FARMACOGNOSIA

Tema 18. *Heterósidos cardiotónicos*.

Generalidades, características estructurales, propiedades físico-químicas e interés farmacológico. Métodos de estudio. Principales drogas. Monografías de las DIGITALES.

Dr. Guillermo Benítez Cruz
gbcruz@ugr.es

Materiales docentes de Farmacognosia

ESPECIFICACIONES PREVIAS SOBRE ESTA PUBLICACIÓN

- La finalidad de esta publicación es servir de ayuda al conocimiento y estudio de la Farmacognosia como disciplina científica, así como de ayuda para otras disciplinas o ramas de la ciencia más o menos relacionadas como son la fitoquímica, la botánica farmacéutica, o el interés por las plantas medicinales.
- Se trata de una publicación digital de libre acceso y sin ánimo de lucro.
- Los contenidos están basados en la bibliografía básica destacada a continuación, en información de revista especializadas y en la propia experiencia y conocimientos del autor.
- Las imágenes que se incluyen de forma ilustrativa proceden de sitios webs con licencia Creative Commons de libre distribución para actividades no comerciales, son de autoría propia del autor (sin indicación precisa), o cedidas por algún colega (en cuyo caso se indica la persona).
- Algunas tablas y gráficos se han tomado de ciertas fuentes, en cuyo caso siempre se señala la misma.

HETERÓSIDOS CARDIOTÓNICOS

- Grupo individualizado respecto a su estructura química (naturaleza esteroídica) y propiedades farmacológicas.
- Desventaja: estrecho margen terapéutico→ dosis terapéutica cercana a la dosis tóxica.
- Importantes en el tratamiento de insuficiencia cardiaca.
- Distribución: escasa, principalmente:

  Género *Digitalis* (*D. lanata*, *D. purpurea*, Escrofulariáceas*).

  Género *Urginea* (*U. maritima*, Hyacintáceas).

  Género *Strophantus* (Apocináceas).

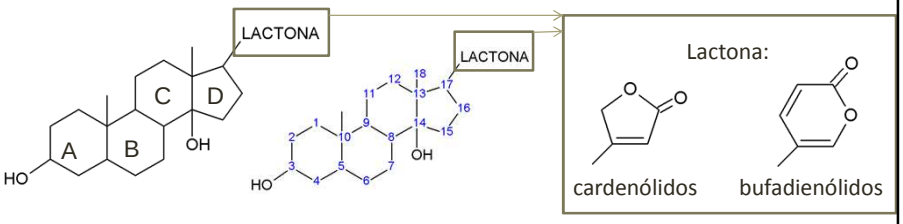
Las digitales se usan en la medicina oficial occidental desde la década de 1780, y constituyeron una de las historias más interesantes de la medicina de aquella época: para el tratamiento de la hidropesía (retención de líquidos, edemas)…ya que no se creía que pudiera estar relacionado con condiciones cardíacas.
Es conocido que algunos de los venenos de flechas tropicales contienen H.C.

* Actualmente según la filogenia se incluyen en la familia Plantagináceas.

Heterósidos cardiotónicos

Estructura química: heterósidos

a. **Genina** esteroídica; tetraciclo con 3 piranos y un furano (ciclopentano perhidrofenantreno). Dependiendo de la lactona unida en C17 serían: **cardenólidos** (C23) o **bufadienólidos** (C24).



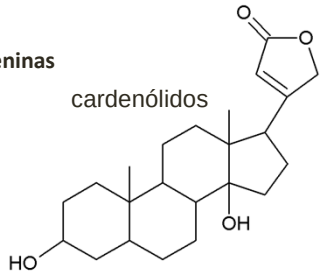
- Siempre OH en posición 3 y 14 y lactona en 17.
- Configuración *cis* o *trans* según se unan los ciclos A y B.

b. **Azúcares**: generalmente cadenas de 2 a 4 unidades. Hasta 20 azúcares ≠, generalmente ciclados y de dos tipos: 2,6-didesoxihexosa (digitoxosa) o glucosa. Se unen a la genina por el OH en pos.3.

