

Una creencia excesivamente difundida en nuestro país es la de pensar que la heparina es infinitamente mejor que las dicumarinas y que éstas últimas son muy peligrosas en su manejo. La heparina ciertamente es muy útil en los procesos agudos, pero en los crónicos no lo es tanto, condicionado en parte por lo molesto de su administración. Las dicumarinas muchas veces no son beneficiosas por ser dadas a dosis insuficientes dado el temor a la hemorragia. Este accidente, en la gran mayoría de los casos puede ser evitado por el médico de seguir las pautas generales antes mencionadas. Pensar que la hemorragia es un accidente transitorio fácilmente vencible y de pronóstico infinitamente mejor que el de una recidiva del proceso trombótico o de su propagación, cosas que pueden ocurrir de una insuficiente dosificación.

RESUMEN.

Se compara el clásico test de Quick con el que mide la proconvertina-protrombina (P-P) como medio de control de la terapéutica anticoagulante. Se hace resaltar la mayor especificidad y rapidez de este último y se indican consejos técnicos y normas para el empleo de esta técnica.

Yo quiero agradecer al doctor A. S. DOUGLAS su dirección y consejo, sin los cuales este trabajo no hubiere podido salir a la luz.

BIBLIOGRAFIA

- OWREN, P. A. y AAS, K.—Scand. J. Clin. Lab. Invest., 3, 201, 1951.
- LINK, K. P.—Harvey Lectures, 39, 126, 1944.
- OWREN, P. A.—Acta Med. Scand. Supl. 1947.
- ALEXANDER, B., GOLDSTEIN, R. y LANDWEHR, G.—J. Clin. Invest. 30, 252, 1951.
- DOUGLAS, A. S. y BIGGS, R.—Glasgow Med. J., 34, 329, 1953.
- MCMILLAN, R. L.—Science, 108, 416, 1948.
- MERSKEY, C.—J. Clin. Path., 3, 130, 1950.
- QUICK, A. J.—The physiology and pathology of haemostasis. London. Kington.
- ALEXANDER, B. y DOUGLAS, A. S.—Glasgow Med. J., 33, 225, 1952.
- DOUGLAS, A. S.—Clinical Science, 14, 601, 1955.
- TOOHEY, M.—J. Clin. Path., 11, 56, 1958.
- BIGGS, R. y MACFARLANE, R. G.—Human Blood coagulation and its disorders. Blackwell S. Publications.
- ILLINWORT.—Comentado por DOUGLAS, A. S.
- WARE, A. S. y STRAGNELL, R.—Amer. J. Clin. Path., 22, 791, 1952 (cit. TOOHEY).

SUMMARY

Quick's classical test is compared with that measuring pro-convertin-prothrombin (P-P), as a means of anticoagulant therapy control. Emphasis is laid on the greater specificity and rapidity of the latter. Technical advise and instructions for the use of this method are given.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der klassische Quick-Test mit der Probe verglichen, welche sich zur Kontrolle der gerinnungshemmenden Therapie der Bestimmung von Proconvertin-Prothrombin (P-P) be-

dient. Es werden technische Ratschläge und Richtlinien für letzteres Verfahren angegeben und die rascheren und mehr spezifischen Ergebnisse dieser Methode besonders hervorgehoben.

RÉSUMÉ

On compare le test classique de Quick avec celui qui mesure la proconvertine-protrombine (P-P), comme moyen de contrôle de la thérapeutique anticoagulante. On fait ressortir la plus grande spécificité et rapidité de ce dernier et on offre des conseils techniques et des règles l'emploi de cette technique.

IMPORTANCIA CLINICA DE LA ACTIVIDAD Y TOXICIDAD DE LA ESTROFANTINA-K- β

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 TERAPÉUTICO DEL ESTUDIO FARMACOLÓGICO Y TOXICOLÓGICO DE LOS NUEVOS GLUCOSÍDOS DEL GRUPO DE LA DIGITAL.

En la Ponencia que leímos en el III Congreso Español de Cardiología¹⁰, referente al tratamiento de la insuficiencia cardíaca por los medicamentos digitálicos, decíamos: "Nosotros creemos que el número de medicamentos que debe usar el médico general debe ser limitado con objeto de que puedan ser bien recordados y, especialmente, sus dosis. Los especialistas del aparato circulatorio deben conocer, en cambio, numerosos fármacos del grupo de los tónicos cardíacos, ya que se emplean casi siempre en enfermos crónicos en los que, en numerosas ocasiones, se consigue la normalización de su aparato circulatorio y, por tanto, la vuelta a su vida normal. Cuando, por diversas causas, sufren una recaída en su dolencia, es conveniente administrarles fármacos de este grupo que todavía no hayan recibido, pues si ven que se les trata como otras veces, llegan a desconfiar de la eficacia terapéutica del medicamento, no obstante ser, casi siempre, uno de los más activos del grupo."

De lo expuesto se puede deducir la enorme importancia terapéutica que tiene encontrar fármacos de este grupo que sean más activos, menos tóxicos y, en ocasiones, más baratos que los hasta ahora empleados.

Todos los medicamentos digitálicos o tónico-cardíacos presentan el grave inconveniente de que sus dosis terapéuticas suelen encontrarse muy cercanas a las dosis tóxicas, por cuyo motivo, cuando se precisa darlos a elevadas dosis —como sucede cuando se desea conseguir la llamada digitalización del enfermo—, se presentan, con suma frecuencia, síntomas tóxicos, que algunas veces obligan a la supresión del medicamento y otras causan al enfermo molestias de tal importancia que pueden agudizar sus dolencias. Ya WITHERING¹⁰³ decía que la digital se debería dar hasta que se presentasen náuseas, vómitos, diarrea, etc., síntomas todos ellos debidos a la toxicidad de la droga. Por tal motivo, lo que se pretende en la actualidad no es encontrar una droga más activa que otras, sino un fármaco cuya dosis terapéutica diste de la tóxica, lo que por desgracia todavía no se ha conseguido.

Hoy en día se prefiere el uso de los glucósidos cardiotónicos al de las drogas naturales que llevan varios principios activos, ya que si aquéllos se encuentran con suficiente pureza, su actividad corresponde siempre a la dosis administrada. En cambio, las drogas o las preparaciones galénicas con ellas elaboradas pueden tener diferente actividad, ya que su contenido en glucósidos activos suelen variar, pudiendo encontrarse muestras de magnífico aspecto, pero casi inactivas. Por semejante motivo, se deben valorar antes de su empleo. Ahora bien: los métodos descritos en las diversas Farmacopeas para esta valoración fracasan en numerosas ocasiones, como nosotros hemos demostrado publicando varios trabajos sobre las numerosas valoraciones que practicamos, muchas de las cuales resultaron sumamente erróneas, no obstante usar una técnica correcta. El método de Hatcher-Magnus, en el que se usan los gatos con tal fin, considerado como el más exacto, no sirve para valorar aquellos medicamentos que se den por la boca a los enfermos⁶, ya que puede haber muestras que, con él, aparezcan como muy activas—como sucede con las tinturas de estrofanton, escila, *Digitalis lanata*³, *Isoplexis isabellina*¹⁵, etc., e incluso con las obtenidas con la *Digitalis purpurea*⁵—y que luego fracasan en la clínica; y en cambio, otras muestras, cual sucede con las de la *Digitalis Thapsi*¹⁶, pueden aparecer como de actividad normal, y luego, al ser dadas a los enfermos comportarse como teniendo de tres a cinco veces mayor actividad y toxicidad.

La inexactitud de todos estos métodos ha conducido al descrédito de los preparados galénicos de digital, tan económicos y que tan buenos resultados terapéuticos dieron en las épocas de nuestros padres y abuelos al digitalizar con ellos los enfermos de insuficiencia cardíaca congestiva. Ya se van eliminando de las Farmacopeas tales preparaciones, siendo de esperar que, en tiempo no lejano, dejen de incluirse en los Códigos Oficiales de Medicamentos.

Los glucósidos cardiotónicos con suficiente

grado de pureza (*) producen, como hemos indicado, efectos terapéuticos y tóxicos constantes, por cuyo motivo, en la actualidad, los médicos prefieren recetar los preparados obtenidos con ellos (que suelen constituir casi siempre especialidades farmacéuticas) en lugar de las formas galénicas de las drogas digitálicas.

