

REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA
DE CATALUNYA



**DISCURS SESSIÓ INAUGURAL
DE L'ANY 2014**

**Colquicina i digoxina :
realitat i expectatives
al segle XXI**

**Molt Il·lustre Dra. Esther Marin Parés
Acadèmica numerària**

L'Acadèmia no es fa solidària
de les opinions científiques
exposades en les seves publicacions.

Edita: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya
Carrer de l'Hospital, 56
08001 Barcelona

Imprimeix: GAM

Dipòsit legal: B-00000000000

Excel·lentíssim senyor president de la Reial Acadèmia
de Farmàcia de Catalunya,
Molt il·lustres senyores i senyors acadèmics,
Digníssimes autoritats,
Senyores i senyors,

És per a mi un honor dirigir-me a aquesta docta institució per fer l'exposició i síntesi del discurs reglamentari en el solemne acte inaugural de l'any 2014.

Agraïxo la Junta de Govern poder estar aquí amb tots vostès en un acte tan significatiu i amb el permís de l'Excel·lentíssim Senyor President Dr. Josep Maria Ventura, els presento amb complaença el tema escollit per aquesta ocasió, amb el títol

Colquicina i Digoxina: realitat i expectatives al segle XXI

Abans d'endinsar-me en la dissertació, m'agradaria mencionar que la farmacologia i la farmacognòsia són precisament dues disciplines en el context de les quals vaig començar la recerca en fer la meva tesi doctoral a les universitats de Barcelona i de Montpeller (França). He dedicat a aquestes disciplines tota la meva vida acadèmica a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, des

que vaig entrar a formar part de l'equip de professors de la càtedra que aleshores dirigia el catedràtic professor Dr. Ramón San Martín Casamada. Ell va ser un dels acadèmics fundadors i president d'honoran d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia. M'agradaria recordar en aquest acte que precisament l'Excel·lentíssim senyor Ramón San Martín participà amb gran coratge junt als doctors Taurino Mariano Losa i Guillem de Benavent a demanar l'autorització per constituir a Barcelona una secció de la . Així doncs es va obrir el camí que per fi culminà en la publicació del Decret del 2 de desembre del 1955 d'aprovació dels estatuts pels quals es creava la Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona, que actualment és la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (Resolució del Departament de Justícia de la Generalitat de Catalunya del 24 de juliol del 1992).

Havent fet aquest incís, com els deia, des de l'any 1977 he estat impartint la docència als estudiants de la Llicenciatura en Farmàcia i en ocasions als alumnes de doctorat, màster o diploma, en l'àmbit de la farmacologia i la farmacognòsia. Ho he fet posant-hi tota la meva energia i la meva il·lusió per donar la millor formació acadèmica a tants i tants futurs farmacèutics que he conegut any rere any a les aules de la Facultat, durant gairebé aquests 37 anys de la meva activitat professional a la universitat.

És per aquest motiu, que els vull parlar de la contribució de la farmacognòsia i la farmacologia a la terapèutica actual i ho faig revisant el cas de la **colquicina** i de la **digoxina**, que malgrat ésser ben conegudes per la seva antiguitat en el món de la farmàcia, segueixen gaudint avui d'un gran interès pels nous reptes que s'evidencien en la farmacoterapèutica actual. Aquí tenim en primer lloc el cas de la colquicina.

COLQUICINA

L'estiu de l'any 2010 les oficines de farmàcia, els serveis de farmàcia hospitalària, els col·legis de metges, els col·legis d'infermeria, col·legis de farmacèutics, les entitats proveïdores d'atenció primària, els centres de distribució farmacèutica, el Centre de Farmacovigilància de Catalunya, els dipòsits de medicaments intrahospitalaris i altres entitats van rebre l'alerta sobre la seguretat de medicaments, que deia així:

COLQUICINA, CASOS DE SOBREDOSIS GREUS PER ERRORS DE MEDICACIÓ.

La nota informativa havia estat emesa per la Subdirecció General de Medicaments d'ús humà de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), referent colquicina (1, 2) en la qual es feia un recordatori als professionals sanitaris de les mesures necessàries per prevenir casos greus de sobredosificació per aquest medicament, tenint en consideració el seu reduït marge terapèutic i la possibilitat d'interacció amb medicaments que inhi-beixen la seva via metabòlica.

Fins i tot la AEMPS va comunicar que s'havia de modificar el text de les fitxes tècniques i els prospectes dels envasos dels medicaments amb **colquicina**.

Per tant s'han hagut de modificar les pautes de dosificació dels prospectes. El més greu és que es coneixen casos greus d'interacció mortal entre la colquicina i l'antibiòtic claritromicina (3) així com intoxicacions fulminants per **colquicina** (4) i emmetzinaments amb aquest alcaloide (5, 6, 7).

Haig de dir que la Food and Drug Administration (FDA), l'any 2009, (8) i després l'AEMPS, el 2010, com ja he comentat, alertaven d'aquest fàrmac. Segons dades de la FDA, de les 169 morts notificades per la intoxicació amb **colquicina** oral, 117 varen rebre dosis terapèutiques inferiors a 2 mg per dia i el 51 % d'aquestes morts van ser causades per l'ús concomitant amb la claritromicina.

Al nostre país, segons les dades de la AEMPS, fins el juny del 2010 es varen notificar 174 sospites de reaccions adverses a colquicina de les quals el 43 % foren qualificades de greus i el 4,6 % de mortals.

Per tot això, a continuació comentaré les recomanacions de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris per prevenir la sobredosificació:

1. Abans de prescriure colquicina, el metge ha de descartar l'alteració de la funció renal del malalt. Cal un reajustament de la dosi en els casos d'insuficiència renal moderada (Clcr 30-50 ml/min), reduint la dosi a la meitat o bé incrementant l'interval de posologia. En els pacients amb Clcr inferior a 30 ml/min, se n'ha d'evitar la utilització.
2. No se'n podran administrar més de 2 mg en 24 hores i no se n'haurà de superar la dosi total acumulada de 6 mg en 4 dies.
3. Se n'ha d'evitar l'ús concomitant amb fàrmacs o aliments inhibidors del CYP3A4 i glucoproteïna P.
4. S'han d'identificar precoçment els símptomes de la intoxicació.
5. S'ha d'informar clarament al malalt de la pauta posològica per evitar errors de medicació (9).

***Colchicum autumnale* L. (Liliaceae) i colquicina:**

La **colquicina** o colxicina és un alcaloide ($C_{22}H_{25}NO$) que s'obté del *Colchicum autumnale* L, de la família Liliàcies, una espècie botànica coneguda amb el nom de còlxic o còlquic, que s'ha utilitzat històricament per tractar la gota i és un dels fàrmacs antics que segueixen tenint vigència en la terapèutica actual.

Colchicum, del grec Kolkhikón (originari de la Còlquida, antiga regió de la costa oriental del mar Negre tocant al Caucas) i del llatí *autumnale*, de tardor.

El còlxic o còlquic és una planta bulbosa, herbàcia, perenne, dels prats humits d'Europa, de flors solitàries i tubuloses de color porpra pàl·lid, amb sis pètals presents a la tardor; el fruit és una càpsula de color marró, plena de llavors i que arriba a la maduració a l'estiu. Se n'utilitzen les llavors i el bulb (ocasionalment). Les llavors es recol·lecten entre els mesos de juliol i agost a l'hemisferi nord, quan estan madures. Són de consistència dura, aspecte globulós i de color vermellós/marronós, de 3 mm de diàmetre, amb la superfície puntejada i una part lateral anomenada carúncula. El bulb es recol·lecta en començar l'estiu (10).

Aquesta espècie fou descrita per primera vegada a en l'obra de Dioscòrides "*De Materia Medica*".

S'atribueix al metge Alexandre de Tralles (c.525-605 d. C.), qui per primera vegada l'associà al tractament de la malaltia de la gota.

