina, la digitoxina, la digitalina "alemana", las tinturas de digital (*Digitalis purpurea*) de estrofanto (*Strophantus gratus*), de escila (*Urginea maritima*), de laurel rosa (*Nerium oleander*), de convalaria (*Convallaria majalis*), de adonis (*Adonis vernalis*) y de yoloxóchitl (*Talauma mexicana*).

En estos experimentos se utilizaron frecuencias de estimulación del orden de 60 por segundo, y se aseguró que la oclusión de la aorta produjera isquemia completa ligando las posibles vías de circulación colateral. En estas condiciones los efectos de la isquemia fueron siempre marcados, y la mejoría producida por los cuerpos digitálicos constante y clara. Todas las sustancias ensayadas aumentaron la amplitud de las respuestas del músculo isquémico. En la fig. 2 se ilustra un experimento típico y en la fig. 3 se presentan respuestas características para cada una de las sustancias estudiadas.

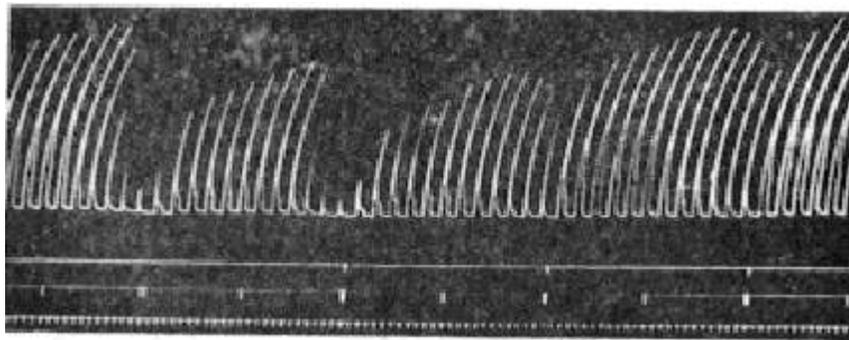


Fig. 2. Influencia de un digitálico sobre la amplitud de las respuestas del peroneo largo, sometido a isquemia. Períodos de estimulación de 10 segundos intercalados con períodos de descanso de igual duración, períodos de isquemia de 2 minutos alternados con períodos iguales de irrigación. La señal inferior marca intervalos de 10 segundos. La señal media indica el principio (una marca) y final (dos marcas) de los períodos de isquemia. El primer período de isquemia en esta gráfica corresponde al segundo experimento. Las marcas de la señal superior corresponden a las inyecciones intravenosas de 0.2 cm.<sup>3</sup> de tintura de *Nerium oleander*. Dosis letal en este animal, 10 cm.<sup>3</sup> (Pardo, E. G., García-Téllez, D. y del Pozo, E. C. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 101:63,1951).

El número de experimentos con cada droga no permitió analizar posibles diferencias cuantitativas entre ellas. Sin embargo, pudo observarse que algunos de los digitálicos producían la máxima mejoría muscular con una fracción más pequeña de la dosis letal que otros.

c) *Otras sustancias.* Con el objeto de probar la especificidad de este efecto digitálico, se ha estudiado la acción de otros cuerpos sobre la preparación antes descrita. Se han probado un grupo de esteroides (desoxicorticosterona, pregnenolona, ergosterol, digitoxina, estradiol, testosterona, progesterona, diosgenina y ácido desoxicólico). De estas sustancias sólo la testosterona y el ergosterol parecieron mejorar las respuestas del músculo isquémico (Pardo, García-Téllez y del Pozo, 1950b). Se está probando la acción de un grupo de sustancias que producen paro de corazón en sístole (del Pozo, 1950).

