

# Breve historia de la digital y los digitálicos. Homenaje a la memoria del ilustre maestro y académico Dr. Rafael Méndez Martínez, pionero de los estudios farmacológicos sobre la digital y los glucósidos digitálicos

Alfredo de Micheli Serra y Gustavo Pastelín Hernández\*

Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», México, D.F., México

## Resumen

Desde finales del siglo XVIII se ha utilizado en clínica la digital, considerada inicialmente como un diurético y después como un cardiotónico. Actualmente, existen, además de la digital, otros grupos de inotrópicos positivos útiles en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada, como las aminas  $\beta$ -adrenérgicas, los compuestos bipiridínicos como la milrinona, que inhibe la fosfodiesterasa III, y otros como levosimendan y omeceamtiv mecarbil, que sensibilizan a las proteínas contráctiles al  $Ca^{++}$ . Pero, en opinión de distinguidos cardiólogos, en el caso de la insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación auricular, la digital resulta insustituible.

**PALABRAS CLAVE:** Inotrópicos positivos. Glucósidos digitálicos. Terapéutica digitalica.

## Abstract

Since the end of the XVIII century, digitalis glycosides were employed in heart failure. They were considered initially as diuretics and later as cardiotonic agents or as positive inotropics. At the present time there are varied groups of positive inotropic agents, which have a beneficial action on the failing human myocardium. For example, the beta adrenergics, the phosphodiesterase III inhibitors such as milrinone, or the sensitizers of myocardial proteins to  $Ca^{++}$  such as levosimendan and omeceamtiv mecarbil. However, following the opinion of distinguished cardiologists, in the case of heart failure associated to atrial fibrillation, digitalis cannot be substituted. (Gac Med Mex. 2015;151:660-5)

**Corresponding author:** Gustavo Pastelín Hernández, [pastelingustavo@gmail.com](mailto:pastelingustavo@gmail.com)

**KEY WORDS:** Positive inotropics. Digitalis glycoside. Digitalis therapy.

## La digital

En el siglo XVI, durante la evolución de los conocimientos sobre botánica medicinal, se publicaron obras

### Correspondencia:

\*Gustavo Pastelín Hernández

Departamento de Farmacología

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»

Juan Badiano, 1

Col. Sección XVI, C.P. 14080, Tlalpan, México, D.F.

E-mail: [pastelingustavo@gmail.com](mailto:pastelingustavo@gmail.com)

muy valiosas que hicieron época: *De Historia stirpium*, del alemán Leonhart Fuchs<sup>1</sup>, los catálogos de Charles de l'Écluse o Hieronymus Bock, las descripciones de plantas medicinales americanas del médico azteca Martín de la Cruz (1552), algunos textos del Dr. Francisco Hernández, protomedico de la Nueva España, o del médico sevillano Nicolás Monardes, etc. Sin embargo, como señaló Laín Entralgo<sup>2</sup>, los conceptos taxonómicos principales de aquella época seguían fieles

Fecha de recepción: 26-06-2014

Fecha de aceptación: 27-06-2014

a los de Aristóteles y Teofrasto. Sólo con el médico y naturalista suizo Konrad von Gessner (1516-1565) comenzó a afianzarse la taxonomía moderna.

La digital se describió por vez primera en el *Nuevo Herbario* (1543) del mencionado Dr. Fuchs (1501-1566)<sup>3</sup>, como se relata en la publicación de Lévy<sup>4</sup>; se halla en el capítulo 345 del libro de Fuchs, bajo el título «Von Finger-hutkraut» («De la hierba con flores en forma de dedal», es decir, *Finger-hüt*<sup>5</sup>) (Fig. 1). El autor la había denominado *Digitalis* en la edición latina de su herbario, en el que distinguía las variedades purpúrea y amarilla, según el color de las flores. Relataba asimismo el efecto descongestionante visceral de *Digitalis purpurea*<sup>3</sup>. Por su parte, Hieronymus Bock, médico y botánico de Hombach, reprodujo en 1546 una de las primeras imágenes de la planta de la digital en su libro *Kräuterbuch*, que se imprimió en 1595 en Estrasburgo.

