

Absorción intestinal de glucósidos cardiotónicos de preparaciones de escila

M. J. Renedo, F. A. Vega, D. Fos, J. Giraldez y M. Esteruelas

Departamento de Farmacia Galénica
Facultad de Farmacia
Universidad de Navarra
Pamplona (España)

(Recibido el 13 de febrero de 1973)

M. J. RENEDO, F. A. VEGA, D. FOS, J. GIRALDEZ and M. ESTERUELAS. *Intestinal Absorption of Cardiotonic Glycosides from Complex Squill Preparations*. Rev. esp. Fisiol., 29, 121-124. 1973.

The intestinal absorption of an extract of Squill and different fractions from it has been studied in guinea pigs by the method of «complementary doses in vein». The results are compared with the absorption of proscillaridin. The rate of absorption found in the extract and in the complex fractions is similar to the rate of absorption of proscillaridin, which is less liophylic.

Existen numerosos trabajos sobre la absorción enteral de glucósidos cardiotónicos puros. Aunque presentan diferencias, se admite que la proscillaridina se absorbe peor que la digitoxina (1), pero mucho mejor que el lanatóside C (15) y que los glucósidos del estrofanfo (12).

En cuanto al mecanismo de la absorción, existen dos hipótesis: la primera afirma que el cardiotónico atraviesa la mucosa y la submucosa por simple difusión (3), la segunda hace intervenir un proceso de transporte activo (7, 8). De momento, sin embargo, parece más aceptable la primera, ya que los argumentos experimentales en favor de un transporte activo se fundan en hechos aislados.

La influencia de los excipientes y coadyuvantes en la absorción ha sido poco estudiada. WHITE *et al.* (16), en trabajos rea-

lizados en gatos con digoxina, acetildigoxina y digitoxina, observan que la absorción es mucho más rápida cuando los compuestos son administrados en solución alcohólica que en forma de comprimidos o cápsulas.

Teniendo en cuenta que los flavonoides, que abundan en la escila, *Urginea maritima* Baker, se consideran coadyuvantes a la acción cardiovascular de los glucósidos cardiotónicos (1, 2), en este trabajo se estudia la absorción enteral de los glucósidos asociados a flavonoides y otros componentes de los extractos.

Material y métodos

Se compararon con el patrón de proscillaridina las preparaciones siguientes: extracto etanólico de escila hexaploide del

centro de España (654 S), obtenido como se describe en otro trabajo (13) y las fracciones de este extracto: glucósidos cardiotónicos (GC), mezcla de glucósidos cardiotónicos y sinistrinas (GC + SIN) y la mezcla de glucósidos cardiotónicos, sinistrinas y flavonoides (GC + SIN + FL). El fraccionamiento del extracto ha sido ya descrito (13). Las fracciones de sinistrinas y flavonoides se comprobó que no contenían glucósidos cardiotónicos; pero la fracción de glucósidos cardiotónicos, según se pudo deducir de su actividad biológica, contenía otras sustancias de tipo esteroideos que daban las reacciones de los cardiotónicos. Las mezclas de las fracciones se hicieron en las proporciones en que se aislaron del extracto: sinistrinas, 91 %; glucósidos cardiotónicos, 7 %, y flavonoides, 2 por ciento.

Se estudió la absorción enteral por el método de la «dosis complementaria endovenosa», previa administración de una dosis oral, siguiendo la técnica de LIDNER (10), descrita por VALLINI *et al.* (15).

Un primer paso para la determinación de la dosis complementaria endovenosa, era la determinación de la toxicidad aguda por vía oral (DLM oral). VALLINI *et al.* (15) establecen que la DLM oral es aproximadamente de 10-12 veces la DLM i.v., en este trabajo se ha considerado que la DLM oral era 10 veces la DLM i.v.

Se utilizaron cobayos de ambos sexos de 300-500 g, que habían permanecido en ayunas 12 horas antes del tratamiento; se anestesiaron por administración intraperitoneal de etiluretano al 25 % en dosis de 1,5 g/kg y se distribuyeron en lotes de 4.

