

ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LA MALOUEZIA TAMAQUARINA

* DORIS VALENCIA C.

* MARÍA VICTORIA MORA I.

** JORGE OLARTE C.

I — INTRODUCCION

A nadie se le escapa la extraordinaria riqueza en especies que presenta la flora colombiana, lo cual hace imperativo su estudio sistematizado y su continua y cada vez más completa investigación científica.

Son también muchos los usos populares que se le atribuyen a nuestras plantas y pocos o insuficientes los trabajos que muestran si son o no útiles o valederas. Tal vez existan exageraciones o creencias falsas en su uso popular, pero necesariamente deben existir plantas cuyo estudio científico conduzca a un empleo medicinal de importancia.

El presente trabajo corresponde al estudio de la actividad biológica o farmacodinámica de una planta usada como hipotensor, de posibles efectos curarizantes.

La planta es conocida en el Amazonas y en la Orinoquia colombiana con los nombres populares de "Guachamacá", "Cullera" y "Cuchara Caspi", y corresponde a la Malouetia tamaquarina, estudiada en su aspecto botánico por varios autores, pero sin investigación valedera en cuanto se refiere a su actividad biológica.

* Estudiantes de Tesis.

** Profesor Asociado. Director de Tesis.

La realización de este trabajo fue posible gracias al copatrocinio de COLCIENCIAS, y se llevó a cabo bajo el programa titulado "Estudio científico de la actividad medicamentosa y de los principios activos de las plantas de la flora colombiana usualmente empleados como medicinales".

II — ESTUDIO BOTANICO

1. CLASIFICACION BOTANICA (1)

Género malouetia.

Especie tamaquarina.

Nombres vulgares: "cuchara caspi", "cullera", "guachamacá".

2. Descripción botánica (2, 3).

Malouetia tamaquarina (Aubl.) Arbusto, hasta árbol de 15 m. de alto, con látex abundante; hojas opuestas aovado-lanceoladas, hasta de 18 cm. de largo, 2.5 cm. de ancho; pecíolos hasta de 1 cm. de largo; ápice largo acuminado, inflorescencias axilares o terminales de 8 a 9 flores; pedúnculos de 1.3 a 2 cm. de largo; cáliz pequeño subcoriáceo o herbáceo, de 5 segmentos más o menos libres, provistos de 1 a 2 glándulas basales; corola blanca infundibuliforme, tubo de la corola hasta de 1.5 cm. de largo, lóbulos hasta de 1.8 cm. de largo por 6 mm. de ancho; 5 estambres insertados a nivel del angostamiento del tubo de la corola, sagitados; disco anular o cupuliforme entero o de 5 lóbulos; gineceo de 2 carpelos libres o connatos en la base, multiovalados en 2 o 4 hileras y de un solo estilo, estigma claviforme, padilloso provisto de un pequeño apicilo liso bilovelado.

3. DISTRIBUCION EN COLOMBIA (4)

Comisaría del Amazonas: ribera de Loretoyacu; río Loretoyacu, cerca a Puerto Nariño, contorno de la laguna Dolfus.

Río Apaporis: entre el río Bacoa y el río Cananari; Soratama (parte baja del río Cananari) altitud cerca de 900 pies.

Río Kuduyari: en las riberas del río; cerro Yapoboda.

Río Vaupés: cerca de Mitú, altura 200 metros.

4. RECOLECCION DEL MATERIAL

El material para este trabajo fue recolectado en la Comisaría

del Amazonas, en Puerto Nariño. El correspondiente ejemplar figura en el Herbario Nacional Colombiano bajo el número 141298.

5. DESECACION DEL MATERIAL

El material fresco fue colocado en una estufa, a temperatura de 40° C. durante 48 horas; posteriormente, sufrió un proceso de molienda y se pasó a través de un tamiz número 30, para obtener un polvo uniforme.

6. CARACTERISTICAS DEL POLVO

6.1. *Hojas*: Polvo de color verde, con olor característico y emanaciones que irritan la mucosa nasal.

6.2. *Corteza*: Polvo de color carmelita, con olor característico irritante de las mucosas nasales.

III — ESTUDIO FITOQUIMICO

1. ANALISIS FITOQUIMICO PRELIMINAR (5)

Se sigue la técnica de M. E. Wall y colaboradores, del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (6). A partir del extracto alcohólico se realizan ensayos para saponinas, heterósidos cardíacos (5), flavonoles (7), alcaloides, taninos (5), ácidos (8), esteroles insaturados (9).

TABLA NUMERO 1

Resultados del análisis químico preliminar.

<i>Compuesto químico investigado</i>	<i>Resultado</i>	
	<i>Hojas</i>	<i>Corteza</i>
Saponinas	Negativo	Negativo
Heterósidos cardíacos	Negativo	Negativo
Flavonoles	Negativo	Negativo
Alcaloides	Positivo	Positivo
Taninos	Positivo	Positivo
Acidos	Positivo	Positivo
Fenoles	Positivo	Positivo
Esteroles insaturados	Negativo	Negativo

2. MARCHA FITOQUIMICA SEGUN FLORIANI (10)

Se siguió la marcha fitoquímica descrita por Floriani y se investigan ordenadamente alcaloides, ácidos orgánicos, fenoles, resinas, ceras, grasas, fitosterol, ácidos grasos y principios amargos.

TABLA NUMERO 2

Resultados obtenidos en la marcha de Floriani:

<i>Compuesto químico investigado</i>	<i>Resultado</i>	
	<i>Hojas</i>	<i>Corteza</i>
Alcaloides	+++	++++
Fenoles	+	++
Acidos	+	++
Resinas	+	+
Ceras	—	—
Grasas	—	—
Fitosterol	—	—
Acidos grasos	—	—
Principios amargos	+	+

TABLA NUMERO 3

Resumen de los resultados obtenidos en el estudio químico de las hojas y la corteza de la *Malouetia tamaquarina*.

<i>Compuesto investigado</i>	<i>Resultado</i>	
	<i>Hojas</i>	<i>Corteza</i>
Saponinas	—	—
Heterósidos cardíacos	—	—
Flavonoles	—	—
Alcaloides	+++	+++
Taninos	++	++
Acidos	+	+
Fenoles	+	+
Esteroles insaturados	—	—
Resinas	+	+
Ceras	—	—
Grasas	—	—
Fitosterol	—	—
Acidos grasos	—	—
Principios amargos	+	+

En el análisis químico de la *Malouetia tamaquarina* se encontró que, tanto en las hojas como en la corteza, están presentes el mismo tipo de sustancias, pero la corteza presenta mayor cantidad de alcaloides que las hojas.

Por ser los alcaloides una de las sustancias de mayor interés y estando en mayor proporción en la corteza, se escoge ésta para la realización del estudio farmacológico.

3. ESTUDIO DE LOS ALCALOIDES DE LA CORTEZA

3.1. *Extracción y purificación de los alcaloides totales.*

Son varios los trabajos que se encuentran en la bibliografía referentes a aspectos generales de los alcaloides esteroidales de las Apocináceas. (9, 10), clasificación de los mismos (11) y métodos para aislar e identificar estas sustancias (12, 13, 14). Para el caso de la *Malouetia tamaquarina* se siguió la técnica de Rostock y Sebeck (15) y se obtuvo un contenido de 0.71% de alcaloides brutos totales en la corteza.

