

# La Crónica Médica

APARTADO 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN

Director

REDACTORES

EDMUNDO ESCOMEL — CARLOS MORALES MACEDO  
LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN  
ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER,  
LUIS QUIROGA QUIÑONES — HUMBERTO PORTILLO  
GUILLERMO KUON CABELLO

Universidad Nac. Mayor de San Marcos

Ingresado el

DIC 115 1948

BIBLIOTECA CENTRAL  
Lima - Perú

Año 65. - Núm. 1020

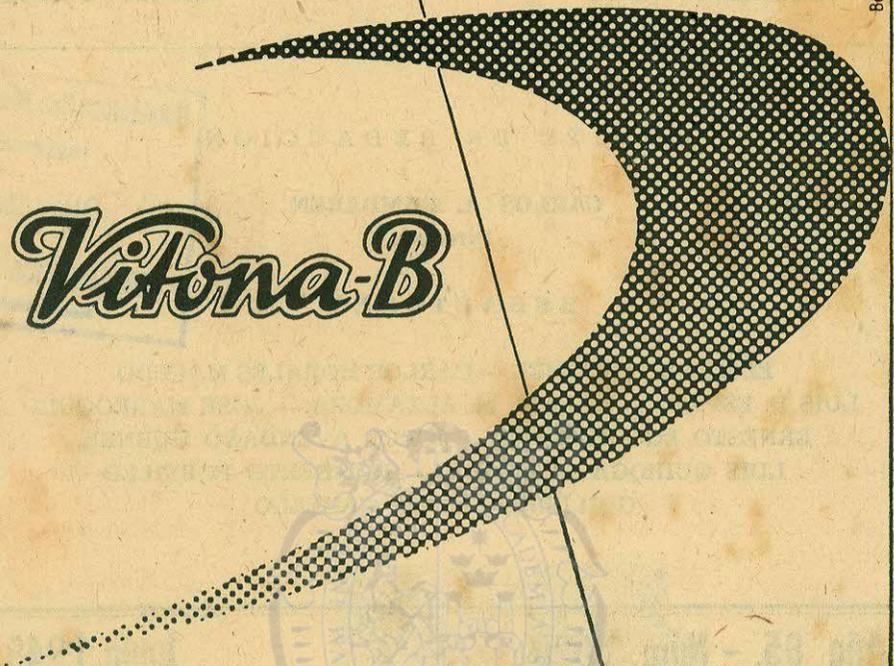
Junio 1948

## Sumario

### NUMERO MONOGRAFICO

<b>Sinergia farmacológica de digitalina y sales de Calcio</b> por la Q. F. Srta., Manuela Oré Donayre.	
Conceptos generales sobre sinergia farmacológica, pág.	90
Sinergia de Calcio y Digitalina, pág. ....	92
Investigaciones efectuadas, pág. ....	98
Conclusiones, pág. ....	100
<b>Prensa Médica.</b> —Extracto "R" por R. Gracian.— Termina por J. Spies.—Eter en las arteriopatías is- quémicas por R. Katz, pág. ....	102

*Vitona-B*



**WANDER**

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima  
Profesor Dr. Carlos A. Bambarén



## Sinergia farmacológica de digitalina y sales de calcio

Por la Q. F. Srta. MANUELA ORE DONAYRE

El empleo simultáneo o sucesivo de dos sustancias farmacológicas para apreciar su acción sinérgica, ha concitado la atención de los investigadores, que en los últimos años han tratado de obtener ventajas de estos conocimientos farmacodinámicos, tanto para profundizar los datos que se poseen sobre los fármacos estudiados, cuanto para perfeccionar las aplicaciones farmacoterápicas.

Entre las sinergias farmacológicas más interesantes, se menciona la que se refiere a las sales de calcio y digitalina, que si al principio se asociaron empíricamente, hoy con los progresos técnicos alcanzados, se emplean científicamente, consiguiéndose incalculables beneficios farmacoterápicos y fuentes de investigación en Farmacología experimental.

No hay duda que los resultados obtenidos del estudio de la sinergia digitalina-sales de calcio, han sido contradictorios y divergentes y que es necesario encontrar la clave que aclare el porqué de estos hechos, no obstante el perfeccionamiento de las técnicas empleadas y la experiencia de los farmacólogos, que dedicaron sus empeños en la solución de estos problemas.

De tres partes consta este trabajo: En la primera, estudio el concepto de sinergia farmacológica, las diversas clases que se aceptan actualmente y las interpretaciones que se han formulado para explicar este fenómeno farmacológico. En la segunda parte analizo las características de la sinergia digitalina-sales de calcio, haciendo hincapié en sus distintas modalidades, en los diversos resultados obtenidos y las posibles aplicaciones farmacoterápicas de estos conocimientos. En la tercera, relato las investigaciones llevadas a cabo para comprobar, por experiencia personal, la sinergia entre las sustancias farmacológicas mencionadas. Por último, a modo de resumen, formulo una serie de conclusiones, que resultan de justipreciar los conocimientos actuales sobre el hecho farmacológico estudiado y los resultados experimentales obtenidos.

Como el tema me lo sugirió el Dr. Carlos A. Bambarén, Catedrático de Farmacología, y me alentó para que lo estudiase, con el calor de su entusiasmo y su nutrida bibliografía, le presento el testimonio de mi gratitud, para que quede constancia de la forma tan eficiente como rea-

liza su tarea docente. Igualmente, expreso mi agradecimiento al Dr. **Dario Acevedo** que permitió que llevase a cabo en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina, la parte experimental de este trabajo.

### CONCEPTOS GENERALES SOBRE SINERGIA FARMACOLOGICA

El estudio de las sustancias farmacológicas, puede hacerse analizando aisladamente sus acciones farmacodinámicas o bien asociando varios medicamentos, para comprobar sus resultados. Cuando se administran dos fármacos, sea al mismo tiempo o sucesivamente, pueden actuar exteriorizando idénticas acciones o resultados opuestos. En el primer caso se trata de sinergia farmacológica; en el segundo de antagonismo farmacológico.

Ciertas acciones se adicionan o multiplican; otras se anulan o desaparecen. Según la dosis y vías de administración, se observa una acción sinérgica o una acción antagonista. Además, los efectos de los medicamentos administrados en segundo lugar, los modifica la droga tomada primero; es lo que se llama inversión de acción.

El resultado de la asociación medicamentosa puede ser: simple suma de los efectos "sinergia aditiva" y multiplicación de los mismos "sinergia reforzatis".