Las experiencias se comenzaron administrando mediante sonda gástrica 2/3 de la DLM oral, del preparado a valorar. Al cabo del tiempo prefijado (1, 2, 3 y 4 horas) se canulaba la yugular de los cobayos y se les administraba por infusión continua la solución del mismo preparado, hasta la muerte del animal. Las soluciones para administración oral e i.v. se prepararon si-

guiendo a KALLER *et al.* (5), con 1 % de etanol, 0,1 % de Tween 80 y solución de NaCl al 0,9 por ciento.

La DLM i.v. y la dosis complementaria i.v. se determinaron por el método de KNAFFL-LENZ (6), según la modificación de LENKE (9). El punto final de la valoración (fibrilación ventricular inmediatamente anterior a la muerte) se registró mediante un electrocardiógrafo Cardioscript III (Schwarzer, München).

Resultados

Para la proscillaridina, VALLINI *et al.* (15), por ensayos de toxicidad aguda por vía oral, encontraron que la DLM oral era 4,8 mg/kg, aproximadamente 10 veces mayor que la DLM i.v., que era 0,45 mg por kilogramo; se utiliza para la infusión i.v. la concentración de 0,1 mg/ml que estos autores usan para determinar la dosis complementaria. Las DLM i.v. de cada uno de los preparados de ensayo eran las siguientes: la del extracto 654 S y de los GC resultaron ser 2,40 y 1,30 respectivamente; para la mezcla GC+SIN+FL fue 3,6 mg/kg, y para la mezcla GC + SIN, 3,1 mg/kg; mayores que los calculados con arreglo a la composición de la mezcla.

Los glucósidos cardiotónicos y la proscillaridina se absorben más a las 2 h y disminuye la absorción (aumenta la eliminación) a las 4 h; en las preparaciones complejas, que se absorben bastante a las 2 h, disminuye menos la absorción a las 4 h. Se ha hecho el tratamiento estadístico del conjunto de los datos prescindiendo de la primera hora, en la que aparece un resultado anormal, y se ha encontrado un valor para $\chi^2 = 8,40$ que muestra que no hay diferencias significativas entre ellos; incluso comparando los valores de la proscillaridina y la mezcla GC + SIN + FL tampoco se encuentran diferencias significativas (tabla I).

Tabla I. *Absorción intestinal de distintas preparaciones de glucósidos cardiotónicos.* Determinación por el método de la «dosis complementaria endovenosa» previa administración oral (15) de 2/3 de la DLM oral respectiva. Proscilaridina = PC. Extracto etanólico de bulbo de escila hexaploide = 654 S. En fracciones: GC, glucósidos cardiotónicos; SIN, sinistrinas; FL, flavonoides. Los valores medios corresponden a determinaciones en cuatro cobayos y se acompañan de su desviación típica.

Preparación	DLM i.v. mg/kg	Dosis previa per os mg/kg	Dosis complementaria i.v. (mg/kg) % de la absorción después de:			
			1 h	2 h	3 h	4 h
PC	0,45±0,005	3,2	0,43±0,11 5*	0,31±0,06 31	0,36±0,09 20	0,41±0,03 9
GC	1,30±0,18	8,7	1,17±0,11 10	0,98±0,11 25	1,04±0,07 20	1,18±0,17 9
GC + SIN	3,10±0,07	20,7	2,95±0,24 5	2,48±0,37 20	2,48±0,25 20	2,64±0,48 15
GC + SIN + FL	3,60±0,06	24,0	2,76±0,37 24	2,70±0,51 25	2,62±0,15 28	3,00±0,29 15
654 S	2,40±0,10	16,0	2,28±0,27 5	1,97±0,32 18	1,80±0,16 25	2,04±0,22 15

* En negrita, absorción en %.

