

## HALLAZGOS RECIENTES EN EL ESTUDIO DE GLUCOSIDOS DIGITALICOS

Por el Dr. G. MONTES D.

El Departamento de Farmacología de la Escuela Médica de Harvard, del cual hice parte en los años de 1941 y 1942, emprendió entonces, una serie de estudios encaminados a investigar la relación que hubiera entre la estructura química y la actividad farmacológica de los compuestos de acción cardíaca del tipo digitálico.

En el Departamento de química de la mencionada Escuela Mé-

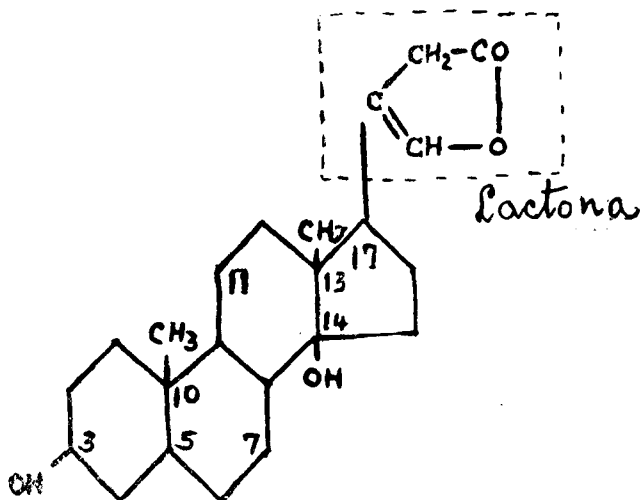


Fig. 1- Digitoxigenina

dica bajo la dirección del doctor R. P. Linstead se adelantaron las investigaciones químicas necesarias y en el de Farmacología, bajo la dirección del doctor Kraye y con la colaboración de los doctores Méndez y Moisset de Espanés, se adelantaron las investigaciones farmacológicas, en las cuales me cupo alguna parte. (Véase Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics vol. 74 N° 4. pág. 377. Abril de 1942).

El grupo más importante y más numeroso de estas substan-

cias, es el de los glucósidos digitálicos, cuya estructura química tiene gran semejanza con los esteroides; —comprende este grupo los principios activos de la digital, el estrofantó y la escila—. Por hidrólisis producida por los ácidos o por enzimas especiales se descomponen en una aglicona (genina) y un azúcar.

La estructura química básica de las agliconas es, como la de los esteroides, un núcleo ciclopenteno-fenantreno, al cual está unido un anillo lactónico.

El anillo lactónico no saturado es absolutamente esencial para los efectos miocárdicos de las agliconas puesto que la saturación de este anillo destruye su potencia y toxicidad; si se abre el men-

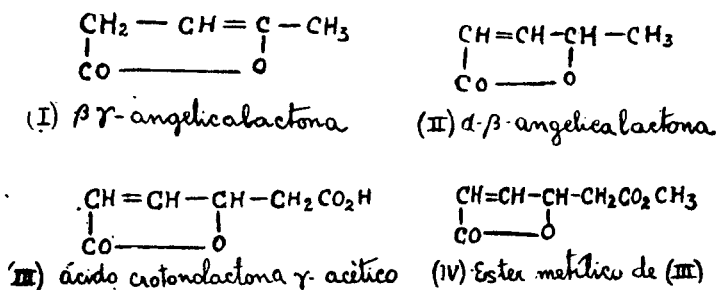
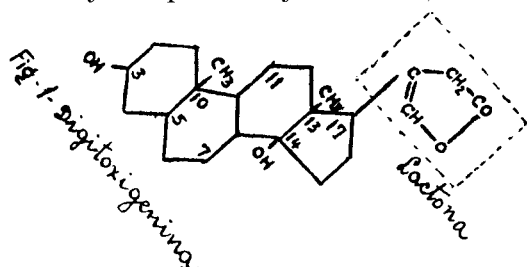


Fig. 2

cionado anillo lactónico se destruye la actividad farmacológica de la aglicona. No se sabe si esta lactona no saturada unida a otros núcleos diferentes del ciclopenteno-fenantreno, manifieste actividad cardíaca.

