

IMPORTANCIA CLINICA DEL ESTUDIO FARMACOLOGICO Y TOXICOLOGICO DE LA ISOPLEXIS ISABELLIANA WEBB ET BERTH., DIGITAL DE CANARIAS DE ENORME ACTIVIDAD (*)

T. ALDAY REDONNET.

Catedrático de Farmacología Experimental, Terapéutica General y Materia Médica.
Jefe de la Sección de Farmacología del Instituto de Biología y Sueroterapia.
Madrid.

INTERÉS MÉDICO POR EL ABARATAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS.

Gran importancia clínica presenta el estudio farmacológico y toxicológico de aquellos productos sintéticos o naturales, como son las hormonas, las drogas vegetales o sus principios activos, etc., cuya actividad y toxicidad no se conoce, ya que de tales estudios se pueden deducir nuevas orientaciones aplicables al tratamiento de numerosas enfermedades, o bien encontrar drogas más activas, menos tóxicas o más económicas que las hasta ahora empleadas; esto último, en ocasiones, de enorme interés.

En 1949, HENCH, KENDALL y varios colaboradores¹⁵ extrajeron de las glándulas suprarrenales cortisona, hormona que presenta propiedades terapéuticas asombrosas, especialmente en el tratamiento de ciertos reumatismos. No es, pues, de extrañar que pronto se les propusiera para que recibiesen el galardón científico internacional más importante: el Premio Nobel; pero semejante medicamento presentaba el enorme inconveniente de su elevadísimo precio, lo que hacía que únicamente pudieran emplearle los multimillonarios. REICHSTEIN²⁷ comenzó su estudio químico, describiendo, en 1952, la constitución, así como también la manera de obtenerla sintéticamente, partiendo de la sarmentogenina, por lo que su precio descendió de tal manera que se puso, prácticamente, al alcance de todas las fortunas. No es, pues, de extrañar que a este ilustre químico suizo se le concediese, conjuntamente con los investigadores norteamericanos citados, tan codiciado premio internacional. Vemos, pues, que se ha considerado de igual importancia el descubrimiento de la cortisona como a la manera de obtenerla a módico precio.

En la actualidad, una de las enfermedades más frecuentes, en los países civilizados, es la insuficiencia cardíaca o circulatoria, dolencia que ha aumentado extraordinariamente en estos últimos años, debido tal vez a la vida activa y azarosa que tienen los habitantes de las grandes ciudades, a los peligros de rápidas pérdidas económicas, a las revoluciones y guerras (especialmente después del descubrimiento de las armas atómicas), etc., así como también a la gran

prolongación del término medio de la vida humana, ya que semejante dolencia se suele presentar casi siempre en los adultos y en los ancianos. No nos debe, por consiguiente, extrañar la enorme importancia terapéutica que actualmente se concede a los medicamentos usados en el tratamiento de esta enfermedad, ya que con ellos se llega a normalizar la circulación sanguínea de los cardíacos durante varios años, pudiendo hacer una vida casi normal.

Los medicamentos más importantes empleados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca son los denominados digitálicos o del grupo de la digital, por ser esta planta el primero que se usó, así como también tónico-cardíacos, pues se suponía que actuaban aumentando el tono del corazón.

En estos últimos años se han sustituido las preparaciones galénicas y comerciales (especialidades farmacéuticas) que llevan todos los principios activos de la digital y que son dados por la boca, por su glucósido más importante, la digitalina o digitoxina de los anglosajones. El motivo del descrédito y poco uso del polvo, de la infusión o de la tintura de digital, no obstante su módico precio, ha sido el ser estas preparaciones muchas veces poco activas y otras de elevada toxicidad. En cambio, los glucósidos digitálicos, cuando se encuentran suficientemente puros, actúan siempre con la misma potencia terapéutica y tóxica, por lo que los médicos prefieren su empleo en lugar de las clásicas preparaciones galénicas antes citadas. Desgraciadamente, la digitalina es un glucósido muy caro, viniendo a costar en la actualidad, cuando es muy pura, de 200.000 a 400.000 pesetas el kilogramo. De ahí que sean numerosos los investigadores que estudian la manera de obtenerla a más bajo precio, pues su abaratamiento redundaría enormemente en beneficio de millones de enfermos. Por desgracia, la digitalina no se puede conseguir por la vía sintética, en vista de lo cual lo que se investiga actualmente es la manera de extraerla en mayor cantidad de la droga, ya que de esta manera descendería su coste.

Hasta hace poco tiempo, toda la hiosciamina (*) que se empleaba en la clínica humana y veterinaria se obtenía de las hojas de la belladona, planta que proporciona alrededor del tres por mil del citado alcaloide, por lo que su precio resultaba bastante elevado. Las valoraciones químicas de ciertos vegetales, practicadas en estos últimos años, han llevado consigo el descubrimiento de una planta: el *Hyoscyamus muticus* L., o beleño de Egipto, que posee mucha más hiosciamina que la belladona, con lo cual su precio disminuyó bastante al usarle para su obtención. Posteriormente se estudiaron varias plantas del género *Scopolia*, de Australia, que proporcionan todavía más cantidad del citado alcaloide, y de ahí que su precio sea actualmente bastante módico, con enorme beneficio para

(*) Conferencia dada en el Instituto Canario de Medicina Regional, de Las Palmas, el día 22 de abril de 1958.

(*) O su derivado racémico, la atropina.

muchos enfermos que tienen que tomarle durante bastante tiempo.