Aun cuando ya se conocen más de doscientos glucósidos o cuerpos afines (**) de propiedades cardiotónicas, solamente se emplean en contado número en la clínica humana. Cuando se les administra en ingestión—vía de administración la más corriente para esta clase de medicamentos—se usan únicamente la digitalina (digitoxina de los anglosajones) y la oleandrina; y en los países anglosajones, así como también últimamente en Alemania, dos glucósidos extraídos de la *Digitalis lanata*: la digoxina y el lantaglucósido C, aun cuando estos glucósidos, tan activos administrados en inyección intravenosa, presentan pequeña actividad al ser dados por la boca. Y algo semejante podemos decir de los glucósidos extraídos de la escila.

Cuando se usa la vía intravenosa, los glucósidos más recomendados son las denominadas estrofantinas, y de ellas, especialmente la g, más conocida en los países latinos con el nombre de ouabaina, y la k y sus componentes. Los glucósidos de la *Digitalis lanata*, antes citados, también se usan algunas veces, así como las especialidades farmacéuticas obtenidas a base de los glucósidos activos de la escila (Escilaren), la helebrina (Helborsid), la convalatoxina, etcétera; pero en la actualidad pensamos que cada vez se emplean menos, como sucedió, hace ya algunos años, con la cimarina, la thevetina, etc.

Los clínicos deducen la actividad que tiene un glucósido con relación a otros que se toman como patrón, insertándose las dosis a que se debe emplear en las Farmacopeas, informes oficiales, o bien en los trabajos publicados por competentes cardiólogos. La dosis tóxica mortal de estos medicamentos es deducida por los farmacólogos, usando con tal fin aquellos animales que respondan mejor ante semejante intoxicación, siendo los gatos y los perros los que parecen más seguros, ya que las dosis medias mortales que con ellos se han deducido han sido semejantes, no obstante haber sido encontradas por diversos farmacólogos que investigaban en climas a cual más diferente y con animales de diversas razas. Los resultados publicados al valorar los standards internacionales de "polvo de digital" y el correspondiente a la ouabaina, confirman lo antes expuesto¹⁸.

En los casos de intoxicación mortal, acaecidos generalmente con fines suicidas, se ve que el hombre reacciona de diversa manera ante esta intoxicación, como en general sucede ante

(*) Con el empleo de la cromatografía por papel se ha demostrado que la mayoría, por no decir la casi totalidad, de los glucósidos considerados como purísimos no lo eran; pero una pequeña cantidad de impurezas no influye en los resultados terapéuticos que se consiguen con estos medicamentos.

(**) Tales son sus geninas, los venenos extraídos de ciertos sapos, etc., y los cuerpos semisintéticos obtenidos partiendo de las geninas digitálicas.

todos los medicamentos; de ahí que de los numerosos casos publicados, terminados con la muerte, no se pueda deducir, con alguna exactitud, la dosis mínima mortal humana de un glucósido digitalico. Claro es que en muchas ocasiones se trata de enfermos en los que esta dosis desciende comparativamente con la gravedad de su dolencia, y, en cambio, en cuanto a los animales usados para la deducción de la cantidad que se les debe considerar como media mortal, es de suponer que su organismo se encuentre prácticamente normal. De todas maneras, las únicas cifras aprovechables para conocer la toxicidad de uno de estos cuerpos son las deducidas en los gatos y en los perros, especialmente en los primeros; cifras que nos servirán para conocer la llamada zona tolerada, o sea, la que existe entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica de estos medicamentos.

EL EMPLEO DE LOS GATOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LOS GLUCÓSIDOS DIGITALÍCOS.

Como ya hemos indicado, los gatos son los animales más recomendables para esta clase de determinaciones; pero se debe tener presente que, para que las cifras deducidas sean aplicables a la posología humana de esta clase de medicamentos, es preciso que se administre la muestra que se valora por la misma vía que la usada en la clínica humana; es decir, que si el medicamento se inyecta en una vena a los cardíacos, se determinará su dosis media mortal inyectándoles a los gatos por la vía intravenosa; pero si se da a los enfermos en ingestión se les administrará a los gatos por la boca. De esta manera las cifras deducidas vienen a corresponder a la toxicidad real del preparado que se analiza, habiéndose visto que de semejantes valores se puede deducir, de un modo aproximado, la dosis del fármaco que tengamos que dar a los enfermos sin que se les presenten síntomas graves de intoxicación.

Para conseguir cifras exactas empleando los gatos como animales de experimentación, debemos seguir las instrucciones dadas con los métodos originales propuestos, ya que las modificaciones que según algunos farmacólogos mejorarían los resultados, sólo sirven para empeorarlos; de donde se deduce que si el medicamento se usa en la clínica humana administrándole por la vía intravenosa, el método de elección será el clásico de Hatcher-Magnus, tal y como se describe en numerosas Farmacopeas e informes oficiales, anestesiando a los gatos con éter, lo más ligeramente posible, e inyectándoles el líquido cuya toxicidad deseamos conocer, a la velocidad de 1 c. c. por minuto. Ahora bien, como nosotros, en unión de SÁNCHEZ DE LA CUESTA demostramos¹⁷, puede haber glucósidos, cual la digitalina, con los que se obtengan diversas dosis medias mortales, según la concentración a que se les administre. Por tal motivo, nosotros recomendábamos⁷ que la disolución que se con-

sidera como óptima y que nos dará la dosis media mortal del preparado que se analiza, deberá matar a los gatos cuando se inyecten alrededor de los 18 c. c. por cada kilo de peso del animal. Claro es que pueden considerarse como cifras válidas las deducidas cuando los animales mueran habiendo recibido de 16 a 20 c. c. por kilo de peso, pues las diferencias con la cifra considerada antes como óptima no suelen ser muy grandes.

Hemos estudiado con detalle esta influencia realizando numerosas experiencias con diversos glucósidos del grupo de la digital¹², habiendo encontrado que con la digitalina y la oleandrina se obtenían cifras diferentes si los animales morían antes o después del tiempo anteriormente dado; pero, en cambio, con la ouabaina y la convulatoxina estas cifras no se diferenciaban mucho de las deducidas cuando los animales morían al recibir 18 c. c. por kilo. Las experiencias clínicas realizadas por ÖSTLING⁷³,⁷⁴ demuestran que en los cardíacos la ouabaina presenta la misma actividad, dada con cierta rapidez o con suma lentitud, empleando el método llamado "gota a gota"; es decir, que sus resultados comprobaron lo encontrado por nosotros en los gatos. Vemos, pues, que en algunos casos no influye mucho la concentración a que se administre el glucósido que se valora, pero creemos preferible tener siempre presente que tal concentración puede ser causa de importantes errores.

Cuando el medicamento se dé a los enfermos por la boca se puede emplear el método que propusimos nosotros² hace ya más de veinticinco años, consistente en determinar la toxicidad para los gatos a los que se les inyecta, con una o dos horas de anticipación, 5 cg./kg. de fenobarbital sódico y 0,5 mg. de sulfato de atropina, ya que estos medicamentos evitan la aparición de vómitos que hacen inservibles las experiencias por expulsarse con ellos parte del líquido administrado.

Las otras vías de administración que han usado con los medicamentos cardiotónicos están ya casi abandonadas, pues con ellas no se puede obtener la absoluta certeza de las cantidades del glucósido que ha pasado al torrente circulatorio; no obstante lo cual, se usan todavía las vías intramuscular y rectal, pero pensamos que cada vez se emplearán menos, especialmente en los casos de alguna gravedad.

Se han denominado unidades-gato a la cantidad de producto que mata un kilogramo de esta clase de animales; es decir, que si un miligramo de ouabaina, inyectado intravenosamente, mata la cantidad de gato correspondiente a 10 kilos, el glucósido tendrá 10 unidades-gato por miligramo ó 10.000 por gramo, siendo esta cantidad la que generalmente se toma como tipo de comparación para los diversos glucósidos, así como también para el polvo de hojas de digital.

Se ha supuesto que pudieran encontrarse países donde sus gatos reaccionaran de manera diferente ante la intoxicación digitalica (como ha sucedido con las ranas) y, por consiguiente, el

número de unidades-gato que tuviese uno de estos medicamentos allí valorado fuese diferente del deducido en otros países. Para evitar esta causa de error se han creado patrones internacionales, habiéndose elaborado hasta la fecha los correspondientes al polvo de hojas de digital y el de ouabaina. Estos standards se valorarian al mismo tiempo que el preparado cuya actividad se desease conocer, y asignando al patrón una cierta cantidad de unidades por cada gramo, se podrá deducir de la toxicidad de la muestra analizada el número de unidades internacionales que tendría.

LAS DOSIS TERAPÉUTICAS Y TÓXICAS DE LOS GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS QUE SE ADMINISTRAN EN INYECCIÓN INTRAVENOSA, SU RELACIÓN CON LAS UNIDADES-GATO QUE POSEEN Y LA LLAMADA ZONA MANEJABLE DE LOS MISMOS.