**Bürghi** explica la sinergia farmacológica, admitiendo que las células nerviosas, por ejemplo, solo poseen cierto número de receptores para cada agrupación química y cuando se administran narcóticos de una misma serie, como Uretano y Cloral, que son de la serie grasa, sus efectos se adicionan simplemente, como si se administrasen cantidades crecientes de uno solo de ellos, pues, las células los incorporan por solo uno de sus receptores; en cambio, cuando se trata de hipnóticos de serie química diferente, como la Escopolamina y Morfina, sus acciones farmacológicas se multiplican, porque las células los fijarían por dos receptores.

**Fühner** ha dado una explicación exclusivamente química o físico-química a ciertos sinergismos; como por ejemplo, el que posee el Alcohol etílico que al facilitar la permeabilidad de las membranas del miocardio, favorece o refuerza la acción tétano-sistólica del Violeta de metilo o del Estrofantó, sobre el corazón de la rana.

En la explicación de la sinergia farmacológica hay que tener presente cada caso particular, porque aquí, como en la interpretación de la acción farmacológica, no es posible formular una sola teoría que comprenda todos los casos, sino aplicar a los diferentes fármacos un mecanismo especial. La Fisiología ofrece, indiscutiblemente, elementos bastante apreciables para aclarar el proceso íntimo de la sinergia farmacológica. Así, por ejemplo, el reflejo vagal frenador de la hipertensión producida por la Adrenalina, lo refuerzan varias sustancias tóxicas.

**Bürghi** también sostiene, que es escasa o nula la sinergia farmacológica, cuando los medicamentos empleados son de constitución química análoga y que, en cambio, es manifiesta cuando son de estructura diferente.

La Escopolamina y Morfina pertenecerían a grupos o subgrupos farmacológicos diferentes en lo que conciere a su composición química, por eso determinan sinergia reforzatis. Pero **Kochman** piensa que

la sinergia entre ciertas sustancias farmacológicas narcóticas, depende más de sus acciones accesorias, que de sus propiedades narcóticas, propiamente dichas.

**Bürghi** sostiene que la "sinergia reforsatriz" proviene, en muchos casos, del hecho que los medicamentos sinérgicos actúan sobre células diferentes, o sobre porciones diferentes de la misma célula.

El sinergismo medicamentoso aditivo, se explica más o menos satisfactoriamente, cuando las sustancias farmacológicas son de constitución química semejante (Veronal, Hedonal); pero cuando se trata de potencialización de los efectos, la explicación es más laboriosa.

El aumento de las propiedades farmacológicas de una sustancia por influjo de otra, reconoce, seguramente, causas múltiples.

Además de los ingeniosos experimentos de **Fühner**, hay que agregar que **Pohl** ha señalado el refuerzo de la acción de los estrofantósidos sobre el corazón de la rana, cuando se agrega Alcohol diluido y, sobre todo, pequeñas cantidades de Cloroformo. En cambio, el Glicerol parece retardar, según el mismo autor, la acción de los estrofantósidos; pero, según los datos recogidos por **Fühner** con el Violeta de Metilo, es más verosímil admitir, sin que esto esté completamente probado, que el Alcohol agrega su acción propia, aunque débil, a la muy neta de los estrofantósidos.

Es evidente, la intervención de factores muy diferentes en la génesis de las sinergias medicamentosas del mismo orden. Ni la constitución química de los compuestos considerados, ni los grupos farmacológicos en los cuales se les coloca, permiten comprender el sinergismo de ciertos fármacos, porque hay sustancias hemolíticas, sin acción farmacodinámica, que refuerzan la acción farmacológica de algunas drogas. Ante esta situación, **Traube** sostiene que los fenómenos de sinergia reforsatriz se deben a modificaciones de la tensión superficial.

Las sinergias medicamentosas conseguidas con la administración simultánea de dos medicamentos empleados con el mismo objeto terapéutico, ofrecen gran interés práctico.

**Kochman** ha puesto en evidencia los casos siguientes: 1º—Las dos sustancias farmacológicas ejercen su acción farmaco-dinámica habitual, pero se llega, disminuyendo su cantidad, a atenuar muchos aspectos desagradables de uno u otro de los remedios o de los dos a la vez. El ejemplo se encuentra en la anestesia general con mezclas de Eter y Cloroformo; las acciones narcóticas no aumentan, en condiciones ordinarias, en los mamíferos, pero se atenúan los efectos desagradables del Cloroformo sobre la circulación y los del Eter sobre la respiración. 2º—La acción principal de los dos medicamentos empleados al mismo tiempo, se refuerza, sin que su acción tóxica experimente aumento del mismo orden, lo que permite disminuir las cantidades de los dos medicamentos utilizados. Así, la asociación de Escila y Digital ejerce efectos indiscutiblemente superiores a aquellos obtenidos con uno solo de esos medicamentos.

### SINERGIA DE CALCIO Y DIGITALINA

El corazón necesita para su normal funcionamiento Calcio en estado activo, esto es, iónico. Esto se ha demostrado de modo experimental en el corazón aislado, porque los líquidos de perfusión, ideados por

**Ringer, Locke y Tyrode** contienen Cloruro de Calcio en la proporción de 0.025 a 0.042 grs. Cuando se disminuye esta cantidad, se presenta hipodinamia funcional del corazón, terminando el órgano por detenerse, si se suprimen totalmente de iones Calcio, volviendo instantáneamente a latir si se restaura el Calcio, en proporción conveniente, en el líquido nutritivo.

El ritmo, conducción, excitación y contracción, son posibles, dentro de los límites fisiológicos, cuando los cationes Calcio, Potasio y Sodio, se hallan en proporciones adecuadas en los líquidos de perfusión. El Calcio actúa aumentando el tono del Corazón, limitando la dilatación y reforzando la contracción cardíaca; el Potasio es indispensable para el automatismo del miocardio, disminuye la frecuencia y excitabilidad cardíaca y refuerza la contracción y relajación diastólica.

La excitabilidad y contractilidad de las fibras musculares del corazón, está condicionada por la concentración de iones Hidrógeno a ambos lados de la membrana celular; los iones Potasio y Calcio modifican la permeabilidad de las membranas celulares, actúan sobre la difusión de iones H a través de las membranas de las células y hacen variar las concentraciones relativas a las células y del medio circulante.

La acción del O<sup>2</sup> sobre el funcionamiento cardíaco, está ligado al Calcio iónico, que actúa como vector de Oxígeno, así como sobre el metabolismo del Lactacidógeno, que favorece la síntesis del Glucógeno cardíaco.

