

# REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

---

VOLUMEN 28

OCTUBRE — DICIEMBRE DE 1960

10 — 12

---

Director: RAUL PAREDES MANRIQUE, Decano de la Facultad.

Jefe de Redacción: Andrés Soriano Lleras.

Administrador: Rosalba Cufiño.

## COMITE EDITORIAL:

**Histología y Embriología**, Ramiro Delgado García. **Biología**, Ernesto Osorno Mesa. **Farmacología**, Enrique Núñez Olarte. **Química Biológica**, Januario Galindo. **Física**, Carlos Federici Casa. **Microbiología e Inmunología**, Andrés Soriano Lleras. **Parasitología**, Augusto Corredor Arjona. **Higiene y Salud Pública**, Alberto Albornoz Plata. **Patología**, Guillermo León Restrepo Isaza. **Medicina Legal**, Guillermo Sarmiento López. **Medicina**, Luis Guillermo Forero Nougues. **Clinica Psiquiátrica**, Humberto Roselli. **Obstetricia y Ginecología**, Guillermo López Escobar. **Cirugía**, Ernesto Andrade Valderrama. **Ortopedia y Traumatología**, Roberto Arango Sanín. **Tuberculosis**, Miguel Ignacio Tovar Acosta. **Clinica Urológica**, Pablo Gómez Martínez. **Pediatria**, Calixto Torres Umaña. **Radiología**, Alberto Mejía. **Laboratorio Clínico**, César Mendoza.

Dirección: Facultad de Medicina. Ciudad Universitaria. Bogotá. Apartado Nacional Nº 40.

Tarifa postal reducida. Licencia Nº 238 del Ministerio de Comunicaciones.

---

## CONTENIDO

<i>Estudios experimentales de cuatro Rauvolfias colombianas.</i> Por Enrique Núñez Olarte . . . . .	127
<i>Efecto de la estimulación hipotalámica y complejo amigdaloides sobre la secreción gástrica.</i> Por R. Guerrero-Figueroa . . . . .	163
<i>Distribución de los triatominae en Colombia.</i> Por Hernando Ucrós . . . . .	181
<i>Tratamiento quirúrgico de la neuralgia del trigémino.</i> Por Jorge Angel Villegas . . . . .	191
<i>Acción de los antibióticos in vitro, sobre pseudomonas aeruginosa.</i> Por Ramiro Martínez Silva . . . . .	197
<i>Sección de revisión de libros.</i> Por Egon Lichlenberger . . . . .	205

# REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

---

VOLUMEN 28

OCTUBRE — DICIEMBRE DE 1960

10 — 12

---

## ESTUDIOS EXPERIMENTALES DE CUATRO RAUVOLFIAS COLOMBIANAS<sup>1</sup>

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 invalables 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-

<sup>1</sup> 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 colaboradores<sup>1</sup>, 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 Daza<sup>2</sup>, 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 Deger<sup>3</sup> 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. Uribe<sup>4</sup> 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 1948<sup>5</sup>. 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 Colombia<sup>6</sup>. 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. lignistrina* 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. Fernández<sup>6</sup>, 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, Cruceño, 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 Rao<sup>7</sup>. 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. Fernández<sup>6</sup> 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 Bein<sup>8</sup>, 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 Hill<sup>9</sup> en 1954, confirmada por Schiltlyer y sus colaboradores<sup>10</sup>, 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 colaboradores<sup>11</sup>. En un importante trabajo de Barret y sus colaboradores<sup>12</sup> 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 colaboradores<sup>13</sup>. Los efectos hipersecretores 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 colaboradores<sup>14</sup> han achacado a la reserpina la presencia de manifestaciones ulcerosas gástricas en un paciente tratado con ella, al mismo tiempo que Beman<sup>15</sup>, como Wolf y Rossman<sup>16</sup> 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 Clark<sup>17</sup> 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 colaboradores<sup>18</sup> 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 colaboradores<sup>19</sup> 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 Bruno<sup>20</sup> observaron tres casos de úlceras consecutivas a la administración de un milígramo por vía oral de este hipotensor. Y casos similares han sido confirmados por Schroeder y Perry<sup>21</sup> y por Denney y sus colaboradores<sup>22</sup>.

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 *Rauvolfia vomitoria* sin reserpina, por intermedio del Profesor Jean La Barre, en una de las sesiones de la Sociedad Francesa de Terapéutica y Farmacodinamia<sup>23</sup>, 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 *Rauvolfia*.

#### ALCALOIDES TOTALES DE RAUVOLFIA

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 95º .....	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 redissuelve 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 *Rauvolfia* hemos seguido el método (oficial entre nosotros)

indicado por el Códex Británico para la *Rauvolfia*<sup>37</sup>.

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 amoníaco.  
Solución yodo-yodurada.  
Solución de cloruro platínico.  
Solución de yodo-mercuriato de potasio.

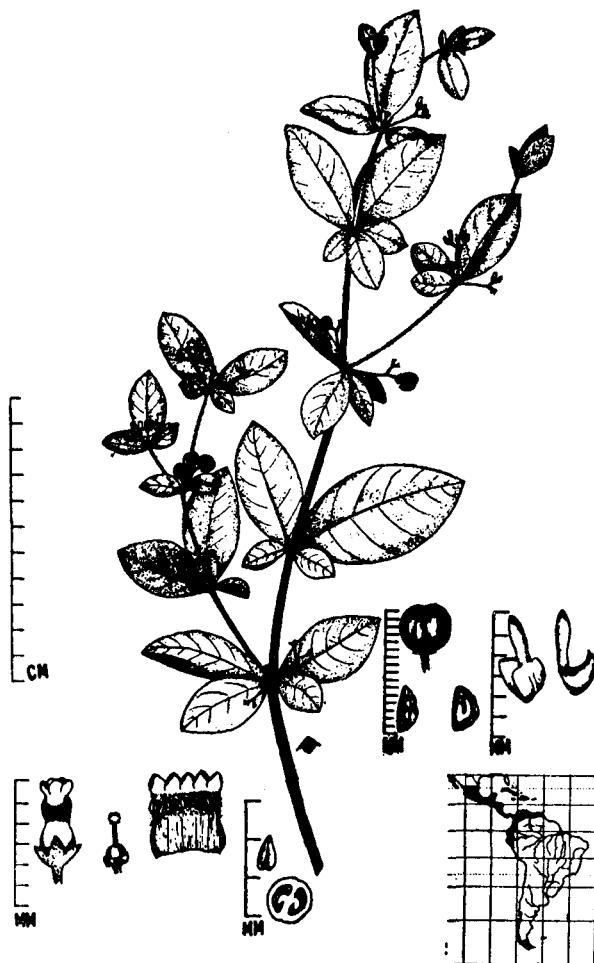


FIGURA 1.  
*Rauvolfia tetraphylla* L.

(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 *Rauvolfia*. Hemos acordado la grafía "Rauvolfia" 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) <sup>5</sup>.

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. *Rauvolfia 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: <sup>6</sup>:

*Rauvolfia hirsuta* Jacq. (1760).

*Rauvolfia tomentosa* Jacq. (1760).

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

*Rauvolfia subpubescens* L. Mant. (1771).

*Rauvolfia heterophylla* R. & S. (1819).

*Rauvolfia 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 *Rauvolfia 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. *Rauvolfia littoralis* Rusby (Fig. 2).—La distribución geográfica comprende a Panamá, Colombia y Ecuador <sup>6</sup>.

Se le conoce también con las siguientes denominaciones:

*Rauvolfia multiflora* Riley (1927).

*Rauvolfia macrocarpa* Standl (1928).

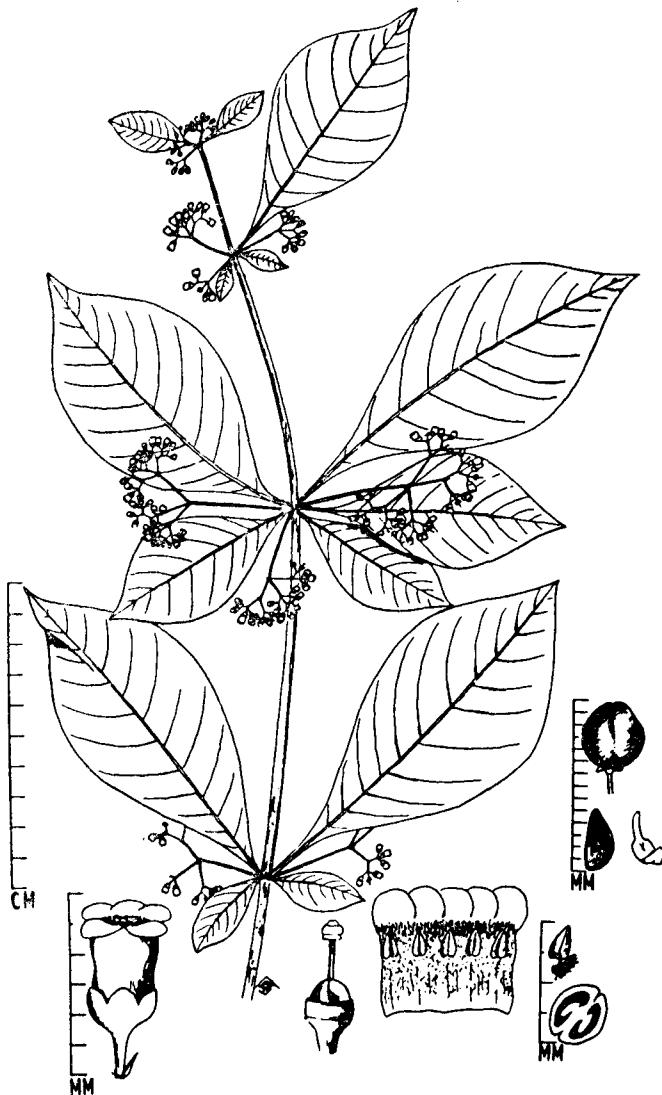


FIGURA 2.  
*Rauvolfia littoralis* Rusby.

(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, Tucurinca.

Valle: Cali.

rretera 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.

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

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

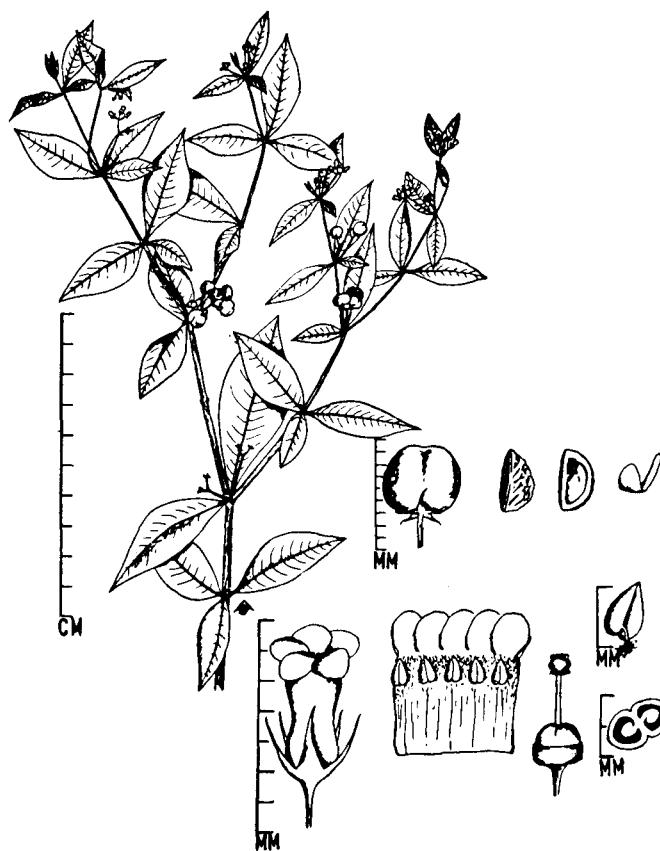


FIGURA 3.

### *Rauvolfia 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<sup>6</sup>.

Se le conoce también con las siguientes denominaciones:

*Rauvolfia ternifolia* HBK (1819).

*Rauvolfia parvifolia* Ber Ex Spreng (1825).

*Rauvolfia alphonsoniana* 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, Tucurinca.

*Material utilizado:* Raíz de R. liguistina R. & S., recolectada en los alrededores de Tucurinca (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<sup>6</sup> y hasta ahora se ha encontrado distribuida así:

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

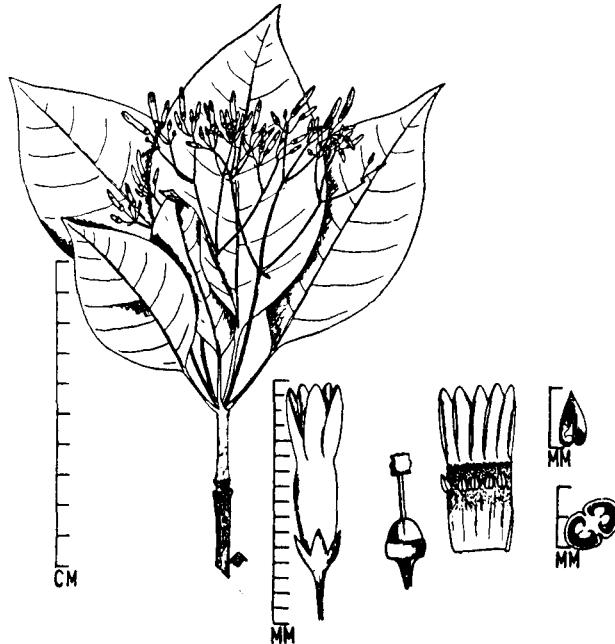


FIGURA 4.

