

LA DIGITAL

Su historia y su rol actual

JUAN CARLOS LINARES CASAS

Instituto Cardiovascular de Rosario

Resumen

Si bien las hojas de digital purpúrea (*Digitalis purpurea*) se empleaban desde el año 500 D.C., fue el Dr. William Whitering, de Inglaterra, quien investigó sus propiedades y en 1785 escribió un libro que ingresó entre los clásicos de la historia de la medicina: *An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy and other diseases*.

Esta revisión repasa la historia de la digital, su mecanismo de acción, y los trabajos más recientes que revaloran los efectos de esta medicación, recomendada actualmente a menores dosis de digoxina que las clásicamente aceptadas, capaz de reducir las hospitalizaciones y mejorar la sobrevida, en especial en pacientes con grados avanzados de insuficiencia cardíaca y medicados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta-bloqueantes, antagonistas de la aldosterona y diuréticos.

Quizás aún falta precisar su valor definitivo, pero es indudable que la digital marcó una etapa definitiva en los dominios de la Cardiología y que, junto a la amapola, la quina y la belladona, constituye el grupo de las cuatro principales plantas que han llevado alivio a las enfermedades del hombre.

Palabras clave: digital; descubrimiento; insuficiencia cardíaca; mecanismo de acción; rol terapéutico actual

DIGITALIS: HISTORY AND PRESENT THERAPEUTIC ROLE

Summary

Although the leaves of Digitalis purpurea had been used since 500 D.C., it was the English physician William Withering who studied its properties. In 1785 he wrote the book called "An account of the foxglove and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases" which became one of the classics in the history of medicine.

This article reviews the history of digitalis, its mechanism of action, and recent studies which underline the importance of this medication. Digitalis is presently prescribed at lower doses than traditionally indicated; it is effective in reducing hospital stays, and improving survival, especially in patients with advanced stages of heart failure and receiving inhibitors of the angiotensin converting enzyme, beta-blockers, aldosterone antagonists, and diuretics.

Even though its definitive value is yet to be determined, it is certain that digitalis has a role to play in the domains of Cardiology and belongs to the group of the four principal plants that have brought relief to human diseases, along with the poppy, Peruvian bark, and belladona.

Key words: digitalis; discovery; heart failure; mechanism of action; present therapeutic role

* Dirección postal: Bulevar Oroño 450, (2000) Rosario, SF, Argentina
Correo electrónico: jclinarescasas@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de que ciertos compuestos de origen vegetal, animal o mineral actúan sobre los seres vivientes data probablemente desde los albores de la especie humana. No obstante, es sólo con la aparición de los manuscritos cuando se demostró que las culturas de la antigüedad reconocían ciertas drogas como específicas para muchas afecciones. El papiro de Ebers (1500 A.C.) menciona la escila (*Urginea maritima*), y la medicina tradicional china, cuyos documentos más antiguos datan del año 3.000 A.C., dan a conocer el uso de la piel desecada de sapo como específico contra los dolores de muelas y el sangrado de las encías; la medicina occidental también empleó la piel pulverizada de sapo en el tratamiento de la hidropesía hasta que fue reemplazada por la digital.¹ Aún a riesgo de pasar por alto algunos compuestos, consideramos que los más trascendentes son el opio, la quina, la belladona y la digital.

En comparación con el opio, los 250 años de evolución en el conocimiento de la digital parecen un tiempo corto. El opio se usaba ya tres siglos antes de Cristo y la morfina se aisló 22 siglos después.²

Ya en el año 500 AC, la digital se empleaba externamente como antiinflamatorio. Hacia 1250, el tratado galés *Ymarfer Ferylliaeth Meddygon Myddfai* (La farmacia de los médicos de Myddfai) le da el nombre de *foxes glosa* (*foxglove* en inglés), y la considera como un específico para cefaleas y “espasmos”. Leonhard Fuchs, hacia 1542, describe la planta y realiza las primeras ilustraciones de la *Digitalis purpurea* (Figura 1), *D. lutea* y *D. lanata*. Reconoce su acción diurética y purgativa y la llamó *digitalis*.

