

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 28

OCTUBRE — DICIEMBRE DE 1960

10 — 12

ESTUDIOS EXPERIMENTALES DE CUATRO RAUVOLFIAS COLOMBIANAS¹

Por ENRIQUE NÚÑEZ-OLARTE *

INTRODUCCION

La inmensa riqueza de la flora colombiana, la indiscutible influencia que en nuestro país dejara la Expedición Botánica dirigida por el sabio *José Celestino Mutis* y el deseo de mantener viva la llama de la experimentación, nos movió a fundar en el Laboratorio de Farmacología una sección dedicada al estudio de plantas colombianas calificadas o admitidas como productos medicinales. Fruto de nuestro entusiasmo es el presente trabajo, cuya finalidad principal es la de atraer a nues-

tros investigadores hacia el estudio de nuestros propios recursos que con mano tan pródiga repartiera la naturaleza y que con tanta indiferencia contemplamos. Ante propios o extraños, hemos asegurado sin temor a equivocarnos, que Colombia posee el más rico, el más vasto, el más completo y el más eficiente de los Laboratorios de Síntesis, inigualable por todos sus aspectos, como lo es el que a diario nos muestra la naturaleza, y no utilizar los colombianos sus invaluable servicios es, sin duda alguna, una falta tan grave que difícilmente la podrán perdonar nuestros hijos.

El presente trabajo no es, ni pretende ser, un estudio experimental completo de las plantas colombianas del género *Rauvolfia*, tan importante actualmente en la medicina mundial. Tampoco es personal en todos sus aspectos porque al fin y al cabo corres-

¹ La Comisión Académica de la Universidad Nacional ordenó la publicación de este trabajo, al cual se le otorgó el "Premio José Celestino Mutis en Medicina Experimental, 1960", de la Fundación Camilo Mutis Daza.

* Jefe del Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Laboratorio de Farmacología. Universidad Nacional de Colombia.

ponde a una serie de experiencias comparativas, con las cuales se puede demostrar la similitud de la acción medicamentosa de nuestras plantas con la de las de otras latitudes.

Las experiencias sobre las plantas del género *Rauvolfia* fueron iniciadas en el Laboratorio de Farmacología, a nuestro cargo, en abril de 1957, con plantas recolectadas por el botánico A. Fernández-Pérez, por especial encargo de la Casa Pfizer de New York, entidad que gentilmente nos autorizó para estudiar este material y a la cual agradecemos tan eficaz colaboración.

La importancia de las plantas del género *Rauvolfia* en la terapéutica, es mundialmente conocida. Se iniciaron los trabajos científicos en relación con su acción farmacológica con Chopra y sus colaboradores¹, quienes utilizaron la especie serpentina, originaria de la India, y pusieron en evidencia las propiedades tranquilizantes e hipotensoras de sus alcaloides totales, y con Mendoza Daza², quien estudió en 1940 la *Rauvolfia* colombiana de la especie *heterophylla* (hoy día *R. tetraphylla*) conocida entre nosotros con el nombre de "Piñique-piñique", logrando este autor la identificación de dos alcaloides, las Chalchupinas A. y B. de acción depresora, hipotermizante y francamente simpaticolítica. Tres años antes Deger³ había descrito los mismos alcaloides en esta apocinácea conocida en Guatemala con el nombre de "Chalchupa".

En los últimos veinte años, más de 1.300 trabajos relacionados con la química, la farmacología, la terapéutica y la experimentación clínica de las *Rauvolfias*, lo mismo que en el terreno de la investigación botánica, demuestran la excepcional importancia de tales plantas.

En Colombia, además del trabajo de Mendoza-Daza, K. Mezey y B. Uribe⁴ estudiaron en 1954 un material reco-

lectado en Riohacha con el nombre de *Rauvolfia hirsuta*, pero desgraciadamente estos autores no inscribieron su material en el Herbario Nacional, de acuerdo con las conclusiones del Primer Congreso Panamericano de Farmacia reunido en la Habana en 1948⁵. En 1958 A. Fernández publicó en la *Revista de la Universidad Nacional de Colombia* un trabajo muy completo sobre la botánica y la farmacognosia del género *Rauvolfia* en Colombia⁶. No conocemos ningún otro trabajo colombiano o de autor colombiano en relación con las *Rauvolfias* de nuestro país.

Nuestro trabajo se refiere principalmente a la experimentación farmacológica de las cuatro más importantes especies colombianas de *Rauvolfia* que son, en su orden, la *R. tetraphylla* L., la *R. littoralis* Rusby, la *R. ligustrina* R. & S. y la *R. leptophylla* A. S. Rao.

Los usos empíricos de la medicina popular colombiana y los nombres vernáculos con que se conocen las *Rauvolfias*, son muy notorios. Nuestros investigadores unánimemente han aceptado como usos en nuestra medicina popular: el combatir estados febriles del paludismo, contra mordeduras de serpiente, estados febriles, y, todos anotan el hecho de que el uso empírico contra la mordedura de serpiente también se conoce para la especie hindú (*R. Serpentina* Benth). A. Fernández⁶, da el dato de su utilización empírica "para males de la circulación", y como él lo anota, es llamativa esta indicación terapéutica ya que correspondería a Colombia la paternidad de su uso como hipotensor.

Los nombres vernáculos corresponden indistintamente a cualquiera de las especies comunes del género *Rauvolfia* y ellos son: Venadito, Mataperros, Piñique-piñique, Contra-solista, Cruceito, Borrachera. La forma farmacéutica empleada corresponde a cocimientos

de la raíz, la corteza o las hojas de la planta, pero principalmente de la raíz cortada en pequeños trozos.

Las plantas se han encontrado en diferentes regiones de Colombia con una distribución geográfica bastante extensa y con alturas sobre el nivel del mar que van desde los cinco metros hasta los mil quinientos con un predominio especial de las regiones del norte del país y principalmente en sitios cercanos a la Sierra Nevada de Santa Marta.

El origen del género *Rauvolfia* da a la América Tropical la primacía, según Rao⁷. Este autor es el más reciente revisor del género y a él en buena parte se le debe la nueva nomenclatura de las especies.

La descripción botánica y el estudio farmacognóstico del material empleado por nosotros está clara y debidamente efectuado por A. Fernández⁶ y creemos innecesario reproducirlo en este trabajo.

Las diferentes experiencias que hemos efectuado con cada una de las especies de nuestro material de estudio han seguido el siguiente programa relacionado esencialmente con la comparación del alcaloide reserpina y con los trabajos realizados con la *Rauvolfia serpentina*:

1º Obtención de un extracto acuoso de los alcaloides totales de la respectiva planta y valoración de dichos alcaloides.

2º Efectos comparativos de la reserpina y los extractos de alcaloides totales sobre la secreción gástrica.

3º Efectos comparativos de la reserpina y los extractos de alcaloides sobre la motilidad gástrica.

4º Posibilidad de producción de úlceras gástricas después de la administración de reserpina y de extractos de alcaloides totales de cada planta.

5º Acción comparativa de la reserpina y de los extractos de alcaloides totales sobre la presión sanguínea del perro anestesiado.

6º Acción tranquilizadora comparativa de la reserpina con el extracto acuoso de alcaloides de la planta.

7º Toxicidad de los extractos acuosos.

Hemos escogido este programa porque desde la identificación de la reserpina hecha por Bein⁸, la tendencia de todos los investigadores ha sido la de considerar que el principio activo esencial del género *Rauvolfia* es dicho alcaloide. Adquiere especial interés el hecho de que su fórmula química bruta haya sido definida por Stark y Hill⁹ en 1954, confirmada por Schlityler y sus colaboradores¹⁰, porque permite trabajar con un alcaloide claramente definido y fácilmente identificable.

Entre los efectos biológicos de la reserpina resalta el de aumentar considerablemente la motilidad gastro-intestinal en el ratón, la rata, el gato y el perro, como lo señaló Bein y lo comprobaron Plummer y sus colaboradores¹¹. En un importante trabajo de Barret y sus colaboradores¹² mencionan que existe tanto en el perro normal como en el vagotomizado, lo mismo que a nivel de una bolsa gástrica desnervada, un importante crecimiento del volumen y de la acidez gástricos, después de la administración de reserpina. Más recientemente estos fenómenos de hipersecreción y de hiperacididad gástrica post-reserpínicos fueron confirmados en la rata y en el perro por Rossi y sus colaboradores¹³. Los efectos hipersecretorios son destruidos por la administración de sustancias vagolíticas como la atropina, pero este hecho no nos permite atribuirle a la reserpina que su acción se deba únicamente a una estimulación parasimpática porque sin duda alguna el alcaloide tiene efectos periféricos propios.

Algunos autores como Kert y sus colaboradores¹⁴ han achacado a la reserpina la presencia de manifestaciones ulcerosas gástricas en un paciente tratado con ella, al mismo tiempo que Beman¹⁵, como Wolf y Rossman¹⁶ describen la existencia de una apreciable elevación de acidez gástrica que no puede ser controlada con la administración de atropina. Algo similar presentan Schneider y Clark¹⁷ en un reciente estudio clínico y advierten que puede ser inoportuna la administración de reserpina en pacientes que tengan predisposición a las úlceras gástricas. Reder y sus colaboradores¹⁸ dan como dosis excitante para la secreción gástrica la de 0.25 miligramos de reserpina para el hombre. Encontramos también en la bibliografía que Hollister y sus colaboradores¹⁹ mencionan el hecho de que dos pacientes curados de su lesión ulcerosa gástrica presentaron una reaparición de los síntomas clínicos y radiográficos de la úlcera bajo la influencia de un tratamiento con reserpina. Hussar y Bruno²⁰ observaron tres casos de úlceras consecutivas a la administración de un miligramo por vía oral de este hipotensor. Y casos similares han sido confirmados por Schroeder y Perry²¹ y por Denney y sus colaboradores²².

El Laboratorio de Farmacodinamia y Terapéutica de la Universidad Libre de Bruselas presentó en febrero de 1958 un trabajo sobre las propiedades farmacodinámicas de los extractos de Rauwolfia vomitoria sin reserpina, por intermedio del Profesor Jean La Barre, en una de las sesiones de la Sociedad Francesa de Terapéutica y Farmacodinamia²³, y en el cual resalta el hecho de que las acciones neurolépticas e hipotensoras no sólo se deben a la reserpina sino que ellas se presentan con mayor ventaja cuando se emplean extractos purificados de Rauwolfia.

ALCALOIDES TOTALES DE RAUWOLFIA

Para la extracción, valoración e identificación de los alcaloides totales hemos utilizado los siguientes métodos:

1º *Extracción*.—Tratamos el polvo de la raíz de la planta (finamente pulverizado) con una mezcla de alcohol etílico, cloroformo y éter etílico, dejándolo en contacto por 48 horas, alcalinizada con solución de amoníaco en la siguiente proporción:

Polvo de raíz	50 gramos
Alcohol etílico 95°	20 c. c.
Cloroformo	50 c. c.
Eter etílico	120 c. c.
Sal de amoníaco	10 c. c.

Esta maceración se filtra, se lava varias veces con pequeñas porciones de éter, alcohol y cloroformo. El filtrado así obtenido se extrae varias veces con pequeñas cantidades de solución de ácido clorhídrico 2N, en cantidad tal que las últimas porciones de la solución ácida utilizada tengan reacción negativa para la presencia de alcaloides.

La solución clorhídrica se precipita con amoníaco y se extraen los alcaloides con cloroformo. Al evaporar a seco se obtiene una sustancia anaranjada que se redisuelve en solución clorhídrica N/1 dejando la solución obtenida finalmente con un volumen total de 50 c. c. y con un pH. de 5.5. Obtenemos así una solución de color amarillento que equivale a la planta original en su contenido de alcaloides totales. El pH. se ajusta con solución N/1 de NaOH.

2º *Valoración*.—Para la valoración de los alcaloides totales de las distintas especies de Rauwolfia hemos seguido el método (oficial entre nosotros)

indicado por el Códex Británico para la *Rauvolfia* ³⁷.

3º *Identificación*.—Utilizamos los reactivos comunes para la identificación de los alcaloides y empleamos para este fin las soluciones extractivas clorhídricas, las cuales dan precipitados con:

Solución de Hidróxido de sodio.
Solución de amoniaco.
Solución yodo-yodurada.
Solución de cloruro platínico.
Solución de yodo-mercuriato de potasio.

