

GLUCOSIDOS CARDIACOS

ESTUDIO QUIMICO

POR EL

Dr. José Carlomagno

Profesor de Farmacognosia

Las investigaciones químicas realizadas por *Stoll* y sus colaboradores sobre la *escila*, la *digital* y el *estrofanto*, que han dado por resultado la obtención de los complejos glucosídicos correspondientes, representan una de las importantes conquistas científicas de estos últimos años y tienen, bajo el punto de vista terapéutico, también un valor indiscutible pues permiten el uso del principio íntegro y aseguran la máxima actividad.

Los gráficos que se acompañan, confeccionados por el colega Dr. *Federico Padula*, sobre otros esquemas que *Stoll* señala en sus publicaciones, simplifican la comprensión de la estructura química de tales complejos glucosídicos y de sus productos de degradación que, según los casos, tienen origen por hidrólisis ácida, alcalina o enzimática.

Para los glucosidos cardíacos digitálicos y estrofánticos se hará también alguna mención de las investigaciones de otros autores para relacionarlas con los resultados obtenidos por *Stoll* y sus colaboradores.

La *Escila* representa el punto de partida de los trabajos de *Stoll* y, por tal razón, es la primera parte de esta publicación.

GLUCOSIDOS DE LA ESCILA (*Urginea maritima* (L.) Baeker-Liliáceas).

Sobre la composición química del bulbo de *Escila* se ha tenido bastante confusión hasta conocerse las investigaciones de *Stoll* y sus colaboradores (1921), que señalan el mayor adelanto para el estudio químico de esta droga de indiscutible valor terapéutico, pero algo descuidada por sus preparaciones galénicas, frecuentemente de dudosa actividad.

Para llegar a la obtención de los llamados *glucósidos iniciales*, es decir íntegros, como se encuentran en la planta y en la droga fresca, era necesario evitar la acción enzimática intrínseca y otros factores extrínsecos que influyen en la degradación, especialmente la temperatura.

El fundamento del método empleado por *Stoll* y sus colaboradores para el bulbo de escila, y posteriormente aplicado con éxito para la hoja de digital y semilla de estrofanfo, consiste en la precipitación simultánea de glucósidos y fermentos.

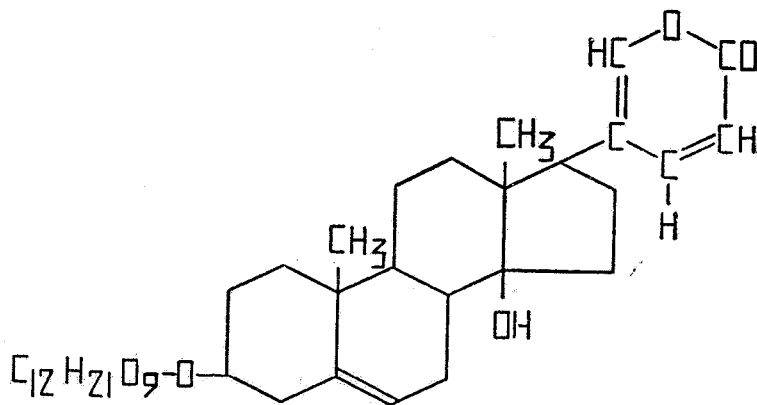
Este nuevo procedimiento permitió obtener de la escila un complejo glucosídico que fué denominado *Escilarina* (Escilarósido o Escilareno). De este complejo, al que se suele dar también el nombre de *Escilarina C*, se han separado dos glucósidos:

- 1°) — La *Escilarina A* (Escilarósido A o Escilareno A), producto bien definido; cristalizado, difícilmente soluble en agua, en éter, en cloroformo; soluble en 80 partes de alcohol metílico y menos en alcohol etílico; levógiro, con punto de fusión comprendido entre 230° y 240° C. Constituye casi 2/3 partes del total del complejo glucosídico.
- 2°) — La *Escilarina B* (Escilarósido B o Escilareno B), producto amorfo, dextrógiro, soluble en agua y más difícilmente hidrolizable. Parece estar constituido por dos glucósidos isómeros. Su toxicidad es superior a la de la *Escilarina A*, como se ha comprobado con el control biológico.

