

Visión retrospectiva de la farmacología de los digitálicos

Dr. Francisco Herrera

Miembro Correspondiente Nacional

Por sugerencia de mi maestro y ductor, el Dr. Antonio Sanabria, he escogido los aspectos históricos y farmacodinámicos de la digital como tema de mi trabajo de incorporación como Miembro Correspondiente de esta Corporación. A pesar de que ya he presentado una comunicación referente a las bases iónicas de la acción inotrópica de los digitálicos, me gustaría demostrar con este trabajo que no hay temas agotados, pero tampoco dar pie a que se añada la expresión: sólo cerebros agotados.

La historia de la farmacología de los digitálicos comienza en la antigüedad si aceptamos la definición de farmacología como el estudio de los compuestos que interactúan con los seres vivos. Modernamente se considera que dicha interacción tiene lugar mediante procesos químicos tales como la unión a moléculas receptoras que activan o inhiben los procesos orgánicos (1). El reconocimiento de que ciertos compuestos de origen vegetal, animal o mineral actúan sobre los seres vivos data probablemente desde los albores de la especie humana. No obstante, es sólo con la aparición de los manuscritos cuando se demuestra que las culturas de la antigüedad reconocían ciertas drogas como específicas para muchas afecciones. El papiro de Ebers (1500 aC.) menciona la escila (*Urginea maritima*) y la medicina tradicional china, cuyos documentos más antiguos datan del año 3000 aC., dan a conocer el uso de la piel desecada de sapo como específico contra los dolores de muelas y el sangrado de las encías; la medicina occidental también empleó la piel pulverizada de sapo en el tratamiento de la hidropesía hasta que fue

reemplazada por la digital (2). Ambos productos naturales contienen glicósidos de acción cardiotónica: los escilarenos en la primera y las bufaginas o bufanolidas en la segunda. Ya en el año 500 aC., la digital era conocida y se empleaba externamente como antiinflamatorio. Hacia 1250, el tratado galés *Meddygon mydmai* le da el nombre de *foxes glofa* (*foxglove* en inglés), y la considera como un específico para cefaleas y “espasmos”.

Leonhard Fuchs, hacia 1542, describe la planta y realiza las primeras ilustraciones de la *Digitalis purpurea* (Figura 1), *D. lutea* y *D. lanata* (Figura 2).

Reconoce su acción diurética y purgativa y la llama *digitalis*.

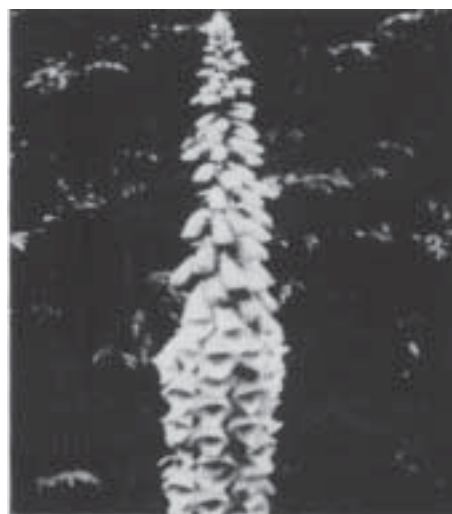


Figura 1. *Digitalis purpurea*.



Figura 2. *Digitalis lanata*.

A lo largo de los siglos XVI y XVII es mencionada por diversos autores, entre otros Dodoens, quienes advierten sobre el peligro de su uso indiscriminado. Parkinson en 1640 confirma su uso popular en el tratamiento de la epilepsia y el bocio (3).

El estudio sistemático del empleo de la digital en terapéutica comienza con el médico y botánico inglés, William Withering (Figura 3 y 4).



Figura 3. William Withering. Grabado. Tomado de (4).



Figura 4. William Withering. Retrato pintado por von Breda 1792.

En 1775, Withering fue informado por una herbolaria, Mother Hutton, de las propiedades diuréticas de una poción en cuya preparación entraban gran número de hierbas presuntamente medicinales entre las cuales se encontraba la digital. En Withering se combinaron felizmente dos intereses: la botánica y la medicina. Esta asociación de dos disciplinas es muy común en aquellas personas que han hecho contribuciones importantes al conocimiento. A pesar de que su interés por la botánica floreció tardíamente, cuando Withering ya contaba con treinta años de edad, llegó a ser uno de los grandes botánicos y quizás el más grande de los botánicos de la medicina (4).

A la edad de 21 años ingresó a la escuela de medicina de la Universidad de Edimburgo, cuya excelente reputación ya comenzaba a despuntar en esa época. Estudió anatomía bajo los Monro, padre e hijo, este último descubridor del agujero de Monro. Monro, padre, hijo y nieto constituyeron una dinastía anatómica en Edimburgo. El nieto del primero, Alexander Monro, tertius, quien vivió entre 1773 y 1859, accedió a la cátedra de anatomía en 1798 y probablemente coincidió con José María Vargas en Edimburgo.

Withering disfrutó enormemente de la ciudad de Edimburgo. Tuvo como maestros a Joseph Black en química, William Cullen en práctica médica, Robert Whytt en neurología, John Hope, el fundador del Jardín Botánico de Edimburgo, en botánica. El interés de Withering por esta ciencia puede haber sido despertado por Richard Pulteney, estudioso de la botánica inglesa. En Londres, durante sus vacaciones, asistió a las clases de William Hunter en la calle Great Windmill. Aunque conocía el latín, no era un latinista. Es más, consideraba nuestra existencia demasiado corta para “aprender tantos signos que significan la misma cosa” refiriéndose al aprendizaje de idiomas diferentes al inglés.

Después de graduarse en 1766 se estableció en Stafford, villa vecina de Wellington, de donde era originaria su familia. Esta región de Inglaterra era fundamentalmente rural. La digital, que haría famoso a Withering, era abundante; crecía como maleza en las regiones centrales y occidentales de Inglaterra. Es la más notable y bella de las flores silvestres: una espiga de flores grandes y purpúreas que se elevan por encima de helechos, sotos y a lo largo de los setos vivos. La inflorescencia en espiga puede alcanzar un metro y medio e incluso más (ver Figura 1).