Cuando los cardiotónicos se dan a los enfermos en ingestión, son raros los casos en que aparecen síntomas de haberse ocasionado con ellos una intoxicación grave, ya que al notar los primeros síntomas anormales se suele disminuir la dosis administrada diariamente y, en ocasiones, se suprime por completo su administración, con lo que los intoxicados, a las pocas horas, suelen mejorar de los síntomas presentados, llegando al poco tiempo a la normalidad. Como se comprenderá, con aquellos glucósidos que son muy acumulables, como sucede con la digitalina, los fenómenos anormales perduran durante algún tiempo, siendo tal acumulación un grave inconveniente para ellos. De todas maneras, suprimiendo la ingestión del cardiotónico se consigue, casi siempre, la desaparición de aquellos síntomas tóxicos que, en ocasiones, pueden producir a los enfermos graves molestias.

En los casos de administrar el cardiotónico intravenosamente, los efectos tóxicos suelen aparecer con gran prontitud, e incluso pueden presentar tal gravedad que pongan en peligro la vida del enfermo, especialmente cuando se presenta fibrilación ventricular. Por semejante motivo es importantísimo inyectar fármacos de los que se conozca su toxicidad, dejando las dosis ya tóxicas para aquellos casos en que han fracasado los medicamentos y dosis de uso corriente.

El número de unidades-gato que lleve la dosis administrada nos puede servir para conocer, de un modo aproximado, su toxicidad, no debiéndose pasar de las tres y media a las cuatro unidades-gato si no se quiere exponer al enfermo a que le aparezcan síntomas que nos indiquen que la dosis ha sido ya tóxica.

Hace ya algunos años valoramos⁸, por el método de Hatcher-Magnus, los inyectables cardiotónicos que constituían especialidades farmacéuticas, y que se empleaban en España, perteneciendo todos ellos al grupo de las estrofantinas. Los resultados que obtuvimos demostraban que su actividad y toxicidad correspondían a lo

declarado en las etiquetas, lo que nos demostraba que tales medicamentos estaban correctamente elaborados y que no sufrían alteración con el tiempo.

Entre las especialidades estudiadas se encontraba una constituida por la disolución acuosa del estrofantósido-k, glucósido nativo que se extrae del *Strophanthus kombe* (Estrofósido Sandoz), llevando cada ampolla de inyectable 0,5 miligramos de este glucósido, por lo que su toxicidad equivaldría, según nuestra valoración, a 4,07 unidades-gato, cantidad ya algo elevada y que puede ocasionar trastornos tóxicos de alguna importancia. Claro es que la casa productora de esta especialidad recomendaba en sus instrucciones que sólo se inyectase el contenido de media ampolla, pero los médicos españoles solían administrar toda ella. Por semejante motivo, los enfermos recibían una cantidad elevada de esta estrofantina, produciéndose en numerosas ocasiones, como nos indicaron competentes cardiólogos españoles, intoxicaciones, algunas veces graves. No es, pues, de extrañar que, desde hace ya algunos años, la casa productora de la mencionada especialidad elabore inyectables que llevan 0,25 mg. del citado glucósido en lugar de 0,5 mg. como llevaban antes, dejando estos últimos inyectables únicamente para aquellos casos de enfermos resistentes ante los digitálicos.

Cuando FRAENKEL⁴⁰ recomendó el uso intravenoso de la estrofantina-k, la administraba en dosis de 0,5 mg., y algunos clínicos, por entonces, recomendaron que se diese hasta 1 mg. El producto inyectado estaba constituido por una mezcla heterogénea de algunos glucósidos y otros cuerpos inactivos, encontrándose entre los primeros el estrofantósido-k, la estrofantina-k- β y la cimarina, viniendo, casi siempre, a corresponder su actividad a un 40 por 100 de la de la ouabaina standard internacional, por cuyo motivo las dosis dadas equivaldrían a 0,2 y 0,4 miligramos del citado patrón; y como a éste se le suele asignar alrededor de 10 unidades-gato por milígramo (*), la toxicidad de la estrofantina inyectada vendría a corresponder a 2,0 y 4,0 unidades-gato, cantidades, la primera, prácticamente innocua, y la segunda, ya algo elevada, pero no muy tóxica. Al comienzo de dar semejantes dosis, incluso con la segunda, no se observaron intoxicaciones graves, pero se fué purificando la estrofantina-k, y ya no tenía el 40 por 100 de toxicidad, sino el 60, y en ocasiones el 80 por 100; es decir, que los enfermos recibían entonces 3,0 ó 4,0 unidades-gato con la primera de las dosis y 6,0 y 8,0 con la segunda, siendo esta última cantidad ya sumamente elevada y, como consecuencia, muy tóxica; no siendo de extrañar que pronto se publicaran numerosos casos de accidentes, incluso mortales, especialmente cuando se inyectaba 1 mg. del glucósido, por cuyo motivo se indicó que la dosis

(*) El promedio de 55 valoraciones de ouabaina publicadas en diversos países con producto considerado como puro, dió 10,0 unidades-gato por mg.¹¹.

máxima a que debiera inyectarse sería de 0,5 milígramo, y aun con tal dosis se observaron algunas veces intoxicaciones de mediana gravedad. TRENDELENBURG²⁶ indica que la dosis de este medicamento oscilará entre 0,3 y 0,5 mg. y en los casos graves o resistentes ante los digitálicos se podría llegar hasta 0,7 mg.

Con los inyectables de ouabaina (estrofanti-na-g) se observa que la clásica y mundial dosis de 0,25 mg., que equivale a 2,5 unidades-gato, es casi siempre inocua; pero la de 0,5 mg. (5 unidades-gato) ya es de manejo algo peligroso, por lo que no es de recomendar como no se trate de enfermos resistentes a esta intoxicación.

La cimarina se usó hace ya bastantes años, constituyendo una especialidad farmacéutica de este grupo, de origen alemán (Cimarina Bayer), dándose casi siempre en dosis de 0,5 mg., cantidad que, según nuestra valoración, equivaldría a 4,38 unidades-gato: dosis excesiva, por lo cual, al poco tiempo de haber sido puesta a la venta, como era de esperar, se dejó de emplear.

Los dos glucósidos extraídos de la Digitalis lanata: digoxina y lanataglucósido C (*) son poco tóxicos, comparativamente, inyectados por la vía intravenosa; claro es que si se inyectasen a dosis elevadas, ya se observarían clásicas intoxicaciones digitálicas. Las dosis según las Farmacopeas que las describen (como son la Farmacopea Internacional²⁷, Farmacopea Británica²⁸, Farmacopea de los Estados Unidos, XV Revisión²⁹, Codex francés³⁰, etc.) son pequeñísimas (**), ya que en ellas se indica que estos glucósidos se den a las dosis de 0,5 a 1,0 milígramo, cantidades que en el caso de la digoxina corresponden a 1,4 y 2,9 unidades-gato, y respecto al lanatósido C a 1,7 y 3,3 unidades-gato, respectivamente.

Estos dos glucósidos pueden servir una vez digitalizado el enfermo, continuando con ellos su tratamiento, administrándoles como "dosis de sostenimiento", pero creemos que no se deben aconsejar para practicar una buena digitalización. Claro es que hay clínicos, como BATTERMAN³⁰, que exponen recientemente que se debe dar, como dosis diaria, de la digoxina, 3,75 miligramos, pero administrándola en varias veces, considerando como dosis ya tóxica la de 6,0 miligramos aun cuando se administre en diversas tomas.

Los inyectables cardiotónicos obtenidos de la escila (Esciláreno Sandoz), el heleboro (Helbor-sid Hoffmann-La Roche) y la convallaria (convallatovina) se usan poco en la actualidad, habiendo sido, no obstante, valorados por nosotros, ya que algunos clínicos los recomendaban y aún recomiendan (***)

(*) Algo parecido se puede decir del glucósido semisintético descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos³⁰, obtenido desacetilando el lanatósido C (deslanósido), cuerpo que se ha extraído en pequeñas cantidades de la Digitalis lanata, recibiendo el nombre de lanataglucósido D (ANGLIKER, BARFUSS, KUSMAUL y RENZ³¹).

(**) Aunque recientemente MUSSER y BIRD³² propongan como dosis diarias del lanatósido C de 5 a 10 mg.

