

Excmo. Sr. Director

Excmos. Sres. Académicos

Señoras y Señores:

En esta tarde de otoño, para mi tan importante, de la que guardaré un recuerdo imborrable, mis primeras palabras deben ir dirigidas a mostrar mi más profundo agradecimiento a esta docta Corporación por la amabilidad y benevolencia al haberme aceptado en su seno como Académico de Número. A todos y cada uno de los Académicos, deseo manifestarles mi profunda gratitud por haberme concedido el honor de alcanzar ese grado, el mayor peldaño al que un profesional del mundo de los fármacos, un investigador y un docente, puede aspirar.

Vuestra generosidad ha depositado en mí un premio desproporcionado a mis habilidades y aptitudes y a la vez ha colocado sobre mis hombros una responsabilidad importante. Como escribí en la carta que les dirigí al presentar mi candidatura, prometo esforzarme por no defraudar la confianza que en mí han depositado y es mi voluntad contribuir a las tareas de la Real Academia con la mayor eficacia.

Gratitud especial para mis padrinos, los Excms. Sres. Académicos, Doctores Perfecto García de Jalón, Arturo Mosqueira y Juan Manuel Reol. Ellos que son expertos en diversos aspectos del mundo de los fármacos, depositaron benevolentemente en mí su confianza y presentaron mi candidatura a esta Real Academia. Al Prof. García de Jalón mis palabras no van a poder expresar lo que siento. Aún recuerdo la mañana de hace ya más de 30 años en que entré en su despacho y le pedí poder trabajar en el laboratorio de Farmacología. Desde entonces Vd. ha marcado mi vida, como profesor, como maestro y, lo más importante, como un amigo que ha gestado, moldeado y compartido el camino que hoy culmino.

Pero antes de entrar en el tema de mi discurso, es de tradición y justicia, que traiga ante esta audiencia el breve recuerdo del ilustre

compañero que me antecedió en esta casa y en esta medalla. Tengo el honor de ocupar la vacante dejada por el Excmo. Sr. D. Juan Manuel López de Azcona, esclarecido Académico, a quien conocí de nombre. No me cupo el honor de conocer al hombre, aunque de los sentimientos que algunos de mis compañeros me habéis transmitido he podido percibir en él una entrega firme e inequívoca a su profesión y a la Academia. Nacido en La Coruña el 15 de enero de 1907 se licenció y doctoró en Ciencias Físico-Matemáticas y en Ingeniería de Minas. Destacó tanto por sus amplios conocimientos en estas disciplinas como por sus numerosos trabajos científicos sobre la historia de las Ciencias Geológicas, la Espectroquímica y la Geofísica. Académico de Número y Vicepresidente de la Academia de Doctores, correspondiente de distintas Academias Nacionales y Extranjeras. No pretendo, por vano, llenar el vacío que ha dejado su dolorosa partida, aunque procuraré ser digno sucesor en esta Medalla.

## JUSTIFICACION DEL TEMA ELEGIDO

*Ohne Digitalis möchte ich nicht Arzt sein!*  
(Bernhard Naunyn, 1873)

Acabo de confesar el temor a que mi capacidad me limite responder, con la dignidad que debiera, a vuestra generosidad. Cuando empecé a pensar en el posible tema de mi discurso me planteé centrarlo en el difícil arte de curar, ya que el fármaco es el centro de la actividad de esta Real Academia. Si bien es cierto que precisamos de nuevos y mejores fármacos, no es menos cierto que disponemos de muchos viejos fármacos, cuya efectividad clínica ha sido sancionada por el paso de los años. Estos viejos fármacos, que han sido en ocasiones relegados al olvido, representan hasta un 20% de todos los prescritos en España. Y al mirar mi propia historia no he podido sustraerme a la atracción que para todos aquéllos que trabajamos en el área cardiovascular han ejercido los heterósidos digitálicos y, más en particular, la digoxina. Así pues, rechacé la tentación inicial de hablar de nuevas terapéuticas y decidí que mi discurso de ingreso en esta Real Academia versaría sobre la digital. Después he pensado que esta elección podría haberse justificado por varios motivos.

En primer lugar, los heterósidos digitálicos son de los pocos remedios terapéuticos que han superado la barrera de los 200 años y, la digoxina, heterósido obtenido de la *Digitalis lanata*, sigue siendo uno de los fármacos más prescritos. Por tanto, como farmacólogo quería rendir homenaje a uno de esos raros ejemplos de supervivencia terapéutica.

En segundo lugar, porque la digital es un producto de origen natural y un claro ejemplo de la medicina tradicional popular. Decía Fray Bernardino de Sahagún (1) «el buen médico debe ser entendido, buen conocedor de las propiedades de las hierbas, piedras, árboles y raíces». Sin embargo, hoy asistimos a un progresivo olvido de las im-

portantes contribuciones de las plantas medicinales a la Farmacología e, incluso, en los últimos años, nuestra comunidad académica y científica considera casi un demérito la investigación farmacológica de los productos de origen natural. ¡ Cuán distinta esta apreciación de la defendida por la comunidad científica europea, que considera este tipo de investigación como uno de los de mayor proyección en el futuro inmediato! Quisiera utilizar la digoxina como pretexto para que reflexionemos sobre las importantes perspectivas que ofrecen los productos de origen vegetal y como reclamo para que químicos, farmacéuticos, botánicos y médicos prestemos mayor atención a esta vieja vía de obtención de fármacos.

En tercer lugar, porque la digital representa el primer remedio de la Cardiología moderna y, la digoxina, el fármaco cardiovascular por excelencia y yo no puedo olvidar que la Farmacología cardiovascular es el campo en el que se ha desarrollado mi propia historia. Vienen a mi mente ahora las palabras de Abraham Jacobi (1830-1919): «sin el conocimiento de la historia de vuestra especialidad no seréis verdaderos ciudadanos de vuestra profesión».

En cuarto lugar, porque desde su introducción en terapéutica por Withering en 1785 (2), la digital ha sufrido momentos de éxito excelso, en los que se la consideró la hierba curalotodo y la panacea terapéutica de múltiples procesos patológicos, pero también ha sufrido momentos de indigno desprestigio, habiendo sido acusada de aumentar la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio previo. Su lucha por sobrevivir ha quedado bien patente en los últimos 20 años, en los que ha tenido que competir contra numerosos fármacos inotrópicos positivos que amenazaban no sólo con sustituirla sino, peor aún, con relegarla al ominoso olvido e, incluso, eliminarla del arsenal terapéutico. Justo en el momento en que se decidía el destino de este sillón, se publicaba el estudio Digoxin Investigation Group (3), que demostraba que la vieja digoxina era el único fármaco inotrópico positivo que no incrementaba la mortalidad del paciente con insuficiencia cardíaca.

Finalmente, porque después de más de 200 años de utilización de la digital y de miles de publicaciones en las que se han analizado exhaustivamente sus propiedades, tanto su mecanismo de acción como sus aplicaciones clínicas siguen siendo una incógnita y un reto para cualquier investigador básico o clínico.

Por todas estas razones, pido su anuencia para que me permitan recorrer una larga y bella historia que resume como ninguna otra el desarrollo de la Cardiología y de la Terapéutica Cardiovascular. Pero

como ya dijo Withering (2) «no abrigo esperanza de quedar satisfecho ni de instruir a otros en un tema tan difícil. Es mucho más fácil escribir sobre una enfermedad que sobre un remedio. La primera está en manos de la naturaleza y un observador veraz, con un juicio regular, no puede fallar al delinear sus contornos. El último siempre está sujeto a las fantasías, las inexactitudes y los desatinos del género humano».

Para evitar posibles confusiones atribuibles a la falta de rigor terminológico, en este discurso utilizaré el vocablo *Digitalis* para referirme a cualquier miembro o miembros de este género de plantas, el de digital o heterósido digitálico para referirme a cualquiera de los fármacos derivados de *D. lanata* o *D. purpurea* y el de heterósido cardíaco para referirme a cualquier fármaco o principio activo con acción similar a la de la digital, con independencia de su origen.

## LA MADRE DE ESTA HISTORIA: LA DIGITAL

*Allí llego con fantásticas guirnaldas de ranúnculos, ortigas, velloritas, y esas largas y purpúreas que los licenciosos pastores llaman con nombre más grosero, pero que nuestras castas doncellas llaman dedos de muerto (W. Shakespeare, 1660. Hamlet, IV, vii 173)*

La *Digitalis purpurea* Linneo Didinamia Gimnospermia, Cl.8, ord. 7, familia de las Escrofulariáceas J., planta herbácea vivaz bienal o perenne, crece en los sitios pedregosos, semiumbríos y húmedos y en terrenos arenosos, sobre un suelo silíceo y esquistado rico en manganeso. Se reconoce fácilmente por tener sus hojas inferiores reunidas en forma de rosetas anchas, pubescentes, dentadas y por sus hojas caulinares o apendiculares, tanto más estrechas cuanto más cerca de la espiga floral se hallan, siendo alternas y decurrentes. Los nervios de las hojas están fuertemente marcados por el envés, lo que le da un aspecto festoneado; las nervaciones forman con el nervio medio un ángulo agudo y se disponen en forma de pluma, anastomosándose repetidamente entre sí. El primer año, la planta forma una roseta densa de hojas basales y en el segundo brota un escapo floral de 1-1.5 m de altura. Estas hojas, aovado-lanceoladas, suelen medir de 10-30 cm de largo y 4-10 cm de ancho. Las especies silvestres tienen una corola de color púrpura de unos 4 cm de longitud, cuyo lado ventral es blanquecino, pero con unas máculas púrpura oscuro en su cara interna. A fin de evitar confusiones, en antiguas ediciones de las Farmacopeas se recomendaba no recolectar las hojas de digital antes del momento de la floración, ya que la identificación de la planta en roseta no es fácil y puede llevar a confusiones. En la actualidad, se recomienda recolectar las hojas entre julio y agosto, eligiendo preferentemente las rosetas que deben producir flor al año siguiente, ya que presentan mayor actividad digitálica (4). Tras una baja en el contenido de heterósidos durante los meses de invierno vuelve a observarse un máximo en la época de la floración

(junio-julio), aunque no tan elevado como el primer año (5). Aunque tradicionalmente se acepta que la actividad farmacológica de las hojas aumenta desde el amanecer y alcanza su máximo al comienzo de la tarde, esta afirmación no ha podido ser demostrada. Las hojas desecadas de *D. purpurea* han de contener no menos del 0.3% de sus cardenólidos valorados como digitoxina.

La *Digitalis lanata* Ehrhart pertenece también a la familia de las Escrofulariáceas y presenta casi 1 m de altura. Esta especie, a diferencia de la anterior, crece en terrenos calcáreos (básicos), si bien ha sido cultivada en terrenos silíceos-ácidos (6). Sin embargo, al cultivar *D. purpurea* en terreno calizo, se pudo demostrar la aparición de lanatósidos en ésta (6). La forma de las hojas es bastante diferente; también son lanceoladas, pero más estrechas y ligeramente acuminadas (30 cm de largo, 4 cm de ancho), con los nervios menos marcados y mucho menos anastomosados. Sus principios activos se extraen de las hojas, aunque la concentración de digoxina no se modifica por la época (julio-septiembre) o la hora de la recolección. El porcentaje de heterósidos digitálicos es mayor al final del primer año, aunque los niveles de lanatósido C pueden ser mayores en las plantas del segundo año.

Existen otras muchas especies de *Digitalis* (*alba*, *alpina*, *ambigua*, *angustifolia*, *dubia*, *ferruginia*, *fontanesi*, *grandiflora*, *hispanica*, *laciniata*, *latifolia*, *lutea*, *mariana*, *mertolensis*, *nervosa*, *nevadensis*, *obscura*, *orientalis*, *parviflora*, *rubella*, *subalpina*, *thapsi*, *toletana* y *viridiflora*) que no mencionaremos en esta exposición, aunque también contienen heterósidos digitálicos.

Existen numerosos nombres vulgares para designar a la digital (7,8) según que hagan referencia a:

- a) El color de la flor: dedo ensangrentado, dedo de hombre sanguinario, campanas azuladas o dedalera encarnada
- b) La forma de la flor:
  - (i) campanas de muerto o de duende, fuelles de muerto
  - (ii) dedos de la Virgen, de perro, de duende, de zorro o dedos purpúreos de señora, flor de dedo, raíz de dedo
  - (iii) guantes de duende, de Nuestra Señora o de señora;
  - (iv) dedales de duende, de señora o de bruja
  - (v) orejas de perro, calzones de zorra, gorro de duende

- (vi) boca de dragón, de león o de tigre, mordedura de dragón o cabeza de dragón, ya que se pensaba que los labios de la flor se parecen a los de este animal.
- (vii) chupamieles, gualdaperra, viluria
- c) La altura de la flor: árbol de zorro, vara de rey.
- d) Su pertenencia: cabañeras, nombre con el que en Irlanda se recuerda que se utilizaba por la gente más pobre.
- e) Por razones que desconozco, también se ha denominado a la digital baba de vaca, desmoche, mercurio escocés (tal vez porque es otro nombre que designa la cabeza de dragón) o mercurio salvaje.

Sin embargo, es necesario recordar que el término guantes de zorro también se ha utilizado para designar plantas que nada tienen que ver con la digital, pero cuyas hojas pueden confundirse con las de ésta. La confusión más habitual es con el verbasco (*Verbascum thapsus*), gordolobo, pulmonaria o vara de Aarón, que en el s. XV fue considerado el remedio más habitual para tratar las enfermedades pulmonares (9). De hecho, Withering (2) señalaba que «he visto más de una vez hojas de verbasco recolectadas en lugar de digital». Tampoco se debe confundir con la *Campanula trachelium* (guante de zorro azul o blanco), la fitolaca (*Phytolacca decandra*), la borraja (*Borago officinalis*), la consuelda mayor o sínfito (*Symphytum officinale*), la coniza (*Inula conyza*), la énula (*Inula helenium*), la primula (*Primula vulgaris*), la graciola (*Gratiola officinalis*), la hoja de amaro (*Salvia sclarea*), la escorodonia (*Teucrium scorodonia*) o la ortiga (*Urtica dioica*). La presencia de hojas de estas plantas en sustitución de las de digital, podría explicar muchas discrepancias observadas tanto en la efectividad como en la toxicidad de las hojas de digital hasta la aparición de formulaciones galénicas a comienzos de los años 30 de este siglo.

Pero antes de seguir adelante es preciso indicar que también se encuentran heterósidos cardíacos en:

- 1) Diversas plantas, incluyendo ranunculáceas [semillas de *Thevetia neriifolia* o adelfa amarilla y de *Th. peruviana*; raíces de *Adonis vernalis* o eléboro falso; rizoma de *Helleborus niger* o eléboro negro], moráceas [*Antiaris toxicaria*], liliáceas [rizoma y raíces de *Convallaria majalis* o lirio de los valles y *C. keiski*; bulbo de escila o *Urginea scilla*; *U. rubella*, *U. indica* y *U.*

*burkei*], apocináceas [semillas de *Strophantus kombé*, *S. gratus*, *S. preussii*, *S. sarmentosus* y *S. hispidus*; *Apocynum cannabinum* o cáñamo de Canadá; hojas de *Nerium oleander* y *N. odorum*; leño de *Acokanthera schimperi* y *A. ouabaio*; *Tanghinia venerifera*], crucíferas [partes aéreas de *Erysimum helveticum* y *E. canescens*, *Cheiranthus cheirii*], asclepiadáceas [corteza de la *Periploca graeca*, *Gomphocarpus xysmalobius*, *Calotropis procera*], leguminosas (*Coronilla varia*, *C. emeris*, *C. scorpioides* y *C. glauca*), celastráceas (*Evonymus sp.*) y rosáceas [flores de *Crataegus oxyacantha* o espino blanco].

- 2) La piel y glándulas parótidas desecadas de algunos sapos (*Bufo arenarum*, *B. sauricus*, *B. vulgaris* y *B. gargarizans*) liberan diversos heterósidos como mecanismo de defensa contra los depredadores. González (10) refiere que preparados que contenían piel de sapo eran ya recomendados por Johannes Schröder (1672) y Samuel Dale (1692) para el tratamiento de la hidropesía y las hemorragias nasales.

## HISTORIA DE LA DIGITAL

*Apellavimus autem digitalem, alludens ad germanicam nomenclaturam fingerhut/sic enim Germani hanc stirpem nimirum, a florum similitudine...*

*La hemos llamado Digitalis, en alusión a la palabra alemana «dedal», que así la denominan los alemanes por el parecido de éste con sus flores*

*Leonardo Fuchs (De historia stirpium ... cap. CCCXLII, 1542)*

### A. DESDE LA REMOTA ANTIGÜEDAD HASTA EL S. XVII

Los heterósidos cardíacos y, más en particular, la cebolla albarrana o *Urginea scilla*, aparecen ya en dos recetas de la farmacopea babilonio-asiria (11,12): «el vino de escila... es bueno para la maligna condición del hígado y del estómago, y para aquéllos que retienen agua» y también «si el hombre está hinchado e inflamado por dentro, y tiene náuseas, para salvar su vida será preciso.... mezclar cebolla con semilla de comino, dársela a beber con vino y sin alimento y así se curará». Es decir, que los asirios parecen haber utilizado la escila en el tratamiento de los estados edematosos y de la hidropesía. Más aún, conocían los riesgos del tratamiento, ya que también aconsejaban sobre las dosis al escribir «administrar al paciente una cucharada llena al principio y añadir gradualmente las dosis hasta haber completado las cinco cucharadas. Disminúyase luego la dosis hasta tomar solamente una cucharada».

En el *Tratado del corazón* del Papiro de Ebers (XVIII dinastía; circa 1500 a. C.), figura la escila (1/32) en un curioso preparado que también contenía harina de dátiles 1/4, planta de amanu 1/3, cerveza 1/3 y corteza de tebebu 1/2 (14). Los egipcios describen diversas dolencias cardíacas entre las que una «cursa con producción de líquido donde el corazón flota, se hunde y se desplaza»; también hablan de «lacerantes dolores de la región precordial de palpitaciones y del ahogo

de la fiebre del corazón», referencias que recuerdan la clínica de la insuficiencia cardíaca y de la cardiopatía isquémica. También cita la escila Pitágoras (580-500 a. C.), quien describió un preparado sobre el vinagre de escila. De hecho, los griegos plantaban la escila sobre las tumbas y le atribuían la virtud de curar la locura (10). Sin embargo, la digital no aparece en sus escritos ni en los de Aristóteles (384-322 a. C.) o en los de su discípulo Teofrasto (374-287 a. C.), razón por la que Lonicerio (15,16) señalaba que los griegos no conocían la digital.

En la recopilación Che-Nong Pen-t'sao King del emperador Shen-Nung (200 a. C.) se describen las propiedades del polvo de piel de sapo y de las mucosidades desecadas, céricas, de color pardo de las glándulas parótidas (*Chian su* y *Sheu so*) de sapo (*Bufo chinensis* y *B. vulgaris formosus*) (13).

También aparece la escila en la *Historia Natural* (XIX, cap. VI) de Cayo Plinio el Viejo (23-79 d. C.), quien le atribuye propiedades antihelmínticas muy eficaces (13). Andrómaco el Viejo (68 d. C.), médico al servicio de Nerón, recomendaba la escila en el tratamiento de la hidropesía, aunque también reconocía que presentaba propiedades diuréticas, eméticas y raticidas (13). En su *De Universa Medicina*, Pedacio Dioscorides (77-78 d. C.) describe la adelfa o laurel rosa; sin embargo, en el ejemplar más antiguo de esta obra (s. VI), que se encuentra en Viena, no figura la digital. Ha existido una gran controversia acerca de si Dioscorides conocía o no la digital. Según Bock, también llamado Tragus (17), al explicar la *Campanula silvestris seu digitalis* anota al margen «Diosc., lib. IV, cap. 90». Por el contrario, para Fuchs (18) y Columna (19) el *Ephemerom* de Dioscorides era la digital (libro IV dedicado a hierbas, raíces y hongos, cap. 85). Sin embargo, para otros autores, es probable que Dioscorides hubiera confundido la digital con una variedad del gordolobo o verbasco, que sí figura en su obra. Así, en sus comentarios sobre el Dioscorides, Ryff (20) incluye juntas ambas plantas, aunque Ruelio (21) al comentar esta obra ya habla de forma independiente de la *D. lutea*. Bauhino (22) expone que Cornarius (23) se equivocó al pensar que el *Baccharis* descrito por Dioscorides era en realidad la digital, pues aquella tiene las hojas más parecidas a las del verbasco y sus flores exhalan un olor a canela que nada tiene que ver con el olor nauseabundo de la digital. Mattiolo (24), por el contrario, indica que Dioscorides no pudo haber descrito la digital porque en su época esta planta era desconocida en Italia.

A partir del s. I de nuestra era desaparecen las referencias a la escila y hasta el s. XII los fármacos cardioactivos quedan resumidos en la «kardiaka» recomendada por Teofrasto (hacia 374-287 a. C. aproximadamente) para aliviar los dolores del corazón y que bien pudiera ser

la agripalma (*Leonurus cardiaca*), la valeriana (*Valeriana officinalis*), de conocidas propiedades sedantes, recomendada en el s. IX por el médico egipcio Isaac el Judío en el tratamiento de las palpitaciones de origen nervioso, el amor del hortelano (*Galium aparine*), el alcanfor y los melocotones cuyo uso se basaba en la prueba irrefutable de que «la naturaleza, dándoles esta configuración ha indicado el órgano que conviene». En la Edad Media no hay casi ningún monasterio importante en el que no exista una enfermería y un huerto medicinal. Es de suponer que allí se cultivase también la digital, aunque ésta no figura entre las 23 plantas medicinales que se cultivaban en el jardín medicinal del monasterio de Saint Gall y se describen en el *Hortulus* de Walafrio Strabo (808-849). En los siglos XI-XII se hacía mención a diversas plantas cuyo efecto reconfortaba el corazón y regularizaba el pulso. Entre ellas estaban el ajo, el nardo, el cardamomo, el limón, la naranja, el clavel, el sándalo, el sativión, la pimienta y la vincaperdina (*Vinca minor*), pero no la digital. En el s. XII los médicos árabes introducen la *Convallaria majalis* o lirio de los valles, que fue utilizada hasta este siglo en Rusia para el tratamiento de ciertas dolencias cardíacas y de la hidropesía y el alcanforero (*Cinnamomum camphora*) que presenta propiedades anilépticas. Arnaldo de Vilanova (25) refiere, entre las plantas utilizadas por Avicena, el verbasco y la escila, pero no la digital. Otros remedios utilizados a finales del s. XIV incluían el hueso del corazón de ciervo y la poción contra el desfallecimiento cardíaco a base de canela, melisa, especias y azúcar; de hecho, el corazón de ciervo, o en su defecto de buey o de cerdo, junto al limón, el sándalo y el aloe se incluían en el *Electuario Triacal* de Guido de Chauillac.

Las primeras menciones del empleo médico de la digital aparecen en el *Glosarium Aefrici* publicado en el año 1060 (26) y en el herbario de Bury St. Edmunds *Herbarium Apuleius Platonicus* (c. 1120), en el cual se indica que su nombre alternativo es Apollinaris, ya que según la leyenda Apolo la descubrió y se la dio a Esculapio. La digital aparece también entre las casi 900 drogas incluidas en la *Meddygon Myddvai*, una farmacopea publicada en dicha familia de médicos galeses en el año 1250 (27) y sus hojas fueron utilizadas en el tratamiento de Eduardo III (1327-1377). También se cita en los libros de Bock (28), Loniceró (15), Dodoens (29), Matías de Lobel (30), que muestra una *D. alba* y una *D. ferruginia*, Gerard (31), quien de hecho incluía a la digital como una variedad del verbasco, Bauhinus y Cherterus (32), Morison (33), Ray (34), quien indica que el verbasco tiene flores blancas distintas en color y forma a las de la digital, De Tournefort (35) y Blackwell (36).

En la Edad Media, la digital se utilizaba como una «hierba de gracia o curalotodo», que presentaba múltiples propiedades curativas, uti-

lizándose fundamentalmente en forma de medicamento externo como remedio para las enfermedades cutáneas. Brooks (37) afirma que entre los indios americanos «la digital... se empleaba ampliamente en los lugares donde crecía», pero no indica la forma ni el propósito de su empleo. Sin embargo, parece poco creíble que la utilizaran antes de Withering, ya que lo más probable es que la digital no fuese nativa de América [ver carta de Hall Jackson agradeciendo a Withering el envío de semillas de digital (38)]. Quizás se trata de una confusión con el *Evonymus atropurpureus* o «wahoo», planta empleada por sus propiedades laxantes.

El término digitalis, dedo o dedal, forma abreviada de la palabra latina *digitus*, fue utilizada en 1539 por Bock (28) y en 1542 por Leonardo Fuchs (18) para designar la forma acampanada de las corolas, semejantes a los dedos de un guante, de la digital o dedalera. En su *De Historia Stirpium Commentarii*, Fuchs muestra los primeros grabados conocidos de *D. purpurea* y *D. lutea* e indica que «atraídos por su belleza, no podíamos sufrir que continuase durante más tiempo mantenida en el anonimato» y le atribuye las propiedades purgantes y eméticas de todas las plantas amargas. También pensaba que provocaba las reglas y expulsaba el pus del tórax y del pulmón y que podría ser útil en la hidropesía, recomendándola en forma de una decocción o infusión, tal y como recoge el poema de su coetáneo Harchies (39):

*Limpia, purga y bebida, provoca la menstruación.  
Puedes curar enfermedades.  
ten siempre preparada esta droga para tus heridas  
o bébela para evacuar la carga del bazo*

En inglés se utiliza la palabra foxglove o guante de zorro, aunque quizás sea más romántica la denominación primitiva de folksglove, que podríamos traducir como guante de duendes o de la gente, en recuerdo de la tradición popular que pensaba que ciertos duendes ponían digitales a las patas de los zorros para silenciar sus pasos durante la noche. La digital fue un remedio habitual en la medicina popular inglesa, incluyéndose la planta en los herbolarios ingleses de los s. XVI y XVII.

Dodoens (29), Columna (19) y Bauhino (22) confundieron la digital con una variedad de verbasco, pero ya en 1573 Mattiolo (24) rechaza que las digitales pertenecieran al grupo del verbasco. Dodoneo (40) describe cuatro digitales, Lobel (30) las *D. alba* y *D. ferrugínea*, Delechampius (41) las variedades *purpurea*, *alba* y *lutea* y Bauhino (22a) otras dos. Sin embargo, en estas citas no se aporta nada acerca de las propiedades terapéuticas de la digital.

Gerard (31) afirmaba que «de acuerdo con los antiguos, la digital no se utilizaba, ni tenía lugar alguno entre las medicinas» y Parkinson (42) que «pocos médicos la usan y aún de manera muy descuidada». Esta opinión era compartida por Boerhaave (43) para quien la digital «no la usa sino la gente del campo» y por Coade (44) quien afirmaba que «su uso queda restringido a la gente del campo y su untura no se tiene en mucha estima... excepto entre las pobres mujeres». Estas afirmaciones, sin embargo, contrastan con el hecho de que a lo largo del s. XVI la digital fuera utilizada en el tratamiento de todo tipo de heridas (30) y que en la Farmacopea de Batei (45), de gran éxito en el s. XVII, ya se mencionaban tres preparados a base de digital. También figuraba en las Farmacopeas de Londres (46), París (47) y en la alemana (48) y James (49) cita que en las farmacias se encontraba el *unguentum digitalis*, si bien apostilla que «no se utiliza por vía interna al ser fuertemente emética». Finalmente, para Alston (50) la digital se encuadraba entre los vegetales indígenas que, aunque mal considerados, son «medicamentos de gran virtud y escasamente inferiores a cualquiera que pueda venir de las Indias».

## B. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA HOJA DE DIGITAL EN LOS S. XVII-XVIII

*Desciende la divina Hygea por la pendiente  
del cielo, escucha su grito penetrante:  
se atavía con el reluciente traje de la digital.....  
Sobre él blande su vara con una serpiente enroscada  
(The Botanic Garden, E. Darwin, Parte II, Canto II, 1789)*

### 1. Acciones cerebrales

Parkinson (42) y Culpeper en la *Pharmacopoeia Londinensis* de 1653 (51) recomiendan la digital para la «pérdida de conocimiento». En su *Theatrum Botanicum* (42), Parkinson recomendaba «un cocimiento hecho de cerveza con dos puñados de hojas de digital y cuatro onzas de raíces de helecho, remedio que debía ser ingerido durante 15 meses». Salmon (52) escribía que «dos manojos de la hierba tomados con polipodio ayudan en la epilepsia». Ambas citas indican que las dosis utilizadas en el tratamiento de la epilepsia eran enormes (150 granos x 64,7898 mg = ¡9.7 g al día!), lo que hace suponer que no se trataba de hojas de digital, sino de otras plantas con las que aquéllas pueden confundirse. Sin embargo, Ray (34) criticó su utilización en la epilepsia, ya que «esta droga es tolerada sólo por los pa-

cientes de constitución robusta, ya que purga de una manera muy enérgica y provoca vómitos violentos».

Cox (53) describió que la digital tenía, al menos, dos efectos sobre el cerebro. Por una parte, era capaz «de movilizar una superabundancia de líquido, extravasado en distintas partes del cerebro» y, por otra, reconoció que la digital tenía un efecto «sedativo» sobre el mismo; este «poder debilitador» era por virtud de su «peculiar propiedad de reducir el pulso y de ocasionar náuseas muy intensas». Estas supuestas acciones centrales difundieron la utilización de la digital en el tratamiento de la hidrocefalia (ver Withering), la epilepsia y la demencia (54).

## 2. Tratamiento de la tuberculosis

A lo largo de estos siglos, la mayoría de las referencias de la digital, indican que fue ampliamente utilizada en el tratamiento de la tuberculosis. Fuchs escribió «de (estas flores) manan humores amargos, que purgan y eliminan todo aquello que es denso dentro de las venas. Por esta razón pueden ocasionar flujos catameniales amargos, y eliminar el pus del pecho y de los pulmones» (18).

Gerard (55) escribía que la digital «hervida en agua o vino y empapada, corta y consume la espesa consistencia de las flemas viscosas y los tumores malignos. Cocida con hidromiel o azúcar, aclara y limpia el pecho, ablanda y expulsa las flemas viscosas» y Parkinson (42) indicaba que el cocimiento de hojas de digital era útil «dondequiera que haya necesidad de fluidificar o eliminar flemas espesas o humores viscosos que ataquen el pecho... para limpiar y purgar el cuerpo, tanto hacia arriba como hacia abajo, de flemas espesas y humores viscosos». Salmon (52) señalaba que la digital «es un específico que supera todos los demás medicamentos vegetales para la cura de la consunción, limpiando de forma admirable las úlceras del pulmón... Cura la tisis cuando han fracasado los demás medicamentos y la enfermedad ya no puede ser tratada. Abre el pecho y los pulmones, libera de las flemas espesas, limpia las úlceras y las cura, mientras que otras medicaciones actúan sin efecto... Algunas personas con un consunción profunda, a las que se les había dado de todo por los médicos, se han recuperado al tomar este remedio y se han restablecido engordando de nuevo».

Parkinson (42), Culpeper (51) y Salmon (52) también recomendaban la utilización de la digital en la forma de tuberculosis de la piel denominada escrófula. Parkinson incluso escribió que sus flores tri-

turadas con manteca de cerdo y enterradas durante 40 días y después expuestas al sol formaban «una untura muy eficaz contra el mal del Rey»; esta receta seguía siendo recomendada por Plenck un siglo después (56). No debemos olvidar que la digital es una escrofulariácea, término que se aplicaba a diversas plantas que se creía servían para tratar una forma de tuberculosis, la escrofulosis (del latín *scrofulae*, que significa hinchazón de los ganglios linfáticos; *scrofae* significa cerdo, animal que se suponía propenso a padecer esta enfermedad).

Otra razón que justificaba la utilización de la digital en la tuberculosis era la creencia de que su efecto diurético pudiera deberse, en parte, a sus efectos estimulantes sobre los linfáticos, que facilitarían la reabsorción del material tuberculoso del pulmón. Drake (57) afirmaba «últimamente se ha defendido... que el pus es un líquido segregado, como consecuencia del movimiento anormal de los extremos de los vasos sanguíneos... por lo que el enérgico retardo de la acción del sistema arterial producido por la digital, podría disminuir o suprimir la secreción de materiales...».

### 3. Acciones eméticas y purgantes

Ya mencionamos cómo Parkinson (42) al hablar de «las flemas espesas, y los humores viscosos» comentaba que la digital «purga el cuerpo por arriba y por abajo». Dodoens (29) y Lewis (58) citan directamente sus efectos eméticos y Ray (34) y Von Haller (59) mencionan sus propiedades eméticas y purgantes. Ray (34) criticaba las recomendaciones de Parkinson (42) al indicar que «la digital sólo se tolera por los pacientes de tipo fuerte, ya que purga enérgicamente y provoca vómitos». Culpeper (51) también escribía que la digital «[es] de naturaleza depurativa y benigna, e igualmente muy amiga de la naturaleza», quizá refiriéndose a sus propiedades purgantes. Toda esta evidencia explica por qué James (60) escribía en su *Medical Dictionary* que la digital «raras veces se emplea por vía interna, siendo fuertemente emética».