*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 fistula gástrica (pequeño estómago artificial de Pavlov), canulando la fistula 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 fenolftaleína) y calculamos la acidez total en décimos de miliequivalente para 15 minutos ( $mE/10 \times 15$  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 Barre<sup>23</sup> 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. leptophylla*

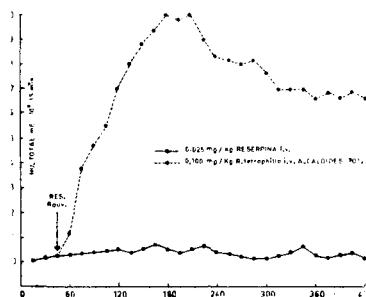


FIGURA 5.—Acción de la Reserpina (trazado en puntos) y de los alcaloides totales de la *Rauvolfia tetraphylla* L. (trazado continuo) sobre la secreción gástrica en el PERRO.

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-Daza<sup>2</sup> y por Mezey y Uribe<sup>4</sup> 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).

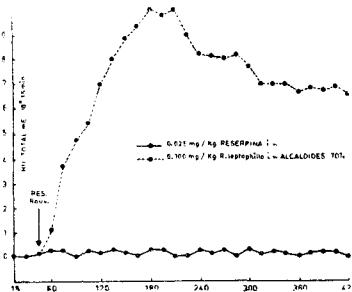


FIGURA 6.—Acción de la Reserpina (trazado en puntos) y de los alcaloides totales de la *Rauvolfia littoralis* Rusby (trazado continuo) sobre la secreción gástrica en el PERRO.

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 Hochstein<sup>6</sup> de los Laboratorios Pfizer (New York) dan para la raíz fresca un 0.03% de reserpina.

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

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

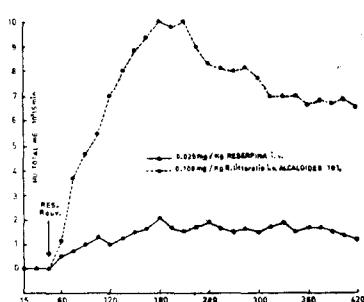


FIGURA 7.—Acción de la Reserpina (trazo en puntos) y de los alcaloides totales de la *Rauvolfia ligustrina* R. & S. (trazo continuo) sobre la secreción gástrica en el PERRITO.

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. Muller<sup>21</sup> 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. Fernández<sup>25</sup> nos informó que por omisión en la imprenta no se incluyeron en su trabajo sobre *Rauvolfias* colombianas<sup>6</sup> 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. Lieber<sup>26</sup> 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 colaboradores<sup>11</sup> 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

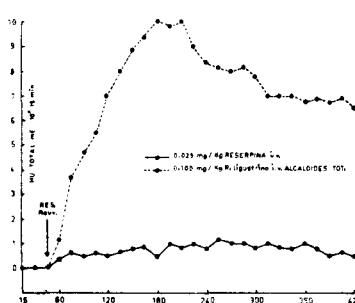


FIGURA 8.—Acción de la Reserpina (trazo en puntos) y de los alcaloides totales de la *Rauvolfia leptophylla* A. S. Rao (trazo continuo) sobre la secreción gástrica en el PERRITO.

del hipotálamo”, en tanto que Barret et al.<sup>12</sup> consideran que la reserpina actuaria 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 *Rauvolfia* 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 Castiau<sup>27</sup> 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 descubla la hipermotilidad producida por la reserpina, en tanto que los alcaloides totales de las *Rauvolfias* 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 *Rauvolfia* 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.

Bein<sup>28</sup> comprobó que tanto en el perro como en el conejo se presenta una acusada acción excitoperistáltica en el colon como consecuencia de la administración de reserpina.

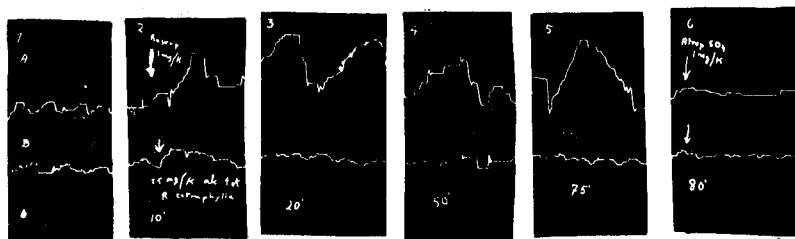


FIGURA 9.—Registro de las contracciones gástricas.

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 *Rauvolfia 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.

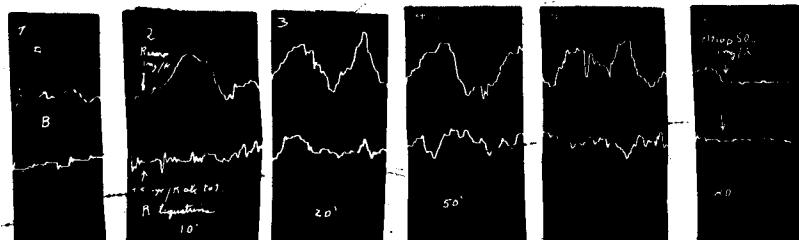


FIGURA 10.—Registro de las contracciones gástricas.

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 *Rauvolfia 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.

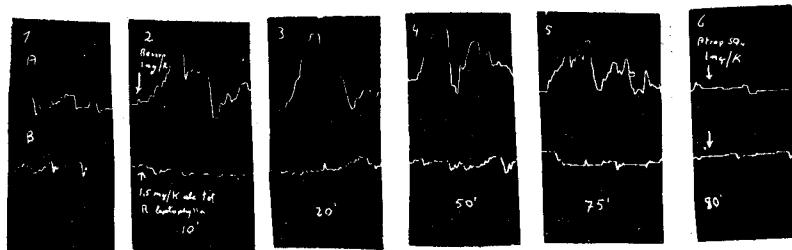


FIGURA 11.—Registro de las contracciones gástricas.

**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.

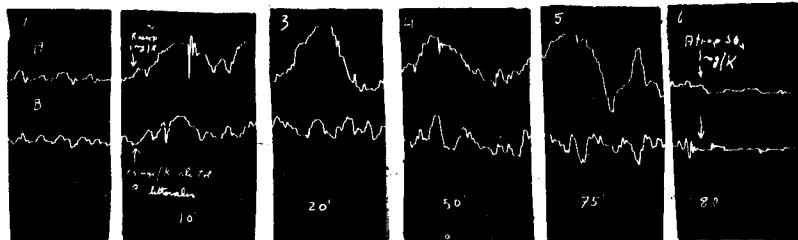


FIGURA 12.—Registro de las contracciones gástricas.

**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.

*4º 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 *Rauvolfia*.

Para este fin hemos seguido el sencillo método practicado por Desmarez<sup>29</sup> y por Gill<sup>30</sup> 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 estadio 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 antró 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 piloro), para obtener la úlcera experimental en dicho animal.

Con la administración de 15 mgs./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 *Rauvolfias* estudiadas, prácticamente carecen de propiedades ulcerógenas gástricas.

*5º Respuesta hemodinámica de los alcaloides totales, en perros.*

Al obtener con las *Rauvolfias* 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 *Rauvolfias*, porque si la acción hipotensiva y las propiedades neurolíticas, 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:

1º *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.

2º *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 hipotensión de 25 y 35 mm. de Hg. cuando la inyectamos a los pocos minutos después, y apenas una ligera hipotensión 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 perfundimos 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.

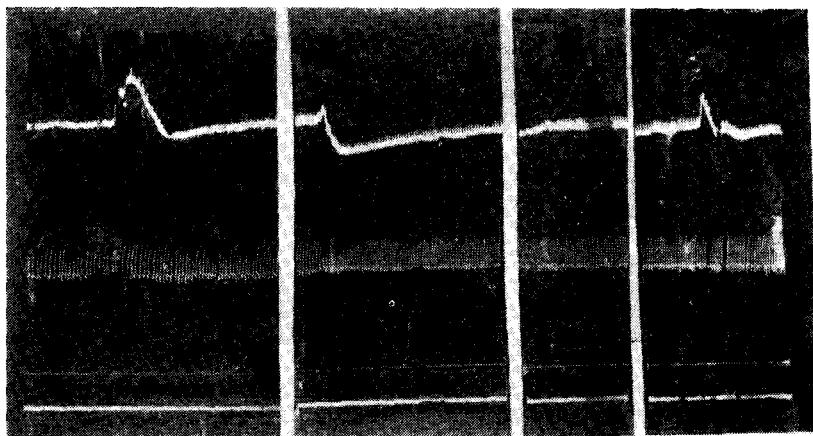


FIGURA 13.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

En un PERRO 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.

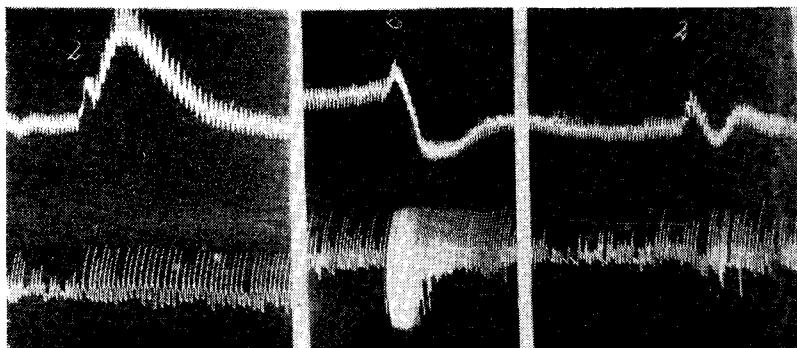


FIGURA 14.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

En un perro de 10.5 kg. la inyección intravenosa de alcaloides totales de *Rauvolfia 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.

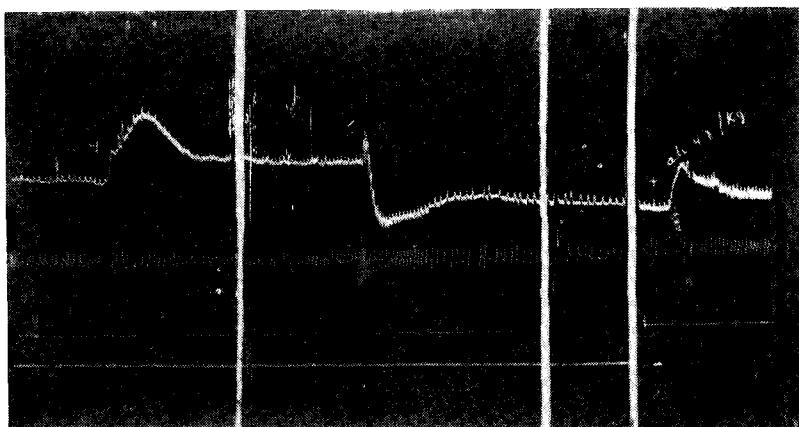


FIGURA 15.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

Perro de 11 kgs.

En la primera parte se observa el ascenso de la presión sanguínea con 1/500 mgs./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 mgs./kilo de adrenalina, tres horas después de la administración de los alcaloides. Apenas alcanza una altura de 35 mm. Hg.

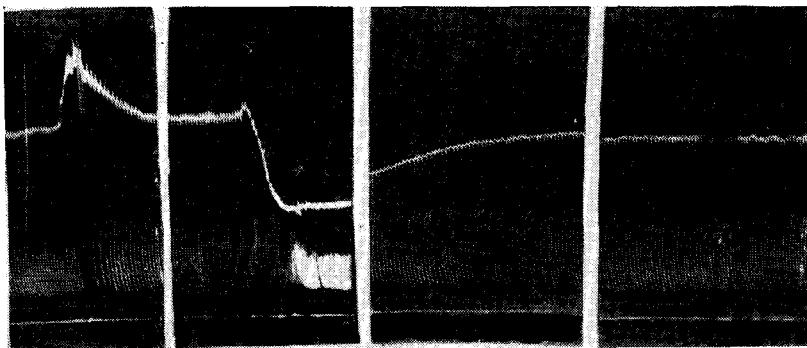


FIGURA 16.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

*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 mgrs./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.

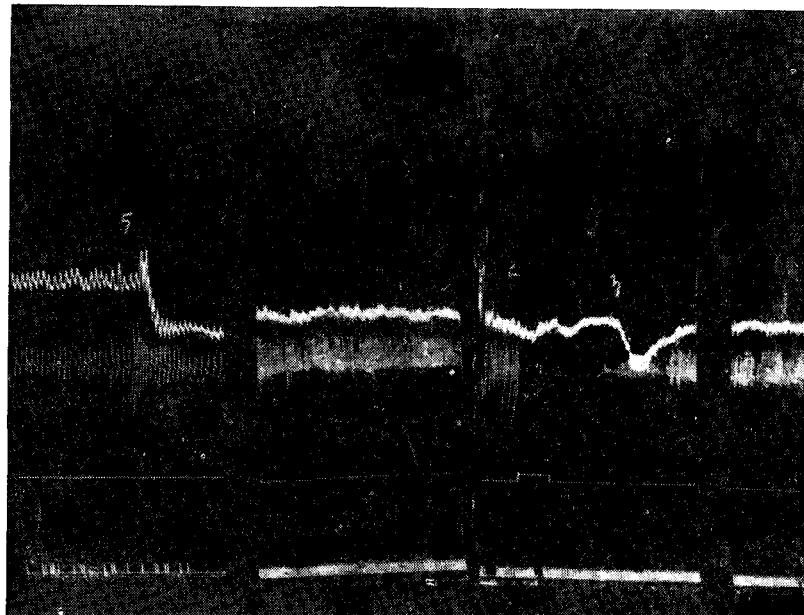


FIGURA 17.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración, indicador eléctrico para la corriente inducida. Tiempo en segundos.

*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 *Rauvolfia 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).

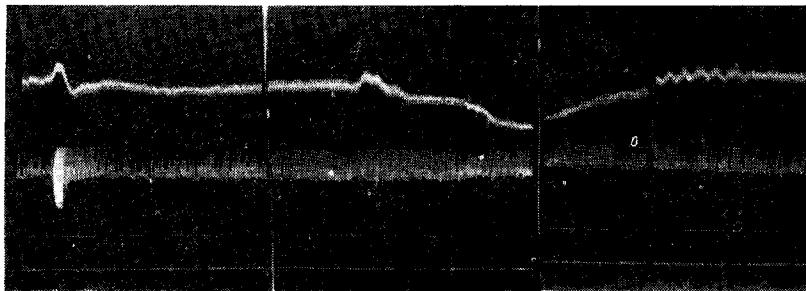


FIGURA 18.—De arriba a abajo: presión sanguínea, respiración. Tiempo en segundos.