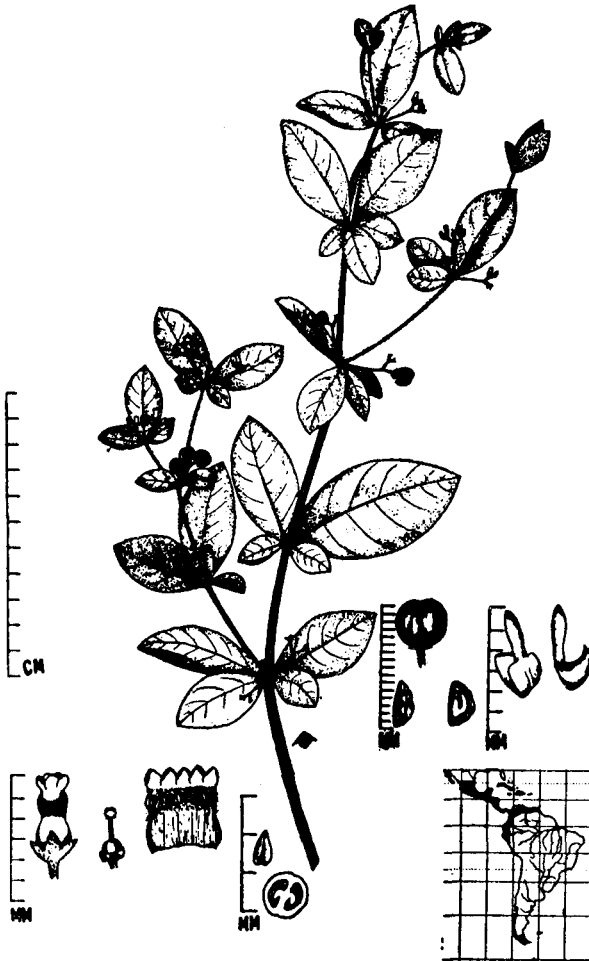


FIGURA 1.

Rauvolfia tetraphylla L.

(Tomado de A. Fernández. *Revista de la Universidad Nacional de Colombia* número 23, página 16).

MATERIAL DE ESTUDIO

Todas las plantas utilizadas por nosotros como material de estudio, corresponden al género *Rauwolfia*. Hemos acordado la grafía "*Rauwolfia*" y no la más común de "*Rauwolfia*", para seguir lo dispuesto por el artículo 73 del Código de Nomenclatura Botánica (1956).

Cada uno de los ejemplares y para cada especie, nos fueron entregados oficialmente por A. Fernández, del Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia, y están debidamente inscritos y preservados en el Herbario Nacional Colombiano de dicho Instituto, según lo acordado por el Primer Congreso Panamericano de Farmacia reunido en la Habana (1948)⁵.

La raíz fue la parte empleada para cada una de las especies. El extracto acuoso de alcaloides totales, obtenido con cada una de ellas, en adelante lo llamaremos extracto de alcaloides, alcaloides totales, o simplemente "extracto".

1. *Rauwolfia tetraphylla* L.—La distribución geográfica cubre el territorio desde el sur de Méjico hasta el Ecuador y las Antillas (Fig. 1).

Se le conoce también con las siguientes denominaciones:⁶

Rauwolfia hirsuta Jacq. (1760).

Rauwolfia tomentosa Jacq. (1760).

Rauwolfia canecens L. (1762) que no debe confundirse con *R. canecens* Descourt (1827).

Rauwolfia subpubescens L. Mant. (1771).

Rauwolfia heterophylla R. & S. (1819).

Rauwolfia odontophora Heurcky Muell Arg. (1870).

Distribución en Colombia.—Alturas comprendidas entre 10 y 1.600 metros.

Bolívar: Cartagena.

Cundinamarca: Apulo (Rafael Reyes), Tocaima.

Guajira: cerca a Manaure.

Huila: Neiva.

Magdalena: Santa Marta, Ciénaga, Codazzi, Gaira, Sierra Nevada.

Norte de Santander: Cúcuta, San Cayetano, río Zulia.

Tolima: Ortega.

Valle: Cali, Dagua.

Material utilizado:

La raíz de *Rauwolfia tetraphylla* L. recolectada en la carretera entre Santa Marta y Gaira (Magdalena) a nivel del mar.

Número 50654 del Herbario Nacional Colombiano.

A. Fernández-Pérez. Febrero-marzo, 1957. Número 5263.

2. *Rauwolfia littoralis* Rusby (Fig. 2).—La distribución geográfica comprende a Panamá, Colombia y Ecuador⁶.

Se le conoce también con las siguientes denominaciones:

Rauwolfia multiflora Riley (1927).

Rauwolfia macrocarpa Standl (1928).

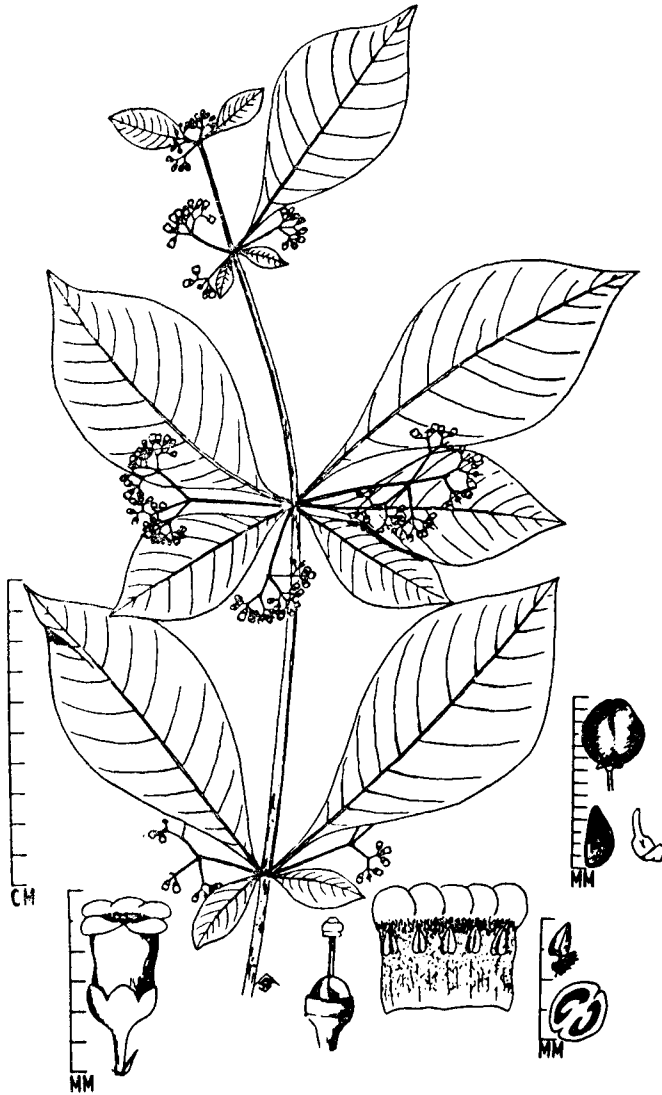


FIGURA 2.

Rauvolfia littoralis Rusby.

(Tomado de A. Fernández. *Revista de la Universidad Nacional de Colombia* número 23, página 15).

Distribución en Colombia: Alturas comprendidas entre 60 y 1.000 metros.

Atlántico: Barranquilla, Baranoa, Galapa, Manatí.

Magdalena: Santa Marta, Ciénaga, Fundación, Tucurínca.

Valle: Cali.

Material utilizado: La raíz de la *R. littoralis* Rusby recolectada en la ca-

rrretera entre Ciénaga y Fundación (Magdalena).

Altura sobre el nivel del mar: 50 a 100 metros.

Número 50668 del Herbario Nacional Colombiano.

A. Fernández-Pérez. Febrero-marzo, 1957. Número 5267.

3. *Rauwolfia ligustrina* R. & S. (Fig. 3).

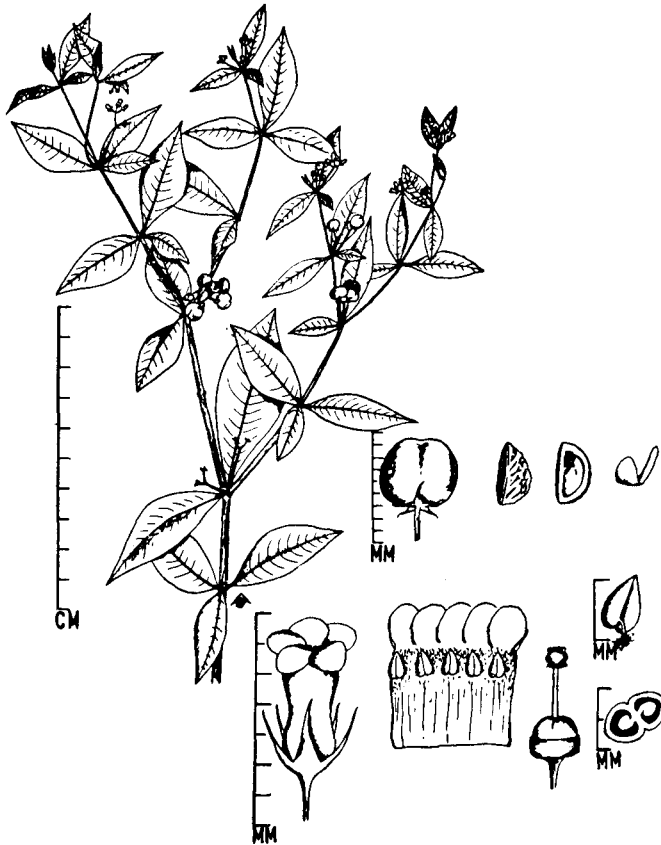


FIGURA 3.

Rauwolfia ligustrina R. & S.

(Tomado de A. Fernández. *Revista de la Universidad Nacional de Colombia* número 23, página 19).

Distribución geográfica: Cuba, Méjico, Colombia, Bolivia, Venezuela, Surinam, Brasil ⁶.

Se le conoce también con las siguientes denominaciones:

Rauvolfia ternifolia HBK (1819).

Rauvolfia parvifolia Ber Ex Spreng (1825).

Rauvolfia alphonsiana Muell-Arg. (1860).

Rauvolfia indecora Woodson (1937).

Distribución en Colombia: Alturas entre 5 y 100 metros.

Atlántico: Barranquilla, Galapa.

Bolívar: Cartagena.

Córdoba: Montería, Sahagún.

Guajira: Entre Alujamana y Palmarito.

Magdalena: Santa Marta, Ciénaga, Fundación, Tucurínca.

Material utilizado: Raíz de *R. ligustrina* R. & S., recolectada en los alrededores de Tucurínca (Magdalena).

Altura sobre el nivel del mar: 50 metros.

Número 50668 del Herbario Nacional de Colombia.

A. Fernández-Pérez. Febrero-marzo de 1957. Número 5266.

4. *Rauvolfia leptophylla* A. S. Rao (Fig. 4).

Esta especie endémica fue descrita para Colombia en 1956 ⁶ y hasta ahora se ha encontrado distribuida así:

Distribución en Colombia: Alturas comprendidas entre 1.500/2.000 metros.

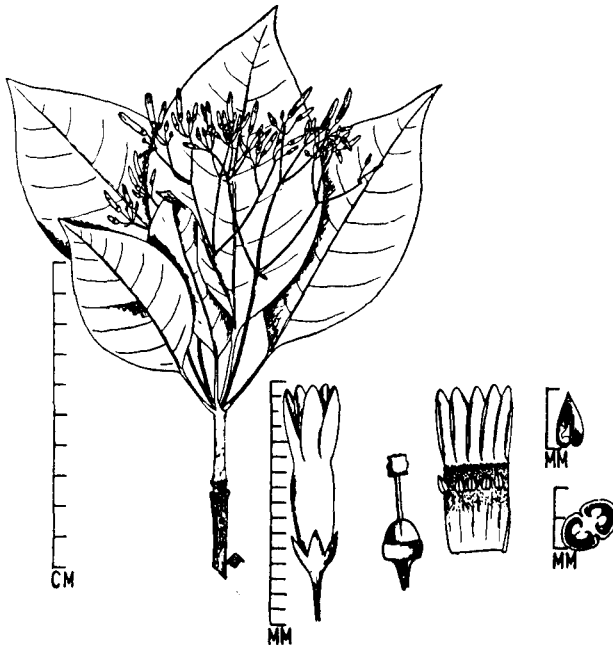


FIGURA 4.