Las lactonas no saturadas no son un grupo de compuestos fácilmente accesibles y hasta hace poco, solamente un grupo pequeño de ellas había sido sintetizado y estudiado químicamente, sin haber podido hallárseles actividad cardíaca alguna (Chen, Chen y Anderson. Journ. Amer. Pharm. Ass. N° 25. p. 579. 1936).

Durante las investigaciones objeto de este artículo, se demostró que en ciertas condiciones experimentales, lactonas de estructura simple no saturadas desarrollaban un efecto farmacológico definido sobre el corazón de la rana.

El Departamento de Química preparó un número considerable de lactonas no saturadas pero en el de Farmacología solamente se estudiaron sobre el corazón de la rana cuatro de éstas.

De estos compuestos las dos angélica-lactonas son sustancias bien conocidas y fueron preparadas por los procedimientos habituales.

*Métodos:* Los experimentos se verificaron en ranas de la especie *Rana pipiens* en octubre, noviembre y diciembre de 1941. Los corazones aislados se prepararon para la perfusión según la técnica de Straub-Fühner; la cantidad de líquido en la cánula se reemplazaba regular y continuamente, para conseguir resultados uniformes. Esta parte de la investigación fué adelantada especialmente por el doctor Moisset de Espanés. Sus resultados fueron los siguientes:

Las dos lactonas  $\alpha$ - $\beta$  y  $\beta$ - $\delta$  tenían la misma acción cualitativa que consistía al principio en un aumento muy notorio de la amplitud de contracción del corazón aislado, con poco cambio en el número de pulsaciones por minuto; luego el ventrículo se dilataba cada vez menos durante la diástole hasta terminar en el paro en sístole. Cuantitativamente La  $\beta$ - $\delta$  angélica-lactona era mucho más potente que los demás compuestos.

En una serie de experimentos usando diversas concentraciones de  $\delta$ - $\beta$  angélica lactona se pudo observar una relación característica entre la concentración de ésta y el tiempo requerido para determinar la detención sistólica del ventrículo. Concentraciones de 1 : 1000 (0,01 molar) producían la detención en sístole en 24 minutos, en tanto que al 1 : 1 millón (0,00001 molar) eran el límite aproximadamente capaz de causar ese efecto; en tres experimentos con esta concentración un corazón se detuvo en sístole en 363 minutos, otro en 570, y el último no se había detenido después de 24 horas.

Los cambios en el número de pulsaciones por minuto no fueron uniformes, pero por lo general había un aumento cuando el efecto "sistólico" se hacía notorio; la velocidad decaía luego cuando el ventrículo se acercaba a la detención sistólica completa.

El aumento inicial de la amplitud de contracción al aplicar la lactona era mucho más notorio si el corazón había perdido previamente en amplitud por habersele dejado algún tiempo trabajando con líquido de perfusión normal (Ringer para ranas) o por la acción del alcohol al 1%.

Si el corazón había estado trabajando con solución de Ringer pobre en calcio y había mostrado ya la característica disminución en la amplitud, la administración de la angélica-lactona o lo restablecía a su amplitud normal o por lo menos la aumentaba notablemente.

Al suscrito le tocó bajo la dirección del doctor Krayner, probar si la acción de la lactona mejoraba la eficiencia del corazón y lo capacitaba para aumentar su volumen-pulsación. Para esto se practicó la perfusión del corazón por el lado venoso midiendo su rendimiento mediante una cánula colocada en el lado arterial y un vaso graduado.

La figura 3 representa este experimento. Con el líquido de perfusión normal el rendimiento del corazón variaba por término medio entre 10 y 7,5 c. c. por minuto; —la velocidad disminuyó de 59 a 43 pulsaciones por minuto durante el período previo a la perfusión con líquido pobre en calcio. El volumen-pulsación sin embargo, no cambió; era por término medio de 0.177 c. c.