Todo esto ya lo habíamos relatado en una publicación anterior, que apareció hace años en la *Revista de la Academia Nacional de Medicina de México*<sup>6</sup>.

## Terapéutica digitalica

La irrupción de la digital en la terapéutica clínica se relata en la clásica monografía de Withering<sup>7</sup> (1721-1791), médico del Hospital General de Birmingham y miembro, junto con Joseph Priestley, James Watt, Erasmus Darwin y otros, de la *Lunar Society*, una tertulia científica que realizaba sus reuniones mensuales en las noches de plenilunio. En dicha monografía se habla de los inicios del uso de la digital, de acuerdo con una comunicación del Dr. Stokes de Stourbridge. Ahí se señala, entre otras cosas, que un médico de Orléans, el Dr. Salerne, había realizado observaciones experimentales sobre la intoxicación digitalica en pavos, que fueron objeto de una memoria de la Real Academia de Ciencias en 1748.

## Glucósidos digitálicos

En 1868, el farmacéutico francés Claude Nativelle, después de varios intentos, obtuvo la digitalina cristalizada pura<sup>8</sup>, que corresponde prácticamente a la digitoxina aislada en 1874 por Oswald Schmiedeberg (1838-1929)<sup>9</sup>. Hacia fines del siglo XIX, Houghton inició la dosificación biológica de los digitálicos en la rana<sup>10</sup>. Comenzó así el empleo racional de los digitálicos en Europa occidental, en forma de tintura alcohólica al 10% de digitalina Nativelle. Pero solamente en el transcurso del siglo XX ha sido posible aislar otros principios activos de *D. purpurea*: la gitalina y la gitoxina<sup>11</sup>. Además, el químico suizo Stoll<sup>12</sup> descubrió, en las hojas



Figura 1. Dibujo de una planta de *D. purpurea*.

de *Digitalis lanata*, dos glucósidos que no existen en *D. purpurea*: el lanatosido C y un derivado de este último, la digoxina<sup>12</sup>. En aquel tiempo se demostró<sup>13</sup> que todos los glucósidos digitálicos derivan del núcleo esteroideo o ciclopantanoperhidrofenantreno, al igual que el colesterol, los ácidos biliares, las hormonas sexuales, las hormonas corticoadrenales y la vitamina D<sup>14</sup>.

Respecto a los derivados del estrofanto, el botánico Kirk, miembro de la expedición de David Livingstone a lo largo del río Zambese (1858-1864), señaló la acción cardíaca de *Strophantus*, con cuyo veneno los lugareños imbuían sus flechas. A su vez, Fraser<sup>15</sup>, en el periodo 1869-1872, estudió las propiedades del estrofanto y aisló el primer glucósido amorfo. Años después (1888) Arnaud<sup>16</sup> logró aislar la ouabaína, llamada también estrofantina porque fue obtenida de *Strophantus gratus*. Hacia fines del siglo XIX y principios del XX se preconizó la administración intravenosa de K-estrofantina<sup>17</sup> y de la digital<sup>18</sup>. Withering describió 163 casos en los que administró una cocción de hojas de digital y agregó 48 casos más pertenecientes a la práctica de otros médicos, sus correspondientes. Las

indicaciones del empleo del fármaco consistían esencialmente en anasarca y ascitis, por lo que el investigador inglés le atribuyó un efecto diurético, aun cuando reconocía que el fármaco tenía «una acción sobre los movimientos del corazón, no observada con otros medicamentos». El farmacólogo Rafael Méndez opinaba que «probablemente el autor se refería a casos de fibrilación auricular, en los que la digital frenaba la frecuencia del pulso»<sup>19</sup>.