(***) Cada 0,25 mg. de Esciláreno equivale, según nuestra valoración, a 1,9 unidades-gato, y respecto a la helebrina y convallatoxina, a 3,0 y 3,4 unidades-gato, respectivamente. Este último glucósido, como puede verse, es muy activo,

De lo expuesto se puede deducir que los inyectables que pudiéramos llamar "normales" de los glucósidos cardiotónicos deben llevar de 3 a 3,5 unidades-gato, pues dosis superiores de todos ellos pueden ocasionar fenómenos tóxicos, en ocasiones de elevada gravedad. Si se pasa de las 6 unidades-gato, la inyección intravenosa ocasiona algunas veces la muerte del enfermo, aunque es sumamente variada la resistencia del hombre ante semejante intoxicación.

Se llama "zona manejable" de un medicamento la que existe entre la dosis terapéutica usual y la dosis máxima tolerada, presentando enorme importancia el que esta zona sea lo más extensa posible; de ahí que con aquellos fármacos que poseen una zona dilatada es difícil originar intoxicaciones graves, como no sea en caso de suicidio, en los que se ha recibido una cantidad elevadísima.

Si consideramos que la dosis terapéutica de un cardiotónico, administrada intravenosamente, debe ser de 3 unidades-gato, y la todavía tolerada, de 6,0, tendremos que su zona manejable será sólo 2; o sea, que se puede dar hasta el doble de la dosis normal sin que peligre la vida de los pacientes; pero no se crea que esta diferencia de dosis es muy extensa, pues con la mayoría de los fármacos de uso frecuente los enfermos toleran cantidades de tres a cinco veces mayores que las usuales sin acusar alteraciones importantes. Presenta, por consiguiente, gran importancia terapéutica encontrar un glucósido de este grupo cuya dosis máxima, ya peligrosa, sea varias veces mayor que la usada corrientemente en la clínica. Este cardiotónico se podría manejar con suma facilidad, pues aunque se administrase a dosis tres o cuatro veces superiores de la normal, no se presentarían trastornos graves en el paciente. No es, pues, de extrañar que sean numerosos los farmacólogos y químicos que hayan investigado e investiguen sobre este tema; pero los nuevos glucósidos o derivados de ellos (*), propuestos, no han proporcionado las ventajas deseadas.

Hemos investigado sobre el tema en cuestión, hasta ahora sin éxito, habiendo sido uno de los primeros farmacólogos que estudiaron la toxicidad de algunos de los glucósidos descubiertos últimamente: la convalatoxina³³, la helebrina³⁴, etcétera, o bien que hacía bastantes años que se usaron y luego se abandonaron, pero cuyo es-

aunque también muy tóxico, usándose principalmente en la U. R. S. S. y Repúblicas democráticas por no disponer de estrofantinas, ya que en sus vastos territorios no crecen los estrofantos, habiéndose también propuesto los principios cardiotónicos de las llamadas mostazas siberianas (DUMENNOVA³⁵).

(*) Los primeros trabajos sobre estos cuerpos semisintéticos fueron realizados en Alemania por NEUMANN^{36, 37}, LENDELE³⁸, KÜSSNER³⁷, KREITMAIR³⁶, etc., a los que siguieron, en los Estados Unidos, los de CHEN y ELDERFIELD³⁹, UHLE y ELDERFIELD⁴⁰, STELDT, ANDERSON, MAZE y CHEN⁴¹, CHEN, ELDERFIELD, UHLE y FRIED⁴², STELDT, ANDERSON y CHEN⁴², GOLD, OTTO, MODELL y HALPERN⁴³, WELLES, ANDERSON y CHEN⁴⁴, ELDERFIELD, UHLE y FRIED⁴⁵, CHEN y ANDERSON⁴⁶, DORN⁴⁷, WEDD y BLAIR⁴⁸, ROOT y CHEN⁴⁹, etc., y en otros países por CARISIMI y VANDELLI⁴⁴, SAID⁴⁷, VILLA y PARISCENTI^{48, 49}, SAID y LINNEL⁴⁸, FARACO⁵⁰, FRERÉJACQUE⁴¹, HELFENBERGER y REICHSTEIN⁵⁰, KANEVSKAYA y ZNAEVA⁵⁴, RISEMAN y LONDON⁵³, ZINGG y MEYER⁵⁰, REYLE y REICHSTEIN⁵², MAULI, TAMM y REICHSTEIN⁵³, REES, SCHINDLER y REICHSTEIN⁵⁹, etc.

tudio farmacológico y toxicológico no se había realizado con el debido detalle, como sucedió en el caso de la cimarina¹⁴.

LA ESTROFANTINA-K- β , SU ACTIVIDAD Y TOXICIDAD.

De las semillas del *Strophanthus kombe* Oliv. se extrajo, hace ya muchos años, un producto amorfo, que en ocasiones presentaba aspecto semicristalino, y que se denominó estrofantina-k. Estaba constituido por la mezcla heterogénea de varios glucósidos y otros cuerpos inertes, encontrándose entre los primeros el estrofantósido-k, la estrofantina-k- β y la cimarina, todos ellos cristalizables y obtenibles en perfecto estado de pureza.

El estrofantósido-k es un glucósido nativo que rápidamente se descompone en las semillas por la acción de ciertos fermentos glucolíticos que en ellas se encuentran, perdiendo una molécula de glucosa y transformándose en la estrofantina-k- β , cuerpo que a su vez puede perder la otra molécula de glucosa que lleva en su cadena azucarada, transformándose entonces en cimarina, glucósido constituido exclusivamente por la genina estrofantidina y el glícido cimarosa.

El estronfantósido-k, descubierto por STOLL, RENZ y KREIS⁹⁴ en 1937, se encuentra en gran proporción (el 90 por 100 según STOLL⁹⁵) en las semillas recién recolectadas, y si se las estabiliza se le puede obtener con buen rendimiento; pero si las semillas han sufrido una ligera fermentación, la mayoría de este glucósido pasa a constituir los otros glucósidos antes citados.

Hemos valorado en los gatos, usando la técnica de Hatcher-Magnus, la toxicidad de este cuerpo, y como antes indicábamos, considerábamos los inyectables que llevaban 0,5 mg. como demasiado tóxicos (4,07 unidades-gato). No se puede negar que este fármaco es un buen cardiotónico, pero su zona manejable es pequeña, por cuyo motivo pensamos que no presenta ventajas sobre la clásica ouabaina, por lo que no es de extrañar que no se le haya incluido en las Farmacopeas editadas últimamente ni se elaboren con él especialidades farmacéuticas, salvo la original.

La cimarina, extraída primeramente del *Apocynum cannabinum* L. (WINDAUS y HERMANN¹⁰²), y últimamente de diversos estrofantes (*), del *Adonis vernalis* L. (**), del *Adonis amurensis* L. (SANTAVY y REICHSTEIN⁸⁹), etc., es un glucósido activo, pero también muy tóxico. Nosotros le estudiamos con detalle no hace mucho tiempo¹⁴; y los clínicos que le emplearon en los cardíacos observaron bastantes casos de intox-

cación no obstante dar dosis del todo normales. Claro es que ya decíamos que, hace bastantes años, cuando se lanzó al comercio una especialidad farmacéutica constituida por este glucósido, pronto se observaron casos de intoxicación no obstante administrar intravenosamente 0,5 miligramos del producto (4,4 unidades-gato, según nuestra valoración), por lo que el glucósido dejó de usarse.

La estrofantina-k se ha usado mucho, especialmente en la Europa Central y países anglosajones; pero como se trata de un cuerpo heterogéneo cuya actividad y toxicidad a veces varían, se sustituyó en las Farmacopeas por la ouabaina, ya que este glucósido se puede obtener cristalizado y en perfecto estado de pureza; pero numerosos clínicos afirmaban que con ella habían obtenido mejores resultados que con la ouabaina. MUELENHOFF⁶⁷ indicaba que, cuando la estrofantina-k se encuentra bastante purificada y con aspecto cristalino, su composición corresponde, en casi su totalidad, con la de la estrofantina-k- β , por lo que se pensó que tal vez este componente puro presentase ventajas sobre los otros dos glucósidos que lleva tal estrofantina: el estrofantósido-k y la cimarina. Desgraciadamente, se trataba de un cuerpo muy difícil de obtener con suficiente grado de pureza, pero últimamente se han encontrado métodos con los que tal extracción resulta bastante fácil. Haciendo actuar ciertos fermentos sobre las semillas recién recolectadas, se transforma todo el estrofantósido-k en estrofantina-k- β , que se puede extraer libre de cimarina, etc.