Los capullos inferiores abren en la primera semana de junio y la onda purpúrea va ascendiendo hasta que a fines de julio sólo persisten dos o tres flores en lo alto de la inflorescencia, tan frescas y bellas como las que abrieron primero.

Withering no mostró interés por la botánica durante su época de estudiante en Edimburgo. Pero hay indicaciones de que su inclinación hacia esta disciplina se debió a una razón romántica. Entre sus primeros pacientes figuró la Srta. Helena Cooke, posteriormente la Sra. Withering, quien se interesaba por la pintura de flores. Durante la enfermedad y convalecencia de la Srta. Cooke, Withering recogía plantas para que ella las empleara como sujeto para sus dibujos. Es de suponer, pues, que el interés de Withering por la botánica puede haberse iniciado en la primavera y verano de 1768. No obstante, fue sólo 17 años más tarde, en 1785, cuando Withering se decidió a publicar su famosa obra sobre la digital.

Erasmus Darwin, abuelo de Charles Darwin, se interesó por el progreso profesional de Withering en esta época. Pero es interesante constatar los celos profesionales y animadversión que Darwin manifestó hacia Withering cuando éste lo eclipsa como botánico y como médico.

Withering se interesó también por la química. Fue el descubridor de la prueba de la barita para detectar sulfatos. Perteneció a la *Lunar Society* constituida por un grupo de intelectuales que se reunían la noche de luna llena para aprovechar la iluminación que ésta prestaba a los caminos en aquella época cuando no existía alumbrado público. Esta sociedad floreció en Birmingham. Entre sus miembros se encontraban James Watt, Erasmus Darwin, Joseph Priestley, el descubridor del oxígeno. Aunque Withering se oponía a la teoría del flogiston, renunció a sus investigaciones a favor de Priestley y Lavoisier.

Era un médico muy observador. Propuso que la escarlatina era casi tan contagiosa como la viruela y el sarampión. Pensó que era causada por animáculos capaces de reproducirse o por miasmas que, mediante una fermentación poco conocida hasta el momento, incorporaba partículas a su propia naturaleza.

Es interesante recordar las circunstancias que condujeron a Withering hacia el conocimiento del empleo terapéutico de la digital. En 1775 se le pidió su opinión sobre una poción para la cura de la hidropesía que resultaba eficaz cuando otros medios fracasaban. Dicha poción estaba compuesta por veinte o más yerbas. Withering determinó que el agente activo era la digital.

El empleo de la digital como remedio casero para casos de hidropesía era probablemente tan conocido en los medios rurales de Shropshire como lo era la vacuna entre las ordeñadoras de Gloucestershire en tiempos de Jenner. Pero se requería de hombres como Withering y Jenner para desarrollar y difundir la digital y la vacuna.

En general, las pociones que contenían la digital se empleaban por sus violentos efectos eméticos y purgativos; su acción diurética parece haber pasado inadvertida. La digital era empleada a dosis excesivas. Withering comentaba el caso de un comerciante cuya esposa coció un gran puñado de hojas de digital en media pinta (aproximadamente 280 ml) de agua, brebaje que el paciente ingirió de una sola vez. Éste presentó vómitos incoercibles, visión borrosa y un pulso de 40 pulsaciones por minuto. El paciente sobrevivió milagrosamente.

Inicialmente, Withering empleó una decocción de digital que posteriormente sustituyó por una infusión y finalmente se decidió por el polvo de hoja. Recomendó recolectar hojas inmediatamente antes de la floración, retirar la nervadura central,

desechar las hojas al sol o ante el fuego y pulverizarla por frotamiento hasta obtener un “bello polvo verde”. Withering recomendaba una dosis de un grano (60 mg) de polvo de hoja dos veces al día, prácticamente equivalente a la recomendada hasta fecha reciente como dosis de mantenimiento de polvo de hoja: 0,10 g diarios (5).

Withering administraba la droga hasta que se manifestasen sus efectos sobre “los riñones, el estómago, el pulso o los intestinos; debe detenerse su administración al aparecer uno de estos efectos”.

Ya en 1779 comenzó a generalizarse el uso de la digital pero con serio peligro para los pacientes, por su empleo poco racional. El Dr. Fowler (famoso por el *liquor potassii arsenitis* de Fowler) instó a Withering a que publicara sus experiencias con el fin de evitar que un fármaco tan útil como la digital fuera desacreditado y condenado al olvido.

En 1783, la salud de Withering presentó serios quebrantos, evidencia de la tuberculosis pulmonar que lo aquejaba. Suspendió el ejercicio profesional y aprovechó este tiempo para preparar varias publicaciones. Sin lugar a dudas, la más importante fue: “*An account of the foxglove*”, un clásico de la medicina casi imposible de obtener hoy en día. En 1932, Maggs Brothers, libreros de Londres, ofrecían un ejemplar por 52 libras 10 chelines, o sea 262,50 dólares de la época (Figura 5).

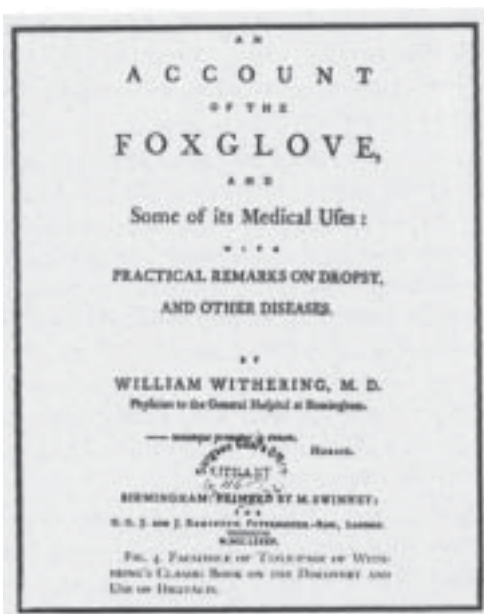


Figura 5. Página titular del libro clásico de Withering: “*An account of the foxglove*”. Tomado de (4).

En este libro de 207 páginas, Withering cita 163 casos bien descritos. El gran farmacólogo de Edimburgo, Arthur Robertson Cushny, considera que Withering no sólo introdujo la digital en la práctica médica, sino que también estableció sus principios terapéuticos que prácticamente han permanecido invariables hasta la fecha.