*Ferro 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 Rauvolfias 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 Rauvolfias 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-

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 *Rauvolfia* 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 cm. 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.

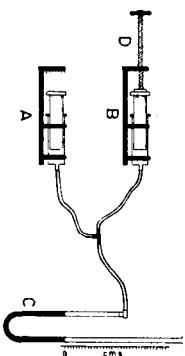


FIGURA 19.—Esquema del tensiómetro empleado en perros con la arteria carótida primitiva superficializada bajo la piel.

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 *Rauvolfia* 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.

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 Rauvolfia 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 diárias 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, haciendo 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 Rauvolfias 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. Kline<sup>31</sup> 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 siconeurosis, 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 Rauvolfia, 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 Rauvolfia 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 Rauvolfias 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 Rauvolfia 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.

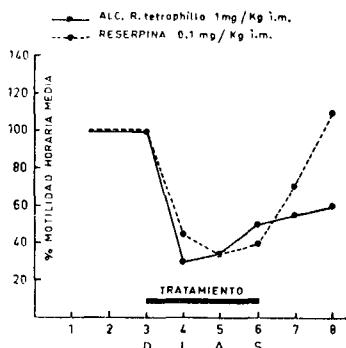


FIGURA 20.—Representación gráfica de las variaciones horarias de la actividad motora espontánea en el PERRO, bajo la influencia de inyecciones intramusculares de 0.1 mgr./kilo de Reserpina (línea punteada) y alcaloides totales de *R. tetraphylla* L. (línea continua).

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.

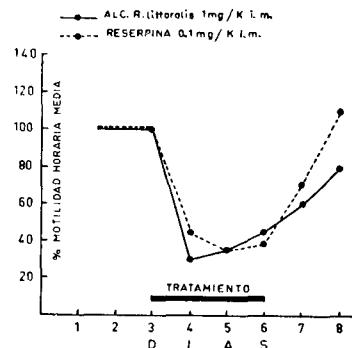


FIGURA 21.—Representación gráfica de las variaciones horarias de la actividad motora espontánea en el PERRO, bajo la influencia de inyecciones intramusculares de 0.1 mgr./kilo de Reserpina (línea punteada) y alcaloides totales de *R. littoralis* Rusby (línea continua).

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.

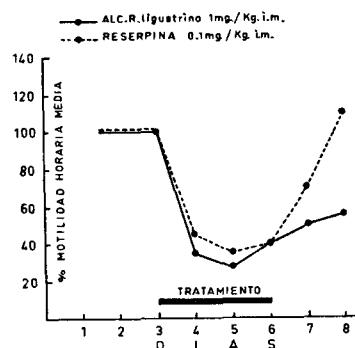


FIGURA 22.—Representación gráfica de las variaciones horarias de la actividad motora espontánea en el PERRO, bajo la influencia de inyecciones intramusculares de 0.10 mgrs./kilo de Reserpina (línea punteada) y alcaloides totales de *R. ligustrina* R. & S. (línea continua).

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.

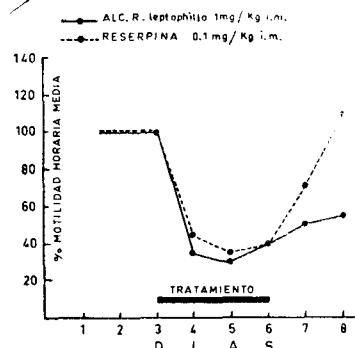


FIGURA 23.—Representación gráfica de las variaciones horarias de la actividad motora espontánea en el PERRO, bajo la influencia de inyecciones intramusculares de 0.1 mgr./kilo de Reserpina (línea punteada) y alcaloides totales de *R. Leptophylla* A. S. Rao (línea continua).

En ordenada: variaciones de la motilidad horaria media % en 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 L<sub>50</sub>): 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 L<sub>50</sub>: para obtener la dosis L<sub>50</sub> 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 L<sub>50</sub> para *reserpina*: 7,8 mgrs./kilo.

Dosis L<sub>50</sub> 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 <sup>2</sup>
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
	<u>86 / 6</u>		<u><math>\Sigma = 11.34</math></u>

$$\text{Dosis media } X = 14.3$$

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

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

Solución: 1 c. c. contiene 2 mgrs.

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

Conejo Nº	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 Nº	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 Nº	Dosis mortal Mgrs./kilo	Desviación - d -	d <sup>2</sup>
1 . . . . .	16	1	1
2 . . . . .	18	3	9
3 . . . . .	14	1	1
4 . . . . .	12	3	9
5 . . . . .	16	1	1
6 . . . . .	14	1	1
<hr/>			
90 / <u>6</u>			$\Sigma = 22$

Dosis media X = 15

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 Nº	Dosis mortal Mgrs./kilo	Desviación - d -	d <sup>2</sup>
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
<hr/>			
94 / <u>6</u>			$\Sigma = 19.36$

Dosis media X = 15.6

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 Hoobler<sup>32</sup> 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.<sup>33</sup> 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 Ricordati<sup>34</sup> 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 Werner<sup>35</sup> 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 Ingegnieros<sup>36</sup> 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 *Rauvolfia*, 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 *Rauvolfias 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 *Rauvolfias* 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 *Rauvolfias* 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 *Rauvolfias* experimentadas.

h) Los alcaloides totales de todas y cada una de las *Rauvolfias* 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 *Rauvolfias* 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 Rauvolfias 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 Rauvolfias 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 Rauvolfias colombianas estudiadas por nosotros, las identifican, con notoria ventaja, como sustitutos de la *Rauvolfia serpentina* Benth y su alcaloide reserpina.

## RESUMEN

Se ha hecho el estudio de cuatro (4) Rauvolfias colombianas: (*R. tetraphylla* L., *R. littoralis* Rusby, *R. ligustrina* R. & S. y *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 Rauvolfias (*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, 19, Habana, 1948. Memoria. La Habana, 1948, p. 488.
- 6 FERNÁNDEZ, A.: Apuntamientos sobre el Genus *Rauvofia* en Colombia. *Univ. Nal. 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-Epialloyohimbane. *J. Am. Chem. Soc.*, 76: 949, Feb. 5, 1954.
- 10 SCHLITTER, 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. & Expert. 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 (Serpasil) in Hypertension: A Preliminary Report. *Angiology*, 6: 138-143, April, 1955.
- 15 BEMAN, F. M., et al: Tranquilizing and hypotensive 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 résépines. *Therapie*, Par., 13: 698-712, 1958.

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

# EFFECTO DE LA ESTIMULACION HIPOTALAMICA Y COMPLEJO AMIGDALOIDE SOBRE LA SECRECION GASTRICA

Por R. GUERRERO-FIGUEROA \*,  
J. CHIANG, J. CONCHA, I. BRAVO  
y M. POZO.

## MATERIAL Y METODO

El papel del sistema nervioso central sobre la motilidad y secreción gástrica ha sido estudiado por <sup>4, 5, 7, 9,</sup> <sup>12, 18, 30,</sup> pero aún permanecen oscuras las influencias que tienen las diversas estructuras del sistema límbico <sup>28.</sup> Existe una íntima relación entre el hipotálamo y la actividad secretora del estómago <sup>25, 29,</sup> como también del sistema límbico a través de sus conexiones con el hipotálamo, que han sido estudiadas por <sup>2, 3, 13, 19, 20, 21,</sup> <sup>26, 27, 31.</sup>

Decidimos investigar la influencia que ejercen el hipotálamo posterior (núcleo supramamilar) y el complejo amigdaloide (núcleo baso-medial) sobre la actividad secretora de la mucosa gástrica.

\* Becado de la Fundación Rockefeller por Cartagena, (Colombia).

Departamento de Fisiología y Departamento de Fisiopatología. Universidad de Concepción, Chile. Trabajo verificado en el Departamento de Fisiología, Laboratorio de Neurofisiología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional. Bogotá, Colombia.

Un total de 26 gatos de 3 a 3,8 kg. fue utilizado en este trabajo. Bajo anestesia de pentobarbital sódico, vía intraperitoneal, se practicó la implantación de electrodos bipolares de acero inoxidable, de diámetro 3,00 a 350 micrones. Los electrodos fueron crónicamente implantados según técnica de <sup>16,</sup> en regiones hipotalámica posterior (núcleo supra-mamilar) y complejo amigdaloide (núcleo baso-medial).

El total de 26 gatos fue dividido en tres grupos:

El grupo A: que constaba de 10 animales, fue sometido después de 7 días de la implantación de los electrodos a una segunda intervención quirúrgica, con el objeto de practicar un bolsillo de Heidenhain. Tratando de obtener la mayor porción de mucosa gástrica con células principales, se tomó lo correspondiente a fundus gástrico y curvatura mayor del estómago. Las muestras de secreción gástrica fueron recogidas en este grupo de ani-

males cada 6 horas, quedando establecido el siguiente horario: 6.00, 12.00, 18.00 y 24.00 horas para la obtención de las muestras. Tres días después de la última intervención, los animales fueron sometidos a estimulaciones durante 5 segundos, las cuales se repitieron seis veces, mediando entre ellos una hora de reposo, con un estimulador "Grass" a un voltaje comprendido entre 4 y 10 voltios, duración del impulso de un milisegundo y una frecuencia de 50 ciclos por segundo. Como norma, los animales fueron sometidos a una nueva estimulación tres días después; la supervivencia del animal después de practicado el bolsillo gástrico, estuvo comprendida entre los 15 y 20 días. Cada núcleo fue estimulado aisladamente; nunca mezclamos en un día la estimulación supra-mamilar con la baso-medial. Entre la estimulación del núcleo baso-medial y el supra-mamilar esperamos un tiempo de 72 horas.

El grupo B. Como el anterior, compuesto por 10 gatos con electrodos crónicamente implantados en el núcleo supra-mamilar y baso-medial. Después de 7 días de esta operación fueron sometidos a una segunda intervención para la obtención de la secreción gástrica, por la técnica de <sup>1</sup>, que incluye sección bilateral de nervios vagos, pero conservando los nervios simpáticos. En estos animales las muestras fueron recogidas cada 30 minutos durante 6 a 8 horas, o sea un total de 12 a 16 muestras, de las cuales las dos primeras sirven de control. Después de la primera hora los animales fueron estimulados durante 30 minutos con un voltaje de 4 a 10 voltios, duración del impulso de un milisegundo y 50 ciclos por segundo de frecuencia. Terminada la preparación y puesta al descubierto la mucosa gástrica en la cámara de lucita, aplicamos 10 ml. de agua destilada; siempre que recogí-

mos una muestra, se restituía el volumen de los 10 ml. de agua destilada. Durante el experimento se mantuvo la temperatura constante a 38°C. Además, el animal estaba sometido a una venoclisis de suero fisiológico y suero glucosado al 50 por mil (partes iguales) y a razón de 4 gotas por minuto durante todo el tiempo que dura el experimento (24 ml. por hora).

El grupo C: consta de 6 animales controles, divididos en dos subgrupos. El primer subgrupo de 3 animales fue sometido a operación de bolsillo como el grupo A, y el segundo, a experimento agudo, como el grupo B. Estos 6 animales no fueron sometidos a ninguna clase de estimulación.

Los grupos A y B, además del estímulo eléctrico, fueron inyectados independientemente con adrenalina o histamina; siempre que usamos estas drogas fue aislado de la estimulación eléctrica; la dosis de adrenalina, 100 gamas por kilogramo de peso cada hora, en un total de 6 dosis; igual dosis de histamina, pero ésta aplicada cada media hora; la vía empleada fue la intramuscular.

La efectividad de la estimulación en el grupo A fue controlada por las reacciones características del núcleo baso-medial e hipotalámico posterior. En el grupo B, que se encuentra bajo anestesia, nos guiamos por la dilatación pupilar. La técnica utilizada para la concentración de pepsina, la ideada por <sup>6</sup>.

Al sacrificar el animal, se practicó perfusión hipertónica y fijación cerebral con formalina al 10%, más fericianuro de potasio al 1%; de esta manera controlamos la ubicación del electrodo en forma macroscópica. Además fueron enviados los cortes al neurohistólogo.

## RESULTADOS

*Volumen secretado.*—Durante la estimulación del hipotálamo posterior (núcleo supra-mamilar), en los animales del grupo con bolsillo gástrico se comprueba una disminución del volumen secretado, equivalente al 25% en las 6 horas; en el grupo con cámara de lucita la estimulación del núcleo supramamilar no manifiesta variaciones notorias en el volumen de las muestras, ya que son tomadas cada 30 minutos. Cuando estimulamos núcleo baso-medial del complejo amigdaloide no sufre ninguna variación el volumen secretado en los dos grupos de animales.

El estímulo con histamina a la dosis de 100 gamas por kilogramo de peso cada media hora, va seguido de un aumento progresivo del volumen secretado. En el grupo A lo podemos considerar en un valor aproximado de 60% durante las 6 horas. En el grupo B el incremento es considerado de 7% durante la primera media hora, y a las 4.30 horas, o sea la muestra número 9, después del estímulo, el aumento representa el 61% sobre los niveles controles; desde la primera muestra a la novena el incremento progresivo es aproximado a la relación que existe en la serie 7%, 14% y 21%. Cuando inyectamos adrenalina no se obtienen variaciones en los volúmenes secretados. En el grupo C de animales controles las variaciones del volumen secretado son poco significativas.