Respecto a la constitución química y acciones terapéuticas y tóxicas de este grupo de cardiotónicos, creemos admisible la siguiente hipótesis:

La genina o aglicona estrofantidina, común a ellos, posee propiedades tonicocardíacas manifiestas (WEDD y BLAIR¹⁰⁰, GREINER y REILLY⁴⁷, ROOT y CHEN⁸⁴, etc.), pero tiene bastante toxicidad, especialmente para los centros del vómito³ (*) y respiratorios (MÉNDEZ y NAVA⁶⁵, MÉNDEZ y MORALES⁶⁶, etc.). Se han estudiado, incluso clínicamente, numerosos derivados de este cuerpo, habiendo clínicos que alababan, por ejemplo, la acción de la acetil-estrofantidina (GOLD, MEDELL, KWIT, SHANE, DAYRIT, KRAMER, ZAHM y OTTO⁴⁹, CASTELLANOS, AZAN y TAQUECHEL²⁵, ENSELBERG, ALTCHER y HELLMAN³⁴, HELLMAN, ALTCHER y ENSELBERG⁵¹, CAPELLER y STERN²³, CHEN y HENDERSON²⁹, etc.), triptamina-estrofantidina (GREINER, GOLD, OTTO y CHEN⁴⁶, etc.); pero otros (ENSELBERG, CROCE y LOWN³⁵, BURRELL y COGGINS²², etc.) citaron incluso casos de muerte (GILBERT y LYONS⁴³) o de fibrilación ventricular (OTTO, GREINER, GOLD, PALUMBO, WARSHAW, KWIT y CHEN⁷⁵) acaecidos con dosis no elevadas de estos cuerpos. De lo expuesto se puede deducir que, tanto la estrofantidina como sus derivados semisinté-

(*) Constituye la parte principal de las llamadas estrofantina-h, extraída del *Strophanthus hispidus* (JACOBS y HOFFMANN⁵² y EUW y REICHSTEIN⁸⁸) y estrofantina-E (LAMB y SMITH⁵³,⁵⁴ LARDON⁶⁰, etc.), encontrándose en ocasiones en gran cantidad en las semillas de los estrofantes Nicholsonii (EUW y REICHSTEIN⁸⁶), *hypoleucus* (EUW y REICHSTEIN⁸⁷), *mirabilis* (BALLY, SCHINDLER y REICHSTEIN¹⁰ y PRIMO y TAMM⁷³), *gracilis* (ROSSELET y REICHSTEIN⁸⁸), *intermedius* (HEGRDUS, TAMM y REICHSTEIN⁴⁰), etc.

(**) El pretendido glucósido activo de esta droga llamado adonivérnosoido contiene cimarina en casi su totalidad (REICHSTEIN y ROSENmund⁶⁰ y ROSENmund y REICHSTEIN⁸⁵).

(*) En 1932⁹ exponíamos que de todos los glucósidos y geninas en los que estudiábamos su acción emética el más activo era la estrofantidina.

ticos, han fracasado en el tratamiento de las cardiopatías (ENSELBERG, CROCE y LOWN³⁵ (*)). La falta de la cadena glicida hace que todos estos cuerpos se fijen especialmente sobre ciertos centros nerviosos en lugar de hacerlo sobre el corazón; pero la falta de solubilidad en el agua de la estrofantidina y cuerpos afines no creemos que influya sobre su actividad y toxicidad.

Si la estrofantidina lleva en el C₃ un cuerpo azucarado, se transforma en un glucósido, siendo el más corriente el constituido por su unión con una molécula de cimarosa. El glucósido así formado es la cimarinina, cuerpo que, aunque muy poco soluble en el agua, es muy activo y tóxico. Si esta cadena está formada por la cimarosa y dos moléculas de glucosa, el glucósido formado es el estrofantósido-k, cuerpo ya bastante soluble en el agua y activo, pero algo tóxico si se le administra intravenosamente a las dosis de 0,5 miligramo. Si la cadena glicida está constituida por un disacárido, debido a la unión de la cimarosa y la glucosa, el cuerpo en cuestión es ya suficientemente soluble en el agua y bastante activo cardiológicamente, fijándose en gran proporción al miocardio, teniendo una toxicidad relativamente pequeña. Según nuestras valoraciones, realizadas en los gatos, usando el método de Hatcher-Magnus, la dosis media mortal de la cimarinina es 0,12 mg./kg.; la del estrofantósido-k, 0,14 mg./kg., mientras que la de la estrofantina-k-β solamente 0,185 mg./kg. Vemos, pues, que al transformarse la genina en un glucósido se aumenta enormemente su actividad cardiotónica, así como su toxicidad; pero si el glicido que lleva es un disacárido constituido por la cimarosa y la glucosa, el cuerpo resultante aparece como muy activo y relativamente poco tóxico; de ahí que la estrofantina-k-β tenga ventaja manifiesta sobre los demás glucósidos de su grupo.

La estrofantina-k-β fué obtenida primera-mente por JACOBS y HOFFMANN⁵² en 1926, teniendo por fórmula elemental C₃₆H₅₄O₁₄, con 710 de peso molecular. Cuerpo blanco, cristalino, bastante soluble en el agua y en el alcohol, aunque poco en el cloroformo, funde a 195°, siendo su actividad óptica, disuelto en metanol,

20 = + 31,0°.
D

Los ensayos clínicos que con este glucósido se han practicado indican que la dosis intravenosa de 0,25 mg. es, en la mayoría de las ocasiones, suficiente, dejando la de 0,5 mg. para aquellos casos resistentes al tratamiento digitalico o para los enfermos de gran corpulencia.

Hemos determinado la toxicidad de una muestra de este glucósido de extremada pureza (**), empleando para ello numerosos gatos, animales los más adecuados para esta clase de valoraciones.

(*) Aun cuando los efectos de la acetil-estrofantidina aparezcan mucho antes que los conseguidos con la ouabaina (GROLLMAN⁴⁸ y GOLD y cols.⁴⁹).

(**) El producto le recibimos de la casa Nativelle, de París, a la que damos las gracias.

Aun cuando el medicamento se debe administrar por la vía intravenosa, es posible que se recomiende en algunos casos por la subcutánea e intramuscular y aun por la gástrica, por lo cual determinamos la toxicidad de este cuerpo inyectándole no sólo intravenosa, sino también subcutáneamente, y ampliamos la citada investigación dándole también por la boca.

Las experiencias las realizamos al mismo tiempo que con otros glucósidos del grupo, así como también con aquellos que se usan intravenosamente: la ouabaina, la convalatoxina, etcétera.

Para determinar la toxicidad de la estrofantina-k-β administrada intravenosamente usamos el método de Hatcher-Magnus sin ninguna modificación, o sea, empleando animales de 2 a 3 kilos de peso, anestesiados ligeramente con éter, practicando la respiración artificial e inyectando una disolución del medicamento de manera que los animales muriesen habiendo recibido aproximadamente 18 c. c. por cada kilo de su peso, deduciéndose de trece experiencias una cifra suficientemente exacta. Se exponen en el cuadro I los detalles de esta valoración.

Cuando determinamos la toxicidad del glucósido administrándole por la vía subcutánea, le inyectábamos a los gatos debajo de la piel, viendo a las veinticuatro horas qué animales vivían (—) y cuáles habían muerto (+); deduciéndose de numerosas experiencias la dosis con la que morían la mitad de los gatos inyectados (L₅₀), viéndose los detalles de tal valoración en el cuadro II.

Para determinar la dosis con la que morían la mitad de los animales (L₅₀) a los que se daba por la boca la estrofantina-k-β, seguimos la técnica propuesta por nosotros² hace ya bastantes años, y que antes hemos descrito, deduciéndose semejante dosis de los datos expuestos en el cuadro III.

Al mismo tiempo que determinábamos la toxicidad del glucósido estudiado lo hacíamos con otros de importancia clínica manifiesta: la ouabaina, el estrofantósido-k y la convalatoxina, o que tienen gran semejanza química con él, como en el caso de la cimarinina, obteniendo de esta manera datos comparativos sumamente interesantes. De las dosis medias mortales encontradas deducíamos las llamadas unidades-gato que poseen estos medicamentos—según la vía de administración empleada—, y de las experiencias clínicas practicadas por competentes cardiólogos, y lo expuesto en diversas Farmacopeas, las dosis que corrientemente se suelen emplear en los adultos que padecen insuficiencia cardíaca congestiva, así como también las máximas toleradas. En el cuadro IV exponemos las dosis usuales medias de los fármacos que más corrientemente se emplean por la vía intravenosa y las dosis máximas toleradas, así como también las unidades-gato a que corresponden, y la relación existente entre ambas dosis, pudiéndose deducir algunas conclusiones de relativo interés clínico.

