

POTENCIA BIOLÓGICA DE LA FOLINERINA

Por ENRIQUE C. BALDASSARRE

De acuerdo con las experiencias realizadas por Flury y Neumann, la Folinerina posee una acción digitálica completa, siendo así que diluciones de este glucósido de 1/500.000 producen un cuadro digitálico típico con paralización tónica final. Según los autores citados 1 milígramo de Folinerina corresponde a 1.200 Unidades-rana de acuerdo con el método sin tiempo ("Zeitlosen Methode").

La actividad cardiotóxica de la Folinerina medida sobre el corazón del gato, según el método de Hatcher y Magnus, corresponde, según los mismos autores, a 0,24 mgr. por kilo de peso vivo.

Como término de comparación, reproducimos en el siguiente cuadro las cifras citadas por Stoll para la diginalide, digitoxina y digoxina, así como las de Flury y Neumann referentes a la Folinerina.

T A B L A I
TOXICIDAD DE LOS GLUCÓSIDOS DIGITÁLICOS

GLUCOSIDOS	RANA	GATO
	Dosis letal media, inyec. subc. mét. sin tiempo. Unidades-rana x mgr.	Infus. endov. según Hatcher. Unidades - gato = mgr. x Kilo
Diginalide	630	0,343
Digitoxina	400	0,420
Digoxina	650	0,280
Folinerina	1200	0,240
K-estrofantina	—	0,18 (Isamat y Gruenbaum)
Ouabaína	—	0,13
G. estrofantina	—	0,11

La experimentación ha demostrado también la gran proximidad de los valores de las dosis letal-gato de Folinerina por cualquiera de las tres vías de administración: endovenosa, subcutánea o rectal, lo cual debe atribuirse, como piensan Flury y Neumann, al gran poder de absorción de la droga, en relación con su peso molecular relativamente pequeño.

Chen, Anderson y Robbins determinaron también la potencia de la Folinerina hallando 0.20 mgr. para 1 unidad-gato.

EXPERIENCIAS PERSONALES

Las experiencias que hemos realizado en el sentido de emprender la valoración biológica de la Folinerina se basaban en el planteo de las siguientes premisas de razonamiento:

1) Confirmar los datos de los autores mencionados que asignan a la droga una notable actividad en potencia cardiotoxica, superior a la de los glucósidos de la digital y de capital importancia en la práctica médica dado el notable paralelismo existente entre las dosis letales y las terapéuticas.

2) Establecer, por numerosas determinaciones biológicas, la constancia de la cifra media hallada, hecho de fundamental interés práctico que permite al médico prescindir de las unidades biológicas, reemplazadas por su equivalente del sistema métrico decimal con la seguridad absoluta sin embargo, de que la fracción de milígramo empleada posee siempre la misma *potencia cardioterapéutica*. A "*prima facie*" esto parece obvio tratándose de una droga definida, químicamente pura y cristalizada y que teóricamente debería poseer, por lo tanto, las mismas unidades biológicas por unidad-gramo.

Sin embargo, nuestra amplia experimentación con las digitalinas cristalizadas del comercio nos ha enseñado que todavía no hemos alcanzado este desideratum terapéutico. Infinidad de veces hemos visto oscilar dentro de límites bastante amplios la potencia biológica de la solución de digitalina cristalizada al milésimo hasta tal extremo que nos atrevemos a afirmar, sin temor a pecar por exagerados, que nunca hemos

encontrado en L gotas de esa solución, que equivale exactamente a 1 milígramo de droga cristalizada, el valor teórico de 10 U. G. que en muchos libros se le asigna. Y lo que es más grave, no solo hemos encontrado valores más bajos que los atribuidos por las casas productoras, sino que esos mismos valores no han podido nunca referirse a un tanto por ciento fijo en menos, que hubiera permitido establecer un índice también fijo de actividad, sino que nos hemos encontrado con digitalinas cuya merma oscilaba de un 30 a un 60 en menos del valor teórico. De aquí la imposibilidad con estos productos, de realizar curas de saturación, que, como el método de Eggleston, relacionan, en forma matemática, las unidades biológicas con el peso del paciente.

Otros autores confirman esta manera de ver. Así, entre nosotros, el Prof. R. Carratalá controlando por tres métodos: el colorimétrico de Knudson y Dresbach, el del gato y el de la emesis en la paloma, dos preparados comerciales de *digitalina cristalizada* al 1 o/oo solamente encontró la *cuarta* y la *séptima* parte de la actividad biológica que denunciaban en sus respectivos rótulos.