*Pepsina.*—En el grupo con bolsillo gástrico se comprobó que la concentración de pepsina obtenida durante las 6 horas de sueño es menor que los valores correspondientes a las horas de vigilia (figura número 1). La estimulación del núcleo supra-mamilar se llevó a cabo desde las 12.00 a las 18.00 horas en la siguiente forma: seis estimulaciones de 5 segundos de duración

intercalando reposos de una hora, lo que suma un total de 30 segundos de estimulación durante las 6 horas. El incremento de pepsina que se logra por la estimulación es tres veces y media mayor que los controles; la muestra correspondiente al post-estímulo o sea la tomada a las 24 horas, demuestra un incremento de pepsina tres veces mayor que los niveles controles, pero menor que la obtenida bajo estímulo (figura número 1).

En el grupo con cámara de lucita la estimulación del núcleo supra-mamilar se practicó por media hora, previa obtención de dos muestras controles: corroborando un incremento de la concentración de pepsina equivalente a dos y media veces los niveles controles. Luego va seguido de caída en la concentración de pepsina a un valor menor que el obtenido durante la estimulación, pero mayor que el nivel control; esto sucede durante la obtención de las tres muestras siguientes a la estimulación o sea en el curso de hora y media. La cuarta muestra se caracteriza por un aumento promedio, cinco y media veces mayor que los niveles alcanzados durante la estimulación; en la quinta, sexta y séptima muestras los valores son cinco veces mayores que los niveles controles. En las muestras siguientes los valores van decreciendo hasta alcanzar los niveles de control en las muestras números 13 y 14, después del estímulo (figura número 2).

En el grupo con bolsillo gástrico la estimulación del complejo amigdaloide (núcleo baso-medial) se llevó a cabo en igualdad de condiciones que el supra-mamilar. Se comprobó un aumento de la concentración de pepsina que alcanzó al final de las estimulaciones un valor tres veces mayor que los niveles controles; pero menor en un promedio de 50 UP. que el incremento demostrado por la estimulación del núcleo supra-mamilar. La muestra to-

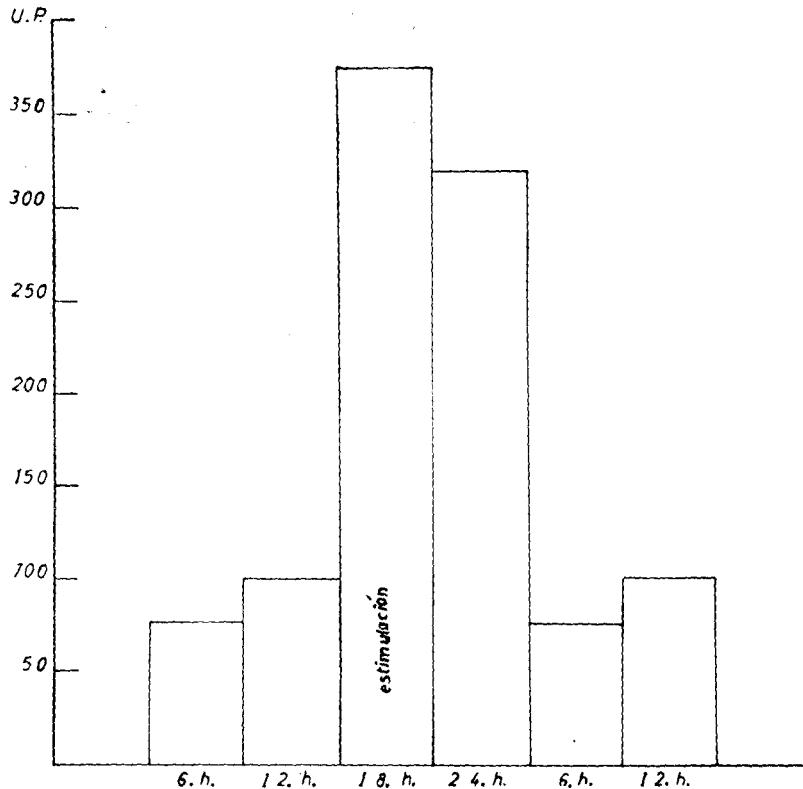


FIGURA 1.—Cada columna representa la concentración de unidades pépticas durante 6 horas. Las dos primeras muestras sirven de control. La tercera corresponde al período durante el cual los animales con bolsillo gástrico fueron sometidos a estimulación del núcleo supra-mamilar. La cuarta se refiere a la post-estimulación; por último, la quinta y sexta en que los valores regresan nuevamente al nivel control.

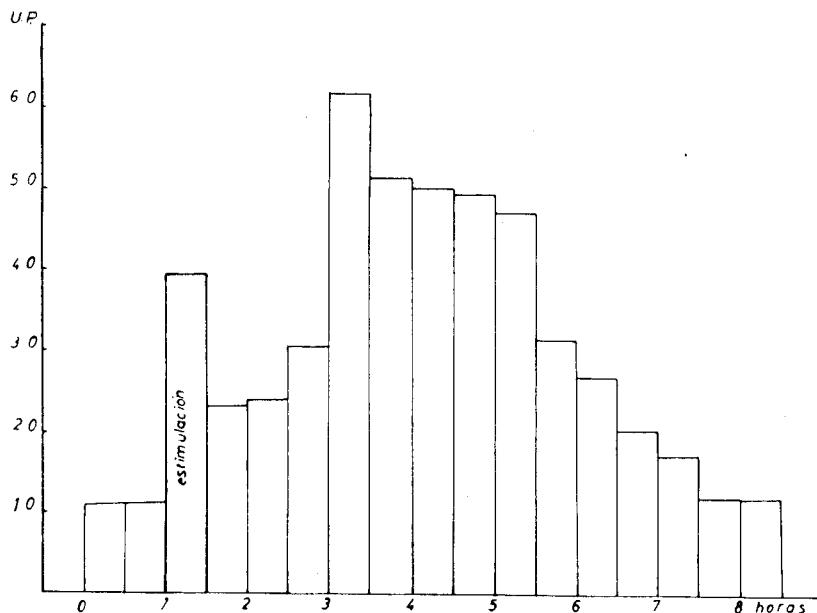


FIGURA 2.—Animales con cámara de lucita. Cada columna representa la concentración de unidades pépticas durante 30 minutos. Las dos primeras sirven de control. La tercera fue tomada bajo estimulación supra-mamilar. Las demás muestras se refieren a la post-estimulación, hasta obtener los valores controles.

mada 6 horas después de la estimulación del complejo amigdaloide da niveles mayores que el control e inferior a la obtenida inmediatamente finalizado el estímulo y a la muestra correspondiente del post-estímulo supra-mamilar (figura número 3).

El grupo con cámara de lucita fue sometido a la estimulación del complejo amigdaloide (núcleo baso-medial) pero con las características del estímulo realizado en este mismo grupo, en núcleo supra-mamilar. Comprobamos que la estimulación del núcleo baso-medial no trae variaciones en la concentración de pepsina durante la estimulación; en cambio, en las del núcleo supra-mamilar el incremento es dos veces y media mayor que los niveles controles. Las muestras obtenidas post-estimulación van seguidas de un aumento progresivo de la concentración de pepsina hasta alcanzar el máximo nivel en la muestra número 7 después del estímulo cuyo valor es tres veces y media mayor que los niveles controles pero inferior al nivel máximo obtenido por la estimulación del núcleo supra-mamilar. Las muestras ocho, nueve, diez y once, post-estímulo del núcleo baso-medial, son mayores que los niveles controles pero menores que la muestra número siete; los valores van disminuyendo en forma progresiva hasta alcanzar los niveles controles en las muestras doce, trece y catorce (ver figura número 4).

En el grupo con bolsillo gástrico el estímulo químico con adrenalina va seguido de un incremento tres veces mayor que los niveles controles; la muestra obtenida post-estimulación por adrenalina sostiene la concentración de pepsina mayor que los niveles controles (figura número 5).

En el grupo con cámara de lucita la aplicación de adrenalina trae un aumento progresivo de la pepsina (figura número 6).

Tanto en el grupo A como en el B, la estimulación por histamina es seguida de un aumento de la pepsina, en las muestras obtenidas post-estimulación (figuras números 7 y 8).

**Acidez.**—En relación a la acidez, se comprobó que durante la estimulación del núcleo supra-mamilar en los animales del grupo con bolsillo gástrico hay un aumento de la acidez que persiste hasta la muestra recogida a las 24 horas, siendo el máximo a las 18 horas. En el grupo con cámara de lucita se demuestra una ligera disminución de la acidez durante los 30 minutos del estímulo del núcleo supra-mamilar que va seguido de un aumento progresivo en las muestras post-estimulación para alcanzar el máximo de acidez a las dos horas después de la estimulación; luego inicia una baja progresiva hasta lograr los valores controles en las muestras ocho y nueve.

La estimulación del núcleo baso-medial en los animales del grupo A se manifiesta por un aumento de la acidez que se continúa hasta la muestra siguiente al estímulo; es de notar que los valores obtenidos durante la estimulación baso-medial son menores que los logrados por la estimulación del núcleo supra-mamilar. En el grupo B no hay variaciones de la acidez durante la estimulación del núcleo baso-medial y sólo sufre modificaciones entre las tres y las tres y media horas, donde alcanza el máximo, siendo el nivel obtenido menor que el alcanzado a las dos horas después de la estimulación del núcleo supra-mamilar.

La estimulación por adrenalina e histamina trae consigo un incremento de la acidez en forma progresiva; es mayor la acidez con histamina.

En el grupo C las variaciones en la acidez no fueron notorias; sólo se efectuaron cambios en los animales con bolsillo durante la estimulación por las comidas.

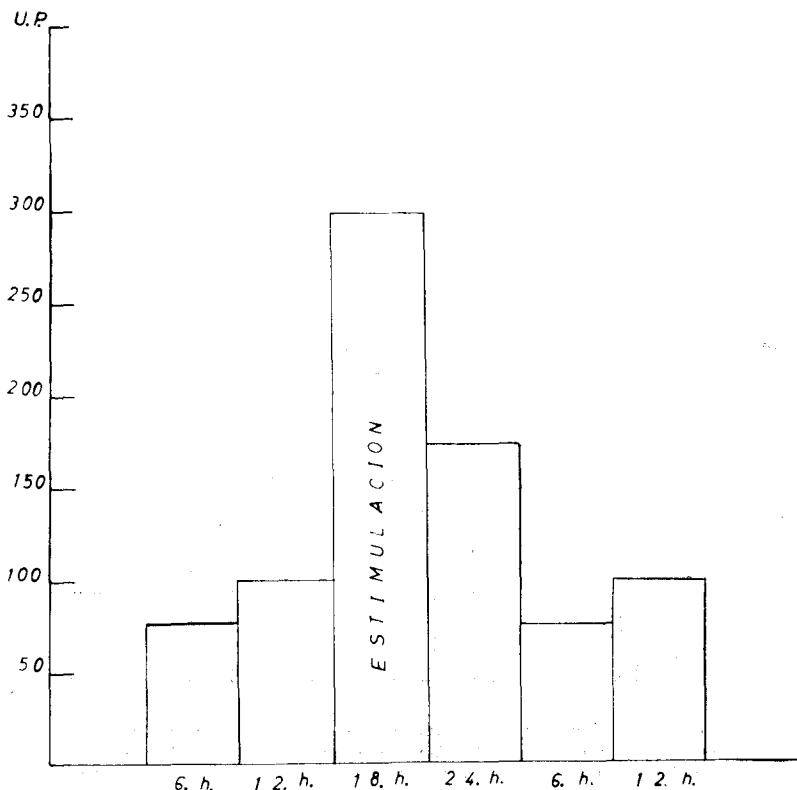


FIGURA 3.—Demuestra que la estimulación y post-estimulación del núcleo baso-medial va acompañada de un incremento en la concentración de pepsina, inferior a la representada en la figura 1. Animales con bolsillo gástrico, muestra cada 6 horas.

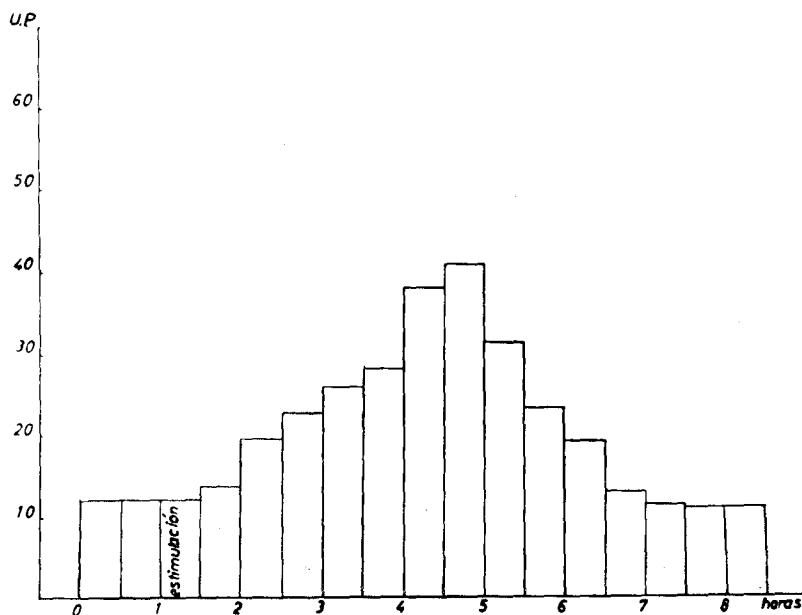


FIGURA 4.— Comprende la estimulación del núcleo baso-medial en animales con cámara de lucita. Demuestra un incremento de pepsina durante la post-estimulación, pero ninguna modificación bajo la estimulación. Comparar con la figura 2.