Los autores de semejantes descubrimientos no fueron premiados, ya que lo hicieron con fines industriales, comunicando sus resultados a ciertas casas productoras de alcaloides, por lo que es de suponer que recibieran la correspondiente remuneración, pero si sus descubrimientos hubieran sido exclusivamente científicos, seguramente hubieran recibido alguna importante recompensa internacional.

Lo ocurrido con la hiosciamina nos hizo pensar que tal vez pudiese suceder con la digital, o sea, que se llegase a encontrar una planta cuyo contenido en digitalina fuese elevado, es decir, muy superior al que tiene la *Digitalis purpurea* L., planta que es la recomendada y usada para su extracción. La *Digitalis lanata* Ehrh. sirve para obtener la acetil-digitoxina, pero la cantidad de digitalina que de ella se puede conseguir es prácticamente igual, o tal vez menor, que la que nos proporciona la *purpurea*.

Debemos tener presente que la actividad de la mayoría de las digitales no ha sido todavía estudiada farmacológicamente con cierto detalle, usando técnicas adecuadas, por lo que es posible que se llegue a descubrir una digital que posea elevada cantidad de digitalina, disminuyendo con ello el precio de tan usado medicamento.

Hemos estudiado la actividad de algunas digitales españolas, siendo nuestra patria la nación donde crecen estas plantas en todas sus provincias, incluso en las correspondientes a las Islas Baleares (*) y Canarias, y algo semejante se puede decir de Portugal, dándose el caso de que se ha considerado a la Península Ibérica como el origen de gran parte de ellas (HIMMELDAUR y ZWILLINGER¹⁶), por cuyo motivo son numerosas las especies, razas y variedades que únicamente se encuentran en nuestro país, muchas de las cuales no han sido todavía estudiadas desde el punto de vista farmacológico.

Entre las digitales españolas que hemos estudiado, en estos últimos años, se encuentran algunas muy poco activas, como sucedió con una *Digitalis purpurea* L. que procedía de León⁴, y otras de gran actividad, como ocurrió con la raza *Thapsi* L.⁹, de Salamanca, planta que viene a ser de tres a cinco veces más activa que el patrón internacional de digital, si se valoran ambas dándolas por la boca a los gatos o a los enfermos; pero esta digital presenta el enorme inconveniente de ser difícilísima la extracción de su digitalina, siendo posible que en la droga no se encuentre como tal, sino constituyendo derivados.

El motivo principal de la falta de semejantes valoraciones es el no conocerse todavía un método químico o biológico que nos proporcione datos de absoluta garantía, pues el propuesto hace

años por nosotros es desconocido en el extranjero. Los métodos químicos, hasta la actualidad, han fracasado, y respecto a los biológicos, el llamado de Hatcher-Magnus o de los gatos, considerado como suficientemente exacto, fracasa en numerosas ocasiones, como nosotros hemos podido demostrar. Por otra parte, cada vez son más escasos estos animales, que se deben usar en gran número si se desean obtener cifras algo exactas, así como también hay que emplear con ellos, como luego veremos, procedimientos adecuados. En Madrid, afortunadamente, todavía se consiguen algunos cientos de gatos con relativa rapidez, por cuyo motivo aquí se pueden practicar las citadas valoraciones, lo que es difícil, por no decir imposible, en otras poblaciones, donde existen magníficos Institutos de Farmacología dirigidos por competentes farmacólogos.

LA ISOPLEXIS ISABELLIANA WEBB ET BERTH.

Las digitales son plantas propias de Europa, creciendo espontáneamente también en algunas zonas muy limitadas del norte de Africa (el Rif, por ejemplo), en el occidente asiático (Asia Menor, el Cáucaso, etc.), así como una, denominada *Digitalis sibirica* Lindl., en Siberia y Tartaria. Tres de estas plantas crecen relativamente lejos de Europa, habiendo sido consideradas y llamadas a dos de ellas por LINNEO²⁰, ²¹ *Digitalis*. Nos referimos a las denominadas *Digitalis canariensis* L. y *Digitalis sceptrum* L., plantas autóctonas de las Islas Canarias la primera y de las de Azores y Madera la última.

No se crea que fué LINNEO quien descubrió estas plantas: lo que hizo fué clasificarlas e incluirlas en el grupo de las digitales. La primera vez que describe¹⁹ la llamada por él *Digitalis acanthoides canariensis* es en la obra que se ocupa de las plantas que se encontraban en el jardín del conde de Clifford, en Leyden, obra publicada en 1735. En este trabajo dice LINNEO que la planta ya había sido estudiada por PLUKENET²⁰, COMMELINO¹³, BOERHAAVE¹¹ y MILLER²⁴.

El verdadero trabajo importante sobre ellas se encuentra en la monografía de LINDLEY¹⁸, publicada en 1821, ocupándose únicamente de las digitales, que clasifica en dos grandes grupos que denomina *Eudigitalis* e *Isoplexis*, incluyendo en este último grupo únicamente a los digitales *sceptrum* L. y *canariensis* L.

LAMARCK¹⁷, PITARD y PROUST²⁵, etc., se ocupan de esta planta, pero el tratado que pudiéramos llamar fundamental o básico sobre el tema que nos ocupa es la magnífica *Histoire Naturelle des Iles Canaries*, obra impresa en París entre los años 1836 y 1850. Sus autores, BAKER-WEBB y BERTHELOT³⁰, no sólo describen la *Digitalis canariensis* L. o *Isoplexis canariensis* Lindl., sino también otra nueva, denominando a ambas digitales como pertenecientes al género *Callianassa*, y respecto a las especies, a la primera la llaman *canariensis* y en cambio a la se-

(*) La *Digitalis dubia*, descubierta en el siglo pasado por RODRÍGUEZ FEMENIAS²⁸, sólo se encuentra en algunas de estas islas, no habiendo sido estudiada su actividad con suficiente detalle, como nosotros pensamos hacerlo.

gunda, isabelliana, nombre dado en honor de la reina de España, Isabel II. Posteriormente, las digitales de las Islas Canarias han sido estudiadas por varios botánicos extranjeros y españoles (MASFERRER y ARQUIMBAU²², CEBALLOS y ORTUÑO¹², etc.).