Rauvolfia leptophylla A. S. Rao.

(Tomado de A. Fernández. Revista de la Universidad Nacional de Colombia. Número 23, página 21).

Magdalena: Sierra Nevada de Santa Marta, San Sebastián de Rábago, Alto "Las Nubes", entre San Andrés y San Javier.

Material utilizado: Raíz de *Rauvolfia leptophylla* A. S. Rao, recolectada en la Sierra Nevada de Santa Marta entre San Pedro y el caserío indígena de San Andrés (Magdalena).

Altura sobre el nivel del mar: 1.600 a 1.800 metros.

Número 50653 del Herbario Nacional de Colombia.

A. Fernández-Pérez. Febrero-marzo de 1957. Número 5.300.

RESULTADOS OBTENIDOS

1º *Valoración de los alcaloides totales.*

Los resultados obtenidos corresponden al valor medio (media aritmética) de cinco extracciones para cada planta.

a) *Rauvolfia tetraphylla* L.

Análisis cualitativo: El extracto da reacciones positivas con todos los reactivos usuales.

Valoración según el Códex Británico: En cinco valoraciones da un promedio de 1.1% de alcaloides totales.

Residuo seco de la extracción: Promedio de 5 residuos: 1 gramo de polvo de raíz desecado contiene 13 mgrs. de Sal de alcaloides, equivalentes aproximadamente a 10 mgrs. de alcaloides totales.

b) *Rauvolfia littoralis* Rusby.

Análisis cualitativo: El extracto da reacciones positivas para alcaloide con todos los reactivos usuales.

Valoración según el Códex Británico: En 5 valoraciones da un promedio de 2.2% de alcaloides totales.

Residuo seco de la extracción: Promedio de 5 residuos.

1 gramo de raíz en polvo seco contiene: 25 miligramos de Sal de alcaloides, equivalente aproximadamente a 20 mgrs. de alcaloides totales.

c) *Rauvolfia ligustrina* R. & S.

Análisis cualitativo: El extracto da reacciones positivas para alcaloide con los reactivos usuales.

Valoración según el Códex Británico: En 5 valoraciones se obtiene un promedio de 2.5% de alcaloides totales.

Residuo seco de la extracción: Promedio de 5 residuos.

1 gramo de raíz en polvo seco contiene: 30 gramos de Sal de alcaloides, equivalentes, aproximadamente, a 25 mgrs. de alcaloides totales.

d) *Rauvolfia leptophylla* A. S. Rao.

Análisis cualitativo: El extracto da reacciones positivas para alcaloide con todos los reactivos usuales.

Valoración según el Códex Británico: En 5 valoraciones se obtiene un promedio de 1.1% de alcaloides totales.

Residuo seco de la extracción: Promedio de 5 residuos: 12 mgrs. de Sal de alcaloides, equivalentes aproximadamente a 10 mgrs. de alcaloides totales.

2º *Acción de los alcaloides totales sobre la secreción gástrica.*

Este ensayo se efectuó en perros con fístula gástrica (pequeño estómago artificial de Pavlov), canulando la fístula y recogiendo la secreción gástrica cada 15 minutos durante 7 horas. En esta experiencia se utilizaron dos perros diferentes. Se inyectaron, por vía endovenosa, a 0.025 grms./kilo de reserpina y 0.100 mgrs./kilo de alcaloides totales (dosis únicas).

Cada una de las muestras obtenidas se analizó dosificando la acidez libre y la total (Tofter y fenolfaleína) y calculamos la acidez total en décimos de miliequivalente para 15 minutos ($mE/10 \times 15 \text{ min.}$). Se hicieron seis determinaciones para cada planta y seis para la reserpina; la mediana de ellas es el valor que hemos adoptado para obtener las gráficas de las figuras 5, 6, 7 y 8.

a) *Rauvolfia tetraphylla* L. (Figura 5).

En esta gráfica podemos observar muy claramente la evolución, en función de tiempo de la acidez total media obtenida con la reserpina (línea punteada) y los alcaloides totales de la planta (línea continua).

Hay una exagerada y muy duradera secreción ocasionada por la reserpina en tanto que los alcaloides totales de la *R. tetraphylla* apenas alcanzan ligero aumento de la secreción.

Este resultado es similar al obtenido por La Barre²³ con extractos de *Rauvolfia* sin reserpina, y nos hace pensar que la *R. tetraphylla* carece de este alcaloide o por lo menos se encuentra en proporción mínima. Veremos más adelante que con la *R. leptophy-*

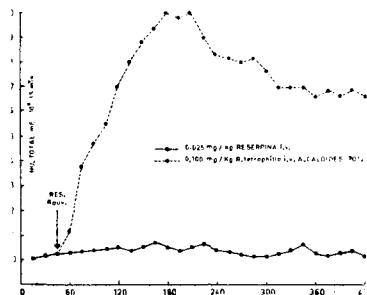


FIGURA 5.—Acción de la Reserpina (trazado en puntos) y de los alcaloides totales de la *Rauvolfia tetraphylla* L. (trazado continuo) sobre la secreción gástrica en el PERRO.

lla A. S. Rao se obtiene similar resultado y no sería aventurado asegurar que estas dos plantas no tienen reserpina. Las determinaciones de alcaloides efectuadas por Mendoza-Daza² y por Mezey y Uribe⁴ en *Rauvolfias* colombianas, dan como resultado la obtención de alcaloides, ninguno de los cuales, al parecer, corresponde a la reserpina.

En posteriores determinaciones nos proponemos aclarar estos hechos por medio de la cromatografía.

b) *Rauvolfia littoralis* Rusby (Figura 6).

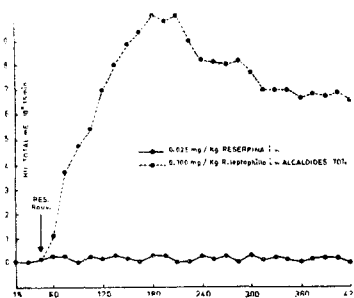


FIGURA 6.—Acción de la Reserpina (trazado en puntos) y de los alcaloides totales de la *Rauvolfia littoralis* Rusby (trazado continuo) sobre la secreción gástrica en el PERRO.

En la gráfica obtenida encontramos una relativa hipersecreción ocasionada por los alcaloides totales de la planta, sostenida y con duración por lo menos de 7 horas, pero existe una diferencia muy marcada con la exagerada, sostenida e importante hipersecreción post-reserpínica. Podemos asegurar que en esta planta se encuentra reserpina. Los análisis efectuados por Hochstein⁶ de los Laboratorios Pfizer (New York) dan para la raíz fresca un 0.03% de reserpina.

Creemos que exista una mayor proporción de este alcaloide en la planta seca.

c) *Rauvolfia ligustrina* R. & S.
(Figura 7).

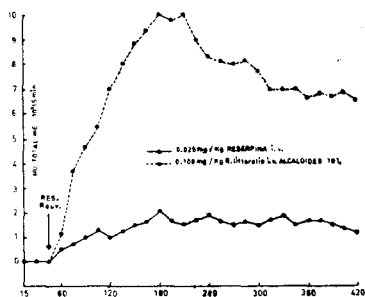


FIGURA 7.—Acción de la Reserpina (trazado en puntos) y de los alcaloides totales de la *Rauvolfia ligustrina* R. & S. (trazado continuo) sobre la secreción gástrica en el FERRO.

La gráfica obtenida nos muestra una respuesta similar a la anterior pero menos intensa en lo que se refiere a la acción de los alcaloides de esta planta. Sin lugar a dudas, la reserpina está presente en ella, pero en proporción menor. Es llamativo, por lo menos, el resultado obtenido por Hochstein (opus. cit.) con la raíz fresca de la planta. Este autor encuentra un 0.03% de reserpina, pero con un total de alcaloides del 2.6%; otro autor, J. M. Muller²⁴ anota la presencia de reserpina y 23 alcaloides más en la *R. ligustrina*, lo que hace de esta planta la más rica en tales principios activos.

d) *Rauvolfia leptophylla* A. S. Rao
(Figura 8).

La gráfica obtenida con el promedio de acidez total con los alcaloides totales nos muestra, prácticamente, una secreción gástrica inalterada, en tanto que la curva de acidez obtenida con la reserpina es, como lo hemos visto, sostenida y exageradamente dura-

dera. La presencia de reserpina en los alcaloides totales de la planta debe ser nula o muy poca.

A. Fernández²⁵ nos informó que por omisión en la imprenta no se incluyeron en su trabajo sobre *Rauvolfias* colombianas⁶ los datos de los análisis efectuados por Hochstein con la raíz de la *R. leptophylla*. Estos datos son: en la raíz fresca, alcaloides totales, 1.2%; reserpina en cantidades muy pequeñas (tal vez menos del 0.005%), y se pudieron identificar alrededor de 14 alcaloides.

En las *Rauvolfias* que contienen cantidades muy pequeñas de reserpina, la acción de ésta puede ser neutralizada por otros alcaloides presentes también en proporción muy exigua, pero que por su antagonismo son capaces de eliminar su efecto.

A propósito de la hipersecreción sostenida y duradera que se presenta con la administración de reserpina debemos señalar la diferencia muy neta en relación con la hipersecreción producida por la histamina y por la insulina. Lieber²⁶ demostró que la hipersecreción gástrica y la hiperacidez ocasionadas por la administración de 0.5 U/kilo de insulina y por la de 0.05 mgrs./kilo de histamina son de muy lenta instalación y no alcanzan a una duración mayor de 120 a 150 minutos, en tanto que las ocasionadas por la reserpina tienen una casi inmediata iniciación y se prolongan por largo rato (pasan de las 7 horas). Cuando se administra atropina (la dosis preferible es la de 0.05 mgrs./kilo), la respuesta secretoria gástrica se anula.

Para explicar este efecto se han presentado algunas hipótesis, entre ellas, por Plumer y sus colaboradores¹¹ que tratan de explicar la acción de la reserpina diciendo que "se modifica el control simpático-parasimpático del estómago por una supresión parcial del predominio simpático a nivel

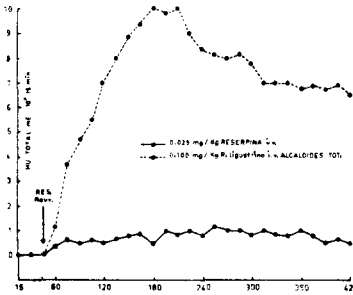


FIGURA 8.—Acción de la Reserpina (trazado en puntos) y de los alcaloides totales de la *Rauwolfia leptophylla* A. S. Rao (trazado continuo) sobre la secreción gástrica en el PERRO.

del hipotálamo”, en tanto que Barret et al¹² consideran que la reserpina actuaría como excitante de los ganglios parasimpáticos del estómago.

3º Acción de los alcaloides totales sobre la motilidad gástrica.

Hemos utilizado para estos ensayos a los perros fistulizados de las experiencias anteriores, administrando al mismo perro las dosis de reserpina (0.025 mgrs./kilo) y alcaloides totales (0.100 mgrs./kilo) también por vía endovenosa, pero dejando 7 a 8 horas de intervalo para cada administración.

Para cada especie de *Rauwolfia* se ha repetido por tres veces la experiencia, dejando 48 a 72 horas de intervalo para cada una. Seguimos el método empleado por La Barre y Castiau²⁷ con una ligera modificación que consiste en lo siguiente: dentro de la cavidad del pequeño estómago de Pavlov colocamos un balón elástico en cuya embocadura ajustamos un tubo en T. Uno de los brazos del tubo va a un frasco de Mariotte que colocamos a un metro de altura para asegurar una presión constante, y el otro brazo a un manómetro de agua con aguja ins-

criptora que va al Kimógrafo, lo que nos permite inscribir los cambios de volumen ocasionados por la motilidad gástrica.

Para evitar las contracciones normales del animal a causa del hambre le administramos, dos horas antes de la experiencia, una papilla con amino-ácidos y proteínas predigeridas.