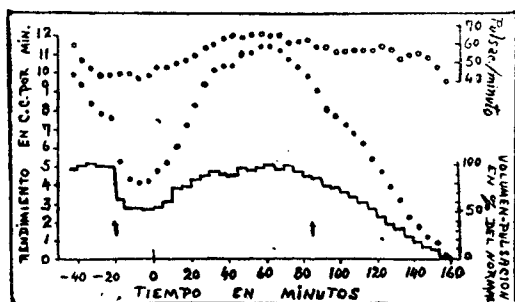


FIG. 3 — PERFUSION

Trazados de arriba hacia abajo: pulsaciones por minuto; rendimiento por minuto; volumen-pulsación. En la primera flecha (—20) comenzó la perfusión con solución pobre en calcio; en 0 se agregó  $\beta$ - $\gamma$  angélica-lactona 1:500,000. En la segunda flecha el corazón principió a presentar el efecto sistólico. La resistencia arterial era de 12,5 cc. de agua.

La perfusión con la solución pobre en calcio no produjo ningún cambio ulterior en la velocidad del corazón pero su rendimiento descendió a 4 c. c. por minuto lo cual corresponde a una disminución del volumen pulsación a 54 ó 56 por ciento de lo normal.

Con la adición de  $\beta$ - $\delta$  angélica-lactona en proporción de 1 : 500,000 al líquido de perfusión pobre en calcio, el rendimiento aumentó gradualmente hasta alcanzar el valor de 10 c. c. por minuto al cabo de media hora. Durante cerca de una hora se mantuvo entre 10 y 11,6 c. c. por minuto, luego comenzó a decaer y gradualmente llegó a cero, hora y media después. Durante la fase inicial de aumento del rendimiento, la cual duró cerca de 45 minutos, el número de pulsaciones aumentó de 43 a 65 por minuto, en tanto que el volumen pulsación se elevaba a 90 por ciento de su valor normal. Después de esta fase siguió otra que duró cerca de treinta minutos, durante la cual el volumen-pulsación alcanzó valores nor-

males, aunque no hubo ningún aumento en el número de pulsaciones y en una tercera fase el rendimiento cayó gradualmente a menos de 1 c. c. por minuto. Como durante este período el número de pulsaciones solamente disminuyó de 65 a 52 por minuto, resulta claro que hubo una disminución muy acentuada del volumen pulsación. En este período el corazón fué adoptando posición sistólica cada vez más acentuada y fué perdiendo su capacidad de dilatarse durante la diástole.

Finalmente, el ventrículo dejó de dilatarse y el corazón adquirió la apariencia corriente del corazón de rana en paro sistólico, con las aurículas llenas de líquido y todavía contrayéndose pero incapaces de vaciar su contenido en el ventrículo. Durante esta fase terminal la aurícula continuó contrayéndose regularmente a la velocidad de 40 por minuto.

Si este experimento se repetía con dosis más grandes (conc. de 1 : 200,000 a 1 : 50,000 de  $\beta$ - $\delta$  angélica lactona) el período durante el cual el corazón era capaz de trabajar sin disminuir su volumen-pulsación, se acortaba mucho por la pronta aparición del afecto tóxico. Con la concentración al 1 : 50,000 por ejemplo, este período duraba solamente cinco minutos y el ventrículo se detenía en sístole 30 minutos después del comienzo de la administración de la lactona.

### *Resumen:*

1º Se presenta el estudio de la acción sobre el corazón de la rana, de cuatro lactonas no saturadas, de composición semejante al núcleo lactónico de las agliconas digitálicas.

2º Se muestra que su efecto es similar cualitativamente al de los glucósidos, digitálicos, es decir, producen un aumento de la amplitud de contracción, al principio; luego disminuyen su capacidad de dilatarse en el período diastólico y finalmente causan su detención en sístole.

3º Las angélica-lactonas estudiadas mejoran la capacidad funcional del corazón hecho hiposistólico por perfusión con solución pobre en calcio.

\* \* \*

El hallazgo de estas propiedades farmacodinámicas del núcleo lactónico de las agliconas digitálicas abre el muy interesante capítulo de la producción de compuestos sintéticos de actividad semejante a la digital.