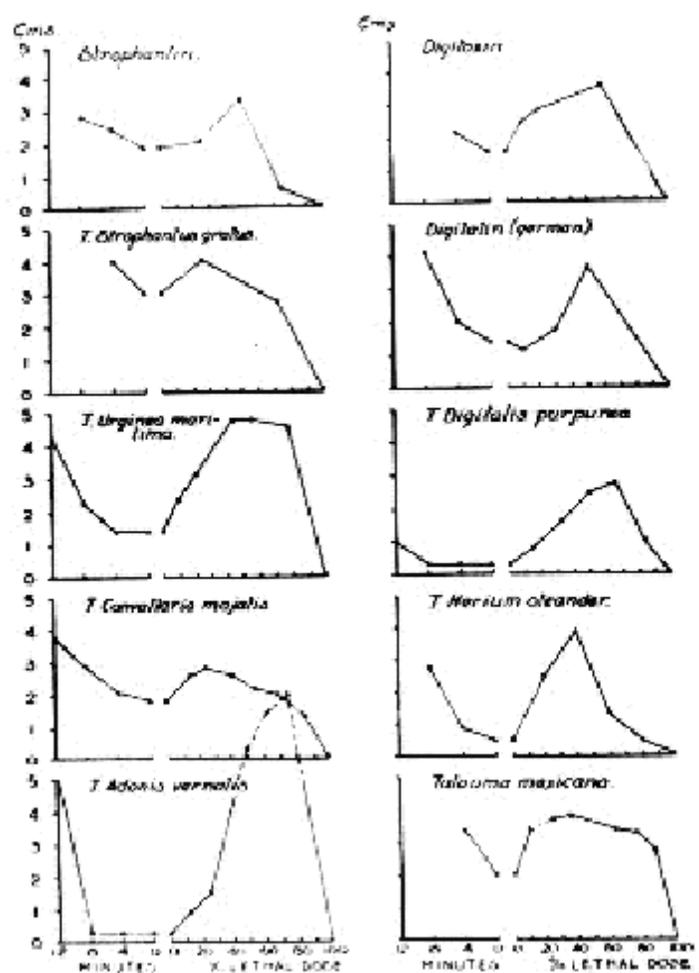


Fig. 3. Efecto de varios cuerpos digitálicos sobre la amplitud de las respuestas del músculo estriado isquémico. Cada gráfica corresponde a un experimento. La amplitud representada por las ordenadas ha sido medida sobre la última respuesta de los períodos de isquemia correspondientes. La primera porción de cada gráfica señala el curso de los efectos acumulativos de la isquemia. Las abscisas marcan el tiempo, en minutos, antes de la primera inyección del glucósido. La segunda porción representa el efecto de las dosis acumuladas de la droga, expresadas como abscisas en porcentaje de la dosis letal. Como se trató de inyectar, cada 4 minutos, de una décima a una quinta parte de la dosis letal, se pudieron elegir para las abscisas de ambas porciones de las gráficas, escalas que corresponden a tiempos semejantes. (Pardo, E. G., García-Téllez, D. y del Pozo, E. C. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 101: 63, 1951.)

### III. ASPECTOS CUANTITATIVOS DE LA ACCION DE LOS CUERPOS DIGITALICOS SOBRE EL MUSCULO ESTRIADO ISQUEMICO

La posibilidad ya mencionada de que algunos glucósidos pudieran dar la máxima mejoría muscular con una fracción de la dosis letal menor que otros, sugirió hacer un estudio comparativo entre dos de ellos, y a la vez, probar las posibilidades del músculo estriado como indicador cuantitativo de acción digitálica. Se compararon los efectos de la tintura de *Nerium oleander* y la tintura de *Digitalis purpurea* en grupos semejantes de animales (Pardo y García Téllez, 1950a).

Músculos de gato fueron sometidos a isquemia como en trabajos anteriores y estimulados durante todo el

curso del experimento por períodos de 10 segundos intercalados con períodos semejantes de reposo.

Las sustancias fueron administradas en inyecciones intravenosas de porciones iguales, hasta la muerte del animal.