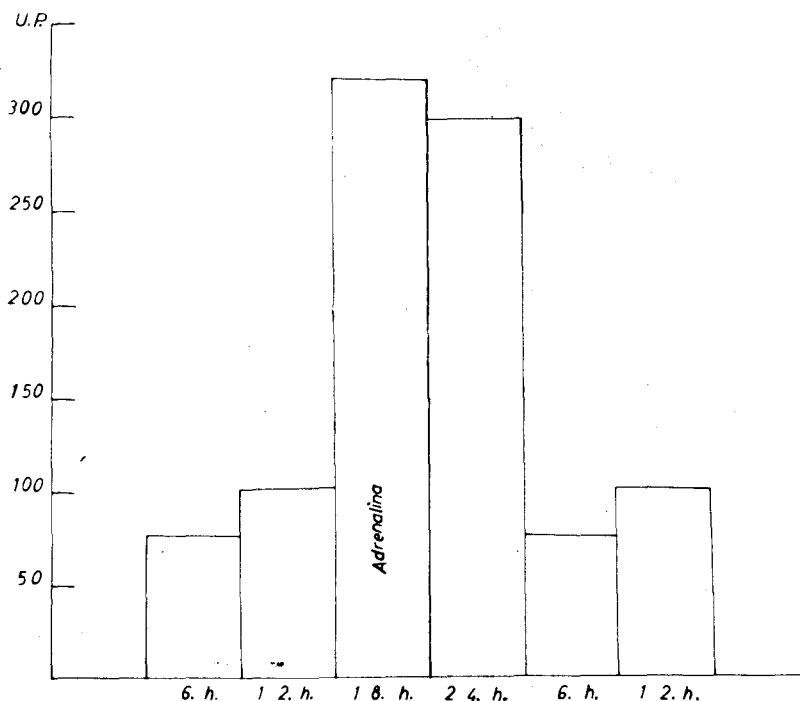


FIGURA 5.—Se refiere al grupo de gatos con bolsillo gástrico y aplicación de adrenalina. Demuestra un aumento de la concentración de pepsina.

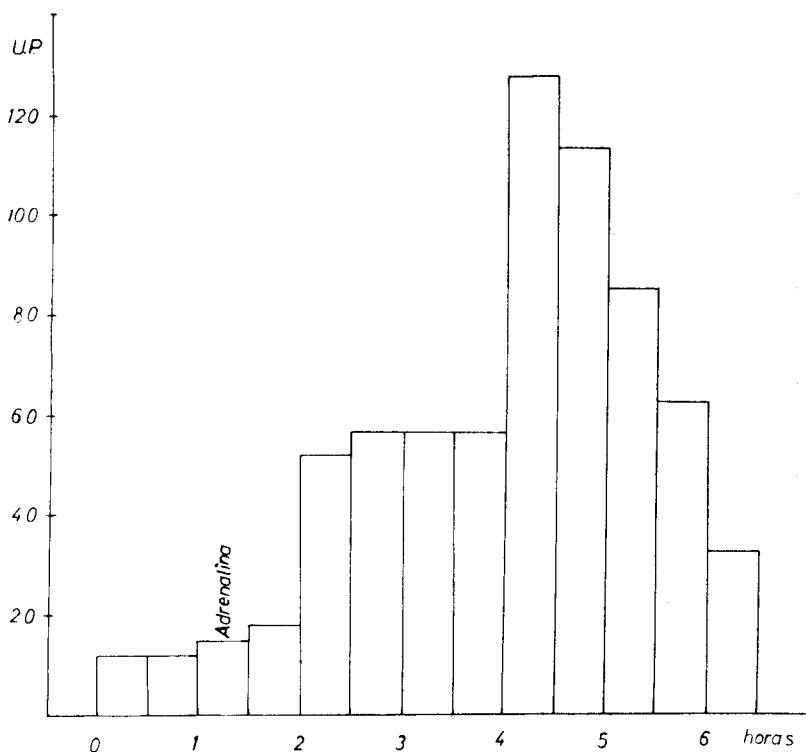


FIGURA 6.—Representa el incremento de la concentración de unidades pépticas en gatos con cámara de lucita, bajo la aplicación de adrenalina cada media hora. El máximo valor se encuentra en la séptima columna, o sea después de la 6<sup>a</sup> y última dosis de adrenalina.

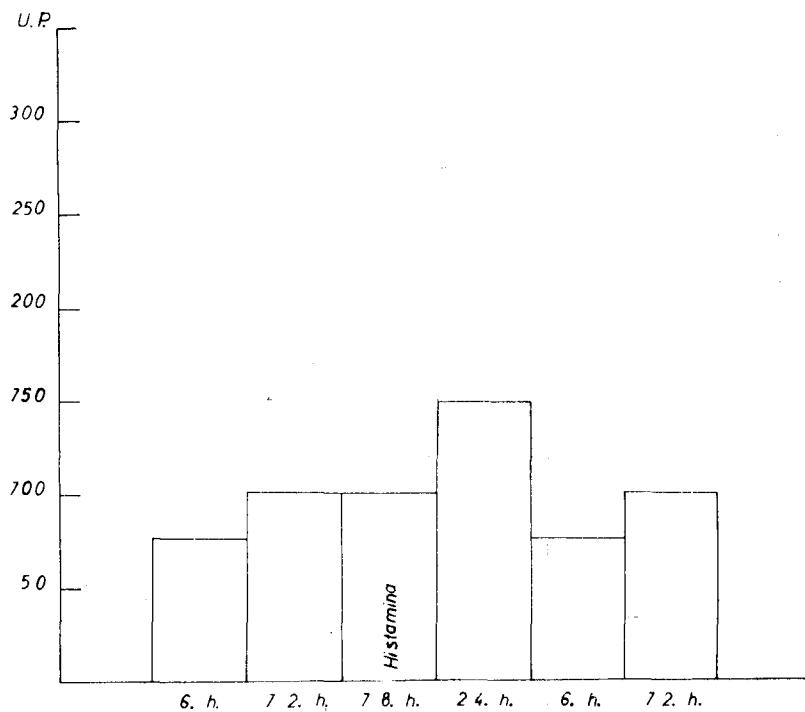


FIGURA 7.—Representa el incremento de unidades pépticas en el grupo de animales con bolsillo gástrico, durante la aplicación de histamina.

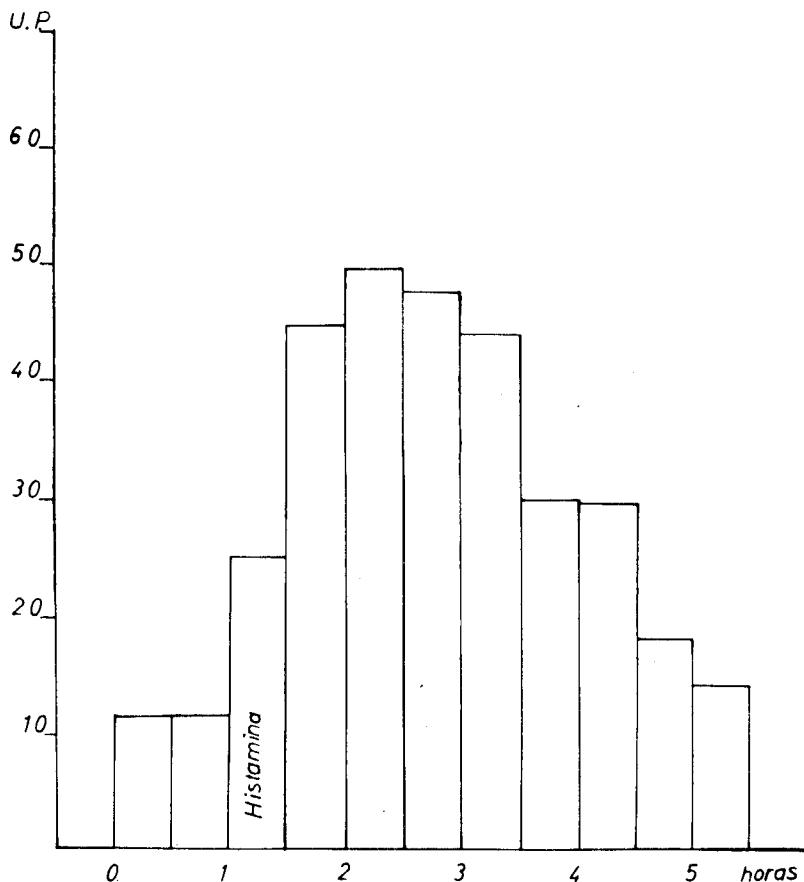


FIGURA 8.—Comprende el grupo de animales con cámara de lucita y aplicación de histamina cada media hora. Es notorio el incremento de unidades pépticas bajo la acción de la droga.

## DISCUSION

Los resultados del presente trabajo nos permiten avanzar en el campo de las relaciones que existen entre el complejo amigdaloide, hipotálamo y la secreción gástrica. Si consideramos el hipotálamo como una región que posee actividad sobre las diferentes vísceras del cuerpo, a través del sistema autónomo y que existen vías entre el complejo amigdaloide, septum, área preóptica e hipotálamo<sup>23, 24</sup>, y fibras del fornix que se proyectan en el tuber, donde encontramos el mecanismo de circulación portal de la pituitaria. Podemos insinuar que el incremento de la concentración de pepsina y el aumento de acidez que alcanzan sus máximos valores a las tres y media horas, se debe a un mecanismo hipotalámico que desencadena producción de ACTH, actuando ésta sobre las suprarrenales para producir adrenocorticoideos que por vía sanguínea estimulan la mucosa gástrica (figura número 9). Trabajos realizados por<sup>14, 15, 28, 29, 22</sup>, quienes demostraron marcado aumento del volumen de secreción gástrica, acidez total y pepsina cuando se estimulan las estructuras límbicas, acompañándose de hemorragias y ulceraciones de la mucosa gástrica; nosotros corroboramos este experimento, pero con sección bilateral de nervios vagos, y obtuvimos varios animales con hemorragias de los bulbillos de Heidenhain y ulceración de la mucosa; no hubo variaciones en el volumen de secreción gástrica durante la estimulación del complejo amigdaloide.

Con relación al incremento de pepsina y acidez durante la estimulación hipotalámica posterior<sup>10, 11</sup>, podemos, basados en los trabajos citados y experiencias personales sin publicar<sup>17</sup>, afirmar que el hipotálamo posterior actúa sobre la secreción gástrica por dos me-

canismos: neuronal y hormonal. Siendo que nuestros experimentos son con animales vagotomizados, sólo nos ocuparemos de la vía simpática. La vía hormonal de mayor interés que la anterior se puede subdividir en: a) Catecolaminas que se desprenden durante la estimulación del hipotálamo posterior<sup>8</sup>, y por vía sanguínea actúan aumentando la concentración de pepsina y acidez en la secreción gástrica; b) El estímulo hipotalámico posterior por intermedio de la red portal hipotalámico-hipofisiaria, conduce una sustancia que estimula la hipófisis produciendo ACTH, que hace desprender corticoides suprarrenales actuando éstos en la secreción gástrica; c) El estímulo hipotalámico posterior descarga sobre los nervios esplácnicos produciendo estimulación de la medula suprarrenal con desprendimiento de catecolaminas que actúan sobre la secreción gástrica (figura número 10).

En la figura número 2, que representa la estimulación hipotalámica posterior y colección de muestras cada media hora, se observa un incremento durante la estimulación que nos permite afirmar que la vía nerviosa simpática es el agente productor de este incremento; el aumento correspondiente a las muestras uno, dos y tres post-estimulación, hacen parte del mecanismo hormonal de catecolaminas hipotalámicas posterior y, por último, el incremento mayor que corresponde a las muestras cuatro, cinco, seis, siete y ocho se debe al mecanismo hormonal compuesto de corticoides y catecolaminas suprarrenales.

La figura número 4 representa la estimulación del complejo amigdaloide en la cual no se observa aumento de la concentración de pepsina durante la estimulación; sólo podemos decir que el incremento post-estimulación se debe a un mecanismo hormonal hipofisiario adreno-cortical.

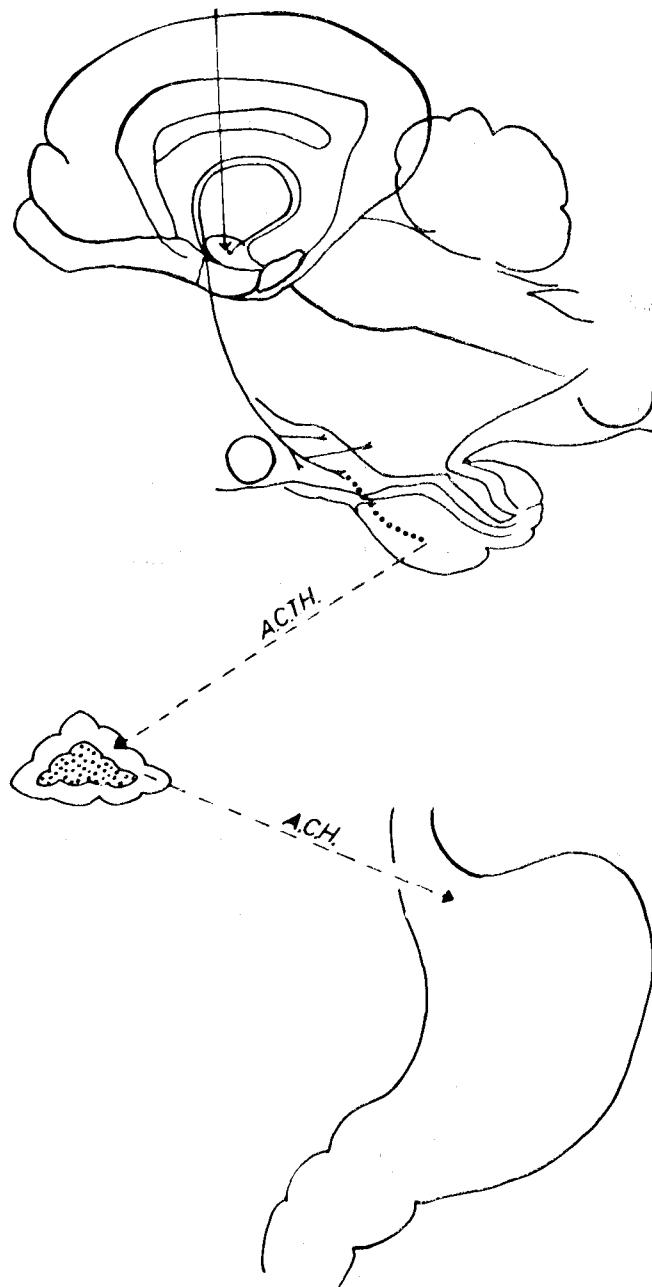


FIGURA 9.—En forma esquemática representamos el mecanismo por el cual se origina la concentración de pepsina en el jugo gástrico, durante la estimulación del complejo amigdaloide (núcleo baso-medial). Proponemos un postulado de acción hormonal a través de suprarrenal.

