

## TRABAJOS ORIGINALES

# ACCION DE LOS DIGITALICOS SOBRE EL PREPARADO CORAZON-PULMON CON SOBRECARGA VENTRICULAR \*

por los doctores

J. DUOMARCO, R. RIMINI, S. C. DE BONNEVAUX y C. E. GIAMBRUNO

### INTRODUCCIÓN

El mecanismo de acción de los cuerpos digitálicos sobre la circulación, sigue siendo oscuro a pesar del tiempo transcurrido desde que Withering<sup>1</sup> introdujo la *Digitalis purpurea* en el mundo médico, en el año 1785. Una cargada historia de hipótesis, de observaciones en gran parte contradictorias y, sobre todo, de ideas a priori, dificulta el examen imparcial del problema.

El hecho indiscutible que la insuficiencia cardíaca suele mejorar o desaparecer con la administración de los digitálicos, puede ser explicado por diversos mecanismos que tienen, en su apoyo o en su contra, hechos experimentales o de observación de muy diverso valor y no siempre bien interpretados.

A continuación se hará una pequeña exposición crítica de los mecanismos posibles más aparentes, sin ánimo de entrar en un análisis bibliográfico prolijo, prácticamente imposible, dada la masa enorme de trabajos que se han acumulado a lo largo de tantos años.

1) *Enlentecimiento de la frecuencia ventricular.* — Este mecanismo, realizado ampliamente por una depresión de la conducción aurículoventricular, en los casos de taquicardia ventricular por *flutter* o fibrilación auricular, constituye, de acuerdo con las escuelas de Mackenzie<sup>2</sup> y de Lewis<sup>3</sup>, el hecho fundamentalísimo en la terapéutica digitálica. También hablan en favor del mismo, aquellos casos de insuficiencia cardíaca con ritmo sinusal en los cuales los digitálicos producen, al mismo tiempo, mejoría circulatoria y reducción de la frecuencia.

En tesis general, si el mecanismo en discusión fuera cierto, y además el único, cabría esperar una acción favorable de los digitálicos en los casos en que

\* Trabajo del Instituto de Medicina Experimental de Montevideo (Uruguay).  
Director: Héctor J. Rossello.

la frecuencia ventricular fuera superior al óptimo; en cambio, su acción sería respectivamente nula o contraproducente, cuando la frecuencia ventricular se hallara en las proximidades del óptimo o fuera inferior al mismo 4, 5, 6.

Dos mecanismos se han señalado para explicar, en todo o en parte, el enlentecimiento de la frecuencia ventricular: a) acción directa sobre el tejido específico, b) acción indirecta por intermedio del vago.

2) *Aumento de la contractilidad.*— Este mecanismo, que supone una más rápida y más completa evacuación ventricular (con las consecuencias respectivas: mayor tiempo disponible para aumentar la frecuencia y mayor capacidad ventricular potencial para las diástoles subsiguientes), cuenta en su apoyo con una fuerte corriente de opinión encabezada por Wenckebach 7, Pratt 8, Christian 9, Eggleston 10, etc. Se funda en el hecho que los digitálicos suelen mejorar la insuficiencia cardíaca con ritmo regular no acelerado, y que dicha mejoría puede ocurrir sin reducción importante, significativa o apreciable de la frecuencia ventricular 11.

El hecho que dosis suficientes de digital detienen en sístole el corazón de rana, ha sido considerado por algunos autores como prueba de la acción positiva de esta droga sobre la contractilidad miocárdica. Es fácil ver lo erróneo del concepto, puesto que la detención sistólica implica solamente una gran resistencia al llenamiento diastólico 12.

La reducción del volumen del corazón normal o insuficiente por la acción de los digitálicos, puesta de manifiesto por Stewart y Cohn 13, puede ser interpretada como consecuencia de una acción positiva sobre la contractilidad que determina una reducción del volumen residual post-sistólico.

Es natural que si la digital aumenta la contractilidad miocárdica, y si existe una relación estricta entre volumen sistólico inicial y consumo de oxígeno, debe haber una mejoría del rendimiento cardíaco expresado por la relación trabajo mecánico/consumo de O<sub>2</sub>, de acuerdo con Peters y Visscher 14.

Es evidente que la prueba directa de una acción digitálica sobre la contractilidad cardíaca, sólo puede ser dada usando un preparado en el cual permanezcan constantes o sean suprimidas todas las otras condiciones que intervienen en el equilibrio circulatorio. Desde este punto de vista, los numerosos experimentos realizados en el corazón aislado de batracio han dado resultados muy pobres o contradictorios; en cuanto a aquellos efectuados en mamíferos (preparado corazón-pulmón, fragmento aislado del miocardio) serán discutidos ulteriormente.

3) *Facilitación de la diástole.*— Puede pensarse, a priori, que una acción que facilite la diástole cardíaca por medio de una más rápida relajación, o aumentando el volumen ventricular máximo (con sus respectivas consecuencias: mayor tiempo disponible para aumentar la frecuencia y mayor energía de las sístoles subsiguientes) debe mejorar las condiciones circulatorias en la insuficiencia cardíaca. Este mecanismo es admitido frecuentemente por los autores que se ocupan del tema; sin embargo, no hay pruebas directas del mismo y, por el contrario, es bien sabido que la acción digitálica tiende, como se ha visto más arriba, y por lo menos a ciertas dosis, a dificultar la diástole. Esta acción antidiastólica de la digital no se diferencia, en realidad, de la acción reforzadora

del tono diastólico incriminada por Stewart y Cohn<sup>13</sup> para explicar la reducción de volumen cardíaco. Es evidente que si tal acción existiera, el resultado sería un aumento del estancamiento venoso que caracteriza la insuficiencia cardíaca.

4) *Reducción de la resistencia vascular periférica.*— Una eventual acción digitálica que disminuyera el tono arteriolar, determinando paralelamente un descenso de la presión arterial, sería lógicamente útil en la insuficiencia cardíaca, puesto que el trabajo ventricular podría ser dedicado, en mayor proporción, al desplazamiento de la sangre del sistema venoso al arterial.

En favor de esta hipótesis se halla la reducción de la presión arterial media que ha sido señalada en la clínica por Kisthinos y Gómez<sup>15</sup> y por Plá y colab.<sup>16</sup> cuando se produce una mejoría de la insuficiencia cardíaca, tan a menudo vinculada al uso de los digitálicos; en contra de la hipótesis está el hecho que la digital no produce hipotensión arterial en el animal normal y que, por el contrario, y a dosis tóxicas, produce el efecto opuesto.

5) *Disminución de la presión venosa central.*— Una acción de este tipo ha sido señalada especialmente por Mc Michael y Sharpey-Schafer<sup>17</sup> en virtud de trabajos realizados con la cateterización de la aurícula derecha en el hombre.

Este mecanismo explica la mejoría de los síntomas de la insuficiencia cardíaca que dependen, en gran parte, de la hipertensión venosa. También se explica la reducción del gasto circulatorio comprobado en animales normales en experimentos clásicos<sup>18</sup> y últimamente por Harrison y Leonard<sup>19</sup>, y en el hombre normal por Grollman<sup>20</sup>, puesto que un descenso de presión venosa implica, de acuerdo con la ley de Starling<sup>21</sup>, una reducción del gasto. También de acuerdo con Mc Michael y Sharpey-Schafer<sup>17</sup>, la disminución de la presión venosa obtenida por los digitálicos, o por la ligadura de la raíz de los miembros, o por la sangría, en los sujetos con insuficiencia cardíaca, determina un aumento paradójico del gasto, lo cual depende del hecho que la presión venosa, en esta circunstancia patológica, se encuentra más allá del límite útil señalado por Starling<sup>21</sup> y produce el efecto contrario.

La reducción de presión venosa central puede explicarse por una disminución del reflujo venoso, tal como ha sido incriminado por Dock y Tainter<sup>22</sup> en trabajos anteriores. Es completamente improbable que esta disminución del gasto se deba a un cierre del esfínter de las venas suprahepáticas, puesto que es un hecho muy conocido que la acción digitálica, en la insuficiencia cardíaca, se acompaña de una reducción inmediata del volumen del hígado congestionado. La causa debe ser mejor investigada y podría hallarse en una vasoconstricción de las pequeñas venas portas intrahepáticas o en un aumento de capacidad del sistema venoso por vasodilatación preferente de las venas esplácnicas.

Puede pensarse que el mecanismo podría consistir en una sensibilización de los reflejos depresores del seno carotídeo por la acción de los digitálicos<sup>23</sup>. Esta sensibilización podría depender de la alteración primitiva del miocardio y las terminaciones nerviosas adyacentes.

Un rápido análisis muestra que la reducción del volumen cardíaco de origen digitálico puede ser fácilmente explicado por la reducción previa de la presión venosa. En los casos en que se estudia la contractilidad por medio del corazón

suspendido, en el animal entero, la misma reducción de la presión venosa y la correspondiente disminución del gasto puede explicar el aumento aparente de la amplitud de las contracciones<sup>24</sup> \*.