La sección final del libro es la más importante. Allí expone Withering sus conclusiones. Resumiéndolas:

Preparación: la hoja de digital se debe recolectar al comienzo de la floración y el polvo de hoja es elaborado como se explicó anteriormente.

Efectos, reglas y precauciones: altas dosis producen náuseas, vómitos, mareos, visión borrosa, los objetos aparecen de color verde o amarillo, diuresis, bradicardia, sudor frío, convulsiones, síncope y muerte. A dosis inferiores los efectos no son tan intensos. No es necesario suministrar dosis tan altas que causen náuseas y debe administrarse cautelosamente en las dosis antes mencionadas.

Constitución de los pacientes: la digital es rara vez eficaz en personas de gran fortaleza física, complexión florida y pulso apretado, delgado y fuerte. Si la ascitis es tensa, dura y circunscrita y si el anasarca (edema) de los miembros es sólido y resistente hay pocas esperanzas. Al contrario, si el pulso es débil, intermitente, el rostro pálido y los labios lívidos, la ascitis fluctuante y el edema de las extremidades guarda la impresión del dedo, la diuresis será efectiva.

Inferencias: La digital no actúa universalmente como diurético pero lo hace más frecuentemente que otros medicamentos y cuando otros métodos han fracasado; es menos tóxica que la escila. En caso de complicaciones graves sólo se obtiene una tregua que puede ser útil en el combate de la enfermedad original.

De esta manera supo Withering que la digital actuaba en sólo algunos tipos de hidropesía. Sin embargo, no asoció su acción terapéutica con sus efectos sobre el corazón. Reconoció, no obstante que afectaba la actividad cardíaca ya que escribió: “[la digital] tiene tal grado de poder sobre el movimiento del corazón como no había sido observado en ningún otro medicamento, éste [poder] puede ser aprovechado con fines salutíferos”. Posiblemente el primero que le atribuyó a la digital una acción primaria sobre el corazón fue John Ferriar, quien además relegó el efecto diurético a un segundo plano.

En 1786 alquiló Edgbaston Hall, en las afueras de Birmingham. Allí trabajó intensamente; editó y revisó las ediciones de sus publicaciones botánicas (Figura 6).



Figura 6. Residencia de Withering. Edgbaston Hall. Edgbaston, Birmingham, Inglaterra. Siglo XVIII. Tomado de (4).

Para la profilaxia y el tratamiento de la hidrofobia preconizó la irrigación mediante una jeringa de las perforaciones hechas por los dientes del animal y cauterización de la herida. A los asmáticos les recomendaba viajes por mar, y cambio de residencia así como también evitar las camas con cortinajes y edredones de pluma; hoy en día se atribuiría el alivio de los síntomas a la eliminación de alérgenos.

Un mes antes de su muerte se mudó a la casa del químico Priestley. Esta casa había sido destruida por el populacho enardecido que atacó a Priestley y su familia por su presunto jacobinismo. Su muerte se produjo en esta casa en octubre de 1799. Un visitante ante su lecho muerte, hizo un retruécano intraducible: “*The flower of English physicians is indeed Withering*”. “*Withering*” significa en inglés “marchitándose” (Figura 7).

Una vez que se estableció la utilidad terapéutica de la digital, se realizaron esfuerzos para aislar sus principios activos para controlar mejor su dosificación. En 1824, Auguste le Royer obtuvo un extracto etéreo de la hoja, muy potente y peligroso. Otros extractos y fracciones fueron obtenidos y denominados digitalina como la de Homolle en 1845 y en 1869, la famosísima “Digitalina Nativelle”, un extracto alcohólico-clorofórmico de las hojas de la planta, posiblemente idéntico en composición a la “digitoxina” de Schmiedeberg aislada en 1875 (3).



Figura 7. Tumba de Withering. Edgbaston Old Church, Edgbaston. Inglaterra. Tomado de (4).

Para fines de la década de los sesenta del siglo pasado, Trousseau, en su magistral descripción de las afecciones orgánicas del corazón en su “*Clinique Médicale de l’Hôtel-Dieu de Paris*” (6), preconiza el uso de purgantes, el incremento de la diuresis y el empleo del vino diurético del *Hôtel-Dieu* en cuya composición entra la digital, la escila, el acetato de amonio y el vino blanco. Trousseau consideraba que estos medicamentos aliviaban los síntomas de las “afecciones orgánicas del corazón”, atribuidas por él a procesos patológicos a nivel de los “orificios y válvulas del corazón”. No obstante, hace notar que el trastorno valvular u orificial no es suficiente para explicar la hidropesía, anasarca y derrames de las cavidades serosas. Ya preveía causas más complejas de la retención hidrosalina, las cuales han sido objeto de revisión por Sanabria (7).

Todavía a fines del siglo XIX se emplea la digital para el tratamiento de las enfermedades mentales. Uno de los enfermos más famosos fue Vincent van Gogh quien fue paciente del Dr. Paul-Ferdinand Gachet. Este último se interesó en el empleo terapéutico de la digital y van Gogh pinta dos retratos del Dr. Gachet donde aparecen unas plantas de digital (8) (Figura 8).



Figura 8. Dr. Paul-Ferdinand Gachet con planta de digital. Pintado por Vincent van Gogh. Museo D'Orsay, París.

Con motivo del bicentenario del descubrimiento de la utilidad terapéutica de la digital, Sanabria hace un rápido recuento de la historia de la droga (9). Este autor señala que James Mackenzie en 1910 y Thomas Lewis en 1919 consideraban que la digital producía efectos beneficiosos en la fibrilación auricular por su efecto bradicardizante. Pero ya en 1910, Wenckebach indicaba que la digital era útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con ritmo sinusal. Lo mismo sostenían Cushny en Inglaterra en 1925, Vaquez y Lutembacher en Francia en 1928 y Fraenkel en Alemania en 1934.

