



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

D I G I T A L

Dr. Andrés Valdivieso D.

Los glicósidos cardíacos, han sido utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca por muchos años, pero sólo recientemente se ha progresado en el conocimiento de sus mecanismos de acción. Su origen vegetal, su estructura química y sus distintos tipos han sido objeto de extenso estudio y no se analizarán en esta revisión. Puede para ello verse la bibliografía (1).

El propósito, es revisar cinco aspectos de estas drogas :

1. Sus efectos hemodinámicos cardíacos y extra cardíacos.
2. Su mecanismo íntimo de acción y sus efectos electro-fisiológicos.
3. Su fármacodinamia
4. La intoxicación digitálica
5. El estado actual de su empleo en terapéutica.

I PARTE

EFECTOS HEMODINAMICOS CARDIACOS Y EXTRACARDIACOS1.- Algunas consideraciones fisiológicas (2)

El músculo cardíaco difiere del esquelético en varias importantes características histológicas y fisiológicas. Así por ejemplo, sus líneas Z y el pattern de sus estriaciones no son similares, el período refractario absoluto de su potencial de acción es más prolongado e impide que se llegue al tétano por fusión de contracciones, etc. Sin embargo, comparte con él, algunas propiedades generales que vale la pena revisar para comprender mejor la acción de la digital.

Si se fija en uno de sus extremos un grupo de fibras de músculo papilar de gato, se amarra al otro un peso de magnitud constante y se estimula eléctricamente al músculo, éste rápidamente desarrollará una fuerza que, si supera la carga que debe levantar, llevará al músculo a acortarse desde la posición de reposo. En ese instante, su contracción será isotónica y el trabajo realizado, igual al producto de la fuerza ejercida por la distancia acortada. Cuando la fuerza muscular resulte inferior al peso de la carga, el músculo no se elevará más; al cesar el acortamiento y no cambiar más su largo, su contracción será ahora isométrica y la fuerza ejercida en ese instante será igual a la carga que soporta. Si bien ahora no hay trabajo físico "externo", sí lo hay "internamente," pues las fibras se mantienen acortadas y se genera calor.

a) Relaciones largo-tensión-velocidad

En los párrafos siguientes, emplearemos el término "tensión muscular" como sinónimo de fuerza (o carga), físicamente igual a masa por aceleración de gravedad. No nos referiremos, al describir fenómenos en fibras musculares aisladas, al concepto hemodinámico de tensión circunferencial, propio de la ley de Laplace.

En fibras aisladas:

Si estiramos progresivamente una fibra muscular cardíaca, la tensión que desarrollará cuando se le estimule para contraerse, aumentará dentro de ciertos límites. La figura N° 1, nos muestra este fenómeno en reposo y durante una contracción isométrica producida a distintos largos de la fibra. Este fenómeno, que puede reproducirse en el ventrículo aislado, constituye la base de la ley de Frank - Starling que afirma:

"La energía de la contracción es función del largo inicial de la fibra previo a contraerse; a medida que este largo aumenta, la energía de la contracción también lo hace hasta cierta longitud óptima; con mayor estiramiento, la energía de la contracción se reduce; estas relaciones se aplican al músculo cardíaco de mamífero, aislado de estímulos neurológicos y hormonales".

Por otra parte, si suspendemos verticalmente un músculo papilar a diferentes longitudes iniciales de reposo, y lo estimulamos para levantar un peso isotónicamente, de acuerdo a la ley de Hill, también válida en el músculo esquelético, su velocidad de acortamiento será inversamente proporcional al peso que levanta. Vemos en la figura N° 2, que si el peso es suficientemente grande, el músculo "no se acorta", (si bien realmente hay pequeños cambios de longitud

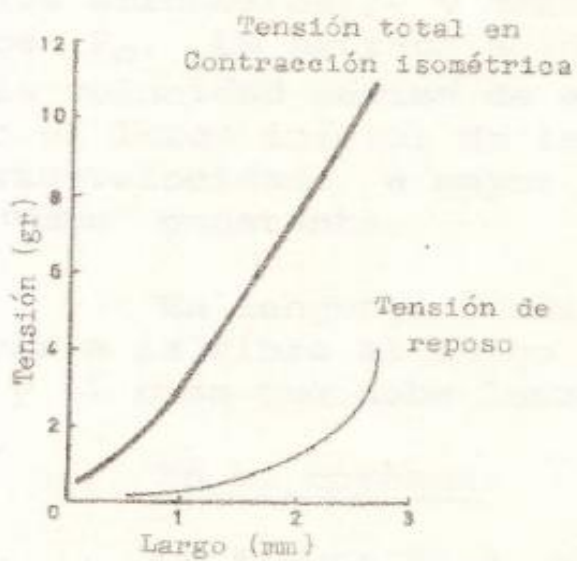


Fig. 1 (ref. 2).

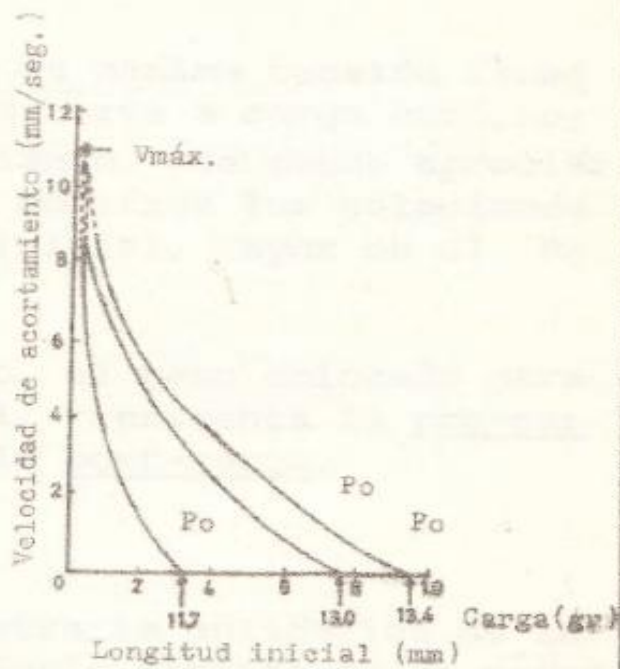


Fig. 2 (ref. 2).

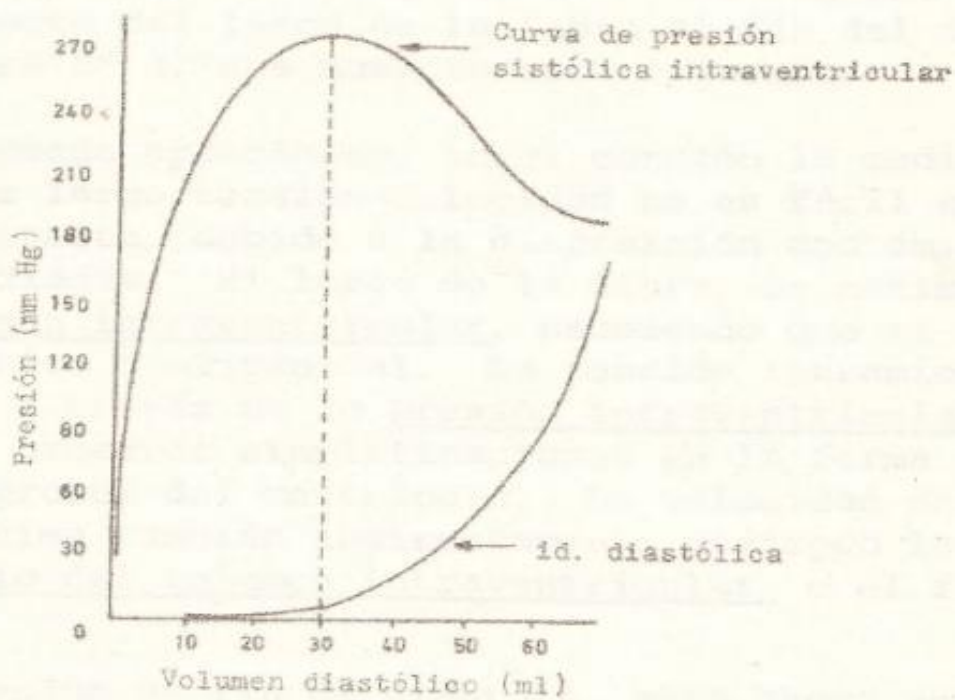


Fig. 3 (ref. 2).

de los sarcómeros), y desarrolla su máxima tensión isométrica P_0 . La extrapolación de la curva a carga cero, nos da la velocidad máxima de acortamiento. Se puede apreciar cómo el largo inicial de la fibra modifica las relaciones fuerza-velocidad: a mayor largo inicial, mayor es el P_0 , con $V_{máx}$ constante.

En lenguaje cardiológico, el peso colocado para llevar a la fibra al largo inicial, representa la pre-carga y el peso que debe levantar, la post-carga.

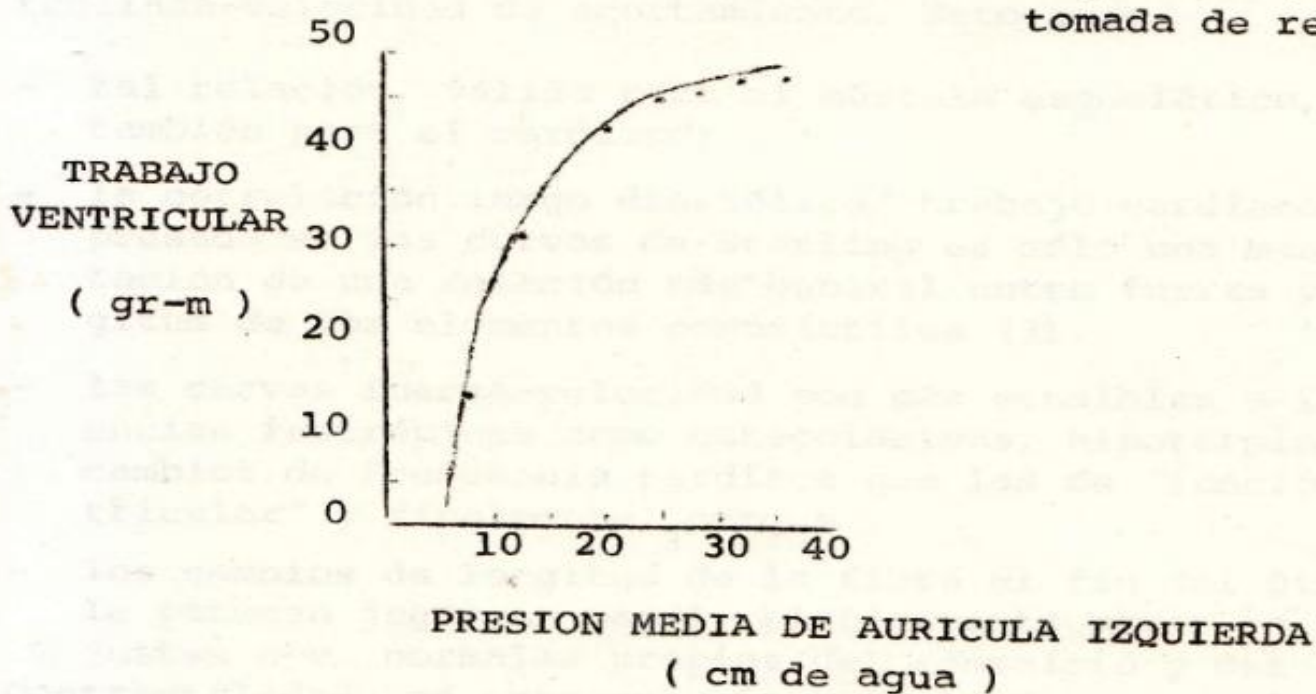
En el corazón:

La figura N° 3, nos muestra la aplicación de la ley de Frank-Starling en el ventrículo aislado de un perro; de esta curva, junto a confirmar su validez in vivo, Sar-noff y col. (4), han introducido las "curvas de función ventricular" que relacionan el trabajo ventricular con la presión de llene ventricular, considerando a esta última como un índice indirecto del largo de la fibra al fin del diástole. La figura N° 4, nos muestra esta relación.

Como puede apreciarse, en el corazón la medición de las variables largo-tensión-velocidad no es fácil ni precisa y sólo indirecta, debido a la disposición anatómica de las cámaras cardíacas. El largo de la fibra, se estima a partir del volumen intraventricular, asumiendo que el ventrículo es esférico o elipsoidal. La tensión intramiocárdica, es medida a través de la presión intraventricular, si bien ello exige groseras simplificaciones en la forma y en los cambios de grosor del ventrículo. La velocidad de contracción, se estima también indirectamente midiendo la velocidad de cambio del volumen intraventricular o el flujo hacia la aorta.