La *Isoplexis isabelliana* Webb et Berth. vive espontáneamente, en pequeñas cantidades, en zonas sumamente abruptas y casi inaccesibles de Gran Canaria, existiendo el peligro de que desaparezca con el tiempo. Afortunadamente, se han dado las normas oportunas para su conservación natural, ya que sería triste que desapareciera del mundo dentro de pocos años. Debemos, por consiguiente, felicitar a las personas que de manera tan altruista se han ocupado de la conservación de una planta española que tal vez posea algún día gran importancia terapéutica.

DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ISOPLEXIS ISABELLIANA WEBB ET BERTH.

La actividad de la llamada *Digitalis canariensis* fué investigada, en el año 1914, por MILLER y BAKER²³, que la cultivaron en los Estados Unidos. Claro es que pudieron haberse equivocado en las semillas recibidas o bien que las condiciones climatológicas y edafológicas donde se cultivó fuesen muy diferentes de las de los lugares donde normalmente vive. También pudieron haberse equivocado en lo tocante a su actividad, pues se practicó la valoración en las ranas, animales poco apropiados para tal fin, no siendo de extrañar que afirmasen que esta planta tenía la misma o menor actividad que la *Digitalis purpurea* L., que tomaban como tipo de comparación.

BIERNACKI¹⁰, en 1922, expuso que habiendo cultivado en Polonia la *Digitalis canariensis* L. no encontró diferencias de interés comparándola con la *purpurea*, pero seguramente las valoraciones practicadas fueron en las ranas y, como consecuencia, muy poco exactas.

Continuando nuestras valoraciones con digitales españolas, únicamente con fines científicos, con el objeto de encontrar una planta con la que se abarata el precio de la digitalina, realizamos últimamente la valoración de una de las tres digitales autóctonas de las Islas del oeste africano. Nosotros pensábamos al principio que la muestra recibida era de la *Digitalis canariensis* L., planta que viene a corresponder a la *Isoplexis canariensis* Lind., así como también a la *Callianassa canariensis* Webb et Berth., pero según la opinión de competentes botánicos que viven en aquellas islas (ESTEVE, SVEN-TE-NIUS, etc.), la especie que recibimos era la isabelliana, vegetal que no se ha encontrado en la isla de Tenerife y que tal vez no exista en ninguna otra del archipiélago, con excepción de Gran Canaria. La planta, recolectada por el doctor R. GAVILANES, nos fué enviada desde Las Palmas por vía aérea, o sea, pocas horas des-

pues de su recolección, siendo desecada a 60°, como se recomienda, y pulverizada, obteniéndose un polvo homogéneo que nos sirvió para elaborar comprimidos o bien obtener su infusión y tintura, preparación farmacéutica esta última que empleamos para practicar la valoración biológica correspondiente y algunos ensayos clínicos, ya que no pierde actividad durante algún tiempo⁸.

Para conocer la actividad de esta preparación empezamos usando el clásico método de Hatcher-Magnus, considerado como el más exacto, y que viene descrito, en ocasiones como único, en la mayoría de las farmacopeas, entre ellas la nuestra¹⁴, ya que con él se obtienen resultados sumamente uniformes, como han sido los conseguidos al valorar los standards internacionales de polvo de hojas de digital, del standard de ouabaina⁷, etc., por lo que algunas veces nos puede servir para la deducción de la actividad terapéutica que posee la droga investigada.

Siguiendo la técnica recomendada, que nosotros hemos empleado en varios millares de ocasiones, comenzamos por inyectar a los gatos la dilución al 5 por 100 de la tintura antes citada, usando como diluyente la disolución isotónica de cloruro sódico. De esta manera, el líquido administrado llevaría los principios activos cardiotónicos de la planta en la proporción del 1 por 200, disolución que para el patrón internacional de digital "1926" resultó ser la más adecuada, pues con ella mueren los animales que reciben, intravenosamente, un 1 c. c. por minuto, entre los treinta y los sesenta minutos, dependiendo este tiempo, como se comprenderá de su peso. El número de centímetros cúbicos inyectados por cada kilogramo de peso del animal viene a corresponder a 18, cantidad considerada como tipo para esta clase de experiencias, aun cuando puede uno desviarse de ella, en más o en menos, siempre que tal desviación no sea muy grande.

Nuestro asombro fué enorme al ver que al poco tiempo de haber comenzado la administración del líquido investigado morían los gatos, de lo que deducíamos que la actividad de la muestra analizada debería de ser enorme, teniendo presente que dada tal actividad resultaba la valoración poco exacta, pues se prolongaba algo la administración del líquido inyectado. Como éste era tan activo, repetimos la valoración, empleando como mínimo cinco animales para cada dosis, diluyendo la tintura hasta obtener un líquido con el que muriesen los gatos en el tiempo antes indicado, para lo cual practicamos, a continuación, otras valoraciones similares en las que la tintura se diluyó al 2,5, 1, 0,5 y 0,3 por 100. Con esta última concentración obtuvimos, en diez gatos, una dosis media mortal de 18,5 c. c./kilogramo, cifra que se puede considerar como ya válida y que nos da una actividad para la muestra analizada de 180,7 unidades gato por gramo, como puede verse consultando el cuadro I.

