

Ouabaina como hormona

Comentario sobre su origen endógeno y sus aplicaciones terapéuticas

Por: Académico J. Hernando Ordóñez

Pocas drogas han sido más estudiadas que el grupo de los digitálicos, estrofantinas y ouabaina, cuyo estudio es objeto del presente trabajo.

La ouabaina empezó a ser estudiada desde el siglo pasado. La primera referencia conocida corresponde a Pelikan, 1865 (1), como veneno que empleaban para las flechas en Gabón (Africa). (.)

(.) Vinieron luego los trabajos de Fraser, 1869, (2, 3, 6), Polaillon, 1871 (4), Arnaud, 1888 (5), Vaquez y Lutembacher, 1917 (7), Stoll, 1939 (8), Lapique, 1929 (9), Wiggers, 1927 (10), y tantos otros (11, 12, 13). En la obra de Kisch (14) aparecen más de 700 referencias bibliográficas sobre el particular.

Ouabaina de origen endógeno. Purificación

Durante muchos años se conoció la ouabaina como de origen vegetal, elaborada por las plantas *Strophanthus Glaber* (k-estrofantina), *Acocanthera Ouabaio* (Ouabaina) y *Strophanthus Kombe* (k-estrofantina y k estrofantósido).

Una propiedad común a todos los digitálicos, estrofantina y ouabaina es que todos son inhibidores de la bomba de Na-K, encargada de regular la salida de Na y la entrada de K celular.

Estudiando los inhibidores de esta bomba han encontrado en años recientes resultados extraordinarios en relación con el origen endógeno de algunos de estos inhibidores, entre ellos la ouabaina. Por considerarlos de extrema importancia y actualidad científica me permito citar algu-

nos de ellos. Hamlyn y Manunta (15, 16, 17, 18, y 19) hicieron estudios sobre el particular y lograron identificar en el plasma humano un compuesto igual a la ouabaina. Estos hallazgos fueron confirmados después por otros autores (20, 21, 22, 23 y 24).

Hamblyn (19) da varios argumentos que ponen en evidencia que el compuesto químico encontrado es ouabaina pura, y, lo que es más interesante, que tiene un origen endógeno. a) Por espectroscopia de alta resolución encontraron un compuesto idéntico a ouabaina (585.291). b) El número y la reactividad de los grupos hidroxílicos en la acetilación del compuesto humano corresponde a ouabaina. c) Los efectos cardiotónicos y vasoconstrictores de la ouabaina y del compuesto humano en curí, son idénticos. d) El compuesto humano y la ouabaina comercial "co-elute" en variedad de sistemas cromatográficos, capaces de resolver estereoisómeros de ouabaina, inclusive los que contienen isómeros de ramnosa. e) El compuesto humano tiene 100% reacción cruzada con anticuerpos policlonales contra una serie de conjugados de ouabaina, en el conejo.

Por otra parte Doris et al. (30) no encontraron ouabaina por radioinmunoensayo en voluntarios sanos. Sin embargo, en estudios de células bovinas adrenocorticales incubadas encontraron un pequeño pico de inmuno-reactividad que puede corresponder a ouabaina auténtica. Los mismos autores (31) confirmaron la presencia de ouabaina en ratas hipertensas. Denominan la ouabaina como esteroide cardiotónico hipertensiogénico.

En la tabla siguiente podemos apreciar la concentración de ouabaina en el plasma humano (19).

Concentración en (nmol/l)	Método	Referencia
Negativo	Radioinmunoensayo	(55)
0.66 ± 0.3	"	(34)
1.06 ± 0.85	"	(35)
0.076 ± 0.014	"	(56)
0.44 ± 0.2	"	(57)
0.29 ± 0.08	"	(58)
0.37 ± 0.08	"	(36)
0.138 ± 0.043	Elisa	(16)
0.694 ± 0.11	"	(59)
0.74 ± 0.09	"	(37)
1.10 ± 0.31	"	(60)

Origen suprarrenal

Ante la evidencia del hallazgo de ouabaina en el plasma humano, vinieron los estudios para dilucidar su origen. Se sabe que la ouabaina necesita ser inyectada por vía intravenosa, pues su absorción por vía oral es muy poca. Esto hace pensar que la ouabaina hallada en el plasma es de origen endógeno.