La presión de fin de diástole, será ahora análoga

a la precarga de la fibra aislada y durante la eyección, la presión aórtica equivaldrá a la postcarga correspondiente.



b) Contractilidad

Sabemos que la reserva cardíaca depende de la precarga y postcargas mencionadas, pero también de la contractilidad. Y ¿qué es contractilidad?

Se ha buscado una posible definición en las curvas de función ventricular o curvas de Starling; así, cada curva determinada, bajo condiciones constantes sería una expresión cuantitativa de la contractilidad en determinado

momento; sus desplazamientos hacia arriba o hacia abajo, representarían aumentos o depresiones de la misma, respectivamente. Otros la han expresado como la derivada de la presión intraventricular con respecto al tiempo, como la aceleración máxima de la sangre durante la eyección, etc. Actualmente la mejor aproximación al concepto parece estar basada en las relaciones largo de fibra-tensión desarrollada-velocidad de acortamiento. Esto pues:

- tal relación, válida para el músculo esquelético, lo es también para el cardíaco;
 - la correlación largo diastólico/ trabajo cardíaco expresada en las curvas de Starling es sólo una manifestación de una relación más general entre fuerza y longitud de los elementos contráctiles (3).
 - las curvas fuerza-velocidad son más sensibles a influencias inotrópicas como catecolaminas, hipotermia y cambios de frecuencia cardíaca que las de "función ventricular" y finalmente, porque
 - los cambios de longitud de la fibra al fin del diástole parecen jugar un papel relativamente menor en los ajustes c-v normales propios del ejercicio y del stress.
- Contractilidad, es entonces, la velocidad con que los elementos contráctiles se acortan a cualquier carga y longitud de fibra determinada. Esta definición, si bien tiene el grave inconveniente práctico de que aún no es posible medir in vivo sus variables y de que no toma en cuenta los cambios que ocurren paralelamente en el sistema elástico en serie con las fibras musculares, es probablemente la más precisa por ahora.

Los variados estímulos hormonales y neurales, al modificar las relaciones vistas, hacen variar P_0 y $V_{m\acute{a}x}$, cambiando así la contractilidad.

2.- Efectos sobre el aparato cardio-vascular normal (8)

a) Sobre el corazón

En el músculo papilar aislado, la digital desplaza la curva fuerza-velocidad hacia arriba y a la derecha figura N° 6, aumentando con ello la contractilidad. Puede apreciarse que no sólo la tensión isométrica máxima P_0 es mayor, sino también la velocidad de acortamiento para cualquier carga. Esto equivale, en un ejemplo gráfico, a cambiar, un caballo que arrastra un peso fijo a cierta velocidad, también fija, por varios unidos, cada uno de los cuales es capaz de arrastrarlo a mayor velocidad que la del animal inicialmente. Estos resultados son muy similares a los producidos por la nor-adrenalina, pero independientes de ella, pues no varían en condiciones de denervación farmacológica (reserpina) o de bloqueo beta adrenérgico. (5)

En el corazón del perro normal, la ouabaina desplaza la curva de Frank-Starling hacia arriba y a la izquierda, generándose mayor trabajo sistólico de V.I. para cada presión de llene ventricular. (ver figura N° 5)

Braunwald y col. (6), estudiando ventrículo derecho de sujetos normales no anestesiados han demostrado con ouabaina un aumento importante de la velocidad de ascenso de la presión intraventricular y de la tensión intramiocárdica durante una contracción isovolumétrica. Weisser y col. (5), estudiando sujetos normales con fonocardiografía y trazado de arteria carótida externa, han demostrado que la digital acorta el intervalo entre la onda Q del ECG y el 2° tono cardíaco y también los tiempos de pre-eyección y eyección de V.V. Los cambios en estos intervalos se correlacionaron muy bien con el aumento de la velocidad máxima

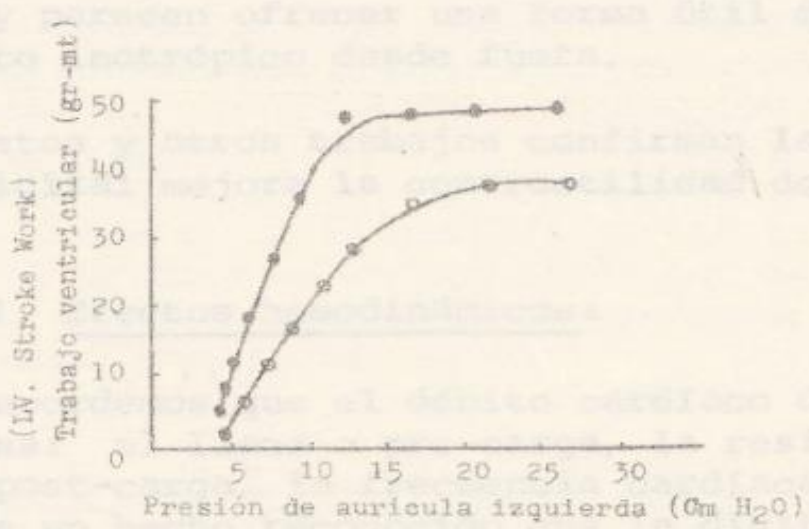


Fig. 5 (ref. 5).

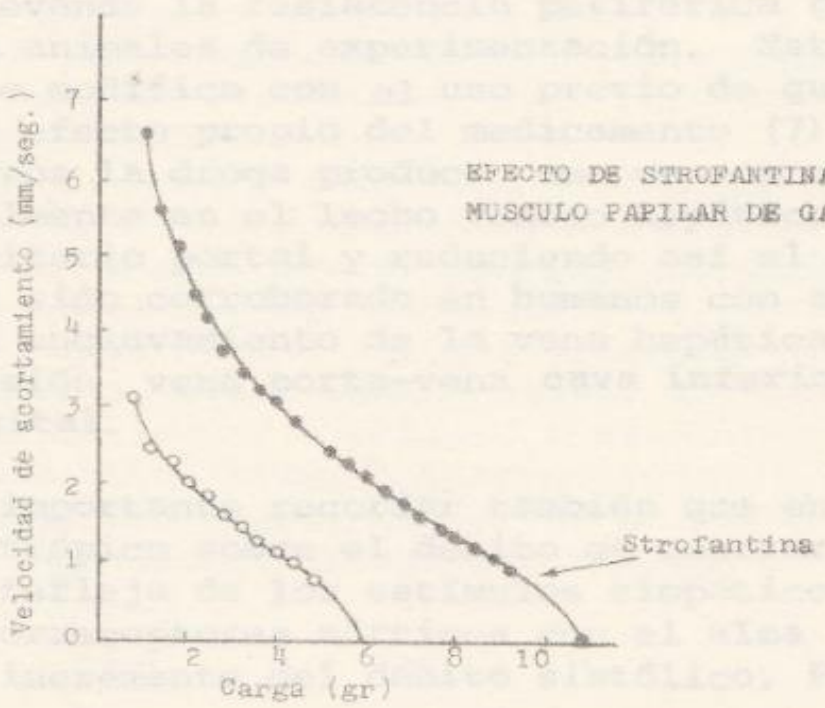


Fig. 6 (ref. 5).

de ascenso de la presión intraventricular durante la digitalización y parecen ofrecer una forma útil de cuantificar el efecto inotrópico desde fuera.

Estos y otros trabajos confirman la conclusión de que la digital mejora la contractilidad del corazón normal.

b) Efectos hemodinámicos:

Recordemos que el débito cardíaco depende de cuatro variables: el llene o pre-carga, la resistencia a la eyección o post-carga, la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Es un hecho reconocido que la digital no cambia o reduce levemente el débito cardíaco de sujetos normales. Esto ha estimulado la investigación de sus efectos sobre la circulación periférica.

Los glicósidos constriñen los lechos arteriales y venosos, elevando la resistencia periférica tanto en humanos como en animales de experimentación. Esta vasoconstricción no se modifica con el uso previo de guanetidina y parece ser un efecto propio del medicamento (7). Por otra parte, en perros la droga produce una venoconstricción marcada, especialmente en el lecho venoso hepático, congestionando el territorio portal y reduciendo así el retorno venoso. Esto ha sido corroborado en humanos con aumento de la presión de enclavamiento de la vena hepática y del gradiente de presión vena porta-vena cava inferior, después de usarse digital.

Es importante recordar también que en normales, el efecto inotrópico sobre el débito es contrarrestado por la reducción refleja de los estímulos simpáticos, al activarse los barorreceptores aórticos con el alza de presión que sigue al incremento del débito sistólico. Por el mismo

mecanismo, la acción vasoconstrictora directa de la droga suprime estos estímulos (13). Se ha planteado también la existencia de inervación ventricular parasimpática que, de ser significativa, contribuiría a anular los efectos sobre la contractilidad.

En resumen, en el corazón normal in vivo, la droga no eleva el DC pues es antagonizada por un aumento de la post-carga y una reducción de la pre-carga ventricular respectivamente. (ver figura N° 7)

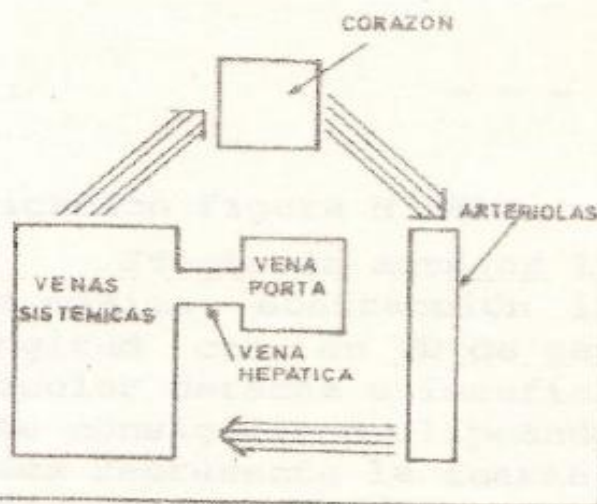
3.- Efectos sobre el corazón insuficiente

a) En el corazón mismo:

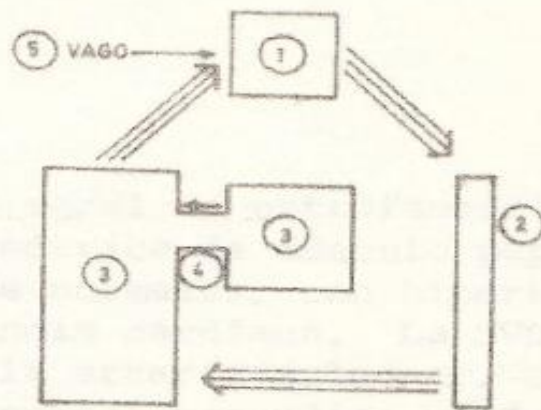
En presencia de cualquier patología que afecte la contractilidad, el miocardio recurre a sus conocidos mecanismos de compensación: el alza de la presión de fin de diástole eleva la fuerza contráctil por la ley de Starling, el aumento del tono simpático mejora parcialmente la contractilidad y sube la frecuencia y la hipertrofia, provee más unidades contráctiles. Pero todos ellos tienen su límite y sus consecuencias: edema pulmonar y periférico cuando la PFD sube demasiado, taquicardia exagerada y como resultado de los tres mecanismos, aumento del consumo de O₂. Vencidos estos recursos, la contractilidad continúa deteriorándose: la V_{máx} cae y la máxima tensión isométrica habitualmente también, salvo cuando existe una dilatación marcada, donde por la ley de Laplace ($T \text{ igual } P \cdot r$), P_o puede estar incluso alto (tensión circunferencial en este caso). A la larga, los mismos depósitos de noradrenalina se reducen y este mecanismo compensador también se deteriora (9).

SUJETO NORMAL

A. CONTROL



B. DIGITAL



ACCIONES DIRECTAS

1. Efecto inotrópico
2. Constricción arteriolar
3. Constricción venosa
4. Constricción venosa hepática
5. Estimulación vegal

ALTERACIONES HEMODINAMICAS

- A. ↓ del DC.
- B. ↑ de la presión arterial
- C. ↑ del encharcamiento venoso
- D. ↑ del encharcamiento portal
- E. ↓ de la frecuencia cardíaca
- F. ↓ del retorno venoso.

Fig. 7 (ref. 8)

Estudios en animales han demostrado, que el alza en la contractilidad por digital en el corazón insuficiente, es prácticamente igual que en corazones normales o patológicos hipertrofiados sin ICC (figura N° 8); al mismo tiempo la máxima tensión isométrica y la $V_{m\acute{a}x}$ de acortamiento final post digital, son menores en ICC, que en los controles mencionados (figura N° 9).

- - - -

(Explicación figura N° 8)

Efecto de agregar 1.0 ug/ml de estrofantidina sobre la máxima contracción isométrica de músculo papilar de longitud cte. en VD de gatos normales, con hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca. La HVD y la ICC se consiguieron clipeando la arteria pulmonar. El área achurada representa la fuerza control promedio, el área clara el incremento después del digital. Las líneas en vertical son 1 SD.