IV — ESTUDIO FARMACOLOGICO

Para efectuar las pruebas farmacológicas, se prepara un extracto acuoso fluido de la corteza de la *Malouetia tamaquarina*, por infusión a baño-maría, evaporando luego hasta obtener la concentración 1:1; con este extracto y las fracciones correspondientes a alcaloides, taninos, ácidos y fenoles, se efectuaron las siguientes pruebas:

1. EFECTO SOBRE LA MUSCULATURA LISA (15, 16)

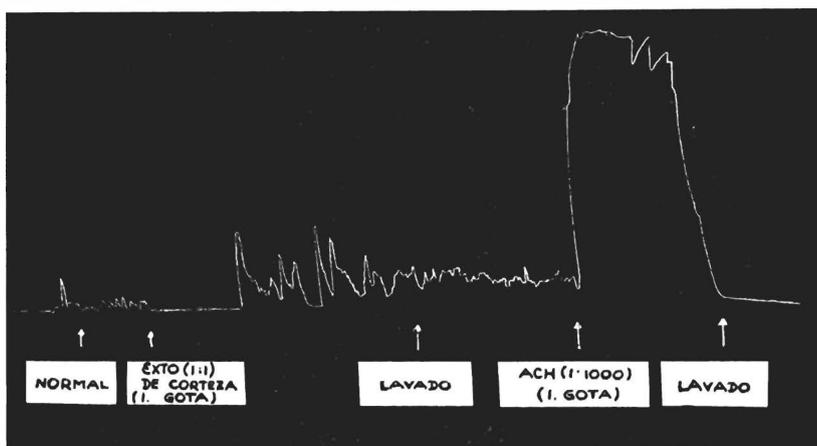
Los derivados de la colina y sustancias farmacológicamente similares aumentan el tono, las contracciones y las secreciones del estómago, intestino y en general de la musculatura lisa, lo cual se observa en órganos aislados y en animales intactos; los efectos correspondientes a la acción muscarínica son abolidos por la atropina.

Algunas preparaciones de órganos aislados permiten poner en evidencia las acciones farmacológicas de algunas sustancias como la acetilcolina y otras, sobre la musculatura lisa.

Se estudia la actividad de la *Malouetia tamaquarina* sobre la fibra lisa intestinal, empleando para ello segmentos de duodeno,

provenientes de ratas, de 300 g. de peso promedio, previamente anestesiadas con éter. El órgano se mantiene en solución Tyrode a 39° C, convenientemente oxigenado. Se registran los eventos por medio de una palanca isotónica. El funcionamiento normal del intestino se determina con la aplicación de dos gotas de acetilcolina (1:1000).

Resultado: Con la aplicación de una gota del extracto fluido de la corteza de Malouetia tamaquarina, se presenta una inhibición inicial de los movimientos, seguido por un aumento de éstos, manifestándose mediante relajaciones y contracciones sucesivas, como se aprecia en la gráfica I.



Gráfica I — Registro del efecto del extracto total de corteza de M. tamaquarina en intestino aislado de rata.

La aplicación de alcaloides produce un aumento en el tono muscular en forma similar al producido por el extracto total, pero un poco menos marcado. Esta acción de los extractos sobre el músculo liso es bloqueada con la aplicación de sulfato de atropina (1:1000).

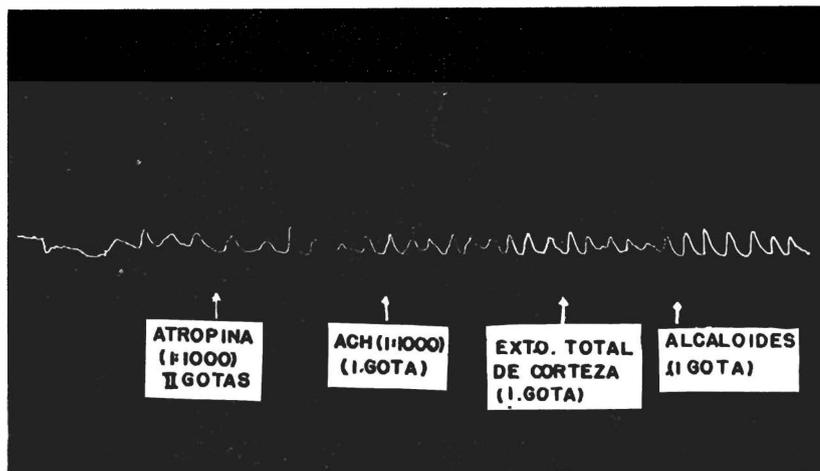
Con la aplicación de los otros extractos (taninos, ácidos y fenoles) no se presenta acción apreciable sobre la musculatura lisa intestinal.

2. EFECTO SOBRE LA PRESION ARTERIAL Y LA RESPIRACION (16, 17)

La aplicación de sustancias de acción muscarínica, como la acetilcolina, produce disminución de la presión arterial (P. A.)

debido a depresión cardíaca especialmente y a vasodilatación periférica. La inyección de atropina bloquea específicamente todas las respuestas muscarínicas de la acetilcolina y a sustancias afines colinomiméticas.

Para esta parte del trabajo se utilizan perros anestesiados intraperitonealmente con pentobarbital sódico (40 mg./kg.); se registra la presión carotídea por medio de un traductor de presión



Gráfica II — Registro del efecto del extracto total de corteza y de los alcaloides de *M. tamaquarina* en intestino aislado de rata, previamente atropinizado. Las gráficas I y II corresponden a la misma preparación de intestino en condiciones descritas bajo método.

en un fisiógrafo modelo DMP - 4A o un manómetro de mercurio en un quimógrafo. La respiración se registra mediante el tambor de Marey. La administración de las diferentes sustancias se efectúa por la vena safena externa.

RESULTADOS

Corteza.

La administración intravenosa del extracto total en una dosis correspondiente a 30 mg/kg referente al polvo seco de corteza, produce una disminución de la P. A. en 40 mm. de Hg. que corresponden a un 28% de la P. A. inicial (140 mm. de Hg.). En la respiración se observa un paro corto durante la baja de la P. A. y un efecto estimulante en cuanto a la frecuencia durante la fase de recuperación de la misma. El nivel inicial de la P. A. se logra al

cabo de 6 minutos. El efecto hipotensor del extracto es bloqueado con la aplicación de sulfato de atropina (0.5 mg/kg), como se puede observar en la gráfica III.

En la gráfica IV se puede observar que la respuesta hipotensora disminuye llegando casi a ser mínima con aplicaciones sucesivas del extracto. Si se aumenta la dosis del extracto en forma progresiva, no se obtiene la respuesta inicial, sino que, por el contrario, llega a ser casi nula.

En la gráfica V se observa que el extracto no disminuye la acción de la acetilcolina, sino por el contrario la hace más prolongada.

Alcaloides.