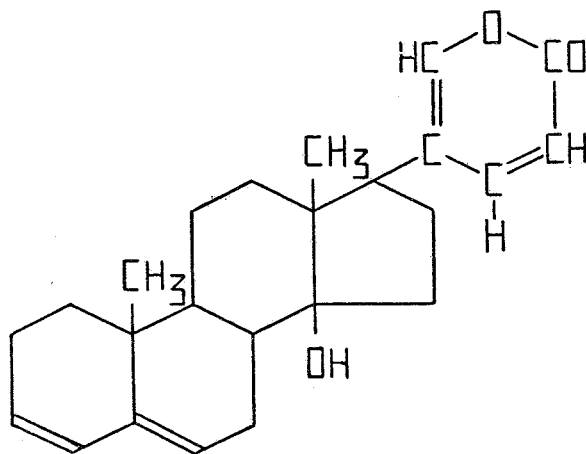
El gráfico que se acompaña corresponde a la *Escilarina A*, cu-

yo estudio químico se ha podido realizar sin las dificultades que ha presentado la *Escilarina B* en la investigación química.

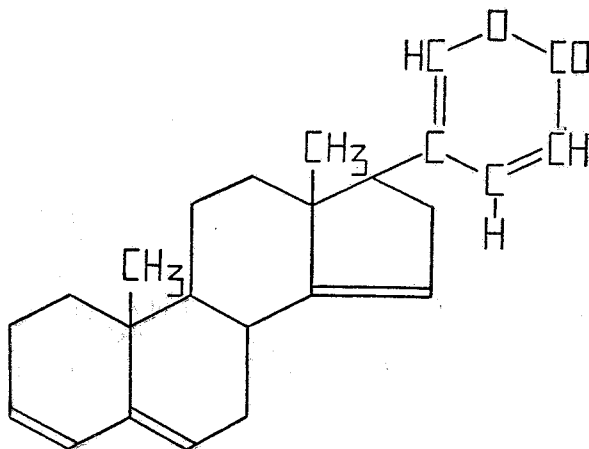
A continuación se indican las fórmulas de estructura de la *Escilarina A*, de la *Escilaridina A* y de la *Anhidroescilaridina A*:



Escilarina A (Escilarósido A)



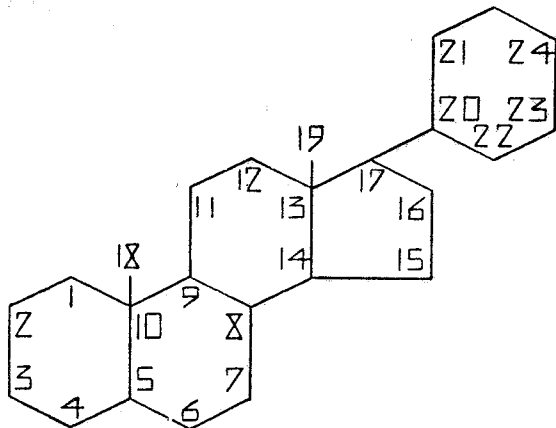
Escilaridina A



Anhidroescalaridina A

Como puede observarse, las fórmulas presentan el núcleo tetracíclico de los esteroides (Ciclopentenofenantreno), de donde el parentesco de los aglucones de los glucósidos cardíacos con los ácidos biliares, vitamina D, hormonas sexuales, etc. A este núcleo está ligado el anillo con *función lactona*, a la que se debe la *acción cardiotónica*.