La glándula suprarrenal es muy rica en ouabaina, en una proporción de 100 a 500 en relación con los tejidos (18, 25 y 26). Si se extirpan las suprarrenales en ratas normales, baja la concentración de ouabaina en el plasma (16). Si se hace ablación selectiva de la medula suprarrenal en ratas, las concentraciones de ouabaina en el plasma siguen normales, lo cual sugiere que la corteza suprarrenal es la fuente de ouabaina circulante (20). Hay un gradiente arteriovenoso de ouabaina entre la arteria y la vena suprarrenal en perros canulados crónicamente; la concentración de ouabaina es de 3 a 5 veces más alta en la vena en relación con la arteria (26). En 2 pacientes con tumores adrenocorticales, hipertensos, encontraron gradiente arteriovenoso de ouabaina, en el uno 5 veces más, y en el otro 100 veces más en la vena. Con la ablación del tumor se normalizó la concentración de ouabaina y de aldosterona en el plasma, y la remisión de la hipertensión (27, 28 y 29). Células humanas y bovinas adrenocorticales cultivadas secretan ouabaina en el medio de cultivo. No se sabe si la ouabaina sea secretada por otros órganos.

Naruse (32) y colaboradores tomaron sangre de las venas suprarrenales para estudiar la concentración de ouabaina y la encontraron elevada en hipertensión arterial esencial, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, feocromocitoma, acromegalia y falla renal crónica; la encontraron disminuida en aldosteronismo primario después de adrenalectomía unilateral, acromegalia después de adrenalectomía hipofisiaria y en falla renal crónica después de hemodiálisis.

Acción hipertensiva

Además de la acción de la ouabaina como tonicardiaco, varios investigadores le han encontrado una acción vasoconstrictora (33, 34, 35, 36, 37), acción que está en estudio. Experimentalmente le han observado un efecto hipertensivo en la rata.

En humanos algunos autores han asociado este dato con hipertensión arterial esencial y con otras afecciones. En estudios clínicos que relataré adelante (40) no he observado aumento notorio de la tensión arterial. En caso de insuficiencia cardíaca crónica tratados con ouabaina; sólo en unos pocos pacientes observé un ligero aumento de la tensión arterial, que se puede interpretar como consecuencia de la mejoría de la insuficiencia cardíaca. Sobre el particular hay varias teorías para explicar el mecanismo de la hipertensión, sea por vía directa o por

medio del riñón, o de las propiedades vasomotoras del endotelio.

Ouabaina, su papel en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica

De acuerdo con los estudios anteriormente citados sobre el origen endógeno de la ouabaina debemos considerarla como producto fisiológico, tan fisiológico como la insulina, adrenalina, triyodotironina, estradiol y tantos otros compuestos de origen endógeno, endocrino.

En publicaciones anteriores (38, 39, 40) he llamado la atención sobre el excelente valor terapéutico de la ouabaina tanto en la insuficiencia cardiaca aguda como en la forma crónica, en grado severo, aún en el grupo IV de la clasificación de la New York Heart Association. Hoy, a la luz de los descubrimientos recientes sobre esta hormona me siento obligado a llamar nuevamente la atención sobre su efecto tonicardiaco, uno de los más eficaces, en mi opinión.

El empleo clásico de la ouabaina y de las estrofantinas es en la insuficiencia cardiaca aguda, en particular en el edema agudo del pulmón, en cuyo caso la mejoría del paciente es dramática. En mi publicación (40) presenté 90 casos de insuficiencia cardiaca crónica con estrofantinas, con éxito en casi todos y sin ningún accidente por toxicidad, durante períodos que varían entre 8 días y 5 años 10 meses. La inyección intravenosa se hizo cada 12 horas 1/8 mg en 1 caso, y todos los demás fueron con 0.25 mg. La inyección se hizo diaria en 8 casos; día por medio en 58 casos; 3 días por medio en un caso y cada 8 días en un caso.