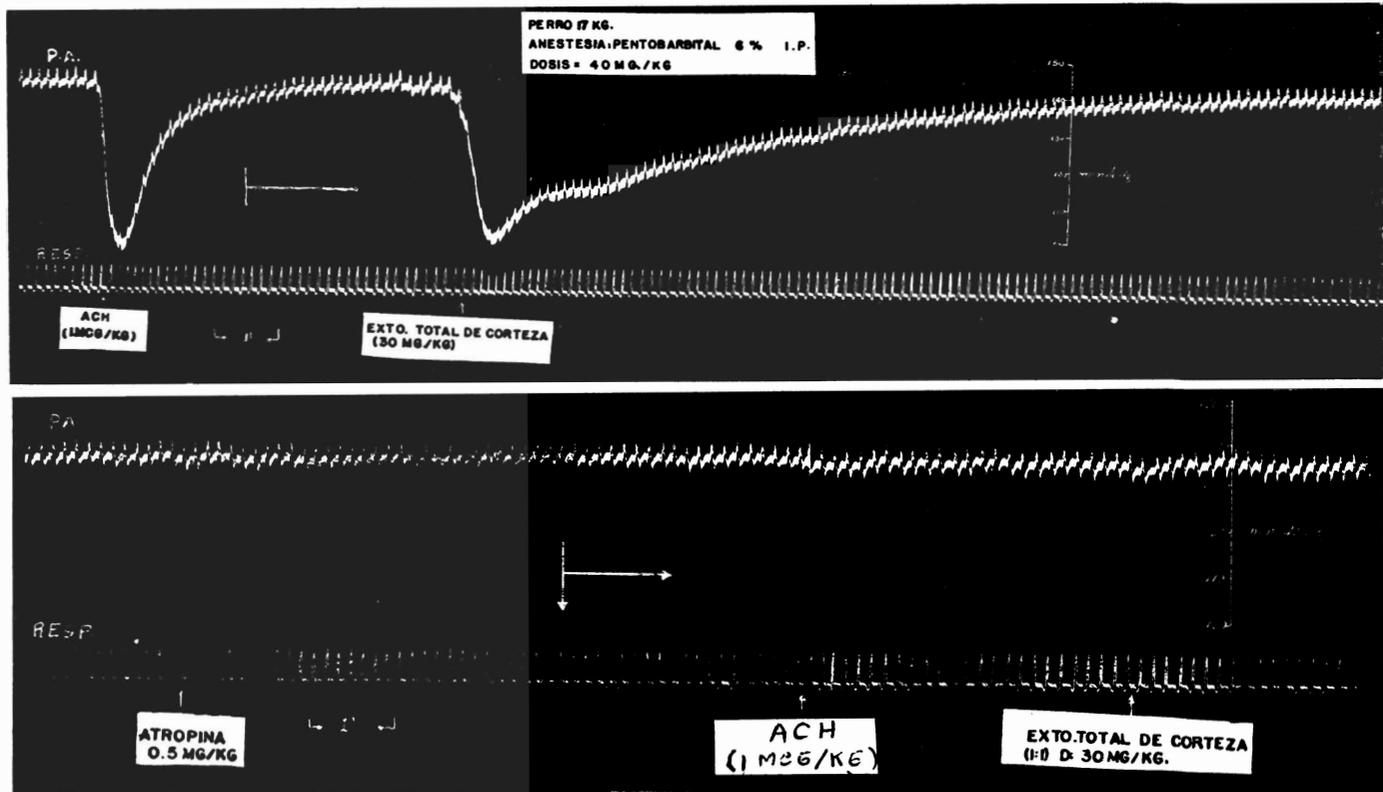
La administración intravenosa de alcaloides puros, a una dosis de 35 mcg/kg contenidos en 5 mg de polvo seco de corteza, produce una disminución de la P. A., correspondiente a un 58% de la P. A. inicial. Sobre la respiración se observa un paro transitorio inmediatamente después de la inyección, seguido de un aumento en la frecuencia respiratoria; la recuperación del nivel inicial de la P. A., se logra al cabo de 15 minutos; la respuesta hipotensora de los alcaloides es bloqueada por la atropina, como puede observarse en la gráfica VI.

Taninos.

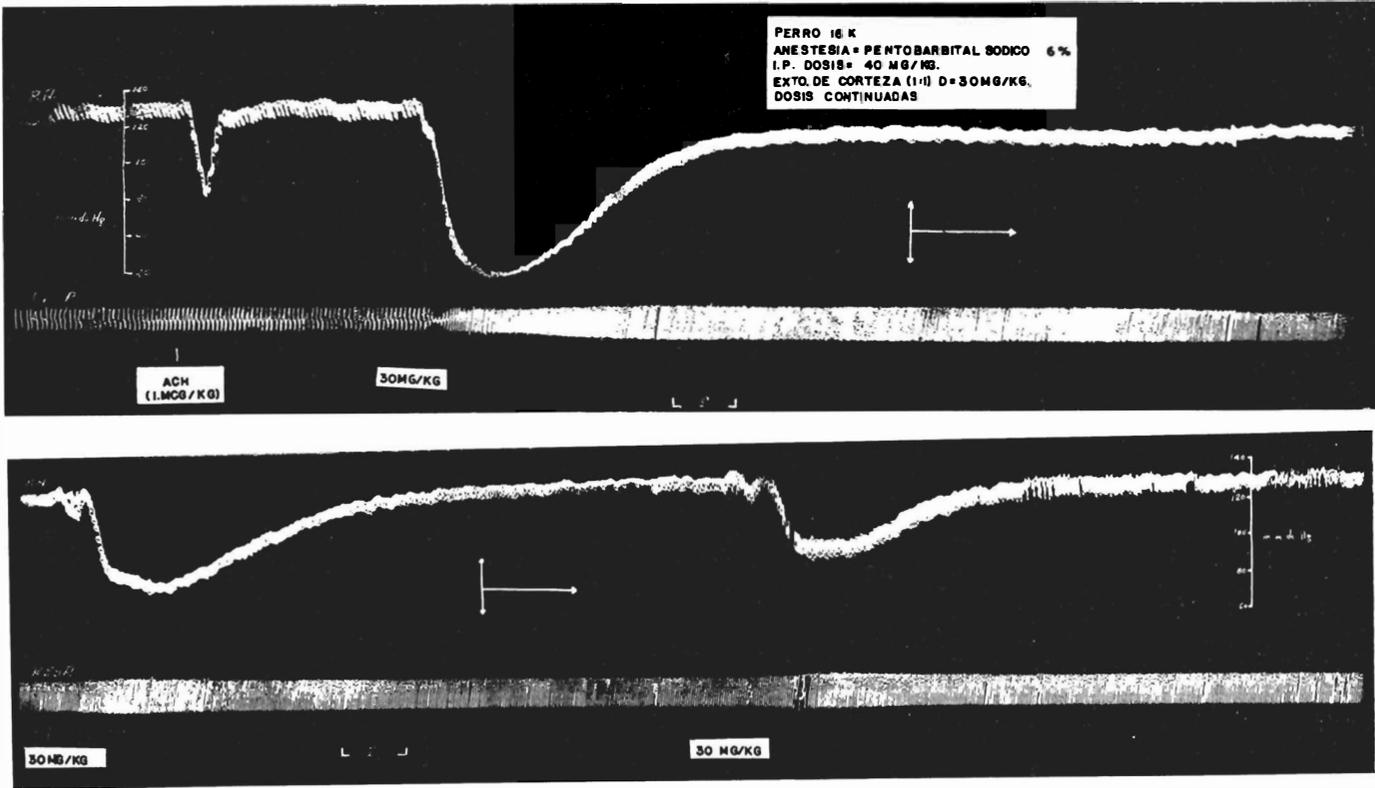
En la gráfica VII se observa que al administrar taninos en una dosis de 5 mg/kg, referidos al polvo seco de corteza, se produce disminución de la P. A. correspondiente a un 40% de la P. A. inicial; en la respiración se observa un paro corto durante la disminución de la P. A. y un pequeño efecto estimulante en cuanto a la frecuencia, durante la fase de recuperación de la misma. El nivel inicial de la P. A. se logra al cabo de 30 minutos. El efecto hipotensor de los taninos se bloquea con la aplicación de sulfato de atropina (0.5 mg/kg).