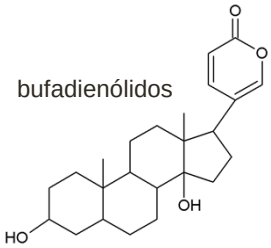
Heterósidos cardiotónicos

Geninas

cardenólidos



bufadienólidos



Heterósidos que pueden ser:

- Primarios: cadena azucarada con glucosa terminal.
- Secundarios: la glucosa terminal se pierde al desecar la droga y se forma un heterósido menor y más estable.

Propiedades físico-químicas:

- Solubilidad en agua. En alcohol y cloroformo en función del heterósido que sea. Insolubles en acetato de etilo.
- En medio alcalino la lactona se abre (pierde su forma de anillo aromático)→ moléculas frágiles.

Heterósidos cardiotónicos

Extracción, caracterización y valoración:

a. Reacciones de coloración:
- Específicas de los azúcares
- Específicas de las geninas

b. Reacciones de fluorescencia

c. Técnicas cromatográficas (CCF, CLAR).

Propiedades farmacológicas de cardiotónicos:

Debida a la genina, aunque los azúcares ↑ su polaridad e influyen en la intensidad y duración del efecto.

- Actúan sobre el **miocardio** → ↑ su contractilidad intrínseca (efecto **inótropo +**) y ↑ el gasto cardíaco* → se suprime la hipertonía simpática refleja típica de la insuficiencia cardiaca.

* gasto cardíaco o débito cardíaco = volumen de sangre expulsado por ventrículo por minuto.

Etiología de la Insuficiencia Cardiaca (IC):

Corazón insuficiente: Mal bombeo → sangre insuficiente en los tejidos } Debido a:

↓ Fuerza de contracción miocardio (**IC sistólica**)

⇓

↓ gasto cardíaco (volumen sangre/minuto)

Consecuencias: a) el corazón consume más O_2 de lo normal
b) ↑ la frecuencia cardíaca.

Para contrarrestar este efecto, el organismo → **actividad vasoconstrictora refleja** o **hipertonía simpática refleja**:
Se libera **adrenalina** → contracción y ↑ F de contracción.

Además, en IC (**efectos derivados**)→

1. Se acumula la sangre antes del corazón (mal bombeo) → se acumula en zonas lejanas (retención sangre en extremidades, parte del agua sale del vaso → edema). Se intenta compensar generando hipertensión arterial.
2. ↓ función renal (llega menos sangre al riñón) → se activan mecanismos ahorradores de agua.

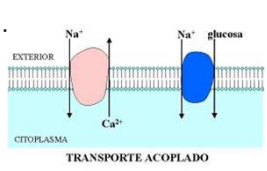
Heterósidos cardiotónicos

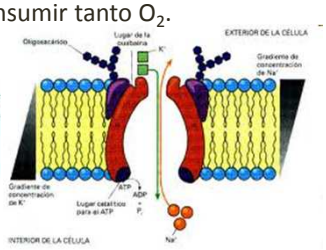
Los fármacos o drogas cardiotónicos producen:

↑ F de contracción de miocardio

↑ gasto cardíaco: funciona con > eficacia, sin consumir tanto O_2.

↓ la frecuencia cardíaca.





Mecanismo de acción:

Se unen a receptor específico: "Receptor digitálico".

Inhiben la bomba Na-K (inhiben bomba ATP-asa Na-K dependiente).

Al inhibir la bomba el Na^+ se acumula en el citoplasma y hay una ↓ del intercambio Na-Ca → se acumula Ca^{2+} en el retículo sarcoplasmático.

El Ca^{2+} funciona como agente contráctil: al acumularse se da una mayor contracción, con más fuerza y mayor gasto.

Efectos sobre la contracción:
- **Inótropo positivo** (↑ fuerza)
- **Cronótropo negativo** (↓ frecuencia)
- **Dromótropo negatico** (↓ velocidad)

Heterósidos cardiotónicos

Efectos secundarios:

- Nivel gastrointestinal: pueden generar náuseas, vómitos…
- Nivel neuronal: cefaleas, mareos, estados de confusión.
- Otros: característica alteración de la visión (borrosa) y alteración de la percepción de los colores.

¡Debido a su estrecho margen terapéutico las drogas con HC ya no se utilizan directamente, sino exclusivamente como fuente de principios activos!.