6) *Acción específica sobre el miocardio insuficiente.* — Es muy frecuente que, ante las dificultades interpretativas que surgen de los experimentos de laboratorio, se asigne a los digitálicos una función específica sobre el corazón insuficiente y que no tendría sobre el corazón normal. No es claro porqué la insuficiencia cardíaca, que no es esencialmente más que una modificación de grado en las condiciones de trabajo de un corazón, pueda acompañarse de una modificación tan íntima en su reactividad frente a un tóxico; ni porque se tiene tanta tendencia a asimilar el corazón insuficiente que nos ofrece la clínica, al corazón asfíctico o anóxico o intoxicado por diversos agentes que nos prepara el laboratorio, siendo así que, cuando la clínica nos da un corazón agudamente alterado, la acción digitálica suele ser nula.

Frente a tantas incógnitas, es prematuro señalar diferencias en el comportamiento de los diversos cuerpos digitálicos, sobre todo mientras no se haga una debida discriminación de lo que depende de la actividad propia de cada uno, de su vía de administración, etc.

Los experimentos que se describen a continuación tienden a contestar concretamente a algunas de las posibilidades que se han planteado y a reducir, por consiguiente, el número de incógnitas. En particular, ellos tratan de someter a una prueba que consideramos decisiva la hipótesis de una acción cardio-estimulante de los digitálicos; su mayor interés radica en que los resultados obtenidos se oponen parcialmente a los de otros autores, en experimentos que cubren los mismos sectores del problema, en el carácter homogéneo de nuestros resultados, en un número bastante grande de experimentos, y es las ventajas que asignamos a la técnica empleada.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se han empleado 15 preparado cardiopulmonares (con pericardio abierto o cerrado) según la técnica de Knowlton y Starling<sup>21</sup>, con algunas modificaciones que se esquematizan en la fig. 1. Se ha usado la sangre heparinizada del mismo animal. Se hizo el registro óptico de la presión arterial y del gasto; el último por intermedio de una adaptación del método de Hoffmann<sup>25</sup>: la sangre que ha pasado a lo largo de la resistencia elástica *G*, que determina el valor de la presión arterial, pasa a través de otra resistencia rígida *C*; de este modo la presión en el piezómetro *D* es una función unívoca del gasto. El manómetro óptico *E*

\* Para un mismo volumen sistólico, el acortamiento del radio del ventrículo, que es lo que determina la amplitud de las contracciones, en estas condiciones experimentales, crece con la disminución del volumen residual post-sistólico.



## DIGITÁLICOS Y PREPARADO CORAZÓN-PULMÓN

registra las variaciones de esta presión y, por consiguiente, del gasto. En algunos experimentos se ha hecho la calibración con el objeto de medir el valor absoluto del mismo.

Un dispositivo accesorio permite obtener un aumento progresivo y siempre el mismo de la presión del manchón *G* en función del tiempo, partiendo del mismo valor del manómetro de mercurio *F*, lo cual significa una curva ascendente, siempre la misma, de la presión arterial: cuando la llave *L* se abre, el agua del recipiente a nivel constante *J* penetra en el frasco *N* y aumenta su presión y la del manchón *G* a una velocidad que depende de la resistencia

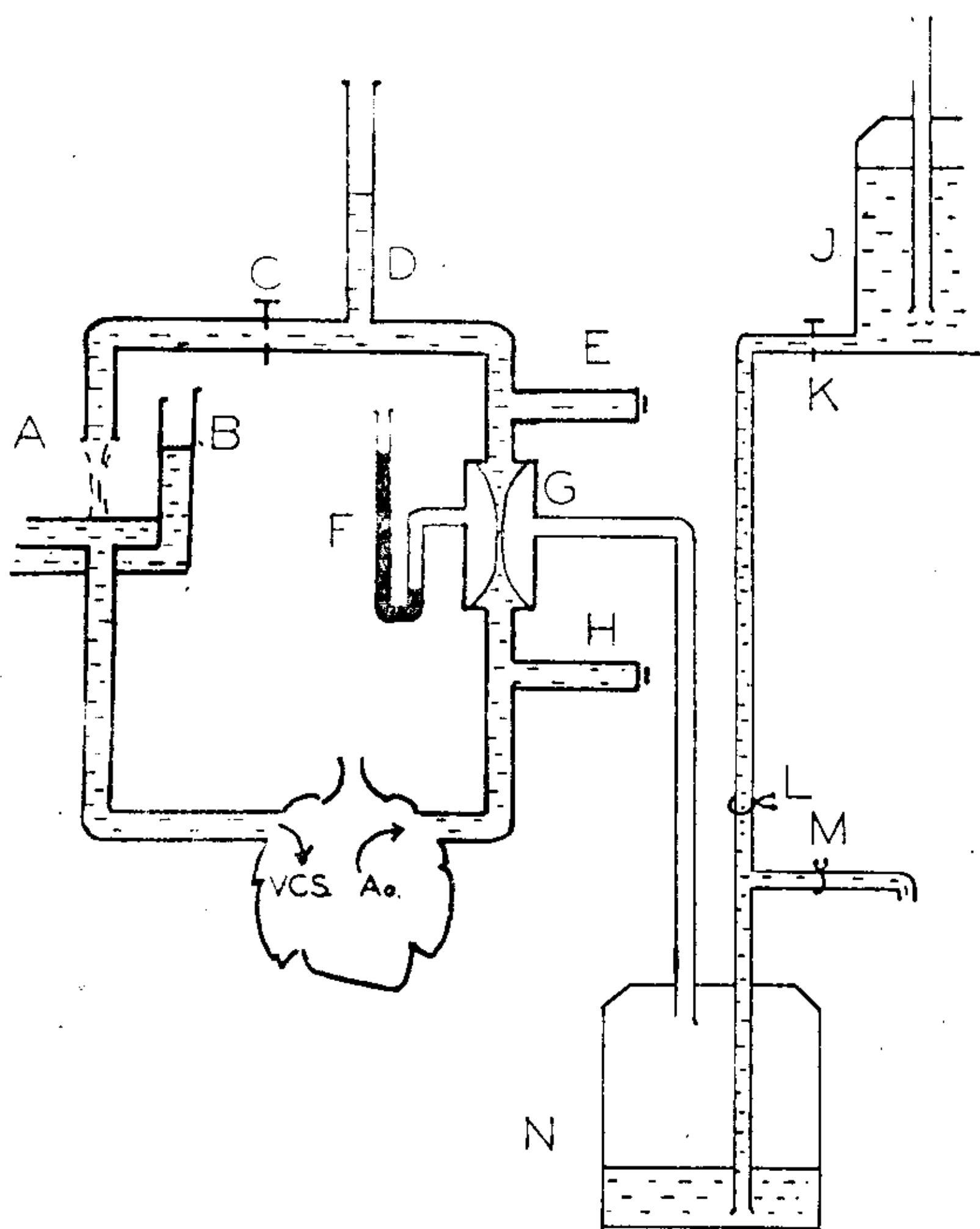


FIG. 1.

Esquema del dispositivo utilizado. Descripción en el texto.

graduable *K*. Cuando la llave *L* se cierra y la *M* se abre, el agua sale del frasco *N*, el sistema se descarga, y se restablecen las condiciones previas en *G*.

Las variaciones de gasto y presión arterial que acompañan a una variación sistemática y siempre la misma de la resistencia periférica, son registrados íntegramente en el quimógrafo a pequeña velocidad. En el curso de cada experimento se señalan los valores del manómetro *F*, de centímetro en centímetro, por medio de rápidas interrupciones en la luz de los manómetros.

Después de uno o más experimentos de control, se agrega una dosis del cuerpo digitálico, y el experimento se repite después de algunos minutos.

destinados a conseguir una buena impregnación del miocardio. Se realizan nuevos experimentos después del agregado de nuevas dosis de la droga.

Al final se ha hecho una gruesa apreciación de la dosis capaz de producir el bloqueo aurículoventricular, seguido rápidamente de paro cardíaco o fibrilación.

Se han usado *uabaina* "Arnaud", *estrofantina* "Merck" y *digifolina* "Ciba", en tres tipos de dosis: La dosis tipo I es aproximadamente 1/60 parte de la dosis común terapéutica para el adulto (se supone que la droga actúa de acuerdo con su dilución en la masa total del animal, que el peso del hombre es 60 kg. y que el peso de la preparación, incluyendo la sangre, es de 1 kg.). La dosis tipo II es 1/5 de la dosis terapéutica común de un adulto y aproximadamente 10 veces la dosis tipo I (se supone que la droga se acumula totalmente en el miocardio y la relación de peso de esta víscera, entre el hombre y el perro, es de 10 a 1). La dosis tipo III es una dosis tóxica, 5, 10 o más veces la dosis tipo II.