Los resultados de estos experimentos parecieron indicar: *a*, que la magnitud de la mejoría muscular obtenida con una u otra sustancia era semejante, y que esa magnitud sufría grandes variaciones de un experimento a otro; *b*, que la dosis de una u otra sustancia que producía el máximo efecto muscular era tan constante como la dosis que producía paro del corazón; y *c* que la tintura de *Nerium oleander* daba la mejoría muscular máxima con un porcentaje de la dosis letal significativamente menor que la tintura de *Digitalis purpurea* (fig. 4).

#### IV. POTENCIACION POR EL EXTRACTO DE CAPSULAS SUPRARRENALES DE ALGUNAS ACCIONES DIGITALICAS

El extracto de cápsulas suprarrenales fue de una de las sustancias cuya acción sobre músculo estriado isquémico ha sido estudiada. En el curso de uno de los experimentos con dicha sustancia, se administró un digitálico y se observó que la mejoría lograda en las respuestas musculares fue mayor que la ordinariamente obtenida con dosis semejantes del glucósido. Ante la posibilidad de que la acción del digitálico hubiera sido potenciada por el ECS, se decidió hacer un estudio cuidadoso de la acción de dicho extracto sobre músculo estriado isquémico, y sobre la sensibilidad de éste a los digitálicos.

En los experimentos que se hicieron con este fin (Pardo, García Téllez, y del Pozo, 1950c) se comprobó que el ECS producía una mejoría transitoria en la amplitud de las respuestas del músculo estriado isquémico, y se encontró que potenciaba notablemente las respuestas a la estrofantina (fig. 5).

Se hizo otra serie de experimentos en que se estudió la influencia del ECS sobre la dosis letal de la estrofantina para el gato. Se encontró que la previa administración del ECS no modificaba la dosis letal, pero si aumentaba la frecuencia de movimientos de vómitos.