Ejemplos de medicamentos comercializados

Drogas con H. Cardiotónicos

Monografía de las digitales:

***Digitalis lanata*, *D. purpurea* (Escrofulariáceas*)**

Droga: las hojas. Todas con *cardenólidos*.

Cultivadas como fuentes de principios activos, principalmente:

D. purpurea: Digitoxina **;** *D. lanata*: Digoxina.

Digitalis purpurea

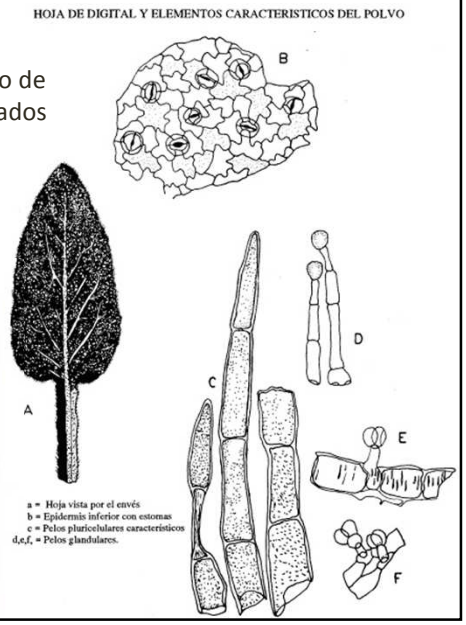
Digitalis lanata

- Actualmente según filogenia se incluyen en las **Plantagináceas**.
- El género cuenta con 6 especies ibéricas, y a *D. purpurea* se le reconocen varias subespecies.

Drogas con H. Cardiotónicos

Monografía de las digitales: *Digitalis purpurea*.

Hojas con un mínimo de 0,3% de H.C. expresados en digitoxina.



Drogas con H. Cardiotónicos

Monografía de las digitales: *Digitalis lanata.*

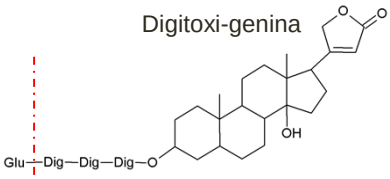
Monografía de las digitales

Composición:

- *D. purpurea*: 0,1-0,4% H.C.: **purpureaglucósidos** A,B,E.

4 azúcares: 3 digitoxosas y 1 glucosa terminal

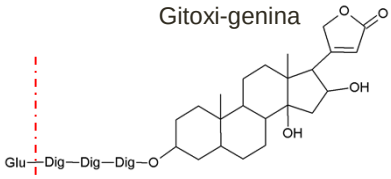
Digitoxi-genina



Purpureaglucósido A (1º)

Digitoxina (2º)

Gitoxi-genina



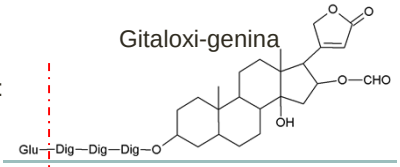
Purpureaglucósido B (1º)

Gitoxina (2º)

Purpureaglucósidos:
Se diferencian por el radical en C16 de genina:

- ✓H: Digitoxina
- ✓OH: Gitoxina
- ✓O-CHO: Gitaloxina

Gitaloxi-genina



Purpureaglucósido E (1º)

Gitaloxina (2º)

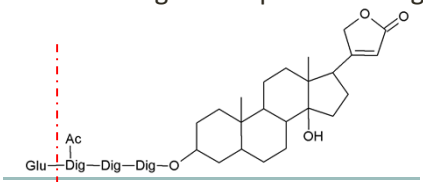
Monografía de las digitales

Composición:

- *D. lanata*: > 1% H.C.: **lanatósidos** A,B,E,C.

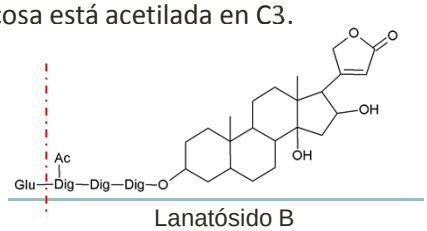
4 azúcares: 3 digitoxosas y 1 glucosa terminal.

La digitoxosa próxima a la glucosa está acetilada en C3.