- - - -

(Explicación figura N° 9)

Relaciones fuerza-velocidad en ventrículo intacto en casos de HV sin ICC y en ICC.

- - - -

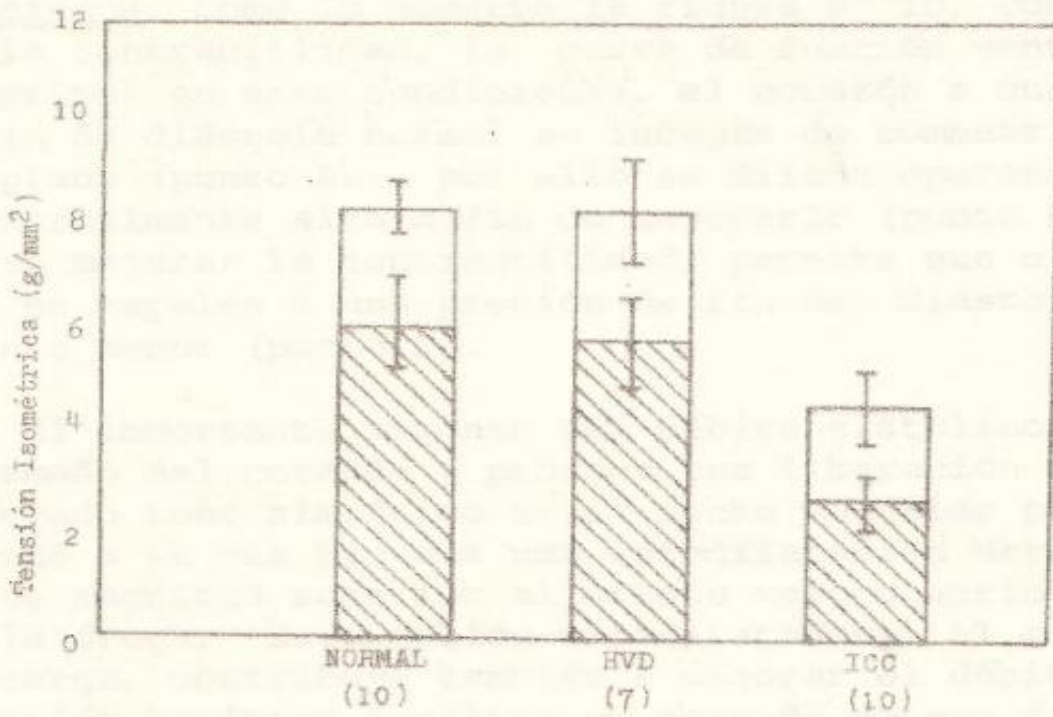
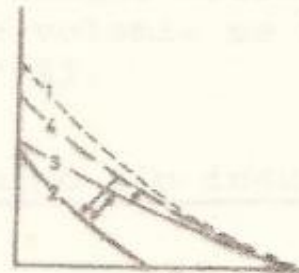
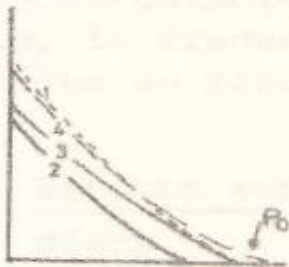


Fig. 8 (ref. 8)

A. HIPERTROFIA VENTRICULAR SIN ICC

B. I.C.C.



1. Corazón Normal
2. Contractilidad Deprimida
3. Ley de Starling
4. Digital

1. Corazón Normal
2. I C C
3. Ley de Starling
4. Digital

Fig. 9 (ref. 8)

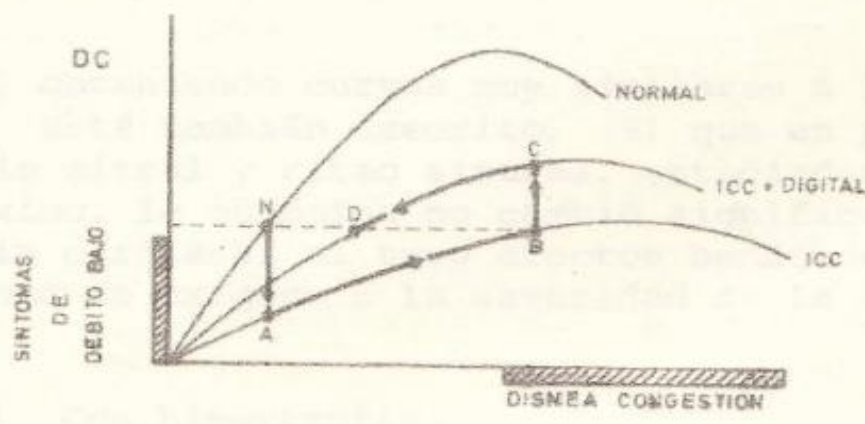
A pesar de no regresar la contractilidad a sus niveles óptimos, los efectos sobre el DC son naturalmente beneficiosos. Como lo muestra la figura N° 10, con la caída de la contractilidad, la curva de función ventricular se deprime; en esas condiciones, el corazón a una presión de fin de diástole normal es incapaz de bombear un débito apropiado (punto A); por ello se dilata operando a una PFD anormalmente alta a fin de mejorarlo (punto B); la digital, al mejorar la contractilidad, permite que el mismo débito se expulse a una presión de fin de diástole sustancialmente menor (punto D).

El importante aumento del débito sistólico, reduce el tamaño del corazón y provoca una liberación refleja del elevado tono simpático en el lecho vascular periférico, lo que a su vez provoca una vasodilatación arterial y venosa de magnitud superior al efecto vasoconstrictor directo de la droga. Esta acción vasodilatadora, al reducir la post-carga, contribuye también a mejorar el débito; la venodilatación hepática facilita el paso de sangre del territorio portal al sistémico, y el retorno venoso aumenta sin elevar la presión venosa central; como la bomba es ahora más eficiente, se mantiene la presión arterial, mejora la circulación periférica y se induce diuresis. Finalmente, la frecuencia cardíaca y la volemia se reducen. Lo descrito se resume en la figura N° 11.

4.- Efectos sobre el corazón enfermo sin insuficiencia cardíaca

a) Sin hipertrofia:

Braunwald y col. (10), han medido la fuerza contráctil antes y después del digital en corazones operados por defectos del tabique interauricular no complicados de

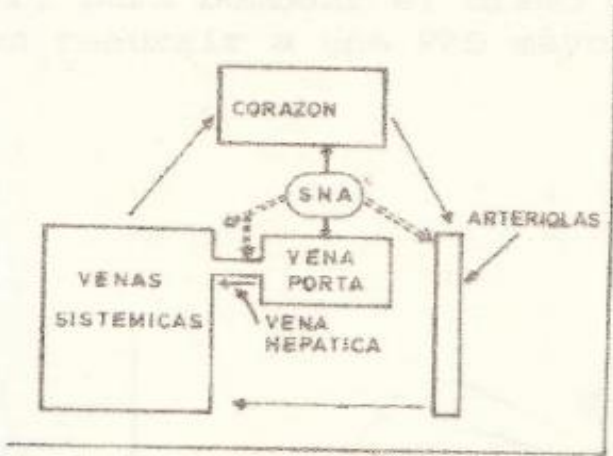


PFD VENTRICULAR

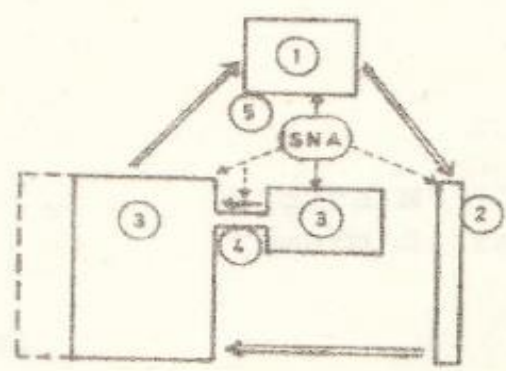
Fig. 10 (ref. 11).

INSUFICIENCIA CARDIACA

A. CONTROL



B. DIGITAL



ACCIONES

1. Efecto inotrópico directo
2. Dilatación arteriolar indirecta
3. Dilatación venosa indirecta
4. Dilatación venosa hepática
5. Reducción indirecta del SNAut.

ALTERACIONES HEMODINAMICAS

- A. Aumento del D.C.
- B. Aumento de la P.A.
- C. Caída de la P.Venosa
- D. ↓ del encharcamiento porta
- E. ↑ del retorno venoso
- F. ↓ de la frecuencia cardíaca
- G. ↓ de la volemia.

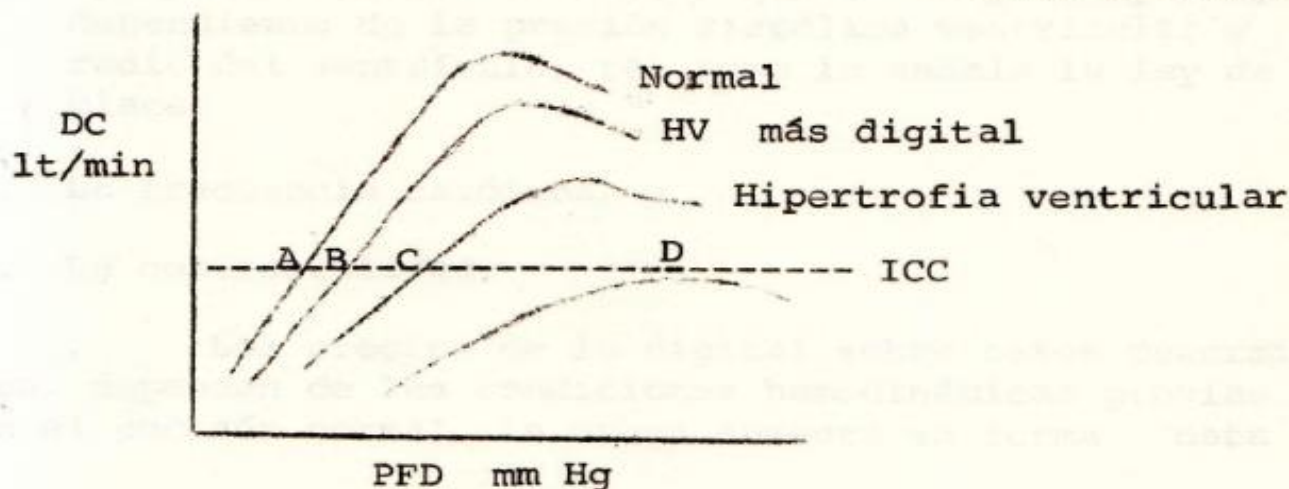
Fig. 11 (ref. 8).

hipertrofia, obteniendo curvas muy similares a la de la figura N° 12. Está también descrito, (5) que en pacientes con estenosis mitral y ritmo sinusal, estudiados durante ejercicio máximo, la ouabaina no cambió significativamente la frecuencia cardíaca, ni tuvo efectos benéficos sobre el DC, el consumo de oxígeno o la severidad de la hipertensión pulmonar.

b) Con hipertrofia:

En estos pacientes los mecanismos de reserva mantienen el DC a un nivel normal, sin embargo se ha demostrado que su contractilidad está afectada, aún en ausencia de ICC. Ellos se encuentran en una curva intermedia de función ventricular, como lo ilustra la figura N° 12. Vale decir, para bombear el mismo débito que un corazón normal deben recurrir a una PFD mayor.

Figura N° 12
tomada de ref.11



En estos pacientes, la digital no eleva el DC sobre lo normal, sin embargo, permite que éste se mantenga a una PFD sustancialmente menor. Con ello, la dilatación ventricular se reduce y mejora la disnea de esfuerzo, en ausencia de congestión pulmonar importante. Estas consideraciones, eso sí, no han sido uniformemente confirmadas en la clínica; para algunos autores, (5), no se ha demostrado en seguimientos que la droga retarde el desarrollo de hipertrofia o dilatación cardíacas. Sin embargo, para la mayoría existe un estado intermedio, donde el débito se altera sólo con el ejercicio y donde la droga tendría utilidad.

En cuanto a la circulación periférica, en estos enfermos, el efecto vasoconstrictor directo y el vasodilatador indirecto se encuentran equilibrados, de modo que la resistencia periférica no se modifica.