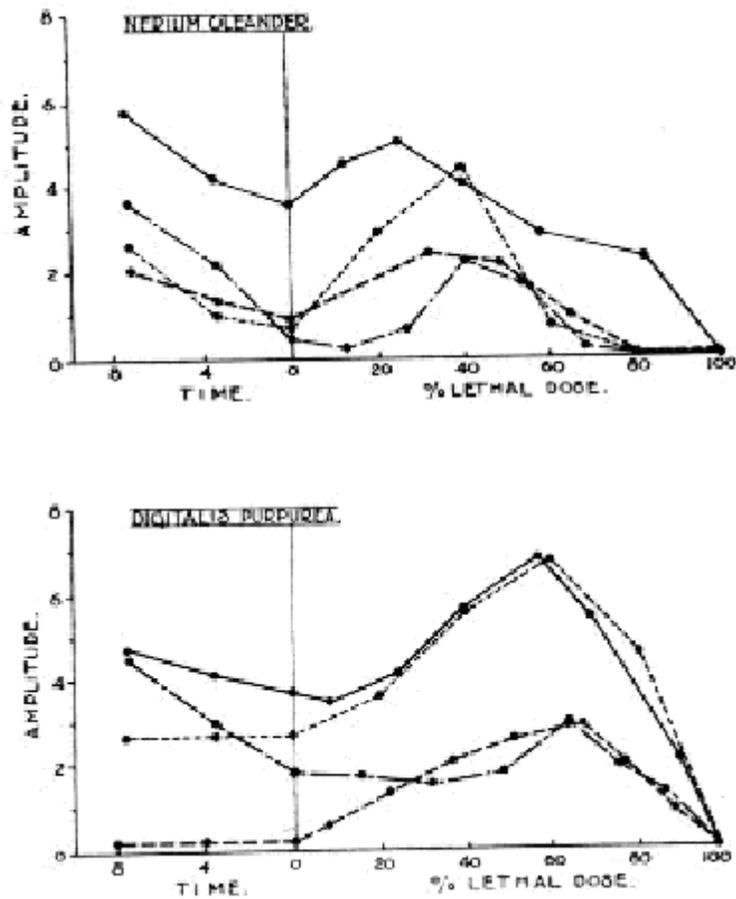


Fig 4. Influencia de la *Digitalis purpurea* y del *Nerium oleander* sobre la amplitud de las contracciones del músculo estriado isquémico. Cuatro experimentos escogidos al azar con cada una de las sustancias. Las gráficas representan la amplitud de las últimas respuestas musculares en periodos sucesivos de isquemia. En la primera mitad de cada gráfica las abscisas representan tiempo, en minutos, antes de la primera inyección de la droga; en la segunda mitad, expresan porcentaje de la dosis letal, pero representan tiempos comparables a los de la primera mitad, ya que se trató de inyectar aproximadamente una octava parte de la dosis letal cada cuatro minutos. (Pardo, E. G. y García-Téllez, D. J. Pharmacol. and Exper. Therap. 101:68 1951.)

Como era importante saber si las acciones de los cuerpos digitálicos sobre corazón eran también modificadas por el ECS, se estudió la influencia de esta sustancia sobre la acción inotrópica de la estrofantina en corazón aislado de rana (Pardo y García-Téllez, 1950b). Se encontró que una concentración de estrofantina que, administrada sola, no producía aumento en la amplitud de las contracciones ventriculares, era en cambio, seguida de un claro efecto inotrópico si se administraba en combinación con extracto de cápsulas suprarrenales (fig. 6).

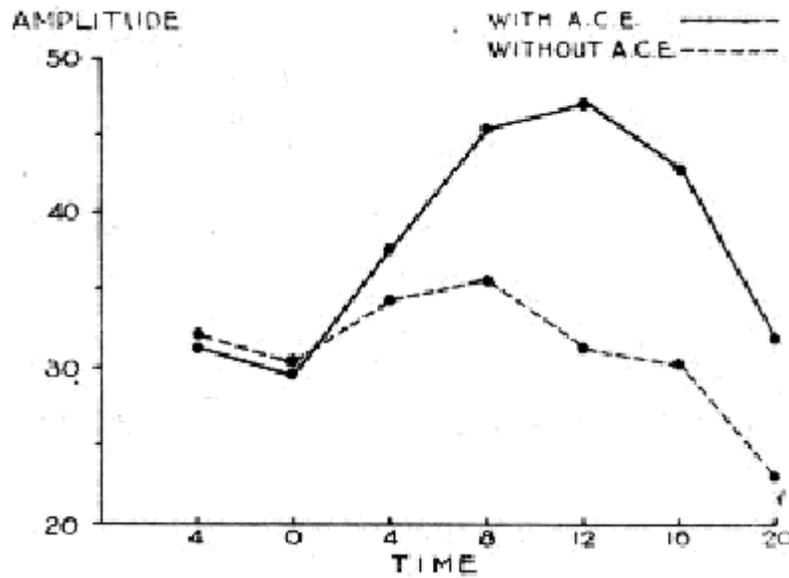


Figura 5. Influencia del extracto de cápsulas suprarrenales sobre la respuesta del músculo estriado isométrico a la estrofantina. Cada curva representa el efecto de la estrofantina en diez animales. Uno de estos grupos había recibido una inyección previa de extracto de corteza suprarrenal; otro no había recibido tal inyección. La amplitud media de la última respuesta muscular en periodos sucesivos de isquemia se expresa como función del tiempo antes y después de la administración de la estrofantina. Los valores se toman de experimentos como el mostrado en la fig. 2. (Pardo, E. G., García-Téllez, D. y del Pozo, E. C. J. Pharmacol. and Exper. Therap. En prensa.)

#### DISCUSION

Como primera conclusión de los trabajos aquí descritos, se puede decir que la selectividad de acción de los glucósidos digitálicos sobre el corazón es sólo aparente. Se ha demostrado tanto que el músculo esquelético es capaz de fijar cantidades apreciables de glucósidos, como que es capaz de desarrollar una sensibilidad extraordinaria a ellos cuando se somete a condiciones metabólicas adecuadas. Los digitálicos no sólo producen cortamiento irreversible del músculo (Pisanty, 1948), quizá comparable al paro de corazón en sístole, sino también efectos inotrópicos positivos y cambios en la duración de la contracción semejantes a los que se consideran típicos de acción digitálica en corazón insuficiente.