Para la acción cardiocinética de la Digital sobre el corazón, es indispensable el Calcio que obraría como catalizador, haciendo sensible la fibra muscular a esta droga; el tiempo de fijación de la Digital es mayor en el líquido de **Ringer** con Calcio; su efecto tóxico se produce, igualmente, en las soluciones de **Ringer** con Calcio, y sin Calcio, por lo tanto el Calcio no disminuye su toxicidad.

El Calcio obra sobre el sistema nervioso del corazón, estimulando el centro vagal y el seno carotideo. Fuera de su acción sobre la fibra cardíaca y el sistema nervioso, el Calcio actúa directamente sobre los vasos coronarios. **Mancke** encontró en el corazón perfundido de gato; aumento del gasto coronario, cuando se duplica la cantidad de Calcio en la solución de **Locke**. Después de la sección del Vago y del Simpático, **Hochrein** ha podido demostrar una acción dilatadora sobre los vasos coronarios, cuando administraba Calcio por vía endovenosa.

En la mayoría de los enfermos con cardio-esclerosis, la inyección de 10 cc. de solución de Cloruro de Calcio al 10 %, a velocidad que varíe entre 30 y 70 segundos, no produce trastornos alguno. Sin embargo, se puede presentar intoxicación cálcica, cuando se administra dosis de Calcio al estado iónico superiores al total de Calcio sanguíneo, determinando la muerte por síncope.

El Calcio iónico, en exceso, forma un compuesto con el Fósforo que sería rápidamente retirado de su circulación en el medio interior, por excreción.

**J. O. Bower y Mengle** y otros, fueron los primeros que señalaron casos mortales en personas digitalizadas, que sucumbieron a dosis habituales de Cloruro de Calcio. **Lieberman**, señaló experimentalmente, que perros de 8 kilos de peso, a los que previamente se les había administrado la mitad de dosis letal de Calcio, a una velocidad de 4 cc. por minuto (92 cc. de una solución de 0.4 normal de Gluconato de Cal-

cio) en 40 minutos, era necesario inyectarles 0.15 miligramos de Escilarina por kilogramo, en 55 minutos, en lugar de 0.14 miligramos, para comprobar sus efectos tóxicos. En cambio, cuando se administraba previamente la mitad de la dosis de Escilarina, se requería la mitad de la dosis letal de Calcio.

Cuando se emplean soluciones de Calcio a la rapidez de 1 cc. por segundo, el animal muere antes de introducir el 30 % de la dosis letal. Con la dosis letal de Escilarina a 1 cc. por segundo, administrada por mitades, con 5 minutos de intervalo, el animal sobrevivió 20 minutos, después del comienzo de la inyección.

Estos hechos los ha considerado **Fisher** como acción sinérgica de ambas drogas, que actuarían en diferentes puntos del corazón. Para **Lieberman** las dos sustancias farmacológicas actúan en la misma forma, pero a distintas velocidades: El Calcio rápidamente, la Digitalina más lentamente.

La acción sinérgica del Calcio se debe exclusivamente al Calcio iónico y a su concentración sanguínea en un momento dado y a la rapidez de la inyección, siendo por ello conveniente, en la práctica, que el tiempo de inyección sea superior a 1 minuto. Por la pequeña masa inyectada, habitualmente 10 cc. de sales de Calcio al 10 %, debe estimarse imposible, la probabilidad de un fenómeno de shock, es decir, que los fenómenos cardio-vasculares observados, no tienen por causa la introducción brutal de una sustancia extraña en el torrente sanguíneo; ellos son específicos y secundarios a las propiedades del ión Calcio.

El Calcio se ha empleado desde hace tiempo como medicamento cardio-tónico, teniendo como base las comprobaciones de **Singer** en el corazón colocado en perfusión. **Lauder Bruton** y **James Barr** lo usaban por vía oral a dosis de 2 grs. diarios. **Pasternatzky**, de Moscú, en 5 cardíacos en asistolia no obtuvo beneficios con este método de administración. Posteriormente **Singer** asoció las inyecciones de Cloruro de Calcio endovenoso con la infusión de Digital, por vía oral, con el objeto de aprovechar el sinergismo de ambos fármacos, considerando que el Calcio haría al corazón más vulnerable a la acción digitalica. Para **Singer** la asociación medicamentosa está indicada en la descompensación acentuada con edemas, cuando se necesita una acción inmediata y urgente; el Calcio tendría aún la ventaja de suprimir la administración prolongada de Digital y evitaría la intolerancia digestiva determinada por este fármaco. La administración por vía oral de Lactato de Calcio, estimula la acción cardíaca de la Digital y suprime sus efectos secundarios, de irritación sobre el décimo par nervioso y los trastornos dispépticos digitalicos.

El cloruro de Calcio endovenoso a dosis de 1 gramo de una solución al 10 %, hace desaparecer la taquicardia extra-sistólica y mejora notablemente el ritmo cardíaco.

He aquí, a título de ejemplo, el resumen de la observación relatada por el profesor **Lieberman** que concierne a un hombre atacado de enfermedad mitral. Es interesante, porque pone en evidencia el efecto comparativo del empleo de sales de Calcio por vía bucal de una parte e inyección de otra.

Fecha	Cantidad de orina en cc.	
18 abril	300	
19 „	500	3 gramos de lactato de calcio por vía oral.
20 „	700	3 gramos lactato de calcio por vía oral e infusión de digital.
21 „	800	3 gramos lactato calcio por vía oral e infusión de digital.
22 „	1,400	0.5 gramos de cloruro de calcio intravenoso e infusión digital.
23 „	2,600	Infusión de digital solamente.

**Singer** asoció las inyecciones intravenosas de Cloruro de Calcio con el uso interno de infusión de Digital, probando con el aumento de la diuresis, la sinergia entre Digital y sales de Calcio.

Fuera de la acción sinérgica del Calcio, que hace al corazón más sensible a la Digital, existen observaciones farmacoterápicas que parecen hablar en favor de una "Activación de la Digital" en sujetos atacados de tifus exantemático, que después de recibir fuertes dosis de Cloruro de Calcio, se les sometió a tratamiento digitálico. El efecto fué más intenso que de ordinario, provocando rápidamente bradicardia tan pronunciada, que fué necesario interrumpir el tratamiento digitálico, de modo que la asociación de Digital con sales de calcio, debe manejarse con cierta prudencia.

Lo interesante en la asociación de la Digital y el Calcio, es que permite obtener efecto farmacodinámico rápido, comparándolo aún con las preparaciones de la Digital por vía intravenosa. Esta acción más rápida de la Digital, por su sinergia con sales de Calcio, difiere, sin embargo, de la acción farmacológica de la Digital, en que predomina la actividad cálcica, que es inmediata y se agota rápidamente.