### RESULTADO DE LOS EXPERIMENTOS

La fig. 2 muestra el efecto del aumento de la resistencia peri-

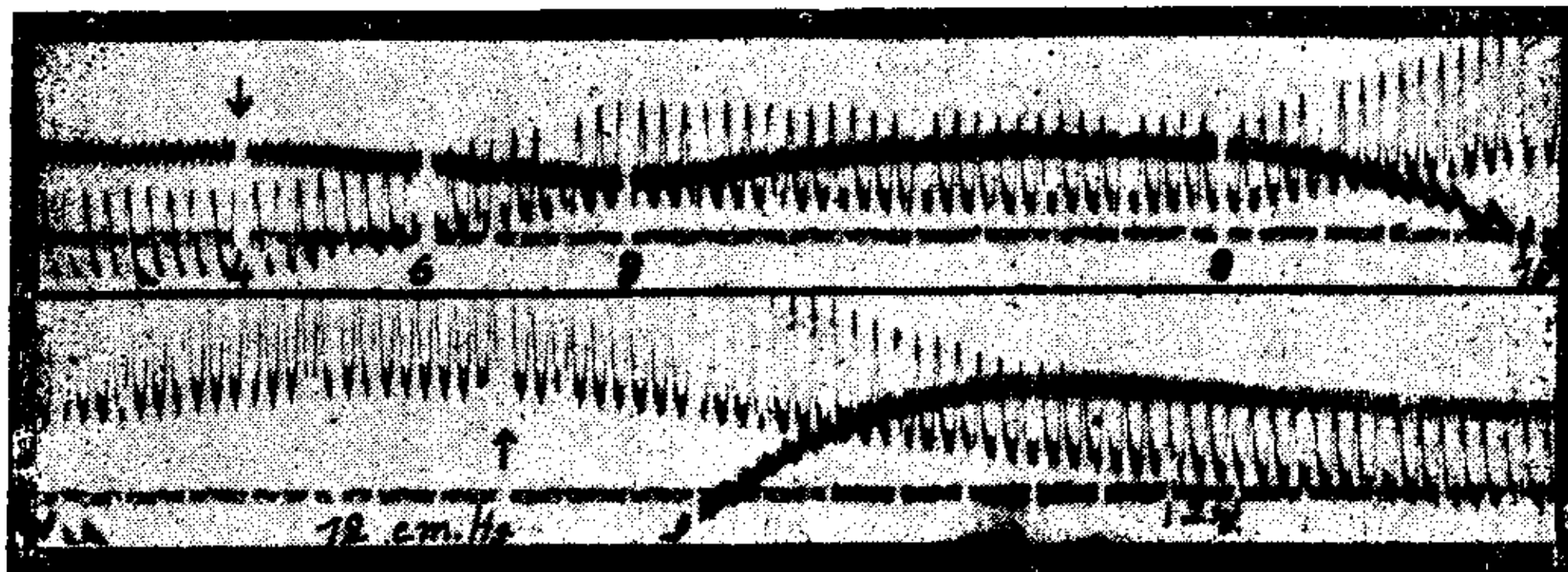


FIG. 2.

Doble curva de presión arterial y gasto. Las cifras al pie indican los valores de la presión en el manguito G (fig. 1) que determinan prácticamente los valores de la presión arterial en cm. de Hg. En la primera flecha se inicia el aumento de P. arterial que se acompaña de reducción del gasto; cuando dicha presión se estabiliza en 8 cm. el gasto vuelve a su valor anterior. Un nuevo aumento de presión arterial se acompaña de un descenso más marcado del gasto que no se recupera cuando la presión arterial se mantiene en 12 cm. En la segunda flecha la presión arterial cae y el gasto se restablece sobrepasando transitoriamente el valor inicial.

férica (aumento de presión en G.). Se puede observar que el aumento de presión arterial (hasta 80 mm. de Hg) se acompaña de una reducción progresiva y pequeña del gasto. La aparente contradicción entre estos resultados y los de Starling<sup>21</sup>, en los cuales el gasto era independiente de la presión arterial, depende simplemente del hecho que, en las condiciones de los experimentos aquí referidos, el proceso de adaptación del corazón a un aumento de presión

arterial, no se ha completado cuando sobreviene el nuevo aumento de presión arterial. De hecho, si la presión arterial se estabiliza (por ej.: en 80 mm. de Hg), el gasto recobra su primitivo valor. Un nuevo aumento de presión arterial produce el correspondiente descenso del gasto.

Cuando la presión llega a un cierto valor (por ej.: 100 mm. de Hg) el gasto desciende más rápidamente y, si la presión se estabiliza en un nivel más alto (por ej.: 120 mm. Hg), el gasto no se restablece. Este hecho significa que el ventrículo es incapaz de trabajar a esa presión arterial, lo cual implica una verdadera insuficiencia ventricular. Si en este momento la presión arterial se reduce, se observa que el gasto se recobra rápidamente y excede su valor inicial, durante el tiempo de descarga de la sangre acumulada en el sistema pulmonar. En cambio, una prolongación del tiempo

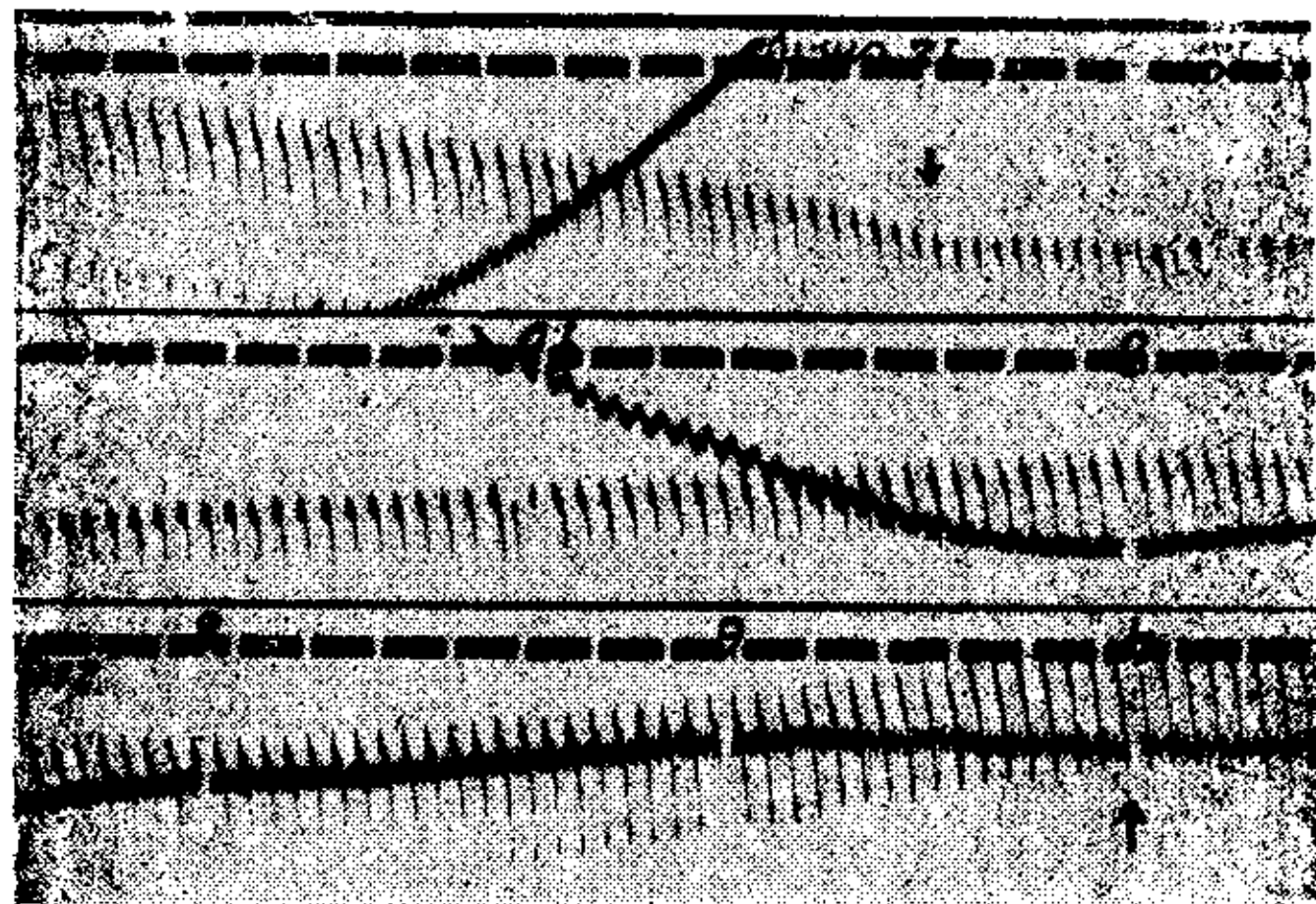


FIG. 3.