Por otra parte, el médico francés F. T. Bidault de Williers, en una publicación de 1805<sup>20</sup>, ya recomendaba el empleo de la tintura de digital por sus efectos sobre el corazón y la diuresis. Pero la terapéutica digitalica encontró cierta oposición por parte de algunos grandes clínicos galos como Corvisart y su discípulo Laënnec. El primero, en el artículo V de los *Corollaires*, en su tratado *Essai sur les maladies et les lésions organiques du cœur et des gros vaisseaux*, dedicado al emperador Napoleón<sup>21</sup>, cita la *Scilla*, mas no hace ninguna mención de la digital. Al segundo, no le parecía confiable la acción digitalica. De hecho, en el tomo II de su tratado de 1826<sup>22</sup> hay un capítulo consagrado al tratamiento de la insuficiencia cardíaca en que se lee lo siguiente: «La digital es muy utilizada en nuestros días para el tratamiento de las cardiopatías, de acuerdo con la opinión general de que, amén de su efecto diurético, ejerce también una acción sedante sobre el corazón. Confieso que tal acción nunca me ha parecido bien evidente ni constante, aun cuando se administraban dosis elevadas, capaces de producir vómito y vértigo... No puede considerarse, pues, la terapéutica digitalica como una medida eficaz en el tratamiento de la hipertrofia del corazón». Por el contrario, el Dr. Jean Bouillaud, en el tomo II de su *Traité clinique des maladies du cœur* (1835)<sup>23</sup>, recomendaba la digital para la terapéutica de la endocarditis crónica (p. 235) y de la hipertrofia cardíaca (p. 461), y la definía como el verdadero «opio del corazón». Además, en una nota de pie de página, criticaba la actitud del Dr. Laënnec frente a la «bonne digitale qui ralenti le cœur».

## La digital en México

Respecto a la introducción de la digital en México, cabe mencionar que en 1821 salió a la luz en la capital del país un opúsculo de Charles-Louis Cadet de Gassicourt, en la traducción al español realizada por Nicolás Molero. Era el *Formulario magistral y memorial farmacéutico*<sup>24</sup>, en el que se recomendaba el uso de la infusión y tintura de digital contra la anasarca. En 1870 se publicó la primera tesis recepcional sobre un tema cardiológico, elaborada en la Escuela Nacional

de Medicina por el Dr. Mariano Carrillo<sup>25</sup>. Siguió en 1872 la primera tesis sobre la digital, en la que se daba a conocer la digitalina Nativelle<sup>26</sup>, que se describió en detalle en la *Gaceta Médica de México*. A su vez, el índice del tomo III (1890) del periódico *El Estudio*, órgano del Instituto Médico Nacional, comprende sendas notas concernientes a «La digital en pediatría» (p. 45) y a «Digital y digitálicos» (p. 202). El maestro Ignacio Chávez culminó su carrera de médico cirujano los primeros días del mes de mayo de 1920 en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de México, con la disertación de su tesis profesional titulada *La digitalina a pequeñas dosis en el tratamiento de las cardiopatías*<sup>27</sup>. Alguna otra tesis sobre el tema se cita en un libro de Francisco Fernández del Castillo (1961)<sup>28</sup> y en el Catálogo de Tesis de Medicina del siglo XIX<sup>29</sup>.

En nuestro instituto, el maestro Ignacio Chávez Sánchez acostumbraba a emplear un derivado del estrofanto, la ouabaína, por vía intravenosa<sup>14</sup>. En años pasados ésta se utilizó mucho, así como el lanatósido C (cedilamid). Hoy en día se emplea digoxina por vía oral y, en ciertos casos, por vía intravenosa, debido a que no se consiguen ni ouabaína ni lanatósido C. La concentración plasmática de digoxina, de orden terapéutico, se considera comprendida entre 1 y 7 nM.

## Acciones digitálicas

El fundamento serio de las investigaciones sobre las propiedades bioeléctricas de los tejidos cardíacos se estableció en el siglo XVIII en publicaciones de Albrecht von Haller<sup>30</sup> y de Felice Fontana acerca de la irritabilidad de los tejidos animales. Un siglo después se asentó, en el clásico trabajo de Etienne Jules Marey<sup>31</sup>, la relación del periodo refractario del miocardio ventricular con las fases del ciclo cardíaco. Éste fue el primer paso decisivo para el conocimiento posterior de la curva de recuperación de la excitabilidad miocárdica. En el siglo XIX se trató de conocer los efectos de los digitálicos sobre las propiedades del músculo cardíaco. Así, en 1855, Edme Felix Alfred Vulpian describió la contractura del miocardio ventricular de rana por intoxicación digitalica<sup>32</sup>. Más tarde, en 1897, Cushny<sup>33</sup> pudo demostrar la acción digitalica sobre la contractilidad de la aurícula y del ventrículo del corazón del perro *in situ*. En lo referente a la acción inotrópica positiva de los glucósidos digitálicos y en particular de la ouabaína, que algunos pretenden negar o minimizar, pueden citarse los estudios experimentales realizados a su tiempo en los laboratorios de farmacología y de electrocardiografía de nuestro instituto. Éstos han