Los resultados obtenidos son muy llamativos. En todas las gráficas desuella la hipermotilidad producida por la reserpina, en tanto que los alcaloides totales de las *Rauwolfias* ocasionan apenas un ligero aumento del estado de contractilidad del estómago para las especies *R. littoralis* Rusby (figura 9), y *R. ligustrina* R. & S. (figura 10), en tanto que los resultados obtenidos con *R. tetraphylla* L. y *R. leptophylla* A. S. Rao (figuras 11 y 12, respectivamente), no acusan una modificación apreciable sobre la contractilidad gástrica.

Estas experiencias prueban la ausencia de perturbaciones motrices del estómago por la influencia de la administración de dosis importantes de extractos totales de alcaloides de *Rauwolfia* y nos permiten asegurar que o bien por la carencia de reserpina en ellos o por la acción antagonista entre sí, los extractos de alcaloides totales eliminan la molesta hipermotilidad gástrica.

Además, en todas las gráficas obtenidas podemos observar que después de la inyección intravenosa de sulfato neutro de atropina a la dosis de 50 microgramos/kilo hay una cesación del estado de hipermotilidad gástrica en el perro y el franco establecimiento de un estado de atonía gástrica.

Bein²⁸ comprobó que tanto en el perro como en el conejo se epresenta una acusada acción excitoperistáltica en el colon como consecuencia de la administración de reserpina.

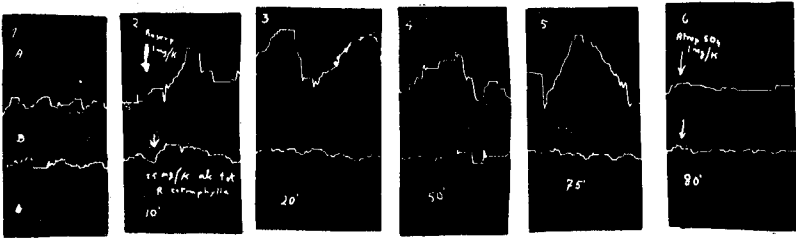


FIGURA 9.—Registro de las contracciones gástricas.

PERRO A: tratado con dosis de 1 mgr./kilo de Reserpina.

PERRO B: tratado con dosis de 1.5 mgr./kilo de alcaloides totales de *Rauwolfia littoralis* Rusby.

En 1: estado normal.

En 2, 3, 4 y 5: 10, 20, 50 y 75 minutos después del tratamiento.

En 6: abolición de la contractilidad gástrica después de la administración de 1 mgr./kilo de Sulfato de Atropina.

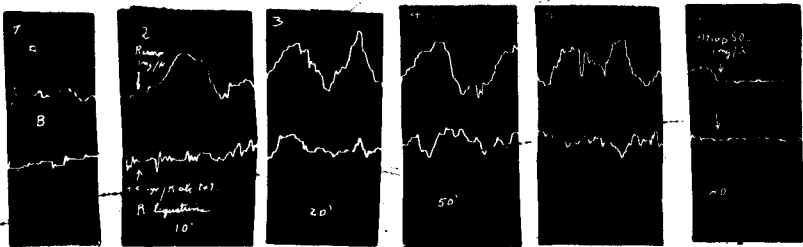


FIGURA 10.—Registro de las contracciones gástricas.

PERRO A: tratado con dosis de 1 mgr./kilo de Reserpina.

PERRO B: tratado con dosis de 1.5 mgr./kilo de alcaloides totales de *Rauwolfia ligustrina* S. y R.

En 1: estado normal.

En 2, 3, 4 y 5: 10, 20, 50 y 75 minutos después del tratamiento.

En 6: abolición de la contractilidad gástrica después de la administración de 1 mgr./kilo de Sulfato de Atropina.

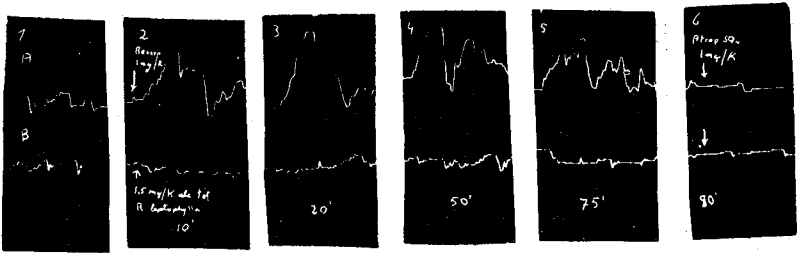


FIGURA 11.—Registro de las contracciones gástricas.

PERRO A: tratado con dosis de 1 mgr./kilo de Reserpina.

PERRO B: tratado con dosis de 1.5 mgr./kilo de alcaloides totales de *Rauvolfia tetraphylla* L.

En 1: estado normal.

En 2, 3, 4 y 5: 10, 20, 50 y 75 minutos después del tratamiento.

En 6: abolición de la contractilidad gástrica después de la administración de 1 mgr./kilo de Sulfato de Atropina.

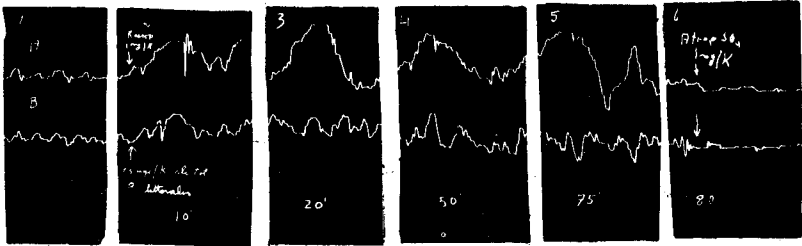


FIGURA 12.—Registro de las contracciones gástricas.

PERRO A: tratado con dosis de 1 mgr./kilo de Reserpina.

PERRO B: tratado con dosis de 1.5 mgr./kilo de alcaloides totales de *Rauvolfia leptophylla* A. S. Rao.

En 1: estado normal.

En 2, 3, 4 y 5: 10, 20, 50 y 75 minutos después del tratamiento.

En 6: abolición de la contractilidad gástrica después de la administración de 1 mgr./kilo de Sulfato de Atropina.

4° Posible acción ulcerógena gástrica de los alcaloides totales.

Basándonos en el aumento considerable de la secreción gástrica y de la acidez libre y la total obtenidas después de la administración de reserpina, nos ha parecido extraordinariamente interesante comprobar la capacidad ulcerógena tanto de este alcaloide como la que puedan presentar los extractos de alcaloides totales de la Rauwolfia.

Para este fin hemos seguido el sencillo método practicado por Desmarrez²⁹ y por Gillo³⁰ que consiste en la aplicación diaria intramuscular de una dosis de 1 mgr./kilo de reserpina y 15 mgrs./kilo de alcaloides totales en ratas jóvenes. Utilizamos lotes de 6 ratas; el tratamiento alcanza a 8 días, al cabo de los cuales se sacrifican las ratas y se comprueba el estado gástrico por medio de autopsia.

Con este método, dichos autores han logrado hasta un 90% de ulceración gástrica experimental en la rata, con la reserpina. Nosotros hemos comprobado este hecho, y obtuvimos en 18 ratas la presencia de úlcera gástrica localizada en el antro pilórico, con características hemorrágicas en 16 de ellas. Además pudimos observar la presencia de diarrea abundante con pérdida del apetito y un marcado estado de somnolencia en todos los animales tratados. El porcentaje obtenido por nosotros es prácticamente el mismo (88%) que el obtenido por ellos. Esta comprobación nos permite asegurar que la administración de 1 mgr./kilo de reserpina al día durante 8 días, por vía intramuscular, en la rata, es un método más seguro que el de Shay (ligadura del píloro), para obtener la úlcera experimental en dicho animal.

Con la administración de 15 mgrs./kilo (que es una dosis indiscutiblemente alta), obtuvimos resultados ulcerógenos completamente negativos con los extractos de alcaloides totales de *R. tetraphylla* L., *R. leptophylla* A. S. Rao y *R. ligustrina* R. & S. Sólo se obtuvo un franco estado ulceroso, en dos ratas tratadas con alcaloides totales de *R. littoralis* Rusby en un total de 12 ratas, lo que nos da un 16% de los casos.

Estas observaciones nos permiten asegurar que los alcaloides totales de las *Rauwolfias* estudiadas, prácticamente carecen de propiedades ulcerógenas gástricas.

5° Respuesta hemodinámica de los alcaloides totales, en perros.

Al obtener con las Rauwolfias de nuestro ensayo una serie de observaciones bastante alejadas de las producidas por el alcaloide reserpina, considerado por muchos como el agente representativo de su actividad, nos condujo necesariamente al estudio, en el animal entero, de los fenómenos tensionales y tranquilizadores que deben presentarse en ellos al administrar los alcaloides totales de nuestras Rauwolfias, porque si la acción hipotensiva y las propiedades neurolípticas, los requisitos indispensables para sus usos terapéuticos, no se obtienen, el valor terapéutico de ellas sería nulo.

En este capítulo observamos los fenómenos tensionales y en el siguiente, los resultados tranquilizadores.

Utilizamos para las respuestas hemodinámicas, a perros de peso entre 10 y 12 kilos, sanos y libres de cualquier intervención anterior.

La técnica seguida ha sido la usual en nuestro laboratorio: anestesia con amital sódico (40 mgrs./kilo), canulación de la carótida y conexión de ésta a un manómetro registrador de

mercurio, sonda traqueal conectada a un tambor de Marey para la inscripción de los cambios respiratorios y canulación de la vena safena externa para la perfusión de los diferentes fármacos.

Los resultados obtenidos podemos resumirlos en la siguiente forma:

1° *Presión arterial*: Se presenta una baja de la presión arterial con todos los extractos de las Rauvolfias estudiadas y se obtiene con dosis de 0.5 mgrs./kilo en adelante. Cuanto más alta sea la dosis el efecto hipotensor es más duradero y sostenido.

En nuestros ensayos utilizamos la dosis de 1 mgr./kilo y sólo por excepción empleamos dosis menores o mayores a ésta. En las figuras 13, 14, 15 y 16, pueden observarse muy claramente los trazados obtenidos, siendo muy notorio en ellos la respuesta hipotensora, persistente, duradera y prácticamente igual para todas y cada una de las especies de Rauvolfia estudiadas.

2° *Acción adrenolítica*: Numerosos son los investigadores que han observado una respuesta invertida (hipotensión), cuando se administra epinefrina (adrenalina) a un animal previamente tratado con reserpina o con Rauvolfia serpentina. Con las especies colombianas no hemos podido

obtener tal resultado. Comprobamos que todas las especies de nuestro material de estudio ocasionan una disminución considerable de la actividad hipertensora de la epinefrina, pero sin que jamás lleguen a anularla totalmente ni aun con dosis exageradas de sus alcaloides totales. En las gráficas de las figuras 13, 14, 15, 16 y 17, pueden observarse claramente estos resultados. Al utilizar dosis de 1/500 mgr./kilo de epinefrina, obtuvimos hipertensión arterial que llegó a elevar la presión de 60 a 100 mm. de Hg. Al administrar posteriormente 1 mgr./kilo de alcaloides totales de Rauvolfia y volver a tratar al animal con la misma dosis de epinefrina, obtuvimos una hipertensión de 25 y 35 mm. de Hg. cuando la inyectamos a los pocos minutos después, y apenas una ligera hipertensión cuando administramos doble dosis de epinefrina, después de dos horas (figura 15).

En un perro de 12 kilos aplicamos 1 mgr. de alcaloides totales de *R. littoralis* Rusby. Inmediatamente después de obtener la baja de la tensión profundimos con gota a gota, vía venosa, una solución de epinefrina que contenía 1/500 mgrs. en 1 c. c. (20 gotas). La perfusión continua y sostenida la hicimos a razón de 40 gotas por minuto. El resultado lo podemos observar en la figura 17.