A lo largo del siglo XIX se obtuvieron muchos otros alcaloides, de los que se estudiaron sus reacciones químicas y sus propiedades farmacológicas:³ a partir de la ipecacuana se obtuvo emetina en 1817; la estricnina, utilizada entonces como analéptico, fue aislada de la nuez vómica, que se usaba como veneno para animales; la quinina se aisló en 1820. Albert Niemann, de la Universidad de Gotingen, extrajo la cocaína y la purificó en 1860. Y a finales del siglo XIX y principios del XX la química sintética comienza a desarrollarse y da sus primeros frutos en el área terapéutica con la síntesis de la aspirina (ácido acetilsalicílico) por el científico alemán Bayer.

El estudio sistemático del empleo de la digital en terapéutica comienza con el médico y botánico inglés, William Withering.

El “nacimiento” de la digital en 1785 (220 años atrás): William Withering¹⁻³

William Withering (Figura 2) nació en 1741 en Wellington, Shropshire, único hijo del cirujano Edmund Withering. Ingresó a los 21 años a la escuela de medicina de la Universidad de Edimburgo, cuya excelente reputación ya comenzaba a despuntar en esa época. Estudió anatomía con Alexander Monro, padre e hijo, este último descubridor del agujero de Monro en los ventrículos cerebrales. Después de graduarse en 1766 se estableció en Stafford, villa vecina de Wellington, de donde era originaria su familia.

Esta región de Inglaterra era fundamentalmente rural. La digital, que haría famoso a Withering, era abundante; crecía como maleza en las regiones centrales y occidentales de Inglaterra. Es la más bella de las flores silvestres: una espiga de flores grandes y purpúreas que se elevan por encima de helechos, sotos y a lo largo de los setos vivos. La inflorescencia en espiga puede alcanzar un metro y medio e incluso más (Figura 1).

La digital es nativa de Europa, el noroeste de África y Asia central y occidental. En estado silvestre se la suele hallar en terraplenes, linderos boscosos o entre los peñascos de las zonas montañosas. En Sudamérica fue introducida desde Europa, y en nuestro país se la encuentra en Jujuy, Neuquén, Río Negro y Tierra del Fuego.

Withering (Figura 1) llegó a ser un botánico de fama, aunque no mostró interés por esta rama de la ciencia durante su época de estudiante en Edimburgo. Pero hay indicaciones de que su inclinación hacia esta disciplina se debió a una razón romántica. Entre sus primeros pacientes figuró Helena Cooke, una hermosa joven con quien se uniría en matrimonio en 1772, siendo padres de un niño y una niña. La futura señora Withering se interesaba por la pintura de flores. Durante la enfermedad y convalecencia de *Miss Cooke*, Withering recogía plantas para que ella las empleara como tema para sus dibujos. Es de suponer, pues, que el interés de Withering por la botánica puede haberse iniciado en la primavera y verano de 1768.

En 1775, fue informado por una herbolaria, *Mother Hutton*, de las propiedades diuréticas de una poción en cuya preparación entraban gran número de hierbas presuntamente medicinales, entre las cuales se encontraba la digital. Así lo narra él: “La desconocida medicina tenía en su composición unas 20 hierbas, pero no fue difícil, para una persona versada en esos menesteres, percibir que la hierba activa, de entre las veinte, era



Figura 1. Planta de digitalis purpúrea.