demostrado claramente que los digitálicos aumentan la amplitud de la contracción del miocardio ventricular en el corazón canino *in situ*.

## Acciones pleiotrópicas

Aparte de sus efectos sobre la contractilidad miocárdica, de utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los digitálicos inducen otras acciones farmacológicas que pueden considerarse como pleiotrópicas de carácter terapéutico. Entre estas cualidades farmacológicas se encuentran las relacionadas con sus diferencias farmacocinéticas, sus acciones sobre otras propiedades fisiológicas del corazón, como la prolongación del periodo refractario del nodo auriculoventricular (AV), el carácter antiarrítmico dependiente del acortamiento del periodo refractario del miocardio auricular. Se agrega recientemente un efecto sobre el desarrollo celular dependiente de la concentración del digitálico en el espacio extracelular.

## Diferencias farmacocinéticas

Existen diferencias farmacocinéticas entre varios digitálicos, que repercuten sobre todo en la biodisponibilidad y la duración de la acción de sus efectos terapéuticos. Desde un punto de vista cualitativo, los glucósidos de la digital ejercen la misma acción. Lo que los diferencia a unos de otros es el tiempo de manifestación y de duración de su efecto. Los principios activos de *D. purpurea* tienen una acción y eliminación lentas, como la digitoxina y la digitalina Nativelle, cuyo efecto máximo se alcanza entre las 8 y las 10 h. Al emplearlas en la insuficiencia cardíaca crónica, se obtiene la digitalización a las 24-48 h. A su vez, la ouabaína y la estrofantina K se caracterizan por su acción y eliminación rápidas, con un efecto máximo a los 45-60 min.

## Prolongación del periodo refractario del nodo AV

Hacia mediados del siglo XX, el fisiólogo Arturo Rosenblueth<sup>34</sup> definió, en México, el concepto de periodo refractario funcional del nervio: es el intervalo más breve entre dos respuestas conducidas. El comportamiento de dicho parámetro en los tejidos cardíacos se estudió en condiciones normales<sup>35</sup> y bajo la acción de glucósidos digitálicos. Se demostró que los digitálicos prolongan el periodo refractario del nodo AV mediante una acción antiadrenérgica periférica y una estimulación

del núcleo vagal, localizado en el piso del cuarto ventrículo del bulbo raquídeo<sup>36-38</sup>. Esta cualidad farmacológica establece las bases farmacodinámicas de la acción de los digitálicos en la insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación auricular y en la taquicardia paroxística supraventricular. Igualmente sustenta el concepto de la utilidad de la administración conjunta de digitálicos con bloqueantes de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en la fibrilación auricular<sup>39</sup>.

## Actividad antiarrítmica de los digitálicos dependiente de su interacción con la adenosina

Estudios experimentales del Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología han descrito un componente de liberación de adenosina en el miocardio auricular dependiente de la acción digitalica<sup>40,41</sup>, y han demostrado que los digitálicos actúan de manera diferente sobre el miocardio contráctil auricular y el tejido específico de conducción AV: acortan el periodo refractario en el primero y lo prolongan en el segundo con la participación de un compuesto adenílico, la adenosina<sup>40,41</sup>. Esta acción explica, al menos en parte, la conversión del *flutter* auricular en fibrilación auricular, que de establecimiento reciente pasa de inmediato a ritmo sinusal.