**L. Cheinisse**, que en 1922 resumió el estado de los conocimientos de la sinergia calcio-digital, afirmó que en los estados de éstasis circulatorio, acompañado con hipertensión, así como en los edemas de los cardio-renales, parece también justificable la asociación calcio-digital, que disminuye la tensión arterial y tonifica el corazón.

**J. Rosal y Monras** han tenido éxito en un caso de cardiosclerosis, en asistolia, con fenómenos de edema del pulmón, en el que fracasó el régimen dietético-higiénico, la Digital y la Ouabaina endovenosa. Inyectando en la misma sesión, 1/4 de miligramo de Ouabaina endovenosa y posteriormente 5 cc. de Gluconato de Calcio al 10%, los resultados fueron sorprendentes, por lo que se repitió el tratamiento tres días.

Entre los efectos farmacológicos de la asociación Calcio-Digital, debe mencionarse la acción diurética, ligada, en parte, a la propiedad cardio-cinética y vaso-motora del Calcio, que aumenta la presión sistólica, pero, también, debe tenerse en cuenta su acción deshidratante sobre los coloides plasmáticos e impermeabilizadora sobre las membranas celulares, impidiendo la inhibición celular. El Calcio actúa sobre el metabolismo del agua, dado que retenido o excretado por vía intestinal como Carbonato de Calcio, provoca aumento de acidez por los iones libres de Cloro.

Se ha estudiado con las inyecciones endovenosas de Cloruro de Calcio la velocidad de la circulación de la sangre, apreciándose el tiempo que necesita este medicamento inyectado en la vena, para producir la fuerte sensación de calor que los pacientes experimentan en la garganta y que posteriormente se difunde por todo el cuerpo, por la vaso-dilatación que produce el fármaco.

Se ha comprobado que el Calcio estimulando la acción cardíaca de la Digital, ejerce, al contrario, una especie de inhibición sobre los efectos secundarios de ese medicamento, sobre todo, los fenómenos de irritación del nervio Vago y los trastornos dispépticos, llegando a determinar vaso-dilatación de las arterias coronarias, cuando existe un factor espástico sobre-agregado.

Con estas comprobaciones, es posible afirmar que el Calcio puede utilizarse en Cardiología, previamente, como un coadyuvante del tratamiento digitálico, en los casos que no se produzca el efecto cardiocinético esperado y cuando se necesita aumentar la diuresis. Hay que recomendar el empleo del Calcio previamente al uso de la Digital, porque no debe temerse la suma de los efectos tóxicos de estas dos sustancias farmacológicas sobre el corazón. Cuando la administración de las sales cálcicas por vía endovenosa, sigue al tratamiento digitálico, bastan tres días de descanso del tratamiento digitálico, para que pueda administrarse Calcio, sin consecuencias.

En conclusión, la sinergia Calcio-digital, es evidente, y sus resultados son ostensibles, reforzando la contracción cardíaca sistólica, cuando se administran dosis de Digital capaces de actuar sobre el sístole, es decir, dosis activas de determinada potencia farmacodinámica.

Existe otro aspecto de la sinergia farmacológica digital-calcio y es el que se refiere a dosis mínimas efectivas de Digital, que no actúan sobre el sístole cardíaco, sino sobre el diástole y fueron **S. Blumenfeld** y **O. Loewi**, quienes lo estudiaron utilizando corazón de rana, que se mantiene latiendo fuera del organismo, empleando la perfusión del órgano con líquido de Ringer.

Esta acción diastólica de pequeñas dosis de Digital, se ha investigado añadiendo Calcio en varios intervalos a la solución de Ringer, con la cual se mantenían los latidos cardíacos del corazón de rana, que, también, había recibido dosis mínimas de Digital. La concentración de Calcio fué de 0.02 a 0.04% y más, observándose que disminuía la relajación diastólica en el corazón que sólo había recibido solución de Ringer; en cambio, cuando antes de administrar Calcio se había suministrado dosis mínimas activas de Digital, los efectos fueron contrarios. Empleando concentraciones de 0.02% de Calcio, los resultados fueron nulos, pero concentraciones de 0.04% de Cloruro de Calcio, tuvieron efecto sobre las contracciones diastólicas, disminuyéndolas. Estos resultados demostrarían, que cuando se agregan pequeñas dosis de Digital a la solución de Ringer se produce efecto diastólico y que el Calcio influye, según su concentración, sobre la relajación diastólica, aunque su efecto disminuye progresivamente. Por consiguiente, la disminución gradual de las contracciones del corazón perfundido con líquido de Ringer, es semejante a la que se produce agregando pequeñas dosis de Digital. Sin embargo, después de alcanzar el estado diastólico, agregando a la solución de Ringer una sal de Calcio, reaparecen las contracciones, aunque sea sólo transitoriamente.

La similitud de acción de dosis fuertes de Digital y de grandes concentraciones de Calcio, en lo que a refuerzo del sístole cardíaco se refiere, ha hecho pensar en la posibilidad de que exista idéntica relación entre pequeñas dosis de Digital y fuertes concentraciones de Calcio, aplicadas a un corazón normal durante mucho tiempo, produciendo, como se comprenderá, acción diastólica. Esta hipótesis se verificó empleando soluciones de 0.04% de Cloruro de Calcio, que se agregaban al líquido de perfusión; entonces apareció disminución progresiva de la contracción cardíaca sistólica, exactamente igual a la que se observa con las primeras dosis de prueba de Digital en solución de Ringer; pero si se trata de grandes concentraciones de Calcio, no se produce detención de los latidos cardíacos, si durante el estado de disminución de la contracción sistólica, se hace llegar al corazón el líquido de Ringer con su contenido normal de Calcio.

Estos experimentos prueban que el Calcio en grandes dosis, tiene acción farmacológica parecida a las pequeñas dosis de Digital, siempre que se haga actuar durante un tiempo prolongado; en otras palabras, el Calcio en grandes concentraciones actúa como la Digital en pequeñas dosis, siempre que lleguen al corazón de la rana, que late por perfusión con líquido de Ringer, durante un tiempo prolongado.

Estos resultados corroboran el antiguo concepto de que el Calcio tiene, en relación con el corazón, acción farmacológica parecida a los digitálicos.

**J. La Barre**, que estudió últimamente la hipersensibilidad al Calcio de los animales previamente digitalizados, afirma que pueden dividirse en dos grandes grupos los trabajos que han estudiado este fenómeno fármacodinámico. El primer grupo de autores, se ha dedicado a investigar la influencia de débiles concentraciones de Calcio de la sangre y de los líquidos de perfusión del corazón aislado, sobre la acción fármacodinámica de los glucósidos cardio-tónicos. El segundo grupo de investigadores, puso en evidencia las perturbaciones cardio-vasculares que acompañan a la administración de fuertes dosis de Gluconato cálcico en los sujetos tratados por Digitalina y que presentan los signos electrocardiográficos consecutivos a toda digitalización importante.