### 4. Otras aplicaciones

A lo largo de los s. XVI y XVII las hojas de digital hervidas en vino eran utilizadas como expectorante, aunque Dodoens (29) consideraba este remedio como un veneno. La digital también se empleaba para curar las heridas, úlceras y llagas de todo tipo (61), entre las que la escrófula fue simplemente una más. Culpeper (51) escribió: «la hierba [digital] la utilizan con frecuencia los italianos para curar las he-

ridas recientes en casa, después de haber triturado sus hojas; su jugo se emplea también en las úlceras antiguas, para limpiarlas, secarlas y curarlas... su unguento es uno de los mejores remedios que hay para las costras de la cabeza». El amplio uso de la digital para estos menesteres queda reflejado en el proverbio medieval italiano *aralda tutte le piaghe salda* (la digital cierra todas las heridas). Otras referencias de su empleo por Mathias L'Obel y Nathaniel Hulse en el tratamiento de las heridas son recogidas por el propio Withering (2). Finalmente, Currie (62) reconocía «el gran poder que la digital posee para disminuir la irritabilidad del corazón y para disminuir la fuerza de la circulación», lo que para él «hace que sea un probable remedio en las hemorragias activas». Esta posibilidad fue explotada en la Medicina de comienzos del s. XIX.

Diversos autores también recomiendan el uso de la digital en el tratamiento de «los humores malos» (55), «los humores viscosos» (42) o los «humores coléricos» (49). Estas referencias aristotélicas/hipocráticas recordaban que era el desequilibrio en los cuatro humores del cuerpo, la flema, la sangre, el cólera y la bilis negra el que provocaba las enfermedades y que la terapéutica debía encaminarse a restablecer el equilibrio. Sin embargo, no deja de llamar la atención que con excepción de la obra de Garidel (63), en ningún momento se hace mención a la hidropesía como una indicación específica de la digital. Este olvido, unido a las numerosas y erráticas aplicaciones de la digital explicarían por qué desapareció de la Farmacopea de Londres en 1740 (64).

### C. WILLIAM WITHERING DESCUBRE LA DIGITAL

*«después de todo, a pesar de las opiniones, prejuicios o errores, el tiempo establecerá el valor real de este descubrimiento y determinará si he aportado algo que me supere a mí y a los demás o he contribuido al avance de la ciencia y la humanidad» (W. Withering, 1785)*

William Withering fue el primero en usar de forma racional la digital. Nació en 1741 en Wellington, Shropshire, Inglaterra y era el único hijo del boticario local, lo que le permitió familiarizarse desde muy joven con los preparados medicinales a base de hierbas. Estudió Medicina en Edimburgo y completó su formación en Londres y París. El 31 de julio de 1766 alcanzó su doctorado con la disertación *De angina gangrenosa* dedicada al reverendo Henry Wood de Ercall que lo había educado en el conocimiento de los clásicos y a su tío Brooke Hector, conocido médico de Lichfield, quien le había enseñado a va-

lorar la efectividad de los preparados medicinales a base de hierbas que su padre preparaba. Se estableció como médico en el pequeño pueblo de Stafford donde empezó a estudiar la flora autóctona local y, posteriormente, la de toda Inglaterra contando con la gran ayuda de su esposa, Helena Cooke, una excelente dibujante, que ilustraba sus descubrimientos. En 1775, siguiendo las indicaciones de Erasmus Darwin, se trasladó a Birmingham, ciudad próspera e industrial en la que se estaban gestando los grandes cambios de la revolución industrial, que posteriormente se extenderían a toda Inglaterra. Allí pronto se convirtió en uno de los más reputados médicos del Hospital General (su consulta privada estaba en el número 9 de Temple Row) y se unió a la Sociedad Lunar, entre cuyos miembros se encontraban personalidades tan destacadas como Erasmus Darwin, Joseph Priestley, Josiah Wedgwood, John Day, Lovell Edgeworth, James Watt, William Small, John Whitehurst y Matthew Boulton. Es evidente, pues, que Withering gozó de un excelente ambiente científico y cultural.

En la edad de ilustración, o de la razón, era corriente que los hombres con inclinaciones académicas estuvieran interesados en diversas materias científicas y Withering centró sus inclinaciones en la Botánica, la Mineralogía y la Meteorología. Fruto de sus estudios botánicos fue la publicación en 1776, en dos tomos de 836 páginas, de su *A botanical arrangement of all the vegetables naturally growing in Great Britain* (65). En esta obra clasificaba por vez primera la flora inglesa empleando el sistema de Linneo y comentaba las posibilidades terapéuticas de la digital, indicando «que merece más atención de la que la medicina moderna le dedica». En 1787 publicó *A botanical arrangement of British plants* (66), que fue reeditado en 1792 y 1796 bajo el título de *An arrangement of British plants*. Estas publicaciones gozaron de tal estima que en 1789 fue nombrado Fellow of the Linnean Society y después de su muerte el botánico francés L'Héritier de Brutelle dio su nombre a un género de plantas de la familia solanáceas, el género *Whiteringia solanacea*. En el campo de la Mineralogía, diferenció en 1784 (67) el carbonato de bario (*terra ponderosa aerata*) del sulfato de bario (*terra ponderosa vitriplata* o barita), por lo que en su honor Abraham Gottlob Werner dio al carbonato de bario el nombre de «whiterita» (68). Otra de sus aficiones fue la Meteorología, cuyos estudios le acompañaron durante los largos 25 años que luchó contra la tuberculosis pulmonar que acabó con su vida el 6 de octubre de 1799.

En 1775 en uno de sus viajes, Withering visitó una paciente con hidropesía en Shropshire, en la que sentó un diagnóstico infausto. Unos meses después pasó de nuevo por la ciudad y al preguntar por ella se enteró de que había curado con una infusión preparada según una receta familiar secreta por una curandera de la localidad, Old

Mother Hutton, que había adquirido cierta fama al conseguir curaciones cuando los médicos habían fracasado. Decidió ir a verla y la convenció de que le indicara la composición del té, que contenía más de 20 hierbas, que había administrado a la paciente. A pesar de la complejidad que representaría el desentrañar cuál era el principio activo responsable de dicha mejoría, Withering rápidamente señaló que «para alguien versado en estos temas no era difícil percibir que la hierba activa no era otra que la planta dedalera».

En 1775 Withering había ya tratado a 4 pacientes con hojas de *D. purpurea* (el primero era un albañil que padecía hidropesía), pero no fue hasta que su amigo el Dr. John Ash le comentó que el Dr. William Vivian había curado a Ralph Crawley, Profesor Regio de Medicina y Presidente del Brazen Nose College de Oxford, de su hidropesía torácica con tisanas de raíz de digital, cuando se decidió a utilizarla de forma sistemática.

Withering reconoció la gran eficacia de la digital en pacientes «con ascitis, anasarca y/o hidrotórax, así como en aquellos casos en que la eliminación de agua pueda contribuir a curar al enfermo...», alcanzando el éxito en más de un 70% de los pacientes. Pronto comprobó la utilidad de la digital en «aquellos casos más desesperados y deplorables que existen». Withering también utilizó la digital en el tratamiento de heridas, úlceras escrofulosas, epilepsia y disnea y llamó la atención sobre su pobre efectividad en dos afecciones, la hidropesía ovárica (quiste ovárico) o ascitis femenina y la tuberculosis (20%), aunque en esta última enfermedad y, a pesar de los malos resultados, pensaba que podría estar indicada la digital. El éxito de la nueva medicación fue comunicado por su amigo el Dr. Stokes en 1774 a la Sociedad Médica de Edimburgo y se vio compensado al incluirse la digital en la edición de 1783 de la *Pharmacopoeia Collegii Regalis Medicorum Edinburgensis* (69) y en la *Pharmacopoeia Collegii Regalis Londini* en 1788 (70). Sin embargo, como casi siempre sucede, el éxito va acompañado del abuso y el propio Withering comentó tras comprobar que sus colegas prescribían de forma incorrecta la digital «estoy satisfecho de su inclusión en la Farmacopea, pero saldrá muy pronto de ella si se sigue utilizando en Edimburgo de forma indiscriminada y a las enormes dosis que hoy se utilizan en Londres».

El 1 de julio de 1785 Withering publicó su *An account of the fox-glove and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases* (2). Esta obra, cuya lectura recomiendo encarecidamente a todos los que deseen realizar cualquier práctica médica y, en particular, a todos los que nos esforzamos en obtener un mejor conocimiento de las acciones de los fármacos, confirma la calidad humana,

médica y científica de Withering y le convierte en uno de los pioneros de la Farmacología Clínica. Varios hechos apoyan mis palabras. En primer lugar, Withering esperó 10 años después de utilizar *D. purpurea* antes de publicar sus resultados. Quizás seguía a Horacio, quien en su *Ars Poética* escribía «guarda tu manuscrito en la estantería durante 9 años. Puedes destruir lo que no has publicado, pero no puedes recoger lo que has publicado». Sólo al cabo de este tiempo, cuando tuvo experiencia suficientemente contrastada, decidió publicar los resultados observados en 163 pacientes, «independientemente de si su uso fue propio o impropio, con éxito o sin él. Esta conducta me dejará expuesto a la censura de los que estén dispuestos a censurar; pero me traerá la aprobación de otros, que son los más cualificados para ser jueces». Va más allá al añadir «habría sido tarea fácil presentar casos seleccionados cuyo éxito en el tratamiento hubiera sido muy favorable para el medicamento y quizá muy lisonjero para mi propia reputación. Pero la Verdad y la Ciencia condenarían tal proceder». Además, añadió los comentarios que boticarios y cirujanos le habían transmitido sobre sus pacientes. Es decir, que un médico de mitad del siglo XVIII no sólo trataba, sino que seguía la evolución de los pacientes para confirmar la efectividad o ineffectividad del tratamiento prescrito.

En segundo lugar y «puesto que la dosis y el modo de administrar los compuestos más afamados deciden siempre», Withering dedicó un capítulo a *Preparaciones y dosis* y otro a *Efectos, reglas y cautelas*. Comprobó que la potencia de la digital variaba según la formulación galénica utilizada, la parte de la planta elegida y la época del año en que se recolectaban las hojas, observando que los mejores resultados se obtenían con las hojas del segundo año, cogidas al principiar la florescencia; tras quitar las nerviaciones medianas y una vez secas, recomendaba conservar las hojas en vasijas cerradas y renovarlas todos los años. La formulación galénica elegida fue el «té de dedalera», ya que el índice de toxicidad que había observado con la decocción era ciertamente muy elevado, alrededor del 50% y con la infusión mucho más bajo, del 25%. Pensando que las propiedades activas podrían deteriorarse por una ebullición prolongada y, tratando de alcanzar una mayor precisión en la dosificación, ensayó finalmente una fórmula con hojas secas reducidas a polvo. Estamos, pues, ante uno de los primeros esfuerzos científicos para optimizar la formulación galénica de un medicamento. La efectividad terapéutica del té era muy probablemente debida a la 16-formilgitoxina (gitaloxina), heterósido soluble en agua y fácilmente absorbible por vía oral. La digitoxina existe en proporción similar a la de la gitaloxina en *D. purpurea*, pero es muy poco soluble, por lo que no aparecería en preparaciones acuosas. Por el contrario, la digitoxina predominaba en las tinturas alcohólicas utilizadas a lo largo del siglo XIX.

En tercer lugar, Withering se dió cuenta de la importancia de la pauta de administración cuando se administra un fármaco con tan pobre margen terapéutico como el de la digital. Después de algunas experiencias, alrededor de 1782, disminuyó la frecuencia de dosificación desde una vez cada 2 o 4 horas hasta 1 o 2 veces al día y decidió utilizar la droga sólomente unos pocos días en cada ciclo, al constatar que los efectos de la digital tardaban en aparecer y se prolongaban durante mucho tiempo. «La intoxicación... no ocurría como consecuencia de repetir las dosis demasiado rápidamente, sino de no dejar el tiempo suficiente para que se produjera el efecto de cada una de ellas, ya que se encontró que era muy posible proporcionar una cantidad nociva de la medicina, antes de que apareciera cualquier señal de mejoría». También escribía que «su administración debía continuar hasta que actúe sobre los riñones, el estómago, el pulso o los intestinos». Es decir, que ya Withering proponía controlar la dosificación de la digoxina en base a la excreción de orina, la aparición de náuseas y diarrea y, sobre todo, al enlentecimiento del pulso, síntoma éste que él consideraba como tóxico, como forma de prevenir la intoxicación digitálica.

Por último, Withering observó el efecto terapéutico de la digital en pacientes con hidrotórax y anasarca. «Creo que esta asociación es frecuente y puede ser curada con digital». Sin embargo, y aunque señaló que «la digital tiene un poder sobre el movimiento del corazón, hasta un grado no observado por ninguna otra medicina», no pensó que la acción primaria de la digital fuera cardíaca, sino que lo que Withering apreció fue fundamentalmente su efecto renotrópico (diurético). De hecho, en su *An account...* escribía «no es mi intención presentar meramente un nuevo diurético a su consideración, sino uno que, aunque no infalible, creo que es mucho más eficaz que cualquier otro en el momento actual». A pesar de esta afirmación, recomendaba mezclar la digital con otros remedios diuréticos que prolongan y aumentan su acción, tales como la cebolla albarrana, los calomelanos, los espárragos, la cainca, la parietaria y el nitrato o el acetato de potasa. El grave error de atribuir a su acción diurética el efecto beneficioso de la digital retrasaría en casi 100 años el conocimiento de sus acciones cardíacas. Este error podría explicarse si pensamos que en su tiempo Withering sólo contaba con la anamnesis, el pulso, la palpación y, quizás, la percusión, pero no podía medir la presión arterial o auscultar al paciente.

De la descripción de los cambios del pulso, entre los 163 casos propios y los 53 recogidos en su correspondencia con otros colegas, podemos suponer que trató, al menos, 10 pacientes con fibrilación auricular (pacientes con pulso rápido e intermitente) que respondieron

al tratamiento con hojas de digital. Igualmente, Withering describió, sin ser consciente de ello, la utilidad de la hoja de digital en la insuficiencia cardíaca al señalar «si el vientre ascítico está tenso, duro y repleto o las extremidades presentan edema sólido y duro, poco podemos esperar. Por el contrario, si el pulso es débil o intermitente, el semblante pálido, los labios lívidos, la piel fría, el vientre hinchado, blando y con fluctuación o en las extremidades edematosas se puede dejar huella al oprimir con el dedo, podemos esperar que se produzca el efecto diurético de manera favorable».

La obra de Withering no sólo recibió el reconocimiento general en Inglaterra, sino que fue publicada ya en 1786 en Leipzig y ese mismo año Hall Jackson, médico de Portsmouth, escribió a Withering, quien no sólo le comunicó sus experiencias y le indicó las dosis a utilizar, sino que también le envió algunas semillas para que cultivase la planta en su New Hampshire natal (38). Es decir, que las ideas renovadoras sobre la digital se extendieron rápidamente por Europa y el Nuevo Mundo.

#### **D. LA APARICIÓN DE LA DIGITAL EN ESPAÑA**

La digital no aparece en las Farmacopeas de Zaragoza (1546, 1552) o de Barcelona (1535, 1587), ni en la descripción de la Biblioteca del Jardín Botánico escrita por Robles Cornejo en 1617 (71). En 1557 Juan Jarava comenta el Dioscorides (72) y en su obra, que en realidad es una copia de la de Fuchs, se muestra por vez primera una *D. purpurea* y una *D. lutea*; sin embargo, el nombre de estas plantas no figura en castellano, lo que hace suponer que por entonces no crecían ni se conocían en España. En 1558 se publica la obra de Amatus Lusitanus (seudónimo de Juan Rodríguez) en la que bajo el epígrafe de verbascos aparecen las variedades *purpurea* y *lutea* de la digital (73).

La primera mención de la existencia de la digital en España quizás se encuentra en la *Naturalis Historiae* de Lonicero (15) que se encuentra en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid; en la página en la que se describen dos digitales se encuentran unas anotaciones anónimas fechadas en 1652, en las que se afirma que «nace media legua mas acá de Colmenar Viejo, caminando desde Madrid». Todo ello no hace sino confirmar el mínimo uso de la digital en España a lo largo del s. XVII.

Tras la muerte de la Reina Margarita, esposa de Felipe III, acaecida el 3 de octubre de 1711, se inculpó a Mercado, médico de cámara, de haberle prescrito un remedio llamado digital para provocar la

evacuación. En el proceso celebrado en Simancas, el Dr. Sala declaró que en su vida oyó ni leyó acerca de este remedio y Espinosa que en los 30 años que era boticario no lo había hecho ni oído (74).

La primera descripción escrita de la planta quizás sea la que realiza en 1784-85 Gómez Ortega (75). Años más tarde, cuando este autor tradujo al castellano la Farmacopea Quirúrgica de Londres (76), describió sólo el unguento de dedalera y como nota de traductor señaló que «se la ve en varias partes de España en abundancia y, en particular, en El Escorial»; sin embargo, la dedalera no figura entre las flores de los alrededores que adornan las paredes del Monasterio. Si ahora pensamos que la digital ya figuraba en la Farmacopea de Londres en 1788 y el gran éxito alcanzado por la obra de *Withering* en Europa y en Estados Unidos, parece evidente que esta información no había llegado a España y que a comienzos del s. XIX no se aprovechaba la digital como medicamento.

Esta hipótesis queda confirmada al comprobar que la digital no figuraba entre los medicamentos incluidos en el *Nuevo reglamento de medicamentos, simples y compuestos, para los Reales Hospitales Generales de Pasión de esta Corte* (1789), en la *Tarifa o regulación de los precios de los medicamentos simples o compuestos que se despacharán en las boticas de estos reynos* (1790), en el *Petitorio farmacéutico dispuesto por el tribunal del Real Protomedicato para la práctica de las visitas de boticas* (1791) o en las *Pharmacopoea Hispana* de 1794 y 1797 (74).

## E. DONDE SE CUENTA DE LO QUE SUCEDIÓ CON LA DIGITAL A LO LARGO DEL S. XIX

*Traed orquídeas, traed el pináculo de la digital,  
el entrañable azul de la pequeña verónica,  
los profundos tulipanes moteados de fogoso rocío,  
codesos, aljibes de fuego.  
(Tennyson, 1850, In Memoriam A.H.H., 1, XXXIII).*

### 1. La búsqueda de los heterósidos digitálicos

El descubrimiento de las múltiples propiedades terapéuticas de la digital justificaba la búsqueda de los principios activos de esta planta. Destouches (1809) fue el primero que logró obtener un aceite espeso y activo (10). En 1824, Leroyer, un farmacéutico de Ginebra, preparó un extracto etéreo de la planta, soluble en agua, que purificó con óxido de plomo al que denominó «digitalina», pensando, errónea-

mente, que se trataba de un alcaloide. Poco después, Dulong aisló de una tintura alcohólica de *D. purpurea* una sustancia insoluble en éter, que no era un alcaloide, por lo que podemos considerarle el verdadero descubridor de los heterósidos (10).

De hecho, los estudios de extracción iniciales se basaron en la creencia errónea de que los ingredientes activos eran de tipo alcaloídico, no heterósidos digitálicos. En un intento de estimular la búsqueda de los principios activos de la digital, la Société de Pharmacie de París convocó en 1835 un premio de 500 francos para conocer si en la *D. purpurea* existían uno o más principios activos, pues «hay que proseguir con constancia la búsqueda de la sustancia que tan tenazmente se resiste a las investigaciones químicas». En 1840, Donovan atribuyó la actividad biológica de la digitalina a una resina que contenía y este mismo año la Société de Pharmacie elevó el premio a 1.000 francos. Esta cantidad y la correspondiente medalla de oro fue concedida un año después al médico Agustin E. Homolle, quien había aislado un principio activo de esta planta, la digitalina amorfa, que era 100 veces más activo que el polvo de las hojas (77,78) y que probablemente era en realidad una forma impura de digitoxina. Sin embargo, el escándalo estalló cuando el premio fue recurrido por Adolphe Nativelle, quien también la había aislado, al denunciar la colaboración de Homolle con uno de los miembros del jurado del Premio, el farmacéutico Quevenne. En 1867, Nativelle se tomó cumplida revancha de su anterior fracaso al obtener el aislamiento de agujas cristalizadas de digitalina («digitaline cristallisée») en mayor estado de pureza y con una actividad 10 veces mayor que la aislada por Homolle. Por este descubrimiento recibió en 1872 el Premio Orfila de la Academia de Medicina de Francia convocado con el título «Examen químico y toxicológico de la digitalina». Posteriormente, el propio Nativelle estableció la primera fábrica para la obtención industrial de la digitalina.

Schmiedeberg aisló en 1874-75 de las semillas y hojas de *D. purpurea* y *D. germanicum* cuatro sustancias (79,80): a) una digitalina amorfa activa, insoluble en agua y en cloroformo, b) una digitoxina activa, insoluble en agua y soluble en cloroformo, c) una digitoxina inactiva sobre el corazón, soluble en agua e insoluble en cloroformo y d) una digitaleína inactiva, soluble en agua y alcohol e insoluble en cloroformo. En 1890, Kiliani denominó a las dos últimas, digitonina y digitaleína, respectivamente. Posteriormente, investigó un producto comercial preparado a partir de las semillas de dedalera y comercializado bajo el nombre de «digitalina» del que extrajo una fracción a la que de dio también el nombre de «digitalina». Esta terminología no sólo aumentó la confusión, ya que la digitalina de Nativelle era en realidad digitoxina, sino que desencadenó una guerra absurda acerca de

si era superior la digitalina francesa o la alemana. Para evitar más confusiones, los heterósidos aislados y normalizados obtenidos de las semillas de *D. purpurea* reciben los nombres de *digitalina amorfa*, *Digitalinum purum germanicum* o *verum*. Schmiedeberg, además, demostró que en las hojas de *D. purpurea* existían numerosos principios activos a los que identificó con los nombres de digitonina, digitaleína, digitoxina y digitalina (81).

## 2. El comienzo de la experimentación animal

Homolle (78) realizó los primeros experimentos con la digitalina en conejos y perros. En conejos, a pesar de la buena absorción oral de la digitalina, no había evidencia de inflamación o supuración digestiva o de vómitos, a pesar de que por vía cutánea sí aparecían. Por el contrario, en perros sí que observó inflamaciones flemonosas y gangrenosas digestivas. Este es uno de los primeros ejemplos científicos de las marcadas diferencias que existen en las acciones de los fármacos según la especie animal utilizada y el propio Homolle escribía «vemos aquí un ejemplo de esa previsión de la naturaleza que ha dado a los herbívoros la facultad de asimilar sustancias del reino vegetal tóxicas para otras especies». También observó que la lentitud del pulso había ido aumentando progresivamente hasta llegar el tercer día a 50 pulsaciones; este estado de la circulación, que era seguido de irregularidad e intermitencia, se prolongaba incluso después de haber cesado el tratamiento. Constatava así el peligro de acumulación que la administración repetida del fármaco conllevaba.

Schiemann también analizó los efectos de la digitalina en gallinas y perros. Como ya había observado Salerno (82) en pavipollos, la digital mataba difícilmente a las aves, que «sufrían sed, sus excrementos eran líquidos y estaban quietas y perezosas». Sin embargo, los perros envenenados morían «con el corazón flácido, dilatado y lleno de sangre coagulada».

La primera evidencia de las acciones cardíacas de la digital se debe a Vulpian (83), quien demostró que las ranas intoxicadas con extractos de digital fallecían con el corazón parado en sístole; el ventrículo aparecía como una cámara pequeña, firme y pálida, mientras que las aurículas, cuyas contracciones se interrumpían más tardíamente, estaban dilatadas y llenas de sangre. Más aún, Claude Bernard (84) demostró que tras la última contracción el ventrículo de rana quedaba en un estado tetánico permanente y Stannius que el corazón paralizado por la digital quedaba insensible a la estimulación galvánica. Re-

sultados similares fueron encontrados por Bouley, Raynal, Traube, Pfaff, Gubler y Faure (85).

Fothergill (86), Boehm (87) y Schmiedeberg (79,81) estudiaron los efectos de la digital en el corazón de rana temporaria (sus acciones se ven peor en la esculenta). Boehm (87) describió que cuando se inyectaban dosis bajas-terapéuticas de un digitálico en el saco linfático dorsal lo primero que se observaba era que las contracciones cardíacas se hacían más amplias y generalmente menos frecuentes, lo cual atribuía a una mayor repleción del corazón. A dosis mayores, junto a sístoles amplias y normales, aparecían otras muy débiles que hacían tomar al cardiograma el aspecto de un pulso alternante o bien aparecían extrasístoles; esta fase, a la que algunos denominaban «peristaltismo cardíaco» acababa con el corazón parado en un estado de sístole tan completa que la cavidad ventricular desaparecía por aposición de sus paredes y el corazón quedaba blanquecino y casi exangüe. De hecho, cuando se aplicaba en un punto del ventrículo digitalina, se observaba al cabo de 2-3 minutos una contracción persistente en esta zona que se dilataba menos que el resto del ventrículo y quedaba rígida, blanca y contraída, lo que contrastaba con las restantes partes rojas del corazón (88).

El diferente comportamiento de la digital en la rana, donde paraba el corazón en sístole y en los mamíferos, donde los ventrículos aparecían flácidos, relajados y llenos de sangre no representaba una disquisición académica aparentemente banal. Por el contrario, tuvo tres importantes repercusiones. La primera fue que durante años los digitálicos fueron definidos como aquellos fármacos que paran el corazón en sístole, a pesar de que en animales de sangre caliente dosis tóxicas de digitálicos producen la parada del corazón en diástole, encontrándose un corazón dilatado que expande tanto el saco pericárdico que es poco menos que imposible el poderlo pinzar (89). Este error debería servir como ejemplo de que nunca se debe definir un fármaco por sus propiedades adversas, sino por las terapéuticas (90). En segundo lugar, el corazón de rana fue utilizado en numerosas Farmacopeas como la prueba biológica para la valoración de los digitálicos. En tercer lugar, como se creía que el corazón insuficiente era ineficaz porque estaba dilatado, durante muchos años se enseñó que la digital mejoraba la función cardíaca al reducir el tamaño del corazón («efecto tónico de la digital»). Si definimos el tono como la resistencia al estiramiento, entonces sí que la digital aumenta el tono muscular y la fuerza contráctil durante la sístole. Pero los digitálicos no aumentan la resistencia al estiramiento de los ventrículos durante la diástole, por lo que no es correcto afirmar que la digital aumenta el tono cardíaco (91).

Los hallazgos experimentales de Traube (92) plantearon un nuevo aspecto respecto al mecanismo de acción de la digital. Este clínico berlinés administró digital a perros anestesiados y una vez producida la sedación cardíaca (pulso lento) observó que la sección de ambos nervios vagos aceleraba la frecuencia cardíaca. Más aún, cuando seccionaba los nervios vagos antes de administrar la digital, ésta no producía sus efectos característicos sobre el corazón, por lo que concluyó que la digital «no obra sobre el tejido muscular cardíaco, sino sobre el nervio moderador del corazón». Sin embargo, para Brunton (93) la reducción de la frecuencia cardíaca producida por la digital sería la resultante de dos efectos: una excitación moderada del nervio vago y una acción vasoconstrictora que, suponiendo un verdadero obstáculo al paso de la onda sanguínea, provocaría un aumento en el trabajo mecánico del corazón, imprimiéndole un ritmo menos acelerado.

### 3. En un reino de confusión y oscuridad surgen los primeros estudios clínicos cardiológicos

*... deja que monte guardia  
en los salones enramados donde el veloz salto del ciervo  
asusta a la silvestre abeja en la campana de la digital.  
(¡Oh Soledad! si vivir contigo debo. J Keats, 1817)*

El s. XIX fue un período en barbecho para los conocimientos de la farmacología de la digital. Todo lo que se conocía sobre su farmacognosia y lo que hoy llamaríamos su farmacología clínica fue revisado en 1837 por Sigmond en la Escuela de Medicina de Windmill-Street. Casi 50 años después, Tibbits (94) al revisar las teorías al uso sobre el modo de acción de la digital indicaba «mucho se ha escrito acerca de esto durante nuestro tiempo, pero es extremadamente dudoso que en la actualidad se conozca con certeza algo más respecto a sus acciones de lo que ya se ha dicho por el Dr. Sigmond».

En la obra *Diseases of the Heart*, Hope (95) colocaba al mercurio y al antimonio como centro del tratamiento cardiológico, recomendando la administración de digital en el tratamiento de la pericarditis aguda y la hidropesía cardíaca (92), término este último con el que se englobaban las retenciones de líquido, fuera cual fuera su causa; es decir, que en la práctica clínica, la digital se utilizaba por sus acciones diuréticas y no cardíacas.

Fue este olvido de las acciones cardíacas directas de la digital lo que animó un debate del absurdo durante casi 50 años. Withering (2) había descrito la influencia sedante que la digital ejerce sobre el apa-

rato circulatorio y, en particular, sobre el corazón, cuyos movimientos disminuía singularmente. Esta lentitud se manifestaba a las 12-24 horas de la ingesta, cuando las náuseas y algunos fenómenos nerviosos ya habían aparecido y persistía hasta 8 días después de haber suspendido el tratamiento. Sin embargo, ya a comienzos del s. XIX se dividen las opiniones. Para algunos autores, la digital reducía siempre el pulso, lo que permitía utilizarla para combatir los aneurismas del corazón y de los grandes vasos y algunas arritmias cardíacas (96,97). En pacientes en los que el pulso era generalmente irregular y muy desigual y en los que tenían intermitencias y anomalías de las contracciones del corazón, la digital restablecía la regularidad e igualdad de las pulsaciones, lo que se atribuyó a que «disminuye y combate una causa patológica que atormenta al órgano central de la circulación» (98). Por el contrario, otros autores (99,100) admitían que la digital reducía el pulso, pero sólo después de haberlo acelerado. Si se aumentaba la dosis de digital ya no se observaba una reducción de los latidos cardíacos, sino que éstos aumentaban, las pulsaciones se hacían vibrantes, con estremecimiento y retintín metálico y luego quedaban interrumpidos por lo que se ha convenido en llamar *intermitencias* (pausas postextrasistólicas), a menudo regulares, al tiempo que el pulso se hacía filiforme e intermitente (99).

Estas claras, aunque contradictorias, acciones sobre el pulso permitían atisbar que pronto se centrarían las acciones de la digital en el corazón, pero no fue así. En 1814, Kreysig propuso que la disminución de la frecuencia del pulso producido por la digital sería debida a una acción narcótica sobre el cerebro (101) y en 1835, Bouillaud, tras observar que la digital regularizaba el pulso irregular intermitente crónico en un paciente que posiblemente presentaba fibrilación auricular y estenosis mitral grave, llamó a la digital «el opio del corazón» y la consideró «el gran moderador del pulso» (102). Es decir, que la digital presentaba las dos propiedades características de los vegetales-acres, diuresis y sedación del pulso. Siguiendo estas ideas, la utilización de la digital en el tratamiento de las palpitations era la consecuencia lógica de un concepto erróneo, que aquéllas se debían a un estado nervioso y no que representaban la manifestación de un sustrato patológico cardíaco.

En España, imbuídos por las ideas de Laennec (1781-1826), un acérrimo enemigo de la digital, ésta fue ignorada, no apareciendo en los textos de Carbonell, Hernández de Gregorio, Bañares, Rodríguez Bueno o González y Alonso, ni en las Farmacopeas de 1803 y 1817 (74), aunque se la mencionaba brevemente en la *Real Tarifa...* y en el *Petitorio...* publicados en 1831. Sin embargo, ya en 1825, Pérez reconocía que «en las personas que tienen intermitencias y anomalías de

las contracciones del corazón, esta planta parece que restablece la regularidad e igualdad en las pulsaciones... y que sus efectos diuréticos son tan seguros en estos casos que el práctico puede anunciarlos de antemano». La descripción oficial de los preparados de digital tuvo que esperar hasta 1850, año en que se publican el *Formulario de medicamentos para los hospitales militares* y el *Formulario universal* de Alvarez Alcalá (74) y, finalmente, a la quinta edición de la *Farmacopea Española* de 1865.

Hasta 1870, sólo tres personalidades atisbaron las acciones cardíacas de la digital. John Ferriar, quien en el primer volumen de su *Medical histories and reflections* (103,104) describió el empleo de la digital en 23 pacientes con hidropesía, quedando impresionado por su marcado efecto sobre el pulso. «Si hace unos años alguien dijera que iba a descubrir un remedio capaz de disminuir el pulso de 120 a 75 u 80 latidos por minuto a gusto del médico, sin peligro, y que este efecto era debido a una acción directa de la medicina sobre el corazón le tacharíamos de visionario. Sin embargo, ese remedio existe y es el polvo de digital». Además, pensó que la digital también actuaba sobre las arterias («disminuye la frecuencia y la rapidez de la contracción arterial.....retarda la acción del sistema arterial»). Más aún, al igual que Withering, Ferriar tampoco relacionó que el efecto diurético de la digital era debido a su acción directa cardíaca; él pensó que el efecto diurético estaba relacionado con su efecto sobre el pulso: «todos los síntomas de la hidropesía general, acompañada de un pulso ondulante y débil, desaparecen con una pequeña dosis de digital en el curso de una semana; y en un caso destacable... el vigor y la firmeza del pulso aumentaron». Thomas Beddoes (105) escribió que la digital «aumentaba la acción orgánica de las fibras contráctiles del corazón»; además comprobó que la digital era efectiva en los pacientes con enfermedades pulmonares, pero sólo cuando la enfermedad era secundaria a un fallo del corazón (101). Finalmente, Ludovico Traube (92), señaló la utilidad de la digital en los pulmoniacos, al observar que muchos sucumbían en un cuadro de insuficiencia cardíaca. También reconocía que «cuando las afecciones orgánicas del corazón han llegado a un cierto grado de desarrollo tal que presentan un obstáculo notable a la circulación venosa, siempre o casi siempre concluyen por complicar la enfermedad primitiva diversos derrames; es entonces cuando el tratamiento con digital tiene una acción incontestablemente útil».