Gràcies a les investigacions de Wedel l'any 1718 i a les d'Anton von Störck el 1763, varen poder-se conèixer les propietats antigotoses del còlquic, per les quals continua utilitzant-se avui.

Al s. XVIII Nicolas de Husson va preparar una solució amb el còlquic, que es va conèixer com "aigua de Husson", amb gran acceptació.

Precisament foren dos farmacèutics francesos, P.S. Pelletier i J.B. Caventou, els qui van aïllar per primera vegada l'any 1820 el principal alcaloide del còlquic, la colquicina en estat amorf. Al final del segle XIX, Houdé va obtenir la colquicina en cristalls i Michael J.S. Dewar l'any 1945 va fer l'estudi de la seva estructura química.

L'any 1963 el genial químic nordamericà Robert Burns Woodward i el seu grup aconseguiren sintetitzar la colquicina.

Actualment, l'espècie *Colchicum autumnale* L. (Liliaceae) està regulada per la ORDEN SCO/190/2004 de 28 de gener publicada al Boletín Oficial del Estado núm. 32 del 6 de febrer del 2004,

p. 5062-5065, que diu literalment “*por la que se establece la lista de plantas cuya venta al público, así como la de sus preparados queda prohibida por razón de su toxicidad y su uso y comercialización se restringe a la elaboración de especialidades farmacéuticas, fórmulas magistrales, preparados oficinales, cepas homeopáticas y a la investigación*”, i s’inclou en el llistat de les 197 plantes que no poden ser objecte de venda al públic per raó de la seva toxicitat (11).

Els alcaloides

Les llavors contenen entre un 0,5 % i un 1 % d’alcaloides aproximadament dels quals se’n coneixen una vintena. El bulb en conté entre un 0,3 % i un 0,6 % d’alcaloides i les flors un 0,8%.

La **colquicina**, l’alcaloide més important i més actiu, constitueix al voltant del 70 % dels alcaloides totals i és una pólvora amorfa de color groguenc, sense olor i amb un gust amarg. És un alcaloide no heterocíclic, amb algunes propietats diferents de les generals dels alcaloides atès que no té caràcter bàsic i és soluble en aigua, alcohol i cloroform. S’extreu preferentment de les llavors, que donen rendiments més elevats que el bulb.

La colquicina també es pot obtenir de les llavors d’una altre espècie botànica anomenada *Gloriosa superba* L., de la família Liliàcies, que en contenen al voltant d’un 0,9%.

Com actua la colquicina?

Se’n coneix l’acció antimitòtica ja que actua mitjançant la unió selectiva a la tubulina cel·lular, i impedeix d’aquesta forma la seva polimerització per poder formar microtúbuls. D’aquesta manera aconsegueix paraitzar la cèl·lula i bloca la mitosi cel·lular a nivell de metafase. Això explica el fet que la colquicina fou en la història un dels primers quimioteràpics assajats, però no es pot utilitzar com a antitumoral perquè és massa tòxica. En canvi és útil per obtenir

plantes poliploides, tractant les llavors amb una solució diluïda de colquicina.

També té una acció antiinflamatòria, específicament eficaç en el cas de l'atac agut de gota, ja que impedeix l'alliberament d'agents proinflamatoris, sobretot perquè produeix una inhibició de la desgranulació dels lisosomes, i impedeix la resposta inflamatòria que produeix la formació del dipòsit dels cristalls d'urat en les articulacions.

El seu mecanisme d'acció es basa en la inhibició de la migració dels leucòcits als dipòsits articulars d'àcid úric i la fagocitosi dels cristalls d'urat, amb la qual cosa es redueix la producció d'àcid làctic; això evita un pH àcid i per tant la precipitació dels cristalls d'urat.

L'atac agut de gota i l'artritis induïda per cristalls:

Al llarg de la història observem que la gota és present ja a les mòmies de 4000 anys d'antiguitat, en forma d'urat en els tofus de les articulacions. En els papirs d'Ebers, al voltant del 1500 a.C. n'apareix la descripció.

Els metges grecs Hipòcrates de Cos i Claudi Galè van descriure la malaltia seguint les seves pròpies teories.

Cal destacar és el gran nombre de personatges històrics que van patir aquesta malaltia, entre els quals podem citar a Carles V, Felip II, Sir Thomas Sydenham que també va contribuir en gran manera al coneixement de la malaltia (1624-1689) i Benjamin Franklin .

L'atac agut de gota es produeix com una resposta inflamatòria als cristalls d'urat monosòdic presents en els teixits d'una articulació. Aquesta resposta consisteix en la infiltració de granulòcits que fagociten els cristalls.

La seqüència dels esdeveniments és la següent: els cristalls d'urat són fagocitats pels sinoviòcits, que després afavoreixen l'alliberació de prostaglandines, enzims lisosòmics e interleucina-1. Els

leucòcits polimorfonuclears aleshores migren a l'espai articular i amplifiquen el procés inflamatori, que en avançar, promou l'aparició d'un gran nombre de fagòcits mononuclears (macròfags) que ingereixen els cristalls d'urat i promouen més substàncies mitjanceres de la inflamació.

Aquest atac agut de gota es presenta habitualment a la nit i el malalt experimenta un dolor molt fort. L'articulació amb més freqüència afectada és la metatarsfalàngica del primer dit del peu, però també es poden veure afectats els turmells, genolls, i altres articulacions. S'ha plantejat que és precisament durant la nit quan l'aigua es reabsorbeix més ràpidament que l'urat des de l'espai articular al plasma, deixa una concentració augmentada d'urat en el líquid sinovial i n'afavoreix la precipitació. A més, la temperatura en les articulacions distals és menor, cosa que afavoreix la formació dels cristalls.

Aquests cristalls en l'articulació desencadenen una seqüència de reaccions enzimàtiques que generen nombroses molècules amb efecte inflamatori, augmenten la permeabilitat vascular, produeix el dolor i el malalt nota un augment del volum i també del color en la zona afectada. El dolor pot ésser molt intens i incapacita a la persona fins al punt de no tolerar ni el pes del llençol sobre el peu. S'acompanya moltes vegades de febre, s'eleva la velocitat de sedimentació i apareix leucocitosi. En moltes ocasions el malalt experimenta un dolor molt fort en posar el peu a terra en llevar-se al matí.

Cal recordar també que l'àcid úric en el plasma a un pH de 7,4 es troba en forma d'urat monosòdic. Al disminuir el pH, es dissocia i es transforma en àcid úric, com succeeix a l'orina. Això explica que els cristalls que es troben en el teixit connectiu siguin d'urat, mentre que els cristalls dels càlculs renals són d'àcid úric, que és menys soluble que l'urat; és per això que s'ha d'indicar als malalts la necessitat d'alcalinitzar l'orina, per poder dissoldre així els càlculs d'àcid úric.

S'ha de dir que amb les modernes tècniques d'anàlisi en mostres de líquid sinovial de malalts amb artritis gotoses, s'ha de-

terminat que moltes d'aquestes artritis gotoses també són causades en realitat per dipòsits de pirofosfat càlcic dihidratat (pseudogota), d'hidroxiapatita càlcica i d'oxalat càlcic, a més a més de l'urat monosòdic. Per això es parla moltes vegades de les "artritis induïdes per cristalls" més que de gota, i l'artritis aguda és una manifestació freqüent de l'artritis induïda per cristalls.

Importància de la farmacocinètica de la colquicina

La **colquicina** s'absorbeix de forma molt ràpida per via oral, amb un pic plasmàtic màxim entre els 30 i 120 minuts, amb una important circulació enterohepàtica. La seva vida mitjana és de 12 a 30 minuts i es pot prolongar fins als 45 minuts; després es metabolitza fonamentalment al fetge per desacetilació via citocrom P 450 mitjançant la seva isoforma CYP3A4 i és també substrat de la glucoproteïna P, fosfoglicoproteïna localitzada a la membrana cel·lular encarregada del transport del fàrmac a l'interior de la cèl·lula. S'han de considerar diferències interindividuais en expressions de CYP3A4 i la Glucoproteïna P que s'accentuen més encara si es produeixen interaccions de la colquicina amb altres fàrmacs metabolitzats per les mateixes vies.