CUADRO I

VALORACION DE LA TINTURA OBTENIDA CON EL POLVO DE HOJAS DE ISOPLEXIS ISABELLIANA WEBB ET BERTH., SIGUIENDO EL METODO DE HATCHER-MAGNUS

G A T O	Peso	Disolución administrada	c. c. dados	c. c. por kg.	mg. del polvo	Unidades gato por gramo
I.....	2,80 kg.		42,5	15,18	4,55	219,7
II.....	2,75 "		47,8	17,38	5,21	191,8
III.....	2,20 "		41,1	18,68	5,60	178,5
IV.....	2,85 "		55,8	19,58	5,87	170,2
V.....	2,25 "	Dilución al 0,3 por 100 de la tintura correspondiente	43,7	19,42	5,83	171,7
VI.....	2,80 "		53,5	19,11	5,73	174,4
VII.....	2,95 "		61,0	20,67	6,20	161,3
VIII.....	2,35 "		46,0	19,15	5,75	174,8
IX.....	2,70 "		53,5	19,63	5,94	168,2
X.....	2,30 "		39,0	16,95	5,08	196,6
Promedio de 10 gatos.....	2,59 kg.	Al 0,3 por 100.	48,3	18,5	5,58	180,7

Cada gramo del polvo analizado tiene 180,7 unidades gato, que corresponden a 165,2 unidades internacionales.

Como se recomienda que al mismo tiempo se practique la valoración del standard correspondiente, realizamos, en otros diez gatos, la valoración del polvo de hojas de digital "Standard internacional 1949", que es el vigente, partiendo de una tintura obtenida recientemente, y que llevaba cada 100 c. c. los principios activos de 7,6 g. del citado polvo, ya que por resultar demasiado activo con relación al patrón primero internacional se ha considerado que se debe tomar por unidad internacional la actividad correspondiente a 76 mg. Los datos de esta valoración van expuestos en el cuadro II, deduciéndose del estudio comparativo de ambas valoraciones que la digital de Canarias posee enorme actividad, pues es 16,5 veces más activa, lo que resulta una potencia insospechada.

Hemos realizado asimismo la valoración de esta digital partiendo de su infusión, haciendo al mismo tiempo la valoración correspondiente de la infusión del patrón internacional "1949". En el primer caso inyectamos el líquido obtenido infundiendo 1 g. de la planta que estudiába-

mos en 2.500 c. c. de agua, añadiendo luego la cantidad conveniente de cloruro sódico para hacerle isotónico. Este líquido contenía los principios cardiotónicos totales de la droga, de manera que cada centímetro cúbico correspondería a 0,4 mg. de su polvo. Semejante valoración, que va expuesta en el cuadro III, nos demostró que el número de centímetros cúbicos necesarios para matar cada kilogramo de animal venía a corresponder a 16,4 y el número de unidades gato que se deducirían de estas cifras, a 152,4. Claro es que semejante disolución resultó demasiado concentrada, por lo que se dedujo una dosis algo menor de la que en realidad correspondería a la droga. De todas maneras, la actividad deducida es elevadísima e insospechada para esta clase de medicamentos, ya que la digital más activa que se conoce no llega a tener 50 unidades gato por gramo, y respecto a la Digitalis purpurea, la que resulta más potente no pasa, tal vez, de las 23 unidades, siendo 11,2 las asignadas al "Standard Internacional 1926" ⁵.

Al mismo tiempo que practicábamos esta va-

CUADRO II

VALORACION DE LA TINTURA OBTENIDA CON EL POLVO DE HOJAS DE DIGITAL "STANDARD INTERNACIONAL 1949", SIGUIENDO EL METODO DE HATCHER-MAGNUS

G A T O	Peso	Disolución administrada	c. c. dados	c. c. por kg.	mg. del polvo	Unidades gato por gramo
I.....	2,40 kg.		41,5	17,29	65,7	15,2
II.....	3,00 "		48,5	16,17	61,4	16,2
III.....	2,35 "	Dilución al 5 por 100 en la disolución isotónica de cloruro sódico de la tintura obtenida al 7,6 por 100	42,5	18,08	68,6	14,6
IV.....	2,65 "		41,5	16,08	61,1	16,3
V.....	2,75 "		41,0	14,90	56,6	17,3
VI.....	2,90 "		60,0	20,69	78,6	12,7
VII.....	2,55 "		50,0	19,61	74,5	13,4
VIII.....	2,15 "		42,5	19,76	75,0	13,3
IX.....	2,70 "		52,0	19,63	74,5	13,4
X.....	2,20 "		47,0	21,36	81,1	12,3
Promedio de 10 gatos.....	2,56 kg.	Al 5 por 100.	45,6	18,36	69,7	14,4

Cada gramo del polvo de digital "Standard Internacional 1949" tiene 14,4 unidades gato. Cada 0,76 g. se considera como 10 unidades internacionales.