Ácidos y fenoles.

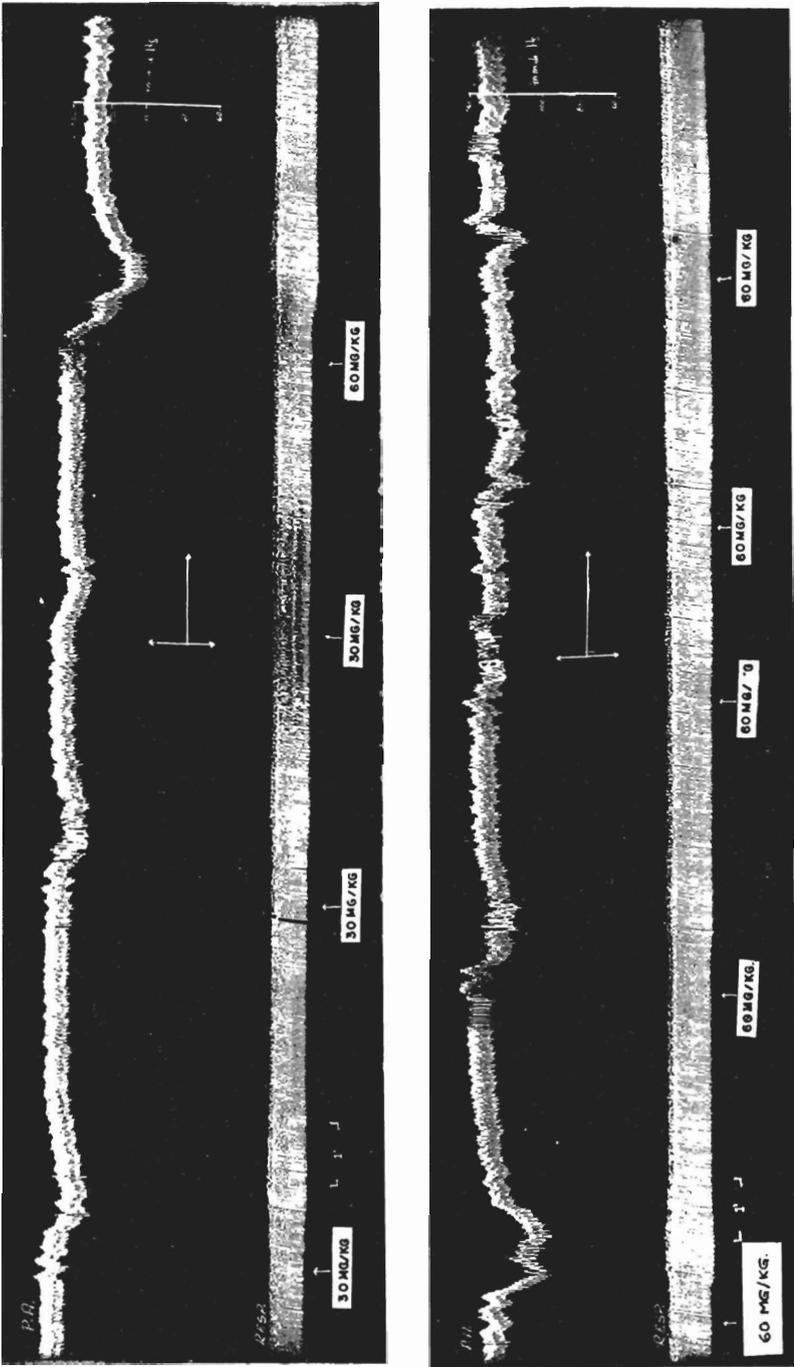
La administración de los ácidos y fenoles correspondientes a una dosis de 20,50 y 100 mg/kg, referidos al polvo seco de corteza, no origina respuesta apreciable sobre la P. A. ni sobre la respiración.



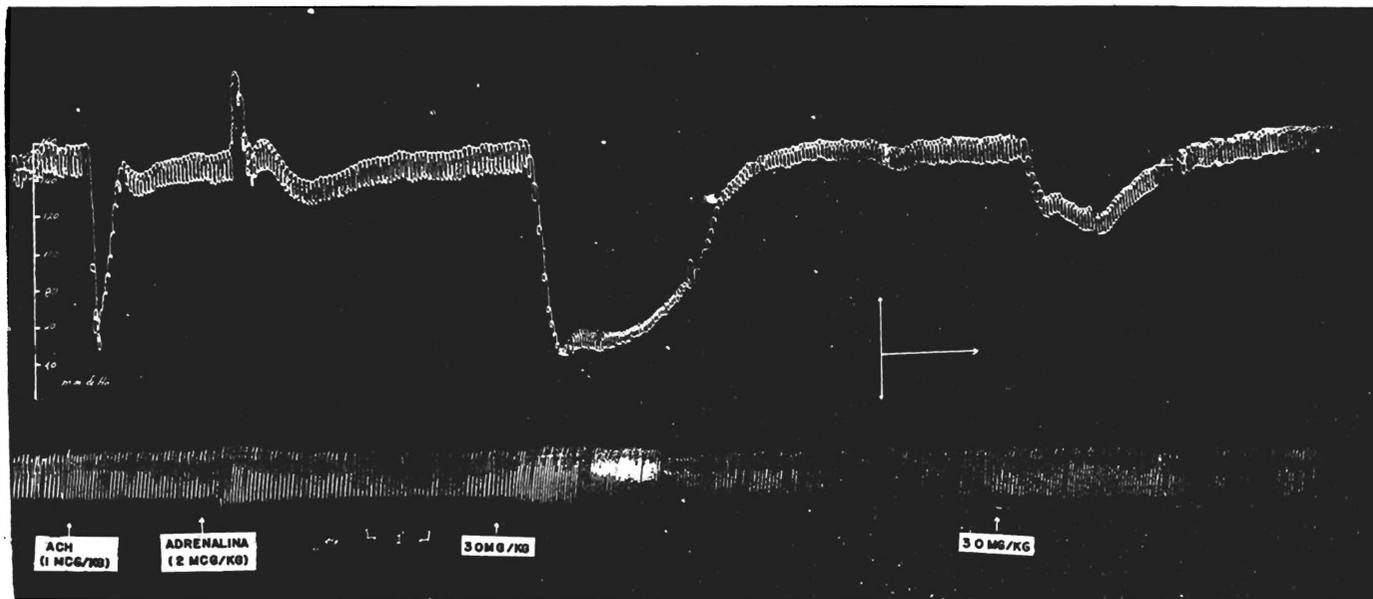
Gráfica III — Acción del extracto total de corteza de la M. tamaquarina sobre la P. A. y la respiración, en perros anestesiados con pentobarbital. Obsérvese la acción hipotensora y la acción bloqueante de la atropina.