La Digitalina y las sales de Calcio tienen la propiedad de aminorar el ritmo cardíaco y disminuir la conducción en el haz de Hiss. Aumentan, además, las excitabilidad y la contractilidad del miocardio, provocando extrasístoles ventriculares, que se alternan con paralizaciones, a veces prolongadas del corazón en sístole. Esta semejanza entre la acción del Calcio y la Digital, agrega **La Barre**, condujeron a **Konschegg, Clark, Weizacker**, a investigar si estas sustancias podían ser intercambiadas en los líquidos de perfusión.

**Mandelstamm** demostró que los glucósidos digitálicos conservan sus efectos farmacológicos sobre el corazón aislado y perfundido, siempre que tengan una determinada concentración iónica los líquidos de perfusión del corazón aislado y principalmente una relación constante entre Calcio y Potasio.

No puede aceptarse, dice, que el Calcio y la Digitalina actúen sobre el corazón mediante los mismos mecanismos. Los efectos debidos al Calcio, dice **La Barre**, dependen, ante todo, de reacciones iónicas, que pasan rápidamente y desaparecen inmediatamente después de un lava-

al contrario, persistente, aún cuando se procede a lavados sucesivos por medio del líquido de perfusión.

La acción de los glucósidos digitálicos, está indiscutiblemente influenciada por la presencia en el tejido cardíaco de una cantidad más o menos considerable de Calcio. Las inyecciones de Cloruro de Calcio provocan durante horas, fenómenos bradicárdicos en un animal previamente digitalizado, aún cuando esta misma inyección sólo determina una lentitud del ritmo cardíaco de corta duración en un sujeto normal.

El segundo grupo de investigadores, según **La Barre**, estudió las modificaciones cardíacas que acompañan a la administración de sales de calcio en animales y personas tratadas anteriormente por diferentes glucósidos de la Digital. Inyectando soluciones diluidas de Cloruro de Calcio por vía intravenosa, **Smith, Winkler** y **Hoff** han observado las mismas modificaciones electrocardiográficas en los animales digitalizados que en los sujetos normales. La muerte sobrevenía ante la misma dosis de Calcio por fibrilación ventricular. **Bower** y **Mengle** relataron dos casos de muerte súbita después de haber administrado 10 cc. de Gluconato o de Cloruro cálcico al 10% en sujetos que habían recibido anteriormente Digitalina por vía intramuscular.

**Acción del Gluconato Cálcico sobre el corazón del gato y del perro tratados por los glucósidos de "Digitalis purpurea".**—**La Barre** y **J. Van Heerswynchels** publicaron en 1939 los primeros ensayos que hicieron y cuyos resultados prueban que a pesar de la fuerte disminución de toxicidad del Calcio utilizado en la forma de Gluconato, se producen, frecuentemente, accidentes cardíacos en los animales digitalizados. Los primeros experimentos que habían emprendido en el gato, parecían probar que la Digitalina y el Calcio ejercen acciones aditivas, que pueden provocar graves perturbaciones cardio-vasculares. La digitalización se efectuó inyectando por vía subcutánea la mitad de la dosis mortal, de infusiones de polvos de hojas de Digital. La inyección de Gluconato cálcico se practicaba, generalmente, siete horas después de esta administración, en el momento en que el animal presentaba en el electrocardiograma una disminución neta de la conducción aurículo-ventricular. En estas condiciones experimentales, la sensibilidad al Calcio del gato digitalizado era tal, que en este animal 9.1 cc. de la solución al 10% del Gluconato cálcico por kilogramo, era suficiente para provocar la muerte, mientras que en las mismas condiciones experimentales era preciso utilizar 15 cc. en el gato normal.

**Acción del Gluconato cálcico sobre el corazón del gato y del conejo tratados por glucósidos extraídos de "Digitalis Lanata".**—**La Barre** ha hecho experimentos en el gato sometiéndolo a 2 cc. de Celidamina (glucósido de la **Digitalis lanata**) correspondiente a 2 mgrm. de glucósido. Por efecto de esta concentración, observó aumento neto de la amplitud de las contracciones cardíacas. Cuando este efecto cardiotónico se manifestó netamente, procedió a la inyección lenta de 0.2 a 0.4 cc. de Gluconato cálcico al 20%. Algunos segundos después de esta administración, las aurículas dejaron de latir y los ventrículos se volvieron fibrilantes. La muerte del animal se produjo poco tiempo después de la inyección de Gluconato cálcico.

Estos fenómenos, dice **La Barre**, son aún más notables y la sensibilidad al Calcio parece ser aún más considerable, en los gatos tratados

por Cedilamina, porque la fijación de la Cedilamina sobre el tejido cardíaco es mucho más rápido.

En los ensayos con solución de Gluconato de Calcio al 20% inyectada al gato, estos animales no han exhibido fenómenos tóxicos, sino ante la dosis de 8 cc. de esta sal cálcica, administrada por vía intravenosa.

Los glucósidos extraídos de la **Digitalis lanata** tienen, como los heteróxidos contenidos en la **Digitalis purpurea**, la propiedad de hacer al corazón particularmente sensible a la administración ulterior de dosis relativamente débiles de Gluconato cálcico.

La **Barre** termina afirmando que la acción sobre la contracción cardíaca de los glucósidos de la Digital, depende en cierto modo de la presencia en la sangre o en los líquidos de perfusión de una determinada cantidad de iones Calcio, hechos confirmados por **Konschegg** y **Clark**, así también por los trabajos de **Pass**, sirviéndose del corazón de embriones de pollo; éste autor ha demostrado que cuando se produce la paralización cardíaca por intoxicación digitálica, el corazón puede volver a latir cuando se le irriga con solución de Tyrode que contenga Calcio y que la ulterior privación de este cuerpo, produce nueva paralización cardíaca. **Pass** dice que los efectos de la Digitalina, dependen de la presencia de una pequeña concentración de Calcio en el líquido de perfusión; que la introducción en terapéutica del Gluconato cálcico permite administrar fuerte dosis de este producto sin que aparezcan fenómenos tóxicos, hecho también probado por **Bower** y **Mengle** en los accidentes cardíacos que se pueden observar en sujetos digitalizados; que observaciones clínicas y hechos experimentales, nos han confirmado los trabajos de **Gold** y **Kwit**, que han hecho ver el peligro de administrar en forma rápida fuertes dosis de sales cálcicas en los animales digitalizados y que aún soluciones al 5% pueden ser peligrosas en los gatos digitalizados, cuando la administración se efectúa rápidamente. Con control electro-cardiográfico se ha demostrado, igualmente, el refuerzo de la toxicidad del Calcio en los sujetos sometidos simultáneamente a un tratamiento digitálico. En lo que concierne a los experimentos realizados empleando heteróxidos extraídos de la **Digitalis lanata**, utilizando la Digilamina C (Cedilamina), cuya penetración a nivel del miocardio parece ser netamente más rápida que la de los otros glucósidos estudiados en el gato cloralosado, sólo ha sido necesario algunas veces una dosis de 0.2 cc. de Gluconato de Calcio al 20% para provocar accidentes mortales.