CUADRO III

VALORACION DE LA INFUSION OBTENIDA CON EL POLVO DE HOJAS DE ISOPLEXIS ISABELLIANA WEBB ET BERTH., SIGUIENDO EL METODO DE HATCHER-MAGNUS

G A T O	Peso	Disolución administrada	c. c. dados	c. c. por kg.	mg. del polvo	Unidades gato por gramo
I.....	2,45 kg.		41,5	17,61	7,04	141,96
II.....	2,05 "		32,0	15,61	6,24	160,15
III.....	2,70 "		44,5	16,48	6,59	151,60
IV.....	2,35 "	Se infundió 1 gr. del polvo en 2.500 c. c. de agua hirviendo	39,5	16,80	6,72	148,82
V.....	3,00 "		46,5	15,50	6,20	161,29
VI.....	2,05 "		31,5	15,61	6,24	160,25
VII.....	2,15 "		38,0	17,67	7,07	141,44
VIII.....	2,00 "		35,5	17,50	7,00	142,86
IX.....	3,00 "		47,0	15,67	6,27	159,49
X.....	2,00 "		32,0	16,00	6,40	156,25
Promedio de 10 gatos.....	2,37 kg.	Al 1 por 2.500.	38,8	16,44	6,58	152,41

Cada gramo del polvo analizado tiene 152,41 unidades gato, que corresponden a 133,7 unidades internacionales.

loración realizamos otra similar, pero usando como droga el polvo de hojas de digital "Standard Internacional 1949", exponiendo en el cuadro IV los detalles y cifras que encontramos, deduciendo que tiene 13,4 unidades gato por gramo; o sea, 10,2 por cada 0,76 g., de donde se saca la conclusión que la infusión de hojas de digital de Canarias es 15 veces más activa.

Del estudio comparativo de los valores encontrados, ya con la tintura o con la infusión del polvo de digital que estudiábamos y el patrón internacional correspondiente, se saca la consecuencia que esta digital posee una actividad enorme, por lo que sospechamos que habíamos por fin conseguido encontrar una droga con la que se abarataría muchísimo el precio de la digitalina. Ahora bien, ¿el método usado por nosotros para su valoración nos indica el contenido de digitalina que posee la muestra investigada? De ninguna manera, pues, como demostramos hace ya más de treinta años¹ puede haber digitales que valoradas por este método aparezcan suficientemente activas no obstante contener pequeñas cantidades del citado glucósido,

por lo que fracasarían rotundamente al ser dadas por la boca a los enfermos de insuficiencia cardíaca.

El motivo de la enorme disparidad que algunas veces se observa entre los valores deducidos por este método y los resultados clínicos correspondientes, fué puesto bien de manifiesto por nosotros hace ya muchos años², proponiendo la siguiente hipótesis que consideramos, en la actualidad, con bases científicas suficientes:

Las digitales, especialmente la purpurea, contienen dos grupos de glucósidos: los que son tan activos dados por la boca como inyectados intravenosamente, y los que se destruyen, en mayor o menor grado, al verificarse la absorción intestinal. Por semejante motivo, si en una muestra de un polvo de hojas de digital predominan, por ejemplo, los glucósidos del primer grupo y se aprecia, al ser administrados estos principios activos intravenosamente a los gatos como de actividad parecida a la del patrón internacional, al ser dado a los enfermos por la boca, como sus principios activos no son destruidos, ocasionarán efectos terapéuticos y tó-

CUADRO IV

VALORACION DE LA INFUSION OBTENIDA CON EL POLVO DE HOJAS DE DIGITAL "STANDARD INTERNACIONAL 1949", SIGUIENDO EL METODO DE HATCHER-MAGNUS

G A T O	Peso	Disolución administrada	c. c. dados	c. c. por kg.	mg. del polvo	Unidades gato por gramo
I.....	2,90 kg.		53,0	18,27	69,4	14,4
II.....	3,00 "		57,5	19,17	72,8	13,7
III.....	3,00 "		60,0	20,00	76,0	13,1
IV.....	2,45 "	Se infundió 0,76 g. del polvo en 200 c. c. de agua hirviendo	44,0	17,96	68,7	14,5
V.....	2,25 "		50,5	22,44	85,2	11,7
VI.....	2,30 "		40,5	17,61	66,9	14,9
VII.....	2,10 "		42,5	20,24	76,9	13,0
VIII.....	2,70 "		54,5	20,18	76,7	13,0
IX.....	2,80 "		60,0	21,41	81,3	12,3
X.....	3,00 "		56,5	18,83	71,6	13,9
Promedio de 10 gatos.....	2,65 kg.	Al 0,38 por 100.	51,9	20,61	74,5	13,4

Cada gramo del polvo de digital "Standard Internacional 1949" tiene 13,4 unidades gato. Cada 0,76 g. se considera como 10 unidades internacionales.

xicos elevados; pero si la muestra contiene pequeña cantidad de glucósidos de este primer grupo, y en cambio mucha del segundo, puede aparecer inyectada intravenosamente a los gatos como de gran actividad, y luego, al ser dada a los enfermos en ingestión, resultar prácticamente inactiva. Tal nos sucedió con la citada digital de León³, que no obstante ser bastante más activa que el patrón internacional, inyectados sus principios activos intravenosamente resultó casi inactiva al ser dada a los cardíacos por la boca, fracasando rotundamente (*). En cambio, la raza Thapsi apareció al ser inyectada de actividad superior a la del patrón empleado, aunque no mucho; pero luego, al ser dada en ingestión a los enfermos, resultó de tres a cinco veces más activa que él, seguramente porque gran parte de los glucósidos que lleva pertenecen al grupo primero (**)².

¿Se deben emplear, por consiguiente, los gatos para esta clase de valoraciones? Nosotros opinamos afirmativamente, basándonos en varios millares de experiencias; pero es preciso que se utilicen técnicas adecuadas.

SOBRE EL USO DE LOS GATOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LOS MEDICAMENTOS TÓNICO-CARDÍACOS.