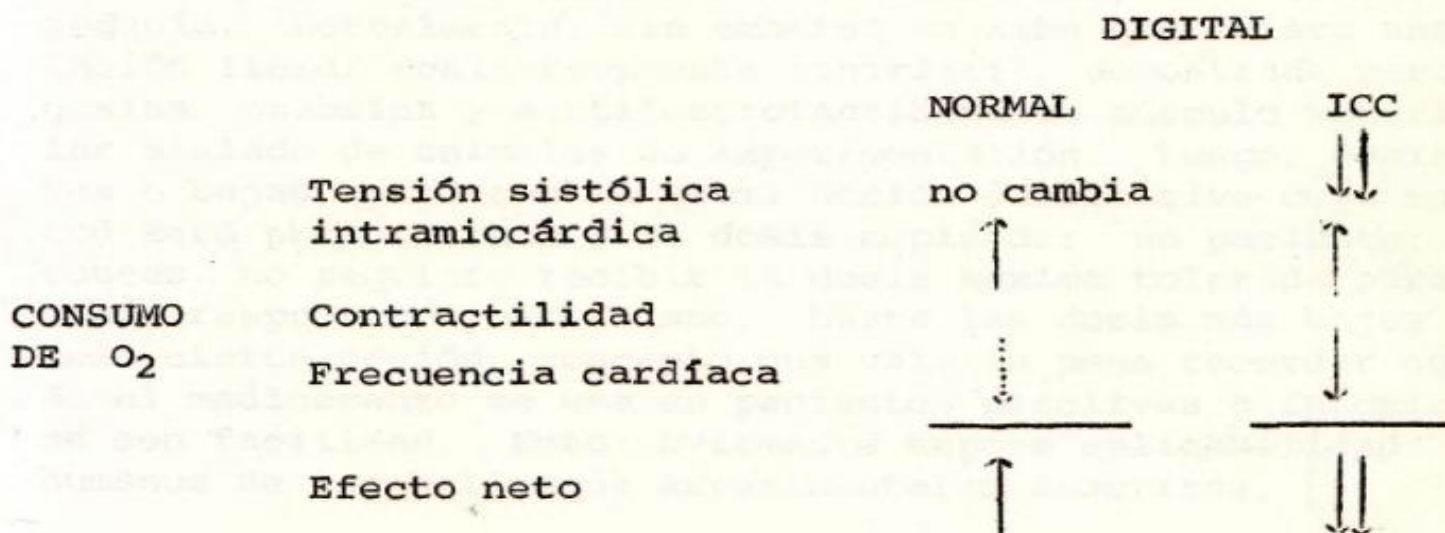
5.- Efectos sobre el consumo de oxígeno del miocardio (11)

El consumo de oxígeno del corazón está regulado fundamentalmente por el interjuego de tres variables:

1. La tensión intramiocárdica, que es la principal, y es dependiente de la presión sistólica ventricular y el radio del ventrículo, tal como lo señala la ley de La place.
2. La frecuencia cardíaca, y
3. La contractilidad.

Los efectos de la digital sobre estos determinantes, dependen de las condiciones hemodinámicas previas. Así, en el corazón normal, la droga aumenta en forma neta el

consumo de O_2 por su acción sobre la contractilidad, a pesar de reducir discretamente la frecuencia; su efecto sobre el tamaño cardíaco es mínimo o nulo. En cambio, en el corazón insuficiente y dilatado, el consumo total se reduce en forma importante, como consecuencia de la disminución de la tensión ventricular (al achicarse el corazón) y de la frecuencia, que contrarrestan el alza de la contractilidad. Esto se resume en este esquema:



Maroko PR y col. (12), han demostrado en perros normales, que el uso de digital al elevar los requerimientos de O_2 , aumenta el tamaño de la isquemia y necrosis ventricular secundaria a la oclusión artificial de una coronaria. De éste y otros trabajos clínicos, parece razonable deducir que la droga, cuando reduce la angina de pecho en cardiópatas, lo hace en la medida en que logra reducir la tensión de la pared ventricular; y que, en cambio, su uso en un enfermo de mala reserva coronaria, sin cardiomegalia o al menos no insuficiente, puede incluso agravar los síntomas anginosos.

6.- Relación entre dosis, efecto inotrópico y máxima respuesta (8) (11)

El concepto tradicional dosis-respuesta sostenida, para la digital, que sólo se lograba cierto beneficio contráctil cuando se alcanzaba cierta dosis y que si se administraban dosis altas, cercanas a la toxicidad, este efecto se reducía. Actualmente, sin embargo se sabe que existe una relación lineal dosis-respuesta contráctil, demostrada para digoxina, ouabaina y acetilestrofantidina en músculo ventricular aislado de animales de experimentación. Luego, dosis altas o bajas, producen la misma acción cualitativa cuya magnitud será proporcional a la dosis empleada; un paciente entonces, no requiere recibir la dosis máxima tolerada para obtener respuesta, y así mismo, hasta las dosis más bajas poseen cierta acción, concepto que vale la pena recordar cuando el medicamento se usa en pacientes proclives a intoxicarse con facilidad. Esto obviamente supone aplicabilidad en humanos de los hallazgos experimentales descritos.

El isoproterenol, parece producir la mayor acción inotrópica conocida y ella no se modifica con el uso previo de ouabaina sobre el ventrículo. Se ha demostrado que el Isuprel produce un pic contráctil mayor que la ouabaina, si se administran separados. También en pacientes con ICC el Isuprel eleva más el DC que la digital, por su importante y mayor efecto sobre la contractilidad y por sus acciones periféricas de reducción de postcarga y aumento de precarga ventriculares. Por ello, esta droga es preferible a la digital si se desean mejoras bruscas de la contractilidad e incluso se ha visto, que la adición de digital concomitante favorece la cardiotoxicidad (arritmias, etc.)

II PARTE

MECANISMO INTIMO DE ACCION Y EFECTOS
ELECTROFISIOLOGICOS

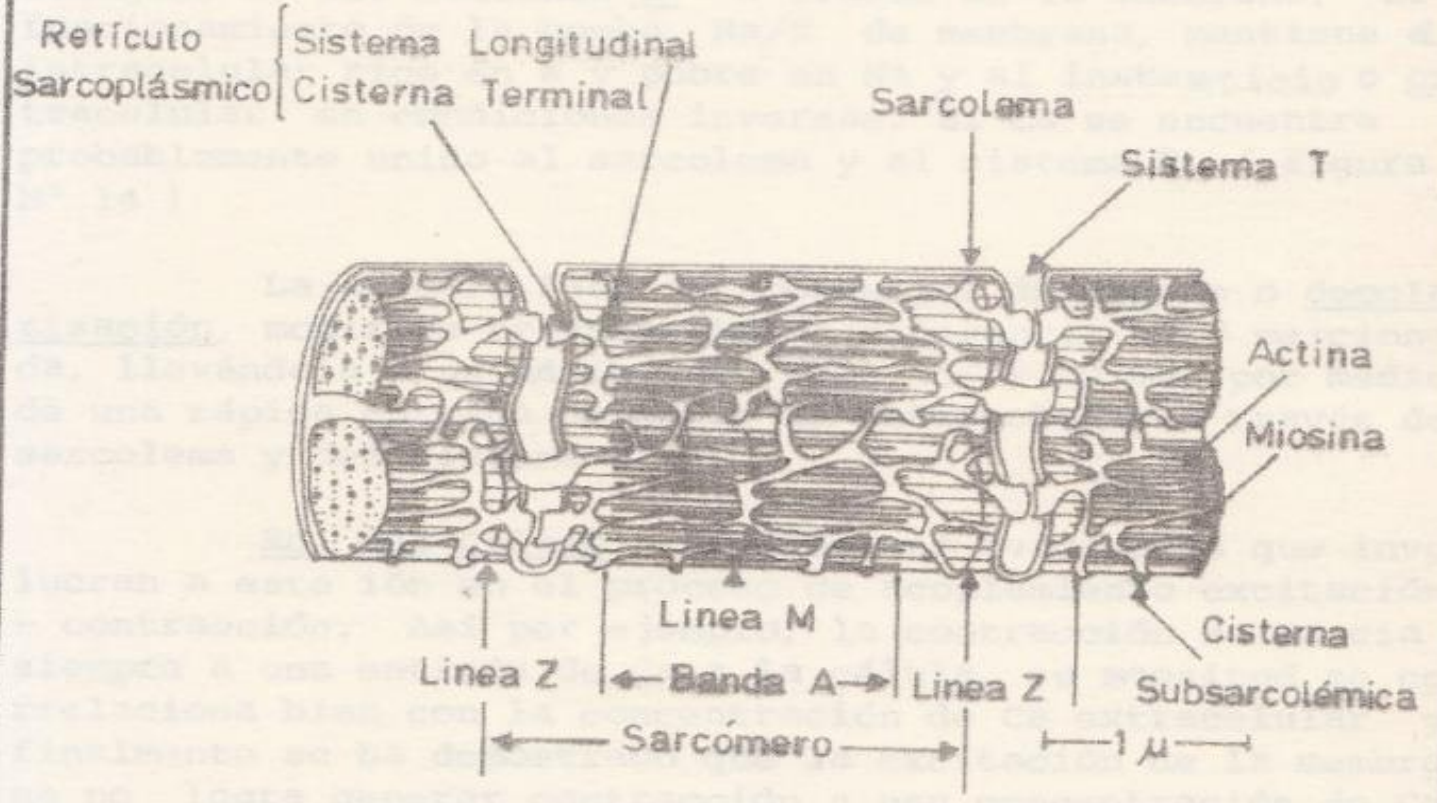
1.- Consideraciones ultraestructurales y fisiológicas

La célula miocárdica está cubierta externamente por una membrana excitable eléctricamente llamada sarcolema, que presenta en su trayecto varias invaginaciones de profundidad variable, que constituyen el sistema tubular transversal o "sistema T". En el intracelular y conectado con el sarcolema, se encuentra un segundo sistema de membranas conocido como retículo sarcoplásmico (figura N° 13). Los flujos de Na^+ , K^+ y Ca^{++} entre el intra y extracelular, tienen lugar a través del sistema T-sarcolema, en tanto que el RS (retículo sarcoplásmico), es importante para el transporte del Ca^{++} en el intracelular. Dentro de la célula, las proteínas contráctiles actina y miosina, se encuentran constituyendo unidades o sarcómeros, delimitados por sus líneas Z correspondientes. Los filamentos de miosina son gruesos y estacionarios, los de actina móviles y más delgados; se encuentran superpuestos uniéndose y liberándose alternativamente durante las contracciones y relajaciones musculares correspondientes. Yuxtapuestas a la actina, se encuentran además dos proteínas moduladoras, llamadas troponina y tropomiosina; que inhiben la interacción de actina y miosina durante la diástole. (figura N° 13)

El análisis del mecanismo de acción de la digital, exige revisar brevemente la fisiología de los flujos iónicos

que acompañan a una contracción cardíaca.

En la fibra en reposo, existe una diferencia de potencial (V_{rep}) a través del sarcolema de alrededor de -80 a -90 mV, siendo el intracelular negativo respecto al exterior. Como está más ampliamente descrito, dicha diferencia es originada y mantenida gracias a la distribución desigual de los iones K⁺ a través de la membrana. El



lucran a este...
- contracción...
siempre a una...
relacionada...
finalmente se...
de no logre...
concentración...
de 5 · 10⁻⁷ M. Es más, básicamente se cree que la...
concentración del Ca en los sitios de unión de las proteínas...
contráctiles, determina su grado de interacción y luego de...
tensión generada.

Con la depolarización, la concentración de Ca intracelular se eleva 10 - 15 veces, en parte por entrada directa desde fuera, en parte por el influjo de calcio por algún mecanismo aún no precisado. (libera Fig. 13 (ref.11).

que acompañan a una contracción cardíaca.

En la fibra en reposo, existe una diferencia de potencial (V_{rep}) a través del sarcolema de alrededor de - 80 a - 90 mVolts, siendo el intracelular negativo respecto al exterior. Como está clásicamente descrito, dicha diferencia se origina y mantiene gracias a la distribución desigual de los cationes K^+ a través de la membrana. El funcionamiento de la bomba Na/K de membrana, mantiene al intracelular rico en K y pobre en Na y al intersticio o extracelular en condiciones inversas. El Ca se encuentra probablemente unido al sarcolema y al sistema T. (figura N° 14)

La primera fase del potencial de acción o depolarización, modifica bruscamente la diferencia de V mencionada, llevándola a un máximo de + 15 ó + 20 mV, por medio de una rápida entrada de sodio al intracelular a través del sarcolema y del sistema T.

Rol del Calcio: hay fuertes evidencias que involucran a este ión en el proceso de acoplamiento excitación - contracción. Así por ejemplo, la contracción se asocia siempre a una entrada de Ca a la célula, su magnitud se correlaciona bien con la concentración de Ca extracelular y finalmente se ha demostrado que la excitación de la membrana no logra generar contracción a una concentración de Ca menor de $5 \cdot 10^{-7}$ M. Es más, actualmente se cree que la concentración del Ca en los sitios de unión de las proteínas contráctiles, determina su grado de interacción y luego, de tensión generada.