Es en el último tercio del s. XIX cuando se empieza a utilizar la digital en la patología cardíaca propiamente dicha. En 1873, Alonso Martínez ya recomendaba su utilización siempre que haya hipertrofia, con dilatación o sin ella, de las cavidades del corazón (106). Sin

embargo, Trousseau (99) la contraindicaba cuando las cavidades del corazón estaban dilatadas y las paredes ventriculares adelgazadas y flojas, es decir, cuando había aneurismas pasivos.

Ringer (88) indicaba que las acciones beneficiosas de la digital en el paciente cardiológico podrían ser la resultante de los siguientes mecanismos: fortificar la acción del corazón debilitado, disminuir la fuerza de los latidos del corazón que funciona con demasiada energía, disminuir la frecuencia de los latidos cardíacos, corregir la acción irregular del corazón y aumentar su tonicidad. Esta última acción, sin embargo, conduciría a una reducción progresiva del calibre de las cavidades ventriculares y, por tanto, de la cantidad de sangre expulsada con cada sístole. Es decir, que aunque Ringer admitía que la digital ejercía una acción directa cardíaca, no pensaba que sus acciones beneficiosas fueran consecuencia de un aumento de la contractilidad cardíaca. De hecho, en pacientes con aneurisma cardíaco, Trousseau (99) y Ringer (88) recomendaban la utilización de la digital, asociada o no con diuréticos y purgantes, fundamentando su utilidad en la necesidad de obtener un corazón lento y un aumento del tono cardíaco, que disminuyera la fuerza contráctil del miocardio.

Ringer (88) también fue el primero que recomendó la utilización de la digital en la regurgitación mitral. Según él, este cuadro aparecía cuando el ventrículo, por debilidad o por contener más sangre de la que puede expeler, se contraía de manera imperfecta; ello conllevaría un ensanchamiento del orificio mitral que impediría que las válvulas pudieran obturarlo. En estas condiciones, «la digital aumenta la tonicidad cardíaca y disminuye el volumen de las cavidades ventriculares comprimiendo el orificio mitral y disminuyendo la regurgitación». Cuando la regurgitación era debida a que el corazón se contraía de forma irregular «ya que las columnas carnosas no obran en armonía con las paredes del ventrículo, la digital coordina los movimientos cardíacos y aumenta la pausa diastólica, lo que permitiría que las aurículas se vacíen por completo en el ventrículo». Por estas acciones, Nothnagel y Rossbach (107) y Ringer (88) contraindicaron la digital en lesiones aórticas, pues «al aumentar el tiempo durante el cual la sangre puede retroceder de la aorta al ventrículo, aumenta la sangre que regurgita y crece la angustia cardíaca».

En el último tercio de este siglo, Trousseau (99) señalaba que la acción sedante de la dedalera era menos segura y menos marcada en las palpitaciones puramente nerviosas que en las que provenían de una lesión orgánica del corazón. Esta observación se oponía frontalmente a la idea oficial de Bouillaud (96,102), quien consideraba a la digital el opio del corazón. Por otro lado, Potain (108) demostraba que

no basta con que el ritmo cardíaco esté alterado para administrar digital, ya que una cierta proporción de arritmias en las que se conserva bien el tono cardíaco no experimentaban mejoría alguna o, incluso, podían agravarse.

#### 4. Acerca de las numerosas aplicaciones no cardiológicas de la digital

*La digital y la hierba mora, lado a lado,  
símbolos de castigo y orgullo  
a la par sus oscuras líneas con las manchas  
en firme actitud de afrontar el temporal.  
(Scott, 1810, La Dama del Lago, Canto 1, XII)*

A lo largo del s. XIX podemos encontrar numerosas referencias acerca del empleo de la digital en tantas afecciones que cubren toda la patología. Szerlecki (109) y Neale (110) analizaron hasta 32 afecciones que respondían a la digital: adenitis, anasarca, asma, bocio, bronquitis, catarros pulmonares, delirium tremens, encordamiento, epilepsia, erecciones blenorragicas, escarlatina, espermatorrea, fiebre, fiebre tifoidea, hemoptisis, hemorroides, hidrocefalia, hidrocele, hidropesía, manía, metrorragias, migraña, palpitaciones nerviosas, perineumonía aguda, pulmonía, reumatismo poliarticular agudo, supresión de los opiáceos, toses nerviosas, tisis febril, úlceras y viruela.

##### 4.1. Acción diurética

Desde Withering (2), la principal aplicación de la digital era como diurético en el tratamiento de la anasarca y de las hidropesías. Sin embargo, la acción diurética también fue la base de la utilización de la digital en la hidrocefalia (111) y en el delirium tremens, pues se pensaba que la diuresis facilitaría la eliminación de veneno de la sangre (112).

Trousseau (113) escribía «es cosa digna de notarse que los sedantes de la circulación son diuréticos y, recíprocamente, todos los diuréticos son sedantes de la circulación y ésto empezando por el frío y siguiendo por el nitrato de potasa, la dedalera, la escila, los espárragos, el éter, etc. Por el contrario, las calenturas esenciales generales y los medicamentos sudoríficos, calefacientes y piretogenésicos disminuyen la formación de orina. Es decir, que entre la mayor o menor actividad de la secreción urinaria y la de la circulación de la sangre, existe una relación fisiológica cuya ley aún no se ha investigado».

Para Culling, Bidault de Villiers y Christinson la digital era uno de los diuréticos más seguros, mientras otros autores negaron esta acción (114). Brunton (93) experimentó en sí mismo la acción de la digital, afirmando que a dosis pequeñas no aumentaba la diuresis, pero sí a dosis altas. Estos hallazgos contradictorios podrían explicarse en base a los estudios de Hirtz (100), quien había comprobado que la digital y la digitalina no producían diuresis en hombres sanos, ni en todas aquellas enfermedades en las que no se hallaba comprometida la circulación de la sangre; sin embargo, en pacientes con hidropesía, sobre todo si ésta era de origen cardíaco, sí se observaba que dosis pequeñas de digital producían una diuresis de 3-4 litros diarios (85,100).

Sin embargo, se desconocía el mecanismo responsable de esta acción diurética. Un buen ejemplo de ello es Rabuteau (115), quien proponía que la digital estimulaba los nervios vasomotores y las fibras lisas disminuyendo la capacidad del vaso sanguíneo, lo que aumentaría la presión arterial y la diuresis. Por el contrario, Samuel de Tournes (116), no sólo menciona la acción diurética, sino que la une indirectamente al corazón al proponer que los diuréticos actuaban sobre éste, pues «la diuresis escasa suele corresponder a debilidad del corazón». Igualmente, Ringer (88) planteaba que «si la acción de la digital fuera sobre los riñones, la diuresis debería continuar mientras se administrase digital; pero vemos que cuando desaparece la hidropesía los riñones no siguen segregando en exceso. Por tanto, el flujo copioso de orina debe explicarse por el hecho de que la digital, al mejorar el estado del corazón, suprime las causas que producen la hidropesía».

#### 4.2. *Utilización en procesos febriles*

«Las calenturas esenciales generales y los medicamentos sudoríficos, calefactantes y piretogenésicos disminuyen la formación de orina» (113). Por el contrario, la digital era un potente diurético que disminuía considerablemente la temperatura corporal y un poderoso contraestimulante capaz de yugular los procesos inflamatorios y de provocar la defervescencia de muchas enfermedades agudas. De ahí su frecuente utilización en las afecciones que iban acompañadas de fiebre (p.ej. fiebres intermitentes, puerperal, tifoidea o escarlatina). Quizás merece la pena ahora recordar las bases científicas en las que por entonces se basaba su administración en los pacientes febriles (88,106,115,117): (a) en la fiebre el pulso era muy frecuente, débil y hasta irregular, lo que «indica debilidad del corazón» y la digital lo enlentecía y regularizaba, a la vez que disminuía la temperatura corporal. (b) La digital podría aumentar el flujo sanguíneo en la circulación

periférica al reducir el tono de la circulación lo que, presumiblemente, movilizaría los humores inflamatorios que serían expulsados por su acción diurética (94). Este aumento de la circulación explicaría por qué tras la administración de digital «el pulso se hace más lleno y de mayor tensión y desaparece el color azul oscuro de las partes distales del corazón y el paciente sale de su situación peligrosa» (88). (c) Algunas afecciones inflamatorias eran la causa de hidropesía, por lo que se pensaba que la digital podía ser especialmente valiosa en la hidropesía asociada con fiebre y escarlatina (118). En cualquier caso, pronto se conoció que en el tratamiento de los procesos febriles las dosis de digital debían ser muy superiores a las utilizadas como diurético, llegándose incluso hasta los 15 g en pacientes con fiebre tifoidea, lo que lógicamente conllevaba una alta proporción de intoxicaciones digitales.

#### 4.3. *Efectos contra-estimulantes*

La observación de que tras la administración de la digital «la calma y el sueño reemplazan a la agitación y al insomnio» hizo que se la atribuyeran potentes efectos contra-estimulantes tanto sobre el sistema nervioso central como periférico (88). Esta fue la razón de su utilización en el tratamiento de la manía, la migraña y en casos de supresión de los opiáceos (112,119-121). También se recomendaba el uso de digital en el tratamiento del delirium tremens, observándose que calmaba la agitación exagerada e inducía un sueño de 5-6 horas (54). Numerosos autores (109,111,112,115,120,122,123) justificaron su utilidad en la epilepsia tanto por su acción contra-estimulante como porque aumentaba el flujo cerebral, ya que por entonces se pensaba que el ataque epiléptico era debido a una «interrupción brusca del aporte nutritivo de sangre al cerebro» (124).

#### 4.4. *Efectos catárticos o purgantes*

«La mayoría de los diuréticos son también irritantes tópicos y como tales inflaman muchas veces la membrana mucosa digestiva con la que se ponen en contacto; por otra parte, desde el momento en que purgan dejan de absorberse y sólo provocan la supersecreción del aparato digestivo» (99,113). En un intento de disminuir la irritación gastrointestinal producida por la digital, Cazin (125) propuso emplearla por vía percutánea, cubriendo el vientre con fomentos hechos con una mezcla de tintura de digital o de cocimientos de hojas de digital, observando que por vía percutánea también era capaz de producir, a veces, «evacuaciones urinarias muy abundantes». Sin embargo, como

era de esperar, la digital aplicada «sobre el dermis desnudo producía una irritación que ocasionaba un picor considerable y después una flemasia que puede llegar hasta la ulceración» (99,109,113).

De cualquier forma merece la pena reseñar que los potentes efectos purgantes descritos por Boerhave (43) y Withering (2), apenas si se observan en la segunda mitad del s. XIX. Ello hace pensar que en épocas anteriores se confundía a la digital verdadera con la graciola o digital menor, planta que produce efectivamente efectos catárticos importantes. La recetea de Parkinson (42), quien prescribía nada menos que dos puñados de hojas de digital maceradas en cerveza, parece confirmarlo.

#### 4.5. *Otras aplicaciones*

La digital fue utilizada en el tratamiento de hemorroides, bocio (99,113), escarlatina, depresión, diversas flegmasias (pneumonía, perineumonía aguda, reumatismo polarticular agudo y tisis febril)(106,115,126), espermatorrea (88), afrodisia y erecciones blenorragias (127). Guersant curaba el hidrocele con inyecciones de alcohol y aplicación tópica de compresas empapadas en tintura de digital y Uwins la utilizaba en la atrofia mesentérica (109). Fairbank aplicaba las hojas de digital tópicamente sobre las articulaciones y en úlceras varicosas de piernas y mama (109) y Plenck (56) recomendaba el unguento de digital preparado con las flores y manteca de cerdo para curar las úlceras escrofulosas. Sin embargo, en el s. XIX quedó patente que la digital sólo era útil en casos precoces de tuberculosis, pero «quienes esperan maravillas de ella o la usan en la cura de la consunción, quedarán chasqueados» (128,129). Ello hace pensar que los éxitos reportados por Beddoes quizás eran debidos a la resolución espontánea de la enfermedad cuando aún no había tubérculos.

La observación de que la digital reforzaba el pulso cuando era débil y lo deprimía cuando era rápido, hizo pensar que podría ser útil en situaciones en que el pulso era débil y rápido, como en la hemorragia aguda; esta fue la base que sustentó su utilización en el tratamiento de hemorragias (99,109,122,130,131). En la metrorragia se pensaba que la digital reducía la actividad de los ganglios nerviosos que estimulan el útero (132) y aumentaba la intensidad y frecuencia de las contracciones uterinas (133).

Este uso indiscriminado de la digital, unido al desconocimiento de sus acciones cardíacas y a las altas dosis utilizadas en algunas oca-

siones condujo a la aparición de un gran número de intoxicaciones y al progresivo descrédito de su utilidad clínica.

## F. DONDE SE TRATA DE MUCHOS Y GRAVES ACONTECIMIENTOS DIGNOS DE ESCRITURA QUE SUCEDIERON A LO LARGO DEL S. XX

*Más vale pobre sano y vigoroso, que rico y cargado de achaques. Salud y vigor valen más que todo el oro del mundo, un cuerpo robusto más que inmensa fortuna. No hay riqueza mayor que la salud, ni bienestar superior a la alegría del corazón (Eclesiástico, 30<sup>14-16</sup>)*

### 1. Los avances tecnológicos permiten demostrar la efectividad de la digital en el tratamiento de la fibrilación auricular

*Ahora le brotan rosales  
en donde tuvo su fe.  
Van, donde la fe se fué  
—¿dónde se fué?—,  
olores primaverales (Epitafio ideal de un corazón  
parado. Eternidades. J.R. Jiménez, 1916-1917)*

A comienzos del s. XX muchos médicos seguidores de Broussais (1722-1838) seguían utilizando la digital por sus propiedades diuréticas, eméticas y purgantes, mientras que los seguidores de las ideas de Bouillaud (1835-1836) la prescribían por su acción sedante cardíaca en el tratamiento de las palpitations irregulares (¿fibrilación auricular?). Sin embargo, el nuevo siglo se inicia con dos importantes avances tecnológicos, el electrocardiógrafo, descrito en 1903 por Einthoven (134) y el polígrafo, diseñado por Sir John Mackenzie con ayuda de un relojero de Lancashire. Estas nuevas tecnologías, que permitirían registrar simultáneamente los pulsos venoso yugular y arterial del paciente, van a ser la clave para desentrañar las acciones cardíacas de la digital.

Sir John Mackenzie fue el primero que demostró que la digital disminuía la producción de estímulos (efecto cronotrópico negativo), la excitabilidad (efecto batmotrópico negativo) y la velocidad de conducción (efecto dromotrópico negativo) desde las aurículas a los ventrículos, controlando la frecuencia ventricular en pacientes diagnosticados por él de «parálisis auricular o de ritmo nodal» (135,136), proceso que posteriormente recibió el nombre de fibrilación auricular.

lar por su amigo Sir Thomas Lewis (137). Desde entonces, los digitálicos han sido considerados como el tratamiento de elección de la fibrilación auricular crónica, situación de privilegio que sigue manteniendo en el momento actual la digoxina.

Mackenzie (135,136) colocó electrodos en la aurícula de perros, observando que «cuando aplicaba corrientes tetanizantes se producía una situación similar a la de la fibrilación auricular y que los ventrículos latían de forma rápida y cada vez menos efectiva. Tras administrar digital, las aurículas seguían en estado de fibrilación, pero los ventrículos ya no eran alterados por la arritmia auricular, observándose que su frecuencia era cada vez más lenta y más potente». Por ello, concluyó, muy correctamente, que la digital deprimía la conducción de los impulsos desde las aurículas a los ventrículos.

Según Mackenzie (136) «la gran mayoría de los pacientes en los que la digital produce tan maravilloso efecto de enlentecimiento de la frecuencia cardíaca y mejora el estado general, son los afectados de dilatación cardíaca y edemas, que además, en un 80-90% presentan fibrilación auricular». En estos pacientes, Mackenzie recomendaba suspender el tratamiento cuando la frecuencia disminuía a 50 latidos/min o aparecían los vómitos. Sin embargo, reconocía que «los corazones en ritmo sinusal son rara vez sensibles a la digital ya que en ellos no se observa la misma tendencia al enlentecimiento del corazón». En estos casos la mejoría la atribuía, no a una acción directa de la digital sobre el corazón, sino sobre los riñones, ya que había observado que «el aumento del flujo urinario empezaba después de haber tomado una o dos dracmas, sin cambios perceptibles en la actividad cardíaca». Así nació una de las mayores controversias que ha continuado hasta el momento actual, ¿es eficaz la digital en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal?

Mackenzie (136) también demostró que la depresión del pulso producido por la digital podía revertirse por la atropina, por lo que concluyó que la digital enlentecía el corazón, en parte, a través de un aumento del tono vagal. Este aumento, que había sido propuesto inicialmente por Traube (92) y Cushny (138), fue confirmado en 1915 por Greene y Peeler (139), quienes tras irrigar con una solución digitalica la cabeza de una tortuga conectada al resto del cuerpo sólo por los nervios vagos, observaron una respuesta bradicardizante que desaparecía al seccionar ambos nervios. En 1921, Mackenzie envió a publicar a la revista *Heart* un trabajo sobre la digital. Lewis, que era el editor, lo rechazó y le escribió «puede que yo esté equivocado, puede que no, pero en este asunto de la digital y sus acciones sobre el vago mi posición es que la acción sobre el vago no está probada y que pue-

de defenderse que la acción principal en la fibrilación es directa sobre el músculo cardíaco» (140,141). Mackenzie le replicó encolerizado «usted puede poner en la portada de su revista que no se aceptarán artículos que no estén de acuerdo con las creencias de su Editor.. Como ésta, supongo, significará el final de nuestra colaboración, le aseguro que seguiré con interés sus progresos futuros y nadie se regocijará más que yo por sus éxitos».

Finalmente, MacKenzie (136) también llamó la atención de que «al discutir las acciones de la digital se hace mucho hincapié en los resultados experimentales, bajo la suposición de que producen los mismos efectos en el corazón humano, pero se ha dado muy poca importancia al hecho de que el corazón humano al que se aplica la digital presenta un proceso patológico que, al alterar el ritmo cardíaco, puede modificar profundamente las acciones del corazón y su susceptibilidad a los fármacos». Reconocía así que el gran reto al que debe enfrentarse el investigador es la doble extrapolación del animal al hombre y de las condiciones fisiológicas a las patológicas. Como veremos más adelante, las acciones de los digitálicos varían según las condiciones experimentales y el modelo animal, normal o patológico, utilizado. El problema de las extrapolaciones de los datos experimentales se agudiza en el momento actual, en el que a partir de hallazgos obtenidos en células en cultivo (normales y bien oxigenadas, pero sin integración anatómica, conexiones nerviosas u hormonales) o de organelas intracelulares se pretende extrapolar no ya al animal entero o al hombre sano, sino al hombre enfermo. Por tanto, uno de los mayores retos de la investigación actual es disponer de modelos animales que permitan extrapolar con la mayor fiabilidad posible del dato experimental al problema clínico. Desafortunadamente, no disponemos de modelos experimentales válidos de insuficiencia cardíaca que permitan evaluar las acciones de la digital u otros inotrópicos positivos.

## 2. Los heterósidos digitálicos alcanzan su identidad

Entre 1912 y 1935 tuvo lugar el aislamiento e identificación de los principios activos de *D. purpurea* y *D. lanata*. La digitoxina y la digitalina fueron clasificadas como heterósidos e identificadas como los ingredientes activos de las hojas secas de *D. purpurea*, observándose que la primera era el glucósido cardíaco con mayor pureza de cristalización y el más potente que existía en aquel momento (142-144). Kraft (144) y Cloetta (142) extrajeron de las hojas de digital otros heterósidos a los que denominaron gitalina, gitina y gitoxina y Stoll (145) aisló un principio cristalizado constituido por los lanatósidos A, B y

C al que se denominó Cedilanid. La *D. lanata*, proporcionó un glucósido completamente nuevo, la digoxina, que es el único digitálico utilizado en la actualidad (146). Stoll (145) también centró su atención en la *D. lanata*, de la que extrajo los precursores naturales de la digitoxina, gitoxina y digoxina, a los que dio los nombres de digilánidos A, B y C (Stoll llamaba a los digilánidos glucósidos cardíacos verdaderos).

En *D. lanata* y *D. purpurea* los principios activos se encuentran en las hojas (los heterósidos primarios parecen almacenarse exclusivamente en las vacuolas). Todos los heterósidos digitálicos están constituidos por una porción glucídica y una aglicona o genina que se encuentran conjuntamente con saponinas (147,148). La genina es la responsable de la actividad farmacológica, mientras que la fracción glucídica contribuye a modificar la liposolubilidad, la potencia y las características farmacocinéticas del heterósido; las saponinas carecen de actividad cardíaca, pero afectan a la solubilidad de los heterósidos.

En las hojas de *D. lanata* los principios activos se encuentran en forma de heterósidos primarios, digilánidos o lanatósidos de los que se han descrito hasta cinco (A, B, C, D, E). Los lanatósidos pueden sufrir una hidrólisis alcalina débil, con pérdida de un grupo acetilo, formándose los correspondientes desacetilangatósidos y una hidrólisis enzimática, con pérdida de una molécula de glucosa, convirtiéndose en heterósidos secundarios que reciben, respectivamente, los nombres de digitoxina, gitoxina, digoxina, diginatina y gitaloxina. Estos, por posterior hidrólisis ácida, pierden las 3 digitoxosas y se convierten en las correspondientes geninas.

En las hojas de *D. purpurea* los precursores de los principios activos carecen de grupos acetilo y son análogos a los desacetilangatósidos A y B. Tras sufrir una hidrólisis enzimática con pérdida de una molécula de glucosa se convierten en los heterósidos secundarios correspondientes, digitoxina y gitoxina. Además, esta variedad de digital contiene una mezcla de heterósidos, la gitalina, que no se encuentra en la *D. lanata*. Los heterósidos simples, a su vez, tras sufrir una hidrólisis enzimática con pérdida de 2-3 moléculas de digitoxosa se convierten en las correspondientes geninas. En general, la mayor actividad se observa en los heterósidos secundarios, mientras que las geninas son las menos potentes; la excepción es la gitaloxigenina, que es 10 veces más potente que el lanatósido E.

Los digitálicos presentan un núcleo 5 $\beta$ ,14 $\beta$ -androstandio-3 $\beta$ ,14-diol en el que la posición de los cuatro anillos del núcleo esteroide es *cis-trans-cis* (143,144,149,150). En el C17 del anillo D las geninas pre-

sentan en posición  $\beta$  un anillo lactónico no saturado de 5 miembros (cardenólidos). En el C3 del anillo A todas las geninas presentan un -OH en posición  $\beta$ , a través del cual se unen con 1-4 moléculas de azúcar (glucosa, ramnosa, desoxi-azúcares) unidas entre sí por enlaces glucosídicos 1-4 para formar los correspondientes heterósidos. La distancia entre el grupo carbonilo de la lactona y el C3 (polos electronegativos) es esencial para la interacción con la ATP-asa Na-K-dependiente (151). También presentan un -OH en posición  $\beta$  en el C14 y sendos radicales metilo en posiciones 10 y 13.

Para que ejerzan su acción inotrópica positiva, son necesarios (143,144,150): a) la lactona insaturada en posición  $\beta$  (su cambio a posición  $\alpha$  disminuye la actividad, mientras que la apertura del anillo lactónico produce una pérdida de la actividad cardiotónica. b) La posición  $\beta$  del -OH en el C14 no es esencial, pero las sustituciones en esta posición dan lugar a heterósidos menos activos. c) La disposición *cis-trans-cis*. La posición del -OH en posición C14 trastoca la posición *cis* de los anillos C y D, que es imprescindible para la actividad inotrópica positiva; la posición de los anillos A y B es menos importante, ya que la presencia de un doble enlace entre C3 y C4 rompe esta posición (p.ej. escilareno A, proscilaridina A), pero persisten sus propiedades inotrópicas positivas. d) La posición  $\beta$  del -OH en el C3, ya que cuando se cambia a  $\alpha$  se suprime la actividad farmacológica. e) La actividad disminuye tras introducir grupos -OH en posición 1 $\beta$ , 6 $\beta$  o 16 $\beta$ , pero aumenta tras la introducción de un grupo aldehído o hidroximetilo en posición 19 o de grupos -OH en posición 5 $\beta$ , 12 $\beta$  y 11 $\alpha$ . f) Un aumento en el número de azúcares disminuye la actividad.

### 3. Acciones farmacológicas de la digoxina

*Es mucho más fácil escribir sobre una enfermedad que sobre su remedio. El primero está en las manos de la naturaleza...El segundo estará siempre sujeto a las fantasías, las inexactitudes y los desatinos del género humano (William Withering, 1785)*

#### 3.1. La digoxina aumenta la contractilidad cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una situación en la que el corazón no es capaz de mantener un volumen minuto adecuado en relación al retorno venoso y las necesidades tisulares del momento. En una definición más práctica, pero también imprecisa, la insuficiencia cardíaca es el conjunto de síntomas y signos físicos secundarios a una alteración de la función ventricular, de las válvulas cardíacas o de las con-

diciones de carga de los ventrículos (152). La insuficiencia cardíaca es un grave problema socio-sanitario, ya que: a) afecta al 1% de la población menor de 65 años y su incidencia aumenta a partir de esa edad, alcanzando el 9% en pacientes de más de 80 años, b) es la causa más frecuente de ingreso hospitalario en personas de más de 65 años y la principal causa de muerte en la mayoría de las cardiopatías y c) se calcula que la mortalidad anual en aquellos pacientes que necesitan tratamiento médico múltiple para controlar sus síntomas (clase funcional III-IV) se aproxima al 50%.

*In vitro*, tanto en músculos auriculares o ventriculares como en corazones aislados y perfundidos de anfibios o de mamíferos y en músculos papilares de pacientes con insuficiencia cardíaca, dosis bajas de digitálicos aumentan la velocidad de acortamiento muscular y la fuerza de contracción máxima, a la vez que aceleran la relajación muscular, disminuyendo la duración total de la respuesta contráctil; es decir, que producen una contracción más rápida, más corta y más potente (153,154). Sin embargo, los digitálicos no modifican el tiempo hasta la contracción máxima o la velocidad máxima de relajación (155), es decir, que su efecto inotrópico positivo es debido a que realmente aumentan la fuerza contráctil y no a que prolongan el tiempo total de contracción (153,156). El aumento absoluto de la contractilidad cardíaca producido es similar en el corazón normal o insuficiente, aunque en éste último, dado que partimos de una menor tensión basal, el cambio relativo de la contractilidad es mayor (157).

Dado que las acciones de los digitálicos eran similares a las de las catecolaminas, se pensó que quizás el efecto inotrópico positivo de los digitálicos pudiera estar mediado a través de un aumento del tono simpático. Sin embargo, su acción inotrópica positiva persiste en animales tratados con reserpina (vacía los depósitos de catecolaminas) o con bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos (157-159) y tras denervación simpática cardíaca crónica (160). Por otro lado, la demostración de que la digoxina disminuye los niveles plasmáticos de noradrenalina y número de impulsos eferentes simpáticos en pacientes con insuficiencia cardíaca (161) confirma que sus acciones inotrópicas positivas son independientes de un aumento del tono simpático.

### 3.1.1. Estudios in vivo

A pesar de sus importantes contribuciones en el campo arritmológico, las ideas de Mackenzie (136) sobre la contractilidad cardíaca eran totalmente erróneas. Pensaba que «el efecto de la digital sobre la contractilidad era debido a que deprimía la frecuencia cardíaca, lo

que aumentaba el tiempo que el corazón tenía para recuperar su actividad contráctil» y que «la actividad lenta del corazón se debía a la acción depresora de la digital sobre la función contráctil». Sin embargo, su amigo Wenckebach (162) al analizar los pacientes de Mackenzie llegó a la interpretación correcta, afirmando que «la digital actuaba aumentando la fuerza del corazón humano por su acción sobre el músculo cardíaco».

Sir Thomas Lewis (137), sin embargo, pensaba que la acción principal de la digital consistía en dejar en reposo el corazón. Incluso afirmó que «los que consideran la digital un estimulante cardíaco equivocan su carácter. Para el corazón la digital no es tónica, sino un potente hipnótico que controla la diástole y prolonga el período de sueño del corazón». Sin embargo, el mismo año, Christian (163) demostraba la efectividad de la digital y la estrofantina en pacientes en ritmo sinusal diagnosticados de miocarditis crónica, término en el que se englobaba la enfermedad primaria del músculo cardíaco de cualquier etiología (se excluían las alteraciones valvulares). Pero lo más importante era que por vez primera se atribuía el efecto beneficioso de los digitálicos a su capacidad para acelerar la contracción sistólica cardíaca. Resultados similares fueron obtenidos por Luten (164), quien demostró la pobre utilidad de los digitálicos en pacientes con valvulopatías aórticas y por Marvin (165), quien confirmó su utilidad en pacientes con cardiopatía isquémica y, en menor grado, con cardiopatía sifilítica. Sin embargo, todos estos hallazgos tuvieron una mínima, si es que alguna, repercusión clínica.

En 1927, Wiggers y Stimpson (166) demostraron en perros en los que mantenían constante la frecuencia cardíaca y la presión aórtica que un extracto de digital o la ouabaína aumentaban la velocidad de desarrollo de la presión intraventricular izquierda al comienzo de la sístole, antes de que las válvulas aórticas se abrieran, lo que indicaba inequívocamente que los digitálicos aumentaban la contractilidad cardíaca. Sin embargo, a pesar de esta evidencia, la mayoría de los autores siguieron atribuyendo el efecto beneficioso observado en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular a su acción depresora de la frecuencia ventricular (secundaria al bloqueo del paso de impulsos a través del nodo AV) y no a un aumento de la contractilidad ventricular.

Entre 1928 y 1932, el grupo de Cohn registró las sombras fluoroscópicas cardíacas en perros normales observando que la digitoxina acortaba la duración total de la fase de expulsión rápida ventricular (desde la apertura de las válvulas sigmoideas hasta el punto de

presión máxima) y reducía la silueta cardíaca durante la sístole y la diástole, efectos que claramente indicaban una mejoría de la contractilidad (167-170). Sin embargo, en estos animales los digitálicos no aumentaban el volumen minuto (171,172). Resultados similares fueron descritos en pacientes sin insuficiencia cardíaca (173-177). Además, la administración i.v. de digoxina disminuía la presión venosa central antes de producir una disminución de la presión intrauricular (178). Todos estos hallazgos fueron interpretados asumiendo que los digitálicos producirían una acción vasodilatadora venosa que reduciría el retorno venoso al corazón y la presión de llenado ventricular, lo que se traduciría en una mejoría de la insuficiencia cardíaca. Más aún, dado que estas acciones eran similares a las observadas tras practicar una venosección, se pensó que la acción primordial de la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca consistía, no en aumentar la contractilidad cardíaca, sino en disminuir el tono vasomotor y producir una «venosección fisiológica» (179). Se llegó así a la conclusión de que la digital, aunque era útil en el corazón insuficiente, podría ser peligrosa en el corazón normal, ya que su acción venodilatadora enmascararía o incluso suprimiría sus acciones cardíacas. De hecho, Stewart y Cohn (170,175) siguiendo el concepto de que los digitálicos aumentaban el tono cardíaco, ya habían propuesto que éstos disminuían el tamaño del corazón insuficiente en grado óptimo, pero que la reducción podría ser desproporcionada en el corazón normal.

En 1938 Catell y Gold (180) demostraban que la ouabaína aumentaba la fuerza contráctil en músculos papilares aislados de gato estimulados a frecuencia constante en los que la fuerza contráctil había disminuído espontáneamente tras 6 horas de estimulación (modelo de «corazón fatigado o insuficiente»). Esta fue la primera demostración de que el efecto inotrópico positivo de los digitálicos era debido a una acción directa sobre el músculo cardíaco. Dos años más tarde estos autores (181,182) realizaron el primer ensayo clínico con digitálicos en enfermos con insuficiencia cardíaca, pero el diseño del estudio fue tal que, paradójicamente, ayudó a difundir la idea errónea de que su acción inotrópica positiva sólo aparecía en corazones insuficientes, pero no en los sanos. Para explicar esta historia de desatinos y la resistencia para aceptar que la digital aumentaba la contractilidad en el miocardio normal quizás debemos recordar que en los años 30 era imposible medir directamente la contractilidad cardíaca en el animal intacto y que el volumen minuto es la resultante de numerosos factores (contractilidad, frecuencia, precarga y postcarga) y está sujeto a múltiples ajustes reflejos, por lo que cambios similares pueden deberse a causas bien distintas.

Gold y cols (183,184) compararon la potencia de la digitoxina pura con la de la hoja de digital, demostrando que el fenómeno de la acumulación de la digitoxina descrito por Withering (2) y Cushny (27) tras tratamiento prolongado con el fármaco, podía soslayarse utilizando dosis bajas de mantenimiento tras haber completado una primera fase de tratamiento con dosis altas. Este descubrimiento, que Mackenzie (135) ya había intuído de forma empírica, sustituyó la costumbre mantenida desde los tiempos de Withering de utilizar la digital durante unos pocos días, por otra pauta terapéutica en la que se administraban dosis altas de impregnación durante los primeros 3-7 días y, posteriormente, dosis bajas de mantenimiento que se administraban a lo largo del tiempo que duraba el tratamiento.