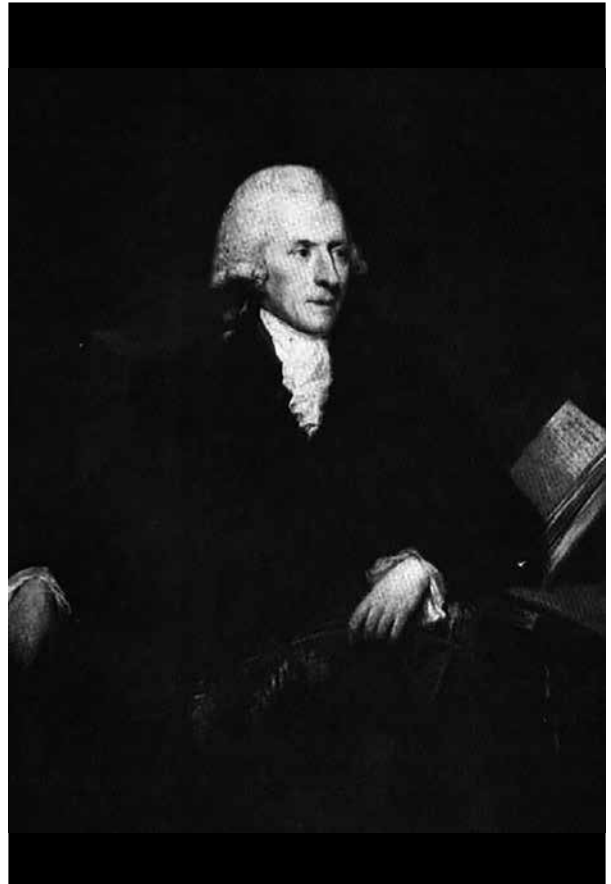


Figura 2. William Withering.

la digital”. Observó que funcionaba bien en determinadas hidropesías; no actuaba, por ejemplo, en la hidrocefalia (hidropesía cerebral) y en el quiste ovárico y por eso no logró saber si su acción radicaba en el corazón o en el pulmón. Sin embargo, observó que afectaba al corazón al decir “esta droga tiene un poder sobre el corazón que no ha sido observado con ninguna otra medicina”, refiriéndose probablemente a casos de fibrilación auricular.

Inicialmente, Withering empleó una decocción de digital que posteriormente sustituyó por una infusión, y finalmente se decidió por el polvo de hoja. Recomendó recolectar hojas inmediatamente antes de la floración, retirar la nervadura central, desecar las hojas al sol o ante el fuego y pulverizarlas por frotamiento hasta obtener un “bello polvo verde”. Recomendaba una dosis de un grano (60 mg) de polvo de hoja dos veces al día, prácticamente equivalente a la recomendada hasta fecha reciente como dosis de mantenimiento con polvo de hoja: 0,10 g diarios.⁵ Withering administraba la droga

hasta que se manifestasen sus efectos sobre “los riñones, el estómago, el pulso o los intestinos; debe detenerse su administración al aparecer uno de estos efectos”.

Ya en 1779 comenzó a generalizarse el uso de la digital pero con serio peligro para los pacientes, por su empleo poco racional. El Dr. Tomás Fowler (famoso por el *liquor potassii arsenitis*) instó a Withering a que publicara sus experiencias con el fin de evitar que un fármaco tan útil como la digital fuera desacreditado y condenado al olvido.

En 1783, la salud de Withering presentó serios quebrantos, evidencia de la tuberculosis pulmonar que lo aquejaba. Suspendió el ejercicio profesional y aprovechó este tiempo para escribir. Así fue como en 1785 publicó su clásico libro *An account of the foxglove and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases*,⁴ que marca un momento definitivo de la Historia de la Medicina.⁵

El autor relata uno por uno los 163 pacientes en

quienes él mismo ensayó el nuevo preparado, además de 48 casos que aportaron sus corresponsales médicos a los que él había enviado las hojas de digital para su estudio. Goodman y Gilman, en su primera edición de 1941, escriben: “Todo médico que use la digital haría bien en leer el libro de Whitering, porque muchos de los errores comunes en su administración y vigilancia fueron ya anticipados por su famoso autor”.⁶ Es notable, en efecto, la riqueza de datos sobre las indicaciones, preparación, dosis y administración de esta sustancia.

An account of the foxglove constituye un clásico de la medicina casi imposible de obtener hoy en día. En 1932, Maggs Brothers, libreros de Londres, ofrecían un ejemplar por 52 libras 10 chelines, o sea 262,50 dólares de la época (Figura 2).¹ No debemos dejar de destacar el Prefacio de este pequeño libro, donde Whitering advierte contra la apresurada y potencialmente engañosa publicación de algunos casos seleccionados, ya sea positivos o negativos. Era consciente del sesgo positivo que daban los “descubridores” de nuevos medicamentos —a lo que podríamos hacer referencia en la actualidad como un sesgo de información y los medios para minimizarlo—. En la época del autor, los informes individuales de casos eran la forma más generalizada de la publicación de las observaciones originales, pero a pesar de haber recogido los registros de diecinueve casos de “hidropesía” tratados con digital antes de 1779, decidió no informar sobre el tratamiento hasta que pudo reunir y analizar los 156 casos vistos en su práctica privada, y los siete que había tratado en el hospital de Birmingham. Tal y como escribió en la página VI: “Hubiera sido una tarea fácil presentar casos seleccionados, cuyo éxito habría hablado muy a favor del tratamiento, y tal vez hubiese resultado halagador para mi propia reputación. Pero la Verdad y Ciencia condenarían el procedimiento. Por tanto, he mencionado todos los casos... propios o impropios, exitosos o no”.⁴