Hace ya más de treinta años que nosotros publicamos¹ que los gatos son los animales más adecuados para esta clase de valoraciones, proporcionando resultados aplicables a la deducción de la posología humana de estos medica-

(*) STOLL² cita en un trabajo los resultados obtenidos por KREIS al valorar químicamente varias digitales y entre ellos los de una planta que carecía de principios activos del primer grupo, o sea, que se parecía a la que mucho antes fué valorada por nosotros, procediendo de la provincia de León.

(**) Cuando faltó digital en los Estados Unidos, como consecuencia de la última guerra mundial, pues gran parte de la allí usada procedía de Alemania y de Francia, importaron esta droga de otros países, entre ellos España. Uno de estos lotes españoles estaba constituido exclusivamente por digital de la raza Thapsi L., y al ser valorado, empleando el método de HATCHER-MAGNUS, por entonces oficial en aquel país, se apreció como suficientemente activa, por lo que confeccionaron los correspondientes comprimidos de su polvo, que dieron competisimos cardiólogos a las mismas dosis que las usadas anteriormente. Pronto comenzaron a observarse centenares de intoxicaciones, algunas de extrema gravedad, siendo debidas a la gran actividad que posee la planta cuando es dada por la boca. Nosotros³ explicamos el motivo de tales intoxicaciones basándonos en las valoraciones que habíamos practicado con semejante raza, pero teniendo la precaución de determinar la actividad de sus principios activos, no sólo inyectándolos intravenosamente, sino dándolos también a los gatos por la boca.

mentos, pero es preciso que su toxicidad se deduzca dando la muestra que se valora por la misma vía de administración que la empleada en la clínica humana. Por semejante motivo, si el preparado se administrase a los enfermos en inyección intravenosa, se valoraría en los gatos dándole intravenosamente, siguiendo la clásica técnica de Hatcher-Magnus, pero si le hiciésemos ingerir a los cardíacos, se determinaría su actividad para los gatos, pero en este caso dándoles la muestra por la boca.

Varios millares de experiencias hemos practicado siguiendo esta última técnica, con la que valoramos numerosos medicamentos del llamado grupo de la digital, no habiendo obtenido todavía un solo resultado que nos demostrase su inexactitud, por cuyo motivo, considerándole como suficientemente exacto, valoramos la tintura de digital de Canarias, dándosela a los gatos por la boca.

Los animales empleados, que tenían de 2 a 3 kilogramos, permanecían en ayunas desde la tarde anterior, recibiendo por la mañana subcutáneamente 5 cg./kg. de fenobarbital sódico, disuelto en agua, así como también 0,5 mg./kg. de sulfato de atropina, administrado de la misma manera.

A las dos horas, aproximadamente, de haber recibido ambos medicamentos, ya se encontraban los gatos en condiciones de recibir por la boca (valiéndonos de un catéter uretral) la cantidad de tintura cuya toxicidad deseábamos conocer, diluyéndola con agua hasta un volumen aproximado de 20 c. c., no presentándose, salvo en contadísimas ocasiones, vómitos que inutilizaran las experiencias por expulsarse parte del líquido administrado. Pasadas las veinticuatro horas se veía qué animales seguían viviendo (—) y cuáles habían muerto (+), realizando las experiencias oportunas con numerosos gatos para deducir cifras suficientemente exactas. La dosis con la que morían la mitad de ellos (L_{50}) se consideraba como media mortal, siendo tomada como punto de partida para la deducción de la toxicidad de la muestra analizada, y de ella, su actividad cardiotónica, refiriéndonos a 10 c. c. de la tintura, ya que es lo que corresponde al gramo de la droga.

Los resultados obtenidos en 76 gatos van expuestos en el cuadro V, deduciéndose de ellos

CUADRO V

VALORACIÓN DE LA TINTURA (AL 10 %) OBTENIDA CON LA ISOPLEXIS ISABELLIANA WEBB ET BERTH., ADMINISTRADA A LOS GATOS EN INGESTION (MÉTODO DE ALDAY REDONNET)

c. c./kg.	4,0	3,0	2,5	2,2	2,0	1,5	1,0	0,9	0,8	0,7	0,5
Resultados obtenidos en 76 gatos	+	+	++	++	+-	---	+-	+	+	—	—
		+	++	---	---	++	++	—	—	—	—
		+	++	++	++	---	+-	—	—	—	—
		+	++	++	+-	+-	---	—	—	—	—
Resumen de la valoración	1/1	5/5	7/10	7/10	5/10	3/10	4/10	1/5	1/5	0/5	0/5
Mortalidad por 100	100	100	70	70	50	30	40	20	20	0	0

Dosis media mortal (L_{50}) = 2,0 c. c./kg. Cada 10 c. c. de la tintura (1 gr. de la droga) = 5,0 unidades gato.

CUADRO VI

VALORACION DE LA TINTURA OBTENIDA (AL 7,6 %) CON EL POLVO DE HOJAS DE DIGITAL "STANDARD INTERNACIONAL 1949", ADMINISTRADA A LOS GATOS EN INGESTION (METODO DE ALDAY REDONNET)

c. c./kg.	6,0	5,5	5,0	4,5	4,0	3,5	3,0
Resultados obtenidos en 46 gatos	+	+	++	+-	---	-	-
	+	+	++	+-	---	-	-
	+	+	++	+-	---	-	-
		+	++	+-	---	-	-
		+	++	+-	---	-	-
Resumen de la valoración	3/3	5/5	10/10	4/10	2/10	0/5	0/3
Mortalidad por 100	100	100	100	40	20	0	0

Dosis media mortal (L_{50}) = 4,7 c. c./kg. Cada 10 c. c. de la tintura (0,76 g. de la droga) = 2,13 unidades gato.

que la dosis media mortal de la tintura analizada debe de ser 2,0 c. c./kg., y de ella, que la droga tendrá 5,0 unidades gato por gramo, actividad muy pequeña si se compara con la que encontramos usando la vía intravenosa.