Hubo que esperar hasta los años 50 para demostrar de forma concluyente que los digitálicos aumentaban la contractilidad tanto en el corazón normal como en el insuficiente, aunque su efecto es mucho más marcado en este último y tanto en el paciente en ritmo sinusal como con fibrilación auricular (185-195). Más aún, este efecto se mantiene a lo largo del tratamiento, lo que indica que no aparecen fenómenos de desensibilización o de tolerancia a sus efectos.

En las fases iniciales de la insuficiencia cardíaca, cuando los mecanismos de compensación todavía impiden la aparición de síntomas clínicos secundarios a la disminución del volumen minuto, no existe evidencia de que los digitálicos aumenten la contractilidad. Sin embargo, en estas circunstancias su efecto inotrópico positivo se refleja en un acortamiento dosis-dependiente del intervalo comprendido entre la onda Q del ECG y el segundo ruido cardíaco, del tiempo de eyección ventricular izquierda y en un aumento en la velocidad máxima de aumento de la presión intraventricular izquierda (189,196). Estas acciones permiten mantener el volumen minuto y disminuir las dimensiones telediastólicas ventriculares a pesar de que al producir vasoconstricción arterial podrían reducir el volumen minuto.

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, la digoxina aumenta la fuerza contráctil, la fracción de eyección, la velocidad de acortamiento circunferencial ventricular y el volumen minuto y disminuye la frecuencia cardíaca, la presión (precarga) y el volumen telediastólicos ventriculares, el tamaño cardíaco, la presión capilar pulmonar, la tensión parietal y el índice cardiorácico (193). Como consecuencia, desplaza la curva presión-volumen hacia arriba y hacia la izquierda, es decir, que aumenta el volumen minuto para cualquier presión de llenado ventricular (188,193). Como consecuencia, mejora los signos de congestión pulmonar (disnea) y de hipoperfusión tis-

lar (fatiga) y aumenta la capacidad funcional evaluada como tolerancia al ejercicio.

Aunque teóricamente la digoxina al aumentar la  $[Ca]_i$  debería disminuir la velocidad de relajación cardíaca, esto no ha sido confirmado en estudios experimentales o clínicos. En pacientes con cardiopatía coronaria la digoxina parece reducir la relajación ventricular; posiblemente por su efecto vasoconstrictor coronario (ver acciones vasculares). En el estudio DIG (3) el 70% de los pacientes presentaban cardiopatía isquémica y un 30% angina de pecho durante el estudio. La digoxina restauraba el acortamiento sistólico de los segmentos isquémicos previamente acinéticos; sin embargo, en estos pacientes la isquemia facilita los signos de intoxicación digitálica ya que al igual que la digoxina también bloquea la ATP-asa Na-K-dependiente.

### 3.2. *Acciones vasculares*

En perros conscientes, la ouabaína produce vasoconstricción arterial y aumenta de forma fugaz las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial (197-199); sin embargo, este efecto presor; no se observa con digoxina (200) o acetilestrofantidina (201-203). Además, los digitálicos producen un acúmulo de sangre en el territorio venoso esplácnico (204,205), aumentando la presión venosa portal (177,201,202).

En voluntarios sanos, la administración i.v. de digitálicos aumenta ligeramente las resistencias vasculares sistémicas y la presión arterial. Este efecto vasoconstrictor, que aparece antes que su efecto inotrópico positivo, explicaría por qué en voluntarios sanos la digoxina no aumenta, o incluso disminuye, el volumen minuto (199,205). Por el contrario, en pacientes con insuficiencia cardíaca los digitálicos producen vasodilatación arteriolar, aumentan el flujo sanguíneo regional y disminuyen el tono venoso (206). Esta vasodilatación es debida a que al aumentar el volumen minuto inhiben la activación neurohumoral (tono simpático y sistema renina-angiotensina-aldosterona). Sin embargo, la digoxina no modifica la presión arterial, ya que simultáneamente aumenta el volumen minuto (presión = resistencias vasculares periféricas x volumen minuto).

Los digitálicos pueden producir vasoconstricción, e incluso, infarto mesentérico que puede ser mortal por hemorragia digestiva masiva (195,199). Hace años, cuando se utilizaba la digitalización rápida por vía i.v., se observaron casos de deterioro de la función ventricular

y edema pulmonar agudo en pacientes con cardiopatías graves. Ello podría deberse a que su acción vasoconstrictora aparece antes que el aumento de la contractilidad y al desplazamiento de sangre desde el territorio esplácnico al pulmonar (207).

En modelos animales (208) y en voluntarios sanos la administración i.v. rápida de digitálicos aumenta las resistencias vasculares coronarias, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la producción cardíaca de lactatos (197,198,209). Estos efectos indican la existencia de isquemia miocárdica, posiblemente mediada a través de un aumento del tono  $\alpha$ -adrenérgico vasoconstrictor y pueden evitarse cuando el digitálico se inyecta muy lentamente (en más de 2 minutos). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, el aumento de la contractilidad disminuye el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y la tensión de la pared ventricular, efectos que podrían conllevar una mejoría de la perfusión coronaria (176).

### 3.2.1. Mecanismo de las acciones vasculares de los digitálicos

La digoxina produce una acción vasoconstrictora que es la resultante de: 1) una acción vascular directa, secundaria al bloqueo de la ATP-asa Na-K-dependiente que activa el intercambiador Na-Ca y aumenta la concentración de Ca intracelular ( $[Ca]_i$ ) en la fibra muscular (210). 2) Un aumento del tono  $\alpha$ -adrenérgico vasoconstrictor, más evidente a nivel de miembros inferiores, músculo esquelético y territorio mesentérico (194,199,213). c) Una acción central, ya que dosis de digoxina que son inefectivas cuando se administran por vía sistémica producen vasoconstricción coronaria y muscular esquelética cuando se inyectan directamente en los ventrículos cerebrales o en la circulación cerebral (214). Además, la digoxina aumenta el tono simpático a nivel del área postrema, estructura que no está protegida por la barrera hematoencefálica y esta acción se bloquea tras seccionar por debajo del bulbo (215).

Por otro lado, en pacientes con insuficiencia cardíaca, los digitálicos restauran el efecto inhibitorio de los barorreceptores arteriales sobre la actividad simpática periférica (216,217) y aumentan la actividad aferente de los nervios vagales cardíacos (218-221). La inhibición simpática antagoniza la acción vasoconstrictora directa de los digitálicos y representaría uno de los mecanismos por los que éstos producen una vasodilatación arteriovenosa en pacientes con insuficiencia cardíaca (189). Además, la digoxina aumenta el volumen minuto y, por tanto, la perfusión renal, disminuyendo la liberación de hormona anti-diurética (222) y los niveles plasmáticos de renina y aldosterona; el

resultado es una mayor excreción renal de Na y agua (199), efectos que también contribuyen a disminuir las resistencias vasculares periféricas al disminuir la [Ca] intravascular.

### 3.3. *Efecto sobre las demandas miocárdicas de O<sub>2</sub>*

Estas vienen determinadas por la frecuencia y la contractilidad cardíacas y la tensión de la pared ventricular (223-226). En pacientes sin insuficiencia cardíaca, los digitálicos aumentan la contractilidad, pero no modifican la tensión de la pared o la frecuencia cardíaca, por lo que pueden aumentar las demandas miocárdicas de O<sub>2</sub> (227); a su vez, la vasoconstricción coronaria disminuye el aporte sanguíneo coronario, por lo que el resultado final podría ser un aumento de la isquemia miocárdica (228,229), aunque esta posibilidad no ha sido confirmada.

Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la digoxina reduce la tensión de la pared ventricular (disminuye la presión y el volumen telediastólico ventricular) y las demandas miocárdicas de O<sub>2</sub> y prolonga la diástole (produce bradicardia), por lo que podría aumentar el aporte sanguíneo coronario (230,231). Ello explicaría por qué puede disminuir los episodios de angina en pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca (232). Los casos de angina de pecho descritos en estos pacientes cuando reciben digoxina podrían atribuirse a la mejoría que el fármaco produce, que permite a los pacientes aumentar su actividad física lo suficiente como para desencadenar el ataque. A favor de esta posibilidad está el que los ataques desaparecen cuando la insuficiencia cardíaca empeora y el paciente debe permanecer en reposo.

### 3.4. *Acción diurética*

Ya mencionamos que Withering consideró que ésta era la principal acción de la digital y que esta idea persistió durante más de 100 años. Sin embargo, la acción diurética de los digitálicos es mínima en voluntarios sanos y en pacientes con insuficiencia cardíaca sin edemas o con edemas pero que no presentan insuficiencia cardíaca, mientras la diuresis es muy marcada en pacientes con insuficiencia cardíaca y edemas periféricos. La diuresis es debida a que el aumento del volumen minuto inhibe la vasoconstricción refleja renal y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (disminuye la producción de renina y aldosterona); como consecuencia, aumentan el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular y dismi-

nuye la reabsorción distal de Na y agua; este efecto natriurético contribuye a reducir las presiones de llenado ventricular y capilar pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca (233,234). Sin embargo, no deja de ser paradójico que las acciones inhibitorias de la digoxina sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona descritas a comienzos de los años 60 hayan permanecido en el anonimato hasta los 90.

También se ha descrito que, a dosis altas, los digitálicos podrían ejercer una acción tubular directa relacionada con una posible acción antialdosterónica (233,235) que disminuiría la excreción renal de Na y agua (236,237).

### 3.5. *Otras aplicaciones*

A comienzos de s. XX, la digital seguía prescribiéndose en el tratamiento de la pulmonía, ya que como había señalado Traube (92) «el pulmoníaco tiene enfermos los pulmones, pero sucumbe por insuficiencia cardíaca». Por otro lado, Cohn (238) había señalado que hasta un 10% de estos pacientes presentaban fibrilación auricular. El propio Teófilo Hernando (239) indicaba que «estos pacientes tienen hepatización pulmonar, falta de amplitud de los movimientos respiratorios y escaso desplazamiento del diafragma, con lo que la ayuda que presta la respiración a la circulación se encuentra grandemente disminuída... Si a ello añadimos que las toxinas del neumococo son cardiodepresoras..., se explica perfectamente que el corazón del pulmoníaco por ser un corazón mecánicamente agotado se beneficie de la medicación digitálica». Sin embargo, a principios de los años 40 la llegada de los antibióticos relegó el uso de la digital en estos pacientes al olvido.

## 4. **Acciones electrofisiológicas: la gloriosa escuela española de Méjico**

Los españoles Rafael y Carlos Méndez trabajando en el Instituto de Cardiología de México describieron las acciones cardíacas directas e indirectas (mediadas a través de la modulación del tono vagal y simpático cardíaco) de los heterósidos digitálicos sobre las células cardíacas.

*A dosis terapéuticas*, los digitálicos producen un marcado aumento del tono vagal, que predomina en la aurícula y nodo aurículo-ventricular (AV) y una disminución del tono simpático cardíaco. El au-

mento del tono vagal cardíaco sería la resultante de la sensibilización de los barorreceptores aórticos, carotídeos y cardio-pulmonares (240,241), la estimulación del centro cardioinhibidor vagal, el aumento de los impulsos eferentes vagales y de la transmisión ganglionar parasimpática (242), de una mayor liberación de acetilcolina a nivel de los terminales nerviosos cardíacos y de un aumento en la sensibilidad de las células del nodo seno-auricular (SA) a la acetilcolina (243-245). La aplicación directa de digitálicos en la superficie epicárdica ventricular o su inyección en la arteria coronaria descendente anterior produce bradicardia e hipotensión, lo que confirma la sensibilización de los receptores cardíacos del ventrículo izquierdo (246). Por otro lado, muchas acciones cardíacas de la digital se revierten tras vagotomía bilateral y/o atropinización, lo que confirma la importancia del predominio del tono vagal (89,247-249).

El efecto antiadrenérgico parte de la observación (248,249) de que la prolongación del período refractario del nodo AV producido por los digitálicos en perros vagotomizados disminuía tras simpatectomía cardíaca y, aún más, tras adrenalectomía bilateral. En estas condiciones, la infusión de adrenalina o noradrenalina, restablecía los efectos de los digitálicos sobre la refractariedad nodal. Este efecto antiadrenérgico parece ser una acción indirecta de la digital, posiblemente mediada a través de la modulación parasimpática inhibitoria de la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos cardíacos.

A *dosis tóxicas*, la digoxina aumenta el tono simpático, tanto por estimular ciertos núcleos del tronco cerebral y la liberación presináptica de noradrenalina desde los terminales simpáticos (250,251) como por inhibir su reincorporación en los terminales nerviosos simpáticos de los que se ha liberado (194,241,252-254). Este aumento del tono simpático, que incrementa aún más la  $[Ca]_i$ , facilita la aparición de taquiarritmias ventriculares y explica la eficacia de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos en el tratamiento de algunas taquiarritmias que aparecen en la intoxicación digitálica (255,256). La sección de la médula espinal, la destrucción de los terminales nerviosos simpáticos o la denervación simpática cardíaca previenen las taquiarritmias digitálicas, aumentan la dosis de ouabaína necesaria para inducir las y cambian el modo de fallecer el animal de fibrilación ventricular a bloqueo AV y parada cardíaca (252,253,255-258).

#### 4.1. *Efectos sobre el potencial de acción cardíaco*

A *dosis terapéuticas*, la digoxina aumenta el tono vagal y acorta la duración del potencial de acción y del período refractario auricular.

También acorta el potencial de acción ventricular y el intervalo QT del electrocardiograma-ECG (259), pero este efecto es muy variable, lo que explicaría las alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T del ECG. El acortamiento del potencial de acción podría deberse a que la acetilcolina activa una corriente de salida de K [ $I_{K(Ach)}$ ] e inhibe la entrada de Ca a través de los canales tipo-L y a que el aumento de la  $[Ca]_i$  activa una corriente de salida de K,  $I_{K(Ca)}$  (260,261).

A dosis tóxicas, el bloqueo de la ATPasa Na-K-dependiente produce una progresiva despolarización del potencial de membrana, que inactiva la corriente de entrada de Na ( $I_{Na}$ ) y deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción intracardíaca (el complejo QRS del ECG se ensancha)(262,263). Esta despolarización acorta aún más el potencial de acción cardíaco y aumenta la frecuencia de las células automáticas cardíacas.

#### 4.2. Efectos sobre el automatismo

En pacientes sin insuficiencia cardíaca, los digitálicos no modifican la frecuencia cardíaca (190), mientras que en aquéllos con insuficiencia cardíaca, la disminución del volumen minuto activa el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y, por otro lado, al dilatar las cavidades cardíacas y los grandes vasos venosos activa el reflejo de Bainbridge. El resultado final es una taquicardia y una vasoconstricción arteriovenosa reflejas que intentan compensar la disminución del volumen minuto.

A dosis terapéuticas, los digitálicos aumentan la contractilidad y el volumen minuto cardíacos y restauran la capacidad de los barorreceptores para inhibir el aumento del tono simpático, suprimiendo la taquicardia y la vasoconstricción refleja. A dosis tóxicas, los digitálicos reducen la frecuencia sinusal por aumentar el tono vagal, inhibir el tono simpático (264) y por una acción directa sobre las células del nodo SA. La acetilcolina activa la  $I_{K(ATP)}$ , que hiperpolariza la membrana y disminuye la inclinación de la fase 4 y la frecuencia de disparo de las células automáticas del nodo SA. Además, la inyección de digoxina en la arteria que irriga el nodo SA produce una acción bradicardizante (250) que persiste incluso en animales atropinizados (265).

Paradójicamente, los digitálicos también aumentan la  $[Ca]_i$  y el tono simpático, la inclinación de la fase 4 de lenta despolarización diastólica y la frecuencia de disparo de las células automáticas cardíacas (algunas zonas del nodo AV, sistema His-Purkinje)(259,262,263,266). El

aumento del automatismo ventricular, unido a la bradicardia sinusal y al bloqueo de la conducción AV, facilita la aparición de taquiarritmias ventriculares (extrasístoles, taquicardia y fibrilación) durante la intoxicación digitálica.

Los digitálicos también pueden inducir automatismo anormal y postpotenciales tardíos (224,267). El bloqueo de la ATPasa Na-K-dependiente aumenta la concentración de potasio extracelular ( $[K]_o$ ) y despolariza el potencial de membrana por encima de -50 mV, inactivando completamente la corriente de entrada de Na. En estas condiciones, la digoxina puede activar la corriente de entrada de Ca a través de los canales tipo-L e inducir la aparición de automatismo anormal en cualquier célula cardíaca. Los postpotenciales tardíos son despolarizaciones que aparecen una vez que la célula se ha repolarizado y que si alcanzan el potencial umbral podrían generar algunas arritmias durante la intoxicación digitálica. Ya en el s. XIX Boelus describió en la rana intoxicada por digital «que la parte final de la onda diastólica era interrumpida a mitad de camino por una sístole rudimentaria» (268). Los postpotenciales tardíos podrían explicarse porque a dosis tóxicas los digitálicos aumentan la  $[Ca]_i$ , que a su vez activa, bien una corriente transitoria de entrada de Na y Ca ( $I_{T1}$ ) o el intercambiador Na-Ca, efectos que despolarizan el potencial de membrana produciendo un postpotencial tardío (267,269). A la aparición de los postpotenciales tardíos colabora el aumento del tono simpático, que también incrementa la  $[Ca]_i$  (270). Los postpotenciales tardíos podrían ser responsables de los ritmos de escape acelerados de la unión AV (271) y de ciertas extrasistolias-bigemismo ventriculares (272).

#### 4.3. *Efecto sobre el período refractario cardíaco*

Los digitálicos acortan los períodos refractarios auricular y ventricular (259,273). El acortamiento del período refractario auricular, que se suprime tras atropinización o vagotomía bilateral (247), explica por qué la digoxina puede convertir el flutter en fibrilación auricular, efecto que debe considerarse beneficioso, ya que ésta se controla mejor que el flutter o aleteo auricular; también facilita la conversión de las taquicardias supraventriculares paroxísticas en ritmo sinusal cuando se utilizan maniobras que aumentan el tono vagal (p.ej., el masaje del seno carotídeo). Por el contrario, los digitálicos prolongan el período refractario del nodo AV por aumentar el tono vagal e inhibir el tono simpático y por una acción directa nodal que se pone de manifiesto en animales vagotomizados y reserpinizados (247-249) o en corazones transplantados (274).

#### 4.4. *Excitabilidad y velocidad de conducción*

A dosis terapéuticas, los digitálicos aumentan la excitabilidad y la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular. Sin embargo, a dosis tóxicas, el bloqueo de la ATP-asa Na-K-dependiente despolariza el potencial de membrana, inactiva parcialmente la  $I_{Na}$  y deprime la excitabilidad y la velocidad de conducción, pudiendo aparecer bloqueos intracardíacos (275,276). El aumento de la  $[Ca]_i$  y de la  $[Na]_i$  desacopla las uniones intercelulares, hecho que también facilitaría el retraso, o incluso, el bloqueo de la conducción intracardíaca (277). Esta depresión es más marcada en el nodo AV y en la aurícula que en el ventrículo y en el sistema His-Purkinje que en el músculo ventricular, pudiendo quedar las aurículas inexcitables a dosis a las que aún persiste la conducción de los impulsos ventriculares (275,278).

#### 4.5. *Utilidad de la digoxina en el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares*

El bloqueo de la conducción AV convierte a la digoxina en un fármaco de elección para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con taquicardias supraventriculares (paroxísticas, flutter y fibrilación auricular). El objetivo del tratamiento es triple (279): restablecer el ritmo sinusal (algo que raramente sucede), convertir el flutter en fibrilación, que es más fácil de revertir a ritmo sinusal y controlar la frecuencia ventricular entre 60-80 latidos por minuto (100 por minuto durante el ejercicio físico)(280), a fin de conseguir un llenado diastólico del ventrículo izquierdo hemodinámicamente satisfactorio.

En pacientes con fibrilación auricular, los digitálicos prolongan el período refractario AV y controlan la respuesta ventricular en reposo, cuando el tono vagal es alto, pero en situaciones en las que el tono vagal disminuye y el simpático aumenta (p.ej., estrés, ejercicio), la frecuencia ventricular puede aumentar de forma marcada, incluso aunque el paciente esté bien digitalizado. En estos pacientes es necesario asociar la digoxina a otros fármacos que también deprimen la conducción AV ( $\beta$ -bloqueantes, verapamilo, diltiazem o amiodarona) a fin de controlar de forma adecuada la frecuencia ventricular (279). Sin embargo, la digoxina acelera la conducción anterógrada a través de las vías accesorias, por lo que puede aumentar marcadamente la frecuencia ventricular en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White y fibrilación auricular (195,281).

#### 4.6. *Efectos proarrítmicos de la digoxina*

Los digitálicos pueden producir cualquier tipo de arritmia cardíaca. Así, la depresión sinusal explicaría la bradicardia y el bloqueo senoauricular, mientras que la depresión del nodo AV el por qué la intoxicación digitálica cursa con diversos grados de bloqueo AV (prolongación del intervalo PR del ECG). El aumento del tono simpático produce marcadas diferencias en el grado de acortamiento de la duración del potencial de acción y del período refractario ventricular (282). Estas discrepancias, unidas al aumento del automatismo y a la depresión de la conducción a través del sistema His-Purkinje, facilitan la aparición de taquiarritmias ventriculares por reentrada, que en el paciente intoxicado pueden degenerar en fibrilación ventricular y muerte (259,263,283).

### 5. La década de los 70

#### 5.1. *Sobre la necesidad de controlar las formulaciones galénicas de digoxina*

Withering (2) había realizado minuciosos estudios para descubrir cuál era la formulación ideal de la hoja de digital no elaborada, preparada directamente de la planta. Ello le permitió concluir que el polvo de hoja de *D. purpurea* era la forma galénica de elección y, de hecho, esta preparación perduró como la mejor hasta que a comienzos de este siglo se purificaron los distintos heterósidos cardíacos. Las hojas, privadas de su peciolo y de sus nervios más gruesos se machacaban, se desecaban en la oscuridad a temperatura moderada (50-60°C) y se trituraban en mortero de hierro, suspendiendo la operación cuando se habían recogido las 3/4 partes del peso de las hojas empleadas. Las hojas enteras debían rellenar completamente frascos bien secos y cerrados, en presencia de cal viva, al abrigo de la luz y la humedad (no debe superar el 6%) y renovarse todos los años. Este procedimiento inactivaba las enzimas hidrolíticas de las hojas que convertirían los heterósidos en geninas menos activas.

En los años 70 disponíamos ya de preparaciones muy purificadas de digitálicos. Sin embargo, estos fármacos presentan un estrecho margen terapéutico que puede ser causa de importantes problemas farmacéuticos, ya que pequeñas variaciones en cómo las fórmulas farmacéuticas liberan el principio activo, pueden dar lugar a grandes diferencias en la cantidad de éste que alcanza el punto de actuación. El «caso de la digoxina» es un ejemplo típico (284). En el año 1969, Burroughs Wellcome, el principal productor de com-

primidos de digoxina en el mundo, modificó la formulación del Lanoxin (284). No cambió la cantidad total de fármaco, sino alguno de sus excipientes, lo que originó que los comprimidos se disgregaran más lentamente en el estómago y disminuyera su disponibilidad oral, lo que aumentó la variabilidad de las respuestas obtenidas. En mayo de 1972 la fórmula cambió de nuevo, observándose entonces que la absorción de la digoxina era un 50% menor de lo esperado. Ello condujo a una intensa investigación acerca de las formulaciones galénicas de digoxina existentes en el mercado de los Estados Unidos, comprobándose que había marcadas diferencias en el grado de absorción de los comprimidos de digoxina elaborados por las distintas industrias farmacéuticas. El resultado era una marcada variabilidad en las cifras de digoxinemia según la marca comercial utilizada, observándose que en un extremo estaban aquellos pacientes en los que no se controlaba la insuficiencia cardíaca (la digoxinemia era muy baja) y, en el otro, aquéllos en los que aumentaba la incidencia de los signos de intoxicación digitálica (digoxinemias altas). Ello dio lugar a la cancelación de los permisos de fabricación de algunas de estas empresas. En la actualidad, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos exige que los comprimidos de digoxina tengan una velocidad de disolución *in vitro* de, al menos, el 65% en una hora y de no más del 90% en los primeros 15 minutos. Problemas como el que acabo de describir pueden controlarse mediante la aplicación de las monografías de la *Real Farmacopea Española* recientemente publicada (285).

## 5.2. *De la valoración de la digoxina a la monitorización de la digoxinemia*

Hasta bien entrada la década de los 60, uno de los mayores problemas era la imposibilidad de determinar los niveles plasmáticos de digoxina y, por tanto, de prevenir y/o controlar la intoxicación digitálica. Por entonces, con excepción de ciertas arritmias en las que la frecuencia ventricular constituía una excelente guía de dosificación, el único marcador del grado de digitalización del paciente era la aparición de los signos de intoxicación. Sin embargo, ello no quería decir que no se hubieran realizado importantes esfuerzos por obtener un método adecuado de valoración.

El primer método de valoración de los digitálicos fue colorimétrico. Homolle (77) describió que la digitalina amorfa (digitoxina) daba color verde con el ácido clorhídrico concentrado; Grandeau que con ácido sulfúrico concentrado daba color pardo de tierra y diluyendo con agua pasaba a verde sucio y Lafón (1885) que cuando se mezcla-

ba a partes iguales con ácido sulfúrico y alcohol a 90° impurificado con trazas de cloruro férrico daba color verde azulado (10).

*Los métodos colorimétricos* permiten identificar: a) el anillo esteroídico utilizando la reacción de Liebermann (coloración verde al adicionar una disolución de cloruro de metilo, anhídrido acético y ácido sulfúrico). b) La lactona pentagonal insaturada, utilizando reactivos nitrados en medio alcalino. Es el caso de las reacciones de Baljet (coloración naranja al adicionar una disolución de ácido pícrico al 1% en alcohol de 90° y lejía de sosa al 10%), de Kedde (color rojo tras la adición de una disolución de ácido dinitrobenzoico y de hidróxido sódico) y de Raymond-Marthoud (color violeta tras la adición de m-dinitrobenceno y de hidróxido sódico). La reacción de Baljet fue muy difundida en España por Sellés y Del Pozo (286). c) Los desoxiazúcaros (digitoxosa), utilizando la reacción de Keller-Kiliani, en la que tras la adición de ácido sulfúrico a una disolución acética del heterósido en presencia de sales férricas, en la interfase aparece un anillo pardo y, permaneciendo en reposo, va pasando a la capa superior primero un color verde y después azul.

*Los ensayos biológicos* miden, por lo general, la cardiotoxicidad, no la cardioactividad. El primer método biológico de valoración de los digitálicos estaba basado en las experiencias de Vulpian (83) y consistía en determinar la parada sistólica cardíaca producida en la rana tras la inyección del fármaco en el saco linfático dorsal. A comienzos del s. XX se pasó a determinar la cantidad mínima de fármaco que producía la parada sistólica del corazón del gato en un tiempo determinado; el método de una hora fue admitido por la Farmacopea de los Estados Unidos en 1916 (287). La Farmacopea Oficial Española de 1930 (288) incluía la modificación de este método aprobado por las Conferencias de Ginebra (289) y de Franckfurt (290); así nació el cálculo de la unidad gato, es decir, la dosis por kilogramo necesaria para producir la parada cardíaca en gatos anestesiados con éter (291,292). El gato era el animal más sensible a los digitálicos y, además, su sensibilidad era independiente del momento del año en que se recogían las hojas; el conejo y el cobayo eran dos veces menos sensibles, el ratón 62 veces y la rata 671 veces (150,293).

La Gaceta de Madrid de 1931 (294) insertaba una Orden según la cual, ciertos medicamentos para ser vendidos en las farmacias debían haber sido valorados biológicamente; entre ellos, lógicamente, se incluían los digitálicos. En 1935 y 1936, la Gaceta de la República (295,296) ampliaba esta orden, consignando con respecto a los digitálicos:

«15) La actividad de los preparados de la digital ha de ser referida al polvo *standard internacional*, pudiendo variar con respecto a la de éste en un 25%, en más o en menos, admitiéndose como métodos los del gato, rana y cobayo. 16) La actividad de las llamadas digitalinas puede declararse en mg o en fracciones de mg, debiendo de contener más de 1.500 y menos de 2.500 unidades gato por gramo o su actividad equivalente en el cobayo o rana. 17) La actividad de los inyectables de estrofantidina y ouabaína pueden declararse en mg o en fracciones de mg, debiendo de contener 10 unidades gato por mg o su actividad equivalente en la rana, con un error máximo del 20%, en más o en menos».

Entre nosotros, Sánchez de la Cuesta (297) y Alday (74) tuvieron el mérito de proponer la vía digestiva como método de valoración de la digital, tras observar que la actividad obtenida por vía i.v. no se correlacionaba con la potencia del digitálico por vía digestiva y la existencia de discrepancias entre la actividad clínica y los valores en unidades gato. Ellos propusieron el cociente flebo-gástrico como indicador de la eficacia del digitálico; cuanto mayor era dicho cociente menor era la absorción del digitálico. Otro problema a tener muy en cuenta en estas determinaciones era el disolvente, pues las disoluciones hidroalcohólicas o el Tween 80 podían aumentar la velocidad de absorción del digitálico (289,290,298).

Gold y cols (183) demostraron que era posible establecer la potencia de un digitálico comparando sus efectos sobre la onda T del electrocardiograma con los de una preparación de potencia conocida y Friedman y cols. diseñaron un bio-ensayo en el corazón embrionario de pato (aparición de bloqueo AV) que, a pesar de su buena sensibilidad, era tan engorroso que pronto fue abandonado (8).

La Farmacopea Británica (1988) no incluye ensayos biológicos para valorar la digoxina o la digitoxina. En la Farmacopea de los Estados Unidos (1995) la valoración biológica se realiza en palomas, utilizando como referencia el patrón internacional de polvo de digital. La técnica consiste en anestesiar al animal con éter e inyectar el fármaco en la vena alar a intervalos de 5 minutos, siendo el punto final la muerte de los animales (se permite una variación de  $\pm 20\%$ ). En la Farmacopea Europea (1988) y la Real Farmacopea Española (1997) la identificación de la hoja de *D. purpurea* desecada se realiza por cromatografía en capa fina en gel de sílice. La identificación de digoxina y digitoxina se realiza por espectrofotometría de absorción en el infrarrojo. La valoración de ambas se realiza: a) tras preparar una disolución alcohólica a la que se añade una disolución alcalina de picrato sódico y se mide la absorbancia de la disolución en el máximo

a 495 nm (a 540 nm para la hoja de digital). b) La reacción de Kedde. c) La reacción de Keller-Kiliani.

En los años 50 se demostró que bajas concentraciones de estrofantina inhibían el movimiento de salida de Na y de entrada de K a través de la membrana de los hematíes (299,300), lo que también constituyó un bioensayo para los heterósidos digitálicos (301,302). En 1967, Butler y Chen (303) obtuvieron anticuerpos antidigoxina en el conejo, lo que permitió elaborar un método de alta sensibilidad para la determinación radioinmunoquímica de la digoxina (304-307).

Los niveles terapéuticos de digoxina se encuentran entre 0.5-2 ng/ml. La digoxinemia de pacientes que reciben 0.25 y 0.5 mg/día es de  $1.2 \pm 0.2$  y  $1.5 \pm 0.4$  ng/ml, respectivamente. Sin embargo, hasta un 10% de los pacientes pueden presentar digoxinemias comprendidas entre 2-4 ng/ml sin evidencia clínica de signos de intoxicación o, por el contrario, presentar signos de intoxicación a pesar de que sus digoxinemias estén por debajo de 2 ng/ml (308,309). La determinación de la digoxinemia permite ajustar la dosis en pacientes o situaciones que modifican la farmacocinética del fármaco (ancianos, nefropatías, obesos, hipertiroides), comprobar si el enfermo está adecuadamente tratado, si sigue el tratamiento o si la pobre respuesta al mismo se asocia o no a niveles subterapéuticos del fármaco (224). Las muestras de sangre se tomarán, al menos, 5-6 horas después de la última dosis, cuando los niveles sanguíneos y tisulares estén en equilibrio.

Existe una cierta relación entre la digoxinemia y los efectos terapéuticos y tóxicos de la digoxina, de tal forma que valores comprendidos entre 1-1.4 ng/ml permiten alcanzar el aumento máximo de la contractilidad con el menor riesgo de intoxicación digitálica. Valores por encima de esta cifra no parecen producir un mayor beneficio clínico y sí un mayor riesgo de intoxicación digitálica. Sin embargo, debemos recalcar que (310): a) no hay una relación lineal entre la digoxinemia y la magnitud del efecto inotrópico positivo. b) No existe un nivel plasmático a partir del cual aparezcan signos de toxicidad, observándose que en un grupo de pacientes con digoxinemias similares unos presentan signos de intoxicación y otros no. c) Los niveles considerados terapéuticos son inadecuados para controlar la frecuencia ventricular en pacientes graves con hipoxia, infecciones o cirugía reciente; en estas situaciones puede ser necesario alcanzar digoxinemias de hasta 2.5 ng/ml (308,311,312). d) La determinación de la digoxinemia por radioinmunoensayo tiene baja especificidad y presenta reacciones cruzadas con sustancias tipo-digoxina que aparecen en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca así como en mujeres embarazadas.