Desde que Gold y Cattell (10) demostraron en 1940 que la digital tenía un efecto inotrópico positivo directo sobre el miocardio, la investigación se ha dirigido hacia sus principales áreas de actividad celular y subcelular. No obstante, y a pesar de los avances farmacológicos, el pronóstico de la insuficiencia cardíaca congestiva es poco satisfactorio (1). La razón fundamental de esta situación reside en que entre las causas principales de la insuficiencia cardíaca congestiva se encuentran la hipertensión de larga duración, la cardiopatía coronaria y entre nosotros, la cardiopatía chagásica; todas enfer-

medades que conducen al agotamiento de la reserva funcional y de los mecanismos compensatorios del miocardio (11). Por lo tanto, son muy pocas las posibilidades de corregir, mediante tratamiento médico, los procesos patológicos intrínsecos del miocardio. Sin embargo, mientras exista reserva funcional, el efecto inotrópico positivo de la digital puede aliviar notablemente los síntomas de la insuficiencia cardíaca congestiva.

De acuerdo con Reiter (12) el término inotrópico fue creado por Engelmann en 1900 para denotar las influencias sobre la fuerza contráctil del miocardio.

El efecto inotrópico positivo de los digitálicos resulta de complejas interacciones funcionales localizadas a nivel de los mecanismos más elementales de la fisiología celular. Quizá uno de los elementos más fundamentales involucrados en el mantenimiento de la composición iónica del medio intracelular es la ATPasa sodio/potasio o $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$. Esta enzima hidroliza el ATP para liberar la energía almacenada en esta molécula y emplearla para expulsar sodio de las células e introducir potasio en ellas. Este mecanismo es tan fundamental que cuando, según el Génesis, “crió Dios [...] toda cosa viviente que anda arrastando, que las aguas produjeron según su género [...]. Y fue la mañana y la tarde del quinto día” (13) ya estas primeras criaturas estaban dotadas de esta ATPasa. Esta enzima es tan universal y está envuelta en tantos procesos biológicos que no es de extrañar que esté involucrada en la propiedad inotrópica del miocardio y en la acción farmacológica de los digitálicos.

Químicamente, los glicósidos cardiactivos combinan un núcleo esteroide o aglicona con 1 a 4 moléculas de azúcares. El núcleo esteroide posee un anillo lactónico insaturado de 5 carbonos en los llamados cardenólidos del grupo digital-estrofantina o de 6 carbonos en el grupo de los bufadienólidos del grupo escila-bufo. Los azúcares no tienen efecto cardiotónico; sin embargo, modifican la solubilidad en agua, la penetrabilidad a las células y la potencia del glucósido.

Una vez incorporados al torrente sanguíneo, los digitálicos se distribuyen ampliamente en el organismo. En el caso de la digoxina, ésta es concentrada principalmente en los riñones, hígado y corazón. Para ejercer su acción farmacológica, los digitálicos deben combinarse químicamente con su molécula receptora, la ATPasa sodio/potasio. Esta unión constituye el primer paso en la cadena de procesos que resultarán en su acción terapéutica. La unión

del digitálico a la ATPasa sodio/potasio requiere de magnesio; es estimulada por el sodio e inhibida por el potasio. El glicósido se combina preferentemente a la ATPasa fosforilada (14) (Figura 9).

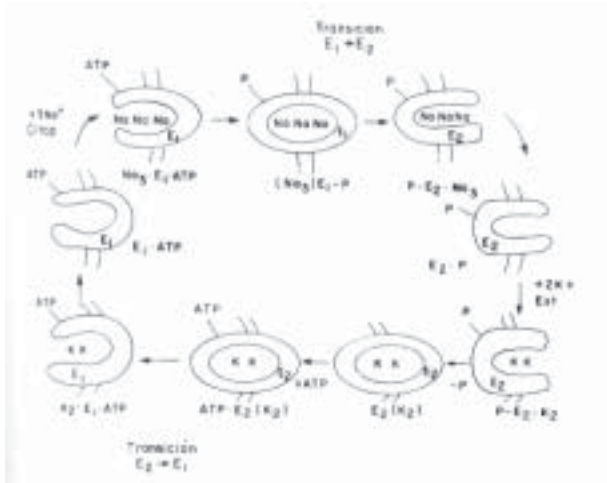


Figura 9. Ciclo pos-Albers de la Na⁺/K⁺ATPasa. En la conformación E₁ los sitios de ligazón iónica miran hacia el citoplasma; en la conformación E₂, hacia el medio extracelular. Los digitálicos bloquean la transición de la conformación E₁ a la conformación E₂. Adaptado de (14).

El digitálico, una vez combinado con la forma fosforilada de la enzima, bloquea la transición E₁ a E₂, y se detiene el transporte de sodio y potasio. El potasio reduce tanto la tasa de asociación como la de disociación ATPasa-glicósido (15-19).

Los digitálicos son poderosos inhibidores del transporte activo del sodio y potasio a nivel de la membrana celular. Schatzmann (19) y Glynn (20) observaron que los digitálicos cardíacos inhibían tanto la incorporación de potasio como la expulsión de sodio en glóbulos rojos.

También se ha estudiado el efecto de los digitálicos sobre epitelios que realizan transporte entre distintos compartimentos del organismo animal, así como también entre éste y el medio circundante. Estos epitelios están representados entre otros, por el epitelio intestinal, el epitelio del túbulo urinífero, el epitelio de los plexos coroides y de las branquias de peces y crustáceos. Pero el proceso de transporte iónico fue estudiado inicialmente en dos epitelios accesibles y supuestamente simples: el epitelio cutáneo y el epitelio de la vejiga

urinaria de batracios (21-26).

En estos epitelios los digitálicos inhiben el transporte activo de sodio y potasio y los transportadores asociados como los de los azúcares, aminoácidos, fármacos y iones como el calcio y el cloruro (27-29).

El modelo epitelial de Koefoed-Johnsen y Ussing (30) servirá de introducción al estudio de las bases iónicas de los efectos terapéuticos de los digitálicos (Figura 10).