Como ya indicamos, hemos valorado, siguiendo esta técnica, numerosos preparados cardiotónicos, y entre ellos los polvos patrones de digital, encontrando que el "Standard Internacional 1949" lleva 2,0 unidades gato por gramo (valorando su tintura), como puede verse consultando el cuadro VI, de lo que se puede sacar como consecuencia que la toxicidad de la digital de Canarias por nosotros investigada viene a ser 2,5 veces mayor, y como a este patrón se le asignan 10 unidades internacionales por cada 0,76 g., la digital estudiada poseerá, valorada en ingestión, solamente 32,9 unidades internacionales por gramo, cantidad pequeña, ya que, por ejemplo, la Digitalis Thapsi L. tiene, según nuestras valoraciones, 7,7 unidades gato por gramo, que corresponden a 50,6 unidades internacionales.

Nuestras últimas investigaciones no han fracasado, desde el punto de vista científico, ya que hemos descubierto una digital que aparece como teniendo una actividad insospechada, cuando son inyectados intravenosamente sus principios cardiotónicos, siendo muchas veces más potente que la considerada como patrón internacional y de actividad muy superior a todas las conocidas; pero en lo tocante a descubrir una de estas plantas que nos proporcione materia prima para la extracción de digitalina en gran cantidad, creemos que no lo hemos conseguido. De todas maneras, los químicos que ahora están realizando estudios con la citada droga pueden demostrar que nos hemos equivocado o tal vez encontrar algún glucósido nuevo que resulte interesante desde el punto de vista farmacológico, pero tales resultados no hacen disminuir nuestra esperanza en hallar tan deseada droga.

RESUMEN.

El autor ha determinado la actividad cardiotónica de las hojas de la *Isoplexis isabelliana* Webb et Berth., inyectando intravenosamente a los gatos (método de HATCHER-MAGNUS) su tin-

tura o infusión, realizando al mismo tiempo experiencias similares con el polvo de hojas de digital "Standard Internacional 1949".

La digital de Canarias resultó teniendo 180,7 unidades gato por gramo, o sea, que es 16 veces más activa que el citado patrón internacional, actividad insospechada para esta clase de plantas.

Desgraciadamente, no sirve para la extracción de digitalina (digitoxina), ya que seguramente carece de tan importante y caro glucósido, por lo que al ser valorada dada por la boca a los gatos (método ALDAY REDONNET) aparece como teniendo una actividad dos veces y media superior al patrón internacional, siendo de sospechar que sus principios activos no pertenezcan al grupo de la digitalina.

BIBLIOGRAFIA

1. ALDAY REDONNET, T.—Los Progr. Clín., 32, 48 y 176, 1925.
2. ALDAY REDONNET, T.—Arch. Cardiol. Hemat., 8, 515, 1927.
3. ALDAY REDONNET, T.—Arch. Cardiol. Hemat., 9, 251, 1928.
4. ALDAY REDONNET, T.—Arch. Cardiol. Hemat., 13, 347, 1932.
5. ALDAY REDONNET, T.—La digital. Historia. Fitología. Principios activos. Preparados. Valoración. Madrid, 1942.
6. ALDAY REDONNET, T.—Rev. Clin. Esp., 8, 248, 1943.
7. ALDAY REDONNET, T.—Libro homenaje prof. T. Hernández, 17, 1953.
8. ALDAY REDONNET, T.—Farm. Nueva, 16, 569, 1954.
9. ALDAY REDONNET, T. y D. DE LA PEÑA.—Rev. Esp. Biol., 2, 75, 1933.
10. BIERNACKI.—Roczn. Farm. (ref. Pharm. Ztrh., 221, 1923).
11. BOERHAAVE, H.—Index alter plantarum. Lugduni Batav., 1727.
12. CEBALLOS, L. y F. ORTUÑO.—Vegetación y flora forestal de las Canarias Occidentales. Madrid, 1951.
13. COMMELINO, C.—Horti Medici Amstelredamensis rariorum... Pars Altera. Amstelredami M.DCCI.
14. FARMACOPÉA OFICIAL ESPAÑOLA.—Novena edición, Madrid, 1954.
15. HENCH, P. S., E. C. KENDALL, C. H. SLOCUMB y H. E. POLLEY.—Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic, 34, 181, 1949.
16. HIMMELBAUER, W. y E. ZWILLINGER.—Biol. Gen., 3, 595, 1927.
17. LAMARCK, J. B.—Histoire naturelle des vegetaux. Paris, 1802.
18. LINDLEY, J.—Digitalium Monographia. London, 1821.
19. LINNAEI, C.—Hortus Cliffortianus... Amstelredami, 1737.
20. LINNAEI, C.—Species Plantarum. Holmiae, 1753.
21. LINNAEI, C.—Species Plantarum. Vindobonae, MDCLXIV.
22. MASFERRER y ARQUIMBAU, R.—Anal. Real Soc. Esp. Hist. Nat., 11, 1, 1882.
23. MILLER, F. A. y W. F. BAKER.—J. A. P. A., 3, 304, 1914.
24. MILLER, E. H.—Figures of the most Beautiful, Useful, and Uncommon Plants described in the Gardeners Dictionary. London, MDCLX.
25. PITARD, J. y L. PROUST.—Les Iles Canaries. Flore de l'Archipel. Paris, 1908.
26. PLUC'NETII, LEONARDI.—Phytographiae. Pars Quarta. Londini, MDCXCVI.
27. REICHSTEIN, T.—Exper., 10, 132, 1954.
28. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ, J. J.—Flórmula de Menorca. Mahón, 1904.
29. STOLL, A.—Schw. Med. Wschr., 70, 594, 1940.
30. WEBB, P. B. y S. BERTHELOT.—Histoire Naturelle des Iles Canaries. Tome III. Paris, MDCCCXXXV-L.