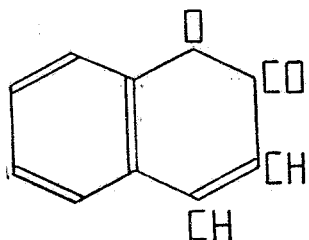
La numeración para fijar la posición de los grupos funcionales de este y otros glucósidos cardíacos, se acostumbra hacer de la forma siguiente:



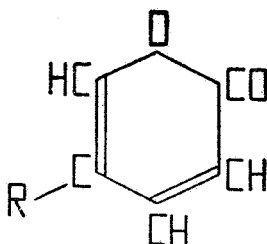
Sólo la *Escilaridina A* tiene 24 átomos de carbono pues aglucones de otros glucósidos cardíacos tienen 23.

En las fórmulas de estructura, anteriormente indicadas, observamos:

1º) — Un *anillo lactónico* hexagonal, de 5 átomos de carbono, con dos funciones eténicas y cierta relación con las *cumarinas*:



Cumarina



Grupo lactónico de la Escilarina A

Mientras en las *cumarinas* hay condensación entre el anillo lactónico y el benceno, en la *Escilarina A*, como en su aglucon, el referido anillo está ligado al núcleo tetracíclico (ciclopentenofenantreno).

El *anillo lactónico* característico de los aglucones digitálicos y estrofánticos (ver gráficos correspondientes) es pentagonal pues tiene 4 átomos de carbono y una sola función eténica entre los C_{20} y C_{21} .

Las funciones eténicas del anillo lactónico refuerzan la acción cardiotónica.

2º) — La *unión osídica* (o glucídica) de la *Escilarina A* estaría en la función alcohólica del C_3 . Al efectuar la hidrólisis ácida, se separa la *Escilobiosa*, pero se pierde también una molécula de agua, de manera que aparece una nueva función eténica entre los C_3 y C_4 que, juntamente con la existente entre los C_5 y C_6 , constituyen las 4 funciones eténicas del aglucon (*Escilaridina A*). La fórmula de estructura señalada en el gráfico corresponde a la que se indicaba en la literatura

- anterior. Por tal razón aparece todavía la función eténica de los C_7 y C_8 , que ha sido sustituida por la de los C_3 y C_4 .
- 3°) — La función de alcohol terciario, que queda en el aglucón en C_{14} viene comprobada por la doble ligadura que se forma en la *Anhidroescilaridina A*, por pérdida de una molécula de agua, de la *Escilaridina A*.
- 4°) — Cuando la hidrólisis de la *Escilarina A* (*Escilarósido A*) se inicia con el fermento (*Escilarenasa*), se libera una molécula de betaglucosa y queda todavía un glucósido (o monósido): la *Proescilaridina A* o *Escilomonósido*. Este, por sucesiva hidrólisis ácida, da una monosa (*Ramnosa*) y el aglucón (*Escilaridina A*).

La *Escilarenasa* se debe considerar un fermento específico de la *Escilarina A* (*Escilarósido A*), por cuanto no ataca a la biosa libre (*Ramnosa - Betaglucosa*). De modo que, si la hidrólisis inicial es ácida, se separa el aglucón y la referida biosa, que sólo se desdobra en sus monosas, por una segunda hidrólisis ácida.