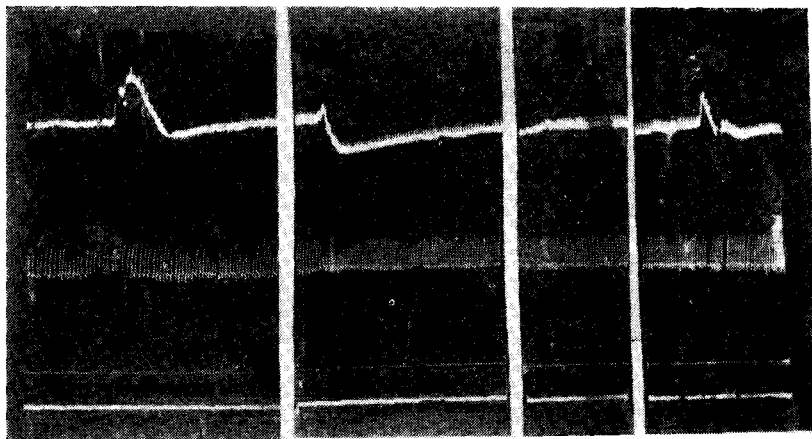


FIGURA 13.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

En un FERRO de 12 kgs. la inyección indovenosa de 1 mgr./kilo de alcaloides totales de *R. tetraphylla* L., un descenso sostenido de la presión sanguínea.

Presión sanguínea: antes, 130 mm. Hg; después, 80 mm. Hg.

La primera parte muestra el efecto de 1/500 mgrs./kilo de adrenalina intravenosa con un ascenso de 60 mm. Hg.

La segunda parte, el efecto de los alcaloides de la *R. tetraphylla* en la presión sanguínea.

La tercera parte corresponde a 30 minutos después de la inyección de alcaloides.

La cuarta parte, a la administración de 1/500 mgrs./kilo de adrenalina dos horas después de la inyección de alcaloides. Apenas se logró un ascenso de la presión que llegó a 30 mm. Hg.

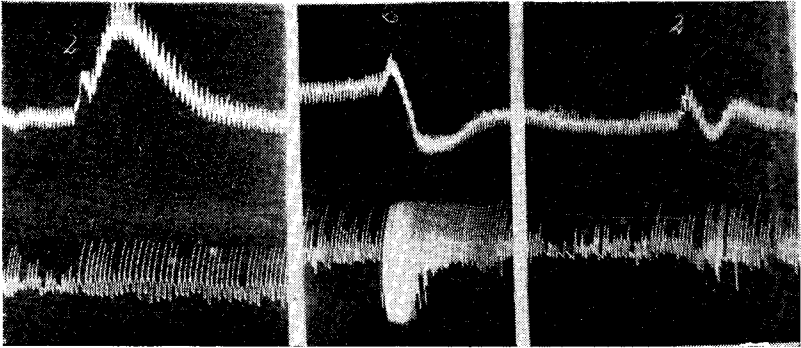


FIGURA 14.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

En un perro de 10.5 kg. la inyección intravenosa de alcaloides totales de *Rauwolfia littoralis* Rusby ha producido un descenso sostenido de la presión sanguínea, de 150 mm. de Hg. a 90 mm. de Hg. (parte central).

A la izquierda se observa el trazado obtenido con la inyección intravenosa de 1/500 mgrs./kilo de adrenalina aplicada antes de los alcaloides totales y con un ascenso de la presión de 100 mm. Hg.

A la derecha, una hora después de la administración de los alcaloides, se ha producido un ascenso de la presión de sólo 25 mm. Hg. al repetir la dosis intravenosa de 1/500 mgrs./kilo de adrenalina.

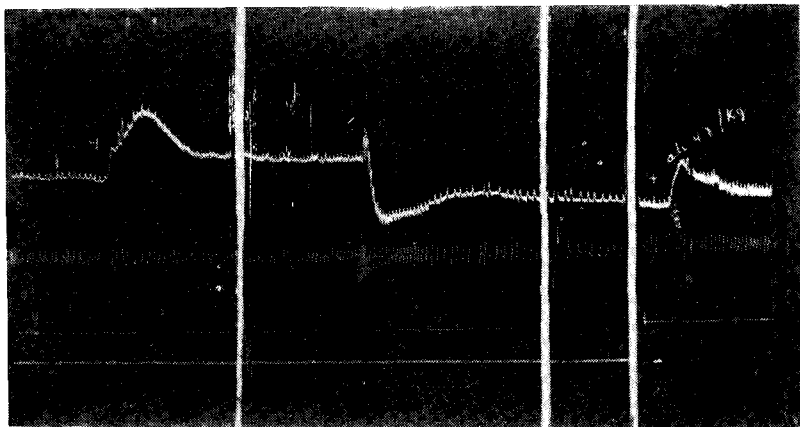


FIGURA 15.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

Perro de 11 kgs.

En la primera parte se observa el ascenso de la presión sanguínea con 1/500 mgrs./kilo de adrenalina intravenosa. Alcanza una altura de 90 mm. Hg.

En la segunda parte muestra el efecto de 1 mgr./kilo de alcaloides totales de *Rauvolfia ligustrina* R. & S. El descenso de la presión es sostenido y persistente. Alcanza a bajar de 160 mm. Hg. a 90 mm. Hg.

La tercera parte corresponde al trazado de la presión sanguínea dos horas después de la administración de los alcaloides.

La cuarta parte muestra el efecto de la inyección intravenosa de una nueva dosis de 1/250 mgrs./kilo de adrenalina, tres horas después de la administración de los alcaloides. Apenas alcanza una altura de 35 mm. Hg.

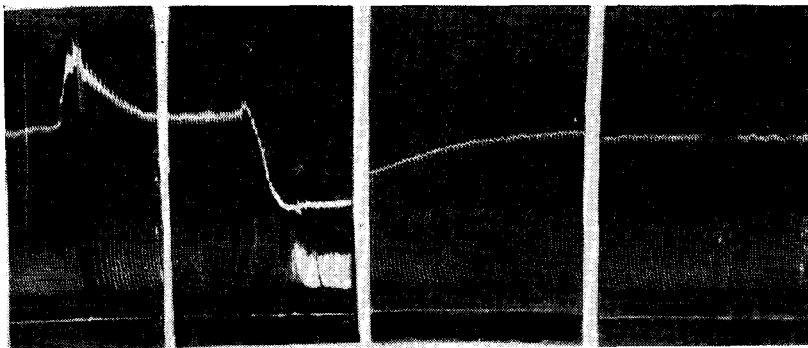


FIGURA 16.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

Perro de 10 kilos.

En la primera parte se observa el ascenso de 100 mm. Hg. ocasionado por la administración endovenosa de 1/500 mgrs./kilo de adrenalina, antes de la aplicación de los alcaloides totales de *Rauvolfia leptophylla* A. S. Rao.

En la segunda parte inyectamos i. v. 1 mgr./kilo de alcaloides totales. El descenso de la presión sanguínea sostenido y persistente va de 100 mm. Hg. a 20 mm. Hg.

La tercera parte muestra el efecto de la perfusión venosa continua de adrenalina, 1/500 mgrs./kilo por 1 c. c., a razón de 40 gotas por minuto, iniciando su administración cuando la presión sanguínea alcanza su más bajo nivel. Se inicia un ascenso lento y progresivo ocasionado por la perfusión y por el aumento de la volemia, una hora después de la administración de los alcaloides.

La cuarta parte muestra la estabilización presional, dos horas después, a los 60 mm. Hg.

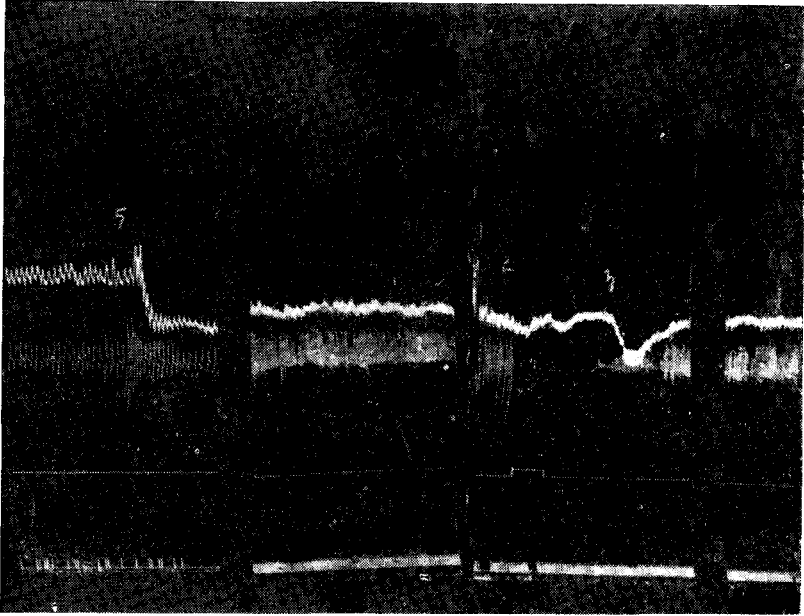


FIGURA 17.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración, indicador eléctrico para la corriente inducida. Tiempo en segundos.

Perro de 12 kilos.

En la primera parte se observa el descenso de la presión sanguínea (que sigue sostenido y persistente hasta el término de la experiencia, tres horas horas después) ocasionado por la administración i. v. de 1 mgr./kilo de alcaloides totales, de la *Rauwolfia littoralis* Rusby. Presión anterior, 110 mm. Hg.; después, 25 mm. Hg.

La segunda, muestra el efecto de la perfusión venosa continua de adrenalina (1/500 mgrs. x c. c.) a razón de 40 gotas por minuto y el efecto nulo que ella desarrolla. (La administración de la adrenalina se inicia cuando se llega al más bajo nivel de la presión sanguínea).

La tercera parte nos muestra las respuestas normales a la excitación del nervio vago-simpático con corriente inducida (puede observarse la inhibición respiratoria) y la aplicación de 1/125 mgrs/kilo de acetil-colina.

La cuarta parte nos muestra el efecto hipotensor sostenido a pesar de la perfusión venosa de adrenalina (dos horas después).

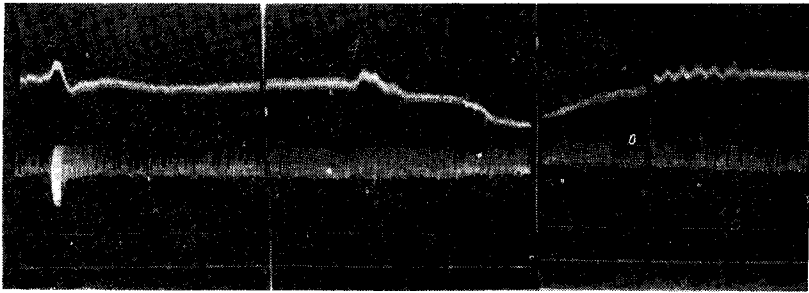


FIGURA 18.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

Perro de 10 kilos.

En la primera parte puede observarse la baja de la presión sanguínea ocasionada por la administración intravenosa de 0.5 mgrs./kilo de reserpina. Presión: antes, 120 mm. Hg; después, 90 mm. Hg.

En la segunda parte se observa la acción de 1/250 mgrs./kilo de adrenalina, administrada una hora después de la inyección de alcaloide; el ascenso de la presión apenas alcanza a 35 mm. Hg. y es seguido tres minutos después por un nuevo descenso de la presión que llega hasta 25 mm. Hg.

La tercera parte muestra el ascenso de la presión, cinco minutos después. Se estabiliza en 80 mm. Hg.

La cuarta parte nos muestra el estado de la presión sanguínea a las tres horas de la experiencia, con una presión de 100 mm. Hg.

La hipotensión se sostuvo durante las tres horas de la experiencia. Hicimos una pequeña excitación eléctrica (8 segundos y 5 cm. del carrete de inducción con 1½ voltios de entrada) en el nervio vago-simpático, y obtuvimos una respuesta normal a dicha excitación; lo mismo sucedió con la administración de 1/125 mgrs./kilo de acetil-colina.

Un ensayo similar hicimos con alcaloides totales de *R. leptophylla* (figura 16) al perfundir epinefrina (gota a gota) 1/500 mgrs. por c. c. y a 40 gotas por minuto. Al cabo de 120 minutos de ascenso paulatino de la tensión, se estabilizó en 40 mm. Hg. más baja que la inicial.

Sin duda alguna existe una acción adrenolítica en las Rauwolfias estudiadas, pero ella no alcanza sino a una inhibición adrenérgica parcial.