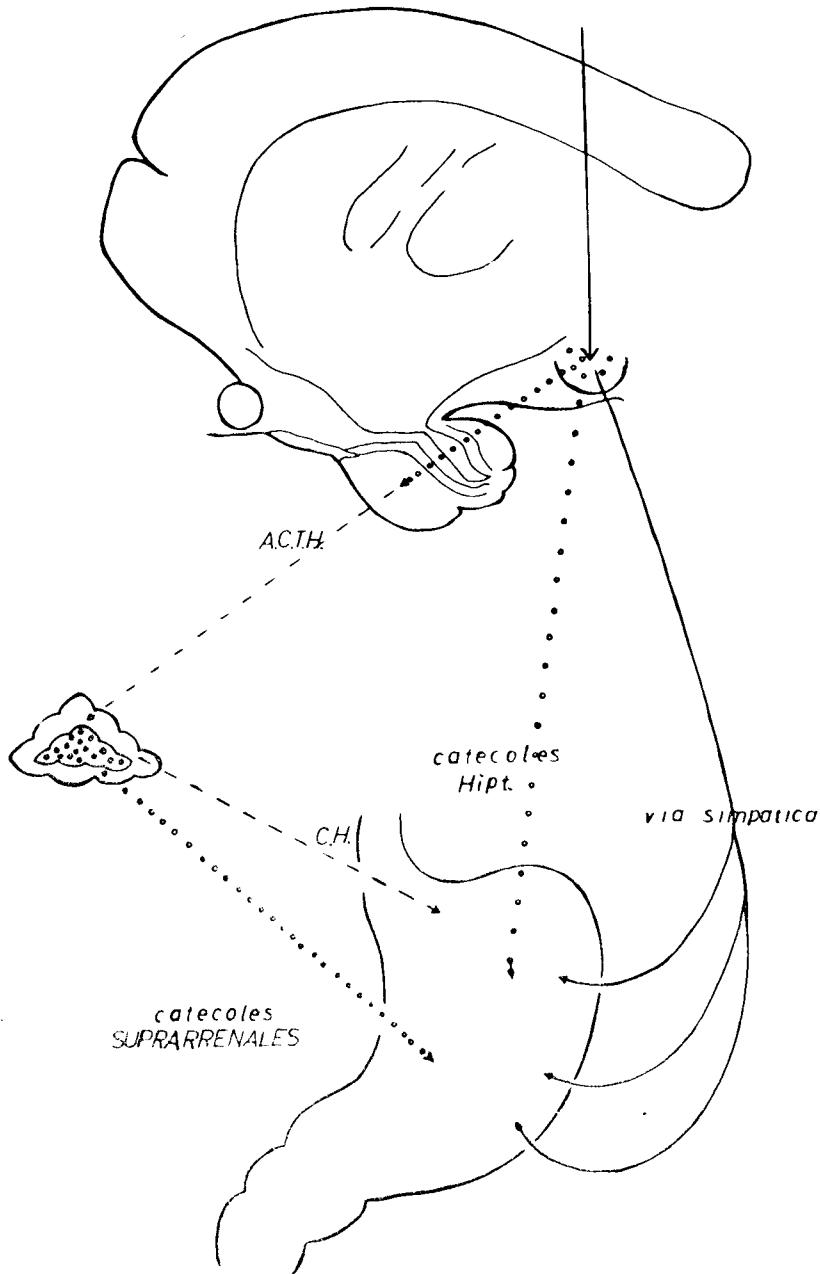


FIGURA 10.—Esquema que representa los dos postulados por el cual actúa el hipotálamo posterior, previa sección bilateral de nervios vagos sobre el jugo gástrico. 1º Una vía nerviosa a través del simpático. 2º Una vía hormonal que se puede subdividir en dos: a) catecoles hipotalámicos; b) corticoides y catecoles suprarrenales.

## RESUMEN

1.—La estimulación hipotalámica posterior se manifiesta por una disminución en el volumen del jugo gástrico secretado; no sufre variaciones cuando se estimula complejo amigdaloide. El estímulo por histamina corrobora un aumento del volumen secretado; en cambio, la adrenalina no lo modifica.

2.—Demostramos que la estimulación hipotalámica posterior, previa sección bilateral de nervios vagos, está acompañada de un incremento de la concentración de pepsina. En relación con el complejo amigdaloide, el aumento de la concentración de pepsina se realiza durante el período de post-estimulación.

3.—Comprobamos que el incremento en la concentración de pepsina del jugo

gástrico, durante el período de post-estimulación es mayor en hipotálamo posterior que en complejo amigdaloide.

4.—El estímulo con adrenalina o histamina corrobora un aumento de la concentración de pepsina en el jugo gástrico.

5.—La estimulación hipotalámica posterior demuestra una disminución de la acidez del jugo gástrico; no encontramos variaciones durante la estimulación del complejo amigdaloide. El período de post-estimulación va seguido de un aumento de la acidez, tanto en el hipotálamo posterior como en el complejo amigdaloide. El estímulo con adrenalina o histamina se manifiesta por un incremento progresivo de la acidez gástrica.

## SUMMARY

1.—Posterior hypothalamic stimulation produced evident decrease in the volume of gastric juice secreted; when amygdaloid complex is stimulated there are no volume variations. The stimulation with histamine produced increase in volume of juice secreted; on the other hand adrenaline did not change it.

2.—It was proved that posterior hypothalamic stimulation after bilateral vagotomy enhances the gastric secretion of pepsinogen. Stimulation of the amygdaloid complex under the same conditions produced increase of pepsinogen secretion only during the post-stimulation period.

3.—The post-stimulation increment of gastric pepsinogen is higher in pos-

terior hypothalamic stimulation than in amygdaloid complex excitation.

4.—Histamine and adrenaline both caused increase in gastric pepsinogen secretion.

5.—Posterior hypothalamic stimulation produced a decrease in gastric juice acidity. Amygdaloid complex excitation on the other hand is without effect.

During both posterior hypothalamic and amygdaloid complex post-stimulation period there appeared an increment in gastric acidity secretion.

The stimulation with histamine and adrenaline is followed by a progressive increase in gastric acidity.

## REFERENCIAS

- 1 ALTAMIRANO, M. & CHIANG, L.: Abstracts of Communications. (*En: International Congress of Physiological Sciences, 21st. Buenos Aires, 1959. Proceedings.* Buenos Aires, 1959, p. 13).
- 2 AMASIAN, V. E.: Cortical Representation of Visceral Afferents. *J. Neurophysiol.*, 14: 433-444, Nov., 1951.
- 3 ANAND, B. K.: Structure and Function of Limbic System (Visceral Brain): A Review. *Ind J. Physiol.*, 1: 149-184, 1957.
- 4 BAILEY, P., & SWEET, W. H.: Effects on Respiration, Blood Pressure and Gastric Motility of Stimulation of Orbital Surface of Frontal Lobe. *J. Neurophysiol.*, 3: 276-281, May., 1940.
- 5 BABKIN, B. P.: Secretory Mechanism of the Digestive Glands. 2nd. ed. New Yor, Hoeber, 1950. 1027 p.
- 6 BUCHER, G. R., GROSSMAN, M. I. & Ivy, A. C.: A Pepsin Method. The Role of Dilution in the Determination of Peptic Activity. *Gastroenterology*, 5: 501-511, 1945.
- 7 BEATTIE, J., & SHEEHAN, D.: Effects of Hypothalamic Stimulation on Gastric Motility. *J. Physiol.*, 81: 218-227, May. 21, 1934.
- 8 CONCHA, J., GUERRERO-FIGUEROA, R., & BRAVO, I.: Gastric Pepsinogen Secretion and Blood Catecholamines After Posterior Hypothalamic Stimulation. *Rev. Canad. Biol.* (En prensa).
- 9 ELIASSEN, S.: Cerebral Influence on Gastric Motility in the Cat. *Acta Physiol. Scandinav.* (Supp. 95), 26: 1-70, 1952.
- 10 FRENCH, J. D., LONGMIRE, R. L., PORTER, R. W., & MOVIUS, H. J.: Extravagal Influences on Gastric Hydrochloric Acid Secretion Induced by Stress Stimuli. *Surgery*, 34: 621-632, Sept., 1953.
- 11 FRENCH, J. D., PORTER, R. W., CAVANAUGH, E. B., & LONGMIRE, R. L.: Experimental Observations on "Psychosomatic" Mechanisms. *A. M. A. Arch. Neur. Psychiat.*, 72: 267-281, Sept., 1954.
- 12 HOWELL, W. H.: *Textbook of Physiology*, ed. by J. F. Fulton, 17th. ed. Philadelphia, Saunders, 1955. 1275 p.
- 13 GELLHORN, E.: Autonomic Imbalance and the Hypothalamus. Minneapolis, Univ. of Minnesota Press, 1957. 300 p.
- 14 GRAY, S. J., RAMSEY, C., REIFENSTEIN, R. W., & BENSON, J. A.: The Significance of Hormonal Factors in the Pathogenesis of Peptic Ulcer. *Gastroenterology*, 25: 156-172. Oct. 1953.
- 15 GRAY, S. J.: Present Status of Endocrine Influences Upon the Stomach and their Relationship to Peptic Ulcer Disease. *Gastroenterology*, 37: 413-420, 1959.
- 16 GUERRERO-FIGUEROA, R., & CONCHA, J.: Técnica Sencilla para Implantación Crónica de Electrodos en Corteza Cerebral y Núcleos Basales. Estimulación a Distancia Mediante un Transmisor de Frecuencia Modulada. *Acta Neur. Latinoamer.* (En prensa).
- 17 GUERRERO-FIGUEROA, R., CONCHA, J., & BRAVO, I.: Hipotálamo Posterior y Secretión Gástrica. Estudio en Gato, Previa Vaguetomía y Suprarrenalectomía. (En preparación).
- 18 KLOPPER, P. J.: Influence of the Cerebral Cortex on Gastric Secretory Function in Cats. *Acta Physiol. Pharm. Neerl.*, 3: 420-427, 1953.
- 19 MAC LEAN, P. D.: Contrasting Functions of Limbic and Neocortical System of the Brain and their Relevance to Psychophysiological Aspects of Medicine. *Amer. J. Med.*, 25: 611-625, 1958.
- 20 MAC LEAN, P. D.: Some Psychiatric Implications of Physiological Studies on Frontotemporal Portion of Limbic System (Visceral Brain). *Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol.*, 4: 407-418, 1952.
- 21 MAC LEAN, P. D., and RODRÍGUEZ DELGADO, J. M.: Electrical and Chemical Stimulation of Frontotemporal Portion of Limbic System in the Waking Animal. *Electroencephalog. & Clin. Neurophysiol.*, 5: 91-100, Feb., 1953.
- 22 MAGOUN, H. W.: The Waking Brain. Springfield, Ill., Thomas, 1958. 138 p. (New York Academy of Medicine. T. W. Salmon Memorial Lectures).
- 23 NAUTA, W. J. H.: An Experimental Study of the Fornix System in the Rat. *J. Comp. Neurol.* 104: 247-271, April, 1956.

- 24 ORR, J. A.: Hypothalamic Control of the Adenohypophysis. Henry Ford Hosp. Med. Bull., 7: 102-112, June, 1959.
- 25 PORTER, R. W., MOVIUS, H. J., & FRENCH, J. D.: Hypothalamic Influences on Hydrochloric Acid Secretion of the Stomach. Surgery, 33: 875-880, June, 1953.
- 26 RANSON, C.: The Anatomy of the Nervous System. Philadelphia, Saunders, 1959, pp. 293-311; 327-346.
- 27 RICHIUS, C. A., & KUNTZ, A.: The Autonomic Nervous System. Progr. Neur. Psychiat. N. Y., 12: 228-251, 1957.
- 28 SEN, R. N., & ANAND, B. K.: Effect of Electrical Stimulation of the Hypothalamus on Gastric Secretory Activity and Ulceration. Ind. J. Med. Res., 45: 507-513, Oct., 1957.
- 29 SEN, R. N., & ANAND, B. K.: Effect of Electrical Stimulation of the Limbic System of Brain (Visceral Brain) on Gastric Secretory Activity and Ulceration. Ind. J. Med. Res., 45: 515-521, Oct., 1957.
- 30 SHEEHAN, D.: Effect of Cortical Stimulation on Gastric Movements in Monkey. J. Physiol., 83: 177-184, 1934.
- 31 VALVERDE GARCÍA, F.: El Rinencéfalo; Estudio Anatómico y Significado Funcional. Rev. Clín. Españ. 73: 91-106, Abril 30, 1959.

# DISTRIBUCION DE LOS TRIATOMINAE EN COLOMBIA \*

Por HERNANDO UCRÓS \*\*

En el deseo de estudiar la importancia que puede tener o tiene entre nosotros la Enfermedad de Chagas, recopilamos la literatura nacional que pudimos encontrar respecto a los sitios donde se han encontrado los transmisores del *Trypanosoma cruzi*.

Estos estudios nos mostraron que entre nosotros se han descrito varias especies de la familia *Triatominae* en diversas localidades del territorio nacional y que en algunas de ellas se ha comprobado el parasitismo de estos transmisores por el *Trypanosoma cruzi* y por el *Trypanosoma rangeli*.