En esta gráfica, correspondiente a un caso excepcional, el gasto aumenta con la P. arterial y continúa aumentando cuando ésta se estabiliza en 8 cm.; para ulteriores aumentos de presión el gasto se comporta como habitualmente.

de insuficiencia produce gran dilatación cardíaca y edema pulmonar. Esta situación se hace rápidamente irreversible, y se termina en poco tiempo con la detención ventricular o la fibrilación. Se puede pensar, sin gran riesgo de error, que el comportamiento de la preparación corazón-pulmón, bajo un gran aumento de la presión arterial, es comparable con lo que ocurre en la insuficiencia cardíaca, especialmente en el edema agudo del pulmón.

La fig. 3 muestra lo que ocurre en una pequeña proporción de los experimentos; durante el aumento progresivo de la presión arterial (entre 40 y 80 mm. de Hg), y durante el período de esta-



bilización (a 80 mm. de Hg), el gasto aumenta lenta y progresivamente. Es posible que el aumento de presión arterial produzca, en este caso, una irrigación mejor de las coronarias y, por consiguiente, una mejoría de la actividad cardíaca. El hecho no se repitió en el mismo preparado, y muestra cómo se debe ser cauteloso en la interpretación de mejorías aisladas en las condiciones de un preparado corazón-pulmón.

La fig. 4 corresponde a un experimento en el cual un aumento particularmente lento de la presión arterial se acompaña de la correspondiente disminución, también muy lenta, del gasto; el descenso de la presión arterial fué seguido por una amplia fase reaccional del gasto.

Se puede prever que si un agente es capaz de mejorar la actividad cardíaca, aumentando la contractilidad durante la sístole, o

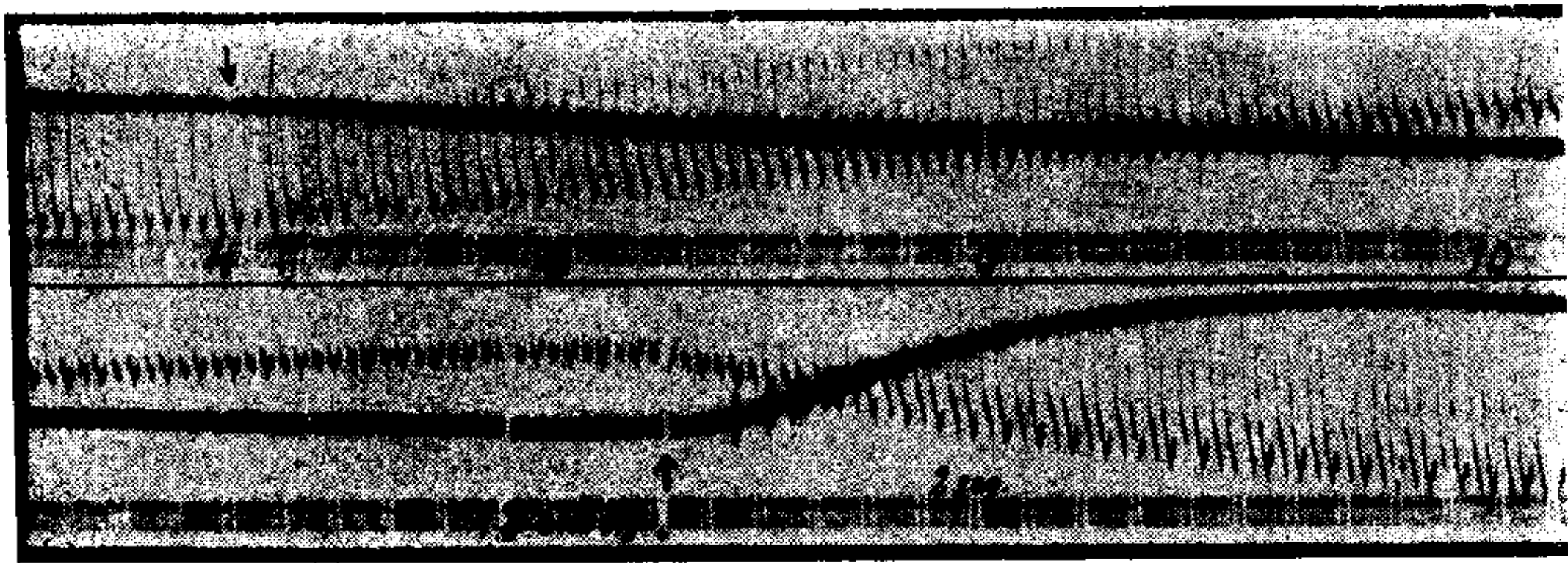


FIG. 4.

La menor sensibilidad de los manómetros permite el desarrollo completo de un experimento en el ancho del papel sensible.

la dilatabilidad durante la diástole, o desplazando la frecuencia cardíaca hacia el óptimo, la curva del gasto que acompaña el aumento de presión arterial debe ser modificada, en el sentido de una menor inclinación, con el correspondiente retardo de los fenómenos que caracterizan la insuficiencia ventricular.

La fig. 5 muestra la curva de presión arterial y gasto, antes y después de la adición de cada dosis de estrofantina. Las tres primeras dosis (tipo I) y las tres segundas dosis (tipo II) no modifican la curva del gasto en el sentido favorable, es decir, que ellas no producen una menor inclinación de la curva durante el aumento de la presión arterial y, por consiguiente, no retardan el momento de la fallada ventricular.



- De hecho, en todos los trazados, menos en el *D*, es posible observar el efecto contrario, puesto que la curva del gasto aumenta su inclinación después de cada adición de estrofantina, y el cruce de las dos curvas ocurre más precozmente en los últimos 4 que en los 3 primeros trazados.

Puede observarse también, que después del agregado de estrofantina, hay alguna tendencia a una restitución más rápida del gasto después de la reducción de la presión arterial. Esto puede ser debido al hecho que la relajación de la resistencia periférica se hace antes, porque la caída de presión es también más precoz. La

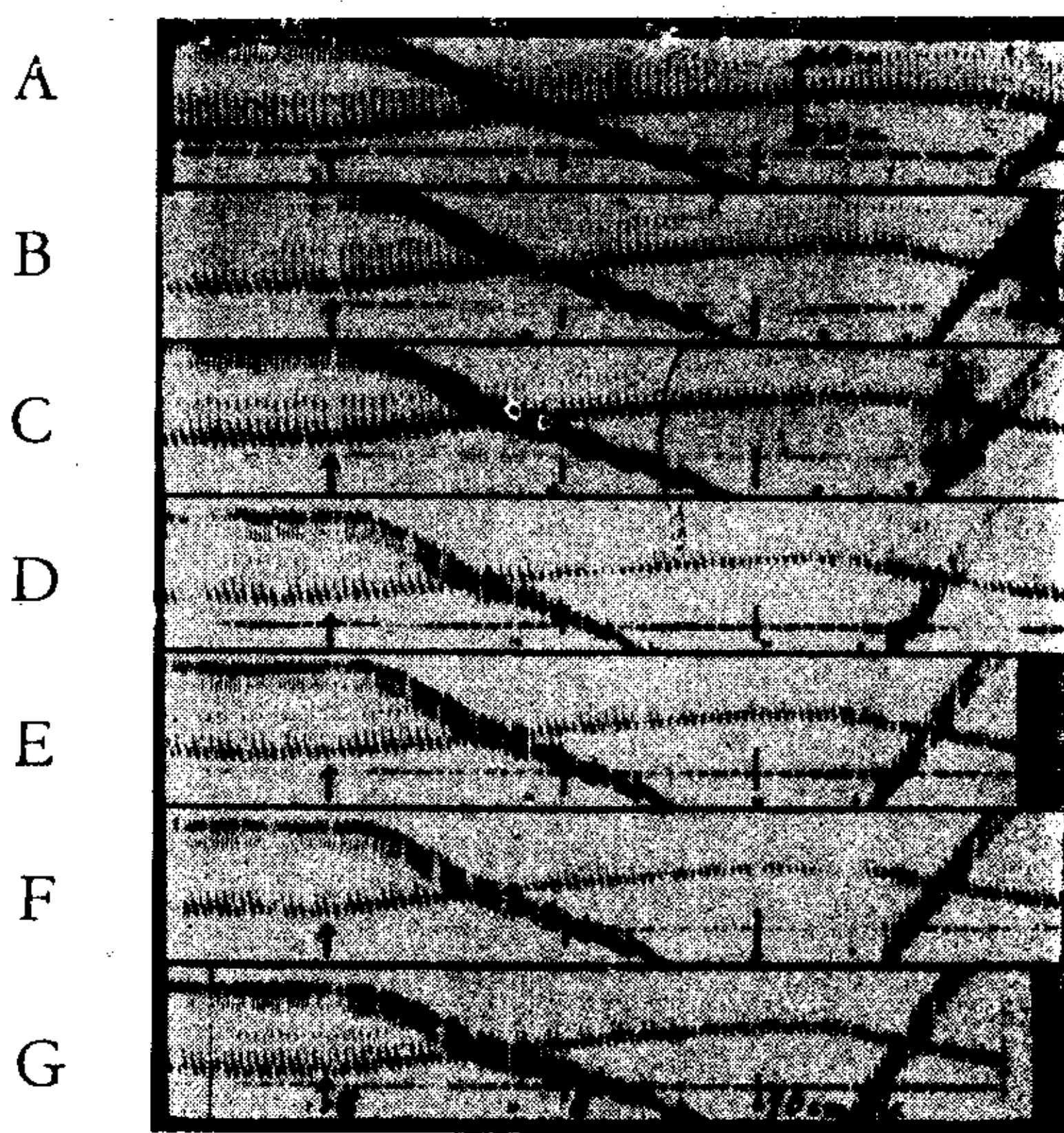


FIG. 5.