Como ya se expresó, uno de los motivos para que Whitering tomara la pluma se debió a que la digital se estaba comenzando a usar como una panacea para un sinnúmero de enfermedades. Fue por ello que cerró su libro con algunas observaciones deliberadamente provisionales sobre el uso de la digital en una variedad de enfermedades distintas de la hidropesía. El riguroso médico y botánico supo sostener sus hallazgos, identificando los tipos de pacientes que se beneficiaban con la digital, es decir, los pacientes con claudicación ventricular, como ahora sabemos.

Un mes antes de su deceso se mudó a la casa del químico Priestley. Esta casa había sido destruida por el populacho enardecido que atacó a Priestley y su familia por su presunto jacobinismo. Su muerte se produjo en esa casa el 6 de octubre de 1799. Un visitante, ante su lecho de muerte, hizo un juego de palabras intraducible: *The flower of English physicians is indeed Withering*. “*Withering*” significa en inglés “marchitándose”.

La tumba de Withering se encuentra en la pared sur de la Lady Chapel, en St. Bartholomew’s Church, la vieja iglesia de Edgbaston. No tiene más adorno que una rama de *D. purpurea*, la planta que inmortalizó y que introdujo a la terapéutica con riqueza de datos sobre sus indicaciones, preparación, dosis y administración.

Un siglo de controversias

El siglo XIX constituyó una época de controversia y repudio al empleo de la digital. Varios factores se conjugaron para ello: la diferente potencia de algunas especies de la planta según el momento de su recolección; el desigual contenido en glucósidos de las preparaciones oficiales de las hojas, las que se administraban en forma de píldoras, tintura, infusión, jarabe, supositorios, etc. La irregular dosificación era otro de sus inconvenientes, dando dosis tan bajas como ineficaces o tan altas que llevaban a sobredosificaciones mortales.

Más allá de estas consideraciones, en ese siglo XIX la digital tuvo enemigos en Inglaterra y Francia que combatían su empleo. Entre ellos se contaban el célebre clínico francés Jean Nicholas Corvisart y su famoso discípulo Théophile Laennec.² Hay alguna similitud entre estos escépticos hombres de ciencia y aquéllos que en tiempos pretéritos desafiaban las opiniones de Galeno. Para fines de la década de los sesenta de ese siglo, Trousseau, en su magistral descripción de las afecciones orgánicas del corazón en su *Clinique Médicale de l’Hôtel-Dieu de Paris*,⁷ preconiza el uso de purgantes, el incremento de la diuresis y el empleo del vino diurético del *Hôtel-Dieu* en cuya composición entra la digital, la escila, el acetato de amonio y el vino blanco. Trousseau consideraba que estos medicamentos aliviaban los síntomas de las “afecciones orgánicas del corazón”, atribuidas por él a procesos patológicos a nivel de los “orificios y válvulas del corazón”. En 1872, Nativelle,^{8,9} después de varios intentos iniciados seis años antes, describió su digitalina cristalizada pura, que para fines prácticos podría asimilarse a la actual digitoxina. Por entonces comenzó la valoración de los preparados digitálicos y dio comien-