## Acción de los digitálicos sobre el desarrollo celular

Estudios del Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Cardiología, encaminados a la inducción de apoptosis miocárdica por intoxicación digitalica, condujeron al hallazgo de que el desarrollo celular se ve modulado por la concentración del digitalico utilizado<sup>42</sup>. En cultivos celulares de cáncer cervicouterino de Henrietta Lacks (HeLa), se estudió el efecto de cuatro digitálicos (ouabaína, estrofantidina, digoxina y digoxigenina) sobre la proliferación y la muerte celular. Las concentraciones menores de 10 nM de los digitálicos usados incrementaron la proliferación de las células HeLa. Concentraciones mayores aumentaron la muerte celular por apoptosis y se asociaron a cambios en la morfología de los núcleos celulares, la degradación de ADN, la liberación mitocondrial de citocromo C y el procesamiento proteolítico de las caspasas 9 y 3. Estos resultados han estimulado el interés de investigadores en el área de la terapia anticancerosa y han sido referidos en cerca de 40 trabajos publicados sobre el tema. Por ejemplo, se anotan

dos títulos: «Digitalis, a targeted therapy for cancer?»<sup>43</sup> y «Assembling the puzzle of anti-cancer mechanisms triggered by cardiac glycosides»<sup>44</sup>.

## Digitálicos de síntesis

La precisa definición de la estructura química de los digitálicos, iniciada desde mediados del siglo XX, ha hecho posible la realización de algunos estudios sobre la relación entre la estructura química y sus acciones sobre el corazón. Estos estudios han dado lugar al diseño de modificaciones en la estructura química digitalica encaminadas a obtener compuestos más eficaces y con mayor margen de seguridad. Se han obtenido algunos resultados positivos. Se han practicado diversas modificaciones en el núcleo esteroideo de la digitoxina, como la rotación del punto de inserción del anillo lactónico hacia el C17 del anillo esteroideo, que ha dado lugar a un digitalico llamado actodigina<sup>45</sup>, que cuenta con una extraordinaria rapidez de acción sobre la insuficiencia cardíaca, la taquicardia paroxística supraventricular y el *flutter* atrial, así como un margen de seguridad de tres a cinco veces mayor que el de la digitoxina<sup>45</sup>. Este hallazgo ha dado lugar a la postulación de dos posibles receptores celulares para los digitálicos, uno para su actividad inotrópica positiva y otro para sus acciones tóxicas. También se ha logrado en la actodigina una rápida disipación de sus efectos tóxicos<sup>46</sup>.

## Digitálicos endógenos

Debe mencionarse, por otro lado, que hace años que se ha señalado la existencia de factores endógenos, que tienen una acción simildigitalica<sup>47-49</sup>. Hay elementos en favor del punto de vista de que la acción fisiológica puede ser atribuida a dichos factores circulantes.

El estudio de los glucósidos digitálicos no se encuentra agotado. Respecto a la intoxicación digitalica, sabemos que puede prevenirse con un régimen nutricional hiposódico e hipertonásico, del que no se habla, generalmente, en los modernos estudios multicéntricos y en los magaensayos. Respecto a la intoxicación digitalica acentuada, se cuenta con una amplia experiencia clínica acerca de la administración de anticuerpos monoclonales antidigitalicos –los glucósidos de la digital se consideran como aptenos– que pueden revertir en breves lapsos los estados graves de intoxicación<sup>50</sup>.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que los nuevos agentes inotrópicos positivos, derivados de las piridinas, como la milrinona y otros<sup>51-53</sup>, no parecen proporcionar beneficios clínicos reales en los tratamientos

a medio y largo plazo. Y los agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)<sup>54</sup> no logran controlar por sí solos la insuficiencia cardíaca crónica aun cuando no está asociada a fibrilación auricular.

## Conclusiones

Parece justificado concluir estas breves notas con una aseveración del inolvidable farmacólogo Rafael Méndez<sup>19</sup>: «En el caso de la insuficiencia cardíaca asociada a fibrilación auricular, la digital resulta insustituible». Tal vez podamos agregar ahora que los digitálicos son útiles también en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica no asociada a dicha arritmia.