CUADRO I

VALORACION DE LA TOXICIDAD DE LA ESTROFANTINA-K- β EN LOS GATOS SEGUN EL METODO DE HATCHER-MAGNUS

Gato	Peso	Disolución inyectada 1 c. c./minuto	Centímetros cúbicos inyectados	Centímetros cúbicos por kilo de peso	Miligramos del glucósido por cada kilo de peso
I.....	2,25 kilos.		49,5	22,00	0,220
II.....	2,15 "		42,5	19,76	0,198
III.....	2,00 "		48,0	24,00	0,240
IV.....	2,85 "		48,0	16,14	0,161
V.....	2,15 "	Al	36,5	16,97	0,170
VI.....	2,25 "	1	40,5	18,00	0,180
VII.....	2,90 "		53,5	18,27	0,183
VIII.....	2,50 "	por	47,5	18,90	0,189
IX.....	2,65 "	1.000	50,0	18,86	0,189
X.....	2,50 "		38,5	15,40	0,154
XI.....	3,00 "		49,5	16,33	0,163
XII.....	2,50 "		35,5	17,75	0,178
XIII.....	2,50 "		46,0	18,50	0,185
Promedio.....	2,45 kilos.		45,5	18,53	0,185

Dosis media mortal (L_{50}) = 0,185 mg./kg.

Cada gramo del glucósido = 5.400 unidades-gato.

CUADRO II

VALORACION DE LA TOXICIDAD DE LA ESTROFANTINA-K- β INYECTADA SUBCUTANEAEMENTE A LOS GATOS

Mg./kg. dados	0,5	0,4	0,3	0,25	0,22	0,20	0,18	0,15	0,12
Resultados obtenidos en 55 gatos.	+	+	+	— +	— —	+	— —	—	—
	+	+	+	++	++	++	— +	—	—
	+	+	+	++	++	— +	— —	—	—
	+	+	+	++	++	— +	— —	—	—
Toxicidad comparativa..	1/1	1/1	5/5	9/10	7/10	5/10	3/10	0/5	0/3
Mortalidad por 100.....	100	100	100	90	70	50	30	0	0

Dosis media mortal (L_{50}) = 0,20 mg./kg.

Cada gramo del glucósido = 5.000 unidades-gato.

CUADRO III

VALORACION DE LA TOXICIDAD DE LA ESTROFANTINA-K- β EN LOS GATOS DANDO EL GLUCOSIDO POR LA BOCA (METODO DE ALDAY REDONNET)

Mg./kg. dados	2,0	1,5	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7
Resultados obtenidos en 65 gatos.	+	+	++	++ —	— + +	— —	—	—
	+	+	++	++ +	++ —	— + —	—	—
	+	+	++	++ +	++ —	— + —	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—
Toxicidad comparativa.....	1/1	3/3	7/10	10/15	7/15	4/15	0/5	0/1
Mortalidad por 100.....	100	100	70	67	47	27	0	0

Dosis media mortal (L_{50}) = 1,1 mg./kg. (1,05).

Cada gramo del glucósido = 909 unidades-gato.

CUADRO IV

UNIDADES-GATO, DEDUCIDAS POR EL METODO DE HATCHER-MAGNUS, QUE RECIBEN LOS ENFERMOS A LOS QUE SE LES INYECTAN DOSIS USUALES O MAXIMAS TOLERADAS DE GLUCOSIDOS DIGITALICOS Y SU RELACION (ZONA MANEJABLE)

Glucósido	Dosis media usual	Unidades-gato a que corresponden	Dosis máxima tolerada	Unidades-gato a que corresponden	Relación entre ambas dosis
Ouabaina.....	0,25 mg.	2,7	0,50 mg.	5,4	2,0
Convalatoxina.....	0,25 "	3,4	0,35 "	4,7	1,4
Estrofantósido-k.....	0,25 "	2,0	0,50 "	4,0	2,0
Cimarina.....	0,50 "	4,4	0,50 "	4,4	1,0
Estrofantina-k- β	0,25 "	1,4	0,75 "	4,5	3,0

Los fármacos del tipo de la estrofantina que se dan por la vía intravenosa se recomiendan en los adultos a dosis terapéuticas diarias oscilantes entre 2,0 y 3,5 unidades-gato, como antes hemos indicado, y respecto a la dosis máxima tolerada, que muchas veces coincide con la mínima tóxica, pensamos que debe oscilar entre 4,0 y 5,5 unidades-gato, variando para cada cuerpo. La llamada "zona manejable" se encontrará entre ambas dosis, que pueden coincidir en algunos de ellos, como sucede en el caso de la cimarina; pero otros se administran a dobles dosis de las usuales sin producirse fenómenos graves de intoxicación. Por último, con la estrofantina- $k\beta$ se puede dar hasta tres veces la dosis usual sin presentarse tan desagradables síntomas, ya que los enfermos sólo recibirán, en este caso, 4,0 unidades-gato.

En el cuadro V exponemos la toxicidad de la estrofantidina para los gatos, al ser inyectada intravenosamente, así como también la de algunos glucósidos de ella derivados y la de la ouabaina, habiendo sido las dosis medias mortales expuestas por diversos farmacólogos, entre ellos nosotros, empleando el clásico método de Hatcher-Magnus.

Consultando las cifras expuestas en este cuadro nos encontramos que, con la excepción del convalósido A, el glucósido menos tóxico de este grupo es la estrofantina- $k\beta$, presentando, según los clínicos, una actividad terapéutica semejante a la de los demás, por cuyo motivo se pueden deducir las ventajas de su empleo en la clínica humana.

Por la vía subcutánea e intramuscular se usan poco estos cardiotónicos; no obstante, pueden administrarse de esta manera asociados a un anestésico local, y como la dosis media mortal de la estrofantina- $k\beta$ es 0,20 mg./kg., los enfermos a los que se les administre 0,5 mg. sólo recibirán 2,5 unidades-gato, pudiéndose dar semejante dosis, y aun la de 0,75 mg., sin el menor inconveniente.

La vía gástrica no es recomendable para la administración de estos medicamentos, pues en general la mayoría de los glucósidos digitálicos son destruidos, en mayor o menor proporción, al verificarse su absorción intestinal, con excepción de la digitalina (digitoxina) y de la oleandrina. De todas maneras, como la dosis media mortal (L_{50}) de la estrofantina- $k\beta$ es de 1,1 mg./kg., si se da a los enfermos este cardiotónico a la dosis de 2,0 mg. al día, sólo recibirán alrededor de 2,0 unidades-gato, por lo que no presentarán síntomas de intoxicación, pudiéndose aumentar tal dosis hasta 3,0 y 4,0 mg. sin el menor inconveniente. Los clínicos indicarán si estas dosis son ya beneficiosas o todavía insuficientes, pero creemos que aun la menor ya ocasionará los efectos terapéuticos deseados sin presentarse síntomas de intoxicación de alguna importancia.

Es posible que el día de mañana se tenga siempre presente, al recetar un medicamento del grupo de la digital, el número de unidades-gato que se administran, especialmente si se usa la

TOXICIDAD PARA LOS GATOS, DEDUCIDA POR EL MÉTODO DE HATCHER-MAGNUS, DE LA ESTROFANTIDINA Y ALGUNOS DE SUS GLUCOSIDOS DERIVADOS, ASÍ COMO TAMBÉN DE LA OUABAINA

Preparados	Estrofantidina	Convalósido A	Estrofantina- $k\beta$	Estrofantósido-k	Cimarina	Cheirtoxina	Sarraceno-sido A	Desglucosidato- α :na	Estrofantidina-D-glucosa	Convala-toxina	Corchorósido A	Helveticósido	Ouabaina
Glicidos que llevan.	—	Ramnosa más glucosa.	Cimarosa más glucosa.	Cimarrósica más 2 de glucosa.	Cimarrósica	Gulométilososa más glucosa.	Fucosa o talométilososa.	Gulométilososa más glucosa.	Fucosa	Glucosa.	Glucosa.	Ramnosa.	Boivinosa. Digitoxosa. Ramnosa.
Dosis medias mortales, mg./kg....	0,32	0,21 (*)	0,185	0,14	0,12	0,11 ³	0,11	0,096	0,091	0,08	0,08	0,08	0,10
Unidades-gato por gramo.....	3.100	4.800	5.900	7.100	8.300	8.500 ⁴	9.100	10.400	11.000	12.500	12.500	12.500	10.000

(*) Creemos que no se han realizado todavía valoraciones clínicas con este glucósido y si resultase de actividad parecida a la de la ouabaina en el tratamiento de las cardiotías, tal vez se considere como un glucósido de gran importancia clínica dada su menor toxicidad.

vía intravenosa, pues con ello se evitarán si el número de unidades no es elevado, las alteraciones tóxicas, que pueden llegar a ocasionar hasta la muerte del paciente. También es de esperar que se dé preferencia al uso de aquellos glucósidos cuya zona manejable es más amplia, ya que con ellos es más difícil administrar dosis ya tóxicas, por lo que tal vez la estrofantina-k- β sea el medicamento de elección cuando se desee administrar un cardiotónico del tipo estrofánico, o sea poco acumulable.