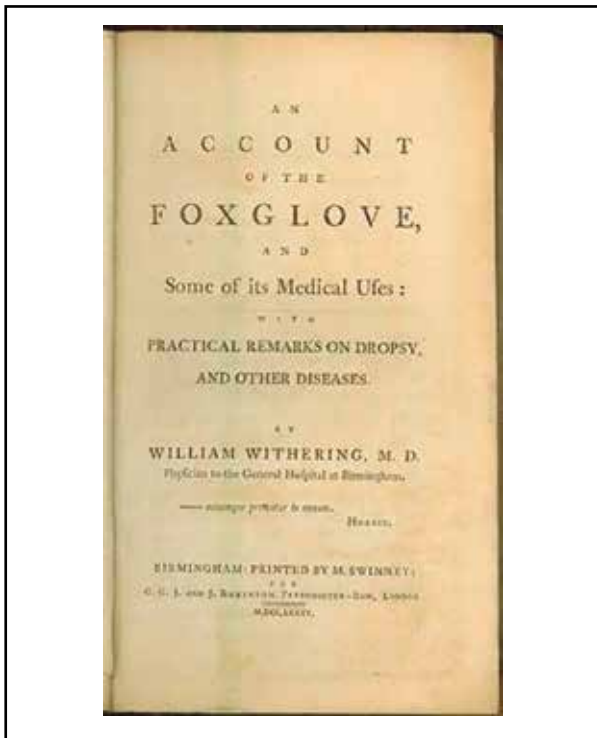


Figura 3. Portada del libro de Withering.

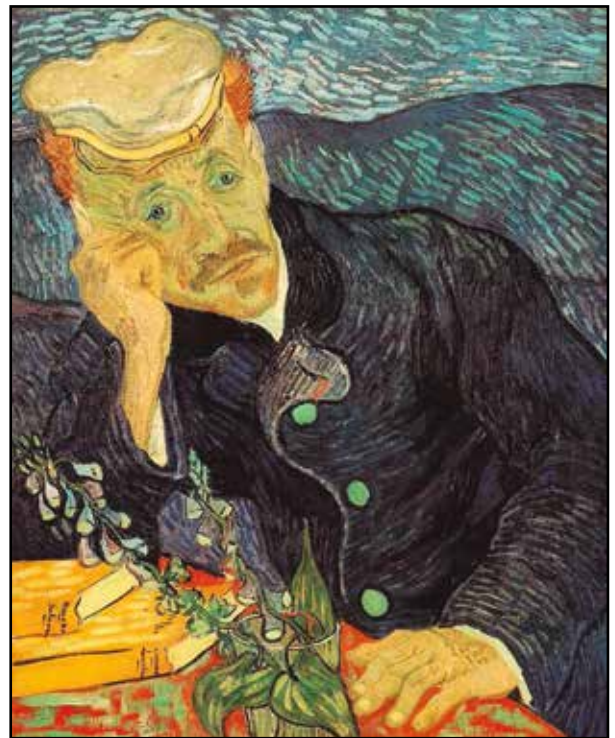


Figura 4. Van Gogh: Retrato de Paul-Ferdinand Gachet (colección privada, Tokio) (existe una segunda versión en el Museo de Orsay, París).

zo al empleo racional de la digital en Europa Occidental en forma de tintura alcohólica al 10% y de digitalina Nativelle. Posteriormente, en 1888 se aisló la ouabaína, por Arnaud,¹⁰ también llamada estrofantina G, y que fue el primer glucósido extraído de plantas diferentes, el estrofantano grato y la *Acocanthera ouabaio*.

Todavía a fines del siglo XIX se empleaba la digital para el tratamiento de las enfermedades mentales. Uno de los enfermos más famosos fue Vincent van Gogh, quien fue paciente del Dr. Paul-Ferdinand Gachet. Este último se interesó en el empleo terapéutico de la digital y van Gogh pintó dos retratos de Gachet donde aparecen unas plantas de digital (Figura 4).¹ Muchos especialistas sostienen que el reiterado color amarillo de las pinturas de van Gogh son el reflejo del efecto secundario de la digitoxina.

El afianzamiento del empleo de la digital

Después de las vicisitudes sufridas en el siglo XIX, dos importantes investigadores ingleses,² James Mackenzie en 1910 y Thomas Lewis en 1919, afirmaron que la digital producía efectos beneficiosos en la fibrilación

auricular por su efecto bradicardizante. También en 1910 Wenckebach indicaba que la digital era útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con ritmo sinusal. Lo mismo sostenían Cushny en Inglaterra en 1925, Vaquez y Lutembacher en Francia en 1928 y Fraenkel en Alemania en 1934.¹¹ Estos estudios lograron que el empleo de los digitálicos se afanzara racional y definitivamente en el tratamiento de la fibrilación auricular y de la insuficiencia cardíaca.