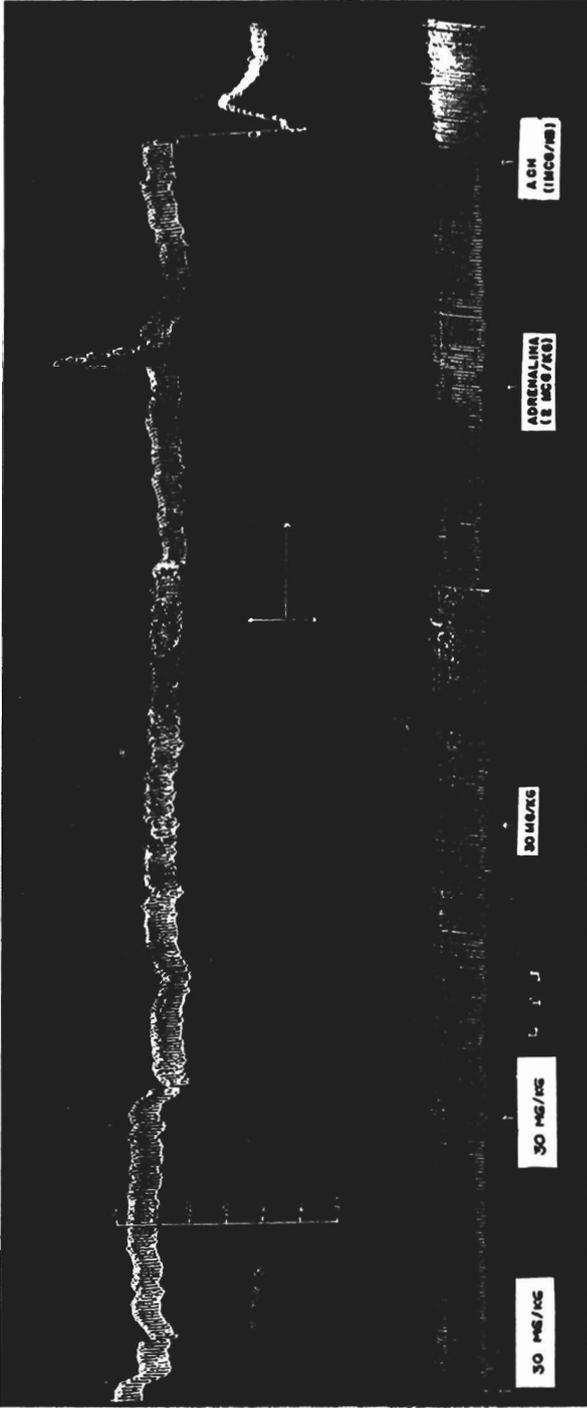
Gráfica IV — Efecto taquifiláctico sobre la P. A. del extracto total de corteza de *M. tamaquarina*. Obsérvese la disminución de la respuesta hipotensora con la aplicación sucesiva de la dosis, y aun con la aplicación de dosis dobles.



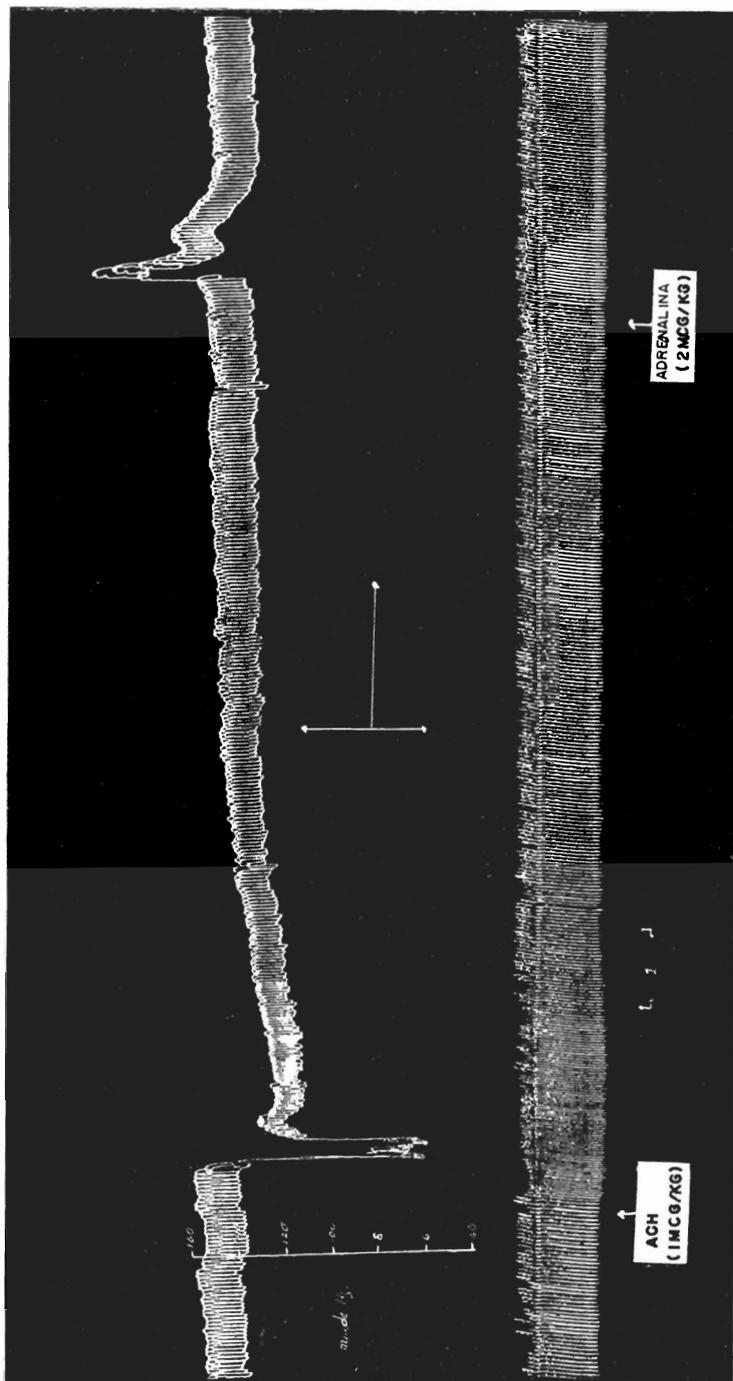
GRAFICA IV. (Continuación).



Gráfica V — Acción de la acetilcolina sobre la P. A. y la respiración de un perro al cual se le había producido taquifilaxia con el extracto total de corteza de la *M. tamaquarina*. Obsérvese que la respuesta a la acetilcolina es más prolongada. Puede decirse que no se presenta taquifilaxia cruzada.



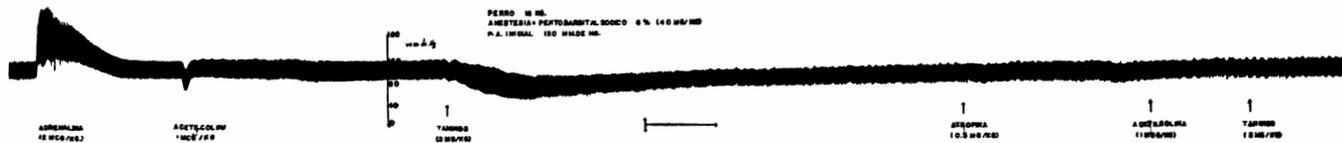
GRAFICA V. (Continuación).



GRAFICA V. (Continuación).



Gráfica VI — Registro del efecto hipotensor de los alcaloides de la *M. tamaquarina* y su bloqueo por atropina.



Gráfica VII — Registro del efecto hipotensor de los taninos de la *M. tamaquarina* y su bloqueo con atropina.

3. EFECTO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR (17)

La acetilcolina y drogas de acción similar, poseen una acción inhibitoria, disminuyendo la frecuencia y la amplitud de las contracciones hasta llegar al paro cardíaco; la atropina antagoniza estos efectos cardíacos, aboliendo la acción muscarínica o parasimpaticomimética de la droga.