RESUMEN.

La estrofantina-k- β es un glucósido cardiotónico del grupo de las estrofantinas que se puede obtener, en la actualidad, en perfecto estado de pureza, siendo su actividad y toxicidad siempre constante, por lo que no precisa la valoración biológica correspondiente antes de ser administrada a los enfermos, ya por la vía intravenosa como por la intramuscular y gástrica.

Este glucósido presenta sobre los hasta ahora conocidos la gran ventaja de que sus dosis terapéutica usual y máxima se encuentran algo alejadas, por lo que la zona manejable es superior a la de los medicamentos de este grupo hasta ahora conocidos.

Si en la clínica humana los cardiólogos comproban su actividad y toxicidad, y los farmacólogos en los gatos, los resultados obtenidos por nosotros, podrá este glucósido sustituir a varios de los usados corrientemente en el tratamiento de las cardiopatías.

BIBLIOGRAFIA

- ALDAY REDONNET, T.—Arch. Cardiol. Hemat., 8, 515, 1927.
- ALDAY REDONNET, T.—Arch. Cardiol. Hemat., 9, 251, 1928.
- ALDAY REDONNET, T.—Arch. Cardiol. Hemat., 13, 347, 1932.
- ALDAY REDONNET, T.—Arch. Cardiol. Hemat., 15, 291, 1934.
- ALDAY REDONNET, T.—La digital. Historia, Fitología. Principios activos. Preparados. Valoración. Madrid, 1952.
- ALDAY REDONNET, T.—Rev. Clín. Esp., 8, 248, 1943.
- ALDAY REDONNET, T.—Rev. Clín. Esp., 15, 344, 1944.
- ALDAY REDONNET, T.—Rev. Clín. Esp., 18, 295, 1945.
- ALDAY REDONNET, T.—Rev. Ibis, 5, 125, 1947.
- ALDAY REDONNET, T.—Tratamiento de la insuficiencia cardiaca por los medicamentos digitálicos. Ponencia III Congreso Nac. Cardiol. Valencia, 1950.
- ALDAY REDONNET, T.—Farm. Nueva, 15, 1, 1950.
- ALDAY REDONNET, T.—Farmacogn., 11, 375, 1951.
- ALDAY REDONNET, T.—Libro homenaje profesor T. HERNANDO, 17, 1953.
- ALDAY REDONNET, T.—Farmacogn., 16, 3, 1956.
- ALDAY REDONNET, T.—Rev. Clin. Esp., 71, 378, 1958.
- ALDAY REDONNET, T. y D. DE LA PEÑA.—Rev. Esp. Biol., 2, 75, 1933.
- ALDAY REDONNET, T. y G. SÁNCHEZ DE LA CUESTA.—Rev. Esp. Biol., 2, 81, 1933.
- ANGLIKER, E., F. BARFUSS, W. KUSSMAUL y J. RENZ.—Lieb. Ann. Chem., 607, 131, 1957.
- BALLY, P. R. O., O. SCHINDLER y T. REICHSTEIN.—H., 35, 138, 1952.
- BATTERMAN, R. C.—Observations on the Clinical Use of Digitalis, en DIMOND, E. G. Digitalis, 117-157. Springfield, 1957.
- BRITISH PHARMACOPOEIA 1958.—London, 1958.
- BURRELL, Z. L. y R. P. COGGINS.—Am. Heart J., 46, 309, 1953.
- CAPELLER, D. y T. N. STERN.—Am. Heart J., 55, 8, 1958.
- CARISSIMI, M. e I. VANELLI.—Il Farm., 3, 163, 1948.
- CASTELLANOS, A. Jr., L. AZAN y N. TAQUECHEL.—Rev. Cub. Cardiol., 16, 483, 1955.
- CHEN, K. K. y R. C. ANDERSON.—J. Pharm. Exp. Therap., 90, 271, 1957.
- CHEN, K. K. y R. C. ELDERFIELD.—J. Pharm. Exp. Therap., 76, 81, 1942.
- CHEN, K. K., R. C. ELDERFIELD, F. C. UHLE y J. FRIED.—J. Pharm. Exp. Therap., 77, 401, 1943.
- CHEN, K. K. y F. G. HENDERSON.—J. Pharm. Exp. Therap., 111, 365, 1954.
- CHEN, K. K., F. G. HENDERSON y R. C. ANDERSON.—J. Pharm. Exp. Therap., 103, 420, 1951.
- DORN, H. W.—Metrop. Detroit Sci. Rev., 8, 38, 1948.
- DUMONOVA, E. M.—Farmak. i Toksik., 8, 46, 1945.
- ELDERFIELD, R. G., F. C. UHLE y J. FRIED.—J. Amer. Chem. Soc., 69, 2235, 1947.
- ENSELBERG, C. D., M. ALTCHER y E. HELLMAN.—Amer. Heart J., 40, 919, 1950.
- ENSELBERG, C. D., J. P. CROCE y B. LOWN.—Circul., 3, 647, 1951.
- EUW, J. von y T. REICHSTEIN.—H., 31, 883, 1947.
- EUW, J. von y T. REICHSTEIN.—H., 33, 544, 1950.
- EUW, J. von y T. REICHSTEIN.—H., 33, 1,546, 1950.
- FERACO, E. Z.—Benzozoato (3)- de estrofantidina. Ação cardiovascular e valor terapêutico. Porto Alegre, 1950.
- FRAENKEL, A.—Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 33, 257, 1906.
- FREREJACQUE, M.—Compt. Rend. Hebd. Acad. Sci., 234, 2,639 (1952).
- FREREJACQUE, M. y M. DURGEAT.—Compt. Rend. Hebd. Acad. Sci., 238, 507, 1954.
- GILBERT, R. y R. H. LYONS.—Am. J. Med. Sci., 232, 144, 1956.
- GOLD, H. W. MODELL, N. T. KWIT, S. J. SHANE, C. DAYRIT, M. L. KRAMER, W. ZAHM y H. L. OTTO.—J. Pharm. Exp. Therap., 49, 39, 1948.
- GOLD, H., H. L. OTTO, W. MODELL y S. L. HALPERN.—J. Pharm. Exp. Therap., 86, 301, 1946.
- GREINER, T., H. GOLD, H. OTTO y K. K. CHEN.—J. Pharm. Exp. Therap., 106, 390, 1952.
- GREINER, T. y J. REILLY.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 81, 141, 1952.
- GROLLMAN, A.—Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia, 1958.
- HEGEDUS, H., CH. TAMM y T. REICHSTEIN.—H., 36, 357, 1953.
- HELFENBERGER, H. y REICHSTEIN.—H., 35, 1,503, 1952.
- HELLMAN, E., R. ALTCHER y C. D. ENSELBERG.—Am. J. Med. Sci., 221, 654, 1951.
- JACOBS, W. A. y A. HOFFMANN.—J. Biol. Chem., 69, 153, 1926.
- JACOBS, W. A. y A. HOFFMANN.—J. Biol. Chem., 79, 531, 1928.
- KANEVSKAYA, S. I. y K. I. ZNAEVA.—Zhur. Obs. Khim., 21, 1,726, 1951.
- KREIS, W., CH. TAMM y T. REICHSTEIN.—H., 40, 593, 1957.
- KREITMAIR, H.—Merck's Jahressb., 53, 52, 1939-40.
- KUESSNER, W.—Merck's Jahressb., 53, 45, 1939-40.
- LAMB, I. D. y S. SMITH.—Quart. J. Pharm., 8, 71, 1935.
- LAMB, I. D. y S. SMITH.—J. Chem. Soc., 442, 1936.
- LARDON, A.—H., 33, 639, 1950.
- LENDLE, L.—S. A., 182, 72, 1936.
- MAULI, R. y CH. TAMM.—H., 40, 299, 1957.
- MAULI, R., CH. TAMM y T. REICHSTEIN.—H., 40, 284, 1957.
- MAULI, R., CH. TAMM y T. REICHSTEIN.—H., 40, 305, 1957.
- MENDEZ, R. y A. MORALES.—Arch. Inst. Cardiol. Méx., 26, 485, 1956.
- MENDEZ, R. y A. NAVA.—Arch. Inst. Cardiol. Méx., 23, 160, 1953.
- MEULENHOFF, J. S.—Bull. Fed. Intern. Pharm., 8, 191, 1927.
- MUSSER, R. D. y J. G. BIRD.—Modern Pharmacology and Therapeutics. New York, 1958.
- NAGATA, W., CH. TAMM y T. REICHSTEIN.—H., 40, 41, 1957.
- NEERLANDSE PHARMACOPEE.—Zesde Uitgave, 1958. S'Gravenhage, 1958.
- NEUMANN, W.—S. A., 184, 100, 1936.
- NEUMANN, W.—B., 70, 1,547, 1937.
- OESLING, G.—Om lansam injektion av strofantin. Helsingfors, 1946.
- OESTLING, G.—Acta Med. Scand., 129, 77, 1947.
- OTTO, H. L., T. GREINER, H. GOLD, F. PALUMBO, L. WARSHAW, N. T. KWIT y K. K. CHEN.—J. Pharm. Exp. Therap., 107, 225, 1953.
- PHARMACOPA GALLICA.—PHARMACOPEE FRANÇAISE. VII edition. Paris, 1949.
- PHARMACOPOEIA INTERNATIONALIS.—Editio Prima. Volumen I. Genève, 1951.
- PRIMO, E. y CH. TAMM.—H., 37, 141, 1954.
- REES, R. O., SCHINDLER y T. REICHSTEIN.—H., 42, 1,052, 1954.
- REICHSTEIN, T. y H. ROSENMUND.—Pharm. Acta Helv., 15, 150, 1940.
- REYLE, K. y T. REICHSTEIN.—H., 35, 98, 1952.
- REYLE, K. y T. REICHSTEIN.—H., 35, 195, 1952.
- RISEMAN, J. E. F. y S. B. LONDON.—Science, 2, 384, 1940.
- ROOT, M. A. y K. K. CHEN.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 84, 131, 1953.
- ROSENMUND, H. y T. REICHSTEIN.—Pharm. Acta Helv., 17, 176, 1942.
- ROSSELET, J. P. y T. REICHSTEIN.—H., 36, 787, 1953.
- SAID, F.—Bull. Fed. Int. Pharm. Amsterdam, 260, 1949.
- SAIND, F. y W. H. LINNELL.—Acta Pharm. Intern., 2, 413, 1953.
- SANTAVY, F. y T. REICHSTEIN.—Pharm. Acta Helv., 22, 153, 1948.
- SCHENKER, E., A. HUNGER y T. REICHSTEIN.—H., 37, 1,004, 1954.
- SELDIT, F. A., R. C. ANDERSON, N. MAZE y K. K. CHEN.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 53, 198, 1943.
- SELDIT, F. A., R. C. ANDERSON y K. K. CHEN.—J. Pharm. Exp. Therap., 82, 98, 1944.