Por tanto, la digoxinemia alcanza su verdadero significado sólo cuando se interpreta conjuntamente con la clínica (disminución de la cardiomegalia, de la disnea, del tercer ruido o de la frecuencia ventricular, aparición de diuresis) y con la potasemia. Como ya sugería Mackenzie (136), en pacientes con fibrilación auricular, mucho más importante que determinar la digoxinemia es controlar la frecuencia ventricular, siendo ésta la que en ausencia de signos de intoxicación digitalica nos va a permitir modificar la dosis de digoxina.

## **6. La década de los 80: El nacimiento de nuevas alternativas inotrópicas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca**

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la administración de fármacos inotrópicos positivos pretende aumentar el volumen minuto cardíaco a fin de adaptarlo a las necesidades metabólicas del organismo (225,226,310). Teóricamente, su utilidad será máxima en la insuficiencia cardíaca asociada a reducción de la función sistólica (cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, miocarditis), que cursa con marcada cardiomegalia, disminución de la fracción de eyección y aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Por el contrario, estarán contraindicados en pacientes con disfunción ventricular diastólica aislada.

A comienzos de los 80 se cuestionó la utilidad de la digoxina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en base a sus muchos inconvenientes (310): a) la digoxina presenta una vida media de ~35 horas, por lo que se precisan unas 5 semividas antes de alcanzar valores plasmáticos estables (~7 días), lo que impide ajustar rápidamente la dosis a las alteraciones hemodinámicas del paciente; b) es difícil de manejar, ya que presenta múltiples interacciones medicamentosas y su estrecho margen terapéutico facilita la frecuente aparición de cuadros de intoxicación; c) su pobre efecto inotrópico positivo, ya que a las dosis a las que no produce reacciones adversas sólo aumenta en un 20-30% la contractilidad cardíaca; d) su capacidad para aumentar la  $[Ca]_i$ , hecho que contraindica su uso en pacientes con disfunción diastólica pura. Finalmente, e) se pensaba que la digoxina aumentaba la mortalidad de los pacientes con infarto de miocardio previo.

Todo ello, estimuló la búsqueda de nuevos fármacos inotrópicos positivos que pudieran constituir una alternativa a la digoxina (225,226,310,313). Así aparecieron:

- a) Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ 1: dobutamina, prenalterol, xamoterol, butopamina, tazolol, doxaminol;  $\beta$ 2: irbuterol, salbutamol, carbuterol, terbutalina, rimiterol, salmefamol, fenoterol, soterenol, tretoquinol, quinterenol; mixtos: dopamina).
- b) Agonistas dopaminérgicos: ibopamina, fenoldopam, bromocriptina, dopexamina, levodopa, propilbutildopamina y propildopamina.
- c) Inhibidores de la fosfodiesterasa III: amrinona, milrinona, enoximona, fenoximón, imazodán, buquinerán, ciclostamida, vesnarinona, piroximina.
- d) Fármacos que aumentan la sensibilidad al Ca de las proteínas contráctiles: sulmazole, pimobendán, isomazole, adibendán.
- e) Fármacos que aumentan la entrada de Ca a través de canales tipo-L: BAY K8644.
- f) Activadores de los canales de sodio: estriatoxina, DPI 201-106, SDZ 210-921.

En pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-IV, tratados con digoxina y diuréticos, la administración aguda de fármacos que aumentan los niveles celulares de AMPc (agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa III) produce una clara mejoría clínica y aumenta la tolerancia al ejercicio. Sin embargo, en tratamientos crónicos con dobutamina (314), xamoterol (315), enoximona (316,317), milrinona (318), vesnarinona (319,320) e ibopamina (321) se observa una disminución de la tolerancia al ejercicio, a la vez que aumentan el número de abandonos por reacciones adversas, la incidencia de taquiarritmias ventriculares (efectos proarrítmicos) y la mortalidad de los pacientes.

Este aumento de la mortalidad podría explicarse porque la administración crónica de estos fármacos aumenta la  $[Ca]_i$  y los niveles celulares de AMPc y produce una marcada activación neurohumoral, incrementándose los niveles plasmáticos de renina, angiotensina II y noradrenalina. El aumento de la  $[Ca]_i$  y de AMPc sería responsable de los efectos proarrítmogénicos y del empeoramiento de la relajación ventricular, que contraindica su uso en pacientes con disfunción ventricular diastólica. Por otro lado, el acúmulo patológico de la  $[Ca]_i$  conduce a la necrosis celular, lo que explicaría por qué los inotrópicos positivos podrían acelerar la progresión de la insuficiencia cardíaca y aumentar la mortalidad de estos pacientes. La activación neu-

rohumoral sería otro mecanismo por el que podrían reducir la supervivencia del paciente. Todo ello, unido a que su administración repetida produce una pérdida progresiva de su efectividad clínica, ha conducido al abandono de todos estos fármacos en el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca.

Por ello, en la actualidad, el empleo de estos fármacos queda restringido a pacientes tratados con diuréticos, digoxina e inhibidores de la enzima de conversión (IECA) que se encuentren en una de las siguientes situaciones: a) insuficiencia cardíaca aguda grave que cursa con hipotensión arterial y síntomas de bajo volumen minuto; b) insuficiencia cardíaca grave que persiste sintomática a pesar del tratamiento. En ambas circunstancias se utilizarán en medio hospitalario, por vía i.v., a la menor concentración efectiva y durante el menor tiempo posible, con el objetivo de controlar los síntomas y las alteraciones hemodinámicas. c) En lista de espera de trasplante cardíaco, para controlar los síntomas refractarios al tratamiento habitual.

## **7. La década de los 90: cambia nuestro concepto fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca. La activación neurohumoral**

Cuando falla la función ventricular, el organismo pone en marcha diversos mecanismos (dilatación cardíaca, hipertrofia ventricular y activación neurohumoral), que intentan compensar la reducción del volumen minuto. Estos mecanismos, aunque a corto plazo son beneficiosos, a largo plazo, son claramente perjudiciales, ya que aceleran la progresión natural de la insuficiencia cardíaca y disminuyen la supervivencia del paciente (224,310,322-324).

En pacientes con *insuficiencia cardíaca asintomática* tiene lugar una desensibilización de los barorreceptores arteriales y cardiopulmonares (325) que facilita la activación de diversos sistemas neurohumorales, predominando aquéllos que producen vasoconstricción arteriovenosa, retención hidrosalina y presentan efectos mitogénicos y proliferativos (sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, vasopresina, endotelinas) sobre los que producen vasodilatación, eliminación de Na y agua y presentan propiedades anti-proliferativas (péptidos natriuréticos auriculares, prostaglandinas, dopamina, óxido nítrico)(322-324). En pacientes con *insuficiencia cardíaca sintomática* se observa un aumento de la actividad nerviosa simpática periférica, que es tanto más marcado cuanto mayor es la disminución del volumen minuto (161). En estos pacientes, además, es posible demostrar una excelente correlación entre los niveles de an-

giotensina II, renina, noradrenalina, aldosterona y péptido natriurético auricular; la gravedad de la insuficiencia cardíaca y la supervivencia del paciente (322-324).

Ya mencioné que, a corto plazo, la activación neurohumoral produce vasoconstricción arteriovenosa, que ayuda a mantener una presión arterial adecuada y redistribuye el flujo sanguíneo (que aumenta a nivel cerebral y coronario y disminuye a nivel renal y esplácnico) y aumenta la contractilidad y frecuencia cardíacas (ayudan a mantener el volumen minuto). Sin embargo, a largo plazo: a ) la vasoconstricción arteriovenosa aumenta la precarga y postcarga, dos de los principales determinantes del consumo miocárdico de  $O_2$ ; b) la retención hidrosalina facilita la aparición de edemas y de signos de congestión pulmonar y c) el aumento de la frecuencia cardíaca induce la aparición de taquiarritmias e incrementa las demandas miocárdicas de  $O_2$  y la isquemia cardíaca, que es la principal causa de insuficiencia cardíaca. Todos estos efectos deprimen aún más la función ventricular y la perfusión cardíaca, cerrándose el círculo vicioso. Por otro lado, existen numerosas evidencias que correlacionan la activación neurohumoral con el empeoramiento de la función ventricular y de la capacidad funcional, la progresión de la insuficiencia cardíaca y el aumento de la morbi/mortalidad del paciente (322-328).

Es decir, que en los años 60 y 70 se consideraba a la insuficiencia cardíaca un síndrome hemodinámico en el que destacaba el fallo de la función sistólica, lo que justificaba su tratamiento con digoxina y diuréticos. En los años 70 y 80 se hizo hincapié en la vasoconstricción arterio-venosa y, como consecuencia, se desarrollaron fármacos vasodilatadores, mientras que en los años 90 pasa a ser considerada un síndrome complejo, en el que las alteraciones neurohumorales desempeñan un papel decisivo en el deterioro progresivo de la estructura y función ventricular del corazón insuficiente. Ello se ha acompañado de la reciente demostración de que ciertos fármacos (diuréticos, inotrópicos positivos) pueden ser perjudiciales, mientras que los que controlan dicha activación neurohumoral (IECA, bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, de los de la aldosterona o de la angiotensina II) retrasan la progresión de la enfermedad y mejoran el pronóstico.

### *7.1. La digoxina es el único fármaco inotrópico positivo que inhibe la activación neurohumoral de la insuficiencia cardíaca*

El aumento de la contractilidad y del volumen minuto producido por dosis terapéuticas de digoxina restaura el efecto inhibitorio de los

barorreceptores arteriales sobre la actividad simpática periférica a la vez que aumenta el tono vagal (216,217). Ambos efectos contribuyen a reducir la frecuencia cardíaca, las resistencias vasculares periféricas y los signos de congestión e hipoperfusión periférica en pacientes con insuficiencia cardíaca. A su vez producen una marcada disminución de la actividad nerviosa simpática en las extremidades inferiores, un marcador de la actividad nerviosa simpática de origen central (161); este efecto no puede atribuirse a su acción inotrópica positiva ya que no aparece con dobutamina, milrinona o prenalterol. Más aún, a concentraciones plasmáticas inferiores a aquéllas con las que se obtiene el máximo aumento de la contractilidad cardíaca ( $\sim 1.5$  ng/ml), la digoxina disminuye los niveles plasmáticos de noradrenalina, renina y aldosterona (233,234), pudiendo establecerse una correlación entre la inhibición de la activación neurohumoral y el incremento del volumen minuto (161).

## **8. Dos siglos no han sido suficientes para conocer las propiedades farmacológicas de la digoxina. Las preguntas sin respuesta**

*No sé con qué decirlo, porque aún no está hecha la palabra  
(J. W. Goethe)*

### **8.1. Mecanismo de acción**

En los años 30 se demostró que dosis tóxicas de digitálicos disminuían la concentración de K intracelular (180,329) y en los 50 que bajas concentraciones de estrofantina inhibían el flujo de salida de Na y de entrada de K a través de la membrana de los hematíes (299,300). Ello llevó a proponer en 1959 que el efecto inotrópico positivo de los digitálicos era debido a la pérdida de K intracelular (330).

En 1957 Skou (331) describió una enzima, la ATPasa-Na-K-dependiente, responsable del transporte de Na y de K a través de las membranas celulares y, poco después, se comprobó que los digitálicos inhibían esta enzima tras fijarse de forma específica, saturable y con alta afinidad a la superficie extracitoplasmática de la subunidad  $\alpha$  (332). Experimentos de mutagénesis dirigida que la afinidad de la digoxina por la enzima está determinada por la composición de primer dominio transmembrana y de la porción extracelular que une los dominios H1 y H2, así como del anillo extracelular que une los dominios H7 y H8. La digoxina se une a la subunidad  $\alpha$  tras la fosforilación en un residuo de ácido aspártico sito en la superficie citoplas-

mática de la enzima (posiblemente en los dominios H3-H4) estabilizándola en dicha conformación. La hiperpotasemia promueve la defosforilación de la enzima y disminuye su afinidad por la digoxina, mientras que la hipopotasemia y el aumento de la  $[Na]$  la aumentan. Esta es la base de la utilización de sales de K en el tratamiento de la intoxicación digitalítica.

El bloqueo de la enzima conduce a una reducción de la salida activa de Na de la célula y a un incremento progresivo de la concentración intracelular de Na,  $[Na]_i$ , y a una reducción de la concentración intracelular de K,  $[K]_i$  (225,226,310). Este aumento de la  $[Na]_i$  activa el intercambiador Na-Ca (3:1), aumentando la entrada de Ca, que se intercambia por Na, a la vez que disminuye la salida de Ca. El resultado es un aumento de la  $[Ca]_i$  a nivel de las proteínas contráctiles durante la sístole, que explicaría el incremento del número de interacciones actina-miosina y de la contractilidad cardíaca.

En la aurícula aislada de cobaya, se ha propuesto que los digitálicos se unirían a dos puntos diferentes de la enzima (o a dos isoenzimas)(333,334): a) uno de alta afinidad y baja capacidad de fijación, que se identifica en el rango nanomolar y que sería responsable del efecto inotrópico positivo y b) otro de baja afinidad y gran capacidad de fijación, que aparece a concentraciones 100-1000 veces mayores y que sería el responsable del bloqueo de la ATPasa. Los puntos de alta afinidad representan sólo el 10% de los disponibles y se corresponden a un máximo de fijación de 10000 moléculas por célula (333). La insuficiencia cardíaca no modifica la densidad de puntos de unión (upregulation) para la digoxina, lo que explica por qué no aparece tolerancia tras digitalización crónica.

En células ventriculares de embrión de pollo, Kim y cols (335) analizaron la relación existente entre la fijación de  $[^3H]$ -ouabaína, la inhibición de la ATPasa y el aumento de la contractilidad, observando que a  $0.1 \mu M$  la ouabaína ocupaba un 10% de sus receptores en la ATPasa, pero no modificaba ni la  $[Na]_i$  ni la contractilidad. A  $1 \mu M$ , ocupaba un 38% de los puntos activos, se inhibía en un 37% la captación de Rb y aumentaba la  $[Na]_i$  (35%) y la contractilidad (50%). Estos resultados sugieren que se precisa bloquear al menos un 10% de los puntos activos de la enzima para producir un efecto inotrópico positivo, porcentaje que se corresponde con los puntos de fijación de alta afinidad que los digitálicos ocupan a concentraciones nanomoleculares.

Diversos hallazgos avalan la hipótesis de que el bloqueo de la ATPasa Na-K-dependiente es responsable del efecto inotrópico de los di-

gitalicos: a) existe una relación entre la potencia para bloquear la enzima y el aumento de la contractilidad (336). b) El curso temporal de inhibición de la enzima va paralelo al aumento de la contractilidad cardíaca (337). c) En diversas especies animales la sensibilidad a los digitálicos se correlaciona con su capacidad para bloquear la ATP-asa Na-K-dependiente (338,339). d) Los factores que inhiben el bloqueo de la ATP-asa (baja temperatura, aumento de la  $[K]_o$ , acidosis) también inhiben el efecto inotrópico de los digitálicos (340-342). e) La hiperpotasemia disminuye la velocidad de fijación de los digitálicos al corazón y el grado de bloqueo de la enzima (343). f) Otros inhibidores de la enzima (p.ej., paracloromercuriobenzoato, Rb, Tl) también aumentan la contractilidad cardíaca (344).

No obstante si este fuera el mecanismo responsable del efecto inotrópico positivo producido por dosis terapéuticas de digitálicos deberíamos poder observar un aumento en la  $[Ca]_i$  basal durante la diástole, algo que hasta la fecha no ha podido demostrarse ni utilizando marcadores fluorescentes (acuorina o fura-2)(345) o microelectrodos sensibles al Ca (346). Sin embargo, este aumento de la  $[Ca]_i$  sólo se observa cuando se utilizan concentraciones tóxicas de digitálicos.

#### 8.1.1. Papel de la $[Na]_i$ en el efecto inotrópico positivo de los digitálicos

Numerosas evidencias indican que los digitálicos al inhibir la ATP-asa Na-K-dependiente aumentan la  $[Na]_i$  y que este aumento es el responsable del incremento de la contractilidad cardíaca. De hecho: 1) existe una correlación lineal entre la  $[Na]_i$  y el aumento de la contractilidad, duplicándose ésta por cada 1-2 mM de aumento en la  $[Na]_i$  (347-352). 2) El efecto inotrópico positivo y la toxicidad de los digitálicos aumentan con la  $[Na]_i$ , pero disminuyen en presencia de tetrodotoxina (353) o de fármacos antiarrítmicos (flecainida) y anestésicos locales (lidocaína) que bloquean la corriente de entrada de Na (354) y en un medio hiposódico (344). 3) Todas aquellas situaciones en las que se inhibe la ATPasa (p.ej. al disminuir la  $[K]_o$ ) aumentan la contractilidad y la  $[Na]_i$  (355).

Uno de los mayores problemas para aceptar esta hipótesis ha sido la dificultad para explicar cómo el pequeño aumento de la  $[Na]_i$  observado a concentraciones terapéuticas de digitálicos (0.5-1 mM) puede aumentar tanto la contractilidad cardíaca. De hecho, las explicaciones ofrecidas son muy poco verosímiles: a) que las técnicas disponibles no permitirían detectar pequeños cambios (5-10%) en la

[Na]<sub>i</sub> que, sin embargo, serían suficientes para aumentar en un 40-50% la contractilidad cardíaca (348) y b) que aumentase la sensibilidad del sistema contráctil al Na, de tal forma, que un mínimo aumento en la [Na]<sub>i</sub> modificase de forma importante la cinética intracelular del Ca (356). c) También se ha propuesto que mínimos cambios en la [Na]<sub>i</sub> podrían tener un importante efecto sobre el intercambiador Na-Ca, aumentando la [Ca]<sub>i</sub> y la contractilidad cardíaca; sin embargo, ya mencionamos que, a dosis terapéuticas, los digitálicos apenas sí modifican la [Ca]<sub>i</sub> durante la diástole cardíaca.

### 8.1.2. ¿Están implicados otros mecanismos en el aumento de la contractilidad cardíaca?

Aunque la hipótesis oficial es que los digitálicos aumentan la contractilidad cardíaca como consecuencia del bloqueo de la ATP-asa Na-K-dependiente, existen otras posibilidades que paso a analizar:

- a) Los cambios del metabolismo cardíaco no parecen jugar un papel importante, ya que a dosis terapéuticas, los digitálicos no afectan el consumo miocárdico de O<sub>2</sub>, la extracción de glucosa, ácido pirúvico, ácido láctico, ácidos grasos aminoácidos y cetonas o los niveles celulares de ATP y creatin fosfato en el corazón insuficiente (176,357,358). A dosis tóxicas, los digitálicos sí que aumentan el consumo tisular de O<sub>2</sub>, incluso en preparaciones cardíacas que no laten (339).
- b) Un efecto a nivel de las proteínas contráctiles tampoco parece probable, ya que en células cardíacas sin membrana celular, los digitálicos no modifican la relación entre [Ca]<sub>i</sub> y contractilidad, la liberación de Ca desde el retículo sarcoplásmico inducido por el Ca o la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca (194,359-361). Sin embargo, Isenberg (362) demostró en células ventriculares aisladas de cobayo que la inyección de digoxina o digitoxina duplicaba la contractilidad y que este efecto se mantenía en un medio sin Na, por lo que propuso que los digitálicos facilitarían la liberación de Ca desde el retículo sarcoplásmico. Sin embargo, estos experimentos no han sido repetidos posteriormente, por lo que esta alternativa queda pendiente de futuros estudios.
- c) Un aumento de la corriente de entrada de Ca a través de los canales voltaje-dependientes tipo-L (I<sub>Ca</sub>) que contribuiría a aumentar la [Ca]<sub>i</sub> (363,364). Sin embargo, el papel de la I<sub>Ca</sub> en el aumento de la contractilidad cardíaca es bastante dudoso, ya

que el aumento de  $[Ca]_i$  acelera la inactivación de la  $I_{Ca}$  (348) y los digitálicos producen un efecto inotrópico positivo aún cuando la  $I_{Ca}$  no se modifique (364,365). Otra posibilidad es que los digitálicos aumentaran la  $I_{Ca}$  indirectamente, a través de la liberación de catecolaminas desde los terminales nerviosos cardíacos (241). Sin embargo, esta alternativa sólo explicaría la fase tóxica arritmogénica, pero no el aumento de la contractilidad cardíaca observado a dosis terapéuticas.

- d) Una mayor liberación de Ca desde el retículo sarcoplásmico (334,366,367) y/o una menor recaptación del Ca en el mismo (368). También se ha propuesto que los digitálicos producirían una alteración funcional de la membrana que aumentaría la liberación de Ca desde un depósito fácilmente intercambiable durante la excitación cardíaca (334,366,367); sin embargo, no se indica cuál sería la localización de este depósito. Más recientemente se ha demostrado en vesículas aisladas de retículo sarcoplásmico de músculo cardíaco insertadas en membranas artificiales que dosis nanomolares de digitálicos colocadas en contacto con la superficie citosólica de las mismas aumentaban la liberación de Ca inducida por el Ca (369).
- e) Panet y cols (370) propusieron que en células cardíacas de ratas recién nacidas la estimulación de la entrada de Na producida por la ouabaína se realizaría a través de la estimulación del cotransportador Na/K/Cl. Sin embargo, esta posibilidad no ha sido estudiada en mamíferos ni en animales adultos.
- f) Un aumento del tono simpático cardíaco. Dosis tóxicas de digitálicos aumentan la liberación de noradrenalina desde los terminales nerviosos cardíacos y reducen su reincorporación en los mismos (254,371). Las catecolaminas, además, estimulan la ATP-asa Na-K-dependiente y aumentan la entrada de Ca a través de los canales tipo-L de la membrana y la  $[Ca]_i$ , produciendo un efecto inotrópico positivo (372,373). Sin embargo, ya mencionamos que a concentraciones terapéuticas, la digoxina disminuye los niveles plasmáticos de noradrenalina y la frecuencia de disparo de los nervios simpáticos periféricos (161) y sus efectos persisten en animales reserpinizados o tratados con bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, por lo que el efecto inotrópico positivo es independiente de cambios en el tono simpático.
- g) A diferencia de otros inotrópicos positivos (p.ej. agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa), los digitálicos no modifican los niveles intracardíacos de AMPc (374).

Por tanto, no parece que ninguna de estas alternativas sea el mecanismo responsable del aumento de la contractilidad cardíaca producido por los heterósidos digitálicos.

### 8.1.3. ¿Es el bloqueo de la ATP-asa Na-K-dependiente el mecanismo responsable del aumento de la contractilidad de la digital?

A pesar de la amplia evidencia experimental que avala que este sería el mecanismo responsable, no es menos cierto que existen algunos datos experimentales claramente discordantes que, por lo general, se silencian. La primera divergencia apareció ya en 1939, cuando Hagen demostró que los digitálicos, a bajas concentraciones, aumentan la  $[K]_i$  en el corazón aislado de conejo. Posteriormente, Tuttle (375,376) comprobó que a concentraciones terapéuticas ( $0.5 \mu M$ ) la ouabaína aumentaba la contractilidad pero no inhibía, sino que aumentaba, la  $[K]_i$ . Resultados similares fueron publicados por Klaus (377) y Carslake y Weatherrall (378). La disminución de la  $[K]_i$  y el aumento de la  $[Na]_i$  y de la  $[Ca]_i$  sí que aparecían cuando se utilizaban dosis tóxicas de cualquier digitálico, observándose una evidente relación entre la toxicidad de los digitálicos y su capacidad para inhibir la ATP-asa Na-K-dependiente (336).

Estudios posteriores realizados en preparaciones cardíacas aisladas utilizando marcadores radiactivos ( $^{42}K$  o  $^{86}Rb$ ) o microelectrodos sensibles a estos cationes han demostrado que a concentraciones equivalentes a las terapéuticas (1-10 nM), los digitálicos (ouabaína, dihidroouabaína, actodiginas, estrofantidina o acetilestrofantidina) no modificaban la  $[Na]_i$ , lo que sugería que a esas dosis no inhibían la ATP-asa Na-K-dependiente (334,336,347,379-383). Más difícil todavía es explicar por qué a esas dosis los digitálicos aumentaban la  $[K]_i$  y disminuían la  $[Na]_i$ , pues estos hallazgos sugieren que los digitálicos aumentan la actividad de la enzima (334,381,384,385).

Dos hipótesis han sido propuestas para explicar este efecto bifásico (activación-inhibición) de los digitálicos sobre la ATP-asa Na-K-dependiente: a) que a dosis bajas los digitálicos anularan la inhibición fisiológica y mantenida de la enzima producida por digitálicos endógenos (333,334,382) y b) que estimularan de forma transitoria los puntos de alta afinidad, efecto que sería seguido de la inhibición de la enzima (333).

#### 8.1.4. ¿Existen digitálicos endógenos?

Acabamos de mencionar la posibilidad de que en condiciones fisiológicas existan digitálicos endógenos, pero ¿existen?. En los últimos años, diversos bioensayos (determinación del flujo de salida de  $^{22}\text{Na}$ , captación de  $^{86}\text{Rb}$ , desplazamiento de  $^3\text{H}$ -ouabaina, determinación de la actividad ATPasa Na-K-dependiente) han sugerido la existencia de digitálicos endógenos que inhibirían la actividad de la ATPasa Na-K-dependiente. Esta inhibición produciría, a través de la activación del intercambiador Na-Ca, un aumento de la  $[\text{Ca}]_i$  y una acción vasoconstrictora arterio-venosa (386). Inhibidores endógenos de la ATPasa Na-K-dependiente han sido descritos en modelos experimentales de hipertensión arterial que cursa con repleción de volumen y renina baja (p.ej. DOCA-sal, reducción de masa renal, Goldblatt 1 riñón 1 clip)(387) y en pacientes con expansión de volumen (hipertensos, insuficiencia renal crónica) o en normotensos con un aumento de la ingesta dietética de sal (388,389). Toda esta evidencia sugiere que los digitálicos endógenos podrían participar en la regulación de la presión arterial y de la homeostasis del Na.

El lugar de producción del inhibidor endógeno de la enzima parece ser central. En ratas con hipertensión arterial inducida tras reducción de la masa renal y/o repleción salina (390) o tras la administración de DOCA-sal (391), la destrucción de las neuronas del tejido periventricular hipotalámico preóptico (AV3V, tercer ventrículo anteroventral) previene la hipertensión arterial a la vez que aumenta los niveles plasmáticos del inhibidor. La destrucción de esta zona también influye sobre el balance salino, ya que interrumpe mecanismos dependientes de la angiotensina II y de la vasopresina y disminuye la respuesta natriurética a la expansión aguda de volumen (392).

Sin embargo, hemos de señalar que la evidencia sobre la existencia de digitálicos endógenos es indirecta y está basada en ensayos de inhibición enzimática de muestras de plasma (389,393,394), líquido cefalorraquídeo (395) o de orina (396). No podemos olvidar que los digitálicos inhiben la enzima pero no producen hipertensión y que el papel del intercambiador Na-Ca no parece jugar un papel importante en el mantenimiento de la  $[\text{Ca}]_i$  en los vasos periféricos de resistencia. Por otro lado, los posibles digitálicos endógenos no han sido identificados. De hecho, todos los esteroides endógenos del mamífero presentan un estado conformacional relativamente planar y carecen de la unión cis característica de los digitálicos entre los anillos A-B y C-D. Falsos positivos han sido detectados mediante radioinmunoensayos en pacientes con insuficiencia renal, en el plasma de neonatos o en mujeres en el tercer trimestre de gestación (397).

## 8.2. *La intoxicación digitalica (campanas de muerto, dedo ensangrentado)*

*Para conocer las drogas, inspeccionadlas no una o dos veces, sino con frecuencia, pues aunque los gemelos parecen iguales a los-extraños, son fácilmente distinguidos por los amigos (Galeno de Pérgamo, 129-216 d. C.)*

En el retrato pintado por Carl Frederik von Breda en 1792 Withering aparece con una planta de digital en la mano mirando al segundo volumen de su *Botany* que está abierto en la introducción a la digital (art. 816, pag. 654) en la que había escrito que «una dracma de ella tomada por vía intravenosa provoca vómitos violentos». Los digitales presentan un margen terapéutico tan estrecho que la intoxicación digitalica ha sido una constante en la práctica clínica (398). Withering (2) observó que la digital producía reacciones adversas en un 18% de sus pacientes y MacLean (399) en un 16%. No es pues de extrañar que desde el s. XVIII la digital haya sido clasificada entre los agentes más enérgicos que emplea la materia médica y cuya dosificación y uso exigen las mayores precauciones (97). Sin embargo, el propio Withering reconocía que «... estos sufrimientos no son en modo alguno necesarios, son los efectos de nuestra inexperiencia...».

El primer estudio toxicológico fue realizado en 1748, cuando Salerne (82) administró hojas de digital a un pavo grande y vigoroso y observó que «el ave quedaba tan afectada que no podía mantenerse en pie, parecía borracha y sus excrementos se hicieron rojizos». Cuando repitió el experimento en un gallipavo rollizo de 7 libras, constató que «el animal estaba desfallecido y melancólico, sus plumas erizadas, el cuello se le tornó pálido, perdió el apetito y sus heces se hicieron primero rojizas y, posteriormente, blancas como el yeso; algunas veces sufría crisis convulsivas tan intensas que lo hacían caer y andaba como si estuviera borracho. Al cabo de 18 días moría el animal muy menguado de carnes, ya que tan sólo pesaba 3 libras».

En 1748 Von Haller (59) reconocía que 6 ó 7 cucharaditas de la decocción de digital purgaban y producían náuseas y vómitos. El propio Withering (2) advertía de los riesgos de la sobredosis de *D. purpurea* en una gráfica descripción «cuando se administra dedalera en dosis muy grandes y prontamente repetidas produce malestar, vómitos, diarrea, vértigos, visión confusa y el individuo ve de color verde o amarillo los objetos; hay aumento en la secreción de orina y frecuente necesidad de eliminarla, pulso lento, de hasta 35 latidos por minuto, sudoración fría, convulsiones, síncope y muerte». Trousseau (113) indicaba que la digital producía «diuresis, vértigos, trepidación,

oscurecimiento de la vista, debilidad muscular, delirio, sudores fríos, rareza e intermitencia del pulso, lentitud de la respiración, frío general o parcial, soñolencia y ceguera». A ello añadía una diarrea bastante abundante siempre que se tomen altas dosis.

Entre 1950 y 1970, la frecuencia de la intoxicación digitálica en régimen hospitalario estaba cercana al 20% (398,400-405) y la mortalidad de los pacientes intoxicados oscilaba entre el 3 y el 21% (402,403,406,407), cifras muy cercanas a las descritas por Withering (2). Además, no existen diferencias importantes en el índice terapéutico de las distintas preparaciones existentes en el mercado, por lo que el riesgo de intoxicación es similar con cualquier digitálico (408). Por ello, el médico debe conocer los síntomas de la intoxicación a fin de poder prevenirla (409).

Sin embargo, en los últimos 15 años se constata una menor incidencia de la intoxicación digitálica (410) que podría tener varias explicaciones: a) Una reducción de los preparados comerciales disponibles, de tal forma que, en la actualidad, sólo se prescribe la digoxina. Han desaparecido las formulaciones utilizadas por vía i.v. para conseguir una digitalización rápida (p.ej. deslanósido o desacetyl lanatósido C, estrofantina-G, acetilestrofantidina, lanatósido) que eran las que con mayor frecuencia producían los cuadros de intoxicación. La digitalización i.v. ha sido abandonada, ya que no permite individualizar el tratamiento y tampoco se justifica en casos de emergencia, puesto que hoy disponemos de fármacos muy efectivos por vía i.v. tanto para controlar los síntomas de la insuficiencia cardíaca (p. ej., IECA)(224-226) como de las taquiarritmias supraventriculares (adenosina o verapamilo)(279). b) Una utilización cada vez menos frecuente como consecuencia de estas nuevas alternativas terapéuticas. c) Un mejor conocimiento de sus acciones farmacológicas y de las numerosas interacciones farmacológicas de la digoxina, así como de aquellas situaciones clínicas en las que aumenta el riesgo de intoxicación. Aún así, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la principal causa de intoxicación sigue siendo la hipotasemia producida por las tiazidas y los diuréticos del asa. d) La administración de dosis inadecuadamente bajas. En nuestro medio muchos médicos indican al paciente que tome la digoxina sólo 5 días a la semana y descanse el sábado y el domingo. Esta práctica, que carece de base científica en qué sustentarse, permite asegurar que algunos pacientes no están recibiendo las dosis de digoxina necesarias para controlar su insuficiencia cardíaca. En cualquier caso, debemos indicar que la dosis diaria habitualmente prescrita, 0.125-0.250 mg, aunque apropiada para obtener un efecto inotrópico positivo, es muchas veces insuficiente si utilizamos la digoxina como

antiarrítmico (411). Por tanto, la menor incidencia de intoxicaciones podría deberse, en parte, a que el paciente no está recibiendo dosis óptimas del fármaco. e) La posibilidad de monitorizar los niveles plasmáticos de digoxina en los pacientes hospitalizados más graves permite ajustar las dosis y prevenir el riesgo de intoxicación. f) Finalmente, debemos recordar que en los últimos 30 años también ha cambiado la patología cardíaca. Ha disminuído la incidencia de enfermedades valvulares cardíacas secundarias a enfermedad reumática, mientras que ha aumentado la incidencia de insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica e hipertensión arterial. En el caso de esta última el fallo de la función ventricular muchas veces no es sistólico, sino diastólico y en estas circunstancias no está justificada la administración de digoxina.