El tratamiento se hizo con K estrofantina en 18 casos; 11 con ouabaina y 61 con K estrofantósido, siendo igual el efecto terapéutico con las tres drogas. El resultado final fue excelente en 19 casos, franca mejoría en 54 casos, estable en 9 casos y no hubo mejoría en 8 casos.

Observando la mejoría tan notoria de los pacientes tratados con ouabaina para la insuficiencia cardiaca crónica consulté referencias bibliográficas y encontré que este mismo método fue estudiado y practicado antiguamente por autores eminentes, entre ellos Fraenkel (41 y 42),

Clerc (43), Edens (44), Benhamou (45 y 46), Batterman (47), Chaves (48).

Ouabaina en pacientes digitalizados

Según algunos autores la aplicación de estrofantinas o de ouabaina está contraindicada en pacientes digitalizados, o hay que esperar hasta dos semanas para hacerlo. Entre otros autores podemos citar a Hirsch (49), Batterman (50), García y Gilderman (51), y en algunos textos (52, 53).

Con V. H. Dueñas y E. Rubio (54), hicimos un estudio sobre 50 pacientes a los cuales se les hicieron varias aplicaciones de digital seguida de K-estrofantósido, desde luego en diferentes lapsos, y hasta completar 94 aplicaciones. Los pacientes fueron digitalizados con polvo de digital Lilly estandarizado según U.S.P. XII y en 7 pacientes con digoxina Wellcome.

Se emplearon dosis moderadas de digital (1.20 a 1.60 g) repartidos en 3 a 5 días y se inyectó al día siguiente de suspender la digital una dosis de K estrofantósido 1/8 mg en 19 casos y 0.25 mg en los 74 restantes. No vimos casos de intolerancia, por lo cual concluimos que la contraindicación es relativa, no absoluta. Todo depende de las dosis de digital y de las estrofantinas, y del estado del miocardio. Si hay saturación digitalica las estrofantinas están contraindicadas, lo mismo que más dosis de digitalicos.

Ouabaina. Droga calumniada

Quiero aprovechar la oportunidad para comentar un fenómeno al cual no he podido hallarle explicación. En Europa las estrofantinas y la ouabaina son drogas que se siguen empleando, y en cambio en los Estados Unidos no las emplean. Hasta donde llega mi conocimiento (52 y 53), en Estados Unidos inician el tratamiento con 0.5 mg y completan 1 miligramo en 24 horas. Evidentemente esta dosis es muy alta, y por consiguiente, peligrosa. En cambio en Europa las dosis que traen los laboratorios que la elaboran es de 0.25 mg, tanto para la ouabaina como para las estrofantinas. En mi concepto, nunca se debe pasar la dosis más de 0.25 mg en 24 horas. En Colombia

empleábamos corrientemente la ouabaina durante muchos años, mientras estuvimos orientados por la escuela Francesa, hasta cuando estalló la pasada guerra mundial que nos desconectó de Europa y nos pasamos a la escuela Americana, que no la emplea y por consiguiente nosotros tampoco. Hablando alguna vez con el profesor Luis López de Mesa me contaba que nosotros vivíamos en relación con otros países en un estado de menoría intelectual (menoría, de menor), lo que explica muchos de nuestros actos.

Por todo lo anterior podemos concluir que la *ouabaina no es peligrosa*.

Quienes así piensan están privando a sus pacientes de los excelentes beneficios de uno de los más eficaces tonicardiacos.

Teniendo en cuenta los descubrimientos recientes sobre el origen endógeno de la ouabaina, pensar que es peligrosa sería como decir que la insulina o la adrenalina son peligrosas. Dejar de usar la ouabaina por considerarla peligrosa sería como no emplear la insulina, o la adrenalina, que también son peligrosas si no se dosifican correctamente.