Poner hoy día, en manos del médico, un cuerpo digitálico que no se pueda referir con absoluta seguridad a Unidades-gato, es dar un salto atrás en el progreso terapéutico, suministrándole un arma de efectos inciertos, inseguros, cuando no francamente peligrosos.

VALORACION BIOLOGICA

Métodos empleados

En nuestras experiencias, para determinar la potencia biológica de la Folinerina, hemos empleado el método de perfusión endovenosa lenta en el gato según la técnica perfeccionada de Hatcher y Brody, con las modificaciones de Rowntre y Macht y de Magnus.

También hemos ensayado en la rana de nuestro país, *Lep-
todactylus ocellatus*, la dosis mínima sistólica, aunque previen-
do por anticipado que nuestros resultados diferirían de los
obtenidos por los autores que ensayaron dicho dosaje en la
rana europea (*R. pipiens* y *R. temporaria*) conocida como es
la resistencia de la especie nuestra a los glucósidos digitálicos
(Petrocchi, Pico, Houssay, Giordano).

Como se ve hemos dado preferencia exclusivamente a los
métodos biológicos, pues creemos, como dice muy bien Nove-
lli, que “de los métodos propuestos para la valoración de los
principios digitálicos, sólo pueden aceptarse racionalmente los
biológicos, a pesar de las impresiones inherentes a los mismos.
Los químicos han sido desechados definitivamente”. Sánchez
de la Cuesta es más categórico aun y dice: “Es increíble que
a esta altura de años y después de estar la cuestión definiti-
vamente zanjada, haya todavía quien se dedique a repeticio-
nes verdaderamente inútiles”.

Resultados obtenidos:

En la Tabla V expresamos los resultados que hemos ob-
tenido ensayando la potencia biológica cardiotóxica de la Fo-
linerina por el método del gato.

Como se ve en ella obtuvimos una media de *0,24 mgr. por
kilo de peso vivo, Unidad-Gato de Folinerina*, expresada en
miligramos que es exactamente igual al valor consignado por
Flury y Neumann en sus determinaciones biológicas emplean-
do el mismo método del gato. Estos valores son un poco infe-
riores a los encontrados en Norte América por Chen, Ander-
son y Robbins, que hallan una Unidad-gato promedio de 0,20
mgr. De todas maneras la diferencia es despreciable, pues solo
alcanza a 0.04 de miligramo.

Queremos señalar que los resultados de nuestras determi-
naciones están cómodamente dentro del error máximo permi-
tido, que aplicando por igual la Regla de Van Winjngaarden
como la fórmula de Trevan no ha sobrepasado del 4,2 o|o.

T A B L A I I

Animal No	Sexo	Peso	Duración de la experiencia	c. c. Gastados	c. c. por kilo de animal	Corresponden en mgr. de Folinerina	No de dosis letales en 1 mgr.	d	d ₂
1	m.	1520	43'	37 c. c	24.34	9,243	4,16	0,07	0,004
2	m	1850	40'	43.54	23.54	0,235	4,34	0,73	0,53
3	f	2140	35'	52.75	24.65	0,246	4.16	0,38	0,14
4	f.	2600	38'	65.28	25.11	0,251	4,00	0,84	0,70
3	m	3100	41'	71.23	22.98	0,229	4,54	1,29	1,66
6	m.	1989	46'	49.50	25.00	0,250	4,00	0,73	0,53
					M = 24.27	0,24		0,67	3,56

1) Dosis medio mortal x K. de animal:

24,27 c. c.

2) Regla de Van Wijngaarden:

media de las desviaciones: 0,67.

Desviación media % = 2,76.

$$6,67 \sqrt{n - 1} = 14,84$$

3) Cálculo del error máximo % (Trevan):

Diferencia individual media

$$E = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(N-1)}} = 0,34$$

$$= \frac{300 \times E}{M} = \frac{300 \times 0,34}{24,27} = 4,20 \%$$

POTENCIA BIOLÓGICA

Método de la dosis mínima sistólica en la rana

En la Tabla VI exponemos los resultados de nuestros ensayos con este método que lo hemos realizado en el *Leptodactylus ocellatus*, rana de nuestro país.

T A B L A III

DÓISIS MÍNIMA SISTÓLICA EN LA RANA

DETERMINACIONES	DOSIS: mgs. x gr.	Nº — ranas con P. S. Nº de ranas	PROMEDIO
1	0.00100	0/2	0.00175
2	0 00125	1/6	
3	0.00150	2/4	
4	0.00175	3/4	
5	0.00200	4/4	

Como promedio de nuestros ensayos la dosis mínima sistólica que hemos obtenido es de 0.00175 mgr., más elevada que la que dan Chen, Anderson y Robbins que encuentran como dosis mínima activa la de 0.00127 mgr.