El Gluconato cálcico en los animales tratados por Digitalina provoca efectos sinérgicos tales, que el empleo simultáneo de estos productos farmacológicos, puede provocar perturbaciones cardio-vasculares graves.

### INVESTIGACIONES EFECTUADAS

Las experiencias se hicieron en gatos. Se investigó el poder fármaco-tóxico de "Digalene Roche", Cloruro de Calcio y Gluconato de Calcio, que se emplearon en las investigaciones.

El poder fármaco-tóxico de la "Digalene Roche", cedida galantemente por la "Química Suiza", se determinó siguiendo el método de **Hatcher** y **Magnus**.

Anestesiado el gato con Nembutal (0.30 grs. por kgr. de peso), las ampollas de "Digalene Roche" se diluyeron de modo que 1 miligramo estuviese disuelto en 20 cc. de suero fisiológico. Luego se inyectó la solución por vía endovenosa, colocándola, previamente, en una bureta de 50 cc., a una altura conveniente y conectada por medio de un tubo de goma a una cánula introducida en la vena femoral. Se hizo pasar la solución lentamente, a razón de 1 cc. por minuto.

Se observaron las variaciones del corazón, por acción de la Digitalina, hasta que se paralizó el órgano.

**CUADRO NUMERO I**  
**Poder farmacotóxico de "Digalene Roche"**

Nº	Animal	Sexo	Peso	Tiempo Empleado	cc. por kilo	Miligrs. de glucosido
1	Gato	Macho	2,120 gr.	30 minuts.	11.8	0.0005
2	Gato	Macho	2,200 "	31 "	12.3	0.0006
3	Gato	Macho	3,022 "	40 "	15.3	0.0007
Cantidad media empleada					13.1	

**CUADRO NUMERO II**  
**Poder farmacotóxico del Cloruro de Calcio**

Nº	Animal	Sexo	Peso	Tiempo Empleado	cc. por kilo
1	Gato	Macho	2,500 gr.	20 minuts.	6
2	Gato	Macho	3,000 "	30 "	6
3	Gato	Macho	3,750 "	25 "	8
Cantidad media empleada					6.6 cc.

**CUADRO NUMERO III**  
**Poder farmacotóxico del Gluconato de Calcio**

Nº	Animal	Sexo	Peso	Tiempo Empleado	cc. por kilo
1	Gato	Macho	2,400 gr.	45 minuts.	23
2	Gato	Macho	1,450 "	30 "	18
3	Gato	Macho	1,500 "	32 "	20
Cantidad media empleada					20 cc.

Las ampollas empleadas de Cloruro y Gluconato de Calcio fueron soluciones al 10%.

Encontrada la dosis tóxica se procedió a investigar la influencia de la Digitalina sobre la acción farmacológica del Cloruro de Calcio.

**Experiencia Nº 1.**—Gato con 1,500 grs. de peso.

Anestesiado con Nembutal, se digitaliza con 10 cc. de solución de "Digalene Roche" por vía endovenosa. Se registra gráficamente la presión sanguínea, anotándose la variación que experimenta, así como la frecuencia y ritmo cardíaco. A los 5 minutos, se le inyecta solución de

Cloruro de Calcio, comprobándose descenso de la presión seguida de bradicardia, hasta la muerte del animal, con 3 c.c. de solución al 10 % por kg. de peso del animal; probando la experiencia que en lugar de necesitarse 6.6 cc. de Cloruro de Calcio, para matar el animal, después de digitalizado, se alcanzaba el mismo resultado con menos de la mitad de la dosis.

**Experiencia N° 2.**—Gato con 1,700 grs. de peso.

Anestesiado con Nembutal, se digitaliza, inyectándole a los 5 minutos, Gluconato de Calcio. Se registra gráficamente la presión, así como las variaciones que experimenta la frecuencia y ritmo cardíaco. La muerte sobrevino cuando se empleó 9.4 cc. por kg. de solución al 10% de Gluconato de Calcio, esto es, menos de la mitad de la dosis, cuando no se usa previamente Digitalina.

**Experiencia N° 3.**—Gato con 1,650 grs. de peso.

Anestesiado con Nembutal, se le inyectó lentamente 2 cc. por kg. de la solución al 10% de Cloruro de Calcio, se registró gráficamente la presión. A los 5 minutos, se inyectó Digalene observándose refuerzo de la contracción cardíaca y ligero aumento de la presión sanguínea, que luego se hizo uniforme después de un momento de irregularidad. El animal no murió.

Esta experiencia es prueba fehaciente que el Cloruro de Calcio, previamente inyectado, no influye la acción farmacológica de la Digitalina.

**Experiencia N° 4.**—Gato con 5,400 gr. de peso.

Anestesiado con Nembutal, se le inyecta Gluconato de Calcio a la dosis de 12 cc. por kilogramo de peso del animal, de solución al 10%. Se registra gráficamente la presión sanguínea que experimenta ligero reforzamiento. A los 5 minutos, se le inyecta Digalene, observándose un ligero ascenso de la presión, que luego desaparece para ofrecer las características anteriores, en cuanto a ritmo y frecuencia. El animal no murió.

Esta experiencia es demostrativa que el Gluconato de Calcio, previamente inyectado, no influye sobre la acción farmacológica de la Digitalina.

Las experiencias relatadas prueban el influjo que la Digitalina ejerce sobre la acción farmacológica de las sales de calcio (cloruro y gluconato), de modo que se produce una sinergia reforzadora, entre las dos sustancias farmacológicas, por lo cual, la dosis tóxica letal del Cloruro y Gluconato de Calcio, disminuyen a menos de la mitad, porque las sales cálcicas poseen propiedades farmacodinámicas semejantes a la de los glucósidos de la Digital, determinando ambas, detención del corazón en sístole.