Para terminar, me permito transcribir el concepto de B. Kisch (14), profesor de la Facultad de Medicina de Colonia, Alemania, en su obra publicada en New York, quien, dirigiéndose al cuerpo Médico Norteamericano, dijo:

“ Its danger is probably less than the danger of a knife in the hands of an unskilled surgeon”

“ Lets us not give up the blessing of strophanthin any more than the blessing of surgery because - nor can it be denied - some physicians are unwise an unskilled”

Bibliografía

- 1- PELIKAN H. Sur un nouveau poison du coeur provenant de l'Inée ouabaina Arrage et employé au Gabon (Afrique Occidental) comme poison des fleches. Comp. Rend. Acad. Sci. Paris. 1.865 ; 60 : 1209
- 2- FRASSER T. R. On the Kombé arrow poison of Africa. Proc. Roy Soc. Edinburgh. 1.869/70; 7:99
- 3- FRASSER T.R. The action and uses of digitalis and its substitute with reference to strophanthus Brit. Med. J. 1.885; 11; 904 y 1.887; 13:151
- 4- POLAILLONET CARVILLE. Etude physiologique sur les effects toxiques de l' Inées poison des Pahouins (Gabon). Arch. De Phys. 1.871; 4:523
- 5- ARNAUD A. Sur la matiere cristallisée active des fleches empoisonnées de comalis extraite du bois Ouabaio. Compt. Rend. Ac. Sci. Paris. 1.888; 106 : 1011, Ibid. 1.888; 107: 179, Ibid. 1.888; 107:1172, Ibid. 1.898. 126:346, 1208
- 6- FRASSER T.R. On the Kombé arrow poison of Africa. Proc. Roy Soc. Edinburgh. 1.889; 7:99
- 7- VAQUEZ H. ET LUTEMBACHER. Ouabaine. Arch. Mal. Coeur. 1.917; 10:197, Ibid, 1.917; 10:461
- 8- STOLL A. UBER. K-strophanthosid. Munich. Med. Wehnsschr. 1.939; 86:761
- 9- PODRID P. LOWM B., ZIELONK J. HOLMAN B. L. Effects of acetylstrophanthidin on left ventricular function and ventricular arrhythmias. Am Heart J. 1.984; 107:882
- 10- LAPICQUE L. L' action de la strophanthine sur le coeur et son action musculaire in general. Compt. R. Soc. Bio. Paris 1.923; 89:315
- 11- WIGGERS C.J. Y STIMSON B. Studies on the cardiodynamic actions of drugs. III. Mechanism of cardiac stimulation by digitalis and g-strophanthin. J. Pharmacol & Exp. Therap. 1.927; 30:251
- 12- SCHERLAG B. J. ABELLEIRA J.L. NARULA O.S. SAMET P. The differential effects of Ouabain on sinus, A-V Nodal, His bundle, and idioventricular rhythms. Am. HeartJ. , 1.971; 81:227
- 13- GREEMELS H. Zur Physiologie und pharmacologie der Energetik des Säuge tierherzens. Arch F. Exper. Path 1.933; 169:689
- 14- KISCH B. Strophanthin. Brooklin medical Press. New York. 1.944
- 15- HAMLIN J.M: Endogenous digitalis: Where are We? ISI Atlas Pharmacol 1.988, 2: 339-344
- 16- HAMLIN JM, BLAUSTEIN MP, BOVA S, DUCHARME DW, HARRIS DW, MANDEL F, et al ; Identification and Charac-