Para el estudio del extracto total de la corteza, de los alcaloides y de los taninos se realizan experiencias sobre corazón in situ, utilizando el método de suspensión, que consiste en conectar el ápice del corazón por medio de un hilo a una palanca inscriptora y se registran los cambios en un quimógrafo o un fisiógrafo modelo DMP-4A. La administración de las diversas sustancias se efectúa por inyección en la vena abdominal.

Se registran los movimientos normales del corazón y su correcto funcionamiento se verifica con aplicación de acetilcolina (1:1000).

Resultado: Con la administración del extracto total de corteza de *Malouetia tamaquarina*, correspondiente a un mg. de polvo seco, se observa una depresión cardíaca con disminución de la fuerza de contracción del corazón. Esta depresión cardíaca es bloqueada por la aplicación de atropina. (Gráfica VIII).

En la gráfica IX se observa el efecto depresivo sobre el corazón, que se produce por la aplicación de los alcaloides correspondientes a 0.4 mg., referidos al polvo seco de corteza. La aplicación de sulfato de atropina antagoniza la acción de los alcaloides sobre el corazón.

Con la administración de taninos correspondientes a 0.4 mg/kg referidos al polvo seco de corteza, se produce una depresión cardíaca menos marcada que la producida por el extracto total y los alcaloides, pero este efecto también es antagonizado por la atropina. (Gráfica X).

4. EFECTO SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO Y MUSCULATURA ESTRIADA (16, 18)

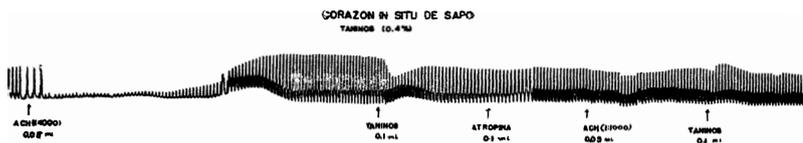
Los ensayos en músculos estriados aislados ponen de manifiesto algunas características de la transmisión química del impulso nervioso.



Gráfica VIII — Efecto del extracto total de corteza de *M. tamaquarina* sobre el corazón, antes y después de atropinización.



Gráfica IX — Efecto de los alcaloides de la *M. tamaquarina* sobre el corazón, antes y después de atropinización.



Gráfica X — Efecto de los taninos de *M. tamaquarina* sobre el corazón, antes y después de atropinización.

Los agentes bloqueantes neuromusculares son generalmente compuestos de amonio cuaternario, compuestos que poseen múltiples acciones farmacológicas:

- a) Estimulantes de las estructuras inervadas por el parasimpático (acción muscarínica).
- b) Estimulantes de los ganglios autonómicos (acción nicotínica).
- c) Bloqueo ganglionar (acción gangliopléjica).
- d) Depresores de las estructuras inervadas por el parasimpático (acción anticolinérgica).
- e) Estimulantes del músculo esquelético.
- f) Bloqueo neuromuscular (acción curarizante).

Se realizan estudios de la acción curarizante del extracto total de corteza, de los alcaloides y de los taninos, debido a que en la literatura (19) se menciona la presencia de esta acción para una especie de *Malouetia*, la nítida *Spruce*, conocida como el *Gua-chamacá*.

4.1. *Efecto sobre el recto abdominal de sapo (17).*

El antagonismo entre la acetilcolina y las drogas antidespolarizantes (tubocurarina) puede observarse fácilmente en el músculo recto abdominal aislado de rana o de sapo, en donde la contracción producida por la primera es inhibida por las segundas.

Para el estudio del extracto total, de los alcaloides y de los taninos, se realizan pruebas sobre el músculo recto abdominal de sapo adulto (*bufo marinus*), manteniéndolo en solución Ringer-rana, en un baño de órganos aislados, convenientemente oxigenado; una vez colocado el músculo en el baño, se deja estabilizar y se le aplica acetilcolina para constatar su buen funcionamiento; se aplica luego sobre la solución Ringer-rana unas gotas del extracto total y posteriormente de alcaloides y taninos, lavando el órgano después de cada adición.

Resultado: La aplicación del extracto total de corteza, de los alcaloides y de los taninos, no produce ninguna acción sobre el músculo recto abdominal de sapo, tampoco bloquea la acción de la acetilcolina, es decir, no presenta la acción curarizante reportada para la *Malouetia nítida Spruce*.

4.2. *Acción sobre el tono muscular en miembros posteriores de rana.*

La inyección de curare, de sus alcaloides o de drogas similares en su acción en animales —batracios, mamíferos— produce debilidad muscular, parálisis y pérdida del tono muscular (flacidez) de los miembros posteriores.

Para realizar este estudio se inyecta en el saco linfático del animal 0.1 ml. del extracto, correspondientes a 10 mg. de polvo seco de corteza; 0.1 ml. de alcaloides y de taninos correspondientes a 4 mg. de polvo seco de corteza de la *Malouetia tamaquarina*.

Resultado: Con la administración del extracto total de la corteza, de los alcaloides y de los taninos, en las cantidades anotadas, no se observa ni flacidez ni parálisis de los miembros posteriores de los animales.

4.3. *Efecto sobre los músculos del cuello en el conejo.*

En las primeras manifestaciones de la acción curarizante, en el conejo es típica la caída de la cabeza, por debilidad de los músculos del cuello.

En este estudio se emplean conejos con un peso promedio de dos kilos, a los cuales se les aplica el extracto total fluido de corteza de la *Malouetia tamaquarina*, los alcaloides y los taninos, en una dosis correspondiente a 370 mg/kg y 70 mg/kg respectivamente, referidos al polvo seco de corteza, en la vena marginal de la oreja.

Resultado: No se produce la caída de la cabeza del conejo, es decir no tiene acción curarizante.

5. DETERMINACION DE LA TOXICIDAD (17, 20)

Se toma como índice de toxicidad de una droga, la dosis mortal media o dosis letal 50 (DL50) que es la dosis que provoca la muerte en el 50% de los individuos experimentados.

Para esta determinación se toman 10 grupos de 10 ratones cada uno, con un peso promedio de 22 gr.; a cada uno de los grupos se inyectan por vía intraperitoneal, diferentes dosis crecientes del extracto total de corteza, obteniéndose los resultados indicados en la tabla número 4.

TABLA NUMERO 4

<i>Dosis</i>	<i>Vivos</i>	<i>Muertos</i>	<i>Vivos acumulados</i>	<i>Muertos acumulados</i>	<i>% M</i>
4.5	10	0	56	0	0
5.0	9	1	46	1	2.17
5.5	8	2	37	3	7.69
6.1	8	2	29	5	15.15
6.8	7	3	21	8	27.58
7.5	6	4	14	12	46.15
8.3	4	6	8	18	69.23
9.1	3	7	4	25	86.20
10.1	1	9	1	34	97.14
11.2	0	10	0	44	100.00

La determinación de la DL50 se efectúa por los métodos de: la curva dosis-respuesta, la gráfica del espejo y la fórmula matemática.

Resultados: Con la gráfica dosis-respuesta da un DL50 de 7.9 gr/kg, por la gráfica de espejo la DL50 es de 7.65 gr/kg, y por el método matemático, mediante la fórmula:

$$\text{Log DL50} = \text{Log } di + \text{Log } I \times \frac{50 - Mi}{Ms - Mi}$$

Donde: di = dosis inferior al 50%.

Ms = mortalidad superior al 50%.

Mi = mortalidad inferior al 50%.