Per això es desaconsella l'ús concomitant de **colquicina** amb antibiòtics macròlids com la claritromicina, telitromicina, eritromicina, josamicina ells ; també amb antifúngics com ketoconazole, itraconazole, fluconazole; amb inhibidors de la proteasa com l'indinavir, ritonavir, saquinavir i nelfinavir; amb els antagonistes dels canals de calci diltiazem i verapamil i també amb la ciclosporina, entre d'altres fàrmacs.

També cal recordar que s'ha d'utilitzar amb molta precaució si s'administra de forma concomitant amb el suc d'aranja, el conegut "pomelo", en castellà.

Així mateix, la **colquicina** i els seus metabòlits són eliminats per via renal i fonamentalment per via biliar. És per aquest motiu

que qualsevol alteració en aquestes vies pot incrementar encara més el risc dels efectes adversos o intoxicació.

Símptomes de sobredosificació i d'intoxicació

Evoluciona en tres fases diferents; la primera va des de l'inici fins a les primeres 24 hores. En les primeres sis hores, inicialment es presenten símptomes gastrointestinals (nàusees, vòmits, diarrea i dolor abdominal) i malestar general. El tub digestiu és el primer afectat atès que la colquicina actua com un antimitòtic i, en tenir el tub digestiu una alta taxa de renovació cel·lular, és un dels punts diana. Es van succeint alteracions hidroelectrolítiques amb hipocalcèmia, hiponatrèmia, hipokalèmia i es produeix una hipovolèmia per pèrdua de líquids i extravasació de líquid a l'espai extracel·lular que comporta hipotensió.

La segona fase es prolonga des del primer fins al setè dia. Des de les primeres 48 hores es van produint alteracions en diversos òrgans.

La tercera fase es desenvolupa des del setè dia en endavant i s'aprecia una alopecía transitòria que desapareix posteriorment al cap d'unes setmanes.

L'alopecía és un dels signes guia d'una intoxicació per colquicina i és una conseqüència del seu efecte antimitòtic sobre els fol·licles pilosos en fase anàgena (fase de creixement) que es produeix per efecte de la colquicina: l'anomenat defluvi anagènic.

No cal dir que el tractament s'ha d'interrompre sempre que es manifesti el primer símptoma de nàusees, vòmits o de dolor abdominal o diarrea.

Nous reptes

Malgrat tot el que he dit fins ara, oients receptius, la **colquicina** obre nous reptes a la terapèutica actual, ja que si habitualment la ingesta de colquicina es produeix en un context terapèutic ja sigui per tractar l'atac agut de gota o en la profilaxi de l'atac agut per inici de tractament amb mobilitzadors de l'àcid úric o per tractar la febre mediterrània familiar, ara se n'ha fet un augment de la prescripció terapèutica més enllà de les indicacions autoritzades (*off-label*) (12), principalment en la malaltia cardiovascular i, en concret, en la prevenció de les recurrències després d'una pericarditis aguda o recurrent i de pericarditis després de cirurgia cardíaca.

El gran problema de la pericarditis recurrent

La pericarditis recurrent és probablement la complicació més problemàtica de la pericarditis aguda que pateixen entre un 10% i un 30% dels malalts després de patir un primer episodi de pericarditis aguda.

La taxa de recurrència augmenta fins al 50% després d'una primera recurrència de pericarditis i s'ha de dir que, en general, els fàrmacs han estat molt poc eficaços en aquest context. Actualment la colquicina sembla ésser el medicament *estrella* en el tractament de la pericarditis recidivant o incessant.

Segons el Reial Decret 1015/2009 l'ús d'un medicament *off-label* requereix la firma del consentiment informat per part del malalt (13) i que el metge responsable del tractament en justifiqui l'ús en la història clínica.

Colquicina i malalties cardiovasculars

Actualment IDes de 'es guies de la Societat Europea de Cardiologia recomanen l'ús de la **colquicina** en el tractament de la Pe-

ricarditis Recurrent (PR) classe I i Pericarditis Aguda (PA) classe IIa (14).

Es coneixen els resultats de diferents estudis que van analitzar l'eficàcia de la **colquicina** en el tractament de la pericarditis. L'estudi CORE va avaluar el seu efecte clínic en la prevenció de la Pericarditis Recurrent (15). Es van incloure 84 malalts amb un primer episodi de PR. Les recurrències als 18 mesos en el grup control van arribar al 50,6%; en canvi els malalts de l'estudi tractats amb colquicina van patir només el 24,0% ($p = 0,02$).

Un segon treball anomenat COPE va donar també resultats molt prometedors pel tractament dels malalts amb la pericarditis aguda (16). En aquest estudi es va analitzar l'impacte de la colquicina en 120 malalts que patien un primer episodi de pericarditis aguda (vírica, idiopàtica, síndrome postpericardiotomia i malaltia del teixit connectiu) i que van ser aleatoritzats en dos grups de tractament: el primer amb la pauta terapèutica convencional basada en AAS i l'altre amb AAS associat a colquicina durant tres mesos.

Durant 18 mesos de seguiment, la taxa de recurrències va ser del 32,3% en front del 10,7% en el grup experimental ($p=0,004$).

Un tercer treball, l'estudi COPPS, va demostrar també que la **colquicina** era eficaç en el tractament i la prevenció de la síndrome postpericardiotomia (17). En aquest estudi es va reduir de manera significativa la seva incidència als 12 mesos, que va resultar ser d'un 8,9 % en front del 21,1 % en el grup control amb placebo ($p = 0.002$).

També en subestudis realitzats del COPPS es va observar que la incidència de fibril·lació auricular postoperatòria (FAPO), complicació més freqüent després de cirurgia cardíaca de qualsevol tipus, es va reduir de manera significativa al cap d'un mes, i va minvar de forma important l'estada hospitalària així com el temps de rehabilitació (18).

S'ha demostrat també que la colquicina és valuosa en la prevenció del vessament pericàrdic postoperatori i també en el vessament pleural postoperatori (19).

Com a conclusió, es pot dir que en l'estudi de colquicina per tractar la pericarditis recurrent, un estudi prospectiu, aleatoritzat, controlat amb placebo, a doble cec i multicèntric a les dosis d'1 a 2 mg el primer dia seguida d'una dosi de manteniment de 0,5 mg a 1 mg/dia durant 6 mesos, en dues ingestes separades de dotze hores, els autors confirmen que la colquicina és segura i efectiva per a la prevenció secundària de la pericarditis recurrent (20-30).

LA FULLA DE LA DIGITAL I ELS SEUS HETERÒSIDS:

NOVES PERSPECTIVES

Un altre repte que es presenta en la terapèutica actual és la utilització de la digital i els seus heteròsids per a noves indicacions alienes a les malalties del cor.

Certament s'ha d'admetre que els digitàlics han estat sense cap dubte inclosos entre els fàrmacs més valuosos de la Farmacopea i la introducció de la fulla de digital fou el punt de referència en la història de la terapèutica de les malalties del cor.

La primera vegada que la digital es cità per a usos mèdics és al *GlosariumAefrici* publicat l'any 1060 i en l'herbari de Bury St. Edmunds, *Herbarium ApuleiusPlatonicus* (c.1120).

La digital apareix també entre les quasi 900 drogues incloses en la *MeddygonMyddvai* una farmacopea publicada l'any 1250; les seves fulles ja van ser utilitzades en el tractament de la malaltia d'Eduard III (1327-1377).

S'ha de dir que és gràcies al metge William Withering que coneixem l'acció de la digital, ja que va fer una interessant recerca de la *Digitalis purpurea*.