- terization of/a ouabain - like compound from human plasma. *Nath Acad Sci USA* 1.991, 88:6259 - 6263
- 17- HAMLYN JM, HARRIS D.W, LUDENS JH. Digitalis- like activity in human plasma: purification, affinity and mechanism. *J Biol Chem* 1.989, 264:7395 - 7404
 - 18- HAMLYN JM, HARRIS D.W, RESAU J, LUDENS JH: Digitalis - like activity in human and bovine adrenals abstract 171 *FASEB J* 1.990, 4:A295
 - 19- HAMLYN JM, Y MANUNTA P. Ouabain, digitalis-like factors and hypertension. *J. Hypertension*. 1.992. 10 (supl. 7), 99-111
 - 20- LUDENS JH, CLARK MA, ROBINSON FG, DUCHARME DW: Rat adrenal cortex as a source of circulating ouabainlike compound. *Hypertension* 1.992, 19:721 - 724
 - 21- LUDENS JH, CLARK MS, DUCHARME DW, HARRIS DW, LUTZKE BS, MANDEL F, et al Purification of an endogenous digitalis-like factor for structural analysis. *Hypertension* 1.991, 17:923 - 929
 - 22- BOVA S, BLAUSTEIN MP, LUDENS JH, HARRIS DW, DUCHARME DW, HAMLYN JM : Effects of an endogenous ouabainlike compound on heart and aorta. *Hypertension* 1.991, 17: 944 - 950
 - 23- MATHEWS WR, DUCHARME DW, HAMLYN JM, HARRIS DW, MANDEL F, CLARK MA. Et al: Mass spectral characterization of an endogenous digitalis-like factor from human plasma. *Hypertension* 1.991, 17:930 - 935
 - 24- HALLAQ HA, HAUPERT GT. Positive inotropic effects of the endogenous Na, K transporing ATPase inhibitor from the hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1.989, 86:10 080 - 10 084
 - 25- MANUNTA P, ASHEN MD, ROGOWSKI AC, PINNAPARPAGLIA P, HAMILTON BP, HAMLYN JM: Tissue distribution of ouabain in ouabain-hypertensive rats abstract P99, *J. Hypertens* 1.992, 10 (suppl 4):S79
 - 26- BOULANGER BR, LILLY MP, HAMLYN JM, SHURTLEFF D, GANN DS: Adrenal secretion in the awake dog: effect of acute blood volume changes abstract 1446. *FASEB J* 1.992, 6 (suppl 4): A1186
 - 27- MANUNTA P, EVANS G, HAMILTON BP, GANN D, RESAU J, HAMLYN JM: A new syndrome with elevated plasma ouabain and hypertension secondary to an adrenocortical tumor. Abstract P36. *J Hypertens* 1.992, 10 (suppl 4): 27
 - 28- MASUGI F, OGIHARA T, HASEGAWA T, TOMII A, NAGANO M, HIGASHIMORI K, Et al: Circulating factor with ouabain - like immunoreactivity in patients with primary aldosteronism. *Biochem Biophys Res commun* 1.986, 135: 41-45
 - 29- MASUGI F, OGIHARA T, HASEGAWA T, SAGAGUCHI K, KUMAHARA Y: Normalization of high plasma levels of ouabain - like immunoreactivity in primary aldosteronism after removal of adrenals. *J Hum Hypertens* 1.988, 2: 409 - 420
 - 30- DORIS P.A., TENKINS LA., STOCCO DM. Is ouabain an authentic endogenous mammalian substance derived from the adrenals? *Hypertension*, 1.994; 23, 632-8
 - 31- DORIS P.A., Ouabain in plasma from spontaneously hypertensive rats, *Am. J. Physiol* 1.994, 266, 360-4
 - 32- NARUSE K, NARUSE M, TANABE A, YOSHIMOTO T, WATANABE Y, KURIMOTO F, HORIBA N, TAMURA M, INAGAMIT, DEMURA H. Does plasma immunoreactive ouabain originate from the adrenal gland? *Hypertension*, 1.994, 23, 1102-5
 - 33- KUNES J, STILBA P, POHLOVA J, JELINEK J, ZICHA J. The importance of endogenous digoxin - like factors in rats with various forms of experimental hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1.985, 7:707 - 720
 - 34- MAGUSI F, OGIHARA T, HASEGAWA T, TOMII A, NAGANO M, HIGASHIMORI K, et al. Circulating factor with ouabain - like immunoreactivity in patients with primary aldosteronism. *Biochem Biophys Res Commun* 1.986, 135:41 - 45
 - 35- MAGUSI F, OGIHARA T, HASEGAWA T, KUMAHARA Y. Ouabain and non-ouabain - like factors in plasma of patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1.987, A9: 1233-1242
 - 36- DONNER TW, HAMILTON BP, MANUNTA P, VALENTE WA, HAMLYN JM. Plasma ouabain in patients with hyperthyroidism. Abstract 312. In *Endocr Soc Abstracts: 74th Annual Meeting San Antonio, Texas, June 24 - 27, 1.992*, p. 129
 - 37- SCHAEFFER JS, TALARTSCHIK J, KOCH KM, ROGOWSKI AC, MANUNTA P, HAMLYN JM. Increased Plasma Levels of ouabain - like compound in dialysis patients: relationship with interdialytic volume changes. Abstract 34P. *J Am soc Nephrol* 1.991, 2:348
 - 38- ORDÓÑEZ J.H. Long-term. Treatment (months and years) of Chronic heart failure with strophanthin. *Memorias del VIII Congreso Interamericano de Cardiología. Lima* 1.968
 - 39- ORDÓÑEZ J.H. Tratamiento prolongado (meses y años) de la insuficiencia cardiaca con estrofantósido K. *Temas*