I = intervalo correspondiente a dosis consecutivas.

$$\text{Log DL50} = \text{Log } 7.5 + \text{Log } 1.11 \times 0.1739$$

$$0.87506 + 0.00719.$$

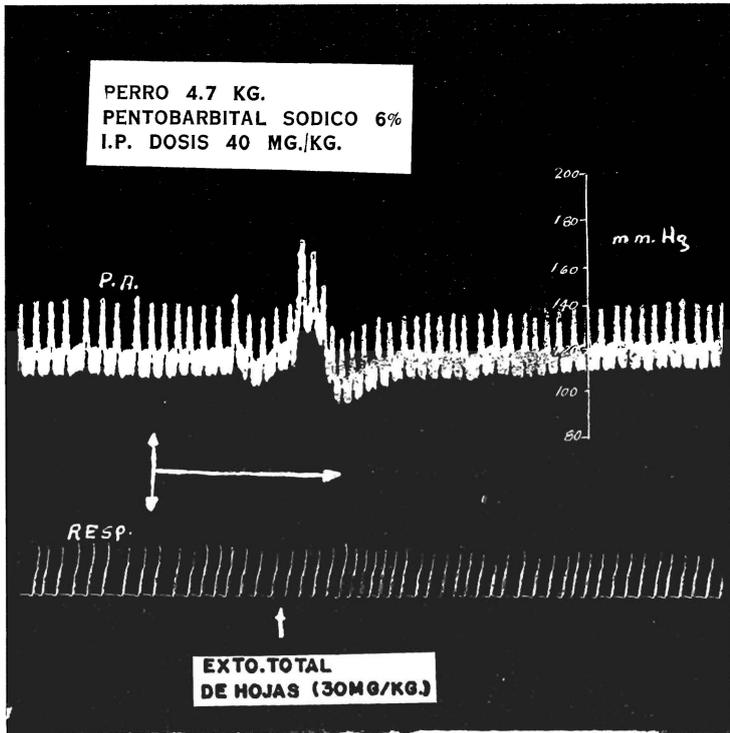
$$\text{DL50} = \text{antilog } 0.882287.$$

$$\text{DL50} = 7.625 \text{ gr/kg}$$

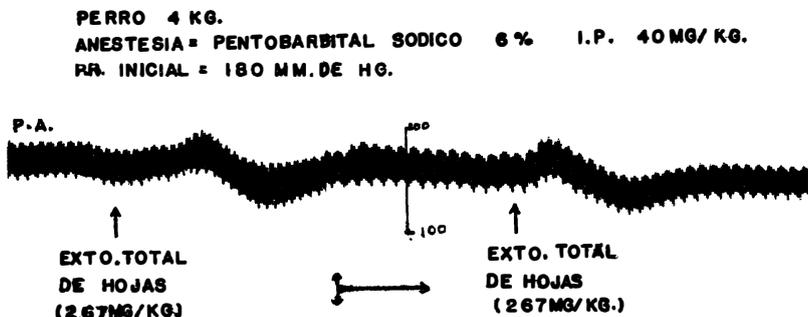
Si se realiza un promedio de los resultados obtenidos por los diferentes métodos, se obtiene un DL50 de 7.72 gr/kg, para ratones por vía intraperitoneal, con un tiempo de observación de 24 horas.

Hojas: Adelantado el estudio de las hojas de la *Malouetia tamaquarina* en hemodinamias en perros, se encontró que con la administración intravenosa de dosis correspondientes a 30 y 260 mg/kg de polvo seco de hojas se produce un rápido aumento de la presión arterial seguido por una disminución de la misma, como se puede apreciar en las gráficas XI y XII.

Cabe anotar, que cada uno de los experimentos farmacológicos realizados con la *Malouetia tamaquarina*, fueron repetidos por lo menos 5 veces.



Gráfica XI — Registro del efecto del extracto total de hojas de la *M. tamaquarina* sobre la P. A. y la respiración.



Gráfica XII. Registro del efecto del extracto total de hojas de *M. tamaquarina* en dosis altas sobre la P. A. Obsérvese la hipertensión seguida de hipotensión.

V — DISCUSION DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Según los resultados obtenidos en el análisis químico de la *Malouetia tamaquarina* (Tabla número 3), se encontró que tanto en las hojas como en la corteza están presentes las siguientes sustancias:

- Alcaloides.
- Taninos.
- Acidos y fenoles.
- Resinas.
- Grasas.
- Principios amargos.
- Pigmentos.

Los alcaloides se encuentran en mayor cantidad en la corteza que en las hojas, motivo por el cual se realizó la extracción y purificación de los alcaloides totales únicamente de la corteza, pero sin llegar a su separación e identificación, trabajo realizado por F. Soti, V. Cerny y F. Sorm (14), quienes los aislaron e identificaron como Kurchessina, DihidroKurchessina y Conessina.

Cabe anotar, que los resultados del análisis químico de la *Malouetia tamaquarina*, difieren de los resultados obtenidos en el estudio de otra *Malouetia*, la nítida Spruce (21), en la que fueron encontrados heterósidos y los alcaloides estaban en mayor propor-

ción en las hojas; no se encontraron taninos, ácidos ni fenoles. Esto hace suponer que el contenido de sustancias químicas **varía de una especie a otra.**

La espuma que aparece durante el proceso de extracción, es debida a los alcaloides y no a saponinas, pues esta espuma se presenta también cuando los alcaloides han sido aislados y solubilizados; desde luego, las pruebas realizadas para saponinas dieron resultados negativos.

El estudio farmacológico fue realizado con el extracto total de la corteza, los alcaloides, taninos, ácidos y fenoles, pues fueron éstas las sustancias encontradas en cantidades apreciables.

Musculatura lisa.

Se determinó la actividad sobre la musculatura lisa, realizando prácticas sobre intestino aislado de rata. La administración de una gota de extracto total produjo una inhibición inicial de los movimientos, seguido por un aumento de éstos, que se manifestó mediante contracciones y relajaciones sucesivas, como lo muestra la Gráfica I; el mismo efecto, aunque un poco menos marcado, se presentó con la aplicación de una gota de solución de alcaloides. La acción sobre la musculatura lisa fue bloqueada con sulfato de atropina. (Gráfica II).

Presión arterial.

La actividad de la *Malouetia tamaquarina* sobre la presión arterial, se determinó mediante hemodinamias en perros. La administración intravenosa de una dosis de extracto total, correspondiente a 30 mg/kg de polvo seco de corteza, produjo una marcada disminución de la presión arterial (Gráfica III), con un tiempo de recuperación de 6 minutos.

Según la gráfica VI, la disminución de la presión arterial es mayor con la administración de 35 mcg/kg de alcaloides puros (los 35 mcg/kg corresponden a 5 mg/kg de polvo seco), teniendo un tiempo de recuperación de 15 minutos. Con los taninos se presenta una disminución de la presión arterial mayor que la producida por el extracto total, pero menor a la presentada por los alcaloides, aunque el tiempo de recuperación fue prolongado, 30 minutos, como se observa en la gráfica VII. Con la administración del extracto de ácidos y fenoles, no se presentó efecto apreciable sobre la presión arterial.

Comparando las cantidades de alcaloides y taninos presentes en la dosis del extracto total, con las administradas en las dosis de los principios aislados, se observa que a pesar de estar estas últimas en cantidad menor (aproximadamente 1/6 de lo contenido en la dosis del extracto total), el efecto hipotensor es más marcado y los tiempos de recuperación más prolongados que los presentados con las dosis del extracto total; esto hace suponer que las diferentes sustancias presentes en el extracto tienen efectos antagónicos, o que impiden a los principios activos llegar más fácilmente al sitio de acción.