Los signos y síntomas de la toxicidad digitálica son de tipo cardíaco y extracardíaco.

### 8.2.1. Reacciones adversas cardíacas

Los digitálicos inducen la aparición de cualquier tipo de arritmia cardíaca que, a menudo, precede incluso a las manifestaciones extracardíacas; sin embargo, otras veces el ECG puede ser totalmente inespecífico (411,224-226). En animales de experimentación, las arritmias cardíacas aparecen de forma brusca cuando se alcanza el 60% de la dosis letal (275,408) y podríamos recordar que los digitálicos han sido utilizados para simular, de forma fraudulenta, la existencia de arritmias cardíacas. A nivel del nodo SA, la digoxina puede producir bradicardia e incluso parada cardíaca por bloqueo SA completo, tanto por aumentar el tono vagal como por sus acciones depresoras directas (259). A nivel supraventricular, induce extrasístoles y taquicardias paroxísticas que pueden convertirse en flutter o fibrilación auricular; la taquicardia auricular tiene, por lo general, su origen en un foco ectópico auricular y no en un aumento del automatismo del nodo SA. A nivel ventricular produce extrasístoles mono o plurifocales, bigeminismo, taquicardia e incluso fibrilación ventricular. A nivel del nodo AV, podemos observar distintos grados de bloqueo de la conducción que pueden acabar en bloqueo completo y disociación AV; en general, el bloqueo AV precede a la aparición de taquicardias por reentrada intranodal y de ritmos idionodales (262). El masaje del seno carotídeo, al deprimir el paso de impulsos de la aurícula al ventrículo, permite a veces descubrir la existencia de un bloqueo AV o un aumento del automatismo ventricular incluso antes de que estas alteraciones aparezcan en el electrocardiograma.

Durante la intoxicación digitalica pueden aparecer en el ECG prolongación del intervalo PR y acortamiento del QT, aplanamiento o inversión de la onda T y/o depresión del segmento ST. La aparición de depresión del segmento RS-T («cubeta digitalica») en ausencia de otros signos en el ECG no se considera un signo de intoxicación, sino de impregnación digitalica.

### 8.2.2. Reacciones adversas extracardíacas

a) *Gastrointestinales.* En el apartado de *Efectos, normas y precauciones*, Withering describió que la dedalera «producía vómitos y purgas de tipo violento» (2). El y sus coetáneos conocían que a dosis altas la digital «irrita vivamente la superficie gastrointestinal y produce náuseas, vómitos, tirantezas penosas hacia el epigastrio y diafragma y deyecciones albinas muy abundantes y que las náuseas persisten 2-3 días después de acabar el tratamiento». Las náuseas y vómitos, que consumen un gran esfuerzo físico y que hay que evitar en el paciente con insuficiencia cardíaca, son debidas a una irritación directa de la mucosa digestiva y, en particular, a una acción estimulante de la zona quimiorreceptora del área postrema, que no está protegida por la barrera hematoencefálica (412); ello explica por qué las náuseas y vómitos aparecen también cuando los digitalicos se administran por vía intravenosa o cutánea e incluso en animales a los que se ha extirpado todo el tubo digestivo, así como cuando se administran digitalicos muy polares (413). Las náuseas y vómitos pueden ir precedidos de anorexia y en algunos casos de marcada salivación. También pueden producir malestar o dolor abdominal que ha sido atribuido a vasoconstricción arterial mesentérica. Hubo un tiempo en que se pensó que la irritación digestiva era debida a los excipientes de las preparaciones galénicas. Esto fue explotado por algunas industrias farmacéuticas que afirmaban que los productos «purificados» o libres de grasas «no eran eméticos». Sin embargo, debemos afirmar que cualquier digitalico, administrado por cualquier vía, puede producir síntomas de irritación gastrointestinal.

b) *Centrales.* Cuando se aumenta la dosis de digital «se forma una congestión hacia el cerebro» y entonces aparecen cefaleas, fatiga, malestar general, parestesias, estupor, vértigos, confusión, desorientación, psicosis, alucinaciones (se ven fantasmas)(98) y convulsiones (414). La desorientación y confusión mental son más frecuentes en ancianos con lesiones ateroscleróticas cerebrales y pueden preceder a la aparición de arritmias cardíacas. Lely y Van Enter (415,416) analizaron la intoxicación epidémica producida por un error en el empaquetamiento de digoxina observando una alta incidencia de reacciones adversas centrales (fatiga-95%, alteraciones visuales-95%,

debilidad muscular-82%, alteraciones psiquiátricas-65%, vómitos-40%, cefaleas-45%), que aumentaba con la dosis administrada.

c) *Visuales*. Aparecen visión borrosa, halos, escotomas y alteraciones en la percepción de los colores (discromatopsia para el amarillo y el verde), que podrían deberse al acúmulo de fármaco en las fibras papilomaculares del nervio óptico (415). Este acúmulo podría explicar también las neuritis retrobulbares que aparecen en algunos pacientes. Se ha sugerido que la intoxicación digitalica podría explicar el predominio de colores amarillos y verdosos del pintor Vincent Van Gogh. Su médico, el Dr. Paul Gachet, utilizaba la digital en el tratamiento de las neurosis y aparece en dos de sus cuadros, que se guardan en el Museo D'Orsay de París, sujetando la digital entre sus dedos (417).

d) *Endocrinas*. Los digitálicos pueden producir signos de hiperestrogenismo, tales como ginecomastia, galactorrea o cornificaciones vaginales que en mujeres postmenopáusicas pueden conducir a un falso diagnóstico de carcinoma (90,418-419). De hecho, la digoxina aumenta los niveles plasmáticos de estrógenos y disminuye los de testosterona y hormona luteinizante (419).

### 8.2.3. Tratamiento de la intoxicación digitalica

Withering (2) subrayó la importancia de individualizar la dosis y de vigilar al paciente como forma de prevenir la intoxicación al escribir: «continúese hasta que actúe ya sea en los riñones, en el estómago, en el pulso o en los intestinos; suspéndase a la primera aparición de estos efectos y yo mantendré que el paciente no sufrirá por la administración ni el médico práctico será defraudado». Hirtz (100) también reseñaba que se debe «vigilar atentamente la acción de la digital, contando con la mayor escrupulosidad el número de pulsaciones... tener siempre presente que la aparición de náuseas es un signo que revela impregnación orgánica y la de vómitos expresa la saturación del organismo por este medicamento... y que no debe perderse de vista que los efectos cardíacos producidos persisten después de haber suspendido su empleo»

Quizás el primer tratamiento de la intoxicación digitalica fuera utilizado de forma inadvertida por el propio Withering, quien administraba la digital junto con opio para controlar las náuseas y los vómitos (2). El opio produce una vasodilatación, que contrarresta la acción vasoconstrictora de los digitálicos y facilita el vaciamiento ventricular y disminuye el tono simpático y la incidencia de arritmias digitalicas (101).

Ante una intoxicación las primeras medidas son suprimir la digoxina, monitorizar la digoxinemia y administrar K para desplazar el fármaco de sus receptores cardíacos (194,223,224). Se valorará si la dosis de digoxina administrada es la correcta según la edad, peso y función renal del enfermo y se corregirán aquellos factores que puedan facilitar la intoxicación digitálica (p.ej., la hipopotasemia producida por diuréticos del asa y tiazidas). El K es muy efectivo, incluso cuando la potasemia se encuentra dentro del rango terapéutico, en el tratamiento de taquiarritmias ventriculares y para suprimir el automatismo de la unión AV e idioventricular y los post-potenciales tardíos. Sin embargo, la administración de K se realizará vigilando el ECG, la función renal y la potasemia, ya que un aumento de ésta por encima de 5 mEq/L potencia el bloqueo AV producido por la digoxina y suprime los marcapasos idioventriculares, facilitando la parada cardíaca en pacientes con bloqueo AV avanzado (420).

Las taquiarritmias ventriculares se pueden tratar con lidocaína, que no deprime el nodo AV ni la contractilidad miocárdica. Los fármacos antiarrítmicos del grupo I (quinidina, procainamida, propafenona, flecainida) y el propranolol (en la intoxicación digitálica aumenta el tono simpático) se administrarán siempre bajo estricto control del ECG, ya que aumentan el riesgo de bradicardia y de bloqueo AV y deprimen la contractilidad (223,224,421). La bradicardia marcada o el bloqueo AV avanzado se pueden controlar con atropina, aunque puede ser necesaria la implantación temporal de un marcapaso. La cardioversión eléctrica de las taquiarritmias ventriculares se realizará utilizando cantidades de energía reducidas (5-20 julios) ya que puede facilitar su degeneración a fibrilación ventricular.

El tratamiento específico de la intoxicación grave (crónica o por intento de suicidio) son los fragmentos Fab de anticuerpos específicos antidigoxina de oveja que forman un complejo con la digoxina unida a la célula cardíaca que se elimina rápidamente por orina (194,309,422). Administrados en infusión i.v. suprimen las arritmias ventriculares graves en pocos minutos y son particularmente efectivos en ancianos y en enfermos con hiperpotasemia (> 5.5 mEq/L), hipertiroidismo o cardiopatía avanzada. En pacientes con nefropatías graves, la semivida de eliminación de los fragmentos aumenta desde 15 hasta 300 horas, existiendo el riesgo de que la digoxina se disocie del complejo y reaparezcan los signos de intoxicación. Los fragmentos Fab son también de gran utilidad como método diagnóstico en situaciones en las que se sospecha la aparición de arritmias digitálicas, así como en intentos de suicidio utilizando digoxina (423).

8.3. *¿Cuál es la utilidad clínica de la digoxina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca?*

*Las hojas de la digital, administradas con cautela,  
una prueba más del favor celestial  
felizmente nos dan;  
el pulso veloz pueden frenar;  
el hético rubor pueden rebajar;  
y el agraciado por Quien cuya voluntad es destino,  
la vida pueden alargar  
(The pleasures of botanical pursuits. Priscilla Wakefield, 1823)*

La insuficiencia cardíaca congestiva se caracteriza por una disminución del volumen minuto (responsable de los signos y síntomas de hipoperfusión periférica) y por un aumento de las presiones diastólicas ventriculares (responsable de los signos y síntomas de congestión pulmonar y periférica). El tratamiento médico de esta enfermedad tiene como objeto: a) disminuir los síntomas y aumentar la capacidad funcional del paciente; b) corregir las alteraciones hemodinámicas; c) inhibir los mecanismos compensadores neurohumorales; d) reducir la morbilidad (urgencias-hospitalizaciones) y e) prevenir o retrasar el deterioro de la función cardíaca, mejorar la calidad de vida y, fundamentalmente, aumentar la supervivencia del paciente.

Withering (2) alcanzó un notable éxito terapéutico con las hojas de la digital, consiguiendo efectos positivos hasta en el 72% de sus pacientes, cifra esta muy similar al 83% obtenido por Maclean (128). En los últimos 30 años, diversos estudios han demostrado que en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica sintomática (clase funcional III-IV, fracción de eyección < 35%), la digoxina produce un aumento inmediato y mantenido de la contractilidad y un vaciamiento más completo del ventrículo que se acompaña de una mejoría hemodinámica (aumentan la fracción de eyección y el volumen minuto y disminuyen la presión de llenado ventricular, la de la aurícula derecha y la capilar pulmonar) y clínica, disminuyendo los síntomas de hipoperfusión periférica y congestión pulmonar (disnea de esfuerzo y paroxística, tos, cianosis, ascitis, edemas, congestión tisular)(195,225,226,322-324). Como consecuencia aumenta la capacidad funcional y la tolerancia al ejercicio del paciente.

Como indicaba Pérez Noguera (85) tras administrar digitálicos a estos pacientes «el pulso se enrarece, recobra su energía y se regulariza; la cantidad de orina aumenta de un modo extraordinario, renace el apetito, cesa la disnea, desaparecen los edemas; el enfermo ya no sufre opresión, ni las palpitations que tanto le martirizan; vive,

respira, anda sin ahogarse y puede dormir en su lecho largas horas seguidas. El efecto obtenido es tan extraordinario, el cambio tan completo, el alivio tan rápido, que nos parece haber asistido a una verdadera resurrección».

Los mejores resultados se obtienen cuando existe una disfunción sistólica importante (tercer ruido, fracción de eyección < 40%, síntomas en reposo, cardiomegalia) asociada a cardiomiopatía, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial o lesiones valvulares reumáticas con fallo del ventrículo izquierdo (223-226,322-324,424). La digoxina también es útil en pacientes con fracciones de eyección ventricular más deprimidas, que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento con diuréticos y vasodilatadores (p. ej. IECA) y en insuficiencias cardíacas graves con baja fracción de eyección, que cursan con hipotensión y en las que los vasodilatadores están contraindicados (224-226).

Sin embargo, la digoxina aumenta la  $[Ca]_i$  y no modifica la distensibilidad ventricular, por lo que está contraindicada en pacientes con disfunción diastólica (cardiomiopatía obstructiva hipertrófica) o con miocarditis aguda (424). Tampoco es efectiva en la insuficiencia cardíaca asociada a hipertiroidismo, anemia, fístulas arterio-venosas, glomerulonefritis, enfermedad de Paget, pericarditis constrictiva, estenosis pulmonar y estenosis aórtica o mitral en ritmo sinusal (a menos que haya insuficiencia ventricular derecha o fibrilación auricular)(195,223-226,424). En todas estas situaciones, lo fundamental es realizar un diagnóstico preciso de la causa de la insuficiencia cardíaca y, a continuación, realizar el tratamiento etiológico específico. Los digitálicos tampoco aumentan el volumen minuto en modelos experimentales de insuficiencia cardíaca producida por tóxicos (cianuro, dinitrofenol, adriamicina)(425).

Uno de los aspectos más controvertidos es la posible utilidad de la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal. El Captopril-Digoxin Multicenter Study (426) comparó los efectos de la digoxina y del captoprilo en enfermos con insuficiencia cardíaca leve o moderada. Ambos fármacos aumentaban la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, pero el efecto era más marcado con la digoxina que, además, mejoraba la capacidad funcional y disminuía la morbilidad (hospitalizaciones, visitas a urgencias y necesidad de diuréticos). Los estudios PROVED (Prospective Randomized study Of Ventricular failure and Efficacy of Digoxin)(427,428) y RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibition of ANgiotensin Converting Enzyme)(429) analizaron qué sucedía al suprimir la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica,

en clase funcional II-III, con fracción de eyección  $\leq 35\%$ , controlados durante 3 meses con digoxina (0.125-0.5 mg/día) y diuréticos y un IECA (en el estudio RADIANCE). En ambos estudios, la supresión de la digoxina empeoraba la insuficiencia cardíaca, observándose un deterioro de la clase funcional, una reducción de la tolerancia al ejercicio físico y de la fracción de eyección y un mayor número de ingresos por descompensación de la insuficiencia cardíaca. Estos hallazgos confirmaban la utilidad de la digoxina incluso en pacientes en ritmo sinusal.

### 8.3.1. Utilidad de la digoxina en pacientes con infarto de miocardio previo

La utilización de la digital en pacientes con infarto de miocardio fue sugerida en 1912 por Herrick. Desde entonces ha existido una continua controversia, apoyando unos su utilidad (430) y cuestionándola otros (431,432). Moss y cols (431) habían demostrado que la digoxina aumentaba la mortalidad (11% vs 3%) en pacientes infartados que presentaban insuficiencia cardíaca y arritmias complejas, aunque este estudio retrospectivo presentaba importantes problemas metodológicos (433). De hecho, la distinta mortalidad podía atribuirse a que los pacientes en peor estado (ancianos, fumadores, con angina, diabéticos) y con mayores complicaciones intrahospitalarias (hipotensión, insuficiencia cardíaca, infarto, taquiarritmias) eran los que habían sido tratados con digoxina; estos pacientes también eran los que habían recibido más diuréticos (que podrían haber producido hipopotasemia aumentando el riesgo de intoxicación digitalica) y más antiarrítmicos (que podrían aumentar la incidencia de mortalidad arritmogénica). Más aún, de los 8 subgrupos realizados en este estudio sólo en uno de ellos, de 82 pacientes con insuficiencia cardíaca y extrasístoles ventriculares complejos, se demostraba que los digitálicos aumentaban la mortalidad; a pesar de ello, los resultados de este grupo se extendieron a los 790 pacientes restantes. Es decir, que Moss y cols (431) habían analizado los efectos de los digitálicos en dos grupos no homogéneos de pacientes (presentaban muy distinto pronóstico), por lo que sus conclusiones no eran válidas. Bigger et al (434) también observaron que la digoxina aumentaba la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo. Sin embargo, de nuevo los resultados no fueron corregidos para compensar los factores de confusión (433). Sin embargo este aumento de la mortalidad no fue confirmado por otros autores (435-437). Tampoco se pudo demostrar que la digoxina aumentara la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo tratados con bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos (437,438).

### 8.3.2. 1997: El estudio Digoxin Investigation Group (DIG)

Este estudio (3) fue auspiciado por el Instituto de Salud Americano e intentaba responder 2 preguntas: a) ¿tiene la digoxina algún efecto sobre la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal que reciben diuréticos e IECA ? y b) ¿tiene algún efecto sobre las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o por otras causas y sobre la mortalidad cardiovascular o por progresión de la insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección > 45%?

El estudio se realizó entre febrero de 1991 y diciembre de 1995 y en él se incluyeron 7.788 pacientes que recibieron de forma aleatoria digoxina (0.125-0.5 mg/día) o placebo. Los criterios de inclusión exigían el diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca (fracción de eyección  $\leq$  45% en 6.800 pacientes y > 45% en los restantes), en ritmo sinusal y tratados con diuréticos (82%) e IECA (94.4%). El 14% de los pacientes estaba en clase funcional I, el 54 % en clase II, el 30% en clase III y sólo el 2% en clase IV. El 70% de los pacientes presentaba cardiopatía isquémica y el 65% infarto de miocardio previo; además, el 27% presentó angina de pecho durante el estudio. Ello explica por qué el 40% de los pacientes, además, tomaba nitratos de larga duración.

Tras 37 meses de seguimiento se observó que la digoxina no reducía de forma significativa la mortalidad total o cardiovascular, pero sí las hospitalizaciones por agravamiento de la insuficiencia cardíaca o por causa cardiovascular, lo que sugería que podría retrasar el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca; estos beneficios aparecían muy temprano en el estudio y persistían a lo largo del tratamiento. Sin embargo, la digoxina no modificaba las hospitalizaciones por arritmias ventriculares, ictus, infarto de miocardio o parada cardíaca. Cuando se combinaban ambos objetivos (mortalidad y hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca) la reducción era claramente significativa, en particular, en los pacientes con mayor riesgo (baja fracción de eyección ventricular, clase funcional III-IV y mayor cardiomegalia) y en los que presentaban insuficiencia cardíaca asociada a cardiopatía coronaria (21% vs 33%).

¿Cómo interpretar los resultados del estudio DIG? Para los defensores de la digoxina este estudio confirma que es un fármaco seguro y eficaz, constituye el primer inotrópico positivo que no aumenta la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y su efecto beneficioso, que aparece ya al comienzo del tratamiento, persiste a lo largo de los 4 años de seguimiento. Además, la digoxina producía una

tendencia no significativa a reducir la mortalidad por agravamiento de la insuficiencia cardíaca. Sus detractores, aún admitiendo que la digoxina reduce la morbimortalidad asociada al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, reseñan que aumenta la mortalidad arritmogénica, un hallazgo que recuerda lo sucedido con otros fármacos inotrópicos positivos y que aunque reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, aumenta aquéllas debidas a otras causas cardiovasculares.

Antes de tomar partido por una u otra opinión creo que es importante recordar que los resultados del estudio DIG se basan en la capacidad del clínico para apreciar la causa de muerte u hospitalización, algo muy subjetivo y muy difícil de definir, puesto que muchas veces no puede diferenciar con certeza los pacientes que mueren con insuficiencia cardíaca de aquéllos que fallecen de insuficiencia cardíaca (439). De cualquier forma, la valoración de los efectos de un fármaco sobre la morbimortalidad sólo se puede realizar si éste modifica el número total de muertes o de hospitalizaciones, pero es muy difícil si lo que el fármaco hace es modificar la causa que las origina. No podemos decir que la digoxina disminuye la mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, pero aumenta la mortalidad arritmogénica o que disminuye las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, pero aumenta las debidas a otras causas.

A la vista de la información disponible creo que podría concluir que, a corto plazo, la digoxina seguirá siendo una alternativa efectiva, barata y segura para suprimir la clínica de los pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal que ya reciben diuréticos e IECA. Cuenta a su favor que el clínico tiene una amplia experiencia en su uso y la baja incidencia de intoxicación digitalica observada en el DIG (2%). Sin embargo, a largo plazo mis expectativas son mucho menos halagüeñas y quizás podría afirmar que «el uso de la digoxina disminuirá paulatinamente y este será el final de las controversias sobre «este fármaco» (439). La demostración de que la digoxina no modifica la mortalidad y reduce las hospitalizaciones sólo en un 8%, hace suponer que en el futuro será desplazada hacia una posición menos relevante que la actual en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Hoy disponemos de fármacos que sí reducen la morbilidad y la mortalidad (los IECA la reducen en un 30%, los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos hasta en un 50%)(322-328). Es posible, por tanto, que en el futuro su utilización pudiera quedar relegada a aquellos pacientes que persisten sintomáticos a pesar de la correcta utilización de otros fármacos que reducen la morbimortalidad. Más aún, si este grupo de fármacos neuromoduladores sigue aumentando (antagonistas de los

receptores de la angiotensina II y de la aldosterona), el uso clínico de la digoxina podría ser cada vez menos frecuente.

¿ Asistimos entonces a la desaparición de la digoxina del arsenal terapéutico? No creo que llegemos a este extremo y que la digoxina seguirá teniendo un uso más reducido, pero también más racional. Baso esta afirmación en estas premisas: a) la insuficiencia cardíaca representa la principal causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años y su control exige, en muchos casos, la utilización de tratamientos múltiples, siendo la asociación de digoxina con IECA y diuréticos la que mayor reducción de la morbimortalidad produce en pacientes en ritmo sinusal con insuficiencia cardíaca sistólica. Quizás debamos acostumbrarnos a utilizar dosis más bajas de digoxina (< 1ng/ml) que son las que inhiben la activación neurohumoral de forma más marcada. b) La reducción de la morbimortalidad producida por los IECA ha sido demostrada en pacientes que también recibían diuréticos y digoxina. Sin embargo, hasta la fecha apenas existen estudios que demuestren dicha reducción en pacientes tratados exclusivamente con IECA, asociados o no a diuréticos. c) Tanto los IECA como los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos presentan algunas reacciones adversas importantes que limitan su uso. Los IECA producen tos que obliga a suspender el tratamiento hasta en un 5-20% de los pacientes y los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos son difíciles de manejar y están contraindicados en un buen número de pacientes con patología asociada (bradicardia, bloqueo AV, asma o broncopatías obstructivas, vasculopatías periféricas, diabetes o hiperlipidemias). d) La digoxina seguirá siendo el fármaco de elección en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca y taquiarritmias supraventriculares con respuesta ventricular acelerada.

#### 8.3.4. Papel de la digoxina en la profilaxis de la insuficiencia cardíaca

En 1924 se demostró que los corazones de rana digitalizados eran mucho más resistentes a la acción cardiodepresora del alcohol y de la quinina (90,139). Ello unido a que los digitálicos aumentaban la fuerza contráctil incluso en pacientes sin insuficiencia cardíaca, fue el argumento en que se basó su utilización profiláctica para prevenir la aparición de este cuadro en ancianos con hipertensión o hipertrofia ventricular cardíaca (440) y en pacientes con cardiopatías orgánicas que iban a ser sometidos a anestesia general y/o cirugía intratorácica (191,441,442). Esta práctica recibió un espaldarazo al observarse una menor incidencia de arritmias intra y postoperatorias en pacientes digitalizados (358) y que, inclu-

so cuando éstas aparecían, presentaban una frecuencia menor que en sujetos no digitalizados (443). También se utilizó la digitalización profiláctica para prevenir fracasos cardíacos asociados al embarazo o procesos infecciosos graves (pneumonía y broncopneumonía) y en pacientes con enfermedades aórticas o hipertensión sin insuficiencia cardíaca (90). En la actualidad esta práctica ha sido abandonada, ya que aumenta la incidencia de intoxicación digitálica y, por otro lado, disponemos de fármacos (IECA) y tecnología mecánica (balón de contrapulsación, marcapasos) que permiten controlar la hemodinámica del paciente en cualquiera de estas situaciones con mucho menor riesgo (195).

### 8.3.5. ¿Cuál es el mecanismo responsable de la utilidad de la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca?

Si recapitulamos el camino recorrido, en el s. XVIII la digital era una hierba curalotodo, en el s. XIX un potente diurético y sedante cardíaco y, finalmente, en el s. XX supimos que se trataba de un fármaco inotrópico positivo con propiedades antiarrítmicas. Estas dos propiedades justificaban su utilización, respectivamente, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de ciertas taquiarritmias supraventriculares. Cuando a mitad de este siglo se descubre la ATP-asa Na-K-dependiente, se propuso que esta enzima podría constituir el receptor celular para los digitálicos.

Sin embargo, en mi exposición he puesto de manifiesto que existen datos experimentales, silenciados repetidamente a lo largo de estos años, que demuestran que a concentraciones terapéuticas (rango nanomolar), la digoxina aumenta la contractilidad pero no bloquea la ATP-asa Na-K-dependiente. Por otro lado, independientemente de cual sea el mecanismo responsable, el aumento de la contractilidad producido por la digoxina no explica la mejoría hemodinámica y, en particular, la reducción de la morbilidad (reducción de hospitalizaciones) observada en numerosos ensayos clínicos. Por ello, en la actualidad pensamos que sus efectos beneficiosos en la insuficiencia cardíaca podrían explicarse no por su efecto inotrópico positivo, sino quizás por su capacidad para normalizar la actividad de los barorreceptores arteriales y cardiopulmonares e inhibir la activación neurohumoral (tono simpático y sistema renina-angiotensina-aldosterona). Es decir, que hoy podríamos plantearnos si la razón que explica por qué la digoxina es el único inotrópico positivo que no aumenta la mortalidad del paciente con insuficiencia cardíaca no será precisamente la de que a dosis terapéuticas aumenta poco la contractilidad, pero, a diferencia de otros inotrópicos, inhibe la activación neurohumoral. Si fuera

así, ¿hasta que punto podríamos considerar actualmente a la digoxina como un fármaco inotrópico positivo y no como un modulador neurohumoral?

Así pues, después de casi 215 años de investigación y de cientos de publicaciones en las que se han analizado las propiedades de los heterósidos cardíacos, seguimos desconociendo muchos aspectos de la digoxina. Espero que las nuevas tecnologías y los continuos avances de la Biología y Genética Molecular, nos permitan, en fechas no muy lejanas, conocer cuál es su mecanismo íntimo de acción y el valor real de sus efectos clínicos para desterrar así de una vez la fatídica frase de Trousseau (113) ¿qué importa cómo cura si realmente cura? Entre tanto, la digoxina es el quinto fármaco más prescrito en los Estados Unidos (1.71 millones de pacientes con insuficiencia cardíaca lo reciben) y representa la principal causa de monitorización de niveles plasmáticos en los hospitales de este país (444).

Concluiré mi exposición, Sres. Académicos, con el sentimiento de no haber podido vestir la naturaleza de la misma con un ropaje más literario que aumentase su amenidad y de no haber podido responder a la pregunta que dio título a mi discurso. Quizás es que he sido un tonto atrevido que ahora reconoce en todo su valor la frase del gran cardiólogo alemán Wenckebach (162), quien ya en 1910 afirmaba *«la vida es demasiado corta para conocer lo suficiente este fármaco maravilloso. Quizás por ello hallemos perdón por nuestra ignorancia»*.

Muchas gracias por recibirme y por vuestra benevolente atención.

He dicho.

Madrid, 20 de noviembre, 1997

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Sahagún B. Historia general de las cosas de la Nueva España. Ed. Pedro Robredo. México. 1938.
2. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases. Ed. M Swinney. Birmingham. 1795.
3. The Digitalis Investigation Group. *New Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
4. Evans WC. Trease and Evans. Pharmacognocny. Ed. WB Saunders Co. Ltd. Londres.1996.
5. Evans FJ, Cawlay PS. *Phytochem* 1972; 11: 2971-2975.
6. Granda E, San Román L, Rivas S, Gómez Serranillos M. *An Real Academia Farmacia* 1975; 41, 324.
7. Britten J, Holland R. A Dictionary of english plant-names. Ed. J. Trübner. Londres. 1886.
8. Aronson, J.K. Descripción de la digital y sus usos médicos 1785-1985. Ed. Edica. Barcelona. 1988.
9. Topsell E. The historie of foure-footed beasts...collected out of all the volumes of Conradus Gesner, and all other writers to this present day. Ed. W Laggard. 1607.
10. González C. Algunos aspectos interesantes del grupo de las materias farmacéuticas con digitálicos. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Medicina. 1945.
11. Jastrow M. *Ann M Hist* 1917; 1, 244.
12. Budge EAW. Syrian anatomy, pathology and therapeutics, or the book of medicines. Ed. Oxford University Press. Londres. 1913.
13. Mettler CC. History of medicine. Ed. The Blackinston Co. Toronto. 1947.

14. Turkel HL. American Druggist. 1931.
15. Lonicera A. Naturalis historiae. Franckfurt. 1551.
16. Lonicera A. Kräuterbuch und künstliche conterfeyunge der bäumen, stauden, hecken, kräuten, getreyde, gewürtzer.... Ed. C. Egenhoffs. Franckfurt. 1551b.
17. Bock H. Hieronymi Tragi, de stirpium, maxime vero earum quae in Germania nascuntur commentarii. V. Rihelius. Estrasburgo. 1552.
18. Fuchs L. De historia stirpium commentarii insignes maximis impensis et vigiliis elaborati, adjectis parundem viaris plusquam quingentis imaginibus, numquam antea ad naturae imitationem artificiosus effectis et expressis. ... Basilea. 1542.
19. Columna F. (Fitobasanus), sive plantarum aliquot historia... Nápoles. 1592.
20. Ryff GH. Pedacii Dioscoridis Anazarbei de Medicinali Materia. Franckfurt. 1543.
21. Ruellio L. Pedacii Dioscoridis Anazarbei de Medicinali Materia. Franckfurt. 1549.
22. Bauhini C. Viri claris (Pinax) Theatri botanici. Basilea. 1623.
- 22a. Bauhini J. De plantis a divinis sanctis ve nomen habentibus. Basilea. 1581.
23. Cornarius I. Pedacii Dioscoridae Anazarbensis. De Materia Medica. Basilea. 1555.
24. Matthioli PA. Commentarii deo avcti in libros sex Pedacci Dioscoridis. Lión. 1563.
25. Arnaldo de Noua Uilla. [Herbolarium seu de virtutibus herbarum]. Auicenna. Venecia. 1499.
26. Pereira J. The elements of materia Medica and Therapeutics. 2<sup>a</sup> Ed. vol 2. Londres. 1842.
27. Cushny AR. The action and uses in medicine of digitalis and its allies. Ed. Longman, Green & Co. Londres 1925.
28. Bock H. New kreutter Buch von underscheydt würckung und namen der Kreutter. Estrasburgo. 1539.
29. Dodoens R. Stirpium historiae pemptades. Amberes. 1554.

30. Lobel M de. *Plantarvm sev stirpivm historia*. Londres. 1571.
31. Gerard J. *The herball or general history of plants*. Ed. J. Norton. Londres. 1597.
32. Bauhinus J, Cherterus JH. *Historia plantarum iniversalis, nova et absolutissima, cum consensu et dissensu circa eas*. Basilea. 1650-51.
33. Morison R. *Historia plantarum universalis oxoniensis seu herbarum distributio nova, per tabulas cognationis et affinitatis ex libro naturae observata et detecta*. Oxford. 1672-1699.
34. Ray J. *Historia plantarum*. Eds. H Faithorne & J Kersley. Londres. 1686.
35. De Tournefort. *Institutiones rei herbariae*. Ed. J Anisson. Paris. 1700.
36. Blackwell E. *A curious herbal, containing five hundred cuts, of the most useful plants which are now used in the practice of physick. To which is added a short description of the plants; and their common uses in physick*. Ed. J Nourse. Londres. 1737.
37. Brooks H. *J Lab Clin Med* 1933; 19: 1-23.
38. Estes JW. *Hall Jackson and the Purple Foxglove. Medical Practice and Research in Revolutionary America 1760-1820*. Ed. University Press of New England. Hanover, New Hampshire. 1979.
39. Pérez F. *El corazón en la historia y el arte*. Ed. Berenguer-Beneyto. Madrid 1945.
40. Dodonaeo R. *Florum, et coronariarum odoratarumque non nullarum herbarum historia*. Amberes. 1568.
41. Dalechampius J. *Historia generalis planaterum*. Lión. 1586.
42. Parkinson J. *Theatrum botanicum; the theater of plants*. Ed. T Coles. Londres. 1640.
43. Boerhaave H. *A treatise on the powers of medicines*. Ed. J Wilcox. Londres. 1740.
44. Coade R. *Boerhaave's materia medica or the druggists'guide*. Londres. 1755.
45. Batei G. *Pharmacopoeia Bateana*. Ed. Altera. Londres. 1691.
46. *Pharmacopoeia Collegii Regalis Londini*. Londres. 1677.
47. *Codex Medicamentarius. Pharmacopoea Francaise*. París. 1866.