SUMMARY

The writer assayed the cardiotonic activity of *Isoplexis isabelliana* Webb et Berth by intravenous injection of its tincture or infusion into cats (Hatcher - Magnus method) and simultaneous performance of similar experiments with powdered digitalis leaf, "International Standard 1949".

The Canary Islands digitalis was found to contain 180,7 cat units per gram, i. e., it is 16 times as active as the international standard referred to above, which is unusual for this type of plant.

Unfortunately it cannot be used for extraction of digitalin (digitoxin) since it probably lacks this extremely important, expensive glycoside. For this reason, when it is assayed by oral administration to cats (Alday Redonnet's method) it is found to be two and a half times as active as the international standard. It would appear that its active principles do not belong to the digitalin group.

ZUSAMMENFASSUNG

Um die kardiotonische Wirkung der *Isoplexis isabelliana*-Blätter von Webb et Berth zu ermitteln, verabreichte der Autor dieselben intravenös in Katzen (Methode von Hatcher-Magnus) in Tinktur oder Infusion und führte gleichzeitig ähnliche Experimente mit pulverisierten Digitalisblättern "Internationaler Standard 1949" durch.

Das aus den kanarischen Inseln stammende Digital ergab pro Gramm 180,7 Katzeinheiten, d. h. es ist 16 mal wirksamer als der oben erwähnte internationale Standard; es handelt sich sonach um eine für diese Art Pflanzen unerwartete Wirksamkeit.

Leider ist es aber für die Extraktion von Digitalin (Digitoxin) ungeeignet, und es ist anzunehmen, dass es dieses so wichtige und geschätzte Glukosid höchstwahrscheinlich gar nicht enthält; die Bewertung bei mündlicher Verabreichung in Katzen (Methode von Alday-Redonnet) ergibt eine zweieinhalbmal so grosse Wirkung wie die des internationalen Standards und sonach kann vermutet werden, dass die wirksamen Prinzipien der Pflanze nicht der Gruppe des Digitalin angehören.

RÉSUMÉ

L'auteur a déterminé l'activité cardiotonique des feuilles de l'*Isoplexis isabelliana* Webb et Berth, en injectant au chat, par voie i. v. (méthode de Hatcher-Magnus) sa teinture ou infusion, réalisant en même temps des expériences semblables avec la poudre de feuilles de digitale "Standard International 1949".

Il en résulte que la digitale des Canaries aurait 180,7 unités chat par gramme, c'est à dire qu'elle est 16 fois plus active que le patron in-

ternational mentionné, activité insoupçonnée pour ce genre de plantes.

Malheureusement, elle ne sert pas à l'extraction de digitaline (digitoxine) car il lui manque sans doute cet important et cher glucoside c'est pourquoi, administrée par la bouche aux chats (méthode Alday-Redonnet) elle apparaît avec une activité deux fois et demie supérieure au patron international et c'est probable que ses principes actifs n'appartiennent pas au groupe de la digitaline.

ESTUDIOS SOBRE EL SISTEMA LINFÁTICO DEL PULMON (*)

P. JIMÉNEZ BRUNDELET.

Madrid.

INTRODUCCIÓN.

Este trabajo, dividido en tres partes, está basado en el examen histológico de cortes seriados de lóbulos procedentes de cinco pulmones de fetos de edad variable, oscilando entre 16 y 35 semanas aproximadamente, y de un fragmento de llingula adulta. Los resultados de este estudio han sido acogidos con escepticismo por las personas a quien el autor los ha expuesto. Este escepticismo, perfectamente comprensible, el autor lo atribuye a que estos resultados ponen en duda un concepto hasta ahora clásicamente admitido sobre el sistema linfático. Debido a la gran extensión de los conocimientos actuales, aceptamos a veces conceptos clásicos sin haber comprobado su autenticidad con objetividad. Sin embargo, si hay en Medicina tantos puntos aún misteriosos, es sin duda alguna porque las bases mismas de la fisiología histológica son incompletas o erróneas. ¿Cómo podemos entonces pretender entender los hechos de la patología, que no son más que desviaciones de la fisiología normal, si nuestros conocimientos sobre esta última son deficientes? A pesar de las objeciones, puramente teóricas, que han sido formuladas en contra de los resultados de este estudio, y debido a la importancia de las repercusiones a que dan lugar, tanto en el terreno de la fisiología histológica como en el de la patología, el autor cree tener el deber de exponerlos, deseando que no sean aceptados sin reservas, sino que, al contrario, estimulen la realización de investigaciones futuras, emprendidas sin ideas preconcebidas, con un criterio puramente objetivo, las cuales serán las únicas capaces de confirmar o de refutar los resultados que van a ser expuestos a continuación y de establecer si estos resultados pueden ser o no generalizados al resto del organismo.

(*) Este trabajo ha sido realizado en Londres en 1957.