93. STOLL, A.—Münch. Med. Wschr., 761, 1939.
94. STOLL, A., J. RENZ y W. KREIS.—H., 20, 1484, 1937.
95. THE PHARMACOPEIA OF THE UNITED STATES OF AMERICA.—Fifteenth Revision. U. S. P., XV Easton, 1955.
96. TRENDLEBENBURG, P.—Grundlagen der allgemeinen und speziellen Arzneiverordnung. Vierte Auflage. Berlin, 1938.
- 97.—UHLE, F. C. y R. C. ELDERFIELD.—J. Organ. Chem., 8, 162, 1943.
98. VILLA, L. y P. PARISCENTI.—Fol. Cardiol. Milano, 10, 322, 1951.
99. VILLA, L. y P. PARISCENTI.—Sci. Med. Ital., 1, 723, 1950.
100. WEDD, A. M. y H. A. BLAIR.—J. Pharm. Exp. Therap., 104, 334, 1952.
101. WELLES, J. S., R. C. ANDERSON y K. K. CHEN.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 64, 218, 1947.
102. WINDAUS, A. y L. HERMANN.—B., 48, 979, 1915.
103. WITHERING, W.—An account of the Foxglove and its Medical Uses: With Practical Remark on Dropsy and other Diseases. Birmingham, 1785.
104. ZINGG, M. y MEYER.—Pharm. Acta Helv., 32, 393, 1957.

SUMMARY

Strophanthin-K-B is a cardiotonic glycoside of the strophanthin group which can be obtained in conditions of absolute purity at present. Its activity and toxicity are always constant; it does not therefore require biological assay before administration to patients by any route: intravenous, intramuscular or gastric.

This glycoside has the advantage over those normally used at present that the usual therapeutic dose and the maximum dose are somewhat distant; the margin of safety is therefore greater than that of the drugs in this group used at present.

If its activity and toxicity are confirmed by cardiologists in clinical medicine and the results attained by the writers are corroborated by pharmacologists in the cat, this glycoside will no doubt replace some of those used in the treatment of heart disease.

ZUSAMMENFASSUNG

Das K-B Strophanthin ist ein zur Gruppe der Strophanthine gehörendes und als Kardiotonicum wirkendes Glykosid, welches gegenwärtig in völlig reinem Zustand mit unveränderlicher Aktivität und Toxizität hergestellt werden kann. Somit wird die entsprechende biologische Bewertung vor Verabreichung an den Kranken überflüssig, einerlei ob nun die Gabe auf intravenösem intramuskulärem oder gastrischem Wege erfolgt.

Da bei diesem Glykosid eine gewisse Distanz zwischen gewöhnlicher Dosis und Maximaldosis besteht, so bietet es, allen anderen derzeitigen Glykosiden gegenüber, den grossen Vorteil ein grösseres Gebiet für den Gebrauch dieser Mitteln zu erschliessen, wie das bisher mit den Medikamenten dieser Gruppe der Fall war.

Wenn nun die Aktivität und Toxizität von den Herzspezialisten beim Menschen und unsere Ergebnisse von den Pharmakologen bei Katzen nachgewiesen werden, so können dann verschiedene Glykoside, die gegenwärtig für die Behandlung von Herzleiden in Gebrauch stehen, durch dieses eine Glykosid ersetzt werden.

RÉSUMÉ

La strophanthine K-B est un glucoside cardiotonique du groupe des strophanthines que l'on peut obtenir, actuellement, en parfait état de pureté et dont l'activité et toxicité sont toujours constantes ne précisant pas de valoration biologique correspondante avant son administration aux malades, bien par voie intraveineuse, intramusculaire ou gastrique.

Ce glucoside présente, sur ceux que l'on connaît jusqu'à présent, le grand avantage de que ses doses thérapeutiques usuelle et maxime se trouvent un peu éloignées, c'est pourquoi la zone maniable est supérieure à celle des médicaments de ce groupe connus jusqu'ici.

Si dans la clinique humaine les cardiologues confirment son activité et toxicité, et les pharmacologues chez les chats nos résultats, ce glucoside pourra remplacer plusieurs de ceux que l'on emploie dans le traitement des cardiopathies.

FOSFATASEMIA ACIDA EN APARENTEMENTE SANOS Y EN SUJETOS CON ADEMOMA Y CANCER PROSTATICO

O. N. MIERRE RAMOS

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima.

Catedrático Dr. CARLOS A. BAMBAREN

Hace más de 50 años que se descubrieron las enzimas que hidrolizan los ésteres fosfóricos, las fosfatasas, y fue en 1923 cuando ROBINSON y colaboradores demostraron la existencia de estas enzimas en los huesos y sangre humana, estudiándose, por primera vez, la actividad fosfática del suero sanguíneo. Se las denominó fosfomonoesferasas por desdoblarse e hidrolizarse el ácido fosfórico, admitiéndose, en la actualidad, que hay fosfatasas en casi todos los tejidos animales y que intervienen en activamente en la hidrólisis intracelular de los fosfatos orgánicos.

Las dos clases de fosfatasas se diferencian por el pH del medio en que actúan: la fosfataza alcalina actúa a pH 8,7 a 10,3 y la fosfataza ácida requiere un medio con pH de 4,8 a 5,5.

La fosfataza ácida se ha relacionado con el cáncer de la próstata, de tal modo que constituye elemento semiológico de esta enfermedad, que permite establecer diagnóstico seguro.

Este trabajo, que estudia la fosfataza ácida, consta de las siguientes partes: En la primera, refiero las comprobaciones que se han hecho sobre fosfataza ácida en estado morboso para diagnosticar la hipertrofia neoplásica de la próstata; en la segunda parte enumero algunas técnicas para cuantificar la actividad de la fosfataza.