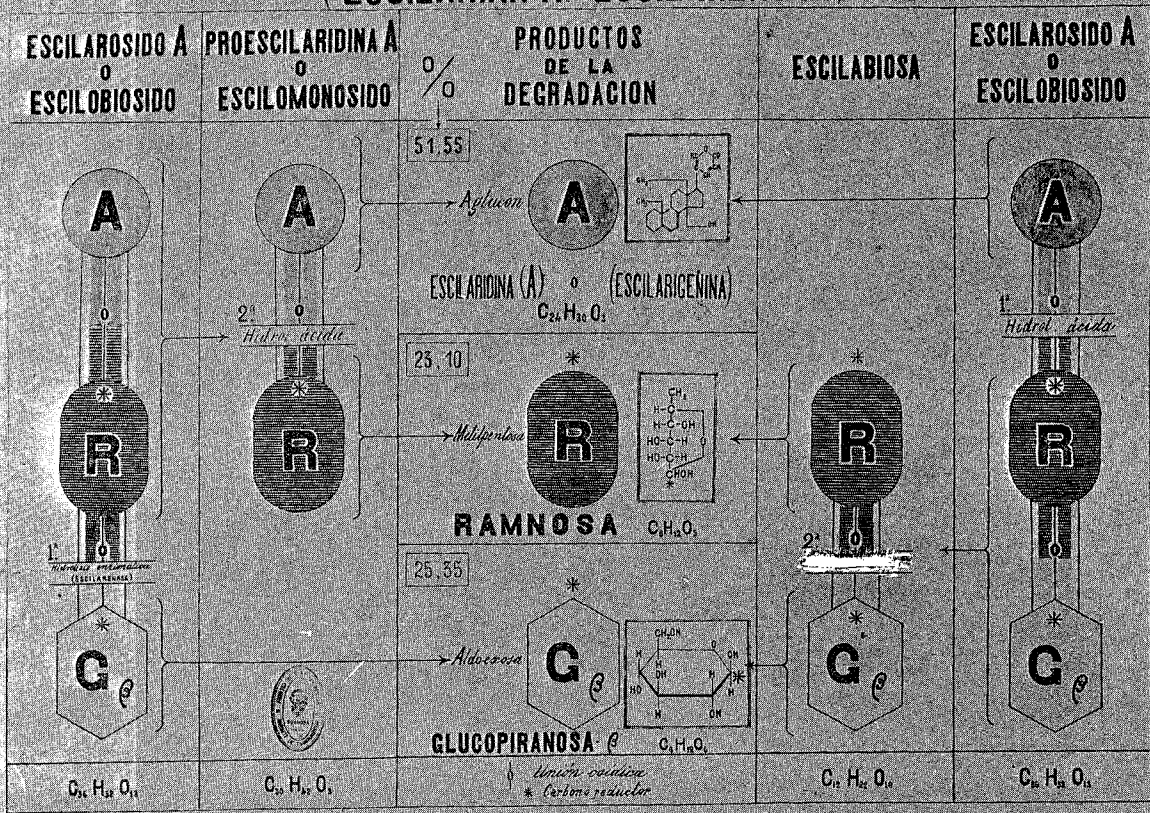
El preparado usado en medicina corresponde a la *Escilarina C*, o sea al complejo glucosídico que es la mezcla de las *Escilarinas A* y *B*.

GLUCOSIDOS DIGITALICOS

Desde hace más de un siglo, un selecto número de investigadores se ha dedicado al estudio químico de la digital (*Digitalis purpurea* L.) por el interés que siempre ha despertado esta droga, como ninguna otra.

Los diferentes nombres dados a un mismo principio por distintos autores, como también la variabilidad de los productos que se originan durante la extracción por diferentes métodos, han motivado las inevitables discusiones y una continuada confusión sobre los glucosidos digitalicos con acción cardíaca. También el hecho de no hacer, durante algún tiempo, una separación entre la composición

HIDROLISIS DEL ESCILAROSIDO A. (ESCILARINA A - ESCILARENO A.)



NOTA: En el espacio en blanco de la columna ESCILABIOSA, entre R y Gbeta, debe escribirse: "Hidrólisis ácida"

química de las hojas y de las semillas fué motivo de otra confusión.

Con anterioridad a los trabajos de *Stoll* y sus colaboradores, y según el punto de vista de *Windaus*, se sabía que pueden considerarse en número de tres los glucósidos definidos y con acción cardíaca que pueden extraerse de las hojas, a saber:

- 1°) — La *Digitoxina* (o Dítitoxósido, Digitalina cristalizada francesa, Digitalina de Nativelle, etc.).
- 2°) — La *Gitoxina* (o Gitoxósido, Bigitalósido, etc.).
- 3°) — La *Gitalina* (o Gitalósido, Pseudodigitoxina, etc.).