En 1926 Cloetta dio a conocer los tres principios activos de la digital purpúrea: digitoxina, gitoxina y gitalina.¹² Sólo la primera perduró hasta nuestros días. Pero su composición química permanecía desconocida y solo fue en 1936, por los trabajos de Windaus, Jacobs y Frieser, que se conoció que los glucósidos cardíacos eran derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno, al igual que el colesterol, las hormonas sexuales, las hormonas corticosuprarrenales, la vitamina D y los ácidos biliares.² El siguiente paso trascendental fue dado por Stoll en 1935.¹³ Este químico suizo descubrió que las hojas de la digital lanata contenían dos glucósidos que no existían en la digital purpúrea: la digoxina y el lanatósido C. No

es necesario subrayar la importancia de esta contribución, si se tiene en cuenta el amplio uso de que han sido objeto en las últimas décadas.

Mecanismo de acción: lo que sabemos hoy

Desde que Gold y Cattell demostraron en 1938 que la digital tenía un efecto inotrópico positivo directo sobre el miocardio,¹⁴ la investigación se ha dirigido hacia sus principales áreas de actividad celular y subcelular. Se conoce que sus efectos responden a la inhibición de la ATP-asa sodio/potasio de membrana, impidiendo el transporte de sodio desde el espacio intracelular al extracelular, tanto en los tejidos cardíacos como no cardíacos. Esta pérdida del gradiente transmembrana del sodio deprime la actividad del intercambiador sodio-calcio, rompiendo la homeostasis del calcio y aumentando sus niveles intracelulares. En los miocitos, el aumento de la concentración intracelular del calcio, enlace fundamental del acoplamiento excitación-contracción, aumenta el inotropismo y la fuerza de contracción.¹⁵⁻¹⁸ Como resultado, en los pacientes con disfunción sistólica la digital mejora la fracción de eyección, aumenta el gasto cardíaco y reduce la presión venocapilar pulmonar sin causar aumentos nocivos en la frecuencia cardíaca o caídas en la tensión arterial.¹⁹⁻²¹ En los tejidos no cardíacos, la digital actúa como un modulador neurohormonal, aumentando el tono parasimpático y deprimiendo la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.^{19,22-24}

Además de sus efectos simpaticolíticos a bajas dosis, la digoxina decrece indirectamente el tono simpático al mejorar la sensibilidad del receptor del seno carotídeo. Si bien a bajas dosis la digoxina mejora el perfil neurohormonal global en la ICC severa, cabe señalar que los aumentos de dosis, aun dentro del rango terapéutico, no proporcionan efecto neurohormonal adicional y pueden incluso ser simpaticomiméticos.^{25,26}

¿Grandeza y decadencia de la digital?

Hasta hace quince años se indicaba digital en 80% de los casos con insuficiencia cardíaca en los EE.UU.²⁷⁻²⁹ Sin embargo, los conceptos neurohormonales de la fisiopatología de la enfermedad y los resultados concluyentes de los estudios con betabloqueantes y agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), fueron mermando su rol en la terapéutica de este síndrome. A ello se sumaron las conclusiones del estudio DIG (*Digitalis Investigation Group*),³⁰ que mostró que la digoxina reducía el riesgo de hospitalización pero

no la mortalidad. El uso de la digital declinó, al punto que las guías más importantes (ACC/AHA, ECS)^{31,32} dieron a la digoxina una recomendación reducida a los pacientes con ICC y reducida FE en ritmo sinusal y que experimenten síntomas persistentes a pesar de una terapia médica óptima.

Esta suerte de desacreditación ha llevado a que el uso de la digoxina cayera del 80% al 30% en los últimos diez años.³³ Sin embargo, en tiempos recientes han aparecido revisiones que demuestran que su papel no ha desaparecido.