Con 0.5 mgrs./kilo de reserpina (figura 18), obtuvimos una respuesta hipotensora de larga duración. Al administrar media hora después epinefrina 1/250 mgrs./kilo, se observa una ligera elevación del trazado seguida a los pocos minutos de una baja tensional más pronunciada, que lentamente sube hasta estabilizarse, al cabo de tres horas, en un nivel inferior al inicial.

3º *Resultados de la administración por vía oral:* Teníamos especial interés en comprobar el efecto hipotensor en el animal administrando las Rauwolfias por vía oral.

Para lograr este fin preparamos en el Laboratorio de Cirugía Experimental a cargo del profesor Santiago Triana-Cortés, una serie de perros en los cuales superficializamos la arteria

carótida (carótida primitiva), alojándola inmediatamente debajo de la piel y respetando la bifurcación carotídea. Así obtuvimos un grupo de animales que en un repliegue de la piel del cuello tenía alojado un trozo de arteria, muy fácil de palpar.

Como tensiómetro empleamos dos jeringas de 20 c. c. de capacidad, acopladas por medio de un tubo en T. a un manómetro de mercurio, como puede verse en el esquema de la figura 19. La jeringa A. tiene un soporte acolchado que está firmemente unido a ella y en forma tal que su émbolo ejerza sobre él la presión con-

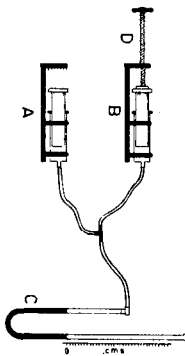


FIGURA 19.—Esquema del tensiómetro empleado en perros con la arteria carótida primitiva superficializada bajo la piel.

Al introducir entre el brazo del soporte y la cabeza de la jeringa A el repliegue cutáneo que contiene a la carótida primitiva, puede ejercerse una presión tal que en determinado momento, al vencer la tensión arterial, interrumpa la circulación en ella. Al palpar el pulso carotídeo puede comprobarse este hecho. Es lógico que solamente la tensión máxima es la que en la práctica puede observarse, pero ello es suficiente para obtener datos muy exactos.

Empleamos líquido para frenos como medio para llenar el aparato y un manómetro de mercurio con escala en cms.

Para cada una de las especies de Rauwolfia empleamos dos tipos de drogas: los extractos de alcaloides totales y la raíz en polvo, y tanto para los unos como para los otros, la administración oral la hicimos bajo la forma de brebajes.

trolada por medio de un tornillo D., que viene de la jeringa B. y que marca el manómetro C.

Establecimos dos sistemas de tratamiento: el primero consistió en la administración de dosis bajas repartidas en tres tomas durante el día y con una duración de dos semanas, dejando descansar al animal otras dos semanas (durante las cuales se buscaron en la orina los alcaloides de la eliminación. Cosa igual se efectuó durante el tiempo de tratamiento con el promedio de un análisis cualitativo diario).

El segundo correspondió a la administración de una sola dosis alta (10 grs./kilo de raíz en polvo y sus equivalentes en extracto de alcaloides totales), con control diario de eliminación urinaria para los alcaloides.

Los resultados han sido los siguientes:

a) Se presenta una baja de la tensión arterial, por lo menos de 2 cms. Hg. con dosis iniciales de 2 mgrs./kilo de alcaloides totales o su equivalente en polvo de raíz, con todas las especies de Rauwolfia empleadas. Estas bajas de tensión sólo se observaron del segundo día en adelante, incluso con dosis superiores (se ensayaron hasta 10 mgrs./kilo), lo que nos indica que aunque se absorbe bien la droga por vía oral, lo hace en forma lenta. Dosis superiores de 5 mgrs./kilo de alcaloides totales o su equivalente en raíz ocasionan franco estado de hipotensión (4 a 5 cms. de T. A. máxima en animales con 11 a 12 cms. de tensión normal) con estado de adinamia, apatía, perturbaciones digestivas (diarrea con moco y pérdida del apetito) hipotermia (la temperatura baja hasta 2° C.) que se hacen más notorias cuanto más avanzado esté el tratamiento. Interrumpido éste, la hipotensión persiste durante 10 días en promedio y el animal se recupera al cabo de este tiempo.

b) La eliminación de alcaloides por la orina se presenta de 48 a 56 horas después de la primera dosis; persisten positivos durante todo el tratamiento y alcanzan la positividad en promedio de 8 días después de interrumpido.

Cuando se administra una dosis única alta, la hipotensión se presenta prácticamente igual para todas las especies de Rauwolfia estudiadas. Se inicia en forma paulatina a las 24 horas como promedio, bajando poco a poco la tensión máxima y obteniéndose el promedio más bajo (disminución de 5 cms. Hg. en promedio) al cabo de 36 horas. Esta hipotensión persiste durante 48 horas a 56, más y lentamente se recuperan los animales para normalizarse al cabo de 10 días en promedio. Durante la hipotensión se presentan los mismos fenómenos anotados anteriormente para dosis diarias superiores a 5 mgrs./kilo, pero prácticamente en la época que corresponde al máximo de la hipotensión.

En ninguno de los animales se presentó vómito o se observaron fenómenos de intolerancia; tampoco se observaron perturbaciones motoras esqueléticas.

La eliminación de alcaloides por la orina se inicia de 12 a 18 horas después de la administración, aumenta la positividad de las reacciones, haciéndose muy intensa durante los días de mayor hipotensión para desaparecer prácticamente una semana después de la ingestión.

4º *Acción bradicardizante:* En todos los animales se presenta una notoria disminución en la frecuencia cardíaca, sea cual fuere la vía de administración, cuando se emplean dosis relativamente altas (3 a 4 mgrs./kilo por vía venosa y 6 a 8 mgrs./kilo por vía oral), para los alcaloides totales o cantidades equivalentes de raíz en polvo.

La bradicardia es duradera y acompaña a la hipotensión. No desaparece con la administración de agentes adrenérgicos (epinefrina, efedrina) o con analépticos (metrazol, niquetamida).

6º *Acción tranquilizadora de los alcaloides totales.*

La segunda acción muy importante que se ha dado a la reserpina es la de presentar actividades neurolépticas y por consiguiente tranquilizadoras. Nada más interesante, después de observar la capacidad hipotensora de las Rauwolfias colombianas, sin muchos de los inconvenientes de la reserpina (poder ulcerígeno, hipersecreción e hiperacidez gástricas) que tratar de investigar en ellas si también presentan esas propiedades y hasta dónde pueden llegar en esa actividad.

En 1954, en la Academia de Ciencias de Nueva York, N. S. Kline³¹ presentó una extensa relación a propósito de la reserpina y de la R. serpentina, como agentes sedativos y calmantes útiles en el tratamiento de las sícneurosis, haciendo hincapié en su aplicación para combatir algunos estados demenciales del tipo esquizofrenia.

Todos los métodos que han ideado para el control de los agentes llamados tranquilizadores se basan en la observación de la actividad motora espontánea del animal experimental. Algunos investigadores utilizan animales pre-educados, ratas principalmente, que en condiciones especiales ejecutan una serie de movimientos o de actos fácilmente controlables; otros echan mano de diferentes sistemas instrumentales, pero todos buscan la manera de transformar en cifras a los movimientos espontáneos, porque así como la tranquilidad causa la inquietud, a la inversa, la tranquilidad, y por consiguiente los tranquilizadores, oca-

sionan la quietud o por lo menos, una considerable disminución de los movimientos espontáneos.

Basados en lo anterior, hemos utilizado el siguiente método:

Se escogieron perros sanos, de peso entre 10 a 12 kilos, acostumbrados a llevar collar; se les aisló por parejas en perreras que tienen suficiente espacio. Durante un mes se adaptaron a una vida de rutina (comida a la misma hora, abundante y sana, limpieza diaria, lecho igual para todos, permanencia día y noche de collar y arreos pectorales, eliminación de insectos).

Al cabo de este tiempo se iniciaron las experiencias, colocando en cada perro un podómetro para contabilizar sus movimientos. Cada experiencia estuvo dividida en tres partes: la primera, la numeración o contabilización de movimientos por 72 horas y la observación durante esos tres días. Al término de éstos y durante otros tres, se aplicó por vía intramuscular o bien 1 mgr./kilo de reserpina o 1 mgr./kilo de alcaloides totales de cada especie de Rauwolfia, contabilizando cada 24 horas el número de movimientos en cada animal, y por último, otros tres días de post-tratamiento para una contabilización final.

Con los datos obtenidos durante la primera fase de observación, es decir, con el número total de movimientos efectuados durante las 72 horas anteriores al tratamiento, se obtuvo una cifra y se calcularon los movimientos por hora a partir de ella. Este dato lo consideramos equivalente al 100%, es decir, si un perro durante los tres días hizo 15.480 desplazamientos, la cifra media por hora será 215. Esta cantidad la consideramos como el 100% de actividad motora y la llamamos motilidad horaria media, y a ella referimos cualquier cifra que se obtenga posteriormente. Si al día si-

guiente obtenemos 65 movimientos por hora, tendremos una disminución del 70% de la actividad motora espontánea del animal.

Una vez iniciado el tratamiento, contabilizamos los movimientos cada 24 horas para obtener la cifra de motilidad horaria de cada uno de los días siguientes.

Para la reserpina hicimos cuatro experiencias y obtuvimos un patrón o norma con los valores medios de ellas.

Para cada una de las especies de Rauwolfia hicimos dos experiencias y obtuvimos los valores medios de sus resultados.

Con las cifras anteriormente calculadas hicimos las gráficas representadas en las figuras 20, 21, 22 y 23.

Con ellas hemos comprobado que las Rauwolfias de nuestro estudio tienen capacidad tranquilizadora similar sostenida, que la ocasionada por la reserpina; principalmente es notoria su persistencia con los alcaloides totales de *R. leptophylla* (figura 23), los cuales al octavo día tienen capacidad para disminuir en 45% los movimientos espontáneos, en tanto que la reserpina ya alcanza cifras que llegan hasta un 10% de aumento de la motilidad.

Los alcaloides de *R. tetraphylla* (figura 20), *R. littoralis* (figura 21) y *R. ligustrina* (figura 22), tienen actividad tranquilizadora similar entre sí, con tendencia al mantenimiento persistente de su acción.

No hay duda alguna que los alcaloides totales de las especies de Rauwolfia estudiadas por nosotros, al presentar una acción similar a la tranquilizadora de la reserpina (observada por numerosos investigadores), presentan la inmensa ventaja de no causar los graves inconvenientes de esta última.

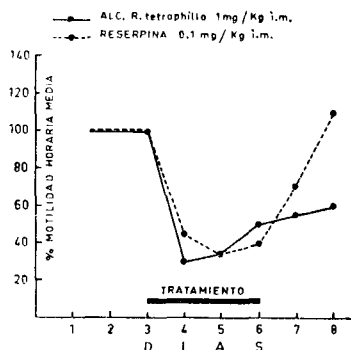


FIGURA 20.—Representación gráfica de las variaciones horarias de la actividad motora espontánea en el PERRO, bajo la influencia de inyecciones intramusculares de 0.1 mgr./kilo de Reserpina (línea punteada) y alcaloides totales de *R. tetraphylla* L. (línea continua).

En ordenada: variaciones de la motilidad horaria media en % en relación con la actividad motora media por hora de los tres primeros días, referida o calculada como valor 100.

En abscisa: tiempo en días.

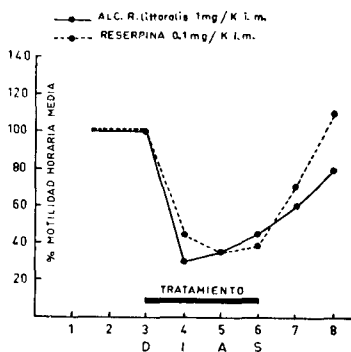


FIGURA 21.—Representación gráfica de las variaciones horarias de la actividad motora espontánea en el PERRO, bajo la influencia de inyecciones intramusculares de 0.1 mgr./kilo de Reserpina (línea punteada) y alcaloides totales de *R. littoralis* Rusby (línea continua).

En ordenada: variaciones de la motilidad horaria media % en relación con la actividad motora media por hora de los tres primeros días, referida o calculada como valor 100.

En abscisa: tiempo en días.