El primero existe principalmente en las hojas y su contenido no debe ser inferior a gr. 0.30 %. Parece no ser exclusivo de las hojas pues existe también en las semillas, según algunos autores.

Los otros dos glucósidos son exclusivos de las hojas, correspondiendo la mayor proporción a la *gitalina* (0.70 %).

El *Digitalinum verum*, que es también un glucósido cardíaco, es *exclusivo de las semillas*.

Este concepto se ha aceptado durante mucho tiempo, hasta conocerse las investigaciones de *Stoll* y sus colaboradores, relacionadas con las hojas de *Digitalis purpurea* L. y de otra nueva especie: la *Digitalis lanata* Ehrh. que, en estos últimos años, se ha impuesto al interés de químicos y farmacólogos.

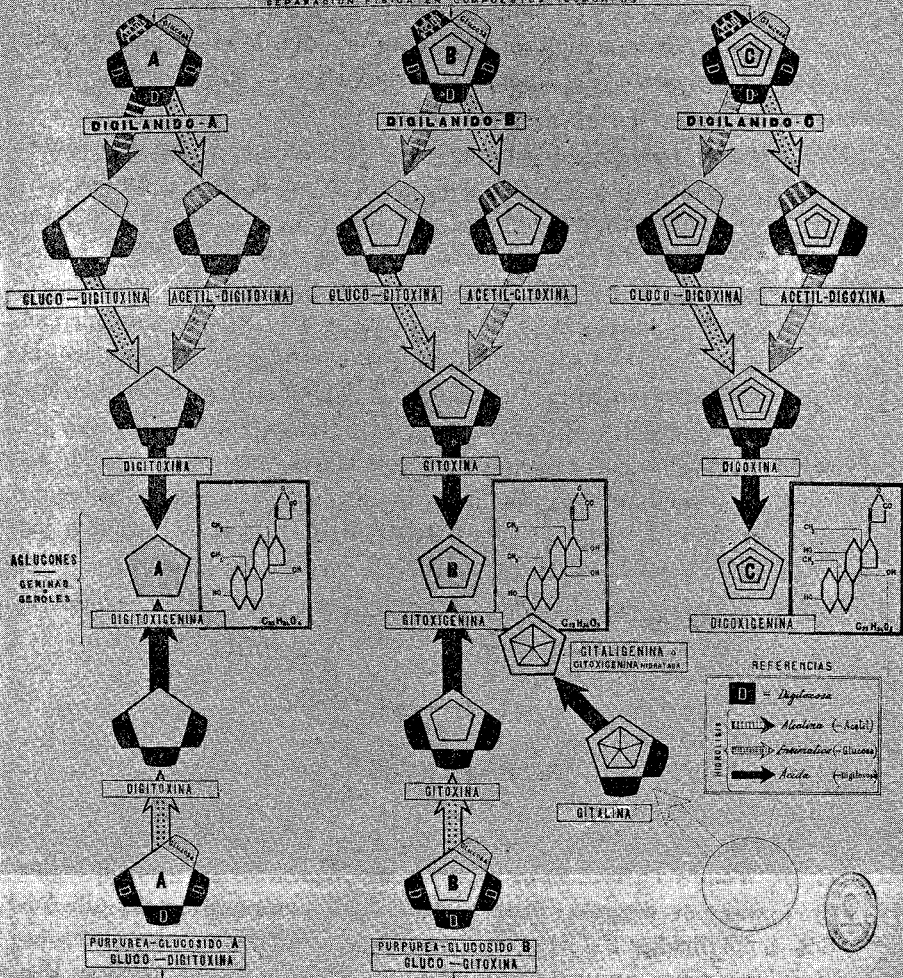
La inactividad de los fermentos mediante su precipitación simultánea con los glucósidos (método ya indicado para la Escila) ha permitido la obtención de 3 complejos glucosídicos, o sea los glucósidos iniciales de ambas especies (*Digitalis purpurea* y *Digitalis lanata*), llamándolos *Púrpura-glucósidos A, B, y C* y *Digilanidos A, B y C*, respectivamente. De un estudio comparativo de los mismos (ver gráfico), se deduce:

- 1°) — Los *Púrpura-glucósidos A, B, y C* son amorfos, mientras los *Digilanidos A, B y C* (o *Lanata-glucósidos A, B, y C*) son cristalizados isomorfos y, a su vez, los tres juntos forman un compuesto cristalizado que es, sin la menor duda, de una gran ventaja para administrar en forma íntegra y con constante precisión los tres digilanidos.

RELACIONES ENTRE LOS GLUCOSIDOS DE LA DIG. LANATA Y LA DIG. PURPUREA

DIGILANIDO

SEPARACION FISICA EN COMPUESTOS ISOMEROS



- 2°) — La diferencia entre un *Digilanido* y un *Purpúrea-glucósido* se debe a la presencia, en el primero, de un *Acetilo* en su molécula, de manera que en los *Digilanidos* se puede efectuar también la hidrólisis alcalina, mientras en los *Purpúrea-glucósidos* es sólo posible la hidrólisis enzimática y la hidrólisis ácida. Si tomamos en consideración uno de ellos, por ejemplo el *Purpúrea-glucósido A* se observa que es idéntico a la *Gluco-digitoxina* (o *Desacetildigilanido A*).
- 3°) — Los *aglucones* (o *geninas*) que se originan de los *Purpúrea-glucósidos* por hidrólisis enzimática y ácida y los que se originan de los *Digilanidos* por hidrólisis alcalina, enzimática y ácida son exactamente iguales. Para cada aglucon se acompaña la fórmula de estructura correspondiente (ver gráfico).
En los tres aglucones se observa la función de alcohol secundario en C_3 y la de alcohol terciario en C_{14} , pero la *Gitoxigenina* y la *Digoxigenina* tienen otra función de alcohol secundario en C_{16} y en C_{11} , respectivamente. •
- 4°) — Los aglucones conservan su toxicidad, pero no la acción típica sobre el corazón, pues son los azúcares que, a pesar de carecer de actividad cardíaca, aseguran, por su unión a los aglucones, la absoluta actividad farmacodinámica.
- 5°) — El *Purpúrea-glucósido C* no ha sido obtenido al estado de pureza y, por su aglucon, se acerca a la *Gitoxigenina*.

GLUCOSIDOS DEL ESTROFANTO

De las tres especies del género *Strophanthus* (*S. hispidus* D. C., *S. Kombé* Oliver, *S. gratus* Franch. Apocináceas), consideradas oficiales por algunas farmacopeas, se han separado tres glucósidos denominados *Estrofantinas* (o *Estrofantósidos*) que se caracterizan por tener un mismo aglucon: la *Estrofantidina*, pero se distinguen por la cadena glucídica.

La cantidad de *Estrofantina* (o *Estrofantósido*) puede llegar en algunas especies (*Strophanthus gratus*) hasta gr. 3.50 %.

Nuestra Farmacopea (2a. Edición oficial) sólo menciona la semilla madura de *Strophanthus hispidus* para preparados oficinales y da un contenido en estrofantina de gr. 0.50 a 0.90 %.

La estrofantina que se ha impuesto en la práctica médica, por su acción constante y por ser un producto siempre cristalizado, es la *Ouabaina*. Este glucósido fué extraído por *Arnaud* (1888) de la corteza y raíz del Ouabaio, una especie del género *Acocanthera*, de donde su nombre. Posteriormente este mismo autor comprobó que la *Ouabaina* era idéntica al glucósido separado del *Strophanthus gratus*, hecho que fué confirmado en 1904 por *Thoms*.