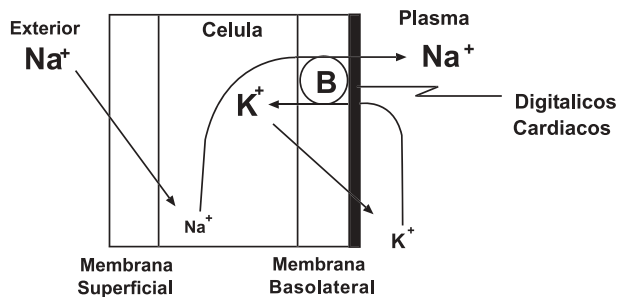


Figura 10. Modelo de Koefoed-Johnsen y Ussing. Representa los movimientos cationicos a través de las membranas superficial y basolateral de una célula de un epitelio transportador. Las flechas oblicuas denotan movimientos cationicos difusivos a través de vías altamente específicas para ellos. B representa la bomba Na⁺/K⁺ que intercambia (según estos autores) un Na⁺ por un K⁺. El nivel y tamaño de los símbolos de los cationes representa su concentración en los diversos compartimentos. Adaptado de (30).

Estos autores propusieron la existencia de un mecanismo transportador, localizado en la membrana basolateral de las células epiteliales de la piel de batracios, el cual mediante el consumo de energía metabólica representada por el ATP, expulsa sodio, que penetra al epitelio desde el medio circundante, de las células epiteliales cutáneas hacia el interior del animal. Asimismo, transporta potasio desde el medio intersticial hacia el interior celular. La membrana de las células epiteliales que mira hacia el exterior es específicamente permeable al sodio y

la basolateral al potasio, pero no al sodio no asociado al sistema de transporte. De este modo, el sodio es transportado desde el medio externo, que circunda al animal, hacia el medio interno. El potasio recircula a nivel de la membrana basolateral ya que el potasio, que difunde de las células al medio interno, es recaptado por las células por medio del sistema de transporte activo iónico.

De manera que para los años cincuenta se había propuesto teóricamente la existencia de un transporte sodio/potasio a nivel de las membranas basolaterales de las células, que reponía el potasio que las células perdían por difusión y expelía el sodio hacia el medio interno, el cual penetraba a ellas pasivamente desde el medio exterior. Así, el epitelio realiza un transporte unidireccional de sodio desde el medio externo (donde se encuentra a bajas concentraciones generalmente) hacia el medio interno (donde se encuentra a concentraciones mucho mayores). Este transporte se realiza en contra de una diferencia de concentración y de potencial eléctrico importante, por lo tanto debe ser motorizado por energía que proviene del metabolismo celular. En las células simétricas como los glóbulos rojos y blancos, células musculares, etc., este sistema de transporte sodio/potasio mantiene constante la composición iónica del citoplasma celular. En las células asimétricas, como los epitelios transportadores de la piel y de la vejiga urinaria de batracios, además de mantener constante la composición iónica del medio intracelular, tiene como subproducto de su actividad la incorporación al animal de sodio del medio. De esta manera, estos animales reponen el sodio perdido por la orina.

Para localizar objetivamente y analizar este sistema de transporte sodio/potasio se aprovecharon las observaciones de Schatzmann (19) y Glynn (20) de que los digitálicos bloqueaban la incorporación de potasio y la expulsión de sodio en los glóbulos rojos. Así Herrera (24) trató la vejiga urinaria del sapo común (*Bufo marinus*) con ouabaína (gastrofantina) y observó que el fármaco inhibía tanto la corriente de sodio, que normalmente fluye de la orina a la sangre a través de la pared vesical, con la diferencia de potencial eléctrico o voltaje transmural asociado (Figura 11).

Para estudiar el efecto de la ouabaína sobre los movimientos unidireccionales de sodio a través de las superficies luminal y basolateral de las células vesicales, se usó un dispositivo que permitía cambiar la solución interna de la preparación casi instan-

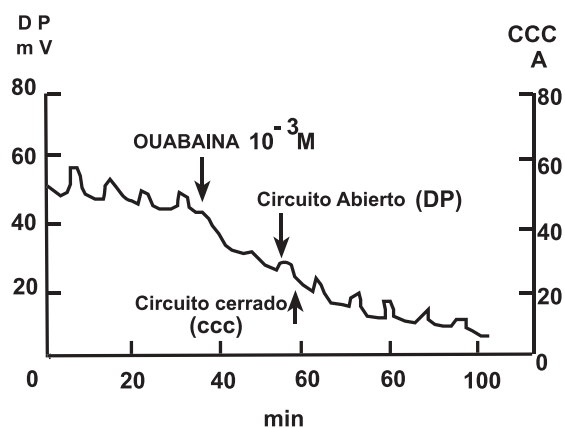


Figura 11. Efecto de ouabaína 10^{-3} molar en la solución que baña la superficie serosa de la vejiga urinaria de *Bufo marinus*. La solución mucosa contiene 110 milimolar sodio; en la solución serosa se ha reemplazado el sodio por colina (un catión no transportado). Los trazos largos entre líneas verticales representan el transporte activo de sodio de mucosa a serosa a través del epitelio de la vejiga. Los trazos cortos entre verticales representan el voltaje transepitelial. El digitálico tiene un efecto fuertemente inhibitorio sobre el transporte de sodio así como también sobre el voltaje transepitelial. Adaptado de (24).

táneamente. Del lado externo se le añadía a la solución fisiológica sodio radiactivo (^{22}Na), el cual se equilibraba con el sodio intracelular, y salía al lado seroso donde se recolectaban muestras en menos de un segundo a intervalos de 30 segundos (Figura 12).

Estos experimentos indicaron que sólo el movimiento de sodio desde las células vesicales hacia el medio interno, a través de la membrana basolateral, asiento del mecanismo de transporte activo de sodio y potasio, ϕ_{23} , era inhibido por el fármaco (Cuadro 1) (25).

Este hallazgo era análogo a la inhibición por los glicósidos cardíacos de la expulsión de sodio observada por Schatzmann (19) y Glynn (20). Por otra parte, este hallazgo estaba de acuerdo con la hipótesis de Koefoed-Johnsen y Ussing (30) quienes propusieron la localización basolateral de la bomba de sodio en las células epiteliales. De esta manera, la ouabaína sirvió como instrumento para localizar objetivamente la bomba sodio/potasio en la membrana basolateral de las células epiteliales.