Con la depolarización, la concentración de Ca intracelular se eleva 10 - 15 veces, en parte por entrada directa desde fuera, en parte pues el influjo de sodio, por algún mecanismo aún no precisado, libera Ca desde sus sitios

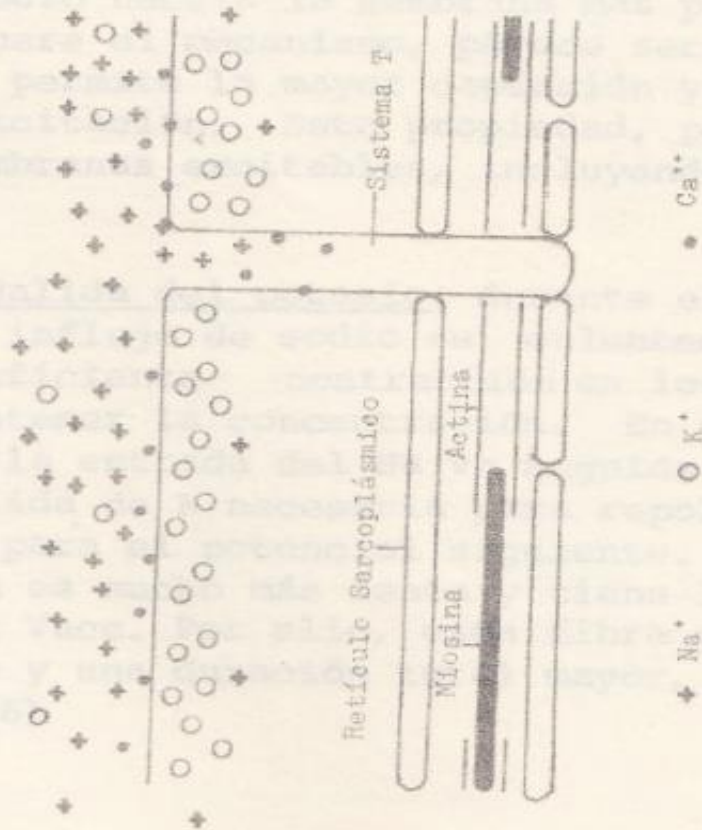
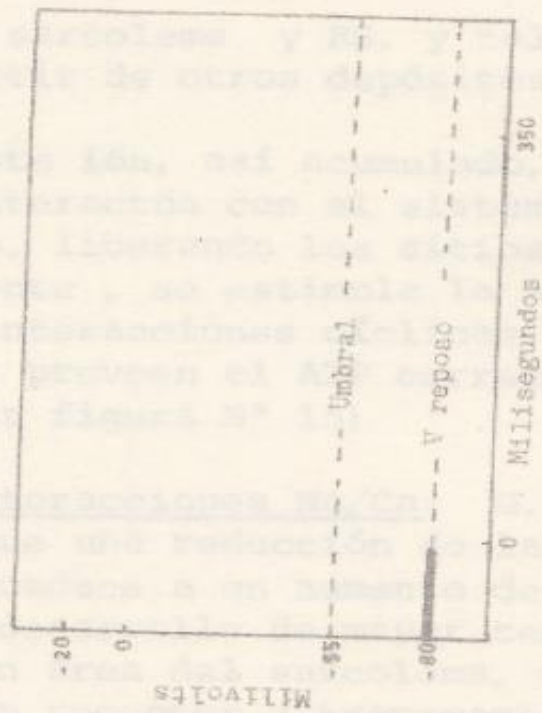


Fig. 14 (ref. 14).

de unión al sarcolema y RS, y talvez, por liberación de calcio a partir de otros depósitos intracelulares.

Este ión, así acumulado, alcanza a los sarcómeros donde interactúa con el sistema inhibidor troponina-tropomiosina, liberando los sitios de unión actina-miosina. Simultáneamente, se estimula la ATP asa miofibrilar que regula las interacciones cíclicas de ambas proteínas y las mitocondrias proveen el ATP correspondiente. El músculo se contrae. (ver figura N° 15)

Interacciones Na/Ca: G. Langer y col. (14), han demostrado que una reducción de la concentración del Na extracelular conduce a un aumento de la captación de los iones Ca y al desarrollo de mayor tensión muscular. Pareciera existir un área del sarcolema, donde ambos iones compiten por algún receptor o transportador, o donde la reducción del sodio hace a la membrana más permeable al calcio. Sea cual fuere el mecanismo, parece ser la reducción de sodio la que permite la mayor captación y entrada del calcio con cada excitación. Esta propiedad, parece ser común a todas las membranas excitables, incluyendo las de células miocárdicas.

Salida del potasio: durante el plateau de acción (Vacc), el influjo de sodio se enlentece y el calcio continúa en suficiente contracción en los miofilamentos, como para mantener la concentración. En axones y músculo esquelético, la entrada del Na va seguida casi de inmediato por una salida de K necesaria para repolarizar la célula y prepararla para el potencial siguiente. En el miocardio, esta salida es mucho más lenta y tiene lugar después del plateau del Vacc. Por ello, esta fibra presenta un período refractario y una duración total mayor, del potencial. (ver figura N° 16)

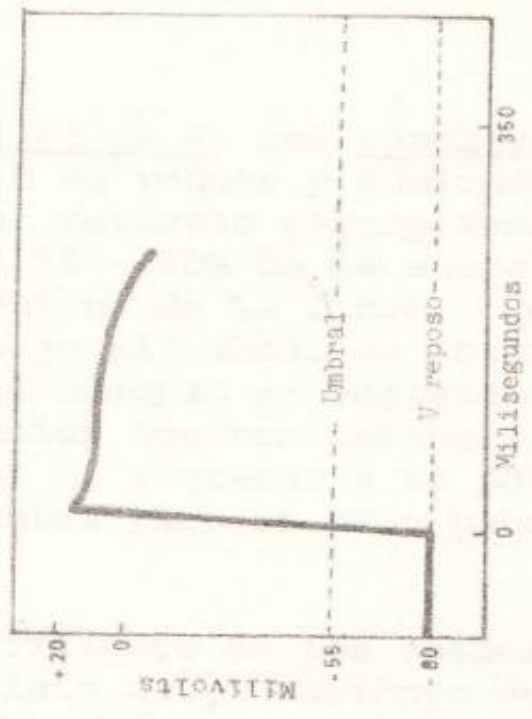
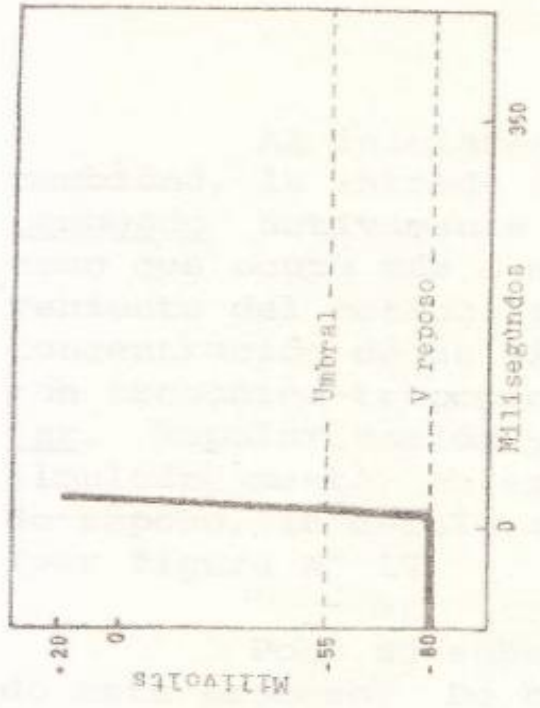
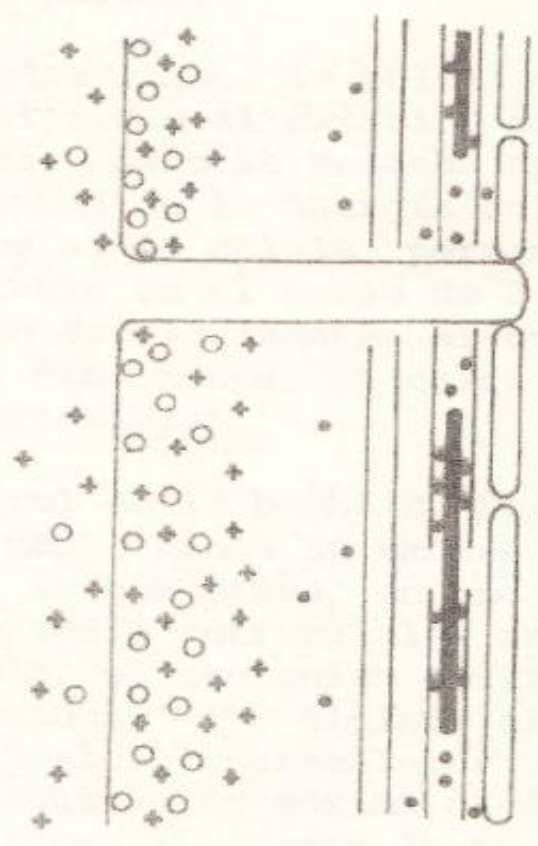
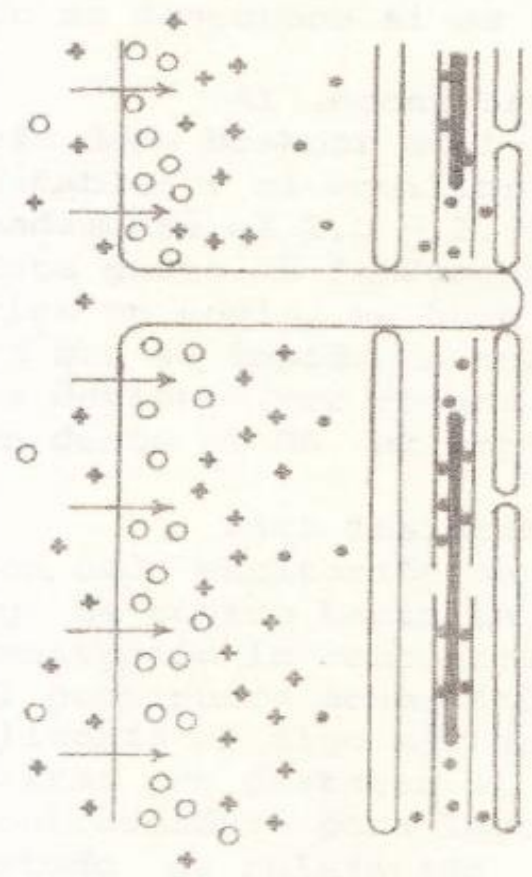


Fig. 15 (ref. 14).

Fig. 16 (ref. 14).



Al iniciarse la salida de K, que repolariza la membrana, la entrada de calcio se reduce y comienza a ser bombeado activamente hacia el retículo sarcoplásmico, proceso que ocupa más o menos el 15 - 20% de la energía proveniente del metabolismo oxidativo de la fibra. Cuando la concentración de calcio cae bajo el umbral de interacción con troponina-tropomiosina, el músculo se empieza a relajar. Repolarización y relajación ocurren entonces, casi simultáneamente, en ese orden. Al regresar a su potencial de reposo, la célula se encuentra rica en Na y pobre en K. (ver figura N° 17)

Poco se sabe del movimiento de los aniones en todo este proceso. De hecho existe desplazamiento de Cl, pero se desconoce si es activo o pasivo.

Al encontrarse repolarizada, la célula toda - vía debe bombear activamente el sodio al exterior para reestablecer el equilibrio iónico; esto le demanda aproximadamente el 2.0 - 2.5% del total de la energía celular. Este gasto es fundamental, pues si la célula permanece rica en sodio, se hace inexcitable en el curso de 3 horas, ya que se impide un nuevo flujo depolarizante; el corazón se detiene (ver figura N° 18). Finalmente, el calcio difunde desde el RS al espacio extracelular.