## CONCLUSIONES

- 1º—Se ha estudiado la sinergia farmacológica entre Digitalina y sales de calcio (Cloruro y Gluconato), comprobándose que es reforzadora.

- 2º—El Cloruro de Calcio tiene acción farmacodinámica sobre la contracción cardíaca, determinando la muerte del gato sometido a la experiencia, cuando la dosis inyectada por vía venosa, alcanza a la cifra de 6.6 cc. por kilo de peso corpóreo del animal.
- 3º—El Gluconato de Calcio posee, también, acción farmacodinámica sobre el corazón, siendo sus efectos farmacotóxicos menores que los del Cloruro de calcio, porque se necesitan 20 cc. por kilo de peso del animal (gato), para que aparezca su acción letal.
- 4º—La acción farmacodinámica de las sales de Calcio (cloruro y gluconato) sobre el corazón, varía cuando previamente el gato ha sido digitalizado, porque para obtener efectos letales de las sales cálcicas empleadas, sólo se requiere usar dosis menores que las que se necesitan para conseguir idénticos resultados en un animal no digitalizado. En efecto, bastaron, en las experiencias realizadas, 3 y 9.4 cc. por kilo de peso del animal, para que muriese.
- 5º—Los hechos experimentales enumerados, prueban que entre Digitalina y sales de Calcio, hay sinergia farmacológica reforsatriz y que este hecho farmacodinámico debe tenerse en cuenta en Farmacoterapia, puesto que ya se han relatado casos de muerte por inyectar sales de Calcio a enfermos previamente sometidos a tratamiento por Digitalina.
- 6º—No hay influencia de las sales de Calcio sobre la acción farmacotóxica de la Digitalina, cuando menos en los gatos que sirvieron para las experiencias. En Farmacoterapia empleando la vía oral para las sales de calcio y la subcutánea para la Digitalina, se consigue aumentar la diuresis y restablecer el ritmo cardíaco perturbado.

## BIBLIOGRAFIA

- BLUMENFELD S. and LOEWI.—Digitalis and calcium.—“The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics”.— Vol. 83.—1945.
- BLUM PAUL.—Papel biológico y metabolismo del calcio.—Indicaciones terapéuticas del cloruro de calcio.—“Revista Mexicana de Ciencias Médicas y Biológicas”. — Nº 27. — Junio 1946.
- CLARK A. J.—The influence of ions upon the action of digitalis. — “Proced Roy Soc. Med.”. — 181—199.—London 1912.
- CLOETTA M.—Biochemical action of digitalis. — “Journal Amer. Medical Assoc.”. — 93, 1463 — 1460.—1939.
- CHEINISSE L.—Le Chlorure de Calcium comme médicament cardiaque, —“La Presse Medicale”. — 28 de enero de 1922.
- DEMARCO JOSE.—El Calcio en Cardiología.—“Revista Médica de Rosario”.—pág. 1261. — Diciembre de 1945. — Pág. 42 Ene-febr. 1946.
- ESPANES E. DE MOISSET.—Mecanismo de la acción de las sustancias digitálicas. — “Revista de la Asociación Médica Argentina”. pág. 1192.—Diciembre 1944.
- FISCHER H.—Beitrag zur-frage des Synergismus Zwischen Digitalis und calcium wirkung.—Arch. F. exper. Pathol. u Pharmak. Vol. 130. 194-241.—1930 (Citado por La Barre).
- FARMACOPEA DE LOS EE. UU.—Digitalis. — Tomo II. — Pág. 171.—1946.
- GORIS A. et ELIOT A.—Pharmacie Galénique.—Pág. 768.—París 1938.
- GARRETON SILVA A.—Digital. Estudio clínico, técnica del tratamiento, resultados.—Santiago de Chile 1942.
- GOODMAN Y GILMAN.—Bases Farmacológicas de la Terapéutica. — Pág. 671.—México 1946.

- LA BARRE J.—A propos de l' hypersensibilité au calcium des animaux traités par les glucosides de la digitale, du strophanthus et de la scile. — "Annales de la Academie de Medecine belge".—Bruxelles.—1946.
- MANDELSTAMM M.—Ueber den Zusammensang zwischen Digitalis und Calcium Wirkung.—(Cita de La Barre).
- ROSSELLO HECTOR.—**Terapéutica y Farmacodinamia.** — Tomo II. Pág. 598-668.—Montevideo 1940.
- RIVADENEIRA R.—Acción farmacodinámica de algunas sales de calcio sobre la presión sanguínea.—"La Crónica Médica".—Lima.—Diciembre 1946.
- SINGER G.—Das Kalzium in der Herztherapie. — Theerap Halbriornatah.—15 de Diciembre de 1921. (Citado por L. Cheinissc).
- SMITH, A. W. WINKLER and E. H. HOFF.—Calcium und digitalis Synergismus. — "Arch. Fur Med." 64, 322-329.—1939.
- SOTO MARIO.—**Farmacología y Terapéutica.**—Tomo II.—Pág. 1445.—Buenos Aires 1944.
- SUAREZ GALDOS PABLO.—Valoración de preparados galénicos de digital.—"La Crónica Médica". — Lima Abril 1946.
- VELASQUEZ LORENZO.—**Terapéutica y Farmacología Experimental.**—3ª Edición. Pág. 865.—Madrid 1942.
- VELASCO FERNANDO.—Contribución al estudio de los glucósidos de la Digital bogotana.—"Medicina".—Marzo 1947.
- ZUNZ EDGARD.—**Elements de pharmacodynamie general.** — Pág. 289 París 1922.

## Prensa médica

**EXTRACTO "R".**—Gracian ha obtenido del divertículo del estómago de la vaca, llamado bonete o redecilla, una substancia cuya parte activa la denomina extracto "R", con supuesta acción desensibilizante inespecífica, capaz de proteger a los animales frente a la acción tóxica de varios gérmenes. Piensa el autor que la redecilla, que es un órgano extraordinariamente rico en tejido epitelial sin parangón en la economía animal, tendría, entre otras funciones, la de realizar una protección inmediata del organismo del rumiante, en virtud de un proceso análogo al experimentado por Besredka en sus trabajos sobre inmunidad local de los epitelios.

En un primer momento se supuso que el extracto "R" actuaría inhibiendo las sustancias llamadas S-S (análogas a las que producen el fenómeno de Sanarelli-Schwartzmann), que se originarían en los focos bacterianos y que, actuando sobre las células previamente sensibilizadas por ellas (persensibilización) o alteradas por una inflamación anterior, daría lugar a una reacción hiperérgica. Posteriormente, merced a varias experiencias, Gracian cree que actuaría dispersando las sustancias S-S y como consecuencia atenuaría la reacción perifocal y diluiría la acción de las sustancias persensibilizantes.