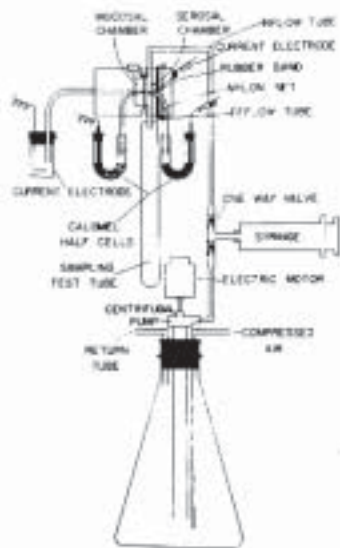


Figura 12. Dispositivo de recambio rápido de la solución serosa (< 1 segundo) para medir a intervalos de 30 segundos la acumulación serosa de ²²Na originado de la solución mucosa. Tomado de (25).

Cuadro 1

Efecto de la ouabaína sobre los flujos unidireccionales de sodio en la vejiga urinaria de *Bufo marinus*

	ϕ_{12}		ϕ_{21}		ϕ_{23}	
	Control ouabaína		Control ouabaína		Control ouabaína	
Media	40,3	49,9	23,8	43,8	21,5	10,0
$ \Delta \pm \text{ESM}$	9,6 \pm 6,0		20,0 \pm 6,5		11,5 \pm 1,2	
P	> 0,10		0,015		< 0,001	

Los valores han sido analizados estadísticamente como datos pareados.

Los valores están en microequivalentes/hora x 100 mg de peso seco.

ϕ_{12} : flujo de medio externo a célula; ϕ_{21} : flujo de célula a medio externo; ϕ_{23} : flujo de célula a plasma. ESM: error estándar de la media de la diferencia, Δ .

El efecto inhibitorio de los digitálicos sobre la ATPasa sodio/potasio ha sido bien caracterizado bioquímicamente (31). La cinética de la interacción del digitálico con la ATPasa obedece a la ley de acción de masas (32). Es interesante hacer notar que existe una correlación positiva entre las concentraciones de ouabaína y el efecto inotrópico

positivo en el músculo papilar de gato (33). A grandes concentraciones de ouabaína se observan arritmias como efecto tóxico en este músculo.

Los humanos y las ovejas se encuentran entre las especies más sensibles a la ouabaína, mientras que la rata y el sapo están entre las más resistentes. Esto último concuerda con las altas concentraciones requeridas para inhibir el transporte activo de sodio en el sapo, 2 mM (24,25,34). La afinidad aparente de la enzima por el digitálico es reducida por el incremento de la concentración de potasio de 5 a 16 mM (35). Resultados compatibles con esta afirmación fueron obtenidos al estudiar el efecto de la ouabaína sobre el intercambio iónico en un invertebrado primitivo, la anémona de mar *Condylactis gigantea* (36).

Se incubaron tentáculos de este animal en aguas de mar artificiales con 2 mM y 10 mM potasio con 2 mM ouabaína a 2°C o sin ella. Todos los tentáculos perdían potasio y ganaban sodio. Al elevar la temperatura de los medios de incubación a 25°C, se observó que en las soluciones que contenían potasio, pero no ouabaína, se reincorporaba potasio y se expulsaba el sodio acumulado y que estos procesos eran inhibidos por la ouabaína. La inhibición de la recaptación de potasio y la reexpulsión de sodio por las células es mucho mayor cuando el potasio externo se halla a una concentración de 2 mM que cuando ésta es de 10 mM (Figura 13). Esto confirma la observación de que el potasio antagoniza el efecto inhibitorio de la ouabaína sobre la ATPasa sodio/potasio.

En otro invertebrado simple, el pepino de mar *Isoetichopus badionotus*, se observó también el efecto inhibitorio de la ouabaína sobre el transporte transmembrana de sodio y potasio (37). En estos animales es necesario emplear altas concentraciones de ouabaína, 2 mM, que serían mortales en vertebrados. La razón de este hecho se verá más adelante.

No hay duda de que en vertebrados superiores, como los mamíferos, concentraciones tóxicas de cardenólidos causan pérdida de potasio y acumulación de sodio y calcio en las fibras miocárdicas (38). A concentraciones terapéuticas (5×10^{-7} M aproximadamente) la situación no es muy clara. Nayler y Noack (38) no consideran que éste sea el mecanismo subyacente al efecto inotrópico positivo. No obstante, otros investigadores, Blaustein (39) entre ellos, afirman que el primer paso del efecto inotrópico de los digitálicos es el aumento de la concentración de sodio intracelular consecuente con la inhibición de

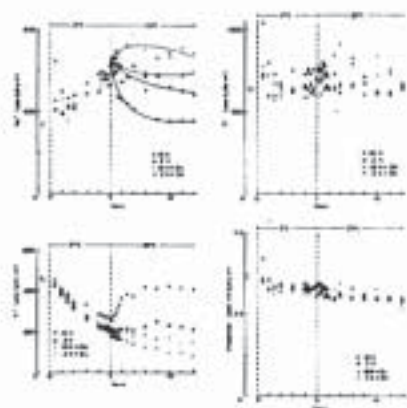


Figura 13. Curso temporal de cambios en contenidos intracelulares de iones y agua en tentáculos de *Condylectis gigantea*. Los tentáculos se expusieron inicialmente a agua de mar artificial a 2°C durante 5 horas para cargarlos con sodio y reducir el potasio (por inhibición de la bomba Na⁺/K⁺ por la baja temperatura). Al final de la quinta hora de incubación la temperatura se incrementó instantáneamente a 25°C y se continuó la incubación durante 7 horas adicionales en las soluciones indicadas. Círculos llenos: agua de mar artificial con 10 milimolar potasio; círculos vacíos, 10 milimolar potasio más 2 milimolar ouabaína; triángulos llenos: agua de mar artificial con 2 milimolar potasio; triángulos vacíos; 2 milimolar potasio más 2 milimolar ouabaína. Tomado de (36).

la ATPasa sodio/potasio. Al incrementarse el sodio intracelular se inhibirá el intercambio sodio/calcio, en el cual la tasa de entrada de sodio, motorizada por la diferencia de concentración de este ion entre el medio extracelular e intracelular, se vería disminuida, descendería en consecuencia la expulsión de calcio debida al intercambio, y aumentaría el calcio citoplasmático (Figura 14).