Las estrofantinas separadas del *Strophanthus Kombé* y *S. hispidus* no siempre eran idénticas en sus constantes físicas, presentándose a veces amorfas, otras veces cristalizadas, lo que originó las consiguientes divergencias entre autores por la variabilidad de los productos obtenidos. *Thoms*, en 1904, para evitar confusiones, propuso llamar *K-Estrofantina*, *H-Estrofantina* y *G-Estrofantina* a los glucósidos procedentes del *Strophanthus Kombé*, *S. hispidus* y *S. gratus*, respectivamente.

Recientes e interesantes investigaciones realizadas por *Stoll* sobre las semillas de *Strophanthus Kombé* Oliver, han permitido obtener un producto bien definido y cristalizado: el *K-Estrofantósido*, al que corresponde más de 3/4 de la actividad total de la semilla.

Con anterioridad, los farmacólogos *Jacobs* y *Hoffmann* habían demostrado que la *K-Estrofantina* cristalizada, obtenida por un procedimiento análogo al de *Arnaud*, no era un producto homogéneo pues, mediante una mezcla de agua y cloroformo, habían podido separar dos glucósidos cristalizados: la *Cimarina* de *Windaus*, soluble en cloroformo y otro soluble en agua: la *K-Estrofantina beta* que, por sucesiva hidrólisis enzimática, da cimarina y glucosa, de donde también su nombre de gluco-cimarina.

Jacobs, por otra parte, había podido demostrar también la presencia de un fermento: la *Estrofantobiasa*, en las semillas de *Strophanthus Kombé*.

El mérito de *Stoll* consiste en haber aplicado también a las semillas de *Strophanthus Kombé* su procedimiento especial emplea-

do con éxito en la escila y digital. En tal forma ha podido separar su *K-Estrofantósido*, o sea un complejo glucosídico que representa la sustancia madre íntegra, pura, con su máxima actividad farmacodinámica y controlable con métodos exactos.

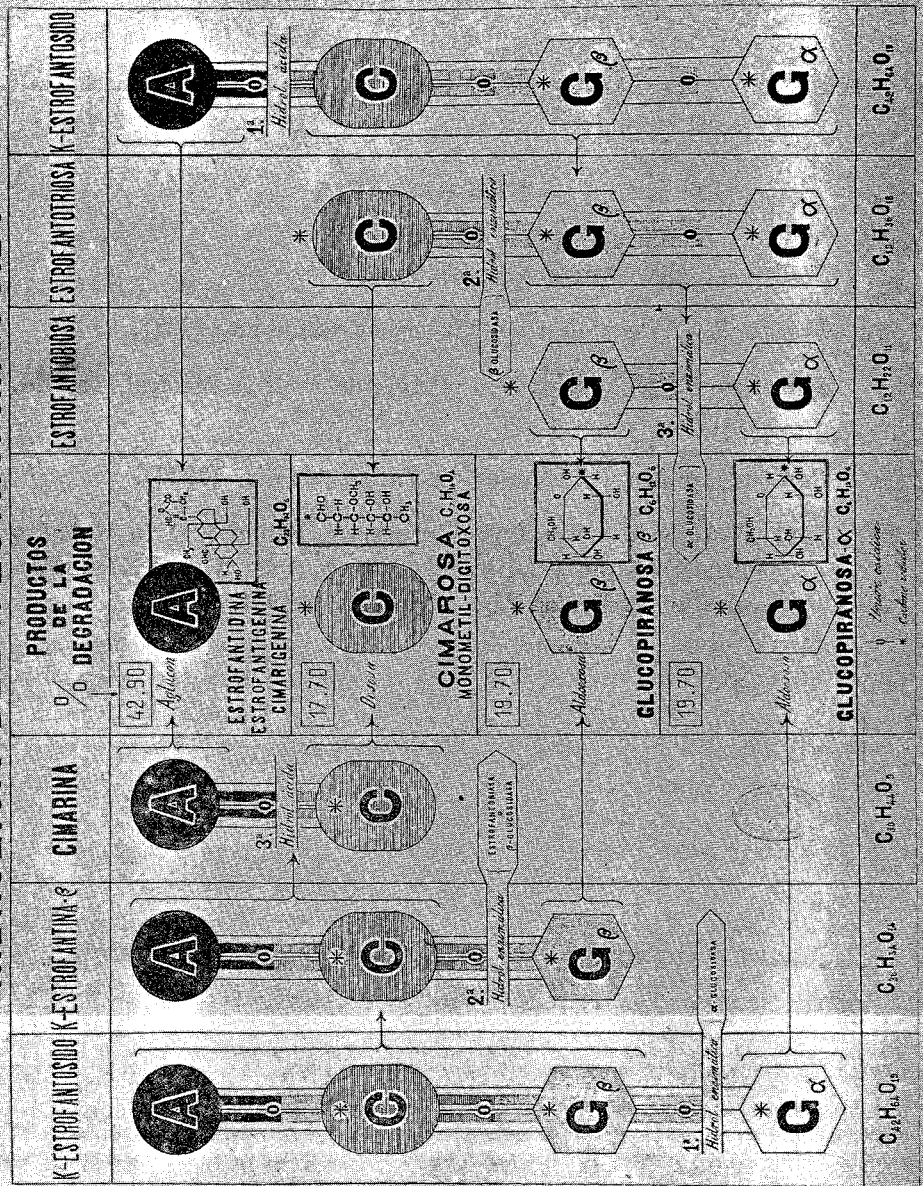
El gráfico da a entender mejor la naturaleza química de los productos de degradación que se originan del *K-Estrofantósido*, empezando por gradual hidrólisis enzimática y terminando con la hidrólisis ácida: la *alfa-glucosidasa* permite separar alfa-glucosa y obtener el glucósido *K-Estrofantina beta* (o *K-Estrofantósido beta*). Con una segunda hidrólisis enzimática se separa beta-glucosa y otro glucósido, la *Cimarina* (o Cimarósido). La última hidrólisis, o sea la ácida, da el aglucón (*Estrofantidina*) y cimarosa.