L'estudi a fons que Withering dedicà a la digital va donar els seu fruit. Durant 10 anys, de 1775 a 1785, va fer una recerca exhaustiva de les propietats farmacològiques de la digital, en assabentar-se l'any 1775 de la curació d'un dels seus malalts que havia estat guarit

per una anciana de Shropshire coneguda com Mrs. Hutton. Aquesta senyora havia tractat un pacient de Withering després que el metge li hagués donat un diagnòstic infaust. Això va impulsar Withering, persona de gran qualitat humana i científica, a fer un estudi minuciós de la barreja de les més de vint plantes que eren la clau de l'èxit de la curació, i en observar-la meticulosament va descobrir que contenia fragments de fulla de didalera. Aquesta planta només era coneguda a la medicina popular on ara és Irlanda i el Regne Unit. Va tractar els malalts fent-ne un rigorós control de l'evolució per confirmar l'eficàcia o no del tractament. Ràpidament va adonar-se de la potència de la digital i que la seva acció podia variar segons la formulació galènica emprada, la part de la planta escollida i l'època de l'any en què es feia la recol·lecció de les fulles. Va observar que els millors resultats s'obtenien amb les fulles del segon any, recollides en començar la floració; fins i tot, després de treure'n les nervacions i una vegada seques, feia la recomanació de conservar-les en pots tancats i renovar-les cada any. Va descobrir les diferències entre fer una decocció i una infusió de fulla de digital en comprovar que la toxicitat amb el decuit era molt més elevada i per establir una dosi més exacta va assajar una fórmula amb les fulles seques reduïdes a pols. Per tant, podem afirmar que Withering va ésser un pioner en la recerca de la farmacognòsia en optimitzar l'acció farmacològica de la fulla de digital.

A més, per prevenir la intoxicació digitàlica va proposar controlar-ne la dosificació, controlar l'excreció urinària, l'aparició de nàusees i diarrea i, sobretot, l'alentiment del pols, símptoma que ell considerava indicador de toxicitat.

El dia 1 de juliol del 1785, Withering va publicar una monografia definitiva (31) que és un clàssic de la medicina: *“An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy and other diseases”*. Gràcies a aquest informe la digital es va introduir a la farmacopea d'Edimburg i aquests coneixements es van difondre ràpidament per Europa i Amèrica.

Segons Tomás Alday Redonnet, malgrat la publicació de

Withering, la digital era pràcticament desconeguda entre els clínics espanyols i no es devia començar a utilitzar fins avançat el primer quart del segle XIX. Però, tot i així, hi ha constància que la seva popularitat va traspasar fronteres i fins i tot era coneguda a Amèrica (32).

De la popularitat de la digital: música, literatura i pintura

La Dra. María del Carmen Francés Causapé (acadèmica numerària de la Real Academia Nacional de Farmacia) i el Dr. Fernando Rodríguez de la Torre (doctor en Geografia i Història de la Universitat de Barcelona) han constatat que a l'arxiu musical de la catedral de Santa Fe de Bogotà, a Colòmbia, un dels arxius més grans dels vestigis espanyols, apareix la lletra sense partitura d'una cançó en honor a santa Teresa de Jesús, del s. XVIII i d'autor desconegut, en la qual s'analitzen diverses plantes medicinals probablement arribades totes d'Espanya. És una lletra pròpia del gust barroc amb figures retòriques i moltes metàfores, i hi ha citades catorze plantes medicinals que són d'ús comú a Europa. Una d'elles és la fulla de la digital anomenada en la cançó "hierba del dedo" (33).

També la popularitat de la digital en la literatura ha deixat la seva empremta: així, ha estat un punt bàsic en els llibres de misteri en què apareix, com és el cas de l'obra d'Agatha Christie publicada l'any 1938 "*Cita con la muerte*" en la qual el detectiu Hèrcules Poirot coneix molt bé la farmacologia i toxicologia de la digital.

I finalment en referència a l'art de la pintura nombrosos autors discuteixen si la creació pictòrica del cèlebre pintor Vincent Van Gogh és influència del seu tractament amb la digital que li era prescrita pel seu metge, el Dr. Paul Gachet. Així, diversos estudiosos com Paul L. Wolf, professor de patologia clínica de la Universitat de Califòrnia (34) i B. Dietrich, veuen aquesta influència en la pintura realitzada el 1889 a França "*La nit estelada*", recreació del cel de Saint Rémy a la Provença, on els estels i la lluna són envoltats per una nebulosa de color groc.

Van Gogh fou diagnosticat d'epilèpsia amb afectació del lòbul temporal els dos últims anys de la seva vida, i és en aquesta època quan li era prescrita la digital amb finalitat terapèutica (35). De les dues hipòtesis que s'argumenten, aquesta es una primera hipòtesis que es fonamenta en els efectes visuals que produeixen els heteròsids cardiotònics, principis actius de la digital, que poden ocasionar una distorsió en els colors, sobretot provoquen la xantòpsia, una discromatòpsia pel color groc que potser va contribuir als colors grocs tan freqüents en les pintures de l'artista (36, 37, 38). L'altra hipòtesi és que els efectes d'una crisi epilèptica intensifiquessin la seva percepció visual.

Els heteròsids cardiotònics:

S'extreuen de les fulles de diferents espècies de digitals o didaleres, en especial *Digitalis purpurea* i *Digitalis lanata*, de la família escrofulariàcies.

La *Digitalis purpurea* didalera porpra és una planta herbàcia biennal o vivaç, espontània a les muntanyes de l'Europa occidental (Selva Negra, Pirineus, Vosges) i també cultivada a diversos països. Viu als marges de camins i de talussos, en clarianes de boscos humits, de la muntanya mitjana i subalpina del Pirineus Occidentals. A la Vall d'Aran, al Pallars i a la Ribagorça és coneguda com a planta metzinosa.

És important que una vegada recol·lectades les fulles es procedeixi a una dessecació acurada.

La *Digitalis lanata* és una planta vivaç originària de l'Europa central i oriental, amb flors de color blanc-cremós i les seves fulles presenten major riquesa en principis actius i més interès terapèutic que les de l'espècie precedent.

Així, la didalera porpra conté un 0,1-0,4% de principis cardiotònics que són heteròsids esteroïdals del grup dels cardenòlids. A la planta fresca, s'hi troba l'heteròsid primari anomenat purpureaglu-còsid A, però en el procés de dessecació de la droga actua un enzim,

la digipurpidasa, que separa la molécula de β -glucosa terminal i s'origina el corresponent heteròsid secundari anomenat **digitoxòsid** o també **digitoxina** i abans antigament anomenat **digitalina**, usat en terapèutica.

La *Digitalis lanata* conté un 0,5-1% d'heteròsids cardiotònics també esteroïdals del grup dels cardenòlids, però en una quantitat de 3 a 4 vegades més gran que la didalera porpra. El realment interessant en la farmacoterapèutica és que conté els anomenats heteròsids de la sèrie C, que només s'extreuen de la *D. lanata*: l'heteròsid primari és el Lanatòsid C i el secundari l'acetil digoxòsid. Aquest darrer es desacetila per tractament amb una base dèbil i es transforma en **digoxòsid** o **digoxina**, la qual constitueix l'heteròsid digitàlic més emprat en terapèutica, perquè gràcies a la seva estructura química (grup hidroxil a C₁₂), actua més ràpidament que la **digitoxina**, s'elimina més fàcilment i permet efectuar tractaments perllongats sense tants efectes desagradables o perillosos.

DIGOXINA: Indicació terapèutica i factors condicionants de la seva activitat

En l'àmbit de la farmacoteràpia de la insuficiència cardíaca congestiva s'hi troben nombrosos fàrmacs: els inhibidors de l'enzim convertidora d'angiotensina anomenats IECAs; els antagonistes de l'angiotensina II coneguts com ARAII; diurètics, β -blocadors, antagonistes de l'aldosterona, nitrats, digoxina, inodilatadors, o ivabradina.