Según Blaustein (39), el incremento del calcio citoplasmático conduciría a la acumulación de este ion en el retículo sarcoplasmático. Este último tiene la propiedad de acumular calcio a concentraciones 50 000 veces por encima de la del citoplasma. Así, un pequeño incremento del calcio citoplasmático debido a la inhibición del intercambio sodio/calcio sería multiplicado miles de veces por el retículo sarcoplasmático y sería liberado en grandes cantidades durante el potencial de acción, para así activar el sistema contráctil de la fibra, el sistema actina/miosina, con el consecuente efecto inotrópico positivo. Este efecto multiplicador del calcio por

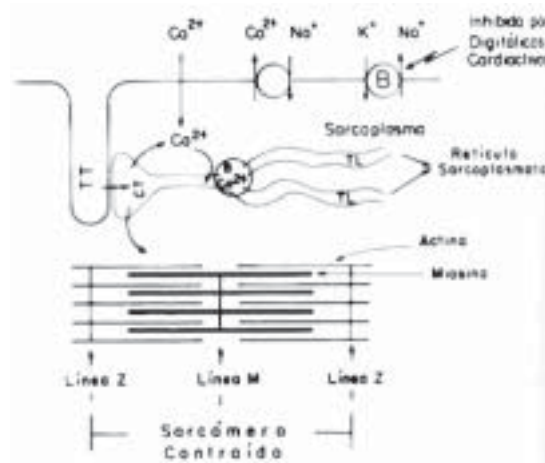


Figura 14. Representación diafragmática de los elementos involucrados en el proceso excitación/contracción y diafragma de la disposición de los filamentos de actina y miosina en el sarcómero (parte inferior). El retículo sarcoplasmático consiste en túbulos longitudinales (TL) y cisternas terminales (CT). El túbulo transverso (TT) representa una invaginación de la membrana celular que conduce el potencial de acción al interior celular, en las cercanías de las cisternas terminales. El diafragma del sarcómero muestra la disposición paralela e interdigitada de los filamentos de actina y miosina y su inserción en las líneas Z y M, respectivamente. La extensa superposición de los filamentos indica que el sarcómero se encuentra en contracción. Redibujado de (43).

parte del retículo sarcoplasmático explicaría la gran sensibilidad a los digitálicos del miocardio en comparación con otros tejidos de vertebrados e invertebrados desprovistos de este mecanismo.

La interacción antagónica del potasio sobre el efecto tóxico de los digitálicos es clara. De trabajos realizados en invertebrados primitivos y vertebrados como batracios y mamíferos se puede inferir que el potasio tendría un efecto terapéutico útil en la intoxicación por dosis excesivas de digitálicos. Así, las arritmias causadas por la digital (especialmente las arritmias auriculares) cederían a la administración oral o parenteral de cloruro de potasio (50-100 mEq) (40). Según Smith y Braunwald (5), el potasio retardaría la unión del digitálico a la ATPasa. Choi y Akera (41) demostraron que el potasio reducía en un 73% la constante de asociación del digitálico a la ATPasa (k_1) y reduce sólo en un 27% la constante de disociación (k_{-1}). Así la constante de disociación aparente ($K_D = k_{-1}/k_1$) aumenta, de tal manera que la afinidad de la enzima por el digitálico disminuye en

presencia de potasio. En presencia de este ion se requiere una mayor concentración del digitálico para obtener el mismo efecto inotrópico positivo. Por lo tanto, es razonable pensar que el potasio sería capaz de contrarrestar los efectos tóxicos de los digitálicos. Snodgrass (42) afirma que la elevación del potasio plasmático es útil en la intoxicación digitálica crónica que cursa con hipokalemia. Contrariamente, la intoxicación aguda por digitálicos cursa con hiperkalemia por la pérdida de potasio intracelular debida a la inhibición del sistema de transporte sodio/potasio. Por lo tanto, la administración parenteral de potasio estaría contraindicada porque incrementaría aún más el potasio plasmático lo que desencadenaría bloqueos y paro del seno.

Así pues, la farmacología y la toxicología de los digitálicos descansan sobre una base molecular relativamente firme. El paso inicial de la acción inotrópica positiva es la inhibición de la ATPasa sodio/potasio de la cual han sido dotados todos los animales, el hombre inclusive, al momento de su aparición. La fisiología comparada ha aportado datos fundamentales para la explicación del efecto inotrópico positivo de los digitálicos, sus interacciones iónicas y la terapia de la intoxicación por estos fármacos.

REFERENCIAS

1. Katzung BG. Introducción. En: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. Stamford: Appleton & Lange; 1998.p.1-8.
2. Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. New York: The Macmillan Co.; 1955.
3. Greef K, Schadewaldt H. Introduction and remarks on the history of cardiac glycosides. En: Greef K, editor. Cardiac glycosides. Part I. Experimental pharmacology. Handbook of experimental pharmacology. Vol 56/1. Berlin: Springer Verlag; 1981.p.1-12.
4. Roddis LH. William Withering. The introduction of digitalis into medical practice. New York: Paul B Hoeber, Inc.; 1936.
5. Smith TW, Braunwald E. The management of heart failure. En: Braunwald E, editor. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1980.p.509-570.
6. Trousseau A. Clinique médicale de L'Hôtel-Dieu de Paris. Tomo II. París: Librairie JB Bailliére et Fils; 1873.p.28-49.
7. Sanabria A. Patogenia de la retención hidrosalina en la insuficiencia cardíaca congestiva. Bol Hosp Univ (Caracas) 1989;19:21-22.
8. Sanabria A. Ensayo patobiográfico de Vincent van Gogh. Bol Hosp Univ (Caracas) 1990;20:61-65.
9. Sanabria A. Bicentenario del descubrimiento de la utilidad terapéutica de la digital. Bol Hosp Univ (Caracas) 1987;17:19-20.
10. Gold H, Cattell M. Mechanisms of digitalis action in abolishing heart failure. Arch Intern Med 1940;65:263-278.
11. González S. De la digital a los inhibidores de la ECA en la insuficiencia cardíaca congestiva. En: Arriaga J, Marcuschamer J, editores. Inhibidores de la ECA. México: Interamericana. MacGraw-Hill; 1992.p.107-125.
12. Reiter M. The positive inotropic action of cardiac glycosides on cardiac ventricular muscle. En: Greef K, editor. Cardiac glycosides. Part I. Experimental pharmacology. Handbook of experimental pharmacology. Vol 56/1, Berlin: Springer Verlag; 1981.p.187-219.
13. Génesis 1:21-23. La Santa Biblia. Madrid: Depósito central de la Sociedad Bíblica B y E, 1930.
14. Läuger P. Electrogenic ion pumps. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.; 1991.
15. Matsui H, Schwartz A. Kinetic analysis of ouabain-K⁺ and Na⁺ interaction on a Na⁺, K⁺-dependent adenosine triphosphatase from cardiac tissue. Biochem Biophys Res Commun 1966;25:147-152.
16. Schwartz, Matsui H, Laughter AH. Tritiated digoxin binding to (Na⁺+K⁺)-activated adenosine triphosphatase. Possible allosteric site. Science 1968;160:323-325.
17. Allen JC, Schwartz A. Effect of potassium, temperature and time on ouabain interaction with cardiac Na⁺, K⁺-ATPase. Further evidence supporting an allosteric site. J Mol Cell Cardiol 1970;1:39-45.
18. Akera T, Brody TM. Membrane adenosine triphosphatase: The effect of potassium on the formation and dissociation of the ouabain-enzyme complex. J Pharmacol Exp Ther 1971;176:545-557.
19. Schatzmann HJ. Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium und Natrium Transport durch die Erythrocytenmembra. Helv Pharmacol Acta 1953;11:346-354.
20. Glynn IM. The action of cardiac glycosides on sodium and potassium movements in human red cells. J Physiol 1957;136:148-173.
21. DiBona DR, Mills JW. Distribution of Na Pump sites in transporting epithelia. Fed Proc 1979;38:134-143.