La doble curva de P. arterial y gasto antes y después de sucesivos agregados de *estronfantina*. A) antes; B) 2 minutos después de agregar 0,0025 mg.; C) 4 minutos después de otra dosis igual a la anterior; D) 3 minutos después de otra dosis igual; E) 3 minutos después de otra dosis 10 veces mayor o sea 0,025 mg.; F) 2 minutos después de otra dosis igual a la anterior; G) 2 minutos después de otra dosis igual. Las dosis sucesivas de *estronfantina* no mejoran la respuesta del gasto al aumento de P. arterial, más bien tiende a ocurrir lo contrario. Como el operador descarga la presión del manguito en el momento en que el gasto llega hasta cierto nivel prefijado, la más rápida recuperación del gasto indica una caída previa más precoz.

frecuencia ventricular permaneció constante (120 por minuto) durante toda la realización del experimento. La calibración del gasto permite observar que su valor de 360 c.c. por minuto, antes del au-

mento de la presión arterial, se redujo entre 20 y 30 % en el período más agudo de la insuficiencia ventricular.

La fig. 6 muestra las curvas de presión arterial y del gasto, antes y después de cada adición de dos dosis tipo I de digifolina. Se puede ver que el cruce de las dos curvas ocurre siempre cuando la presión arterial está alrededor de 60 mm. de Hg. La frecuencia

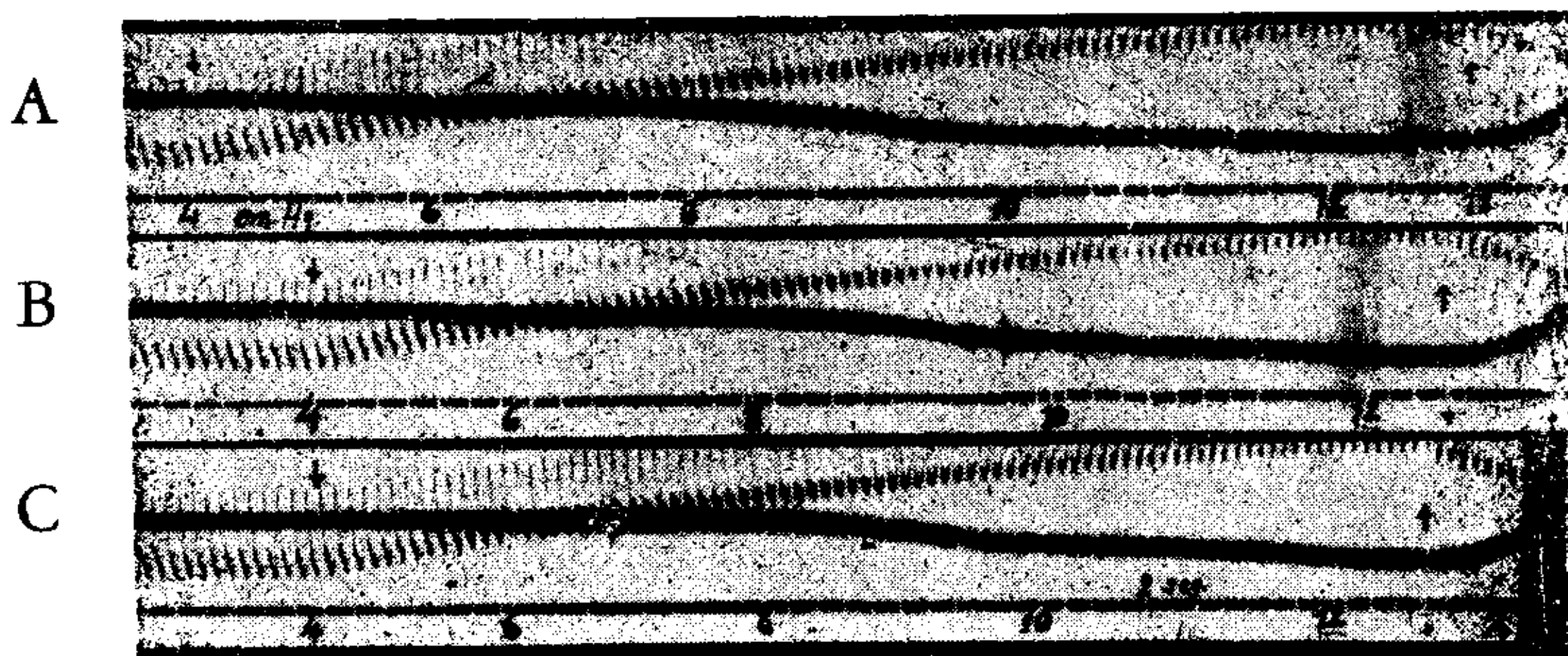
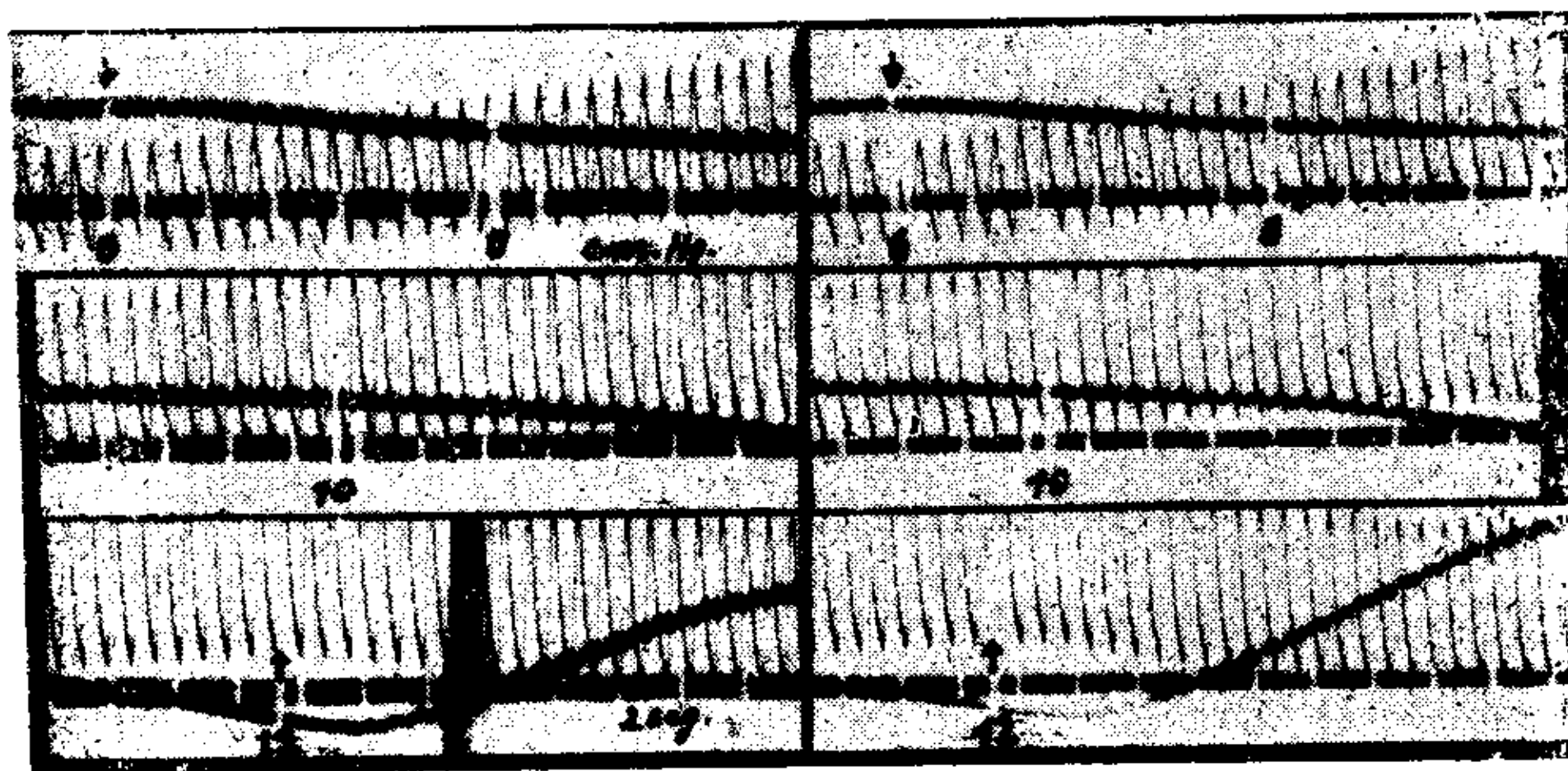


FIG. 6.