Esta diferencia se debe como hemos puntualizado más arriba a la especie de la rana de nuestro país que se muestra menos sensible frente a la acción de los glucósidos digitálicos que las especies europeas, *R. pipiens* y *R. temporaria*. Confirmamos así las conclusiones de los autores nacionales, Housay, Pico, Petrocchi y más recientemente Giordano, que, en forma concordante, han establecido la resistencia de nuestra especie hacia la digital y glucósidos análogos, dato de gran interés que revela la necesidad de emplear exclusivamente en nuestro país el método del gato cuando se desee valorar con exactitud la potencia biológica de un preparado de esa naturaleza y sobre todo en los casos que se quiera establecer un parangón con productos valorados en el extranjero.

De todas maneras, bajo este aspecto, la Folinerina muestra también una notable similitud con los glucósidos pertenecientes genéricamente al grupo digilálico.

CONCLUSIONES

De nuestras experiencias personales, realizadas con el objeto de valorar la potencia biológica de la Folinerina, sacamos las siguientes conclusiones:

1) Empleando el método del gato, según técnica de Hatcher Brody-Magnus y reglas de Van Winjngaarden-Trevan, hemos hallado que *0,24 mgr. de Folinerina equivalen en actividad cardiotóxica a 1 Unidad-gato.*

2) La cifra promedio de *0,24 mgr. = a 1 Unidad-gato* coincide exactamente con el mismo valor encontrado por Flury y Neumann y difiere solamente en una cantidad mínima de cuatro centésimos de miligramo con la cifra promedio encontrada en Norte América por Chen, Anderson y Robbins.

3) La Folinerina se comporta como los demás glucósidos digitálicos frente a la rana de nuestro país, el *Leptodactillus ocellatus*, por lo cual el método de la rana, en cualquiera de sus variantes, no sirve para valorar su potencia biológica.

4) Se destaca la constancia y uniformidad de la potencia biológica de la Folinerina, existiendo una equivalencia casi matemática entre la dosis expresada en miligramos y la actividad biológica contenida en ella. Ventaja evidente sobre las digitalinas cristalizadas que poseen una actividad biológica sumamente variable (30 al 70 %) e inferior a la que correspondería en peso.

5) De acuerdo con esta equivalencia en Terapéutica cardiológica se puede emplear la Folinerina indicando su posología en miligramos, recordando que prácticamente, y en forma constante y uniforme, *1 milígramo de droga equivale en potencia biológica a 4 unidades-gato.*

BIBLIOGRAFIA

- 1) Flury F. y Neumann W. — Klin. Wochr. 1935, 16, 562.
- 2) Chen K. Anderson R. and Robbins E. — Jour. Am. Pharm. Ass. 1937. 26, 214.
- 3) Carrataiá R. — Arch. Soc. Med. Legal y Toxicol., Rev. de la Asoc. Méd. Argentina, 1935, pág. 589.
- 4) Burn. — Biological Assay (Oxford).
- 5) Novelli A. — Rev. Fac. Química y Farmacia La Plata. T. XV, 1940.
- 6) Sánchez de la Cuesta. — Estudio crítico y experimental sobre la valoración de la digitoxina. Ed. "Af". Madrid, 1934.

RESUMÉ

Puissance biologique de la Folinerine. Par, le Dr. Enrique C. Baldassarre, Professeur Suppléant de Pharmacologie, Pharmacothérapie et Technique Thérapeutique et de Pharmacodimanie et Thérapeutique aux Facultés de Médecine et de Chimie et Pharmacie de l'Université de La Plata.

Selons nos expériences personnelles faites pour valorer la puissance biologique de la Folinerine, nous arrivons à ces conclusions:

1º) Si nous employons la méthode du chat, selon la technique de Hatcher Brody-Magnus et les règles de Van Winjngaarden-Trevan, nous trouvons que 0.24 milligrammes de Folinerine équivalent en activité cardiotoxique à 1 unité - chat.

2º) La chiffre milieu de 0.24 milligrammes = à 1 unité - chat est de la même valeur que celle trouvée par Flury et Neumann et elle est differente en 4 centièmes de milligrammes de la chiffre milieu trouvée en Amérique du Nord par Chen, Anderson et Robbins.

3º) La Folinerine se comporte comme les autres glucosides digitaliques en face la grenouille de notre pays, le *Leptodactillus ocellatus*; c'est pour ça que la méthode de la grenouille, n'importe ses variations, ne sert pas pour valorer sa puissance biologique.