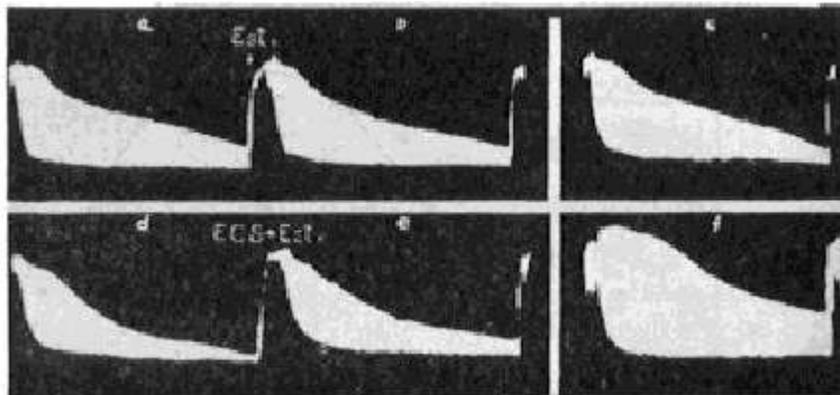


Fig. 6 Potenciación de la acción de la estrofantina por la administración simultánea de extracto de cápsulas suprarrenales. Contracciones de un corazón aislado perfundido de rana. El líquido de perfusión estaba siendo cambiado cada ocho minutos. *a*, intervalo inmediato anterior a la administración de la estrofantina; *b*, intervalo posterior a la administración del glucósido (la concentración usada no produjo efectos inotrópicos); *c*, después de tres cambios de líquido de perfusión; *d*, algún tiempo después, intervalo anterior a la administración combinada de estrofantina (igual concentración que anteriormente) y extracto de cápsulas suprarrenales; *e*, intervalo posterior a esa administración combinada de las sustancias; *f*, después de tres cambios de líquido de perfusión. (Pardo, E. G. y García-Téllez, D. Rev. Inv. Clin., 3:60,1951.)

Que la sensibilización del músculo estriado a la acción de los cuerpos digitálicos se logre sometiéndolos a isquemia es interesante. Por una parte, proporciona evidencia indirecta de que uno de los factores fundamentales en la patogenia de la insuficiencia cardíaca sea la anoxia del músculo cardíaco (Harrison, 1935), y por otra, da validez al hallazgo de Weicker (1935) de que en condiciones anaeróbicas la estrofantina aumenta las reservas de fosfocreatina del corazón perfundido de conejo. De hecho, sugiere que los digitálicos quizá puedan modificar el metabolismo energético no sólo de corazón o músculo estriado, sino también de cualquier tejido sometido a deficiente oxigenación. Tal posibilidad debe ser probada.

Aunque todos los cuerpos digitálicos que se han ensayado parecen producir efectos cualitativamente semejantes, nada definitivo se podrá decir de la especificidad de dichos efectos hasta que estén completos los resultados de experimentos actualmente en curso (del Pozo, 1950). El hecho de que algunos esteroides produzcan una ligera mejoría en las contracciones de músculo estriado no es sorprendente, ya que estas mismas sustancias también producen efectos inotrópicos en corazón hipodinámico de rana (Cowdey, 1950).

Uno de los posibles usos del músculo estriado isquémico como indicador de acción digitálica, lo encontramos en el ensayo cuantitativo de cuerpos digitálicos. La mayor parte de los métodos usuales de valoración utilizan efectos tóxicos como punto terminal de las titulaciones, los datos así obtenidos no siempre guardan una correlación aceptable con la potencia terapéutica de los productos ensayados. Sería, por lo tanto, muy útil un método que usara como punto terminal un efecto positivo semejante al buscado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La preparación descrita en estos experimentos pudiera mostrar tal efecto. Desafortunadamente, los primeros ensayos cuantitativos han indicado que la magnitud de la mejoría lograda con dosis comparables de glucósidos varía demasiado de un animal a otro; esto hace imposible el uso de esta magnitud de efecto como medida de actividad digitálica. En cambio, el hecho de que el máximo efecto muscular, sea cual fuere la magnitud de éste, se logre con una dosis bien constante de cada glucósido, abre la posibilidad de que este efecto máximo pueda ser útil como punto terminal en titulaciones de cuerpos digitálicos.