Els IECAs (captopril, enalapril, lisinopril) són fàrmacs d'elecció i s'utilitzen amb freqüència associats a diurètics en pacients amb retenció de líquids i signes de congestió (edema).

Els β -blocadors (bisoprolol, carvedilol, nebivolol) a llarg termini, associats a IECAs i diurètics, redueixen les hospitalitzacions.

Els antagonistes de l'aldosterona (espironolactona, eplerenona) es poden afegir al tractament estàndard (IECAs, β -blocadors, diurètics) amb la insuficiència cardíaca de la classificació *New York*

Heart Association– NYHA, la NYHA III-IV, però la seva administració està contraindicada amb inhibidors potents del CYP3A4, com ketoconazole, itraconazole, ritonavir, nelfinavir i claritromicina.

La ivabradina està indicada a partir del 2012 per a la insuficiència cardíaca crònica de la classificació de classe NYHA II-IV.

La DIGOXINA és un fàrmac útil, de segona línia en el tractament de la insuficiència cardíaca congestiva i un antiarítmic utilitzat per tractar casos de fibril·lació auricular (39,40).

Els efectes cardíacs s'observen sobre la contractilitat i provoquen una contracció més ràpida, curta i potent, i també es produeixen efectes elèctrics; a dosis terapèutiques es redueix la durada del potencial d'acció amb increment del Ca^{2+} , que afavoreix la sortida de K^+ en cèl·lules ventriculars. La digoxina també incrementa l'activitat central vagal i facilita la transmissió muscarínica al cor, alhora que provoca un efecte cronotròpic negatiu, una reducció en la conducció AV i allarga el període refractari, essent útil per evitar arítmies supraventriculars.

A més, cal observar que es produeix un increment del flux sanguini renal i de la velocitat de filtració glomerular. A nivell del túbul renal disminueix la reabsorció de sodi i aigua i es produeix un efecte natriurètic.

Els seus efectes en d'altres òrgans són: a nivell gastrointestinal (nàusees, vòmits, diarrea), cefalea, confusió, visió borrosa o alteració de la percepció dels colors, o ginecomàstia.

Actualment les seves aplicacions terapèutiques són principalment:

1. Insuficiència cardíaca, que s'afegeix quan els IECAS + diurètics + β -blocadors no redueixen la simptomatologia, però no està indicada si hi ha contractilitat normal o una insuficiència cardíaca diastòlica aïllada.
2. En el tractament de les arítmies supraventriculars (fibril·lació auricular, flutter auricular i taquicàrdia auricular paroxística).

És conegut que atès el seu marge terapèutic tan reduït és aconsellable la monitorització de les concentracions en sang, que hauran de ser entre 0,8 i 2 ng/ml (1-2,5 nmol/l).

En el cas de la insuficiència cardíaca congestiva es recomanen concentracions de digoxina en sang més baixes, entre 0,5 i 1 ng/ml. i cal recordar que la toxicitat es pot presentar quan els nivells plasmàtics sobrepassin els 2 ng/ml o inclús abans, si el malalt presenta una hipopotassèmia.

La concentració sèrica de digoxina pot variar per diferents causes: edat, funció renal, balanç hidroelectrolític, funció tiroïdal i per interaccions amb altres medicaments. Incrementen l'activitat dels heteròsids cardiotònics l'hipotiroïdisme, la hipercalcèmia o la hipopotassèmia.

Així, és causa d'intoxicació una ingesta excessiva de dosis, variacions en l'absorció, elevació de la calcèmia, disminució de la magnesèmia o la disminució de potassi com pot succeir si s'utilitzen diürètics eliminadors de potassi o un tractament simultani de digoxina amb laxants hidroxiantracènics.

També augmenten les concentracions sèriques de digoxina el verapamil, diltiazem, amiodarona, indometacina, quinidina, espiro-nolactona i els antibiòtics claritromicina, eritromicina i tetraciclina, i en canvi, en sentit oposat en disminueix l'absorció si es pren amb antiàcids, metoclopramida, fenitoïna i colestiramina.

Malgrat tenir un marge terapèutic tan reduït, segons un estudi realitzat en el període d'un any a l'Hospital Universitari Ramón y Cajal sobre l'epidemiologia de les intoxicacions per causa de medicaments, el 9,4 % dels casos estudiats eren per causa de **digoxina**, mentre que el primer lloc, el 33,6 % va ser per causa de les benzodiazepines.

Fins i tot la tecnologia farmacèutica pot influir en l'eficàcia de la digoxina: així es coneix el cas dels Laboratoris Glaxo & Smithkline que per motiu d'un canvi en l'excipient dels comprimits va causar una alteració en la seva farmacocinètica.

Aleshores, cal reflexionar:

Ho sabem tot de la digoxina i els heteròsids cardiotònics?

Són fàrmacs encara avui indispensables i segurs?

La seva eficàcia va més enllà de l'activitat terapèutica en els malalts cardíopates?

Per respondre aquestes qüestions, s'abordarà en primer lloc la prevalença de la fibril·lació auricular en la població, la seguretat dels tractaments amb la digoxina i finalment exposaré una reavaluació de la seva eficàcia terapèutica.

Prevalença de la fibril·lació Auricular i el tractament amb digoxina

Segons l'estudi presentat per la Societat Espanyola de Cardiologia (SEC), la fibril·lació auricular és el tipus d'arítmia més freqüent en persones més grans de 40 anys, segons el cens del 2011. La prevalença a Espanya és del 4,4 % sense diferències de sexe, però augmenta progressivament a partir dels 60 anys i en els majors de 80 arriba a ser del 17,7 %. Quan es decideix actuar controlant la freqüència cardíaca s'utilitzen els β -blocadors o també nombrosos malalts segueixen tractaments amb digitàlics i en aquest cas és la digoxina. La **digoxina** és l'únic inotròpic positiu que en un termini llarg de tractament en malalts en ritme sinusal amb insuficiència cardíaca no s'ha associat a un augment de mortalitat, segons l'estudi DIG, i a més perquè el seu efecte cronotròpic negatiu fa que sigui molt utilitzat en el control de la resposta ventricular en malalts amb fibril·lació auricular, sobretot en el context de la insuficiència cardíaca, en el qual altres cronotròpics negatius poden ser mal tolerats o estar directament contraindicats.

Seguretat dels tractaments amb digoxina

Recentment la seguretat de la **digoxina** ha estat qüestionada, tot i haver desenvolupat l'estudi en 4.060 malalts de fibril·lació auricular. L'anàlisi d'aquest estudi AFFIRM (41) objectiva l'augment de la mortalitat en malalts de fibril·lació auricular i tractats amb digoxina. Malgrat el bon disseny d'aquest estudi de 3,5 anys de seguiment, es planteja el dubte de si realment ha estat realitzat correctament. Sembla que la limitació principal és l'absència d'aleatorització en l'assignació de la digoxina, fet que impedeix aclarir si l'augment de la mortalitat observat és per un efecte directe de la digoxina o és causat per cofactors desconeguts o no inclosos. També cal observar que els malalts d'aquest estudi AFFIRM no van ser sotmesos als exhaustius controls de la digoxinèmia de l'estudi DIG, i de fet en aquest estudi DIG els efectes beneficiosos de la digoxina es van observar en els malalts que mantenien la digoxinèmia per sota dels 0,9 ng/ml.

Revaluació de la seva eficàcia

Els principals objectius-diana actuals de l'estudi farmacològic i farmacoterapèutic de la **digoxina** són: les teràpies anticàncer (42, 43, 44).

Estudis recents suggereixen que la **digoxina** pot tenir propietats anticancerígenes i estar implicada en processos de regulació del creixement cel·lular, apoptosi i modulació de la immunitat.