Las curvas de P. arterial y gasto. A) antes; B) después del agregado de 0.025 mg. de *digifolina*; C) después del agregado de 0.05 mg. de la misma sustancia. No se observan modificaciones favorables de la actividad cardíaca.



A

FIG. 7.

B

La doble curva. A) antes; B) después del agregado de 0.05 mg. de *uabaina*. Los dos trazados son sensiblemente idénticos; la recuperación del gasto, algo más rápida en el segundo trazado, corresponde a una disminución también más rápida de la P. arterial, lo cual puede depender del experimentador.

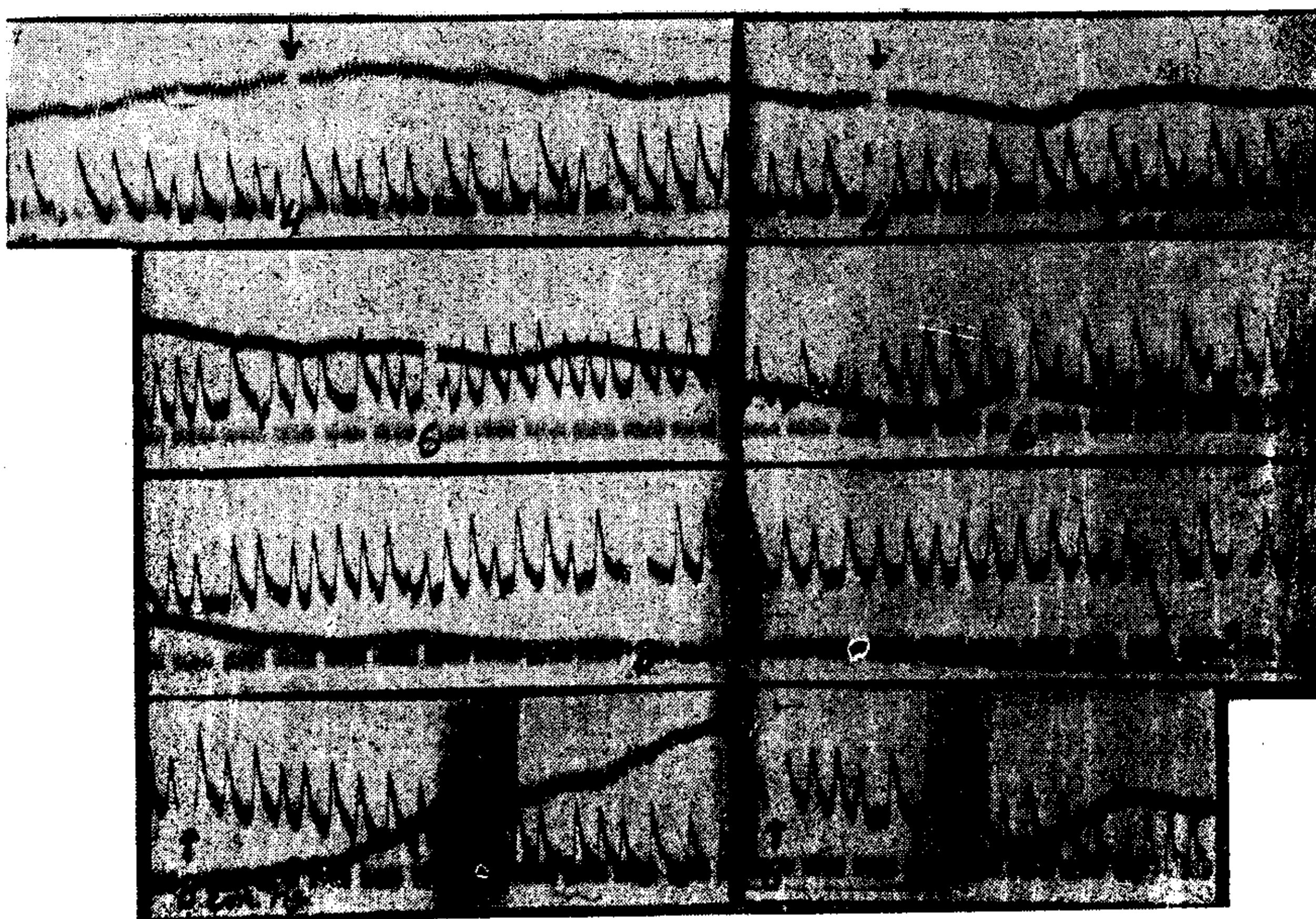
permaneció constante (70 por minuto) después de la primera dosis, y se redujo a 63 después de la segunda.

La fig. 7 muestra las curvas de presión arterial y gasto antes y después de la adición de una dosis tipo II de uabaina. También



en este caso no se observa acción de la droga; hay también aquí una ligera mayor rapidez en la fase de recobramiento del gasto cuando la presión arterial cae. La frecuencia del pulso fué 77 antes y 75 después de la adición de la droga.

La fig. 8 corresponde a un preparado en muy malas condiciones (dilatación cardíaca y fibrilación auricular). Se puede observar que la curva irregular del gasto no mejora con la adición de una dosis tipo II de ouabaína. La frecuencia era 56 antes y 55 después de la droga.



A

FIG. 8.

B

La doble curva correspondiente a un corazón con fibrilación auricular. A) antes; B) después del agregado de 0.025 mg. de *ouabaina*. No hay modificación de la curva en el sentido favorable, más bien puede notarse el efecto inverso.

La tabla I resume las modificaciones de la actividad cardíaca y de la frecuencia, por la acción de las drogas digitálicas, en los 15 preparados utilizados. Se expresa también la dosis total que produjo el bloqueo cardíaco en el caso en que éste pudo ser claramente establecido. Resulta de esta tabla:

1) Las dosis promedio que producen el bloqueo cardíaco con



T A B L A I

Perro	Droga	Frecuencia antes	Dosis (mg.)			Acción sobre la actividad mecánica después de las dosis			Acción sobre la frecuencia después de las dosis			Dosis total que produjo bloqueo o paro ventricular (mg.)
			1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª	1ª	2ª	3ª	
1	Ouabaína	94	0,025	0,050	0,050	0	0	—	—1	0	0	0,125
2	..	68	0,025			0			—2			
3	..	84	0,050	0,075		—	—		—5	+4		0,250
4	..	62	0,025	0,050		0	0		+2	+4		0,075
5	..	55	0,025	0,050		0	—		—6	—1		
6	..	66	0,025	0,050		0	0		+8	—2		0,075
7	Digifolina	39	0,037	0,037		—	0		0	0		
8	..	73	0,015	0,045	1,350	0	—	0	+4	—7	—4	1,600
9	..	81	0,300	0,450	0,750	+	+	0	—17	—10	+22	
10	..	68	0,300	0,450	0,600	0	0	0	+4	+8	+4	2,600
11	..	130	0,300	0,450	0,450	0	0	0	+2	—8	+2	2,000
12	..	108	0,300	0,450	0,450	0	0	0	—8	—14	—6	2,000
13	Estrofantina	51	0,100	0,200	0,200	0	0		+1	+8		0,500
14	..	90	0,100	0,200		0	0		0	+4		0,300
15	..	108	0,002	0,003	0,005	0	0	0	0	—12	—4	

Los signos +, —, 0, indican respectivamente: aumento, disminución o acción nula.

rápida decadencia de la actividad cardíaca, hasta el paro ventricular o la fibrilación, fueron los siguientes:

Ouabaína .....	0,15 mg.
Estrofantina .....	0,40 „
Digifolina .....	2,00 „

Estas cifras están basadas en un número insuficiente de experimentos y tienen solamente un valor provisorio y de control.

2) La primera dosis de la droga produjo una reducción promedio de 1,2 y las dos primeras, una reducción promedio de 2,4 contracciones por minuto. Estas cifras son, de hecho, muy pequeñas y la dispersión de valores relativamente grande, así que puede concluirse que la acción de los cuerpos digitálicos sobre la frecuencia cardíaca, en esta preparación, es prácticamente nula.

3) La acción sobre la actividad mecánica de los ventrículos (apreciada por el comportamiento del gasto frente al aumento de presión arterial) fué nula o negativa en todos los casos menos uno. Si se desprecia la acción negativa (que puede ser atribuída a la sola

influencia del tiempo, en una preparación que decae espontáneamente en algunas horas), se puede concluir al menos que las drogas estudiadas no muestran ninguna acción favorable sobre la actividad miocárdica.