48. Pharmacopea Wirtembergica. Stuttgart. 1754.
49. James R. A Medicinal Dictionary. Ed. T Osborne. Londres. 1745.
50. Alston C. Lectures on the materia medica; containing the natural history of drugs; also directions for the study of the materia medica; and an appendix on the method of prescribing. Ed. J Hope. E & C Dilly. Londres. 1683-1760.
51. Culpeper N. Pharmacopoeia Londinensis; or, the London dispensatory further adorned by the studies and collections of the fellows, not living of the said colledg... Ed. P Cole. Londres. 1653.
52. Salmon W. Botanologia. The English herbal: or, history of plants. Ed. H Rhodes & J Taylor. Londres. 1710.
53. Cox JM. Med Comm 1790; 4: 261-270.
54. Jones W. Med Comm 1787; 1 (decada II): 302-316.
55. Gerard J. The herball or generall historie of plantes. Revised and enlarged by T. Johnson. Ed. Islip, Norton & Whitakers. Londres. 1633.
56. Plenck JJ. Farmacología quirúrgica o ciencia de los medicamentos. Imprenta Real. Madrid. 1798.
57. Drake N. Med Phys J 1799; ii: 417-430.
58. Lewis W. An experimental history of the materia medica, or of the natural and artificial substances made use of in medicine: containing a compendious view of their natural history, an account of their pharmaceutic properties and an estimate of their medical powers. Amberes. 1761.
59. Von Haller A. Historia stirpium indigenarum helvetiae inchoata. Berna. 1768.
60. James R. Dictionnaire universel de Medicine. Paris. 1797.
61. Hulse E. Disputatio medica inauguralis de hydropo. Ed. J Elsevier. Leyden. 1668.
62. Currie W. Mem Med Soc Lond 1790; 4: 10-15.
63. Garidel A. Histoire des plantes. Aix-en-Provence. 1715.
64. Somberg J, Greenfield D, Tepper D. Am Heart J 1986; 111: 615-620.
65. Withering W. A botanical arrangment of all of the vegetables naturally growing in Great Britain. Birmingham. 1776.

66. Withering W. A botanical arrangement of British plants. Birmingham 1792.
67. Withering W. Phil Trans 1784; 74: 293-311.
68. Hoffman CAS. Bergnémisches J 1789; 2: 369-392.
69. Pharmacopoeia Collegii Regalis Medicorum Edinburgensis. Edimburgo. 1774.
70. Pharmacopoeia Collegii Regalis Londini. Londres. 1788.
71. Robles Cornejo A. Examen de los simples medicinales que son usados en las boticas, según antiguos y modernos griegos, árabes y latinos. Manuscrito del Jardín Botánico de Madrid. 1617.
72. Jarava J. Historia de las yervas, sacada de Dioscorides Anazarbeo y otros insignes autores. Amberes. 1557.
73. Amatus Lusitanus. In Dioscoridis Anazarbei de Medica Materia. Lión. 1558.
74. Alday T. La digital. Ed. Ruiz Hermanos. Madrid. 1942.
75. Gómez Ortega C. Continuación a la Flora española. Imprenta de Joaquín Ibarra. Madrid. 1784-1785.
76. Gómez Ortega C. La nueva Farmacopea del Real Colegio de Médicos de Londres. Traducido del inglés con notas relativas a la Farmacia e Historia Natural y Médica de España. Imprenta Vda. de Joaquín Ibarra. Madrid. 1797.
77. Homolle E. J Pharm Chem. 1845; 7: 57.
78. Homolle E. Am J Pharm 1846; 17: 97-105.
79. Schmiedeberg O. Arch exp Pathol und Pharmacol 1874; 3: 44 y 16: 149
80. Schmiedeberg O. Arch Exp Pathol Pharmakol 1875: 3: 16-43.
81. Schmiedeberg O. Arch Exp Pathol Pharmakol 1883; 16: 149-187.
82. Salerne F. Hist Acad R Sci 1748; 1: 84-85.
83. Vulpian M. Gazette Med 1855; 10: 59.
84. Bernard C. Lesons sur la claleur animale. París. 1865.
85. Pérez Noguera E. Estudio de los principios activos de las plantas medicinales. Ed. Nicolás Moya. Madrid 1901-1902.

86. Fotherhill JM. Digitalis: its mode of action. Londres. 1871.
87. Boehm. Arch Exp Pathol Pharmacol 1874; 2: 123-128.
88. Ringer S. Manual de terapéutica clínica. Ed. Nicolás Moya. Madrid. 1888.
89. García de Jalón PD, Lastra LA. XI Reun Nac Soc Esp Cienc Fisiol. Madrid, Diciembre 1968.
90. Tamargo J, García de Jalón P. En: Farmacología y su Proyección a la Clínica. Ed. Oteo. 13ª Ed. Madrid. 1977: 541-563.
91. Kabat H, Visscher MB. Proc Soc Exp Biol Med 1939; 40: 8-11.
92. Traube L. Digitalis. Ges Beith Path Physiol 1871; i: 190 y 252; ii: 907.
93. Brunton L. On Digitalis; With Some Observations of the Urine. Ed. John Churchill. Londres. 1868: 35.
94. Tibbits ET. Lancet 1881; ii: 586-587.
95. Hope J. A treatise on the diseases of the heart and great vessels. Ed. John Churchill. Londres. 1839.
96. Bouillard JB. Traité Clinique des Maladies du Coeur. Ed. H Dumont. Bruselas. 1836: 325-326.
97. Dorvault. La oficina de Farmacia Española. traducida por J Pontes y Rosales. Ed. Carlos Bailly-Bailliere. Madrid. 1879.
98. Barbier JB. Elementos de la materia médica. Ed. Librería Pérez. Madrid. 1830.
99. Trousseau A, Pidoux H. Tratado de terapéutica y materia méica. Imprenta de los Sres Rojas. Madrid. 1872.
100. Hirtz P. Nuevo diccionario de medicina y cirugía prácticas. 1872; XI: 532.
101. Somberg J, Greenfield P, Tepper D. J Clin Pharm 1985; 25: 484-489.
102. Bouillard J. Traité clinique des maladies du coeur précède de recherches nouvelles sur l'Anatomie et la Physiologie de cet organ. Ed. JB Bailliére. Paris. 1835.
103. Ferriar J. Medical histories and reflections. Ed. T Cadell. Londres. 1792.
104. Ferriar J. An essay on the medical properties of the digitalis purpurea or foxglove. Ed. Sowler and Russell. Manchester. 1799.

105. Beddoes T. Contributions to medical and physical knowledge. Bristol. 1799.
106. Alonso y Rodríguez J. Compendio de terapéutica general. Ed. Moya y Plaza. Madrid. 1873.
107. Nothnagel H, Rossbach MJ. Nuevos Elementos de materia médica y terapéutica. Ed. S Calleja. Madrid. 1881.
108. Potain M. J Physiol Pathol 1900; II: 101-107.
109. Szerlecki A-L. Dictionnaire abrégé de therapeutique. Eds. J Rouvier, E Le Bouvier. París. 1838.
110. Neale R. The medical digest. Eds. Ledger, Smith & Co. Londres. 1877.
111. Peacock JB. Med T Gaz. 1861; NS23: 104-106.
112. Murchison C. Lancet 1870; ii: 596-598.
113. Trousseau M, H Pidoux. Tratado de terapéutica y materia médica. Imprenta José Calleja. Madrid. 1835
114. Royle H. Manual de materia médica. 6ª Ed. JB Baillièrre. París. 1876: 478.
115. Rabuteau A. Elementos de terapéutica y farmacología. Ed. Manuel Rodríguez. Madrid. 1872.
116. De Tournefort S. Pharmaceutica rationalis sive diatriba de medicamentorum operationibus in humane corpore. Colonia. 1680.
117. Fennell S. Lancet 1869; i: 143.
118. Graham TJ. Modern domestic medicine. Londres. 1844.
119. Coxe JR. American dispensatory. 8ª Ed. Filadelfia. 1830: 271.
120. Serre C. Med T Gaz. 1860; NS20: 840.
121. Black JG. Lancet 1885; i: 886-887.
122. Tommassini A. J Hebdom 1830, Abril: 36-37.
123. Wiltshire A. Lancet 1870; ii: 286-287.
124. Meryon E. Lancet 1871; 2: 704-706.
125. Cazint. Tratado de las plantas medicinales indígenas. Imprenta Nicolás Moya. Madrid. 1876.

126. Edwards HM, Vavasseur P. Ed. *M de Matière Medicale*. París. 1826.
127. Fonssagrives JB. *Tratado de materia médica*. Ed. El Cosmos. Madrid. 1884.
128. MacLean L. *An injury into the nature, causes and cure of hydrothorax*. Hartford. 1814.
129. Sigmond GG. *Lectures on materia medica and therapeutics*. Lectures XVIII-XXI. *Lancet* 1837; ii: 457-462, 529-534, 567-572, 609-611.
130. Brinton W. *Lancet* 1861; ii: 516-517.
131. Garrod AB. *The Essentials of Materia Medica and Therapeutics*. Ed. Longmans, Green & Co. Londres. 1875: 331-333.
132. Dickenson WH. *On the action of digitalis upon uterus*. *Med T Gaz* 1855; NS11: 609.
133. Gourvat AP. *Lancet* 1872; 1: 50.
134. Einthoven W. *Pflüg Arch Ges Physiol* 1903; 99: 472-480.
135. Mackenzie J. *Heart* 1911; 2: 273-386.
136. Mackenzie J. *Diseases of the Heart*. Ed. Oxford Medical Publications. Londres. 1914: 211-236.
137. Lewis T. *Br Med J* 1919; ii: 621-625.
138. Cushny AR. *J Exp Med* 1897; 2: 233-299.
139. Velázquez LB. *Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental*. 1ª Ed. Tomo II. Tip. Senén Martín. Madrid. 1930.
140. McMichael J. *J Roy Coll Gen Pract* 1981; 31: 402-406.
141. Lewis T. Sir James Mackenzie. En: *Dictionary of National Biography*. Ed. JRH Weaver. 1922-1930. Oxford University Press. Londres. 1937: 543-544.
142. Cloetta M. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1920; 88: 113-157.
143. Tamm C. *Proc. 1st International Pharmacology Meeting*. Vol 3. Eds. W Wilbrandt, P Lindgren. Pergamon Press. Oxford. 1963: 11-26.

144. Guntert TW, Linde HHA. En: Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 56. Cardiac Glycosides. Ed. K Greeff. Springer-Verlag. Berlín. 1981: 13-24.
145. Stoll A. The cardiac glycosides. Ed. Pharmaceutical Press. Londres. 1937.
146. Smith S. J Chem Soc 1930;: 508-510.
147. Stoll A. J Pharm Pharmac 1949; 1: 849-868.
148. Fieser LF, Fieser M. Steroids. Ed. Reinhold Publishing Corp. Nueva York. 1959.
149. Chen KK, Elderfield RC, Uhle FC, et al. J Pharmacol Exp Ther 1943; 77: 401-406.
150. Chen KK. Proc. 1st International Pharmacology Meeting. Vol 3. Eds. W Wilbrandt, P Lindgren. Pergamon Press. Oxford. 1963: 27-45.
151. Thomas R, Gray P, Andrews J. En: Advances in Drug Research. Vol 19. Ed. B Testa. Academic Press. 1989.
152. Braunwald E. En: Tratado de Cardiología. Ed. E. Braunwald. Intera-mericana-McGraw Hill. Madrid. 1993: 439-468.
153. Siegel JH, Sonnenblick EH. Circ Res 1963; 12: 597-610.
154. Sonnenblick EH, Williams JF Jr, Glick G, et al. Circulation 1966; 34: 532-539.
155. Reiter M. En: Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 56, Cardiac Glycosides. Ed. K Greeff. Springer-Verlag. Berlín. 1981: 187-219.
156. Wallace AG, Skinner NS, Mitchell JH. Am J Physiol 1963; 205: 30-36.
157. Spann JF Jr, Buccino RA, Sonnenblick EH, et al. Circ Res 1967; 21: 341-354.
158. Fawaz G. Br J Pharmacol Chemother 1967; 29: 302-308.
159. Koch-Weser J. Circ Res 1971; 28: 109-118.
160. Braunwald E, Mason DT, Ross J. Medicine 1965; 44: 233-248.
161. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, et al. Circulation 1989; 80: 65-77.
162. Wenckebach KF. Br Med J 1910; ii: 1600-1606.

163. Christian HA. *Am J Med Sci* 1919; 157: 593-602.
164. Luten D. *Arch Int Med* 1924; 33: 251-278.
165. Marvin HM. *J Clin Invest* 1927; 3: 521-528.
166. Wiggers CJ, Stimson B. *J Pharmacol Exp Ther* 1927; 30: 251.
167. Harrison TR, Leonard BW. *J Clin Invest* 1926; 3: 1-36.
168. Cohn AE, Stewart HJ. *J Clin Invest* 1928; 6: 53-77.
169. Cohn AE, Stewart HJ. *J Clin Invest* 1928; 6: 79-101.
170. Stewart HJ, Cohn AE. *J Clin Invest* 1932; 11: 897-916.
171. Frank O. *Z Biol* 1895; 14: 370-437.
172. Straub W. *Heffters Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Vol 2. Ed. Springer Verlag. Berlin. 1924: 1335-1452.
173. Burwell CS, Neighbors De W, Regen EM. *J Clin Invest* 1927; 5: 125-140.
174. Harrison TR, Calhoun JA, Turley FC. *Arch Intern Med* 1931; 48: 1203-1216.
175. Stewart HJ, Cohn AE. *J Clin Invest* 1932; 11: 917-955.
176. Bing RJ, Maraist FM, Dammann JF, et al. *Circulation* 1950; 2: 513-516.
177. Williams MH, Zohman LR, Ratner AC. *J Appl Physiol* 1958; 13: 417-421.
178. McMichael J, Sharpey-Schafer EP. *Q J Med* 1944; 13: 123-135.
179. Howarth S, McMichael J, Sharpey-Schafer EP. *Clin Sci* 1946; 6: 41-50.
180. Cattell M, Gold H. *Science* 1937; 86: 106-107.
181. Gold H, Kwit NT, Otto H, et al. *J Clin Invest* 1939; 18: 429-437.
182. Gold H, Cattell M. *Arch Intern Med* 1940; 65: 263-278.
183. Gold H, Kwit NT, Cattell M, et al. *JAMA* 1942; 119: 928-932.
184. Gold H, Cattell M, Modell W, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1944; 82: 187-195.

185. Harvey RM, Ferrer MI, Cathcart RT, et al. *Am J Med* 1949; 7: 439-453.
186. Walton RP, Leary JS, Jones HP. *J Pharmacol Exper Ther* 1950; 98: 346-357.
187. Eddelman EE, Willis K, Greve MJ, et al. *Am Heart J* 1951; 41: 161-181.
188. Cotten M de V, Stopp PE. *Am J Physiol* 1958; 192: 114-120.
189. Braunwald E, Bloodwell RD, Goldberg LI, et al. *J Clin Invest* 1961; 40: 52-59.
190. Dresdale DT, Yuceoglu YZ, Michtom RJ, et al. *Am J Cardiol* 1959; 4: 88-99.
191. Selzer A, Malmberg RO. *Circulation* 1962; 25: 695-702.
192. Mason DT, Braunwald E. *Am J Cardiol* 1968; 22: 151.
193. Mason DT, Spann JF Jr, Zelis R, et al. *Prog Cardiovasc Dis* 1970; 12: 507-557.
194. Smith TW, Haber F. *N Eng J Med* 1973; 289: 945-952, 1010-1015, 1125-1129, 1063-1072.
195. Braunwald E. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5: 51A-59A.
196. Weissler AM, Gamel WG, Grode HE, et al. *Circulation* 1964; 29: 721-729.
197. Vatner SF, Higgins CB, Franklin D, et al. *Circ Res* 1971; 28: 470-479.
198. Vatner SF, Higgins CB, Patrick T, et al. *J Clin Invest* 1971; 50: 2585-2595.
199. Longhurst JC, Ross J Jr. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 99A-105A.
200. Archer LT, Hinshaw LB. *Can J Physiol Pharmacol* 1970; 48: 533-541.
201. Ross J Jr, Braunwald E, Waldhausen JA. *J Clin Invest* 1960; 39: 937-942.
202. Ross J Jr, Waldhausen JA, Braunwald E. *J Clin Invest* 1960; 39: 930-936.
203. Kumar R, Hood WB, Gilmour DP, Abelmann WH. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 180: 24-30.

204. Tainter M, Dock W. *J Clin Invest* 1930; 8: 485-503.
205. Rodman T, Pastor BH. *Am Heart J* 1963; 65: 564-568.
206. Mason DT, Braunwald E. *J Clin Invest* 1964; 43: 532-543.
207. Bayliss HG, Etherridge MJ, Hyman A, et al. *Br Heart J* 1950; 12: 317-326.
208. Wégria R. *Pharmacol Rev* 1951; 3: 197-246.
209. DeMots H, Rahimtoola S, McAnulty J, et al. *Am J Cardiol* 1978; 41: 88-93.
210. Mikkelsen E, Andersson K-E, Lederballe O. *Acta Pharmacol Toxicol* 1979; 45: 249-256.
211. Katsuragi T, Ozawa H. *Eur J Pharmacol* 1978; 47: 407-413.
212. Garan H, Smith TW, Powell WJ Jr. *Am J Physiol* 1980; 238: H729-H739.
213. Quest JA, Rowles GS, Bhat HB, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 199: 255-261.
214. Garan H, Smith TW, Powell WJ Jr. *J Clin Invest* 1974; 54: 1365-1372.
215. Somberg JC, Kuhlman JE, Smith TW. *Circ Res* 1981; 49: 226-233.
216. Daggett WM, Weisfeldt ML. *Am J Cardiol* 1965; 16: 394-405.
217. Wang W, Chen JS, Zucker IH. *Circulation* 1990; 81: 1959.
218. Schmitt G, Guth V, Muller-Limmroth W. *Z Biol* 1958; 110: 316-325.
219. Schmitt G, Muller-Limmroth W, Guth V. *Z Gesamte Exp Med* 1958; 130: 190-202.
220. Quest JA, Gillis RA. *J Pharmacol Exp Ther* 1971; 177: 650-661.
221. Oberg B, Thoren P. *Acta Physiol Scand* 1972; 85: 145-163.
222. De Torrente A, Robertson GL, McDonald KM, et al. *Kidney Int* 1975; 8: 355-361.
223. Tamargo J, Delpón E. En: *Farmacología Humana*. Eds. J. Flórez, J. Armijo, A. Mediavilla. Masson-Salvat. Barcelona. 1992; 541-554.
224. Tamargo J, Delpón E. En: *Farmacología Humana*. Eds. J. Flórez, J. Armijo, A. Mediavilla. Masson-Salvat. Barcelona. 1997 (en prensa).

225. Tamargo J, López-Sendón JL. *Medicine* 1996; 29: 1248-1256.
226. Tamargo J, López-Sendón JL. *Medicine* 1996; 29: 1257-1262.
227. Covell JW, Braunwald E, Ross J Jr, et al. *J Clin Invest* 1966; 45: 1535-1542.
228. Maroko PR, Kjekschus JK, Sobel BE. *Circulation* 1971; 43: 67-82.
229. Sagar KB, Hanson EC, Powell WJ. *J Clin Invest* 1977; 60: 1248.
230. Kahler RL, Thompson RH, Buskirk ER, et al. *Circulation* 1963; 27: 397-405.
231. Sonnenblick EH, Ross J Jr, Braunwald E. *Am J Cardiol* 1968; 22: 328-336.
232. Sharma B, Majid PA, Meeran MK, et al. *Br Heart J*. 1972; 34: 631-637.
233. Carpenter CCJ, Davis JO, Wallace CR, et al. *Circ Res* 1962; 10:178-187.
234. Urquhart J, Davis JO. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1963; 32: 787-792.
235. Davis JO. *Circulation* 1962; 25: 1002-1014.
236. Hyman AL, Jaques WE, Human ES. *Am Heart J* 1956; 52: 592-608.
237. Strickler JC, Kessler RH. *J Clin Invest* 1961; 40: 311-316.
238. Cohn AE. *JAMA* 1915; 65:1527-1533.
239. Hernando T. *Arch Med Cirug Especialidades*. 1929; 23 de febrero: 259.
240. Heymans C, Bouckart JJ, Regniers P. *Le sinus carotides la zone homologue cardio-aortique*. Ed. G Doin and Compén. Paris. 1933: 231-33.
241. Gillis RA, Quest JA. *Pharmacol Rev* 1980; 31: 19-97.
242. Perry WLM, Reinert H. *Br J Pharmacol* 1954; 9: 324-328.
243. Gaffney TE, Kahn JB Jr, Van Maanen EF, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1958; 122: 423-429.
244. Toda N, West TC. *J Pharmacol Exp Ther* 1966; 153: 104-113.
245. Chai CY, Wang HH, Hoffman BF, et al. *Am J Physiol* 1967; 212: 26-34.

246. Thames MD. *Circ Res* 1979; 44: 8-15.
247. Méndez R, Méndez C. *J Pharmacol Exp Ther* 1953; 107: 24-36.
248. Méndez C, Aceves J, Méndez R. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 131: 191-198.
249. Méndez C, Aceves J, Méndez R. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 131: 198-204
250. Nadeau RA, James TN. *Circ Res* 1963; 13: 388-391.
251. Somberg JC, Smith TW. *Science* 1979; 204: 321-323.
252. Gillis RA. *Science* 1969; 166: 508-510.
253. Gillis RA, Raines A, Sohn YJ, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 183: 154-168.
254. Seifen E. *Eur J Pharmacol* 1974; 26: 115-118.
255. Kelliher GF, Roberts J. *Eur J Pharmacol* 1972; 20: 243-247.
256. Wallace AG, Schaal SF, Sugimoto T, et al. *Bull N Y Acad Med* 1967; 43: 1119-1137.
257. Roberts J, Ito R, Reilly J, et al. *Circ Res* 1963; 13: 149-158.
258. Levitt B, Cagin NA, Somberg J, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 185: 24-28.
259. Hoffman BF, Singer DH. *Prog Cardiovasc Dis* 1964; 7: 226-260.
260. Giles W, Noble SJ. *J Physiol* 1976; 261: 103-123.
261. Rosen MR. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 22A-34A.
262. Watanabe Y, Dreifus LS. *Am J Physiol* 1966; 211: 1461-1466.
263. Vasalle M, Karis J, Hoffman BF. *Am J Physiol* 1962; 203: 433-439.
264. Erljij D, Méndez R. *J Pharmacol Exp Ther* 1964; 144: 97-103.
265. McLain PL, Kruse TK, Redick TF. *J Pharmacol Exp Ther* 1959; 126: 76-81.
266. Dudel J, Trautwein W. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1958; 232: 393-407.

267. Delpón E. En: Arritmias Cardíacas: Fundamentos y Opciones Terapéuticas. Ed. J. Farré, C. Moro. Ed. Romans. Madrid. pg. 23-49.
268. Scherf D, Schott A. Extrasystoles and Allied Arrhythmias. Ed. William Heinemann Medical Publishers Pitman Press. Bath. 1973: 574-580.
269. Kass RS, Lederer WJ, Tsien RW et al. J Physiol 1978; 281: 187-208.
270. Noble D. The Initiation of the Heartbeat. Ed. Clarendon. Oxford. 1979.
271. Rosen MR, Fisch C, Hoffman BF, et al. Am J Cardiol 1980; 45: 1272-1284.
272. Rosen MR, Reder RF. Ann Intern Med 1981; 94: 794-801.
273. Farah A, Loomis TA. Circulation 1950; 2: 742-748.
274. Ricci DR, Orlick AE, Reitz BA, et al. Circulation 1978; 57: 898-903.
275. Moe GK, Méndez R. Circulation 1951; 4: 729-734.
276. Méndez C, Méndez R. J Pharmacol Exp Ther 1957; 121: 402-413.
277. De Mello WC. En: Intercellular Communication. Ed. WC de Mello. Plenum Press. Nueva York. 1977: 87-125.
278. Swain HH, Weidner CL. J Pharmacol Exp Ther 1957; 120: 137-146.
279. Tamargo J, Almendral J. En: Electrical disorders of the heart. Ed. Dalla Volta S. McGraw-Hill, Londres 1997 (en prensa).
280. Modell W, Gold H, Rothendler HH. JAMA 1941; 116: 2241-2244.
281. Bolognesi R, Tsialtas D, Manca C. Cardiovasc Drugs Ther 1992; 6: 459-464.
282. Watanabe AM. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 35A-42A.
283. Rosen MR, Gelband H, Hoffman BF. Circulation 1973; 47: 65-72.
284. Munro-Faure AD, Fowle ASE, Johnson BF, et al. Postgrad Med J 1974; 50 (Supl 6): 14-17.
285. Real Farmacopea Española. Ed. Ministerio Sanidad y Consumo. Madrid 1997.
286. Sellés E, del Pozo A. Anal Inst Mutis 1944; III: 70.
287. Hatcher RA, Brody JG. Am J Pharm 1910; 76: 167-174.

288. Farmacopea Oficial Española. 8ª Ed. Espasa-Calpe. Madrid. 1930.
289. Societe des Nations. Organisations d'Hygiene. Raport de la Conference technique pour létude de certaines methodes de standarization. C. 4-M. 4, III.C, H., 147. Ginebra. 1924.
290. Societe des Nations. Organisations d'Hygiene. Raport de la Conference technique pour létude de certaines methodes de standarization. C.H., 717. Ginebra. 1928.
291. De Lind Van Wijngaarden C. Arch Exp Pathol Pharmacol 1926; 113: 40-50.
292. Bliss CI, Hanson JC. J Am Pharm. 1939; 28: 521-530.
293. Chen KK. Possibilities of further developments in the glycoside field by modifying the glycoside structure. New aspects of cardiac glycosides. Ed. Pergamon Press. Londres. 1963.
294. Gaceta de Madrid. 1931; 270: 1423.
295. Gaceta de la República. 1935; 274: 976
296. Gaceta de la República 1936; 275: 1141.
297. Sánchez de la Cuesta G. Estudio crítico y experimental sobre la valoración de la digitoxina. Tesis Doctoral. Madrid 1935.
298. Wright SE. The metabolism of cardiac glycosides. Ed. Thomas Publisher. Springfield. 1960.
299. Schatzmann H-J. Helv Physiol Acta 1953; 11: 346-354.
300. Glynn IM. J Physiol 1957; 136: 148-173.
301. Lowenstein JM, Corril EM. J Lab Clin Med 1966; 67: 1048-1966.
302. Grahame-Smith DG, Everest MS. Br Med J 1969; 1: 286-289.
303. Butler Jr VP, Chen JP. Proc Nat Acad Sci Wash 1967; 57: 71-78.
304. Oliver GC, Parker BM, Brasfield DL. J Clin Invest 1968; 47: 1035-1042.
305. Smith TW, Butler VP Jr, Haber E. N Engl J Med 1969; 281: 1212-1216.
306. Smith TW, Butler VP Jr, Haber E. Biochemistry 1970; 9: 331-337.
307. Evered DC, Chapman C, Hayter CJ. Br Med J 1970; 3: 427-428.

308. Smith TW. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 43A-50A.
309. Haber E. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 111A-117A.
310. Tamargo J, Delpón E, Armijo JA. En: *Farmacología Humana*. Eds. J. Flórez, J. Armijo, A. Mediavilla. Masson-Salvat. Barcelona. 1992: 525-539.
311. Chamberlain DA, White RJ, Howard MR, et al. *Br Med J* 1970; 3: 429-432.
312. Goldman S, Probst P, Selzer A, et al. *Am J Cardiol* 1975; 35: 651-656.
313. Ravens, U. (Ed). *New positive inotropic compounds*. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 (Supl 3): S1-S41.
314. Dies F, Knell MJ, Whitlow P, et al. *Circulation* 1986; 74 (Supl II): 38.
315. The Xamoterol in severe heart failure study group. *The Lancet* 1990; 336: 1-6
316. Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA et al. for the Enoximone Multi-center Trial Group. *Circulation* 1990; 82: 774-780.
317. Narahara KA and the Western Enoximone Study Group. *Am Heart J* 1991; 121: 1471-1479.
318. Packer M. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1473
319. Feldman AM, Baughman KL, Lee KL, et al. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1203-1210.
320. Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW, et al for the Vesnarinone Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 149-155.
321. Hampton JR, Van Veldhuisen DJ, Kleber FX, et al. *Lancet* 1997, 349: 971-977.
322. Cosín J, Cruz JM, De Teresa E, et al. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 239-252.
323. Cosín J, Cruz JM, De Teresa E, et al. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 317-327.
324. Cosín J, Cruz JM, De Teresa E, et al. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 393-404.
325. Creager MA, Hirsch AT, Dzau VJ, et al. *Am J Physiol* 1990; 258: H1409-1414.

326. Symposium. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (supl A): 3A-205A.
327. Symposium. *Am J Cardiol* 1993; 69 (suppl 4): 1G-154G.
328. Armstrong PW, Moe GW. *Circulation* 1994; 88: 2941-2952.
329. Calhoun JA, Harrison TR. *J Clin Invest* 1931; 10: 139-144.
330. Hadju S, Leonard E. *Pharmacol Rev* 1959; 11: 173-209.
331. Skou JC. *Biochim Biophys Acta* 1957; 23: 394-401.
332. Schwartz A, Lindenmayer GE, Allen JC. *Pharmacol Rev* 1975; 27: 3-134.
333. Godfraind T. *TIPS* 1985; 6: 360-363.
334. Noble D. *Cardiovasc Res* 1980; 14: 495-514.
335. Kim D, Barry WH, Smith TW. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231: 326-333.
336. Repke K. *Klin Wschr* 1964; 42: 157-165.
337. Akera T, Olgaard MK, Temma K, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 1977; 203: 675.
338. Repke E, Est M, Portius HF. *Biochem Pharmacol* 1965; 14: 1785-1802.
339. Allen JC, Schwartz A. *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 168: 42-46.
340. Schwartz A, Matsui H. *Pharmacologist* 1966; 8: 221.
341. Caprio A, Farah A. *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 155: 403-414.
342. Smith TW, Barry WH. En: *Current Topics in Membranes and Transport: Structure, Mechanisms, and Function of the Na/K Pump*. Eds. F Hoffman, B Forbusch. Academic Press. Orlando, Florida. 1983: 843-856.
343. Prindle KH Jr, Skelton CL, Epstein SE, et al. *Circ Res* 1971; 28: 337-345.
344. Akera T, Baskins SI, Tobin T, et al. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1973; 277: 151-162.
345. Wier WG, Hess P. *J Gen Physiol* 1984; 83: 395-415.
346. Bers DM. *J Gen Physiol* 1987; 90: 479-504.

347. Lee CO, Dagostino M. *Biophys J* 1982; 40: 185-198.
348. Lee CO. *Am J Physiol* 1985; 249: C367-C378.
349. Sheu S-S, Hamlyn JM, Lederer WJ. *Circulation* 1983; 68 (Supl II): II-163.
350. Wasserstrom JA, Schwartz DJ, Fozzard HA. *Circ Res* 1983; 52: 697-705.
351. Eisner DA, Lederer WJ, Vaughan-Jones RD. *J Physiol* 1984; 355: 251-266.
352. Im W-B, Lee CO. *Am J Physiol* 1984; 247: C478-C487.
353. Wasserman O, Holland WC. *Pharmacol Res Commun* 1969; 1: 236.
354. Fozzard HS, Wasserstrom JA. En: *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Eds. DP Zipes, J Jalife. Grune & Stratton. Nueva York. 1984: 51-57.
355. Eisner DA, Lederer WJ, Vaughan-Jones RD. *J Physiol* 1981; 317: 163-187.
356. Langer GA. *Fed Proc* 1977; 36: 2231-2234.
357. Wollenberger A. *J Pharmacol Exp Ther* 1951; 103: 123-135.
358. Mason DT, Braunwald E. *Mechanisms of action and therapeutic uses of cardiac drugs. Modern Trends in Pharmacology and Therapeutics*. Butterworths. Londres. 1967.
359. Bing RJ. En: *Proc. 1st International Pharmacology Meeting*. Vol 3. Eds. W Wilbrandt, P Lindgren. Pergamon Press. Oxford. 1963: 75-85.
360. Lee KS, Klaus W. *Pharmacol Rev* 1971; 23: 193-261.
361. Fabiato A, Fabiato F. *Eur J Cardiol* 1973; 1/2: 143-155.
362. Isenberg G. *Basic Res Cardiol* 1984; 79 (Supl): 56-71.
363. Weingart R, Kass RS, Tsien RW. *Nature* 1978; 273: 389-392.
364. Marban E, Tsien RW. *J Physiol* 1982; 329: 589-614.
365. Cleemann L, Pizarro G, Morad M. *Science* 1984; 226: 173-176.378.
366. Cohen I, Daut J, Noble D. *J Physiol* 1976; 260: 75-103.