Tal como señala de la Serna, el Estudio DIG ha incurrido en sesgos en la selección de los pacientes.³³ En primer lugar, 2/3 de los casos se encontraba en clase funcional I-II, cuando los efectos de la digital se observan en las clases más avanzadas. El bajo riesgo de la población elegida pudo haber influido en los resultados. Por otra parte, las dosis de digoxina utilizadas fueron altas de acuerdo a los conceptos actuales.³⁴ Más del 80% de los pacientes del grupo digoxina recibieron dosis diarias iguales o superiores a 0,25 mg. Análisis posteriores del Estudio DIG han señalado que la digoxina a menores concentraciones séricas (digoxinemias entre 0,5 y 0,9 ng/ml) reduce la mortalidad, acción que se anula cuando la concentración sérica es mayor (≥ 1 ng/ml), y que la digoxina a dosis bajas (0,125 mg o menos) predice que su concentración sérica estará en los niveles aptos.³⁵ Ambrosy y col.³⁴ concluyen que la digoxina reduce las hospitalizaciones y que en grupos de alto riesgo (clase III-IV, FE < 0,25, y relación C/T >55%) puede mejorar la sobrevida. Los investigadores del Grupo DIG señalaron hace 5 años que la digoxina mejora la sobrevida a un año en pacientes con insuficiencia cardíaca medicados con IECA y diuréticos.³⁵ Inclusive su actividad moduladora neurohormonal con acción inhibitoria sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona que ocurre con dosis bajas puede revertirse con dosis mayores que incluso se encuentren dentro del rango terapéutico clásico.³⁴

Por lo tanto, se necesitan estudios donde *todos* los participantes se encuentren medicados con betabloqueantes, IECA o bloqueantes de los receptores de AT-II y antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides, a menos que haya intolerancia documentada o contraindicaciones a su uso. Deben conformarse subgrupos que incluyan mujeres y ancianos, y se deberán incluir pacientes con FE conservada, donde el beneficio absoluto de la digoxina pueda ser comparable a los dos años. De igual modo, un 30-40% de los pacientes portadores

de fibrilación auricular integrarán una investigación adicional, pues allí la combinación de carvedilol y digoxina mejoran el control de la frecuencia cardíaca, la FE y la sintomatología cuando se los compara por separado.³⁶

Conclusión

El descubrimiento de Withering marca una etapa definida en los dominios de la Cardiología. La digital pasó a ser lo que el opio en los dominios del dolor. El potente glucósido derivado de la dedalera es la droga cardiovascular más antigua de uso contemporáneo y una

gran conquista para los portadores de disfunción cardíaca. Quizás con algo de poesía podríamos decir que ha sido la muleta que ha ayudado a marchar a muchos corazones enfermos.

La digital pasará, como pasaron los mercuriales y las sulfas, pero la historia de la humanidad seguirá siempre fiel a las cuatro plantas que le han llevado alivio: la digital, la amapola, la quina y la belladona.

(Recibido: junio de 2014.
Aceptado: agosto de 2014)

Referencias

- Herrera F. *Visión retrospectiva de la farmacología de los digitálicos*. Rev Med Caracas. 108: 157-68, 2000.
- Méndez R: *Doscientos años de digital*. Arch Inst Cardiol Mex 56: 339-48, 1986.
- Jácome Roca A. *Historia de los medicamentos*. Acad Nac Medicina (Colombia), Ed. Kimpres, IV: 125-8, 2003.
- Withering W. *An account of the foxglove and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases*. J & J Robinson; London, 1785.
- Buchtel L, Ventura HO. *Lunar Society and the discovery of digitalis*. J LA State Med Soc 158: 26-30, 2006.
- Goodman L, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics (1st edition)*. The MacMillan Company; New York, 1941.
- Trousseau A. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*. Tomo II. Librairie JB Baillière et Fils; Paris, 1873. Pp 28-49.
- Blas L. *Biografías y descubrimientos químicos. Resumen biográfico de los autores y figuras más destacadas de la Química desde el siglo I al XIX, agrupadas por orden cronológico, con un apéndice sobre la Historia del descubrimiento de los elementos químicos*. Ed. Aguilar; Madrid, 1947. P. 476.
- Cahuet A. *Claude-Adolphe Nativelle, 1812-1899. Histoire d'une vie dans l'histoire d'une époque*. Ed. Draegger; 1937.
- Kisch B. *Strophantin*. Brooklin Medical Press; New York, 1944.
- Sanabria A: *Bicentenario del descubrimiento de la utilidad terapéutica de la digital*. Bol Hosp Univ (Caracas). 17: 19-20, 1987.
- Cloetta M. *Die darstellung undchemische zusammensetzung der activen substanzen aus den digitalblättern the pharmakologischen und therapeutischen eigenschaften*. Arch Exper Path Pharmacol 112: 261, 1926.
- Stoll A. *The cardiac glycosides*. The Pharmaceutical Press; London, 1937.
- Cattell M, Gold H. *The influence of digitalis glucosides on the force for contraction of mammalian cardiac muscle*. J Pharmacol Exp Ther 62: 116, 1938.
- Akera T, Baskin SI, Tubin T, Brody TM. *Ouabain : temporal relationship between the inotropic effect and the in vitro binding to, and dissociation from, (Na⁺/K⁺)-activated ATPase*. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 277: 151-62, 1973.
- Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD. *Digitalis glycosides: mechanisms and manifestations of toxicity. Part III*. Prog Cardiovasc Dis 27: 21-56, 1984.
- Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD: *Digitalis glycosides: mechanisms and manifestations of toxicity. Part II*. Progr Cardiovasc Dis 26: 495-540, 1984.
- Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD. *Digitalis glycosides: mechanisms and manifestations of toxicity. Part I*. Progr Cardiovasc Dis 26: 413-58, 1984.
- Gheorghiad M, St Clair J, St Clair C, Beller GA. *Hemodynamic effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretics and vasodilators*. J Am Coll Cardiol 9: 849-57, 1987.
- Gheorghiad M, Hall V, Lakier JB, Goldstein S. *Comparative hemodynamic and neurohormonal effects of intravenous captopril and digoxin and their combination in patients with severe heart failure*. J Am Coll Cardiol 13: 134-42, 1989.
- The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. *Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in*

- patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 259: 539-44, 1988.
22. Gheorgiade M, Ferguson D. *Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure?* *Circulation* 84: 2181-6, 1991.
 23. Krum H, Bigger JT Jr, Goldsmith RL, Packer M. *Effect of long-term digoxin therapy on autonomic function in patients with chronic heart failure.* *J Am Coll Cardiol* 25: 289-94, 1995.
 24. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS y col: Sympaticoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. Direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989; 80: 65-72.
 25. van Veldhuisen DJ, Man in 't Veld AJ, Dunselman PH, y col. *Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT).* *J Am Coll Cardiol* 22: 1564-73, 1993.
 26. Newton GE, Tong JH, Schofield AM, y col. *Digoxin reduces cardiac sympathetic activity in severe congestive heart failure.* *Am Coll Cardiol* 28: 155-61, 1996.
 27. Gheorgiade M, Adams KH, Colucci WS. *Digoxin in the management of cardiovascular disorders.* *Circulation* 109: 2959-64, 2004.
 28. Gheorgiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. *Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders.* *Circulation* 113: 2556-64, 2006.
 29. Gheorgiade M, Zannad F, Sopko G, y col.; International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. *Acute Heart Failure Syndromes: Current State and Framework for Future Research.* *Circulation* 112: 3958-68, 2005.
 30. The Digitalis Investigation Group. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.* *N Engl J Med* 336: 525-33, 1997.
 31. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, y col.; ESC Committee for Practice Guidelines. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* *Eur Heart J* 33: 1787-847, 2012. Erratum in: *Eur Heart J* 34: 158, 2013.
 32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, y col. *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* *J Am Coll Cardiol* 62: e147-239, 2013.
 33. de la Serna F. *Insuficiencia cardíaca crónica. Revisión bibliográfica.* Ed. FAC; Buenos Aires, 1999. P 456.
 34. Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A, y col. *The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure. Reconsidering an old drug to reduce hospital admissions.* *J Am Coll Cardiol* 63: 1823-32, 2014.
 35. Ahmed A, Waaqstein F, Pitt B, Zannad F, Young JB, Rahimtoola SH. *Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group Trial.* *Am J Cardiol* 103: 82-7, 2009.
 36. Khand AU, Rankin AC, Martin W, y col. *Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure?* *J Am Coll Cardiol* 42: 1944-51, 2003.

*El corazón de una persona virtuosa es calmo y esa persona no tiene apuro.
Una persona de poco mérito no tiene paz y camina de aquí para allá
haciendo lío y armando conflictos con todo el mundo.*

YAMAMOTO TSUNETOMO (SAMURÁI JAPONÉS, 1659-1719)