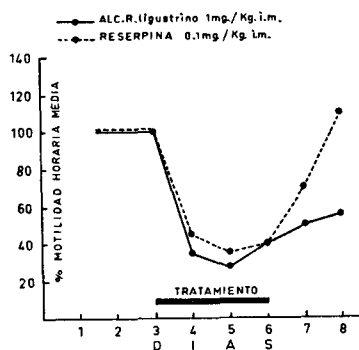


FIGURA 22.—Representación gráfica de las variaciones horarias de la actividad motora espontánea en el PERRO, bajo la influencia de inyecciones intramusculares de 0.10 mgrs./kilo de Reserpina (línea punteada) y alcaloides totales de *R. ligustrina* R. & S. (línea continua).

En ordenada: variaciones de la motilidad horaria media % en relación con la actividad motora media por hora de los tres primeros días, referida o calculada como valor 100.

En abscisa: tiempo en días.

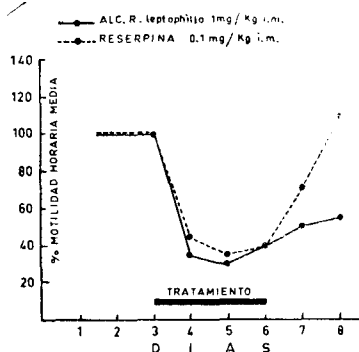


FIGURA 23.—Representación gráfica de las variaciones horarias de la actividad motora espontánea en el PERRO, bajo la influencia de inyecciones intramusculares de 0.1 mgr./kilo de Reserpina (línea punteada) y alcaloides totales de *R. Leptophylla* A. S. Rao (línea continua).

En ordenada: variaciones de la motilidad horaria media en % en relación con la actividad motora media por hora de los tres primeros días, referida o calculada como valor 100.

En abscisa: tiempo en días.

7º Toxicidad de los alcaloides totales.

Para investigar la toxicidad de nuestro material hemos hecho las siguientes experiencias:

Dosis letal 50 (dosis L₅₀): en lotes de 20 ratones, vía intraperitoneal tanto para la reserpina como para cada uno de los alcaloides totales.

Dosis mortal: De acuerdo con el sistema de perfusión venosa continua preconizada por Knaffl-Lenz obteniendo la muerte por paro cardíaco. Utilizamos lotes de 6 conejos.

a) Dosis L₅₀: para obtener la dosis L₅₀ seguimos la técnica usual. Empleamos lotes de 20 ratones, con un peso promedio de 20 grs. cada uno. Los resultados han sido los siguientes:

Dosis L₅₀ para *reserpina*: 7,8 mgrs./kilo.

Dosis L₅₀ para alcaloides totales de:

R. tetraphylla L.: 8.2 mgrs./kilo.

R. littoralis Rusby: 7.6 mgrs./kilo.

R. ligustrina R. & S.: 7.9 mgrs./kilo.

R. leptophylla A. S. Rao: 8.4 mgrs./kilo.

b) Dosis mortal: para obtener esta dosis empleamos la técnica de Knaffl-Lenz, modificada por nosotros en la siguiente forma:

Utilizamos conejos de peso 1.5 a 2 kilos y administramos, por vía venosa, una dilución de alcaloides que contenía 2 mgrs. por cada c. c., hecha en solución salina.

Inyectamos a razón de 1 c. c. del soluto por minuto hasta que se presentó la muerte del animal.

En cada experiencia se obtuvo la dosis media aritmética y se calculó el factor de error a la media, con los resultados que se dan más adelante.

Durante el período de intoxicación (de 10 a 20 minutos), se observó en todos los animales un estado intenso de quietud desde la administración de las primeras dosis. Este estado de calma se presentó en forma progresiva.

Resultados.

I.—Droga: *Reserpina*.

Solución: 1 c. c. contiene 2 mgrs.

Administración: 1 c. c. x 1 minuto, vía endovenosa.

Conejo Nº	Dosis mortal Mgrs./kilo	Desviación - d -	d ²
1	14	0.3	0.09
2	16	1.7	2.89
3	12	2.3	5.29
4	14	0.3	0.09
5	16	1.7	2.89
6	14	0.3	0.09
	86/ 6		Σ = 11.34

Dosis media X = $\frac{86}{6} = 14.3$

Error a la media: $\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{11.34}{5}} = 1.50.$

II.—Droga: *Alcaloides totales R. tetraphylla* L.

Solución: 1 c. c. contiene 2 mgrs.

Administración: 1 c. c. x minuto, i. v.

Conejo N°	Dosis mortal Mgrs./kilo	Desviación - d -	d ²
1	18	1.7	2.89
2	16	0.3	0.09
3	16	0.3	0.09
4	18	1.7	2.89
5	14	2.3	5.29
6	16	0.3	0.09

$$\text{Dosis media } X = \frac{98}{6} = 16.3 \quad \Sigma = 11.34$$

$$\text{Error a la media: } \sigma = \sqrt{\frac{\Sigma 11.34}{5}} = 1.50.$$

III.—Droga: *Alcaloides totales R. littoralis* Rusby.

Solución: 1 c. c. contiene 2 mgrs.

Administración: 1 c. c. x minuto, i. v.

Conejo N°	Dosis mortal Mgrs./kilo	Desviación - d -	d ²
1	16	2.4	5.76
2	14	0.4	0.16
3	12	1.6	2.56
4	14	0.4	0.16
5	14	0.4	0.16
6	12	1.6	2.56

$$\text{Dosis media } X = \frac{82}{6} = 13.6 \quad \Sigma = 11.36$$

$$\text{Error a la media: } \sigma = \sqrt{\frac{\Sigma 11.36}{5}} = 1.50.$$

IV.—Droga: *Alcaloides totales de R. Ligustrina R. & S.*

Solución: 1 c. c. contiene 2 mgrs.

Administración: 1 c. c. x minuto, i. v.

Conejo N°	Dosis mortal Mgrs./kilo	Desviación - d -	d ²
1	16	1	1
2	18	3	9
3	14	1	1
4	12	3	9
5	16	1	1
6	14	1	1
	90/ 6		Σ = 22

Dosis media X = $\frac{15}{6}$

Error a la media: $\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma 22}{5}} = 2.09.$

V.—Droga: *Alcaloides totales R. leptophylla A. S. Rao.*

Solución: 1 c. c. contiene 2 mgrs.

Administración: 1 c. c. x minuto, i. v.

Conejo N°	Dosis mortal Mgrs./kilo	Desviación - d -	d ²
1	16	0.4	0.16
2	14	1.6	2.56
3	18	2.4	5.76
4	18	2.4	5.76
5	14	1.6	2.56
6	14	1.6	2.56
	94/ 6		Σ = 19.36

Dosis media X = $\frac{15.6}{6}$

Error a la media: $\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma 11.34}{5}} = 1.50.$

CONSIDERACIONES GENERALES Y CONCLUSIONES

Las comprobaciones que hemos tenido la ocasión de hacer para precisar las propiedades farmacológicas de las principales especies colombianas del género *Rauvolfia* nos conducen a una serie de hechos notoriamente importantes, que nos permiten separarnos de conceptos emitidos por investigadores y autores calificados.

Nos referimos principalmente a investigaciones clínicas, algunas recientes, que han inclinado la utilización de drogas tranquilizadoras de tipo *Rauvolfia* hacia el exclusivo empleo de alcaloides reserpina, al cual consideran como la única porción útil de sus principios activos y por consiguiente al único representante de su actividad. Tal sucede con las afirmaciones de Hoobler³² para quien el uso de extractos totales de *Rauvolfia* no se justifica porque "la reserpina es la porción activa que ocasiona la mayoría de los efectos clínicos". Wilkins asegura que 0.1 mgr. ³³ de reserpina tiene la misma eficacia que 100 mgrs. de polvo de la planta, en tanto que nosotros, en repetidos ensayos, logramos comprobar una actividad hipotensora de mayor importancia que la de la reserpina aislada en todos los extractos totales de *Rauvolfias*. Los autores Ricci y Ricordati³⁴ aseguran que pacientes hipertensos tratados con extractos totales no han tenido respuesta favorable alguna, en tanto que esos mismos pacientes tratados de nuevo con reserpina han mostrado muy satisfactorios resultados. Otros autores, como Werner³⁵ anotan que algunos enfermos responden bien a la reserpina, en tanto que se muestran refractarios a la administración diaria de extractos de *Rauvolfia*. Necesariamente tenemos que pensar que estos

resultados, tan alejados de la realidad experimental, son fruto del empleo en clínica de extractos de *Rauvolfia* o de planta pulverizada de mal definida procedencia o cuya purificación ha sido insuficientemente hecha.

Es curioso observar que a partir de trabajos como los comentados anteriormente, se presentara una disminución del interés para investigar alcaloides diferentes a la reserpina o se alejara la investigación para nuevas especies de *Rauvolfia*, dando la sensación de que el tema está agotado y las conclusiones fueran definidas y absolutas.

No podemos dejar sin comentarios las conclusiones de Ingegnieros³⁶ quien afirma que la reserpina, como único producto medicinal purificado de la *Rauvolfia*, era la droga de elección porque ella no ocasionaba trastorno alguno, en tanto que la administración de extractos totales o de planta en polvo presentaba la desventaja de producir intensos efectos secundarios que la demeritaban completamente.

Cuando comprobábamos los inconvenientes de la reserpina en relación con sus efectos gástricos (hipersecreción, actividad ulcerígena) tratamos de buscar alguna explicación a los resultados de Ingegnieros, y analizando sus observaciones llegamos a la conclusión de que con el uso de pequeñas dosis administradas a los pacientes hipertensos, es lógico suponer que la sintomatología molesta pase desapercibida y que las lesiones sólo puedan presentarse con una terapéutica prolongada, pero cuando es necesario administrar reserpina a grandes dosis, como sucede cuando es empleada en psiquiatría, el porcentaje de trastornos y lesiones se eleva considerablemente en los pacientes tratados.

Tenemos la esperanza de que la serie de ensayos que hemos efectuado en las cuatro especies de Rauwolfia, sirvan para su estudio y aplicación en clínica, aprovechando así un valioso recurso terapéutico genuinamente colombiano, de indiscutible acción hipotensora y tranquilizante.

Como conclusiones finales queremos recalcar los siguientes resultados:

a) Las Rauwolfias colombianas: *R. tetraphylla*, *R. littoralis*, *R. ligustrina* y *R. leptophylla* son plantas de gran distribución geográfica en nuestro país, en zonas de 5 a 1.500 m. sobre el nivel del mar.

b) El contenido de alcaloides totales para las anteriores especies es el siguiente:

<i>R. tetraphylla</i> L.	1.1%
<i>R. littoralis</i> Rusby	2.2%
<i>R. ligustrina</i> R. y S.	2.5%
<i>R. leptophylla</i> A. S. Rao ...	1.1%

c) En los ensayos comparativos entre la reserpina y los alcaloides totales de cada especie de nuestro material de estudio, se comprobó acción hipersecretora gástrica nula o muy escasa para los alcaloides totales de las cuatro especies, en tanto que se pudo demostrar la intensa, sostenida y exagerada acción hipersecretora gástrica de la reserpina.

d) Sobre la motilidad gástrica los alcaloides totales de *R. littoralis* y *R. ligustrina* ejercen su acción ocasionando un ligero aumento del estado de contractilidad del estómago. Los de *R. tetraphylla* y *R. leptophylla* prácticamente dan resultados nulos. Al comparar esta acción con la desarrollada por la reserpina, se destaca la exagerada motilidad gástrica post-reserpínica. El efecto de los alcaloides totales de las Rauwolfias y de la reserpina desaparece ante la acción vagolítica de la atropina.

e) Comprobamos que en la rata, dosis repetidas de reserpina ocasionaron úlcera gástrica a los 7-8 días de tratamiento. La capacidad ulcerígena es nula, en similares circunstancias para los alcaloides totales de todas las Rauwolfias estudiadas.

f) La aplicación de 1 mgr./kilo diario, intramuscular en ratas, del alcaloide reserpina, es muy buen método para obtener la úlcera gástrica experimental en dichos animales.

g) Las dosis de 0.5 mgrs./kilo i. v. en adelante, en perros, ocasionan baja de la presión sanguínea de efecto tan duradero cuanto mayor sea la dosis empleada, para los alcaloides totales de las cuatro Rauwolfias experimentadas.

h) Los alcaloides totales de todas y cada una de las Rauwolfias ensayadas presentan actividad adrenolítica parcial. No se observó inversión de la actividad hipertensora de la epinefrina en los fenómenos posteriores a la administración de los alcaloides de las Rauwolfias estudiadas.

i) La administración por vía oral demuestra una buena absorción de todos los tipos de alcaloides totales, aunque algo lenta.

j) La eliminación de los alcaloides por la orina es retardada en presentarse. Es definitiva de tres a cuatro días después de suspendida la administración.

k) La hipotensión se manifiesta sostenida y duradera con la administración oral con dosis de 2 mgrs./kilo de cualquiera de los extractos de alcaloides totales.

l) Preconizamos un método para controlar la presión arterial en perros, superficializando la arteria carótica primitiva y empleando un tensiómetro ideado por nosotros.

ll) Con dosis medias de 5 mgrs./kilo se observaron fenómenos de depre-

sión generalizada, fuerte y sostenida hipotensión, perturbaciones gástricas (diarreas mucosas).