Es posible, además, que la preparación descrita pueda revelar diferencias importantes entre los distintos glucósidos. Ya en un trabajo se encontró que en el caso de tintura de laurel rosa se obtenía la máxima mejoría muscular con un porcentaje de la dosis letal significativamente menor que en el caso de la tintura de digital. Este hecho, y otros que el uso de la preparación revele, quizá puedan influir en la selección racional de glucósidos para uso clínico.

La potenciación por el extracto de cápsulas suprarrenales de la acción de la estrofantina sobre músculo estriado isquémico y sobre corazón, a la vez que ofrece evidencia de la importancia de los efectos del ECS sobre el metabolismo energético muscular, abre también interesantes posibilidades terapéuticas. Sin embargo, el hecho de que la dosis letal de la estrofantina para el corazón no haya sido alterada por la administración del ECS, y sí, en cambio, aumentada la frecuencia de los vómitos indica que será necesario estudiar individualmente la acción del ECS sobre cada uno de los efectos de los cuerpos digitálicos. Será además importante saber cuáles de los componentes del ECS son responsables del efecto encontrado.

Los resultados aquí presentados indican que el estudio de la acción de los cuerpos digitálicos sobre músculo estriado isquémico ha sido y podrá seguir siendo un campo fructífero de investigación.

## RESUMEN

Se hace una revisión de algunos trabajos recientes en que se ha estudiado la acción de los cuerpos digitálicos sobre el músculo estriado isquémico. Estos trabajos han mostrado una marcada sensibilidad del músculo

esquelético a la acción del k-estrofantósido y otros cuerpos digitálicos, han dado lugar al uso de esa preparación en la valoración cuantitativa de los glucósidos cardioactivos, y han mostrado una interesante potenciación por el extracto de cápsulas suprarrenales de algunas acciones digitálicas.

#### REFERENCIAS

- CATTELL, MCK. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 62: 459, 1938.
- DEL POZO, E. C. Bol. Lab. Est. Med. Biol., 2: 93, 1943.
- Gac. Méd. de México, 74: 400, 1944.
- 1950 (Trabajo sin publicar).
- ANGUIANO, G. and PARDO, E. C. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 96: 86, 1949.
- and Pardo, E. G. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 97: 144, 1949.
- FISCHER, H. Arch. f. Exper. Path. u. Pharmakol., 130: 111, 1928.
- COWDEY, C. W., LOYNES, J. S. and WAUND, R. A. Fed. Proc., 9: 277, 1950.
- HARRISON, T. R. Medicine, 14: 255, 1935.
- KATAGI, R. Citado por Danielopolu, D., La digitalis et les Strophantines, Masson Paris, 1946.
- PARDO, E. C. and GARCÍA-TÉLLEZ, D. (a). J. Pharmacol. and Exper. Therap., 101: 68, 1951.
- (b) Rev. Inv. Clin., 3: 60, 1951,
- and DEL POZO, E. C. (a). J. Pharmacol. and Exper. Therap., 101, 63, 1951.
- and DEL POZO, E. C. (b). 1950. (Trabajo sin publicar).
- and DEL POZO, E. C. (c). J. Pharmacol. Exper. Therap. En prensa.
- PISANTY, J. Arch. Inst. Cardiol. Mex., 18: 111, 1948.
- ROTHLIN, E. Schweiz, med. Wchnschr., 74: 217, 1944.
- SCHLITOMENSUM, B. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., 63: 294, 1910.
- WEESE, H. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., 135: 228, 1928.
- WEICKER, B. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., 178: 524, 1935.