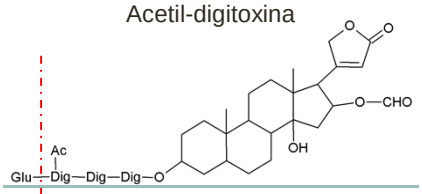
Lanatósido A

Acetil-digitoxina



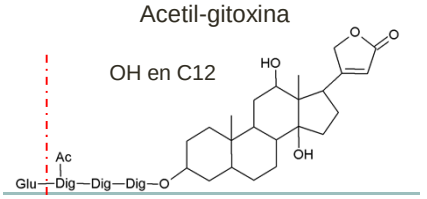
Lanatósido B

Acetil-gitoxina



Lanatósido E

Acetil-gitaloxina



Lanatósido C

Acetil-digoxina → **DIGOXINA**

Monografía de las digitales

Acción farmacológica
Mecanismo de acción → Los mismos descritos de forma genérica

Precauciones: no asociar con hipokalemiantes: potencian la actividad de H.C.

Digitoxina, Digoxina, Acetil-digoxina y Lanatósido C → comercializados en fármacos para la insuficiencia cardíaca.

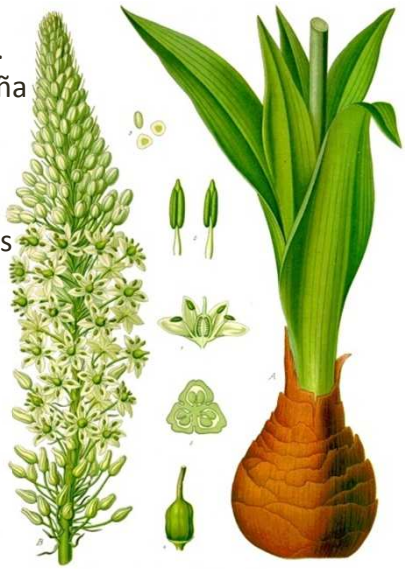
Se producen + 1.000 ton. de hojas anualmente de *D. lanata* para abastecer el mercado.

I.C. es un problema sanitario importante: incidencia 1% en personas < 60 años, y del 10% en personas > 75 años (> prevalencia con la edad)

Otras drogas con H. Cardiotónicos

Bulbo de cebolla albarrana, *Urginea maritima* (= *Scilla maritima*, Hyacintáceas)

- Presente en la cuenca mediterránea.
- Droga oficinal en varios países (España incluido).
- Hasta 4% de bufadienólidos: **escilirósido** y varios más.
- Actividad sobre el miocardio, además de diurética.
- Usada antaño como raticida.

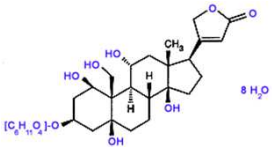


Otras drogas con H. Cardiotónicos

Ouabe, *Acokanthera schimperi,* Apocináceas.

- Contiene cardenólidos, principalmente **ouabaína**.
- Misma actividad y mecanismo de acción que digoxina y digitoxina.
- Usadas desde hace mucho tiempo en África como veneno de flechas (corteza, madera y raíces).

ouabaína



Acokanthera schimperi

Plantas tóxicas con H. Cardiotónicos

Planta de adonis (*Adonis vernalis*)

Con cardenólidos

Hojas de adelfa (*Nerium oleander*)

Plantas tóxicas con H. Cardiotónicos

Heléboro (*Helleborus niger, H. foetidus*)

Helleborus niger

Helleborus foetidus

Con bufadienólidos

LECTURAS RECOMENDADAS

Sobre la Digoxina
http://www.vademecum.es/principios-activos-digoxina-c01aa05

Vídeo sobre los heterósidos cardiotónicos (inglés)
https://www.youtube.com/watch?v=6zvZn1G1bN4

Texto sobre los heterósidos cardiotónicos (inglés)
http://cvpharmacology.com/cardiostimulatory/digitalis

Imágenes de la bomba sodio-potasio y transporte acoplado de la diapositiva 8 tomadas de
http://kiegam5.blogspot.com.es/
http://santelvgar.blogspot.com.es/2012/10/equilibrio-gibbs-donnan-y-transporte-de.html