4º) La constance et l'uniformité de la puissance biologique de la Folinerine, se détache, existant une équivalence mathématique parmi la dose exprimée en milligrammes et l'activité biologique contenue en elle. C'est un avantage évident sur les digitalines cristallisées qui ont une activité biologique très variable (30 au 70 o|o) et inférieur à celle qui correponderait en poids.

5º) D'accord cet équivalence en Thérapeutique cardiologique on peut employer la Folinerine en indiquant sa posologie en milligrammes, n'oubliant pas que pratiquement, et en forme constante et uniforme, 1 milligramme de drogue équivaut en puissance biologique à 4 unités-chat.

ABSTRACT

Folinerine biological power. By Dr. Enrique C. Baldassarre. Substitute Professor of Pharmacology, Pharmacotherapy and Therapeutic Technics and of Pharmacodinamy and Therapeutic of the Faculties of Medicine and Chemistry and Pharmacy of the University of La Plata.

According to our personal experiences performed to value Folinerine biological power, we get the following conclusions:

1°) If we employ cat's method, just as Hatcher Brody-Magnus' technics and Van Winjngaarden-Trevan's rule we find that 0.24 milligrammes of Folinerine are of equal value in cardiotoxic activity than 1 cat's unity.

2°) The middle cipher of 0.24 milligrammes \doteq 1 cat's unity is of equal value than which is found by Flury and Neumann and has only a difference of 4 centesimal of milligrammes with the middle cipher found by Chen, Anderson and Robbins in North America.

3°) The Folinerine behaves itself as the other digitalic glucosides in front of the frog of our country, *Leptodactillus ocellatus*, whereby the frog's method, in any of its difference, is not able to value its biological power.

4°) The constancy and uniformity of the Folinerine biological power is detached, existing an equivalence almost mathematical among the dose expressed in milligrammes and the biological activity contained in it. It is an evident advantage over crystalized digitalins which have a very changeable biological activity (30 to 70 o|o) and less which would correspond by its weigth.

5°) According to this equivalence in cardiologic Therapeutic it is possible to employ Folinerine, indicating its posology in milligrammes, remembering that practically and in a constant and regular form, 1 drug milligramme is the same in biological power than 4 cat's unities.

ZUSAMMENFASSUNG:

“**Biologische Macht der Folinehina**”. — Von Dr. Enrique C. Baldassarre, Profesor Suplente der Farmagologie, Farmakotherapie, technische Therapie, Farmakidynamie und Therapie, der Fakultäten für Wissenschaft, Medizin, Chemie und Farmazie der Universität National von La Plata.

Durchgeführt von unseren persönlichen Erfahrungun, mit dem Zwecke, der Folinerina ihre biologische Macht zu geben, entnehmen wir den folgenden Schluss:

1) Anwendung der Katzenmethode nach der "Technik von Hatcher Brody-Magnus und den Regeln von Van Winjngaarden-Trevaan, haben wir herausgefunden, dass **0.24 mgr. der Folinerina, gleich dasselbe ist in der Wirkung der Herztoxitat zu einer KATZEN VERBINDUNG.**

2) Die Durchschnittsziffer von **0.24 mgr. ist gleich zu einer KATZEN-VERBINDUNG** und trifft ganz genau, mit demselben Werte gefunden von Flury und Neumann zusammen und ist allein unterschiedlich in einer ganz kleinen Anzahl von vier zehntel Miligrammen mit der Durchschnittsziffer gefunden in Nord-Amerika von Chen, Anderson und Robbins.

3) Die Folinerina verhält sich genau so, wie die anderen verdaulichen Fruchtzucker, gegennüber dem Frosch in unserem Lande, der **Leptodactillus ocellatus**, deswegen ist die Froschmethode, in jedwelcher ihrer Verschiedenheiten, nicht angebracht für die Bewertung ihrer biologischen Macht.

4) In der Folineria wird die Ausdauer und die Uniformität der biologischen Macht hervorgerufen, im Vorhandensein einer Ausgleichlichkeit, fast mathematisch, zwischen der genannten Dosis und der biologischen Tätigkeit in ihr enthalten. Offenbarer Vorzug über die kristalisierten Digitalien, welche eine ganz verschiedene biologische Tätigkeit besitzen (30-70 o|o) und minderwörtig sind in dem dazugehörenden Gewicht.

5) Mit Uebereinstimmung dieser Vergleiche in der kardiologischen Therapie, kann die Folineria verwendet werden, mit Angabe ihrer Posologie in Miligrammen, aber nicht zu vergessen, dass praktisch, allgemein und, uniformit, **1 Miligramm von Drogen genau denselben biologischen Wert besitzen, wie 4 Katzenverbindungen.**