## Bibliografía

1. Fuchsio L. De Historia stirpium. Basileae, in Oficina Isingriniana. 1542 ss.
2. Lain Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat Ed. S.A.; 1978. p. 259.
3. Fuchsio L. Neu Kräuterbuch. Basilea: Tip. Isingrin; 1543.
4. Lévy A. [The therapeutic advent of the irreplaceable leaf of Digitalis purpurea]. Cœur Med Interne. 1978;17(1):133-7.
5. Bock H. En Stenius: Die nuere geshichte der Digitalis purpurea and ihre bedeutung in der Medizin. Arch wiss prakt Tierheilk. 1918;N05/6:44.
6. de Micheli-Serra A. [Digitalic therapy. Historical outline]. Gac Med Mex. 2000;136(5):511-8.
7. Withering W. An account of the foxglove and some of its medical use. Londres: G G J & J Robinson; 1785. Reproducción por la Society of Medical Classics, 1979.
8. Nativelle CL. Sur la digitaline cristallisée. J Pharm Chim. 1869;9:255 ss.
9. Schmiedeberg O. Über die Digitaliswirkung am herzmuskel der frosches. Beir Anat Physiol. 1874;222 ss.
10. Houghton EM. The pharmacologic essay of the heart tonics. JAMA. 1898;31:959 ss.
11. Kraft K. Die glycoside der blätter der Digitalis purpurea. Arch Pharm. 1912;250:118 ss.
12. Stoll A. The cardiac glycosides. Londres: The Pharmacological Press; 1937.
13. Fleser LF, Fleser M. Steroid. Nueva York: Reinhold Publishing Co; 1959.
14. Edens E. A.B.C. de la medication digitalique. Lausana: Ed. Payot & Cie.; 1938.
15. Fraser TR. On the Kombé Arrow-Poison (Strophantus Hispidus, D. C.) of Africa. J Anat Physiol. 1872;7(Pt 1):139-55.
16. Arnaud. Sur la composition élémentaire de la strophanthine cristallisée extraite du Strophantus Kombé. C.R. Acad Sci. 1888;107:179 ss.
17. Fraenkel A. Über intravenöse Strophanthin Therapie. Verh Dtsch Ges Inn Med. 1906;257 ss.
18. Kottmann K. Klinische Über Digitoxinum Solubile Cloetta (Digalen). Z Klin Med. 1906;56:128 ss.
19. Méndez R. [200 years of digitalis]. Arch Inst Cardiol Mex. 1986;56(4):339-48.
20. Bidault de Williers FT. Essai sur les propriétés medicinales de la digitale pourpre. París; 1805.
21. Corvisart JN. Essai sur les maladies et les lésions organiques du coeur et des gros vaisseaux. París: Tip. Migneret; 1806. p. 415-33.
22. Laënnec RTH. Traité de l'auscultation mediate et des maladies du poumon et du coeur. París: Tip. J. S. Chaudé; 1826. T II. p. 735.
23. Bouillaud J. Traité clinique des maladies du coeur. París: E.J.B. Baillière; 1835. T. II. p. 461-2.
24. Alcántara Herrera J. Pequeño aporte cronológico y bibliográfico para escribir la historia de la cardiología en México. Medicina (Mex). 1949;29(576):101-17.
25. Carrillo M. Diagnóstico diferencial de las enfermedades del corazón. (tesis). México: Impr. del Comercio; 1870.
26. Icaza y Peza JR. Algunas consideraciones acerca de la acción fisiológica de la digital y las indicaciones de su empleo en las afecciones orgánicas del corazón. (tesis). México: Escuela Nacional de Medicina; 1872.
27. Chávez Sánchez I. La digitalina a pequeñas dosis en el tratamiento de las cardiopatías (tesis de la Facultad de Medicina). México: Universidad Nacional de México; 1920.
28. Fernández del Castillo F. Estudio histórico del Instituto Médico Nacional. México: Ed. UNAM; 1961.
29. Catálogo de tesis de medicina del siglo XIX. México: Ed. UNAM; 1988. p. 52.