En el único caso en el cual se registró una acción positiva, el hecho fué acompañado por una gran reducción de la frecuencia que no puede ser atribuída a la acción de los digitálicos. A este respecto conviene recordar que la reducción de la frecuencia, por sí misma, puede aumentar la actividad mecánica del corazón<sup>4, 5, 6</sup>. No puede sostenerse, por otra parte, en virtud de una inferencia anterior, que la disminución de la frecuencia deba ser atribuída a la acción de la droga.

Hemos visto al hablar de la fig. 3, cómo, en casos aislados, puede haber mejorías espontáneas de la actividad cardíaca que eventualmente pueden acreditarse a la acción de los digitálicos cuando el espíritu se halla predispuesto en ese sentido.

#### DISCUSIÓN

De estos experimentos, repetimos, no se puede deducir nada contra el hecho común y evidente que los digitálicos actúan favorablemente en una gran proporción de casos de insuficiencia cardíaca. Ellos tienden sólo a establecer tres puntos que han sido repetidamente afirmados y negados; ellos son:

1) La acción terapéutica de los digitálicos no es debida a una influencia directa sobre la función mecánica de cada contracción, sea por aumento de la contractilidad, o por facilitación de la diástole o por ambas cosas a la vez\*.

2) El enlentecimiento de la frecuencia cardíaca, tan característico de esta acción terapéutica en el insuficiente cardíaco, no es debido a una influencia directa sobre el miocardio.

3) El enlentecimiento del corazón no es debido a una previa mejoría de la función mecánica del miocardio.

\* Es teóricamente posible que los digitálicos pudieran tener una acción positiva sobre la sístole que fuera exactamente neutralizada por una acción opuesta sobre la diástole; esta eventualidad es enormemente improbable. En el caso que de los experimentos relatados, se dedujera una acción positiva o negativa de los digitálicos sobre la actividad cardíaca, estaría justificado, de acuerdo con Katz<sup>33</sup>, incriminar una posible intervención del pulmón y sustituirlo por un oxigenador inerte. Descartado este factor, el preparado de músculo cardíaco de Cattell y Gold<sup>35</sup>, u otro semejante, podría estar indicado para proseguir el análisis del problema.

T A B L A I I

Autor	Acción sobre el corazón normal	Agente alterante	Acción sobre el corazón alterado	Criterio de mejoría	Observaciones
Plant (1918)	0	Fósforo	+	Aumento del gasto y de la amplitud de las contracciones. Reducción de la presión venosa.	La mejoría dura 20 minutos.
Biljsma Roessing (1922)	0	Deterioración espontánea	+	Retardo del proceso de dilatación.	
Bodo (1927)	0	..	+	Reducción del volumen cardíaco.	Resultados no constantes. Dosis útiles difíciles de fijar.
Anitschow Trendelenburg (1928)	0	..	+	Mayor incremento de gasto para un incremento de presión venosa.	Los resultados no son constantes.
Gremels (1932)	0	Alcanfor	+	Disminución del consumo de O <sub>2</sub> . Aumento del trabajo.	
Cohn Steele (1932)	0	Deterioración espontánea	+	Aumento del gasto. Disminución de presión auricular y volumen diastólico.	
Dickhoff (1936)		Hipertrofia por lesión valvular	+	Aumento del gasto y presión arterial máximos.	Se comparan los resultados con otros preparados no digitalizados.
Peters Visscher (1936)	0	Deterioración espontánea	+	Aumento del consumo de O <sub>2</sub> , del trabajo y del rendimiento.	
Katz Mendlowitz Kaplan (1938)	0	..	0	No hay acción sobre el gasto, el consumo de O <sub>2</sub> o el rendimiento.	
Katz (1947)	0	..	+		
Cattell Gold (1938)	0	..	+	Aumento de amplitud de las contracciones.	Usan músculo papilar de corazón de gato.



Estas conclusiones, especialmente la primera, no concuerdan, en general, con las de otros autores que han utilizado también la preparación corazón-pulmón con fines semejantes.

En la tabla II se resumen algunos de estos trabajos que difieren en el criterio de la mejoría (aumento del gasto, reducción de la presión venosa, reducción del tamaño del corazón, aumento de la amplitud de las contracciones, detención del proceso de dilatación cardíaca, aumento del rendimiento, etc.) y en el criterio de corazón normal o insuficiente (antes y después de la acción de la simple deterioración por el tiempo, de la anoxia, de tóxicos como el cloroformo, el fósforo, el alcanfor, etc.).

Se incluye en la lista el trabajo de Cattell y Gold<sup>36</sup> aun cuando estos autores, pretendiendo ponerse al abrigo de algunos factores indeterminables de la preparación corazón-pulmón, utilizan un preparado constituido por el músculo papilar del corazón de gato.

De esta tabla resulta evidente el acuerdo general sobre el hecho que en preparados frescos, en aparentes buenas condiciones de trabajo, los digitálicos no actúan; en cambio, en corazones alterados por agentes tóxicos, por una hipertrofia previa, o por la simple acción del tiempo, los digitálicos mejoran la actividad cardíaca. La única excepción es el trabajo de Katz, Mendlowitz y Kaplan<sup>38</sup>, cuyos resultados han sido desvirtuados posteriormente por el propio Katz<sup>34</sup>.

La lectura de estos trabajos no es tan convincente como las conclusiones de los mismos; si se concibe fácilmente que ellos satisfagan a quienes están previamente convencidos que los digitálicos tienen una acción inótropa positiva, estamos seguros que estarán muy lejos de hacerlo con quienes, por otros motivos, tienen el preconcepto inverso. Las siguientes palabras de McMichael<sup>27</sup>, resumen muy precisamente esta situación: "el estudio directo del corazón aislado no ha podido demostrar consistentemente ninguna acción directa tendiente a aumentar la fuerza de la contracción miocárdica. Es posible que tal acción exista en el corazón insuficiente, pero es de importancia menor en terapéutica clínica si se compara con la acción de la digital en la reducción de la presión venosa".

Desde este punto de vista, creemos que nuestra técnica ofrece ventajas sobre las anteriores, puesto que permite un registro preciso de los fenómenos en su total desarrollo, en tiempos prefijados

por el experimentador, y su repetición en el mismo preparado, al mismo tiempo que define el concepto de insuficiencia ventricular en términos mecánicos poco objetables. No podemos explicar la discordancia que existe entre los resultados obtenidos por los otros autores y los nuestros, pero creemos útil contestar algunas objeciones que se nos han formulado:

1) Creemos que es erróneo suponer que el corazón crónicamente insuficiente debe parecerse más al corazón hipodinámico, obtenido por la acción de diversos agentes, incluyendo diversos tóxicos, que al corazón sometido a una insuficiencia mecánica. Debemos agregar a este respecto que la preparación corazón-pulmón se deteriora espontáneamente en el curso de algunas horas y, desde este punto de vista, en ningún caso el miocardio pudo considerarse normal. De hecho, en nuestra serie ha habido lógicamente preparados en todos los grados de alteración y los resultados han sido perfectamente homogéneos.

2) La suposición que el corazón crónicamente insuficiente que se presenta en la clínica es el único sensible a la acción inótropa de los digitálicos, no explica porqué los autores mencionados han obtenido resultados positivos con el preparado corazón-pulmón: y si esos resultados no son correctos, la suposición debe ser demostrada.

3) La idea que los digitálicos necesitan, para actuar, un tiempo de varias horas, no está de acuerdo con los hechos, puesto que, cuando la droga se administra en la clínica por vía venosa, los efectos se desarrollan dentro de los plazos experimentales.

4) La objeción de que la *heparina* puede antagonizar la droga, en nuestros experimentos, está contestada por algunos de los trabajos mencionados, en los cuales también se ha usado *heparina* como anticoagulante.

#### SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se utilizaron 15 preparados corazón-pulmón con un dispositivo que permite un gran número de experimentos idénticos, en los cuales se procede a aumentos continuos y progresivos de la resistencia elástica del sector arterial sistémico.

El registro óptico de la presión arterial y del gasto, muestra que, hasta un cierto límite, el aumento de presión arterial se acom-

paña de una disminución del gasto, que recupera su valor inicial si la presión arterial se estabiliza; por encima de aquel límite, el gasto desciende más rápidamente y permanece bajo cuando la presión arterial se estabiliza. Este segundo período se acompaña de gran dilatación cardíaca y edema pulmonar agudo.