Així, diversos àmbits són punts diana de la **digoxina**. En primer lloc s'ha de fer esment que el Servei d'Oncologia del Memorial Sloan – Kettering Cancer Center de Nova York ha experimentat que el tractament intraarterial de digoxina en estudis experimentals en el retinoblastoma produeix una resposta modesta però eficaç.

L'any 2008, el Departament de Terapèutica Experimental de la Universitat de Texas del MD Anderson Cancer Center a Houston

va proposar els **glucòsids cardíacs** com uns nous agents terapèutics per tractar el càncer (45).

L'any 2009 es publicaren articles científics dels efectes citotòxics dels **heteròsids cardiotònics** en cèl·lules de càncer de colon en tractament únic o combinat amb altres quimioteràpics estàndard (46). Així es tenen resultats de **digitoxina, digoxina, conval·latoxina, oleandrina i proscillaridina A** combinades o no amb quatre fàrmacs citotòxics utilitzats en clínica: 5-fluorouracil, oxaliplatí, cisplatí i irinotecan. S'observa que la combinació de digitoxina i oxaliplatí produeix un sinergisme inclús en línies cel·lulars HT29 altament resistents a altres fàrmacs.

Estudis epidemiològics recents (2012) han revelat els beneficis de la **digoxina** sobre el càncer de pròstata, en malalts de càncer de pròstata tractats per insuficiència cardíaca (47). Aquest mateix any 2012 es publicà un treball de recerca en què es conclouia que l'administració de glucòsids cardiotònics com és el cas de la **digoxina** durant el tractament quimioteràpic té un impacte positiu sobre els malalts de càncer colo rectal, cap, coll i hepatocel·lular, quan es tracten al mateix temps amb altres agents com oxaliplatí i antraciclins (48).

També cal exposar que s'han descobert altres heteròsids cardiotònics amb aquesta activitat antitumoral com la **bufalina** (49, 50), un component del *Chan Su*, utilitzat a la medicina tradicional xinesa i obtingut de la pell i del verí de les glàndules paròtides d'un gripau. Aquest component, a més de diverses activitats biològiques entre les quals destaca l'activitat cardiotònica, anestèsica, estimulante de la respiració i regulador de la pressió arterial, és capaç d'interrompre el cicle cel·lular i promoure l'apoptosi en cèl·lules canceroses (51).

Un altre grup de recerca demostrà que la **bufalina** en nanopartícules inhibeix el creixement de cèl·lules de càncer de colon *in vitro* i *in vivo* a nivell experimental.

També és similar el que succeeix amb l'activitat antitumoral dels extractes i principis actius aïllats de la pell del gripau *Bufo bufo gargarizans* Cantor (52).

Així són diverses les investigacions recents (53,54) que impliquen els **glucòsids cardiotònics** en la regulació de diversos processos cel·lulars i exposen les noves funcions contra el càncer. Cal destacar que aquests glucòsids cardiotònics presenten importants diferències de citotoxicitat entre ells pel que fa a la potència i la selectivitat.

Dels resultats de l'estudi realitzat per Winnicka i col·laboradors, es va poder demostrar que la **digitoxina** i la **digoxina** expressen toxicitat selectiva contra les cèl·lules tumorals (tumors sòlids), al contrari que la proscillaridina, que no va expressar cap toxicitat selectiva en els tumors de cèl·lules sòlides o de cèl·lules tumorals hematològiques (55).

Quina és la evidència que sustenta la hipòtesis que la $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasa}$ pot ésser un objectiu important en la teràpia contra el càncer?

Els estudis publicats els últims anys han suggerit un lloc per la $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasa}$ en el procés de la regulació del creixement cel·lular i expressió dels gens, fets que van molt més lluny del transport de ions a través de la membrana (56,57).

La unió dels glucòsids cardiotònics **oleandrina**, **bufalina** i **digitoxina** per acoblament a la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPasa}$ sembla que posa en acció una complexa seqüència d'esdeveniments i de canvis de senyalització cel·lular que pot ocasionar la mort de cèl·lules tumorals mitjançant l'apoptosi.

Al mateix temps cal fer menció del que succeeix en el cas de l'administració de **digoxina**, en què el seu efecte pot ésser modificat pel polimorfisme en el gen que codifica la glicoproteïna P, transportador de la digoxina en el budell i en els túbuls renals.

Consideracions finals

Vull mencionar que el prestigiós cardiòleg Molt Il·lustre Senyor Dr. Antoni Bayés de Luna, catedràtic de cardiologia de la Facul-

tat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, acadèmic numerari de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i director des de l'any 1998 de l'Institut Català de Ciències Cardiovasculars de l'Hospital de Sant Pau, fou un dels pioners en el món, junt amb el seu equip de col·laboradors, de descriure la utilitat terapèutica de la **colquicina** en les malalties del cor, sobretot en observar l'èxit en el tractament de la pericarditis recurrent (26, 58, 59, 60).

Un dels seus primers treballs publicats referent a la nova aplicació mèdica de la colquicina fou amb un dels seus col·laboradors, el Dr. Josep Guindo Soldevila, qui, en aquesta mateixa sala on ens trobem i en la Sessió organitzada per la Secció 6a d'aquesta Reial Acadèmia el dia 13 de maig del 2013, ens oferí una dissertació molt interessant sobre "*Nous anticoagulants orals: una revolució en el tractament de la malaltia tromboembòlica?*".

Fora del nostre país cal citar altres investigadors: el Dr. Y. Adler (24, 61, 62) o el Dr. M. Imazio (63,64,65) que han contribuït en gran manera a l'estudi de la colquicina per a la prevenció de la pericarditis recurrent i per tractar les recidives, i en els últims temps diversos autors estudien l'efectivitat de la colquicina per evitar l'estenosi per l'stent metàl·lic.

Precisament el professor Dr. Bayés de Luna m'ha manifestat la gran importància que encara avui té per als metges cardíologs no només la **colquicina** (66-71), sinó també la **digoxina**. La seva experiència amb ambdós principis actius és molt àmplia i ha tractat gran nombre de malalts cardíopates. Manifesta que en aquests moments un 10% de la població de més de 75 anys pateix alguna patologia cardiovascular i que són moltíssimes, cada dia, les receptes mèdiques en què es prescriu la digoxina. Tot i que el ventall de fàrmacs per tractar la fibril·lació auricular és ampli, és ben patent l'eficàcia de la digoxina per frenar el cor en fibril·lació auricular en freqüència mitja/alta, i tenint present que gràcies als fàrmacs β -blocadors es pot prescriure menys digoxina, en el cas dels malalts cardíopates i asmàtics, els β -blocadors no es poden administrar i és aleshores quan es prescriu la digoxina.

Tanmateix no voldria acabar sense fer esment dels últims articles de la literatura mèdica publicats el 2013, en els quals se segueix augmentant les aplicacions mèdiques de colquicina, com és el cas de la prevenció de la reestenosi de l'stent convencional (72) i en la prevenció secundària de cardiopatia isquèmica estable, segons resultats de l'estudi clínic *LoDoCo, Low Dose Colchicine* (73). També es considera la importància de la colquicina en un futur com una nova teràpia específica per evitar la ruptura de les plaques vulnerables.

Cloenda

Ara, arribat el moment de donar per finalitzat el meu discurs, els vull expressar a tots vostès el meu reconeixement per l'atenció que m'han dispensat. M'agradaria afegir també que la farmacognòsia, la farmacologia i les altres ciències afins a la medicina i a la farmàcia han aconseguit de ben segur provocar en molts de nosaltres aquí presents, una gran passió per la nostra professió i alhora mantenir, millorar i estimular la col·laboració entre els diversos professionals de les ciències de la salut per contribuir a cuidar i allargar la vida, el bé més preuat que té la humanitat.

Moltes gràcies.