En algunos de estos trabajos se describen casos de la Enfermedad de Cha-

gas, así como también parasitismo por el *T. rangeli* (Ariari) y por trypanosomas no determinados.

Fue Uribe Piedrahita<sup>31</sup> el primero que en Colombia encontró (1929) el *Trypanosoma cruzi* y el *Trypanosoma rangeli* en las deyecciones de un *Rhodnius prolixus*, Stal.

A continuación presentamos cuadros en los cuales resumimos todos estos trabajos. Los iniciamos con la distribución geográfica del *Rhodnius prolixus*, Stal, especie de *Triatominae* más frecuente entre nosotros.

En estos cuadros anotamos la localidad, el autor que la describió, el año de la publicación o comunicación, la altura en metros sobre el nivel del mar de la localidad, su temperatura media anual y la humedad relativa (datos que fueron tomados del Anuario Meteorológico del Ministerio de Agricultura de los años de 1948 a 1954).

---

\* Presentado a la Sociedad de Biología de Bogotá, en julio 8 de 1960.

\*\* Profesor de Parasitología de la Escuela de Salud Pública de la Universidad Nacional.

**DISTRIBUCION GEOGRAFICA DEL RHODNIUS PROLIXUS, STAL.**

<b>L o c a l i d a d</b>	<b>A u t o r</b>	<b>Año</b>	<b>Altura</b>	<b>Temperatura</b>	<b>Humedad relativa</b>
<b>Boyacá:</b>					
Garagoa (13)	Groot, Osorno, Renjifo	1953	1.690	18,8	83
Guateque (26)	H. Rey	1941	1.800	18	79
Miraflores (2)	E. Brumpt	1939	1.432	20	85
Moniquirá (16)	H. Ucrós y C. Hernández	1945	1.764	19	67
Soatá (2)	E. Brumpt	1939	1.960	19	—
<b>Cauca:</b>					
Florencia (10)	H. Ucrós	1941	261	26	—
<b>Cundinamarca:</b>					
Anapoima (2)	E. Brumpt	1939	680	27	—
Anolaima (2)	E. Brumpt	1939	1.640	22	—
Apulo (Reyes) (16)	H. Ucrós	1942	455	28	—
Cáqueza (26)	H. Rey	1941	1.699	18	—
Choachi (28)	H. Ucrós y H. Rey	1939	1.966	17	—
Mcsitas Coleg.o (10)	H. Ucrós	1944	970	24	—
Fusagasugá (4)	J. Caycedo y C. Hernández	1946	1.550	21	58
Fómeque (28)	H. Ucrós y H. Rey	1939	1.933	18	—
Gachetá (26)	H. Rey	1941	1.750	20	76
Girardot (29)	H. Ucrós	1940	289	29	—
La Vega (26)	H. Rey	1941	1.180	22	—
La Unión (28)	H. Ucrós y H. Rey	1939	—	—	—
Machetá (29)	H. Rey	1941	2.100	17	69
Manta (20)	H. Rey	1941	1.930	18	—
Nilo (10)	H. Groot y C. Uribe	1950	336	27	—
Pacho (31)	C. Uribe P.	1929	1.827	17	—
Tibirita (29)	H. Rey	1941	1.950	20	—
Viotá (2)	E. Brumpt	1939	600	26	—
<b>Huila:</b>					
Campoalegre (10)	H. Ucrós	1941	531	27	—
Gigante (10)	H. Ucrós	1940	808	26	—
Hobo (10)	H. Ucrós	1940	595	27	—
Neiva (16)	H. Ucrós	1940	442	28	64
Baraya (10)	C. Uribe y H. Rey	1950	730	26	—
<b>Meta:</b>					
Restrepo (13)	Groot, Osorno, Renjifo	1953	550	27	—
Mutupe (13)	Groot, Osorno, Renjifo	1953	—	—	—
Quebrada Honda (2)	E. Brumpt	1939	—	—	—
San Martín (13)	Groot, Osorno, Renjifo	1953	405	27	—
San Antonio (13)	Groot, Osorno, Renjifo	1953	—	—	—
Villavicencio (2)	E. Brumpt	1939	498	26	89
Boca de Monte (13)	Groot, Osorno, Renjifo	1953	—	—	—
<b>Santander del Sur:</b>					
Bucaramanga	H. Ucrós	1959	914	24	72
Málaga (2)	E. Brumpt	1959	1.237	—	—
Miranda (2)	E. Brumpt y H. Ucrós	1959	1.980	—	—
Oiba (2)	E. Brumpt	1959	1.420	20	—
Puente Nacional (2)	E. Brumpt	1959	1.620	19	—
Piedecuesta	E. Suescún	1959	1.005	23	—
Rionegro (2)	E. Brumpt	1939	590	27	78
San Gil (1)	J. Arria	1953	1.144	24	66
San Vicente (16)	H. Ucrós	1944	652	27	—
Socorro (2)	E. Brumpt	1959	1.215	23	—
Vélez (2)	E. Brumpt	1959	2.133	18	—
<b>Santander del Norte:</b>					
Cúcuta (2)	E. Brumpt	1939	215	29	69
Chinácota	Ucrós, Rojas, Corredor, Flórez	1959	1.235	21	90
San Cayetano	Ucrós, Rojas, Corredor, Flórez	1959	230	29	—
Santiago	Ucrós, Rojas, Corredor, Flórez	1959	411	27	—
Tibú	Ucrós, Rojas, Corredor, Flórez	1959	53	29	77
Tres Bocas	Ucrós, Rojas, Corredor, Flórez	1959	48	29	—
Catama	Ucrós, Rojas, Corredor, Flórez	1959	67	29	—
Toledo (2)	E. Brumpt	1939	1.643	21	—
Villa del Rosario	Ucrós, Rojas, Corredor, Flórez	1959	398	—	—

**DISTRIBUCION GEOGRAFICA DEL RHODNIUS PROLIXUS, STAL.**

<b>L o c a l i d a d</b>	<b>A u t o r</b>	<b>Año</b>	<b>Altura</b>	<b>Tempe- ratura</b>	<b>Humedad relativa</b>
<b>Tolima:</b>					
Alvarado (2 <sup>a</sup> )	E. Brumpt	1939	439	28	—
El Prado (3 <sup>a</sup> )	C. Uribe P.	1929	325	28	—
Honda (2 <sup>a</sup> )	H. Rey	1941	225	30	59
Ibagué (2 <sup>a</sup> )	H. Ucrós	1940	1.250	22	69
Mariquita (2 <sup>a</sup> )	H. Rey	1941	475	26	74
Melgar (1 <sup>a</sup> )	Groot, Osorno, Renjifo	1953	430	27	—
Ortega (1 <sup>a</sup> )	Groot, Osorno, Renjifo	1953	400	27	—

**DISTRIBUCION DEL TRIATOMA GENICULATA**

**Antioquia:**

Medellín (1 <sup>a</sup> )	H. L. Dunn	1929	1.475	22	68
----------------------------	------------	------	-------	----	----

**Chocó:**

Quibdó (1 <sup>a</sup> )	H. L. Dunn	1929	43	26	85
--------------------------	------------	------	----	----	----

**Santander del Sur:**

Málaga (1 <sup>a</sup> )	E. Brumpt	1939	1.237	—	—
--------------------------	-----------	------	-------	---	---

**DISTRIBUCION DEL TRIATOMA DIMIDIATA CAPITATA**

**Boyacá:**

Soatá (1 <sup>a</sup> )	C. Hernández	1946	1.960	19	—
-------------------------	--------------	------	-------	----	---

**Huila:**

Garzón (1 <sup>a</sup> )	B. Otálora	1952	830	24	—
--------------------------	------------	------	-----	----	---

**DISTRIBUCION DEL TRIATOMA sp.**

**Boyacá:**

Soatá (2 <sup>a</sup> )	E. Brumpt	1939	1.960	19	—
-------------------------	-----------	------	-------	----	---

**Cundinamarca:**

Machetá (2 <sup>a</sup> )	H. Rey	1941	2.100	17	69
---------------------------	--------	------	-------	----	----

**Santander del Norte:**

Toledo (2 <sup>a</sup> )	E. Brumpt	1939	1.643	21	—
--------------------------	-----------	------	-------	----	---

**Valle:**

Cali (2 <sup>a</sup> )	H. Rey y Renjifo	1941	1.003	24	66
------------------------	------------------	------	-------	----	----

**SITIOS EN DONDE SE HA COMPROBADO LA INFECCION DEL RHODNIUS PROLIXUS POR EL TRYPAROSOMA CRUZI**

**Cundinamarca:**

La Unión	H. Ucrós y H. Rey (2 <sup>a</sup> )	1939	—	—	—
Choachi	H. Ucrós y H. Rey (2 <sup>a</sup> )	1939	1.966	18	—
Fómeque	H. Ucrós y H. Rey (2 <sup>a</sup> )	1939	1.933	18	—
Apulo	H. Ucrós (2 <sup>a</sup> )	1942	455	28	—
Fusagasugá	Caycedo y Hernández (1 <sup>a</sup> )	1946	1.550	21	58
Girardot	H. Ucrós (2 <sup>a</sup> )	1940	289	29	—
Manta	H. Rey (2 <sup>a</sup> )	1941	2.100	20	—
Nilo	Groot y C. Uribe (1 <sup>a</sup> )	1950	336	27	—
Tibirita	H. Rey (2 <sup>a</sup> )	1941	1.950	20	—
Viotá	H. Ucrós (2 <sup>a</sup> )	1940	600	26	—

**SITIOS EN DONDE SE HA COMPROBADO LA INFECCION DEL RHODNIUS PROLIXUS POR EL TRYPANOSOMA CRUZI**

Localidad	Autor	Año	Altura	Temperatura	Humedad
<b>Boyacá:</b>					
Moniquirá . . . . .	H. Ucrós y Hernández (16)	1945	1.764	19	67
Soatá . . . . .	H. Ucrós (29)	1940	1.960	19	--
<b>Huila:</b>					
Neiva . . . . .	H. Ucrós (29)	1940	442	27	64
Gigante . . . . .	H. Ucrós (29)	1940	808	26	--
<b>Santander del Sur:</b>					
Málaga . . . . .	H. Ucrós (29)	1940	1.237	--	--
Miranda . . . . .	H. Ucrós (29)	1940	1.980	--	--
Socorro . . . . .	H. Ucrós (29)	1940	1.215	23	--
Rionegro . . . . .	H. Ucrós (29)	1940	590	27	78
<b>Santander del Norte:</b>					
Cúcuta . . . . .	H. Ucrós (29)	1940	215	28	69
Villa del Rosario . . . . .	Groot, Osorno, Renjifo (15)	1953	398	--	--
<b>Caquetá:</b>					
Florencia . . . . .	H. Ucrós (29)	1940	261	26	--
<b>Meta:</b>					
Quebrada Honda . . . . .	Groot, Osorno, Renjifo (15)	1953	--	--	--
San Antonio . . . . .	Groot, Renjifo, Uribe (15)	1953	--	--	--
Villavicencio . . . . .	Groot, Osorno, Renjifo (15)	1953	498	26	89

El Triatomus capitata fue hallado infectado por el T. cruzi en la región de Soatá, por C. Hernández (1946).

**LUGARES EN DONDE SE HAN DESCRITO INFECCIONES HUMANAS POR TRYPANOSOMAS**

a) TRYPANOSOMA CRUZI:

<b>Cundinamarca:</b>					
La Unión (1) . . . . .	C. Hernández y J. Caycedo . . .	1946	--	--	--
Fusagasugá (1)	C. Hernández y J. Caycedo . . .	1946	1.550	29	
Choachi (1)	B. Otáñora . . . . .	1947	1.956	17	
Nilo (10) . . . . .	H. Groot y C. Uribe . . . . .	1950	336	27	
<b>Meta:</b>					
San Antonio (12) . . . . .	Groot, Osorno, Renjifo . . . . .	1953	--	--	--
<b>Boyacá:</b>					
Guateque (27) . . . . .	J. Santos y H. Ucrós . . . . .	1954	1.800	18	
<b>Santander del Sur:</b>					
San Gil (1) . . . . .	J. Arrieta . . . . .	1955	1.144	24	
<b>b) TRYPANOSOMA RANGELI (ariari):</b>					
<b>Cundinamarca:</b>					
Nilo . . . . .	H. Groot y C. Uribe (10) . . . . .	1959	336	27	
<b>Tolima:</b>					
McGar . . . . .	H. Groot y C. Uribe (10) . . . . .	1950	430	27	

LUGARES EN DONDE SE HAN DESCRITO INFECCIONES HUMANAS POR TRYpanosomas

Localidad	Author	Año	Altura	Temperatura
<b>Meta:</b>				
San Antonio . . . . .	Groot, Osorno y Renjifo (12)	1953	—	—
Eoca de Monte . . . . .	Groot, Osorno y Renjifo (13)	1953	—	—
Matupe . . . . .	Groot, Osorno y Renjifo (14)	1953	—	—
c) TRYpanosomas INDETERMINADOS. (Datos de los Institutos de Malariología y Roberto Franco).				
<b>Boyacá:</b>				
Guateque . . . . .		1.800	18	
<b>Caldas:</b>				
Guarinocito . . . . .		—	—	—
<b>Cauca:</b>				
Mercaderes . . . . .		—	—	—
<b>Meta:</b>				
Pacharínocito . . . . .		—	—	—
Restrepo . . . . .		550	27	
<b>Santander del Norte:</b>				
San Faustino . . . . .		358	28	
<b>Santander del Sur:</b>				
Barbosa . . . . .		—	—	—
Puerto Wilches . . . . .		—	—	—
<b>Tolima:</b>				
Ibagué . . . . .		1.250	22	
<b>Valle:</b>				
Buenaventura . . . . .		15	30	
<b>Caquetá:</b>				
Florencia . . . . .	/	261	26	

## DISCUSION

## a) Distribución de los Triatominae.

Los datos recopilados en el presente trabajo muestran que los Triatominae han sido encontrados en 68 localidades diferentes del territorio nacional, que corresponden a 9 Departamentos y 2 Intendencias.