Discusión

GREENBERGER *et al.* (4) llevan a cabo estudios de absorción en asas intestinales aisladas de ratas y cobayos. Utilizan los siguientes glucósidos cardiotónicos tritizados: digitoxina, digoxina, proscilaridina, ouabaina, dihidroouabaina y convalatoxina; tanto en ratas como en cobayos, se pudo comprobar que la proscilaridina era, después de la digitoxina, el glucósido mejor absorbido en toda la serie. En general se podía concluir que los glucósidos menos polares, digitoxina, proscilaridina y digoxina, eran absorbidos más rápidamente que los más polares.

VALLINI *et al.* (15), utilizando la misma técnica de la dosis complementaria en el cobayo, encontraron que para el lanatóside C la absorción intestinal era solamente un 16 % en la primera hora, después la absorción era nula. Por vía i.v. la actividad cardiotónica del lanatóside C era prácticamente igual a la de la proscilari-

dina, pero por vía oral era 1,75 veces menor.

Estas afirmaciones coinciden también con los resultados de las investigaciones de ROTHLIN *et al.* (14) en gatos con un gran número de compuestos cardiotónicos.

En comparación con la proscilaridina y la mezcla de glucósidos cardiotónicos, las preparaciones complejas estudiadas, que son más liófilas, parece que no disminuyen la absorción de los glucósidos cardiotónicos, más bien prolongan la duración de la absorción (o el tiempo de eliminación) aunque no de un modo significativo; las sustancias liófilas acompañantes (sinistrinas principalmente) pueden retener los glucósidos y asegurar así una absorción suficiente.

MERCK (11) entre otros, ha constatado un aumento de absorción intestinal de la digoxina, cuando se administra el extracto de hoja de digital, por la presencia en el extracto de ciertos principios no identificados, que favorecían la absorción.

Resumen

Se estudia, por el método de la «dosis complementaria endovenosa» en cobayos, la absorción intestinal de un extracto de escila y diversas fracciones de él; los resultados se comparan con la absorción de proscillaridina. En el extracto y en las fracciones complejas, la absorción encontrada es de la misma magnitud que la de la proscillaridina, a pesar de ser preparaciones más solubles en agua.

Bibliografía

1. BOEHM, K.: «Die Flavonoide». Ed. Cantor K. G., Aulendorf/Württ, 1967.
2. FLOID, E.: En J. FAIRBAIRN «The Pharmacology of Plant Phenolics». Ed. Academic Press, p. 91, London, 1965.
3. FORTH, W. y RUMMEL, W.: *Arch. Pharmakol. exp. Path.*, 260, 112, 1968.
4. GREENBERGER, N. J., MAC DERMOTT, R. P., MARTIN, J. F. y DUTTA, S.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 167, 265, 1969.
5. KALLER, H. y KOLL, W.: *Arzneim.-Forsch.*, 6, 736, 1956.
6. KNAFFL-LENZ, E.: *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 29, 407, 1926.
7. LAUTERBACH, F.: *Arch. Pharmakol. exp. Path.*, 257, 432, 1967.
8. LAUTERBACH, F. y MERCKER, H.: *Ergeb. Physiol. Biol. Chem. exp. Pharmakol.*, 51, 199, 1961.
9. LENKE, D.: *Arzneim.-Forsch.*, 17, 1241, 1967.
10. LINDNER, A. y ROMER, I.: *Arch. int. Pharmacodyn.* 85, 306, 1951.
11. MERCK, H. L.: *Arch. Pharmakol. exp. Path.*, 228, 217, 1956.
12. NEUMANN, W.: *Nannyn-Schmiedebergs Arch exp. Path. Pharmakol.*, 208, 87, 1949.
13. RENEDO, M. J.: Tesis doctoral. Fac. de Farmacia. Pamplona, 1972.
14. ROTHLIN, E. y BIRCHER, R. P.: «An encyclopedia of the cardiovascular system». Ed. Mc Grw-Hill Book, vol. V, pág. 133, New York, 1961.
15. VALLINI, R. y FAVERI, P.: *Minerva Med.*, 57, 1967, 1966.
16. WHITE, W. F. y GISVOLD, O.: *J. Am. Pharm. Ass. (Scient. Ed.)*, 41, 42, 1952.