No se observaron perturbaciones musculares esqueléticas ni se presentó emesis.

m) Los alcaloides de las Rauwolfias estudiadas causan bradicardia, especialmente con dosis medianas o altas, que no desaparece con agentes adrenérgicos (efedrina, epinefrina) o con analépticos (metrazol, niquetamida).

n) Establecemos un método para controlar los efectos de la acción tranquilizadora, utilizando perros.

o) Con el método anterior hemos obtenido gráficas que nos han permitido establecer una similitud entre la acción tranquilizadora de la reserpina y la de los alcaloides de las Rauwolfias estudiadas por nosotros, encontrando que dicha acción es persistente en todas ellas.

p) Se encontraron como dosis L_{50} en ratón, las siguientes:

<i>Reserpina</i>	7.8 mgrs./kilo
<i>R. tetraphylla</i> L.	8.2 mgrs./kilo
<i>R. littoralis</i> Rusby	7.6 mgrs./kilo
<i>R. ligustrina</i> R. & S.	7.9 mgrs./kilo
<i>R. leptophylla</i> A. S. Rao	8.4 mgrs./kilo

q) Las dosis mortales en conejo por perfusión venosa con la técnica de Knaffl-Lenz modificada por nosotros, dio los siguientes resultados en mgr./kilo:

<i>Reserpina</i>	14.3 - 1.50
<i>R. tetraphylla</i> L.	16.3 - 1.50
<i>R. littoralis</i> Rusby	13.6 - 1.50
<i>R. ligustrina</i> R. & S.	15 - 2.09
<i>R. leptophylla</i> A. S. Rao	15.6 - 1.96

r) Consideramos que el uso terapéutico de los alcaloides totales o de pol-

vo de *R. tetraphylla* L., *R. littoralis* Rusby, *R. ligustrina* R. & S. y *R. leptophylla* A. S. Rao, es más valioso, por carecer de acciones secundarias molestas o lesiones (hipersecreción gástrica, poder ulcerígeno) que el empleo del alcaloide reserpina, como agentes hipotensores y neurolépticos.

s) Las acciones principales (hipotensión, acción tranquilizadora) de las Rauwolfias colombianas estudiadas por nosotros, las identifican, con notoria ventaja, como sustitutos de la *Rauwolfia serpentina* Benth y su alcaloide reserpina.

RESUMEN

Se ha hecho el estudio de cuatro (4) Rauwolfias colombianas: (*R. tetraphylla* L., *R. littoralis* Rusby, *R. ligustrina* R. y S. y la *R. leptophylla* A. S. Rao) en lo que respecta a la identificación, valoración y toxicidad de sus alcaloides y a la farmacodinamia de cada uno de ellos, comparando su acción a la de la reserpina, y se establecen algunos sistemas para la comprobación del efecto tranquilizador, hipotensor y ulcerígeno de tales drogas.

SUMMARY

Four species of Colombian Rauwolfias (*R. tetraphylla* L., *R. littoralis* Rusby, *R. ligustrina* R. & S., and *R. Leptophylla* A. S. Rao) were studied in order to identify, determine and evaluate the toxicity of their alkaloids and their application in pharmacodynamics. A comparison of the action of these drugs with reserpine was made and some methods were devised to verify their hypotensive, tranquilizing and ulcerogenic properties.

BIBLIOGRAFIA

- 1 CHOPRA, R. N., et al.: The Action of Ajmaline on Nerve Impulses. *Ind. J. Med. Res.* 24: 1125-1130, April, 1937;
- CHOPRA, R. N., et al.: A Preliminary Note on the Pharmacological Action of the Alkaloids of Rauwolfia Serpentina. *Ind. J. Med. Res.*, 29: 763-768, Oct., 1941;
- CHOPRA, R. N., et al.: Alkaloids of Rauwolfia Serpentina: A Comparative Study of Their Pharmacological Action and Their Role in Experimental Hypertension. *Ind. J. Med. Res.*, 30: 319-324, April, 1942.
- CHOPRA, R. N., et al.: Hypnotic effect of Rauwolfia serpentina; principle underlying this action. Its probable nature. *Ind. J. Med. Res.*, 31: 71-74, May, 1943.
- 2 MENDOZA DAZA, R.: Etude d'une Apocynacée de Colombie le "piñique-piñique". Tesis. Paris, Imprimerie Foulon, 1940.
- 3 DEGER, E. C.: General Investigation of plant used by Indians in Snake Poisoning and Malaria. *Arch. Pharm.*, 275: 496, Nov., 1937.
- 4 MEZEY, K., & URIBE, B.: Rauwolfia Hirsuta. Una planta medicinal colombiana. *An. Soc. Biol. Bogotá*, 6: 127-143, Feb., 1954.
- 5 Congreso Panamericano de Farmacia, 1º, Habana, 1948. Memoria. La Habana, 1948, p. 488.
- 6 FERNÁNDEZ, A.: Apuntamientos sobre el Genus Rauwolfia en Colombia. *Univ. Nat. Colomb. N° 23*: 9-28, 1958.
- 7 RAO, A. S.: A Revision of Rauwolfia with particular reference to the American Species. *Ann. Mo. Bot. Gard.*, 43: 253, Sept., 1956.
- 8 BEIN, H. J.: Significance of Selected Central Mechanisms for the Analysis of the Action of Reserpine. *Ann. N. York Acad. Sc.*, 61: 4-16, April 15, 1955.
- 9 STARK, G., & HILL, R. K.: The Stereospecific Synthesis of dl-Alloyohimbane and dl-3-Epi-alloyohimbane. *J. Am. Chem. Soc.*, 76: 949, Feb. 5, 1954.
- 10 SCHLITZER, E., et al.: Chemistry of Rauwolfia Alkaloids, Including Reserpine. *Ann. N. York Acad. Sc.*, 59: 1-7, April 30, 1954.
- 11 PLUMMER, A. J., et al.: Pharmacology of Rauwolfia Alkaloids, Including Reserpine. *Ann. N. York Acad. Sc.*, 59: 8-21, April 30, 1954.
- 12 BARRETT, W. E.: et al.: Effect of Reserpine on Gastric Secretion of the Dog. (Abstract of Paper). *J. Pharmacol. & Expt. Therap.*, 113: 3, Jan., 1955.
- 13 ROSSI, G. V., et al.: The effect of Reserpine and meprobamate on gastric acid secretion. *J. Amer. Pharmaceut. Ass.*, 46: 455, April, 1957.
- 14 KERT, M. J. et al.: Clinical Experiences with Reserpine (Serpassil) in Hypertension: A Preliminary Report. *Angiology*, 6: 138-143, April, 1955.
- 15 BEMAN, F. M., et al: Tranquilizing and hipotensive drugs. *Clin. Res. Proc.*, 3: 131, March, 1955.
- 16 WOLF, J. & ROSSMAN, M. E.: Effects of Reserpine on Gastric Secretion. *Am. J. Gastroenter.*, 25: 430-438, May, 1955.
- 17 SCHNEIDER, E. M. & CLARK, M. L.: Gastric Secretion as Influenced by Rauwolfia Alkaloids. *Ann. Int. M.*, 47: 640-650, Oct., 1957.
- 18 RIDER, J. A., et al.: The Effect of Reserpine on Gastric Secretion and Its Possible Site of Action. *Gastroenterology*, 33: 737-744, Nov., 1957.
- 19 HOLLISTER, L. E., et al.: Treatment of Chronic Schizophrenic Reactions with Reserpine. *Ann. N. York Acad. Sc.*, 61: 92-100, April 15, 1955.
- 20 HUSSAR, A. E., & BRUNO, E.: Acute Duodenal Ulcer Associated with Reserpine Therapy. *Gastroenterology*, 31: 500-504, Nov., 1956.
- 21 SCHROEDER, H. A., & PERRY, H. M.: Psychosis Apparently Produced by Reserpine. *J. A. M. A.*, 159: 839-840, Oct. 29, 1955.
- 22 DENNEY, J. L., et al.: Clinical Evaluation of Drug Therapy in Hypertension. *Am. J. M. Sc.*, 230: 169-177, Aug., 1955.
- 23 LA BARRE, J.: A propos des propriétés pharmacodynamiques des extraits de Rauwolfia Vomitoria non résérpines. *Thérapie, Par.*, 13: 698-712, 1958.

- 24 MULLER, J. M.: Über die Alkaloide von *Rauwolfia ligustrina* R. & S., Rangustin, ein neues Reserpinähuliches Alkaloid. *Experientia*, Basel, 13: 479-481, 15 Dez. 1957.
- 25 FERNÁNDEZ, A.: Comunicación personal.
- 26 LA BARRE, J. & LIEBER, C. S.: Action de la réserpine sur la sécrétion gastrique du chien. *C. Rend. Soc. Biol.*, 151: 1449-1451, 1957.
- 27 LA BARRE, J., et al.: A propos des effets de la réserpine sur la sécrétion et la motilité gastriques. *C. Rend. Soc. Biol.* 152: 532-533, 1958.
- 28 BEIN, H. J. et al.: Experimentelle Untersuchungen über Serpasil (Reserpin) ein neues, sehr wirksames *Rauwolfia* alkaloid mit neuartiger zentraler Wirkung Schweiz. med. Wchnschr. 83: 1007-1012, Oct., 1953.
- 29 LA BARRE, J., & DESMAREZ, J. J.: A propos des phénomènes hypersécrétoires et des manifestations ulcéreuses gastriques apparaissant chez le rat traité par la réserpine. *C. Rend. Soc. Biol.*, 151: 1451-1452, 1957.
- 30 LA BARRE, J. & GILLO, L.: Sur les caractères chimiques de la réserpine et sur l'absence de propriétés ulcérogènes gastriques. *C. Rend. Soc. Biol.* 152: 530-531, 1958.
- 31 KLINE, N. S.: Use of *Rauwolfia Serpentina* Benth. in Neuropsychiatric Conditions. *Ann. N. York Acad. Sc.*, 59: 107-132, April 30, 1954.
- 32 HOOBLER, S. W. y DONTAS, A. S.: Drug treatment of hypertension. *Pharmacol. Rev.* 5 (2): 135-174, Febr., 1953.
- 33 WILKINS, R. W.: Clinical Usage of *Rauwolfia* Alkaloids, Including Reserpine (Serpasil). *Ann. N. York Acad. Sc.*, 59: 36-44, April 30, 1954.
- 34 RICCI, G. C., & RICORDATI, M.: Un Alcaloide della *Rauwolfia Serpentina* nella Terapia della Ipertensione e di Alcune Psicopatie. *Rass. Fisiopat.*, 26: 91-131, Genn. Febr., 1954.
- 35 WERNER, G.: Zur Wirkung von *Rauwolfia Serpentina*. *Arzneimittel-Forsch* 4: 40-41. Enero, 1954.
- 36 INGEGNIEROS, S.: Sull' Uso di un Alcaloide Ipotensivo (Reserpin) dalla *Rauwolfia Serpentina* Benth; Prime Osservazioni nei Soggetti Anziani. *Gior. Geront.*, 2: 346-353, Giugno, 1954.
- 37 The British Pharmaceutical Codex. London, 1947, p. 763.