Para insistir en el rol de la bomba de Na/K: con cada excitación se mueven más o menos 50 umoles de Na/Kg de tejido hacia la célula, lo que eleva, en una sola excitación la concentración de sodio intracelular en 0.3%. Si continuara acumulándose sodio, el contenido total se duplicaría en algo más de 300 latidos. Por último, algunas cifras que destacan el rol del calcio intracelular en la contracción: para lograr una activación máxima desde el estado de relajación, se requieren alrededor de 50 umoles

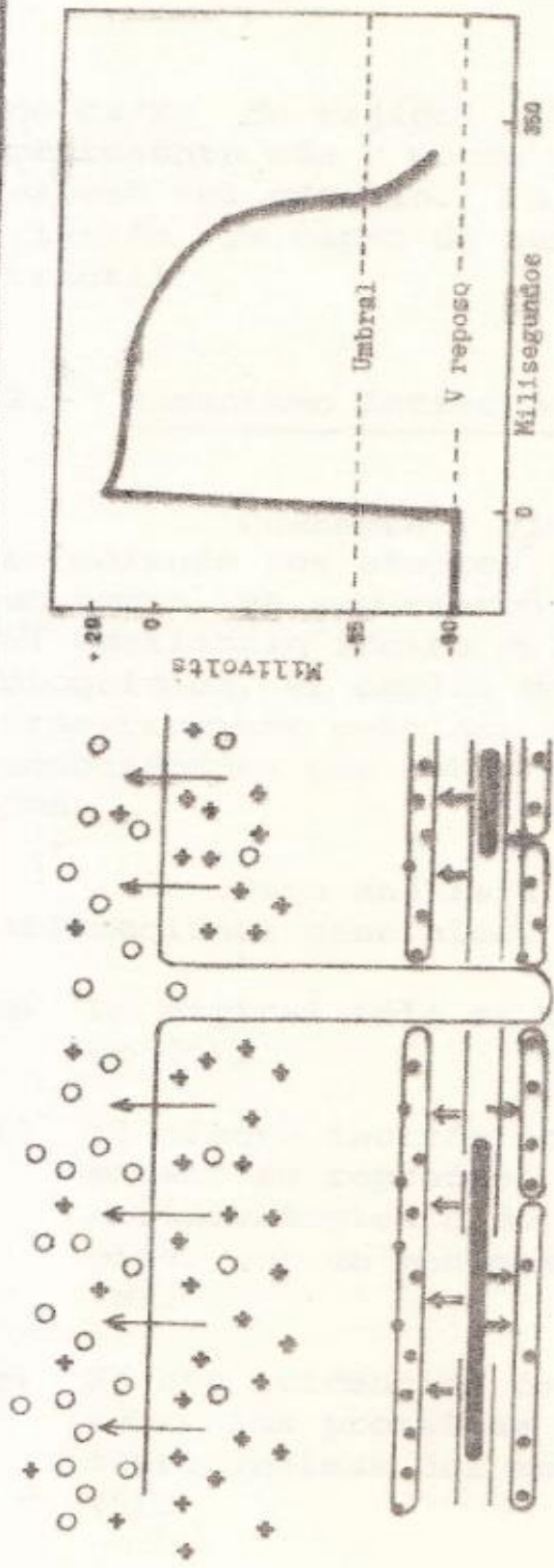


Fig. 17 (ref. 14).

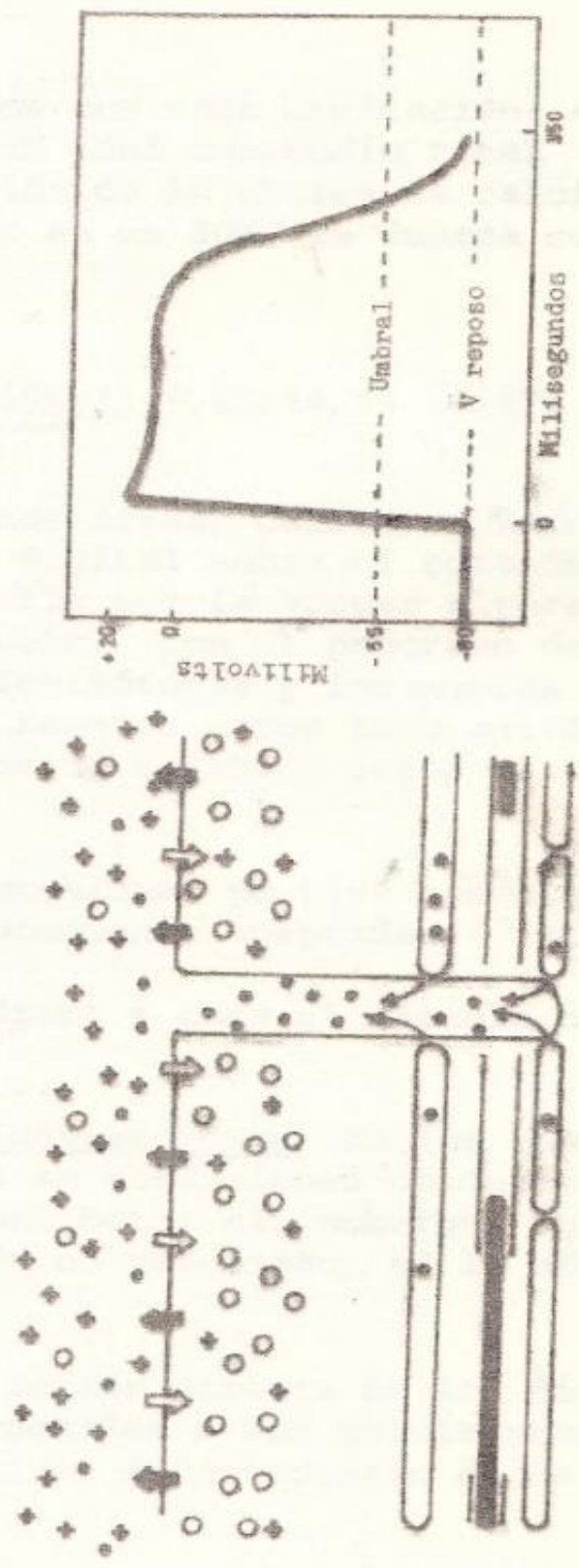


Fig. 18 (ref. 14)

de Ca/Kg de tejido, liberados con cada excitación; ello representa más o menos el 1.5% del contenido total de calcio del músculo. La adición de 10 umoles de calcio/Kg /latido es capaz de aumentar en un 50% la fuerza contractil.

2.- Mecanismo íntimo de acción (5, 8, 11, 14, 15, 16, 17)

Cuarenta y cinco años atrás, Calhoun y Harrison estudiando los efectos de la digital sobre el corazón de un perro, ya sugirieron que ella podría actuar alterando el equilibrio iónico del músculo. Con el progreso de la bioquímica, el empleo de radio-isótopos y los avances en ultraestructura celular, se ha reunido mayor información, reconociéndose que estos autores no estaban lejos de la verdad.

Este análisis del problema, partirá con algunas afirmaciones generales, uniformemente aceptadas:

- a) La digital sólo es inotrópica + para el músculo cardíaco (5).
- b) El efecto inotrópico es independiente de las catecolaminas; se reproduce igual en condiciones de depleción noradrenérgica o de bloqueo beta; sin embargo, la reserpina, por un mecanismo aún no precisado, sí la afecta (8).
- c) No hay evidencias de una acción directa de la digital sobre las proteínas contractiles o sus moduladoras ni sobre enzimas del metabolismo intermediario de la fibra (5).

- d) Las concentraciones de la droga que producen efecto terapéutico, aumentan in vivo e in vitro, la entrada de calcio a la fibra y dicho efecto está relacionado directamente con el inotropismo +.
- e) La digital afecta el funcionamiento de la enzima Na/K ATP asa.

Conocido el efecto d), se han planteado varios mecanismos que podrían mediar, solos o combinados, el aumento de la disponibilidad de calcio en el proceso contráctil:

- la mayor entrada de calcio suple directamente al ión para unirse a las proteínas contráctiles;

- la mayor entrada de calcio induce liberación de éste desde el retículo sarcoplásmico;

- la droga actuando directamente sobre el RS promueve liberación de calcio;

- la mayor entrada de sodio que podría promover la droga, desplazaría al calcio del retículo sarcoplásmico.

Parece necesario entonces investigar cuáles son los organelos que regulan la disponibilidad del calcio en el intracelular. Ellos son: el sarcolema, el RS, las mitocondrias y las proteínas contráctiles. Existe ya la evidencia de que ni las mitocondrias, ni las proteínas contráctiles, ni el citoplasma están relacionados primariamente con la acción de la digital (16); por otra parte, la digital radioactiva ha sido localizada específicamente en el sistema T de membranas, adyacente al RS (11), desde donde podría influir sobre éste de algún modo, sin que la droga abandone el espacio intersticial.

- ¿ Cuáles son las evidencias que permiten sostener que la Na/K ATP asa es el posible receptor de la digital ?

En 1953, Schatzman describió por primera vez la existencia de un sistema enzimático en la membrana del glóbulo rojo, responsable del transporte activo de Na y de K, y que se inhibía específicamente con glicósidos. Skou en 1957, aisla una ATP asa del nervio, sugiriendo que podría ser la responsable del transporte iónico; más tarde, el mismo autor confirma lo descrito por Schatzman, demostrando que la estrofantina inhibe específicamente las fracciones enzimáticas estimuladas por el sodio y el potasio. Numerosos estudios posteriores han reafirmado que esta enzima se encarga del transporte activo de estos iones a través de la membrana.

En esta última década, Langer y col. (14), han sido incapaces de demostrar aumento de contractilidad sin una inhibición paralela de la bomba de sodio. Skou y Glyn describieron el efecto inhibitor de la droga sobre el bombeo tanto en el miocardio como en el nervio, glóbulo rojo y músculo esquelético. Morán y col., demostraron también que la acción inotrópica aumentaba con la frecuencia de estimulación del músculo; esto también podría explicarse por cambios en la bomba de sodio, puesto que en reposo, hay menos transporte que inhibir y por lo tanto, si ese mecanismo influye, habría menos oportunidad para que la digital actúe.

- ¿ Y, qué se sabe de esta enzima aparentemente tan importante en la acción de esta droga ?

Se ha logrado purificar bastante; se sabe que consta de dos componentes proteicos, uno con PM igual 100.000, de intensa actividad enzimática y donde se ubicaría probablemente el receptor de la digital, y el otro, una glico-

proteína de función aún desconocida. Junto a ellos existen fosfolípidos necesarios para su actividad normal. Ella posee múltiples sitios ligantes para iones y moléculas; el sodio la estimula por la superficie interna de la célula, el potasio por la externa; se sabe que también interactúa con el calcio y algunos autores han descrito, que en presencia de sodio y potasio, este ión la inhibiría. Requiere de Mg y ATP para funcionar.

- ¿Y, cómo se liga la digital a la enzima y cómo influye éste en la entrada del calcio ?

Matsul y col. (16), han demostrado que los glicósid^os marcados se unen a la enzima en forma saturable, reversible y modulada por el Na y el K; el primero aumentando y el segundo, reduciendo la velocidad de unión. A pesar de ser reversible, la unión es fuerte. Al parecer interactúan con un sitio específico, sobre la superficie externa de la membrana, probablemente muy cercano o asociado a la zona de unión con el K. Estas descripciones in vitro, se correlacionan bien con el hallazgo clínico de que el K antagoniza la actividad de la digital y el Na aumenta su acción: se sabe que la hiperkalemia retrasa la unión de la droga a la enzima y el inicio del efecto inotrópico; cosa semejante ocurre con la hiponatremia, el frío y la acidosis. (5)

En el axón y el eritrocito, la inhibición sólo ocurre cuando la ouabaina está en la superficie externa de la célula, requiere de ATP y es dependiente de la polaridad; así, a mayor polaridad del preparado, mayor unión a sitios con ATP asa (ouabaina mayor que digoxina y ésta mayor que digitoxina). (5)

Se sabe también que el calcio y la digital son, con respecto a esta enzima, sinérgicos y que el calcio también la inhibe y altera su respuesta al potasio; parece

lógico suponer entonces, que calcio y digital actúen de un modo semejante sobre el corazón. Gervais y col. (16), usando enzima purificada, han demostrado que los sitios de unión para el calcio, se asocian a los fosfolípidos de la membrana. Hasta ahora, no hay evidencias de que la ouabaina afecte a otros organelos con actividad ATPásica fuera de la membrana. Todos los trabajos parecen coincidir en que la enzima, al interactuar con la digital, sufre alteraciones estructurales específicas (pero dependientes de la concentración de otros iones concomitantemente), que llevan a cambios en su afinidad por el calcio.

- Y¿ qué otros mecanismos, además de un "cambio de afinidad" de la enzima podrían explicar mejor la entrada de calcio ?

Repke, fue el primero en proponer que: "es el antagonismo Na/Ca el que posiblemente regula la actividad de la enzima en los tejidos excitables"; para G. Langer, el aumento del Na intracelular, secundario a la inhibición de la bomba enzimática por la droga, con acumulación del ión cerca de la superficie interna de la membrana, promueve la entrada del calcio o reduce la unión del calcio a esta superficie interna; este autor, estudiando el septum intraventricular marcado con Ca^{45} , propone la existencia de un compartimento activador del calcio, asociado a una capa superficial de la membrana y rico en Na que no ha sido bombeado al exterior.

Para Schwartz (16), el sodio acumulado en la cara interna de la membrana, modificaría la afinidad de sus fosfolípidos por el calcio, que penetraría así con gran facilidad. Smith y col. (5), ven en esto un aumento del intercambio Na/Ca normal facilitado por la disminución del bombeo Na/K habitual.

Nótese, que no se plantea, en ningún caso, una inhibición total: con ouabaina, a una frecuencia de 80 x', basta una inhibición de sólo un 1% del transporte de sodio, para conseguir el desequilibrio iónico y el máximo inotropismo. Reuter (18), ha calculado, que a dosis no tóxicas, un aumento de 10 a 15 mM del Na intracelular, causa una elevación a más del doble del calcio intracelular.