El agregado de un cuerpo digitálico (digifolina, estrofantina, ouabaína) a muy diferentes dosis, no modifica las curvas en el sentido favorable, tampoco produce modificaciones significativas de la frecuencia cardíaca. Se deduce que dichas drogas no tienen ninguna acción directa positiva sobre la actividad mecánica del corazón normal o insuficiente.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Withering, W.* — "An account of the foxglove", Birmingham, 1785. Ed.: Willius and Keys. "Cardiac Classics", St. Louis, C. V. Mosby Co., 1941.
2. *Mackenzie, J.* — "Diseases of the heart", 3d. Ed., London, Oxford med. public., 1913.
3. *Lewis, T.* — "Diseases of the heart", 2d. Ed., New York, Mc. Millan Co., 1937.
4. *Duomarco, J. y Solovey, G.* — La actividad cardíaca desde el punto de vista de la frecuencia. I) La frecuencia óptima ventricular. "Rev. Argent. de Cardiol.", 1944, 10, 335.
5. *Duomarco, J. y Solovey, G.* — La actividad cardíaca desde el punto de vista de la frecuencia. II) Modificaciones de la frecuencia óptima ventricular por distintas influencias. "Rev. Argent. de Cardiol.", 1944, 10, 352.
6. *Duomarco, J.* — La actividad cardíaca desde el punto de vista de la frecuencia. III) El ciclo ventricular óptimo y la fase patológica de estancamiento ventricular. "Rev. Argent. de Cardiol.", 1947, 13, 320.
7. *Wenckebach, K. F.* — The effects of digitalis on the human heart. "Brit. Med. Journ.", 1910, 2, 1600.
8. *Pratt, J. H.* — Digitalis therapy. "Journ. Am. Med. Assoc.", 1918, 71, 618.
9. *Christian, H. A.* — Digitalis therapy. Satisfactory effects in cardiac cases with regular pulse rate. "Am. Journ. Med. Sci.", 1919, 157, 593.
10. *Eggleston, C.* — Some newer concepts in digitalis therapy. "Am. Journ. Med. Sci.", 1920, 160, 625.
11. *Luten, D.* — "The clinical use of digitalis", Springfield-Baltimore, C. C. Thomas, 1936.
12. *Heffter, A.* — "Handbuch der experimentellen Pharmakologie", Berlín, J. Springer, 1924, II, 1354.
13. *Stewart, H. J. y Cohn, A. E.* — Studies on the effect of the action of digitalis on the output of blood from the heart. "Journ. Clin. Invest.", 1932, 11, 917.
14. *Peters, H. C. y Visscher, M. B.* — The energy metabolism of the heart in failure and the influence of drugs upon it. "Amer. Heart Journ.", 1936, 11, 273.



15. *Kisthinos, N. y Gómez, D. M.* — La pression artérielle moyenne en clinique. "La Médecine" 1932. 15, 50.
16. *Plá, J. C., Fabregat, A. y Ponce de León, R.* — La presión arterial media. "Arch. Urug. de Med. Cir. y Esp.", 1933. 3, 230.
17. *Mc Michael, J. y Sharpey-Schafer, E. P.* — The action of intravenous digoxin in man. "The Quart. Journ. of Med.", 1944, 13, 123.
18. *Dock, W. y Tainter, M. L.* — The circulatory changes after full therapeutic doses of digitalis, with a critical discussion of views on cardiac output. "Journ. Clin. Invest.", 1930, 8, 467.
19. *Harrison, R. R. y Leonard, B. W.* — The effect of digitalis on the cardiac output of dogs and its bearing on the action of the drug in heart disease. "J. Clin. Invest.", 1926, 3, 1.
20. *Grollman, A.* — "The Cardiac Output". Springfield, Thomas, 1932.
21. *Lovatt Evans, C.* — "Starling's Principles of Human Physiology". 8th. Ed., London, Churchill, 1941.
22. *Dock, W. y Tainter, M. L.* — Further observations on the circulatory action of digitalis and strophanthus. "J. Clin. Invest.", 1930, 8, 485.
23. *Heymans, C., Bouckaert, J. J. y Regniers, P.* — "Le sinus carotidien". París, G. Doim, 1933.
24. *Mc Michael, J.* — Circulatory failure studied by means of venous catheterization. "Advances in Internal Medicine", New York, Intersc. Publ., 1947.
25. *Hoffmann, F.* — Método de registro continuo del gasto en la preparación corazón-pulmón. "Rev. de la Soc. Arg. de Biol.", 1942, 18, 225.
26. *Plant, O. H.* — A note on the efficiency of the Knowlton-Starling isolated heart-lung preparation for testing the cardiac action of drugs. "J. of Pharmacol. and Exper. Therap.", 1913, 14, 603.
27. *Bijlsma y Roessing.* — "Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak.", 1922, 94, 235. Loc. cit.: Anitschow y Trendelenburg.
28. *Bodo, R.* — The effect of the "heart tonics" and other drugs upon the heart tone and coronary circulation. "J. of Physiol.", 1927, 28, 365.
29. *Anitschow, S. W. y Trendelenburg, P.* — Die Wirkung des Strophanthins auf das suffiziente und auf das insuffiziente warmblüter Herz. "Deutsch. med. Wochenschr.", 1928, 54, 1672.
30. *Gremels, H.* — Zur Physiologie und Pharmakologie der Energetik des Säugtierherzens unter dem Einfluss from Stoffes der Digitalis Gruppe. "Arch. f. Exp. Path. u. Pharmak.", 1932, 169, 689.
31. *Cohn, A. E. y Murray Steele, J.* — Studies on the effect of the action of digitalis on the output of blood from the heart. "J. of Clin. Invest.", 1932, 11, 871.
32. *Dickhoff, J.* — Leistungsfähigkeit aortenklappen insuffizientes Herzen ohne und mit Hypertrophie im Herz-Lungen-Präparat. "Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.", 1936, 182, 268.
33. *Katz, L. N., Mendlowitz, M. y Kaplan, H. A.* — The action of digitalis on the isolated heart. "Am. Heart J.", 1938, 16, 149.

34. *Katz, L. N.* — Principles involved in use of digitalis. "Acta Cardiologica", 1947. 2, 67.
35. *Cattell, M. y Gold, H.* — The influence of digitalis glucosides on the force of contraction of mammalian cardiac muscle. "The J. of Pharmacol. and Exp. Therap.", 1938. 62, 116.

## RÉSUMÉ

Quinze préparés cœur-poumon furent utilisés avec un dispositif qui permet un grand nombre d'expériences identiques, dans lesquels on procède à des augmentations continues et progressives de la résistance élastique du secteur artériel systémique.

L'enregistrement optique de la pression artérielle et du débit, montre que, jusqu'à une certaine limite, l'augmentation de la pression artérielle s'accompagne d'une diminution du débit qui recupère sa valeur initiale si la pression artérielle se stabilise; au dessus de cette limite, le débit descend plus rapidement et reste basse quand la pression artérielle se stabilise. Cette seconde période s'accompagne d'une grande dilatation cardiaque et d'œdème pulmonaire aigu.

L'administration d'un corps digitalique (digifoline, strophantine, ouabaine) à très différentes doses, ne modifie point les courbes favorablement et ne produit pas de modification importante de la fréquence cardiaque. On déduit donc que ces drogues n'ont aucune action directe positive sur l'activité mécanique du cœur normal ou insuffisant.

## SUMMARY

A heart-lung preparation was used in 15 experiments with a device allowing the reproduction of identical conditions. The elastic arterial resistance of the preparation was increased continuous and progressively.

Optical recording of blood pressure and cardiac output showed that up to certain limit increase in arterial pressure is accompanied by a decrease in cardiac output with returns to its initial value if the blood pressure is stabilized. If the prementioned limit is surpassed the output diminishes and remains low when the blood pressure is stabilized. This second period is accompanied by great cardiac dilatation and acute pulmonary edema.

The addition of a digitalic compound (digifolin, strophantin, ouabain) at widely divergent doses, does not modify the curves in any favourable sense, nor produces significant changes in heart rate. It is concluded that the drugs used have no direct positive action on the mechanical activity of the normal or failing heart.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 15 Herz-Lungen-Präparate benützt, mit einer Vorrichtung, die eine grosse Anzahl von identischen Experimenten zulässt, in welchen ununter-

brochen und progressiv die elastische Resistenz des systemischen arteriellen Sectors vermehrt wird.

Die optische Registrierung des arteriellen Drucks und des Herzminutenvolumens zeigt, dass bis zu einer gewissen Grenze die Zunahme des arteriellen Drucks von einer Verminderung des Herzminutenvolumens begleitet wird; das seinen Anfangswert wiedergewinnt, wenn sich der arterielle Druck stabilisiert; jenseits der Grenze fällt das Herzminutenvolumen rascher und bleibt niedrig, wann der Blutdruck sich stabilisiert. Diese zweite Periode wird von einer starken Herzerweiterung und acutem Lungenödem begleitet.

Die Verabreichung eines Digitaliskörpers (Digifolin, Strophantin, Ouabaïne) in ganz verschiedenen Dosen hat keinen günstigen Einfluss auf die Kurven und bewirkt auch keine nennenswerten Modifizierungen der Herzfrequenz. Es wird geschlossen, dass die genannten Drogen keine direkte positive Wirkung auf die mechanische Activität des normalen oder insuffizienten Herzens ausüben.