- Médicos Publicación de la Academia de Medicina 1.970. 1; 195-203
- 40- ORDÓÑEZ J.H. Tratamiento prolongado de la insuficiencia cardiaca crónica con ouabaina. Rev Col. Cardiología 1.988, 2:432 - 438
- 41- FRAENKEL A. Chronische Herzinsuffizienz und intravenöse Strophanthin Therapie, Munch. Med. Wehnschr. 1.912, No. 6/7
- 42- FRAENKEL A. Behandlung finaler Stadien Chronischer Herzinsuffizienz. Verh. Dtsch. Ges F. Kreislauffschg. 1.928; 1:55
- 43- CLERC A. Y BASCOURRET U. Ouabaine et son utilization en cures Prolonguees. J. De Med. & Chir. Pract. 1.933; 104; 381
- 44- EDENS E. Uber digitaliskumulation und langdauernde Strophanthinbehandlung. Klin. Wehnschr. 1.936; 15: 1829
- 45- BENHAMOU E. Les injections intraveineuses d'ouabaine quotidiennes et prolonguées. Paris Med. 1.936; 15:1829
- 46- BENHAMOU E., Foures et Perrot, 540 inyecciones d'ouabaine consécutives dans un cas d'infartus du myocarde. Soc. De Med. D' Alger, April. 1.936
- 47- BATTERMAN R.C. Y ENGSTROM W.W. Persistence of effect after digitalization by combined use of digitalis and ouabain. Am. Heart J. 1.942; 24:548
- 48- CHAVES J. Comparative value of digitalis and ouabain in the treatment of heart failure. Arch. Int Med 1.943; 72:168
- 49- HIRCH C. Ueber Ueber Digitalis und Digitalistherapie 1.923. Deutsche Med. Wehnschr. 49:1173
- 50- BATHERMAN C.R., ENGSTROM W.W. Persistence of effect after digitalization by combined use of digitalis and ouabain Am. Heart J., 1.942; 24:458
- 51- GARCIA J.E. Y GOLMAN B.A. The combined use of strophanthin K and digitalis in the treatment of congestive heart failure. 1.943. Am Heart J. 26; 20
- 52- American Medical Association. Drug Evaluations. 1.971. P. 6
- 53- HURST J. W. The Heart, McGraw - Hill Co. New York 1.982. P. 435
- 54- ORDÓÑEZ J. H, DUEÑAS V.H Y RUBIO E. Indicaciones y contraindicaciones de la aplicación de estrofantina K en pacientes digitalizados previamente. An Soc. Biol. Bogotá 1.948. 3:133



**Esta Publicación es
cortesía de
Laboratorios ITALMEX**