30. Von Haller A. Mémoires sur les parties sensibles et irritable. 3 vols. Lausana: Tip. de Sigismond d'Arnay; 1760.
31. Marey EJ. Des excitations électriques du cœur. En: Marey M. Travaux du laboratoire. V ii. París: Ed. J. Masson; 1876. II. p. 63-86.
32. Vulpian EFA. Gaz Med Paris, 1855:599 (citado por Cushny, ref. n.º 40).
33. Cushny AR. The action and uses in medicine of digitalis and its allies. Londres: Longmans, Green & Co.; 1925.
34. Rosenblueth A, Alanis J, Mandoki J. The functional refractory period of axons. *J Cell Comp Physiol.* 1949;33(3):405-40.
35. Mendez R, Mandoki JJ, Méndez C. The functional refractory period of the atrium and ventricle of the mammalian heart. *Memorias del 1.er Congreso Mundial de Cardiología*, París. 1950;1607.
36. Mendez R, Méndez C. The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues. *J Pharmacol Exp Ther.* 1953;107(1):24-36.
37. Méndez C, Aceves J, Mendez R. The antidiuretic action of digitalis in the refractory period of the A-V transmission system. *J Pharmacol Exp Ther.* 1961;131:199-204.
38. Méndez C, Aceves J, Mendez R. Inhibition of adrenergic cardiac acceleration by cardiac glycosides. *J Pharmacol Exp Ther.* 1961;131:191-8.
39. Pastelin G, de Micheli A, Valadez F, Mendez R. [Antagonistic and additive effects of propranolol with digitalics]. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1967;37(2):221-35.
40. Alvarado Acosta JL, Suárez Munguía J, Gutiérrez Perucho E, Martínez Morales F, Sánchez Sevilla L, Pastelin G. Un nuevo aspecto del mecanismo de acción de la ouabána. En: Sánchez Torres G, Medrano GA, Pastelin G, editores. *Farmacología cardiovascular. Nuevos principios en la patología de siempre*. México: Ed. Piensa S.A.; 1992. p. 3-17.
41. Alvarado JL, Suárez J, Yahuaca P, Pastelin G. [The role of adenosine on the anti-arrhythmic action of digitalis glycosides]. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1998;68(2):101-12.
42. Ramirez-Ortega M, Maldonado-Lagunas V, Melendez-Zajgla J, et al. Proliferation and apoptosis of hela cells induced by in vitro stimulation with digitalis. *Eur J Pharmacol.* 2006;534(1-3):71-6.
43. Khan MI, Chesney JA, Laber DA, Miller DM. Digitalis, a targeted therapy for cancer? *Am J Med Sci.* 2009;337(5):355-9.
44. Cerella C, Dicato M, Diederich M. Assembling the puzzle of anti-cancer mechanisms triggered by cardiac glycosides. *Mitochondrion.* 2013; 13(3):225-34.
45. Mendez R, Pastelin G, Kabela E. The influence of the position of attachment of the lactone ring to the steroid nucleous on the action of Cardiac glycosides. *J Pharmacol Exp Ther.* 1974;188(1):189-97.
46. Pastelin G, Mendez R. Singular effects of a new short acting cardiac glycoside in Purkinje cells. *Eur J Pharmacol.* 1972;19(2):291-3.
47. Castañeda-Hernández G. [The evidence for the existence of an endogenous factor with digitalis activity in mammals: a physiological regulator of the sodium pump?]. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1991;61(5): 491-500.
48. Schoner W. Endogenous digitalis-like factors. *Trends Pharmacol Sci.* 1991;12(6):209-11.
49. Schoner W, Georgios SB. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism and cell growth. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(2):C509-36.
50. Wenger TL, Butler VP, Haber E, Smith TW. Treatment of 63 severely digitalis toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(5 Suppl A):118A-123A.
51. Pastelin G, Mendez R, Kabela E, Farah A. The search for a digitalis substitute. II Milrinone (WIN-47203), its action on the heart-lung preparation of the dog. *Life Sci.* 1983;33(18):1787-96.
52. Farah AE, Alousi AA, Schwarz RP. Positive inotropic agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1984;24:275-328.
53. Sato N, Uechi M, Asai K, Patrick T, Kudej RK, Vatner SF. Effects of a novel inotropic agent, Bay 5959, in conscious dogs: comparison with dobutamina and milrinone. *Am J Physiol.* 1997;272(2 Pt 2):H753-9.
54. Packer M, Georgiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-enzyme inhibitors. *N Engl J Med.* 1993;329(1):1-17.