Taquifilaxia.

Con la aplicación de dosis sucesivas del extracto total, la respuesta hipotensora va siendo cada vez menor, hasta llegar a ser casi nula, como se puede apreciar en la Gráfica IV. Con la aplicación de dosis mayores, no se logra obtener la respuesta original, ni aun aumentando la dosis 5 veces y después de dejar el animal en reposo por una hora; en cambio si a un animal en condiciones normales, se le administra por primera vez la dosis triple, le produce la muerte; es de anotar que este fenómeno se presentó con todos los animales tratados.

Como es sabido, existen fenómenos de resistencia, que pueden ser de tolerancia o de taquifilaxia, según se refieran a procesos prolongados o agudos. La tolerancia es una resistencia exagerada del individuo, de carácter duradero, a responder a la dosis ordinaria de una droga. La taquifilaxia es un fenómeno de atenuación que se desarrolla rápidamente y que puede también ser reversible.

De lo anterior puede deducirse, que la *Malouetia tamaquarina* tiene una acción taquifilactógena que no es cruzada a otras sustancias tales como la acetilcolina; por el contrario, en el animal taquifilactizado, la acción de la acetilcolina es más prolongada, indicando probablemente una acción anticolinesterásica del extracto, lo cual explicaría el efecto hipotensor. (Gráfica V).

Corazón y respiración.

La acción hipotensora también puede ser atribuida a una depresión cardíaca según los resultados obtenidos en las prácticas sobre corazón in situ de sapo (Gráficas VIII, IX y X) con el extracto total, los alcaloides y los taninos, siendo esta acción muy semejante a la producida por la acetilcolina.

En los experimentos de hemodinamia en perros, se observó que con la aplicación de la dosis del extracto total, de los alcaloides y de los taninos, se presentó un paro respiratorio transitorio durante la disminución de la presión arterial y un efecto estimulante de la frecuencia, durante la recuperación de la misma.

Acción curarizante y cambios en la conducta.

Según los resultados obtenidos en la determinación de la actividad de la *Malouetia tamaquarina* sobre la musculatura estriada y el sistema nervioso periférico, en los experimentos de la caída de la cabeza del conejo, acción sobre músculo abdominal de sapo y flacidez del miembro posterior de la rana, ésta no presentó acción curarizante, como la reportada para la *Malouetia nítida* Spruce, (19).

Respuesta muscarínica.

Como puede observarse en las gráficas II, III, VI, VII, VIII, IX y X, con la aplicación del extracto total de la corteza de la *Malouetia tamaquarina*, los alcaloides y los taninos, en las preparaciones farmacológicas atropinizadas no se obtuvo respuesta apreciable.

Los anteriores resultados nos permiten suponer que el efecto hipotensor encontrado puede deberse fundamentalmente a una acción del tipo muscarínico.

Dosis letal 50.

Al comparar la DL50 para ratones por vía intraperitoneal, con las dosis responsables de la acción hipotensora, se puede apreciar el amplio margen de seguridad que presenta la droga. Se establece como DL50: 7.72 gr/kg de peso por lo cual no está de acuerdo con algunas observaciones empíricas folclóricas que le fijaban una fuerte acción tóxica. Seguramente se trata de otras especies vegetales conocidas con los mismos nombres populares.

RESUMEN

El análisis químico de *Malouetia tamaquarina* demostró la presencia de alcaloides, taninos, ácidos y fenoles. La raíz contiene

0.71% de alcaloides expresados en base seca. El extracto total de la raíz mostró una acción hipotensora de tipo muscarínico. No presentó acción curarizante. La DL 50 en ratas fue de 7,72 gr/kg.

SUMMARY

The chemical analysis of *Malouetia tamaquarina* showed the presence of alkaloids, tannins, acids and phenols.

The bark contained 0.71% of alkaloids expressed in dry weight bases.

The total extract from the bark showed a hypotensive action like muscarinic drugs. There was no curare-like action. The DL 50 in rats was 7,72 gr/kg.

BIBLIOGRAFIA

1. TAKHTAJAN, A. Flowering Plants, 2nd. Ed., Smithsonian Institution Press, Washington, 1967.
2. LENNEE, A. Dictionaire Descriptif et Synonymique des Genres de Plantes Phanerogames, 4, 279, 1932.
3. PRODS, 8, 378, 1844.
4. Herbario Nacional Colombiano, U. N. 263 Apocynaceae, Instituto de Ciencias Naturales. Universidad Nacional de Colombia.
5. CALDERÓN E. Guía para análisis de plantas y notas prácticas sobre fitoquímica. Universidad Nacional 1963.
6. WALL M. E. Phithochemistry Analysis. J. Am. Pharm. Assoc, 43, 1954.
7. EDWIN F. BRYAUT. A note on the Differentiation between Flavonoid Glycosides and their Aglucones., J. Am. Pharm. As. 39, 480, 1950.
8. CHERONIS and ENTRIKIN. Semimicro Qualitative Organic Analysis, The Sistematic Identification of Organic Compounds., 2º Ed., Thomas y Crowell, 37, 544, 1957.
9. ALLEN S. Comercial Organic Analysis, Blakisten Co. New York, 2, 768, 1924.
10. FLORIANI, L. Análisis Químico de los Vegetales, Editorial Vásquez, Buenos Aires, 59-61, 1938.
11. HAWORTH R. and M. MICHAEL. "Apocynaceae Alkaloids" J. Chem. Soc. 4973, 1960.

12. JANOT M. LAINNE et GOUTAREL. "Alcaloides V. Alcaloides du *Malouetia berquaertana* E. Woodson (Apocynacées): La funtuphyllamine B et la malouétine", *Ann. Pharm. Franc.* 18, 673. 1960.
13. KHUONG-HUU-LAINNE, BISSET et GOUTAREL. "Alcaloides Steroïdiques XXXIX". *Ann. Pharm. Franc.* 23, 385, 1965.
14. SOTI F. CERNY and SORM F. "Steroid Alkaloids from *Malouetia arborea* Miers and *Malouetia tamaquarina* (Aubl). A. DC.", *Tetrahedron Letters*. N° 16, 1437-1441, 1967.
15. ROSTOCK, H. SEEBECK. "Alkaloids Extraction", *Helv. Chim. Acta*, 41, 11, 1958.
16. BURN, J. H. *Prácticas de Farmacología*, Editorial Acribia, 11-15, 1957.
17. LITTER M. *Farmacología*, 4ª Ed. 60, 145, 1970.
18. JACKSON, D. E. *Experimental Pharmacology and Materia Médica*, 2nd. Ed. The C. V. Mosby Company, 71-80. 1936.
19. KHUONG, F. HUU-LAINE et BISSET, N. G. et GOUTAREL, R. Alcaloides du *Malouetia berquaertiana* Woods. Mise au point sur le genre *Malouetia* (Apocynacées) et sur une drogue curarisante du Venezuela, le Guachamacá. *Ann. Pharm. Franc.* 23, N° 6, 395-409, 1965.
20. RUÍZ, GIJÓN E IBÁÑEZ. *Métodos Biológicos de Valoración de Medicamentos*, 1ª Ed. Editorial Alambra, Madrid, 525, 1955.
21. DE MARTÍN, N. C. *Estudio Fitoquímico y Farmacológico de la Malouetia Nítida Spruce*, Trabajo de Tesis. 1974. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional, Bogotá.