367. Lüllmann H, Peters T. *Prog Pharmacol* 1979; 2: 1.
368. Glynn IM. *Pharmacol Rev* 1964; 16: 381-407.
369. Harrison S M, McCall E, Boyett MR. *J Physiol* 1992; 449: 517-550.
370. Panet R, Fixler R, Snyder D, et al. *J Cell Physiol* 1990; 145: 24-29.
371. Smith TW, Antman EA, Friedman PL, et al. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 26: 413-441 y 495-523; 27: 21-56.
372. Hougen TJ, Spicer N, Smith TW. *J Clin Invest* 1981; 68: 1207-1214.
373. Phyllis JW, Wu PH. *Prog Neurobiol* 1981; 17: 141-184.
374. Entman ML, Cook JW Jr, Bressler R. *Circ Res* 1969; 24: 793-798.
375. Tuttle RS, Witt PN, Farah A. *J Pharmacol Exp Ther* 1961; 133: 281-287.
376. Tuttle RS, Witt PN, Farah A. *J Pharmacol Exp Ther* 1962; 137: 24-30.
377. Klaus W, Lee KS. *J Pharmacol Exp Ther* 1969; 166: 68-76.
378. Carslake MC, Weatherall M. *J Physiol* 1962; 163: 347-361.
379. Palmer RF, Nechay BR. *J Pharmacol Exp Ther* 1964; 146: 92-98.
380. Ellis D. *J Physiol* 1977; 273: 211-240.
381. Deitmer JW, Ellis D. *J Physiol* 1978; 284: 241-259.
382. Hamlyn JM, Cohen N, Zyren J, et al. En: *The Sodium Pump*. Eds. I Glynn, C Ellory. Company of Biologists. Cambridge. 1985: 667-673.
383. Lichtstein D, Samuelov S, Bourrit A. *Neurochem Int* 1985; 7: 709-715.
384. Godfraind T, Ghysel-Burton J. *Nature* 1977; 265: 165-166.
385. Ghysel-Burton J, Godfraind T. *Br J Pharmacol* 1979; 66: 175-184.
386. Blinks JR, Wier WG, Hess P, et al. *Prog Biophys Mol Biol* 1982; 40: 1-114.
387. Kojima I. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 129-136.
388. DeWardener HE, MacGregor GH. *Medicine* 1983; 62: 310-326.
389. Kelly RA, O'Hara DS, Mitch WE, et al. *Kidney Int* 1986; 30: 723-729.

390. Buggy J, Huot D, Pamnani M, et al. *Fed Proc* 1984; 43: 25-31.
391. Songu-Mize E, Bealer SL, Caldwell RW. *Hypertension* 1982; 4: 575-580.
392. Bealer SL, Haywood JR, Gruber KA, et al. *Am J Physiol* 1983; 244: R51-R57.
393. Hamlyn JM, Harris DW, Clark MA, et al. *Hypertension* 1989; 13: 681-689.
394. Rauch AL, Buckalew VM. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 150: 648-654.
395. Halperin JA, Riordan JF, Tosteson DC. *J Biol Chem* 1988; 263: 646-651.
396. Cloix JF, Crabos FM, Wainer IW, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 65: 658-759.
397. Gusdon JP, Buckalew VM, Hennessy JF. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 83-85.
398. Hurwitz N, Wade OL. *Br Med J* 1969; 1: 531-536.
399. MacLean L. *Med Phys J.* 1799; 2: 113-127.
400. Guiffra LJ, Tseng HL. *NY State J Med* 1952; 52: 581-583.
401. Gostsman MS, Schire V. *S Afr Med J* 1966; 40: 590-592.
402. Rodensky PL, Wasserman F. *Arch Intern Med* 1961; 108: 171-188.
403. Herrmann GR. *Geriatrics* 1966; 21: 109-122.
404. Shapiro S, Slone D, Lewis GP, et al. *J Chronic Dis* 1969; 22: 361-371.
405. Beller GA, Smith TW, Abelman WH, et al. *N Engl J Med* 1971; 284: 989-997.
406. Schott A. *Postgrad Med J* 1974; 40: 628-643.
407. Tawakkol AA, Nutter DO, Massumi RA. *Med Ann Dist Columbia* 1967; 36: 402-409.
408. Farah A, Maresh G. *J Pharmacol Exp Ther* 1948; 92: 32-42.
409. Cohen BM. *N Engl J Med* 1952; 246: 225-230, 254-259.
410. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, et al. *Am Heart J* 1990; 120: 1189-1194.

411. Fisch C, Knoebel SB. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 91A-98A.
412. Borison HL, Wang SC. *Pharmacol Rev* 1953; 5: 193-230.
413. Mudge GH Jr, Lloyd BL, Greenblatt DJ, et al. *Circ Res* 1978; 43: 847-854.
414. Batterman RC, Gutner LB. *Am Heart J* 1948; 36: 582-586.
415. Lely AH, van Enter CHJ. *Br Med J* 1970; 3: 737-740.
416. Lely AH, van Enter CHJ. *Am Heart J* 1972; 83: 149-152.
417. Lee TC. *JAMA* 1981; 245: 727-729.
418. LeWinn EB. *N Engl J Med* 1953; 248: 316-320.
419. Stoffer SS, Hynes KM, Jiang NS, et al. *JAMA* 1973; 225: 1643-1644.
420. Fisch C, Knoebel SB, Feigenbaum H, et al. *Prog Cardiovasc Dis* 1966; 8: 387-418.
421. Bayés de Luna A, Sobrino J, Tamargo J, et al. En: *Normas de Actualización Clínica en Cardiología*. Eds. E Asín, J Cosín, A del Río. Soc. Española de Cardiología. Madrid. 1996: 229-239.
422. Curd J, Smith TW, Jatton JC, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 8: 2401-2406.
423. Kelly R, Smith TW. *Adv Pharmacol* 1994; 25: 263-288.
424. Sonnenblick E. (Ed). *A Symposium*. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1A-53A.
425. Gruhzt CC, Farah AE. *J Pharmac Exp Ther* 1955; 114: 334-342.
426. The Captopril-Digoxin Multicenter Researchy Group. *JAMA* 1988; 259: 539-544.
427. Uretsky BF, Young JB, Shahidi E et al. on behalf of the PROVED investigative group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955-962.
428. Tauke J, Goldstein S, Gheorghide M. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 49-58.
429. Packer M. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Supl A): 119A-126A.
430. Karliner JS, Braunwald E. *Circulation* 1972; 45: 891-902.
431. Moss AJ, Davis HT, Conrad DL, et al. *Circulation* 1981; 64: 1150-1156.

432. Fleg JL, Gottlieb SH, Lakatta EG. *Am J Med* 1982; 73: 244-250.
433. Yusuf S, Wittes J, Bailey K, et al. *Circulation* 1986; 73: 14-18.
434. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. *Am J Cardiol* 1985; 55: 623-630.
435. Ryan TJ, Bailey KR, McCabe CH, et al. *Circulation* 1983; 67: 735.
436. Madsen EB, Gilpin E, Henning H, et al. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 681-689.
437. Byington R, Goldstein S, and the BHAT Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 976-982.
438. Muller JE, Turi ZG, Stone PH, et al. and the MILLIS study group. *N Engl J Med* 1986; 314: 265-271.
439. Packer M. *N Engl J Med* 1997; 336: 575-576.
440. Christian HA. *JAMA* 1933; 100: 789-792.
441. Wheat MW, Burford TH. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 162-168.
442. Selzer A, Jultgren HN, Ebnother CL, et al. *Br Heart J* 1959; 21: 335-342.
443. Deutsch S, Dalen J. *Anesthesiol.* 1969; 30: 648-656.
444. *American Druggist*. Febrero, 1995: 21-22.

**CONTESTACIÓN AL DISCURSO DE INGRESO  
EN LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA**

**del Excmo. Sr. D. JUAN TAMARGO MENÉNDEZ**

**POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO**

**EXCMO. SR. D. PERFECTO GARCÍA DE JALÓN Y HUETO**

## DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Excmo. Sr. Director

Excmos. Sras. y Srs. Académicos

Sras. y Sres.

Debo agradecer a esta Docta e Ilustre Corporación el haberme otorgado la posibilidad de efectuar la Presentación y Laudatio y dar la Bienvenida en el día de su Ingreso en esta Real Academia Nacional de Farmacia al Dr. Juan Tamargo Menéndez. La gran satisfacción e inmensa alegría que siento al presentar como Nuevo Académico de esta Real Corporación al Prof. Juan Tamargo, se fundamenta en razones muy obvias, que Uds. deducirán de lo que a continuación intento relatar.

Nuestro Recipiendario nace en Posada de Llanera (Asturias), el 1 de Noviembre de 1946. En su pueblo cursó los estudios de primaria, trasladándose a continuación a Oviedo donde cursó los estudios de bachillerato y, posteriormente, a la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Allí se licenció en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid en 1970 con la calificación de Sobresaliente, tras la defensa de su Tesina que llevaba por título «Bases Electrofisiológicas de la Farmacología Cardíaca». Ello le permite acceder al examen y obtener el Premio Extraordinario de la Licenciatura en Medicina de la Universidad Vallisoletana. En 1971 presenta en esta misma Universidad su Tesis Doctoral, titulada: «Estudio comparativo de la acción de los bloqueantes  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos frente a las disrritmias experimentales en el ventrículo derecho de rata», la cual fue calificada de «Sobresaliente cum Laude».

Dentro de la misma Universidad de Valladolid, en 1968, mediante oposición fue nombrado Alumno Interno y Colaborador de Clases Prácticas de la Cátedra de Farmacología. En el curso 1970-1971 fue nombrado Profesor Ayudante de Clases Prácticas de la Cátedra de Farmacología y en el curso 1971-1972 Profesor Adjunto Interino de Farmacología de la Facultad de Medicina de Valladolid.

Excmos. Sres. Académicos, Uds. se preguntarán el porqué de esta meteórica carrera del Dr. Tamargo en alcanzar pedestales docentes y de investigación, con tan inusitada velocidad. La razón fue muy sencilla, gracias al tesón, trabajo, tenacidad y perseverancia que siempre tuvo en su haber el Dr. Tamargo.

### **Cómo conocí a Juan Tamargo**

De muestra basta un botón. En el inicio del curso 1967-1968, hace exactamente 30 años, se nos presentó en el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Medicina de Valladolid un alumno que deseaba trabajar en el mismo, lo cual, en aquella época no tenía nada de extraño, puesto que un gran número de alumnos utilizaban con cierta frecuencia esta estrategia para en el mes de Mayo lograr más fácilmente el aprobado en la asignatura. Pero nuestra sorpresa fue mayúscula al notificarnos Juan Tamargo que, en el curso precedente, le habíamos otorgado Matrícula de Honor en Farmacología y que realmente deseaba integrarse en las labores de investigación de nuestro Departamento. Ni que decir tiene que, a partir de aquel instante, Juan Tamargo pasó a trabajar en nuestro Laboratorio de Farmacología de Valladolid. Pero el hecho no acabó ahí, sino que pude constatar que durante 3 cursos académicos consecutivos, aquéllos que se correspondían con las enseñanzas clínicas, asistió a todas las clases lectivas de Farmacología, que eran impartidas a las 8 de la mañana y tras las cuales pasaba al contiguo Hospital Clínico, para así completar su formación médica.

Fruto de aquel trabajo, siendo aún estudiante de Medicina, fue la obtención del Premio Abelló de esta Real Academia por su trabajo: «Acción antihipertensiva de nuevos bloqueantes de la neurona adrenérgica», publicado en el volumen 35 de los Anales de la Real Academia de Farmacia en 1969.

### **Su traslado a la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense**

Este tuvo lugar el 1 de octubre de 1972, diez meses después de la toma de posesión por mi parte como Catedrático-Director del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. En el curso 1972-1973, justamente un año en el que la Universidad Complutense disponía de muy pocos medios económicos para investigación, pero, sin embargo, tenía a su favor una gran facilidad para realizar nombramientos de Profesores Interinos, hasta

tal punto, que como Director del Departamento de Farmacología, cursé la propuesta de dos nombramientos para el Dr. Juan Tamargo, uno de Profesor Adjunto Interino y otro de Profesor Agregado Contratado. Sorprendentemente la Universidad Complutense le otorgó los dos nombramientos y, naturalmente, Juan Tamargo optó por el de mayor categoría, el de Prof. Agregado Contratado en régimen de Dedicación Exclusiva, exactamente dos cursos después de terminar su Licenciatura en Medicina. Creo sinceramente que nadie ha podido cosechar tantos títulos académicos en un espacio tan corto de tiempo.

En 1975 ganó por oposición la plaza de Profesor Agregado numerario y en 1983, fue nombrado Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Desde 1985 es Director del Instituto de Farmacología y Toxicología de la Universidad Complutense y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y, por último, para completar sus nombramientos en su actividad docente, en 1994, fue nominado Profesor Honorario de la Universidad Nacional de Córdoba de la República Argentina.

Juan Tamargo ha desarrollado su actividad científica dentro del campo de la Farmacología Cardiovascular. Su formación postdoctoral la realizó en diversos centros de reconocido prestigio internacional, tales como el Masonic Medical Research Laboratory de la Universidad de Siracusa del Estado de Nueva York (USA), bajo la dirección del Prof. Gordon K. Moe, el Centro de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional de Méjico, bajo la dirección del Prof. Carlos Méndez, el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Homburg/Saar (Alemania), bajo la dirección del Prof. Wolfgang Trautwein y el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina del Downstate Medical Centre de Nueva York (USA), bajo la dirección del Prof. Mario Vassalle.

Su intensa actividad investigadora queda reflejada en la dirección de 29 Tesis Doctorales y en la publicación de 264 comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales, 88 trabajos en Revistas Nacionales, 128 trabajos en Revistas Internacionales, 105 capítulos en Libros y 12 Libros y Monografías.

Ha recibido diversos Premios entre los que destacan los de Investigación de la Sociedad Española de Cardiología (1989), de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense (1990) y el Almirall (1995) de la Sociedad Española de Farmacología, el premio 50 Aniversario de la Real Academia de Farmacia (1995) y, muy recientemente, el premio Galien 1997. Es, además, Académico Correspondiente de la Real Aca-

demia de Medicina (1997), representante de España en la International Union of Pharmacology-IUPHAR (desde 1993), miembro del Comité Científico del FIS (1989-1997) y del Comité Ejecutivo de la Federation of European Pharmacological Society (1998), del Comité de Redacción de 9 revistas nacionales, del British Journal of Pharmacology y del International Advisory Board del Japanese Journal of Pharmacology. También ha sido Presidente de la Sociedad Española de Farmacología (1995-1997). En la actualidad es revisor «ad hoc» de artículos del British Journal of Pharmacology, European Journal of Pharmacology, Journal of Cardiovascular Pharmacology, Pharmacology & Toxicology, General Pharmacology, Cardiovascular Research, Japanese Journal of Pharmacology, Revista Española de Cardiología, Revista Latina de Cardiología y Revista Clínica Española.

## Su Discurso

El Dr. Juan Tamargo inicia su Discurso de Ingreso en esta Real Academia de Farmacia exponiendo los motivos que le han llevado a la elección del Tema de su ingreso. Como él ha indicado, eligió la digital, producto de origen natural, como tema de sus reflexiones, primero por representar uno de los primeros remedios de la Cardiología moderna, que ha superado los 200 años de utilización terapéutica y, en segundo lugar, porque uno de los principios activos de la *Digitalis lanata*, la digoxina, sigue siendo un fármaco ampliamente prescrito en clínica. Finalmente, porque a pesar de las miles y miles de publicaciones de que la digital ha sido objeto, aún desconocemos muchas cosas sobre su mecanismo de acción y su posible papel en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

En su escrito, que incluye un total de 444 referencias bibliográficas, realiza una historia muy completa y exhaustiva de la digital y de sus heterósidos activos, sin olvidar aquéllos que se encuentran en otras plantas muy diversas (escila, adelfa, convalaria, estrofanfo, etc.). Se remonta a la Medicina Antigua recogiendo numerosas anotaciones de extraordinario interés que se encuentran en la Medicina Sumeria, en el Papiro de Ebers o en *De Universa Medicina* de Dioscórides entre otros. En el Renacimiento, recoge los datos aportados por Hieronymus Bock y Leonardo Fuchs. Este último, en su *De Historia Stirpium Commentarii* utiliza por primera vez el término «digitalis» para designar la forma acampanada de las corolas, semejantes a los dedos de un guante, de la dedalera.

Durante los siglos XVI y XVII, la digital fue considerada la hierba de la gracia o curalotodo, utilizándose sus hojas de forma más o menos

irracional en múltiples procesos, hasta que aparece la figura de William Withering, el verdadero descubridor de la digital. En su obra «*An account of the foxglove and some of its medical uses with remarks on dropsy and other diseases*» publicada en 1785, describe por primera vez de forma científica el uso correcto y los efectos de las distintas formulaciones galénicas de las hojas de digital, así como los importantes riesgos que su uso indebido conllevan para el paciente. La lectura de este libro confirma la calidad médica y científica de Withering y le coloca como uno de los padres de la Farmacología Clínica y de la Toxicología modernas.

## **Siglo XIX: origen y características químicas de la digital**

Tras conocerse las numerosas propiedades terapéuticas de las diversas variedades de *Digitalis*, se inició la búsqueda y aislamiento de los principios activos. En un intento de estimular esta búsqueda de los principios activos de la digital, la Société de Pharmacie de París convocó en 1835 un premio de 1000 francos. Esta cantidad y la correspondiente medalla de oro fue concedida un año después al médico Agustín E. Homolle, quien había aislado un principio activo de esta planta, la digitalina amorfa, que era 100 veces más activo que el polvo de las hojas. El perdedor, Adolphe Nativelle, se tomó la revancha en 1864 al aislar la digitalina cristalizada, que presentaba una actividad 10 veces mayor que la aislada por Homolle, lo que le valió en 1872 el Premio Orfila de la Academia de Medicina de Francia. Por aquellas fechas (1874-75), Schmiedeberg aisló de las semillas y hojas de *D. purpurea* y *D. germanicum* diversos principios activos, a los que denominó digitonina, digitaleína, digitoxina y digitalina.

En 1855, Vulpian observó que los extractos de digital producían la parada de los corazones de rana en sístole, hecho confirmado unos años después por Claudio Bernard, quien afirmó que el ventrículo de rana quedaba tras los efectos de la digital, en un estado tetánico permanente. Este hallazgo, como bien recoge Tamargo en su Discurso, llevó durante varias décadas a definir a los heterósidos digitálicos como aquellos medicamentos capaces de producir la parada en sístole del corazón. Sin embargo, al estudiar los efectos de la digital en corazones de mamíferos (conejos, gatos y perros), pudo comprobarse que los digitálicos producían la parada cardíaca en diástole, quedando el corazón en estado de tan gran dilatación que el saco pericárdico se expande al máximo y es poco menos que imposible el poderlo pinzar (García de Jalón y Lastra, 1968). Este error, como ya indicaban en 1977 Tamargo y García de Jalón, debería servir como ejemplo de que nunca se debe dar la definición de un fármaco por sus propiedades adversas, sino por las terapéuticas.

## **Siglo XX: La Digoxina alcanza su identidad**

Entre 1916 y 1935 tuvo lugar el aislamiento de los principios activos de las *D. Purpurea* y *D. Lanata*. Digitoxina, digitalina y gitoxina, fueron identificados como heterósidos de la *D. Purpurea*, pero Stoll en 1936, fijó su atención en la *D. Lanata*, la cual proporcionó un glucósido completamente nuevo, la digoxina, que es el único digitálico utilizado en la actualidad.

En las hojas de *D. Lanata*, como es bien conocido, se encuentran en forma de heterósidos primarios, digilánidos o lanatósidos, de los cuales han sido descritos hasta cinco: A, B, C, D y E. Los lanatósidos primarios, al perder un radical acetilo se transforman en desacetil-lanatósidos y con la pérdida de una glucosa, se convierten en heterósidos secundarios, que reciben los nombres respectivos de: digitoxina, gitoxina, digoxina, digitalina y gitalotoxina; todos estos heterósidos, por hidrólisis ácida pierden 3 digitoxosas y se convierten en las correspondientes geninas. Las geninas son las responsables de la actividad farmacológica, mientras que la fracción glucídica, contribuye a modificar la liposolubilidad, la potencia y las características farmacocinéticas de los heterósidos.

### **Efecto inotrópico positivo**

A continuación, analiza las acciones cardíacas de la digital y, más en particular, de la digoxina, no sólo en preparaciones cardíacas aisladas (músculos auriculares y ventriculares, corazones aislados e «*in situ*» de diversas especies animales y músculos papilares procedentes de pacientes con insuficiencia cardíaca), sino también en el animal entero y en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca o con taquiarritmias supraventriculares. También revisa sus acciones electrofisiológicas, vasculares y diuréticas, así como sus efectos sobre las demandas miocárdicas de  $O_2$ .

Llama la atención Juan Tamargo sobre el hecho de que durante los primeros 40 años de este siglo diversos investigadores apuntaron la posibilidad de que los digitálicos aumentaran la contractilidad cardíaca; sin embargo, estos hallazgos tuvieron una mínima, si es que alguna, repercusión clínica. Fue necesario esperar a los años 50 para demostrar de forma concluyente que los digitálicos aumentaban la contractilidad tanto en el corazón normal como en el insuficiente, aunque su efecto es mucho más marcado en este último y tanto en el paciente en ritmo sinusal como con fibrilación auricular.

## Los años 50: La Gloriosa Escuela Española en Méjico

Es otro de los puntos de interés del Discurso de Juan Tamargo. En él, merecen un recuerdo muy especial nuestros predecesores de la Farmacología en España. Nuestro abuelo-maestro, D. Teófilo Hernando Ortega, que fue discípulo de Schmiedeberg, es quien implantó la Farmacología Experimental en nuestra Patria. Catedrático de Farmacología Terapéutica en la Universidad Central de Madrid, Patriarca de la Medicina Española, Maestro de Maestros, tuvo como discípulos directos a Benigno Lorenzo Velázquez, Tomás Alday, Pérez Cirera, Gabriel Sánchez de la Cuesta y Rafael Méndez, a todos los cuales les inculcó la pasión por el estudio experimental de los glucósidos digitálicos.

Sin duda alguna, el discípulo de mayor prestigio de D. Teófilo fue Rafael Méndez, Catedrático de la Universidad de Sevilla en 1934 y Director del Instituto del Control de Medicamentos, sito en aquel entonces en la calle Príncipe de Vergara. Pensionado en Edimburgo con Clark y en Alemania con Otto Kraye, se exilió posteriormente en Estados Unidos en 1938, donde trabajó como Profesor Ayudante en la Universidad de Harvard (Boston). Más tarde pasó como Profesor de Farmacología a la Universidad Católica de Illinois (Chicago), en donde pasó largos años, hasta el fallecimiento de su primera esposa, Angelita Herrera Recalde, que fue compañera mía, durante los 3 primeros cursos de Medicina en Zaragoza. Fue en esta fecha cuando se instaló en el Instituto de Cardiología de Méjico.

Conocí a Rafael Méndez durante el Primer Congreso Internacional de Farmacología celebrado en Estocolmo (Suecia) en 1961 y desde aquel instante entablamos una entrañable amistad. Fruto de la misma fue que me propusiera como Becario para una estancia en el Instituto de Cardiología del Masonic Medical Research de la Universidad de Syracuse, sito en Utica (Nueva York), durante 1962-1964. En este Centro, trabajé con el Dr. Carlos Méndez, discípulo predilecto de D. Rafael, con el cual mantenemos una amistad rayana en lo familiar; Carlos Méndez nacido en Madrid es hijo de Méndez Aspe, que fue Ministro de Hacienda con el Gobierno del Dr. Negrín. Este fue el punto de arranque de nuestros estudios en Farmacología Cardíaca y que 14 años después habrían de ser continuados por Juan Tamargo en sus primeras salidas a Utica-Nueva York y al Instituto de Cardiología de Méjico.

Rafael y Carlos Méndez fueron los más dignos representantes de esa «gloriosa escuela española de Méjico». Ellos describieron que los digitálicos producían acciones cardíacas directas e indirectas sobre el

miocardio y que estas últimas, estaban mediadas a través de la modulación de los tonos vagal y simpático a nivel cardíaco. Ellos realizaron los estudios pioneros sobre los efectos de los digitálicos sobre los períodos refractarios y la velocidad de conducción de la aurícula, del ventrículo, del nodo aurículo-ventricular y del haz de His. La demostración del efecto depresor de la digoxina sobre el nodo aurículo-ventricular permitió conocer el mecanismo por el que ésta ha sido durante años el fármaco de elección en el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares. Años después estos estudios fueron continuados por Juan Tamargo y sus colaboradores.

En cuanto a la valoración biológica de los digitálicos, Tamargo en su Discurso hace un vivo recuerdo de los trabajos publicados a este respecto por Sánchez de la Cuesta (1935) y Alday (1942), quienes tuvieron el mérito de proponer la vía digestiva y el cociente flebo-gástrico, como un indicador de la eficacia de estos fármacos. También recuerda las importantes aportaciones de tres Académicos de esta Real Academia, César González, Manuel Gómez Serranillos y Federico Sellés, en el tema que nos ocupa. Hace también referencia a los métodos de identificación de la digoxina descritos en la Farmacopea Europea y en la Real Farmacopea Española de 1997. No obstante, al referirse a los niveles plasmáticos de digoxina, Juan Tamargo recalca la ausencia de una relación lineal entre la digoxinemia y la magnitud del efecto inotrópico positivo y que la digoxinemia alcanza su verdadero significado sólo cuando se interpreta conjuntamente con la clínica del paciente.

### **Los años 90: cambia nuestro concepto fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca. La activación neuro-humoral**

Es otro de los puntos interesantes del Discurso de Tamargo. El Receptor describe cómo cuando falla la función ventricular, el organismo pone en marcha diversos mecanismos de compensación : dilatación cardíaca, hipertrofia ventricular y activación neuro-humoral. Estos mecanismos, aunque a corto plazo son beneficiosos, a largo plazo son claramente perjudiciales, porque aceleran la progresión natural de la insuficiencia cardíaca y disminuyen la supervivencia del paciente.

Esto ha llevado a enfocar la terapéutica de la insuficiencia cardíaca, utilizando fármacos que controlen la activación neuro-humoral, tales como los inhibidores del enzima de conversión (IECA) y los bloqueantes de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, de la aldosterona o de la angiotensina II, los cuales frenan la progresión de la enfermedad y mejoran el pronóstico.

La Digoxina, sin embargo, es el único fármaco inotrópico positivo que inhibe la activación neuro-humoral de la insuficiencia cardíaca, tanto por inhibir el tono simpático, a nivel periférico y central, como por sus efectos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## **Mecanismo de acción**

Tras el descubrimiento en 1957 por Skou de la enzima ATPasa Na-K-dependiente, responsable del transporte de salida de Na y de entrada de K a través de las membranas celulares, pronto se comprobó que esta enzima podía ser inhibida por los heterósidos digitálicos. El bloqueo de esta enzima conduce a un incremento progresivo de la concentración intracelular de Na  $[Na]_i$  y a una reducción de la concentración intracelular de K  $[K]_i$ ; el aumento de la  $[Na]_i$  activa el intercambiador Na-Ca, cuyo resultado es un aumento de la  $[Ca]_i$  a nivel de las proteínas contráctiles durante la sístole, lo que llevaría a un incremento del número de interacciones actina-miosina y con ello el aumento de la contractilidad cardíaca. Esto abre también el interrogante de la posibilidad de que los digitálicos pudieran desarrollar algún efecto directo sobre las proteínas contráctiles en su aspecto conformacional molecular llamado «protein-folding», sin olvidar que este fenómeno del plegamiento proteico afecta a todas las proteínas orgánicas, sean o no de porte enzimático.

En su Discurso, Juan Tamargo hace también una amplia revisión de todos los posibles mecanismos que podrían participar en la acción inotrópica positiva de la digoxina, recordando sus efectos sobre el flujo de entrada de Ca a través de los canales de la membrana cardíaca y sobre la liberación de Ca desde el retículo sarcoplásmico.

Establece también algunos comentarios sobre la posible existencia de «digitálicos endógenos», lo cual no tiene nada de extraño, puesto que todas las funciones orgánicas son la consecuencia de un equilibrio endógeno orgánico, como sucede en nocicepción y antinocicepción, factores álgicos y antiálgicos, factores hipertensivos e hipotensores, factores endógenos que aumentan o inhiben los fenómenos de la quimiotaxis, factores endógenos que aumentan o disminuyen el proceso de apoptosis, factores endógenos que aumentan o disminuyen el CDC o los radicales libres, etc. Por ello, no debe sorprender la existencia de factores inotrópicos positivos y negativos endógenos, que vendrían a ser los equivalentes de los digitálicos endógenos, que a su vez, podrían participar en la regulación de la presión arterial, la homeostasis del Na y en la inhibición de la ATPasa Na-K-dependiente.

El lugar de producción de este inhibidor endógeno de la referida enzima parece ser que tiene lugar dentro del S.N.C. La destrucción, en ratas, de las neuronas de las zonas hipotalámicas preóptica y periventricular (AV3V) previene la hipertensión arterial, a la vez que aumenta los niveles plasmáticos del inhibidor, afectando, además, al balance salino, por interrumpir mecanismos dependientes de angiotensina II, de vasopresina y de factores natriuréticos.

## **Intoxicación digitálica y pautas de digitalización**

Juan Tamargo hace un detenido estudio de las reacciones adversas cardíacas y extracardíacas, así como de aquellos factores que pueden aumentar el riesgo de intoxicación digitálica, señalando que la hipopotasemia producida por el empleo de diuréticos del asa y tiazidas, sigue siendo la principal causa que facilita su aparición. En cuanto a la digitalización i.v. afirma que ha sido abandonada, incluso en casos de emergencia, puesto que no tiene justificación su uso en estos casos, al disponer hoy de fármacos más eficaces por vía i.v. para controlar los síntomas de la insuficiencia cardíaca (p.ej. los inhibidores del enzima de conversión) o como en las taquiarritmias ventriculares (adenosina o verapamilo). Precisamente, estudios recientes de Parrat y cols (1994-1996) han demostrado que la adenosina es uno de los factores más importantes en la protección miocárdica por el preconditionamiento isquémico. En cuanto a los casos graves de intoxicación digitálica, en el Discurso, se menciona el tratamiento con anticuerpos específicos antidigoxina de oveja, que forman un complejo con la digoxina fijada en el miocardio, que es rápidamente eliminada del organismo.

## **¿Cuál es la utilidad clínica de la digoxina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca?**

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca va dirigido a : a) disminuir los síntomas y aumentar la capacidad funcional del paciente; b) corregir las alteraciones hemodinámicas; c) inhibir los mecanismos compensadores neurohumorales (aumento del tono simpático, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona); d) reducir la morbilidad y e) prevenir el deterioro de la función cardíaca y aumentar la supervivencia del paciente. En los últimos años, Tamargo y López-Sendón, otro de mis antiguos alumnos en la Universidad de Valladolid, han revisado el porqué de las mejorías del tratamiento con digoxina de la insuficiencia cardíaca, así como el posible beneficio y/o perjuicio que su utilización conlleva en pacientes con infarto de miocardio previo.

La parte final del Discurso hace una crítica del estudio DIG (Digoxin Investigation Group), auspiciado por el National Institute of Health de Estados Unidos que ha sido publicado en 1997. Este estudio, que incluía un total de 7.788 pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal, confirma que la digoxina es un fármaco seguro y eficaz, que sus acciones persistieron a lo largo de los cuatro años que duró y que es el primer inotrópico positivo que no aumenta la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. Pero, aunque reconoce que la digoxina sigue siendo el fármaco de elección en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación auricular, Juan Tamargo puntualiza en su Discurso que las expectativas a largo plazo no son muy halagüeñas para la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca, siendo de esperar que en un futuro próximo sea paulatinamente reemplazada por otros fármacos, como los inhibidores del enzima de conversión o los  $\beta$ -bloqueantes, que no sólo controlan los síntomas, sino que prolongan la supervivencia del paciente.

Finalmente, Juan Tamargo, al enfocar el interrogante del mecanismo responsable de la utilidad de la digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca, plantea la posibilidad de que sus efectos beneficiosos en este proceso, pudieran explicarse no sólo por su acción inotrópica positiva, sino quizá a través de su capacidad de normalizar la activación neurohumoral (tono simpático y sistema renina-angiotensina-aldosterona). Por ello, se plantea la pregunta ¿hasta qué punto podríamos considerar en la actualidad a la digoxina como un fármaco inotrópico positivo y no como un modulador neurohumoral?

A lo largo de esta disertación hemos expuesto el soberbio Curriculum Científico del Dr. Juan Tamargo, que adicionado a su sólida preparación, sus dotes de investigación, su constancia, su trabajo infatigable y su doc-ta elocuencia, consideramos que son tan suficientes y tan difíciles de igualar, que le hacen ser un Candidato Ideal para su puesto de Académico.

Como final, deseo manifestar que Recipiendario y Presentador tienen de común este recuerdo histórico. Uno de Asturias y su Principado, en donde dio comienzo la Reconquista, otro de Navarra y su Principado de Viana, donde siete siglos después, con la fusión del Reino de Navarra a la Corona de Castilla, se dio fin a la Reconquista y se inició la Unidad de España. Este vínculo histórico que nos une a todos los españoles me sirve de alegría y satisfacción para dar la Bienvenida a Juan Tamargo Menéndez por su ingreso en esta Real Academia de Farmacia, como Académico de Número, la cual deseo sellar con un afectuoso y cordial abrazo.

Madrid, 20 de noviembre de 1997.