Finalmente, se ha propuesto que la digital podría interactuar con la ATP asa, aumentando el intercambio "entrada de calcio/salida de potasio"; el Ca podría substituir al K en el sitio de activación potasio-específico y estando la bomba inhibida, ambos iones atravesar la membrana guiados por sus gradientes de concentración.

- ¿Existe correlación entre la inhibición enzimática y el inotropismo positivo ?

Numerosos trabajos in vivo demuestran una buena correlación; la "sensibilidad" del corazón de diferentes especies al digital se correlaciona con su capacidad para inhibir la enzima y el curso temporal de la inhibición, también lo hace con el efecto inotrópico. Así por ejemplo, la desaparición de la droga de la preparación hace regresar la actividad enzimática y contractilidad a lo normal. Sin embargo, en otros casos, la actividad enzimática ha persistido inhibida. Dutta y Marks (17), infundiendo ouabaina en forma continua, sólo demostraron inhibición de la ATP asa a dosis tóxicas y su trabajo no confirma la hipótesis de una correlación entre ambos hechos. Esto ha llevado a pensar que la enzima no sea el verdadero receptor de la droga, sino tal vez lo sean otros sistemas de membrana, que comprometen al Ca sin asociarse directamente con ella.

Los datos revisados, en su mayoría provenientes de experimentos in vitro, permiten afirmar que, probablemente, la Na/K ATP asa sea por lo menos parte del mecanismo receptor de la digital.

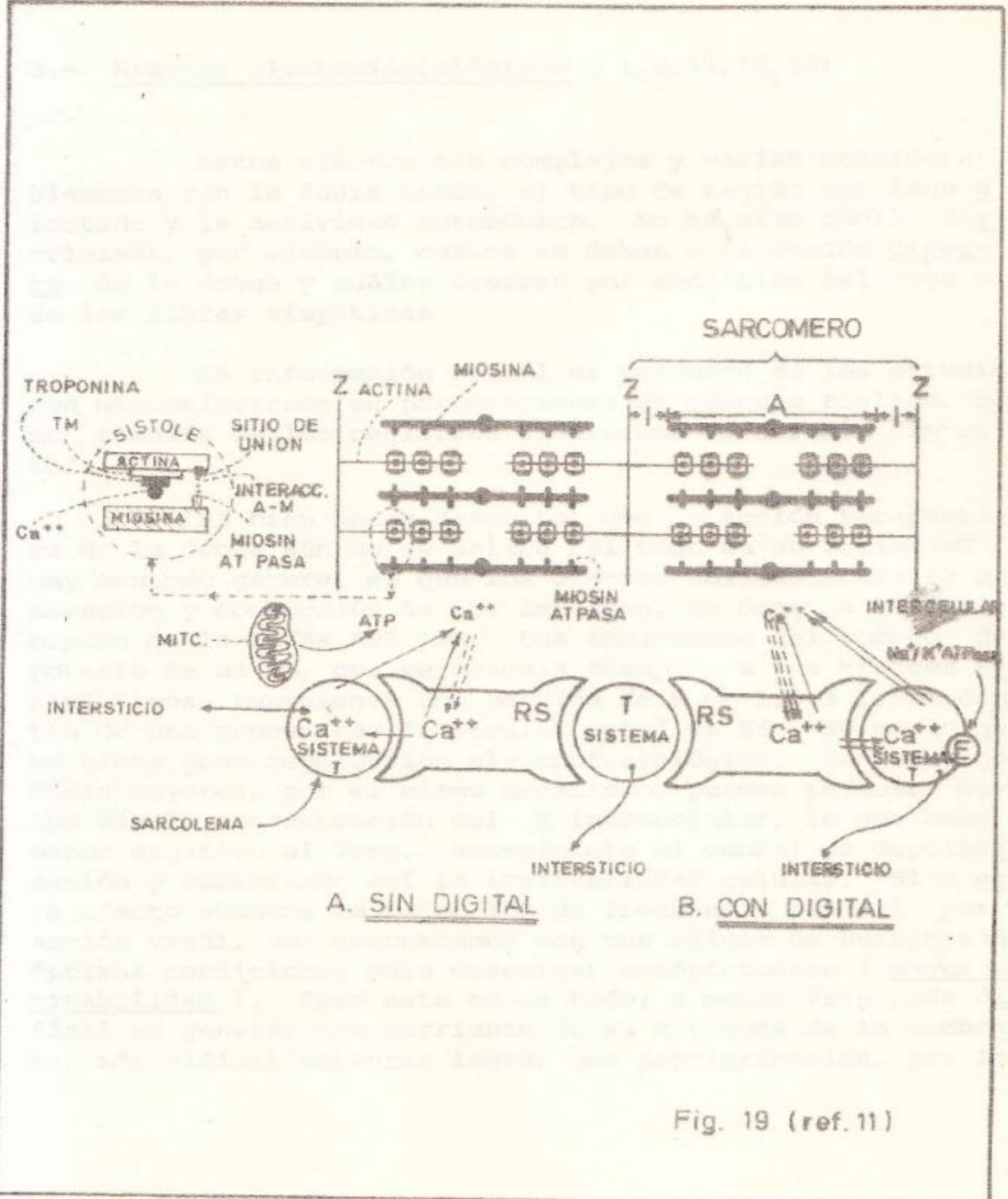


Fig. 19 (ref. 11)

3.- Efectos electrofisiológicos (1,8,11,14,19)

Estos efectos son complejos y varían considerablemente con la dosis usada, el tipo de tejido cardíaco afectado y la actividad autonómica. No ha sido fácil discriminar, por ejemplo, cuáles se deben a la acción directa de la droga y cuáles ocurren por mediación del vago o de las fibras simpáticas.

La información actual es producto de los estudios con microelectrodo en preparaciones de músculo aislado, como también de los registros eléctricos de corazón "in situ".

Si bien hemos descrito, que la acción terapéutica de la droga aún no se aclara del todo en su intimidad, hay acuerdo general en que los efectos tóxicos sobre la generación y conducción de los impulsos, se deben a la inhibición de la Na/Ka ATP asa. Una inhibición del bombeo de potasio de un 1%, que se calcula acompaña a los efectos terapéuticos, representa una pérdida de K de 1.0 a 1.5mM dentro de una concentración tisular total de 85 - 90 mM, lo que no tiene gran repercusión electrofisiológica. Sin embargo, dosis mayores, por el mismo mecanismo, pueden reducir mucho más la concentración del K intracelular, lo que hace menos negativo al Vrep., acercándolo al umbral de depolarización y aumentando así la irritabilidad celular. Si a este efecto sumamos la reducción de frecuencia sinusal por acción vagal, nos encontramos con una célula de Purkinje en óptimas condiciones para descargar ectópicamente (mayor excitabilidad). Pero esto no es todo: a menor Vrep., más difícil es generar una corriente de Na a través de la membrana, más difícil entonces lograr una depolarización, por lo

que, a dosis tóxicas, la célula se torna inexcitable y es especialmente en la región del nódulo A-V, aparecen los bloques parciales o completos (menor excitabilidad).

Veamos cómo la droga afecta a cada propiedad electrofisiológica:

PROPIEDAD

EFECTO

Automatismo de marcapaso

Nódulo sinusal

Fibra de Purkinje

→ o ↓ (↑ con atropina o d.t.)
↑

Excitabilidad

Aurículas

Ventrículos

Purkinje

→
variable !
↑ !

"Sensibilidad" de membrana

Aurículas

Ventrículos

Purkinje

variable ! (↓ con atrop.)
↓ (dosis tóx.)
↓ (dosis tóx.)

Velocidad de conducción

Aurícula, ventrículo

Nódulo A-V

Purkinje

↑ (leve) !
↓

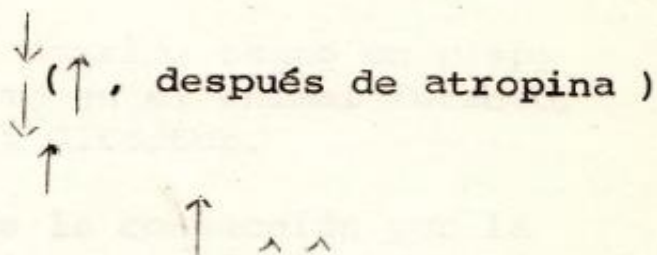
Período refractario efectivo

Aurículas

Ventrículos

Nódulo A-V

Fibra de Purkinje



! o ^^ = se reduce con dosis altas o tóxicas.

Excitabilidad : en aurículas y ventrículos de un perro sa no, aumenta levemente a dosis bajas y se deprime a dosis altas. El efecto se debe al cambio ya descrito del Vrep. Las aurícu las, pueden hacerse inexcitables a dosis que no impiden la propagación de impulsos ideoventriculares. La resistencia a la inexcitabilidad por digital va en aumento desde las aurículas a los ventrículos, así: miocardio auricular-tejido de conducción in traauricular-Purkinje-miocardio ventricular.

Velocidad de conducción: como la velocidad de propagación del impulso, es función del umbral y tam - bién de la velocidad de ascenso y amplitud total del Vacc, las dosis bajas, que aumen tan levemente la excitabilidad de aurículas y ventrículos, sin reducir importantemente la amplitud del Vacc, también la aumentan le vemente, y las dosis tóxicas, la deprimen.

En los ventrículos, la conducción se depri me en las fibras de Purkinje antes de que se afecte seriamente en el músculo mismo.

En el nódulo A-V se deprime tanto en preparaciones aisladas como en el animal intacto, por efectos vagales y directos.

El enlentecimiento de la conducción por la digital, refleja la disminución en la v. de ascenso del Vacc (fase O), la que a su vez, se relaciona con la caída del Vrep. Estas acciones se reflejan al ECG como un P-R largo. Las dosis moderadas parecen actuar sobre el nódulo mismo, las dosis altas, deprimirían más la conducción intraventricular.

Períodos refractarios: varían notablemente estos efectos según el tejido:

Aurículas:

bajo condiciones que permiten la actividad refleja vagal, la droga acorta el período refractario. En el corazón atropinizado o denervado, el período aumenta.

Nódulo A-V:

en condiciones de actividad vagal, se prolonga marcadamente; la interrupción de los vagos, reduce parcialmente este gran aumento, pero a dosis cercanas a la toxicidad, la acción puede hacerse independiente de la atropina.

Ventrículos:

en contraste con lo visto en aurículas y nódulo A-V, la digital acorta el período refractario.

Esto se manifiesta en un acortamiento del espacio Q-T al ECG. Este efecto no parece alterarse por influencias vagales, salvo en la medida en que ellas modifican la frecuencia cardíaca.

Como vemos en la figura N° 20, la reducción del período refractario, se asocia a cambios en las fases 1, 2 y 3 del Vacc. También la digital, al cambiar la pendiente de las fases 1 y 2 modifica la configuración del S-T del ECG.

Automaticidad:

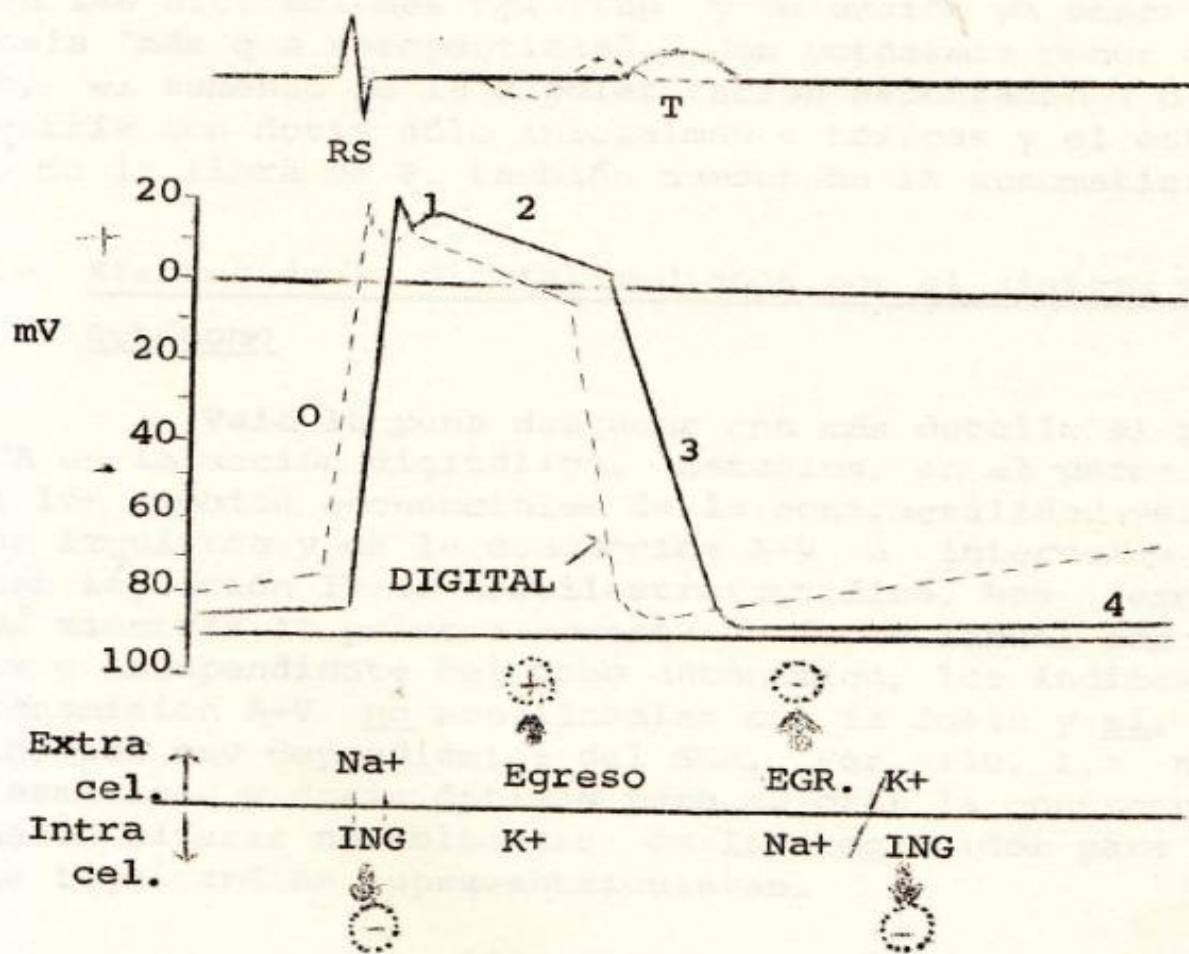
es reconocido que la droga aumenta el automatismo de focos ectópicos, especialmente ventriculares, debido a un aumento en la velocidad de depolarización espontánea del diástole o fase 4 del Vacc (ver figura N° 20). Los primeros latidos ectópicos ventriculares se asocian a un leve aumento de la excitabilidad que acompaña a las dosis terapéuticas o levemente tóxicas; sin embargo, a dosis mayores al declinar la excitabilidad, ellos aumentan en frecuencia, hasta generarse un ritmo ideoventricular. Esta observación, enfatiza la diferencia entre excitabilidad y automaticidad.

La estimulación vagal, al dar tiempo para que un foco ventricular "escape", permite que aparezcan latidos ventriculares ectópicos precozes durante una intoxicación digitalica; lo mismo puede lograr una estimulación ventricular prematura seguida de una pausa compensadora. Los latidos ectópicos se pueden ver en preparación aislada de fibras de conducción auricular o de Purkinje, pero el músculo de au -

rículas o ventrículos, se depolariza hasta un estado de inexcitabilidad, sin exhibir generación de impulsos espontáneos. El automatismo post digital de la fibra Purkinje, aumenta con la hipercalcemia y se deprime con la hiperkalemia; hay evidencias de que las depolarizaciones espontáneas generadas se deben a una entrada transitoria de Ca al intracelular.

La acción de la digital sobre el corazón intacto se debe, al menos en parte, a efectos indirectos mediados por el SNA. Así, si se cortan las influencias adrenérgicas por denervación, el evento final es paro cardíaco y no fibrilación post digital. Como veremos a continuación, la digital tiene un importante rol neuroexcitatorio; los agentes bloqueadores beta adrenérgicos protegen algo contra las arritmias inducidas por digital; sin embargo, este efecto además envuelve acciones del tipo "quinidínico" agregadas o indeseables.

Figura N° 20
tomada de ref. (11)



Representación esquemática del ECG, potencial de membrana y de acción de una fibra ventricular y los flujos iónicos, antes y después de administrar digital en dosis más que terapéuticas. Los círculos punteados y líneas punteadas nos muestran la acción de la droga. El influjo de calcio parece tener lugar durante las fases 0, 1 y 2. El tamaño de las flechas es proporcional a la magnitud del movimiento de cationes.

¿Cuál es la correlación entre los cambios del V_{acc} y en el ECG ? Rosen (5), perfundiendo fibra de Purkinje aislada con sangre de perro sano que recibía digital observó que la aparición de extrasístoles o arritmias al ECG coincidía con las alteraciones del V_{rep} y de acción ya descritas, a dosis "más que terapéuticas". Con potasemia menor de 4 mEq/lit, el aumento de la depolarización espontánea (o fase 4) ocurría con dosis sólo inicialmente tóxicas y el estiramiento de la fibra de P. también aumentaba la automaticidad.

4.- Efectos de la digital mediados por el sistema nervioso autónomo

Vale la pena destacar con más detalle el rol del SNA en la acción digitálica. Estudios, en el perro normal, de los cambios secuenciales de la contractilidad ventricular izquierda y de la conducción A-V a intervalos de 5' post inyección IV de acetilestrofantidina, han demostrado que mientras la primera aumenta en forma lineal con la dosis e independiente del tono autonómico, los índices de transmisión A-V no son lineales con la dosis y sí, en cambio, son muy dependientes del SNA. Por ello, los niveles plasmáticos y dosis óptimas para mejorar la contractilidad pueden diferir notablemente de los requeridos para tratar las taquicardias supraventriculares.

La denervación cardíaca total hace desaparecer algunos efectos electrofisiológicos de la droga, llamados también "indirectos" y que son básicamente tres: sus acciones vagomiméticas, la sensibilización de los baro-receptores carotídeos y la acción simpático mimética.

1. Acciones vagomiméticas:

El aumento del tono vagal a dosis terapéuticas tiene las siguientes consecuencias :

- a) reducción del ritmo sinusal;
- b) reducción de la velocidad de conducción aurículo-ventricular;
- c) reducción del automatismo de marcapasos ectópicos auriculares;
- d) reducción del período refractario de las fibras auriculares.

El tercer efecto, probablemente explique la eficacia de la droga en la TPA generada por focos ectópicos y los tres últimos explican su utilidad en el flutter y la F. A. El monitoreo directo de la actividad vagal en animales de experimentación, durante bloqueo atropínico o vagotomía ha demostrado la importancia del efecto vagomimético en acelerar la frecuencia auricular y reducir la ventricular durante el flutter. En pacientes con **transplante cardíaco**, el uso de digoxina durante el flutter, no les reduce su frecuencia ventricular; más aún, no pasan de flutter a F.A. sino a ritmo sinusal, reflejando probablemente el efecto directo de prolongación del período refractario auricular propio de la droga. Su ritmo sinusal también se reduce, aún cuando su frecuencia cardíaca sea mayor de 100 x'.

2. Sensibilización de baroreceptores carotídeos:

Se ha demostrado, que con dosis bajas de digital, para el mismo nivel de presión arterial, hay mayor actividad carotídea aferente que sin la droga y una correspondiente mayor actividad vagal eferente y supresión paralela del tono simpático. Esta interacción tiene dos consecuencias terapéuticas importantes:

- a) explica en parte el "vagamimetismo" ya descrito, y
- b) el bloqueo simpático resultante puede contribuir a explicar la facilidad de conversión de TPA, flutter y F.A. en ritmo sinusal y podría también explicar el discutido efecto antiarrítmico ventricular del digital.

3. Acción simpático-comimética:

Hay evidencias de que la droga a dosis altas aumenta el flujo de impulsos simpáticos al corazón y puede generar arritmias; ellas son:

- a) en presencia de dosis arritmiogénicas se ha demostrado aumento del tráfico neural.
- b) estos efectos se bloquean por sección transversal de médula espinal o denervación cardíaca, requiriéndose dosis mucho mayores para provocar las mismas arritmias.
- c) la droga reduce el umbral de estimulación hipotalámica para producir arritmias.

Estos efectos neuroexcitatorios no son sólo simpáticos: también se han registrado en el nervio frénico y otros n. simpáticos de la periferia, sugiriendo que se induce excitación generalizada de los núcleos del tronco cerebral.

El conocer las variantes inducidas sobre el SNA facilita el correcto uso de la droga: sabemos ya con bastante seguridad que la disminución de la frecuencia sinusal y también la disminución de la velocidad de conducción A - V son efectos " neurales "; se sabe, que los cardiópatas tienen (¿ por reducción del flujo de aferencias desde los baro-

receptores carotídeos ?), menor efecto vagomimético y según la dosis predominará en ellos, la inhibición o la excitación simpática; tal vez por ésto, los cardiópatas expuestos a dosis tóxicas tienen depolarizaciones prematuras y en cambio, los sujetos de corazón normal tienden a presentar transtornos de la conducción A-V.

Ya hemos mencionado los cambios que acarrea el trasplante cardíaco sobre los efectos de la droga. También los hipertensos en tratamiento con reserpina, guanetidina, alfa-metil dopa, propanolol o clonidina debieran tener su ventrículo más protegido de efectos arritmogénicos; la conducción A-V debiera estar aún más sensible a los efectos de la droga, pues parte del bloqueo simpático normal, por acción sobre los baro-receptores, ya vista, existe previamente. Sin embargo, también el uso I.V. agudo de drogas simpático-colíticas, al liberar cantidades significativas de norepinefrina, provoca, en presencia de digital, arritmias graves.

El conocimiento de estos efectos " indirectos ", abre nuevas interrogantes para la investigación futura:

-¿ En qué medida difieren los distintos preparados digitálicos en su capacidad de activación simpática y para-simpática ?.

-¿ El uso de depresores del SNC o agentes bloqueadores simpáticos podría colaborar en el manejo de la intoxicación digitálica ?

- Como la cardiotoxicidad parece depender estre -
chamente de la activación del SNC (y autónomo), ¿ la síntesis de moléculas, que sin perder su efecto inotrópico, no crucen la barrera hémato-encefálica, evitaría la temida intoxica -
ción digitálica ?

Con toda seguridad que una nueva revisión del tema responderá estas y muchas otras interrogantes de interés.

B I B L I O G R A F I A

1. Goodman y Gilman
The pharmacological bases of therapeutics
Ed. Mc Millan, Edición 197
2. Medical Physiology Vernon B. Mountcastle 13^o Edición
The C.V. Mosby Company, 1974
3. Brutsaert, D.L. y col.
Force-velocity-length-time relations of the contractile
elements in heart muscle of the cat.
Circulation Research 24: 137, 1969
4. Sarnoff, S.J.
Symposium on regulation of performance of heart; myocar-
dial contractility as described by ventricular function
curves; observations on Starling's law of heart.
Physiolog. Rev. 35: 107, 1955
5. Thomas W. Smith, y Edgar Haber
Digitalis (Four Parts).
New England Journal of Medicine 289:19, 8/Nov./1973. Se-
cond of four parts p. 1010-1014.
6. Mason, D.T. y Braunwald, E.
Effects of ouabain on the nonfailing heart.
J. Clin. Investigation 42: 7, 1963
7. Mason, D.T. y Braunwald, E.
Effects of ouabain on forearm vascular resistance and
venous tone in normal subjects and in patients in heart
failure.
J. Clin. Investigation 43: 532, 1964

8. Mason, D.T. et al:
New developments in the understanding of the actions of the digitalis glycosides.
Progress in Cardiovascular Diseases Vol. XI, :6, 1969
9. Spann, J.F. et al:
Mechanism of norepinephrine depletion in experimental heart failure produced by aortic constriction in the guinea pig.
Circulation Research. 17: 312, 1965
10. Braunwald, E. et al:
Observations in man on the effects of digitalis preparations on the contractility of the non failing heart and on total vascular resistance.
J. Clin. Invest. 40: 52-59, 1961
11. Mason, D.T.
Digitalis pharmacology and therapeutics: Recent Advances.
Annals of Internal Medicine 80: 4 April 1974
12. Maroko PR. et al:
Factors influencing infarct size following experimental coronary occlusion.
Circulation 43: 67-82, 1971
13. Daggett, W.M. et al:
Influence of the sympathetic nervous system on the response of the normal heart to digitalis.
American J. of Cardiology 16: 394, 1965
14. Langer G.
The mechanism of action of digitalis.
Hospital practice p.49, August 1970

15. Langer, G.
Effects of digitalis on myocardial ionic exchange
Circulation 46: 1, Julio 1972
16. Schwartz, A.
Is the cell membrane ATPase enzyme system the pharmacological receptor for digitalis ?
Circulation Research 30: 1, Julio 1976
17. Ree, H.M.; Dutta, S; Marks, B.H.
Cardiac Na/K ATPase activity during positive inotropic and toxic dosis of ouabain.
European Journal of Pharmacology 37: 1, Mayo 1976
18. Reuter, H.
Exchange of calcium ions in the mammalian myocardium: mechanism and physiological significance.
Circ. Research 34: 599-605, 1974
19. Gillis, R; Pearle D.
Digitalis a neuroexcitatory drug.
Circulation 52: 5, pag.739. Noviembre 1975.