Estos conceptos, que encierran un interesante campo de doctrina, tienen también su valor práctico, ya que se han obtenido preparados de acción beneficiosa en diversas afecciones, y de aplicación sencilla y poco peligrosa. Estos preparados se están estabilizando y se trata de conseguir su exacta valoración, habiéndose empleado, entre otros, en los siguientes procesos:

- 1) Reumatismo cardioarticular.
- 2) Tuberculosis pulmonar.
- 3) Eczemas de la primera infancia.
- 4) Tos convulsiva.

**Fiebre reumática.**—Gracian y Gómez Cuéllar relatan seis casos con carditis, en varios de los cuales había fracasado la terapéutica anteriormente instituída y que mejoraron notablemente o curaron a continuación de varias series de inyecciones de extracto "R".

Pardo J. M. encuentra en la mayor parte de sus enfermos un efecto evidente y rápido sobre los dolores y signos inflamatorios articulares, que desaparecen entre el cuarto y sexto día. La hipertermia sigue un curso similar.

La eritrosedimentación desciende a partir de la iniciación del tratamiento, llegando a sus valores normales después de la tercera serie.

La leucocitosis con neutrofilia se transforma en normocitosis o leucopenia con acusada linfocitosis y en algún caso eosinofilia.

Los eritrocitos ascienden siempre al finalizar la primera serie en 100.000 a 180.000 por milímetro cúbico.

El apetito mejora evidentemente, menos en los casos en que las reacciones febriles son muy intensas y repetidas. Concomitantemente asciende el peso, registrándose aumentos de dos o más kilogramos.

La sintomatología cardíaca no se modifica en sentido favorable.

**Tuberculosis pulmonar.**—Gracian y Gómez Cuéllar, Revista Clínica Española, presentan doce casos de tuberculosis torácica de distintas formas, en los que habían fracasado los tratamientos clásicos. En 11 la mejoría se inició rápidamente, modificándose de modo inmediato las molestias subjetivas y el estado general; la curva térmica y la eritrosedimentación se normalizaron en breve plazo; los infiltrados tuberculosos se reabsorbieron totalmente, siendo muy rápida la de los derrames serosos. La reacción de Mantoux se negativizó en tres pacientes. Un caso de pericarditis terminó con un cuadro de granulía pulmonar aguda. El tratamiento se hizo por vía intramuscular.

**Eczema de la primera infancia.**—Se ha probado la eficacia del extracto "R" dado por boca en 19 casos, habiéndose obtenido diez curaciones, ocho mejorías y un resultado nulo, anotándose aumento del apetito y de la curva de peso y desaparición de afecciones intercurrentes, tales como tos ferina, bronquitis, dispepsias, etcétera, con tolerancia perfecta (Jardon E. y Gracian M., Revista Clínica Española, 21, 153, 1946).

**Tos convulsiva.**—Serra Jares F. (La Semana Médica Española, N° 350, 619, 1945) realiza experiencias en 18 casos, utilizando la vía intramuscular. El autor destaca la inocuidad de la terapéutica y la rapidez y regularidad de los resultados obtenidos, ya que desde la segunda o tercera inyección se encuentra disminución de las quintas y de los vómitos en intensidad y número, mejorándose considerablemente el apetito. Jardon, por su parte, anota iguales resultados dando el preparado por boca.

El extracto "R" puede darse por vía intramuscular u oral. Para la primera de estas vías se aconseja comenzar por 1 cm.<sup>3</sup>, aumentándose progresivamente hasta 5 cm.<sup>3</sup> diarios; se hacen dos, tres, o más series

de 10 inyecciones (una diaria) con intervalos de descanso de una semana.

Por boca se dan 10 cm<sup>3</sup> todos los días, durante 10 días, puro o diluído con un poco de agua azucarada, repitiéndose si es necesario después de 10 días. Se han señalado pocos inconvenientes, únicamente en los tratamientos por vía intramuscular, pero siempre han sido pasajeros. Entre las reacciones generales se encuentran hipertemia, y en algún caso placas de eritema con dolor, calor y rubefacción.

Es indudable que de confirmarse estas experiencias, se tendría en el extracto "R", un valioso y eficaz colaborador en la terapéutica de variados procesos.

**TIMINA.**—Spies y col (South. Med. Journ. 39, 269, 1946; Blood, 1, 185, 1946; Lancet, 1, 883, 1946) han demostrado que la timina, o mejor el 5-metil tiouracilo (para evitar la posible confusión con la tiamina), es eficaz en las anemias macrocíticas hiperocrómicas y en el Sprue, cuando se administran dosis adecuadas (2-15 gramos diarios) por boca.

El efecto es semejante al producido por el ácido fólico. A este respecto cabe señalar que Snell demostró que la timina puede substituir al ácido fólico como factor de crecimiento para el lactobacillus, y Stokes sugirió que el ácido fólico actuaría como enzima o coenzima en la síntesis de la timina por los microorganismos. Un mecanismo semejante existiría en los seres humanos.

No es posible aún determinar con seguridad si esta substancia, al igual que el ácido fólico, tiene significación en los síndromes anémicos por deficiencias alimenticias en los climas tropicales o también en las anemias perniciosas clásicas.

**ETER EN LAS ARTERIOPATIAS ISQUEMICAS.**—Katz (New Orleans Med. and Surg. Journ., 98, 542, 1946) ha utilizado inyecciones de éter en las enfermedades arteriales acompañadas de isquemia intensa. Comenzó administrándolo por vía intramuscular asociado a aceite de maní, benzocaína y penicilina, pero algunas reacciones locales lo llevaron a emplear la vía endovenosa, prescribiendo inyección diaria de éter al 2 ½% en 1000 cm.<sup>3</sup> de suero fisiológico o glucosado, gota a gota en un lapso de una hora.

De los 66 enfermos tratados según este último esquema y que comprendían gangrenas y arterioesclerosis diabéticas y seniles, enfermedad de Buerger, Síndrome de Raynaud, etc., se obtuvieron excelentes resultados en 58 y buenos en 7.

Los efectos terapéuticos se evidencian en la desaparición de los dolores, la normalización del color y temperatura cutáneas, la disminución de la claudicación intermitente y la curación de las lesiones tróficas, que a menudo hace necesaria la amputación.

El fármaco parece ejercer su acción favoreciendo o determinando el establecimiento de una adecuada circulación.

En los casos tratados desde el principio, que ya pasan de 100, no se han observado trastornos importantes imputables al procedimiento.