22. Frizzell RA, Field M, Schultz SG. Sodium coupled chloride transport in epithelial tissues. *Am J Physiol* 1979;236:F1-F8.
23. Heintze K, Stewart CP, Frizzell RA. Sodium dependent chloride secretion across rabbit descending colon. *Am J Physiol* 1983;244:G357-G365.
24. Herrera FC. Action of ouabain on bioelectric properties and ion content in toad urinary bladder. *Am J Physiol* 1968;215:183-189.
25. Herrera FC. Action of ouabain on sodium transport in the toad urinary bladder. *Am J Physiol* 1966;210:180-189.
26. Koefoed-Johnsen V. The effect of g-strophanthin (ouabain) on the active transport of sodium through the isolated frog skin. *Acta Physiol Scand* 1957;42(Suppl 145):87-88.
27. Lang F. NaCl transport in the kidney. En: Greger R, editor. *NaCl transport in epithelia. Comparative and environmental physiology I*. Berlin: Springer Verlag; 1988.p.153-188.
28. Csaky TZ. The effect of cardioactive steroids on the active transport of non-electrolytes. *Biochim Biophys Acta* 1963;74:160-162.
29. Grantham JJ, Burg MB, Orloff J. The nature of the transtubular Na and K transport in isolated rabbit renal collecting tubules. *J Clin Invest* 1970;49:1815-1826.
30. Koefoed-Johnsen V, Ussing HH. The nature of the frog skin potential. *Acta Physiol Scand* 1958;42:298-308.
31. Bonting SL. Sodium-potassium activated adenosine triphosphatase and cation transport. En: Bittar EE, editor. *Membranes and ion transport*. Vol 1. London: Wiley Interscience; 1970.p.257-263.
32. Hansen O. The relationship between g-strophanthin binding and ATPase activity in plasma membrane fragments of ox brain. *Biochim Biophys Acta* 1971;233:122-132.
33. Michael L, Schwartz A, Wallick E. Nature of the transport adenosine triphosphatase-digitalis complex. XIV. Inotropy and cardiac glycoside interaction with Na⁺, K⁺-ATPase of isolated cat papillary muscles. *Molec Pharmacol* 1979;16:135-146.
34. Erdmann E. Influence of cardiac glycosides on their receptor. En: Greef K, editor. *Cardiac glycosides Part I. Experimental Pharmacology. Handbook of experimental pharmacology*. Vol 56/1. Berlin: Springer Verlag; 1981.p.337-380.
35. Fricke U, Klaus W. Comparative studies on the influence of various K⁺ concentrations on the action of k-strophanthin, digitoxin, and strophanthin-3-bromoacetate on papillary muscle and membrane-ATPase of guinea pig hearts. *Eur J Pharmacol* 1971;15:1-7.
36. Herrera FC, Rodríguez A, López I, Weitzmann H, Zanders IP. Characterization of cell ion exchange in the sea anemone *Condylactis gigantea*. *J Comp Physiol B* 1986;156:591-597.
37. Herrera FC, Foglietta LM. Ouabain and the ionosmotic properties of echinoderm cells; from partial double Donnan to passive Donnan. *J Exp Mar Biol Ecol* 1998;231:239-254.
38. Nayler W, Noack EI. Influence of cardiac glycosides on electrolyte exchange and content in cardiac muscle cells. En: Greef K, editor. *Cardiac glycosides Part I. Experimental pharmacology. Handbook of experimental pharmacology*. Vol 56/I. Berlin: Springer Verlag; 1981.p.407-436.
39. Blaustein MP. Physiological effects of endogenous ouabain: Control of cell Ca²⁺ stores and cell responsiveness. *Am J Physiol* 1993;264:CI.367-CI.387.
40. Goldstein A, Aronow L, Kalman SM. *Principles of drug action: The basis of pharmacology*. New York: John Wiley and Sons; 1974.
41. Choi YR, Akera T. Kinetic studies on the interaction between ouabain and (Na⁺,K⁺)-ATPase. *Biochim Biophys Acta* 1977;481:648-659.
42. Snodgrass WR. *Clinical toxicology*. En: Klassen CD, editor. *Casarett and Doull's Toxicology -The basic science of poisons*. New York: MacGraw-Hill; 1996.p.969-986.
43. Weingart R. Influence of cardiac glycosides on electrophysiological processes. En: Greef K, editor. *Cardiac glycosides. Part I Experimental pharmacology. Handbook of experimental pharmacology Vol 56/I*. Berlin: Springer Verlag; 1981.p.221-254.