BIBLIOGRAFIA

1. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios Ref 2010/11 de 4 agosto 2010. Ministerio de Sanidad y Política Social.
AEMPS. Colquicina: Casos de sobredosis graves por errores de medicación.
2. Nota informativa Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Direcció General de Recursos Sanitaris, Referència: 2010076. Colquicina: Casos de sobredosis greus per errors de medicació.
3. Izquierdo Pajuelo M. J., Jiménez Delgado J. D, Rangel Mayoral J. F, Liso Rubio F. J. Interacción mortal entre colchicina y claritromicina. *Farm Hosp* 2010.
4. García Martínez, M. A. González de la Rosa, F. J, Bosacoma Ros, N. Intoxicación fulminante por colchicina. *Farm Hosp* 2008; 32(2): 125-7.
5. González Anglada, M..I, Juárez Alonso S, Capilla R, Cobo Mora, J, Torres, E. Envenenamiento con colchicina: una intoxicación grave poco conocida. *Emergencias* 1998; 10 (5): 325-6.
6. Larrubia Marfil Y, Villamañán Bueno, E, Jiménez-Caballero, E, Diazaraque Marín, R, Lucendo Villarín A, Fernández-Capitán C, Arnalich Fernández F. Intento autolítico con colchicina. *Farm Hosp* 2003; 27 (3): 188-90.
7. Cearra J, Cancho G, Castrillo E. Intoxicación por colchicina: revisión a propósito de un caso. *Gac Med Bilbao* 2009; 106: 22-7.

8. Food and Drug Administration. Alert New Safety Information for Colchicine.
9. Cocco G, Chu D, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internist. *Eur. J. Intern Med.* 2010; 21: 503-8.
10. Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales. Ed. Acribia, S.A. 2ª Edición (2001).
11. Orden SCO/190/2004 de 28 de enero por la que se establece la lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad. BOE núm. 32 de 6 de febrero del 2004, p. 5061-5065.
12. García-Sabina, A, Rabuñal Rey, R, Martínez-Pacheco, R. Revisión sobre el uso de medicamentos en condiciones no incluidas en su ficha técnica. *Farm Hosp.* 2011; 35(5): 264-277.
13. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm. 174 de 20/07/2009.
14. Maisch B, Seferovic P. M, Ristic A. D, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, et al. Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary: The Task force on the diagnosis and management of pericardial disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25 (7): 587-610.
15. Imazio M, Bobbio B, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, et al. Colchicine a first-choice therapy for recurrent

pericarditis; results of the CORE (Colchicine for Recurrent pericarditis trial). *Arch Intern Med*, 2005; 165: 1987-91.

16. Imazio M, Bobbio B, Cecchi E, Demaire D, Demichelis B, Pomari F, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of Colchicine for acute Pericarditis (COPE) trial. *Circulation*, 2005; 112: 2012-6.
17. Imazio, M, Trincherò, R, Brucato, A, Rovere, M. E, Gandino, A, Cemín, R, et al. COPPS Investigators, COLchicine for Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2749-54.
18. Imazio, M, Brucato, A, Ferrazzi, P, Rovere, M. E, Gandino, A, Cemin, R, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the colchicine for the prevention of the postpericardiotomy síndrome (COPPS) atrial fibrillation study. *Circulation* 2011; 124: 2290-5.
19. Imazio, M, Brucato, A, Rovere, M. E, Gandino, A, Cemín, R, Ferrua, S, et al. Colchicine prevents early postoperative pericardial and pleural effusions. *Am Heart J*. 2011; 162: 527-32.
20. Villamañán, E, Larrubia, Y, Ruano, M. Colchicine: what's up, doc? *Med Clin (Barc)* 2012 Sep 22; 139 (7): 295-9.
21. Geri, G, Cacoub, P. What's new in recurrent pericarditis in 2011? *Rev. Med Interne* 2011 dec; 32 (12): 736-41.
22. Darioll, V, Carballo, D, Carballo, S. Customized management of pericarditis *Rev. Med Suisse* 2010 Oct 20; 6 (267): 1957-60.

23. Rodriguez de la Serna, A, Guindo, J, Marti, V, Bayés de Luna, A. Colchicine for recurrent pericarditis. *Lancet* 1987; 2: 1517.
24. Markel, G, Imazio, M, Brucato, A, Adler, Y. Colchicine for the prevention of recurrent pericarditis. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan 10 (1): 69-72.
25. Imazio, M, Cecchi, E, Correndo, L, D'Oulx, E. A, Doronzo, B, Trincherò, R. *J Cardiovasc Med* (Hagerstown) 2007 Sep; 8 (9): 748-53.
26. Adler, Y, Finklestein, Y, Guindo, J, Rodriguez de la Serna, A, Shoenfeld Y, Bayes- Genís, A, et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis. A decade of experience. *Circulation*, 1998; 97 (21): 2183-5.
27. Brucato, A, Brambilla, G, Adler, Y, Spodick, DH, Canesi B. Therapy for recurrent Acute pericarditis: a rheumatological solution? *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Jan-Feb; 24 (1): 45-50.
28. Dvorak, Z, Mondriansky, M, Pichard-Garcia, I, Balaguer, P, Vilarem MJ, Ulrichova, J, et al. Colchicine down-regulates cytochrome P450 in human hepatocytes by affecting their glucocorticoid receptor-mediated regulation. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 160-9.
29. Cozza, K. L, Armstrong, S. C, Oesterheld, J. R. Principios de interacción farmacológica para la práctica médica. Barcelona; *Ars Médica*, 2006 p. 83-108.
30. Datino, T. ¿Es útil la colchicina en la prevención de la fibrilación auricular postpericardiotomía? Blog *Cardiología hoy*. Sociedad Española de Cardiología.

31. Whithering, W. *An account of the foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases*. 1 de juliol de 1785.
32. Alday Redonnet, T. Contribución al estudio de la historia de la digital. *Revista Clínica Española*, 1957. Barcelona, 66: 253-258.
33. María del Carmen Francés Causapé, Fernando Rodríguez de la Torre. Un villancico con numerosas plantas medicinales (Santa Fe de Bogotá, Colombia, ca. 1722) *An. R. Acad. Nac. Farm*, 2009, 75 (E): 639-678.
34. Wolf, PL. Creativity and chronic disease Vincent van Gogh (1853-1890) *West J Med* 2001 November, 175 (5): 348.
35. Platas Villa, A, López Meraz, O. F, López Meraz, M.L. Notas sobre epilepsia: historia y arte. *Revista de Divulgación Científica y Tecnológica de la Universidad Veracruzana*, 2011, setiembre/diciembre vol. XXIV n° 3.
36. Wolin, M. J. Digoxin visual toxicity with therapeutic blood levels of digoxin. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 406 – 7.
37. Chuman, M. A, LeSage J. Color vision deficiencies in two cases of digoxin Toxicity. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 682- 5.
38. Butler UP, Odel J. G, Rath E et al. Digitalis-induced visual disturbances with therapeutic serum digitalis concentrations. *Ann Intern Med* 1995; 123: 676-9.
39. Ehle, M. Digoxin: Clinical Highlights: A Review of Digoxin and its use in Contemporary Medicine. *Pathways in Cardiology*. 2011, June, vol. 10, n° 2.