En resumen, en este complejo glucosídico estrofantico tenemos tres glucósidos que se diferencian por su contenido glucídico, pero con un mismo aglucón: la *Estrofantidina*. De donde resulta que el *K-Estrofantósido*, por su más alto contenido en glucosa, asegura una mayor actividad, como indican las pruebas biológicas.

Si se realiza desde un principio la hidrólisis más profunda, o sea la ácida, se tiene directamente el aglucón (*Estrofantidina*) y una *triosa* que, en una primera hidrólisis enzimática separa *cimarroña* y una *biosa*, la que se desdobla en *beta-glucosa* y *alfa-glucosa* por sucesiva hidrólisis enzimática. De manera que sólo la hidrólisis gradual enzimática inicial permite observar el origen, de los glucósidos intermedios: *K-Estrofantina beta* (o *K-Estrofantósido beta*) y la *Cimarina* (o Cimarósido).

La fórmula de constitución del aglucón que se indica en el gráfico es la aceptada. Como puede observarse, el *anillo lactónico* característico es idéntico al de los aglucones digitálicos, pero el núcleo tetraacélico (ciclopentenofenantreno) lleva en C₁₀ una función aldehído en lugar de un CH₃, y distinta es también la posición de una de sus funciones de alcohol terciario.

HIDROLISIS DEL K-ESTROFANTOSIDO



BIBLIOGRAFIA

Stoll A. — The Cardiac Glycosides, (1937).

Lebeau P. et Courtois G. — Pharmacie Chimique, 1938).

Planchon - Bretin - Manceau. — Précis de Matière Médical, 4a. Ed. (1936).

Carlomagno José. — Apuntes de Farmacognosia. (1935).

Stoll A. - Renz J. — Die Überführung von Scillaren A in Epi-allylthocholsäure. (Helvetica Chimica Acta. Vol. XXIV. Fasciculus Septimus. Pág. 1380 - 1388). 1941.