40. Bayés de Luna, Antoni. Estado actual de la fibrilación auricular, una verdadera Epidemia del siglo XXI. Tercera Jornada Argentina Bional de Electrofisiología Cardíaca. “Dr. Mauricio Rosenbaum”. Noviembre 2010. Universidad Católica Argentina.
41. Whitbeck, M. G, Charnigo, R. J, Khairy, P, Ziada, K, Bailey, AL, Zegarra, M. M, Shah J, Morales, G. et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study. , 2012, nov, 27.
42. **Khan** MI, Chesney, J. A, Laber D.A., Miller DM. Digitalis, a targeted therapy for cancer?
Am J Med Sci 2009 May; 337 (5): 355-9.
43. Johansson S, Lindholm P, Gullbo J, Larsson R, Bohlin L, Claeson P. Cytotoxicity of digitoxin and related cardiac glycosides in human tumor cells.
Anticancer Drugs, 2001 Jun; 12 (5): 475-83.
44. Patel M, Paulus YM, Gobin YP, Djaballah H, Marr B, Dunkel IJ, Brodie S, Antezak C, Folberg R, Abramson DH. Intra-arterial and oral digoxin therapy for retinoblastoma. *Ophthalmic Genet*, 2011 Sep; 32(3): 147-150.
45. Newman RA, Yang P, Pawlus AD, Block, K. Cardiac glycosides as novel cancer therapeutic agents. *Mol Interv*, 2008 Feb; 8 (1): 36-49.
46. Felth J, Rickardson L, Rosén J, Wickström M, Fryknäs M, Lindskog M, Bohlin L, Gullbo J. Cytotoxic effects of cardiac glycosides in colon cancer cells, alone and in combination with standard chemotherapeutic drugs. *J Nat Prod*, 2009 Nov; 72 (11): 1969-74.

47. Elizabeth A. Platz, Srinivasan Yegnasubramanian, Jun O. Liu, Curtis R. Chong, Joong Sup Shim, Stacey A. Kenfield, Meir J. Stampfer, Walter C. Willett, Edward Giovannucci and William G. Nelson . A Novel Two-Stage, Transdisciplinary Study Identifies Digoxin as a Possible Drug for Prostate Cancer Treatment. *Cancer Discovery* 2011; 1 (1).
48. Menger L, Vacchelli E, Adjemian S, Martins I, Ma Y, Shen S, Yamazaki T, Sukkurwala AQ, Michaud M, Mignot G, Schlemmer F, Sulpice E, Locher C, Gidrol X, Ghiringhelli F, Modjtahedi N, Galluzi L, André F, Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Cardiac glycosides exert anticancer effects by inducing Immunogenic cell death. *Sci Transl Med*, 2012 Jul 18; 4 (143).
49. Takai N, Kira N, Ishii T, Yoshida T, Nishida M, Nishida Y, Nasu K, Narahara H. Bufalin, a traditional oriental medicine, induces apoptosis in Human cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012; 13 (1): 399-402.
50. Qi F, Inagaki Y, Gao B, Cui X, Xu H, Kokudo N, Li A, Tang W. Bufalin and cinobufagin induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells via Fas- and mitochondria-mediated pathways. *Cancer Sci*. 2011 May; 102 (5): 951-8.
51. Yin P, Wang Y, Qiu Y, Hou L, Liu X, Qin J, Duan Y, Liu P, Qiu M, Li Q. Bufalin-loaded mPEG-PLGA-PLL-cRGD nanoparticles: preparation, cellular uptake, tissue distribution, and anticancer activity. *Int J Nanomedicine* 2012; 7:3961-9
52. Qi F, Li A, Inagaki Y, Kokudo N, Tamura S, Nakata M, Tang W. Antitumor activity of extracts and compounds from the skin of the toad *Bufo bufo gargarizans* Cantor.

Int Immunopharmacol 2011 Mar; 11 (3): 342-9.

53. Hong SH, Choi YH. Bufalin induces apoptosis through activation of both the Intrinsic and extrinsic pathways in human bladder cancer cells. *Oncol Rep* 2012 Jan; 27 (1): 114-20.
54. Prassas I, Diamandis EP. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, nov 7 (11): 926-35.
55. Winnicka K, Bielawski K, Bielawska A. Cardiac glycosides in cancer research and cancer therapy. *Acta Pol Pharm* 2006, Mar-Apr: 63 (2): 109-15.
56. López-Lázaro M. Digitoxin as an anticancer agent with selectivity for cancer Cells: possible mechanisms involved. *Expert Opin Ther Targets*, 2007 Aug; 11 (8): 1043-53.
57. Fridman E, Lichtstein D, Rosen H. Formation of new high density glycogen-Microtubule structures is induced by cardiac steroids. *J.Biol Chem*, 2012 Feb 24; 287 (9): 6518-29.
58. Guindo J, Rodriguez de la Serna A, Ramió J, de Miguel Diaz MA, Subirana MT, Perez Ayuso MJ, Cosín J, Bayés de Luna A. Recurrent pericarditis. Relief with colchicine. *Circulation*, 1990 Oct; 82 (4): 1117-20.
59. Adler Y, Guindo J, Finkelstein Y, Khouri A, Assali A, Bayés-Genís A, Bayés de Luna A. Colchicine for large pericardial effusion. *Clin Cardiol*.1998 Feb; 21 (2): 143-4.

60. Artom G, Koren-Morag N, Spodick DH, Brucato A, Guindo J, Bayés de Luna A, Brambilla G, Finkelstein Y, Granel B, Bayés-Genís A, Schwammenthal E, Adler Y. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *Eur Heart J*. 2005 Apr; 26 (7): 723-7.
61. Finkelstein Y, Shemesh J, Mahlab K, Abramov D, Bar-El Y, Sagie A, Sharoni E, Sahar G, Smolinsky AK, Schechter T, Vidne BA, Adler Y. Colchicine for the prevention of postpericardiotomy syndrome. *Herz*. 2002 Dec; 27(8):791-4
62. Markel G, Imazio M, Brucato A, Adler Y. Colchicine for the prevention of recurrent pericarditis. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jan; 10 (1): 69-72 Review.
63. Imazio M, Cecchi E, Ierna S, Trincherò R; ICAP Investigators. Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis: a multicenter randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of colchicine as adjunct to conventional therapy in the treatment and prevention of pericarditis: study design and rationale. *J Cardiovasc Med* 2007 Aug; 8 (8): 613-7.
64. Imazio M, Cecchi E, Ierna S, Trincherò R; CORP Investigators. CORP (Colchicine for Recurrent Pericarditis) and CORP-2 trials—two randomized placebo-controlled trials evaluating the clinical benefits of colchicine as adjunct to conventional therapy in the treatment and prevention of recurrent pericarditis: study design and rationale. *J Cardiovasc Med* 2007 Oct; 8 (10): 830-4.

65. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, Trincherò R, Spodick DH, Adler Y; CORP (Colchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial.
Ann Intern Med. 2011 Oct 4; 155 (7): 409-14.
66. Meurin P, Tabet JY. Colchicine in acute pericarditis: a new standard?
Arch Cardiovasc Dis. 2011 Aug; 104 (8-9): 425-7.
67. Gianni F, Solbiati M; Gruppo di Autoformazione Metodologica (GrAM) Colchicine is safe and effective for secondary prevention of recurrent pericarditis.
Intern Emerg Med. 2012 Apr; 7 (2): 181-2.
68. Spodick DH.
Colchicine effectively and safely treats acute pericarditis and prevents and treats recurrent pericarditides.
Heart 2012 Jul; 98 (14): 1035-6.
69. Markel G, Imazio M, Brucato A, Adler Y. Prevention of recurrent pericarditis with colchicine in 2012.
Clin Cardiol. 2013 Mar; 36 (3): 125-8.
70. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, Trincherò R, Spodick DH, Adler Y; CORP (Colchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators
Ann Intern Med. 2011 Oct 4; 155 (7): 409-14.
71. Imazio M, Trincherò R, Adler Y. Colchicine for the treatment of pericarditis.
Future Cardiol. 2008 Nov; 4 (6): 599-607.

72. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis Ch, Kaoukis A, Panagopoulou V, Driva M, Hahalis G, Pyrgakis V, Alexopoulos D, Manolis A.S, Stefanadis CH, Cleman MW.
Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients .
J. Am. Coll Cardiol. 2013. Apr 23; 61 (16): 1679-85.
73. Nidorf S M, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL.
Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease.
J. Am. Coll Cardiol. 2013 Jan 29; 61(4): 404-10.