La especie predominante es el *Rhodnius prolixus* Stal, 1859.

En 24 localidades ha sido demostrada la infección del *R. prolixus* por el *Trypanosoma cruzi*.

En una sola localidad ha sido descrita la infección del *Triatoma capitata* Usinger, por el *Trypanosoma cruzi*<sup>15</sup>.

## b) Distribución geográfica de los casos humanos de Trypanosomiasis.

En 7 localidades se han demostrado casos humanos de la Enfermedad de Chagas (4 en Cundinamarca, 1 en Boyacá, 1 en Santander del Sur y 1 en el Meta).

En 2 localidades se han comprobado infecciones humanas por el *Trypanosoma rangeli* (Ariari) (1 en Cundinamarca y 1 en el Meta).

Además se han descrito infecciones humanas por Trypanosomas no determinados en 10 localidades, correspondientes a 8 Departamentos y 1 Intendencia.

Los datos meteorológicos, tomados del Anuario del Ministerio de Agricultura muestran que los sitios en donde se ha encontrado el *Rhodnius prolixus* tienen una altura que varía de 0 a 2.133 metros sobre el nivel del mar y una temperatura media anual que está entre los 18 y los 29° C.

Las demás especies de Triatomas tienen una repartición geográfica similar, aunque mucho menos vasta.

Los casos de la Enfermedad de Chagas, hasta ahora conocidos, han sido encontrados en sitios cuya altura está

entre los 336 y 1.800 metros sobre el nivel del mar.

Los otros casos de infecciones humanas por Trypanosomas no determinados están localizados en sitios cuya altura está entre 0 y 1.800 metros sobre el nivel del mar.

Nuestro país tiene más o menos un 10% de su territorio con una altura superior a los 2.000 metros sobre el nivel del mar. Así, pues, el 90% de este territorio puede tener las condiciones ecológicas necesarias para la vida de los Triatominae, lo que hace presumir que esta distribución que ahora conocemos puede ser mucho más amplia, siendo al mismo tiempo posible que las Trypanosomiasis humanas tengan una extensión mayor y que por este hecho ellas puedan constituir un problema sanitario significativo y el cual debe ser estudiado por las entidades sanitarias nacionales con el fin de conocer su alcance en la patología de nuestro país.

## RESUMEN

En el presente trabajo se recopilan los datos de la literatura nacional referentes a la distribución geográfica de los Triatominae, así como la distribución de los casos de la Enfermedad de Chagas, de infecciones humanas por el *Trypanosoma rangeli* (Ariari) y de infecciones humanas por Trypanosomas no determinados.

Se hace notar que los Triatominae se distribuyen en localidades que están entre 0 y 2.133 metros sobre el nivel del mar y cuya temperatura media anual varía de 18 a 29° C.

Hasta el momento, la literatura nacional registra sólo 35 a 40 casos humanos de la Enfermedad de Chagas.

Como el 90% del territorio nacional tiene una altura inferior a los 2.000 metros sobre el nivel del mar, se piensa en la posibilidad que tanto



la distribución de los Triatominae, como la de las Trypanosomiasis humanas tengan una repartición más amplia que la que hasta ahora se conoce.

Se informa, además, sobre la existencia del *R. prolixus* en las siguientes localidades: Bucaramanga y Piedecuesta (en Santander del Sur) y en Chinácota, San Cayetano, Santiago, Tibú, Tres Bocas, Catama y Villa del Rosario en Santander del Norte.

#### SUMMARY

This report compiles the data published in Colombia literature on the geographic distribution of Triatominae. It also includes the geographic distribution of the reported cases of Chagas' disease of human infestations by *Trypanosoma Rangeli* (*Ariarii*) and other undetermined Trypanosomes.

It is emphasized that the Triatominae are distributed in localities whose

altitude varies between 0 and 2133 meters above sea level and where the median annual temperature varies from 18 to 29 centigrade.

The national literature registers at present only 35 to 40 human cases of Chagas' disease.

Since 90 per cent of Colombian territory has an altitude of less than 2000 meters above sea level there is a possibility that not only the distribution of Traitominæ but also human trypanosomiasis are more widely spread than is at present known.

The existence of *Rhodnius Prolixus* is also reported in the following localities: Bucaramanga and Piedecuesta, Santander del Sur Department, and Chinácota, San Cayetano, Santiago, Tibú, Tres Bocas, Catama and Villa del Rosario, Santander del Norte Department.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 ARRIA, J.: Casos agudos de la Enfermedad de Chagas en la región de San Gil (Santander). Comunicación verbal, 1955.
- 2 ERUMPT, E.: Informe al Ministerio de Trabajo, Higiene y Previsión Social, Sept., 1939.
- 3 CAICEDO, J.: Nota Preliminar sobre la Enfermedad de Chagas. Comunicación a la Sociedad de Biología de Bogotá. Agosto de 1946.
- 4 CAICEDO, J. & HERNÁNDEZ MORA, C.: Casos de la Enfermedad de Chagas en la región de Fusagasugá, Cundinamarca. An. Soc. Biol. Bogotá, 2: 185-188. Feb., 1947.
- 5 GROOT, H., & HERNÁNDEZ MORA, C.: Cultivos de Trypanosomas en Medios con Ácido Ascórbico. An. Soc. Biol., Bogotá, 2: 189-197, Feb., 1947.
- 6 GROOT, H., RENJIFO-SALCEDO S., & URIBE PIEDRAHITA, C.: Contribución al Estudio de los Trypanosomas Humanos y de los Animales en Colombia. II. Nota Preliminar sobre un Trypanosoma Humano del Valle del Ariari, Intendencia del Meta. Comunicación a la Academia de Medicina de Bogotá, Oct. 6 de 1949. Rev. Higiene, Bogotá, 24: 13-24, 1950.
- 7 GROOT, H., RENJIFO-SALCEDO S., & URIBE PIEDRAHITA, C.: Nota Preliminar sobre Inoculación a un Voluntario Humano con *Trypanosoma Sp.* (*Ariari*). An. Soc. Biol. Bogotá, 4: 99-103. Oct., 1950.
- 8 GROOT, H., RENJIFO-SALCEDO S., & URIBE PIEDRAHITA, C.: Trypanosoma Ariari N. Sp. from Man Found in Colombia. Communication to the Meeting of The American Society of Tropical Medicine, Savannah, Ga., U. S. A. Nov., 1950.
- 9 GROOT, H., RENJIFO-SALCEDO, S., & URIBE PIEDRAHITA, C.: Algunas Consideraciones sobre el llamado Trypanosoma Rangeli. An. Soc. Biol. Bogotá, 4: 225-230. Sept., 1951.
- 10 GROOT, H., & URIBE PIEDRAHITA, C.: Nota Preliminar sobre Transmisión Ex-

- perimental de *Trypanosoma Aricrii*. An. Soc. Biol. Bogotá, 4: 221-225. Sep., 1951.
- 11 GROOT, H.: Sobre algunas formas de División de *Trypanosoma Cruzi* en Cultivos. An. Soc. Biol. Bogotá, 4: 218-219. Sept., 1951.
- 12 GROOT, H.: Nuevo Foco de Trypanosomiasis Humana en Colombia. An. Soc. Biol. Bogotá, 4: 220-221. Sept., 1951.
- 13 GROOT, H., OSORNO, E., & RENJIFO-SALCEDO, S.: Anotaciones sobre el Problema de las Trypanosomiasis Humanas en Colombia. Reimpresión de: Congreso Interamericano de Higiene, 19. La Habana, 1952. Memoria. La Habana, 1953, pp. 714-719.
- 14 HERNÁNDEZ MORA, C.: Cultivos de *Trypanosoma Cruzi*: Evolución y Morfología. An. Soc. Biol. Bogotá, 2: 97-102. Feb., 1946.
- 15 HERNÁNDEZ MORA, C.: Infección Natural del Triatoma Capitata Usinger por el *Trypanosoma Cruzi*. Rev. Fac. Med. Bogotá, 15: 465-476. Enero, 1947.
- 16 HERNÁNDEZ MORA, C.: Contribución al Estudio de la Enfermedad de Chagas en Colombia. Tesis. Bogotá, Univ. Nal., 1946. 121 p.
- 17 HERNÁNDEZ DE PAREDES, C., & PAREDES-MANRIQUE, R.: Un caso de Infección Humana, por T. Rangeli. Rev. Fac. Med. Bogotá, 18: 343-375. Oct., 1949.
- 18 MUÑOZ, T.: Formas Intermediarias del *Trypanosoma Cruzi* en la Cavidad General del *Rhodnius Prolixus Stal*. Tesis. Bogotá, Univ. Nal., 1945.
- 19 OTÁLORA, R. B.: Informe sobre 512 Xenodiagnósticos en Algunas Personas del Oriente de Cundinamarca y Boyacá, Rev. Higiene, Bogotá, 23: 19-30. 1942.
- 20 OTÁLORA, R. B.: Tres Nuevos Casos de Enfermedad de Chagas en el País; Comprobados Primero al Xenodiagnóstico y luego por Hemocultivo. Rev. Colomb. Pediat., 5: 211-214. Junio, 1946.
- 21 OTÁLORA, R. B.: Hemocultivo de *Tripanosoma Cruzi* a partir de un Enfermo Crónico. An. Soc. Biol. Bogotá, 2: 103-105. Feb., 1946.
- 22 OTÁLORA, R. B.: Nuevo Medio de Cultivo para Flagelados. An. Soc. Biol. Bogotá, 3: 63-64. Abril, 1948.
- 23 RENJIFO-SALCEDO, S.: Contribuciones a la Parasitología Colombiana. I. Parásitos de Algunos Quirópteros de los Llanos Orientales. An. Soc. Biol. Bogotá, 3: 98-101. Julio, 1948.
- 24 RENJIFO-SALCEDO, S., GROOT, H., & URIBE PIEDRAHITA, C.: Contribución al Estudio de los Trypanosomas Humanos y de los Animales de Colombia. II. Trypanosomas Humanos. Rev. Higiene, Bogotá, 24: 4-12, 1949.
- 25 RENJIFO-SALCEDO, S., & OSORNO-MESA, E.: *Dasyurus Novemcentus*, procedente de Ocoa, Villavicencio, Meta, Naturalmente Infectado con *Trypanosoma Cruzi Chagas*. Rev. Acad. Cien. Exact., Físicas y Natur., Bogotá, 7: 547. Mayo, 1950.
- 26 REY MATIZ, H.: Anotaciones sobre el Laboratorio de Parasitología. Tesis. Bogotá, Univ. Nal., 1941.
- 27 SANTOS, J., & UCRÓS GUZMÁN, H.: Un caso de la Enfermedad de Chagas de la Región de Guateque, Boyacá. (Inédito). 1954.
- 28 REY MATIZ, H., & UCRÓS GUZMÁN, H.: Nota Preliminar sobre el hallazgo del *Schizotrypanum Cruzi* y del *Trypanosoma Rangeli* en el *Rhodnius Prolixus* en algunas regiones del Oriente de Cundinamarca. Rev. Fac. Med. Bogotá, 8: 76-78. Agosto, 1939.
- 29 UCRÓS GUZMÁN, H.: Comunicación Preliminar sobre la Enfermedad de Chagas en Colombia. Comunicación a la Academia de Medicina de Bogotá. Oct. 8 de 1940. Bol. Clin. Marly, 3: 10-17, 1940.
- 30 UCRÓS GUZMÁN, H., & GERLEIN, C.: Desviación del Complemento en la Trypanosomiasis Americana (Técnica de Kelser). An. Soc. Biol. Bogotá, 5: 245-254. Marzo, 1953.
- 31 URIBE PIEDRAHITA, C.: Infección del *Rhodnius Prolixus Stal* por el *Trypanosoma Cruzi* y *Rangeli*. Rev. Med. Quir. Hosp. Bogotá, 1929.
- 32 URIBE PIEDRAHITA, C.: Contribución al Estudio de los Trypanosomas de los Equidos de Colombia. Comunicación a la Sociedad Médica Quirúrgica de Bogotá. Sept. 4 de 1929.
- 33 URIBE PIEDRAHITA, C.: Nota sobre un Trypanosoma de los Bovidos de Colombia. Rev. Med. Colomb., 11. Junio, 1931.

# TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA NEURALGIA DEL TRIGEMINO

Una nueva técnica

Por JORGE ANGEL VILLEGRAS \*

## INTRODUCCION

La Neuralgia del Trigémino o Tic Doloroso de la Cara, ha sido conocida como entidad clínica definida, por varios siglos. Es, sin embargo, una de las pocas enfermedades para las cuales no existe un tratamiento adecuado en medicina moderna. La principal razón de ello es el hecho de que en la actualidad aún se ignoran su etiología y su mecanismo de producción.

Varias teorías, ingeniosas todas, han sido propuestas para explicar su origen. La más plausible es la originada por Gardner y Pinto<sup>4</sup>, en la cual se sugiere que el dolor es producido por la aparición de sinapsis anómalas entre las diversas fibras de la raíz del nervio, al ser comprimida a nivel del borde superior de la roca del temporal. Gardner demostró radiológicamente que como consecuencia del proceso de desmineralización del cráneo en las gentes de edad avanzada, la base de éste cede ante el peso del encéfalo y proyecta las pirámides temporales hacia arriba, unos milímetros, produciendo atirantamiento de la raíz del nervio.

La Neuralgia del Trigémino ocurre predominantemente en los viejos, con una edad promedia de 59 años, (Taarnhoj<sup>9</sup>) ; es más frecuente en mujeres que en hombres en proporción de 3:2, (Peet<sup>10</sup>) ; y en el lado derecho en proporción de 3:2 (Peet<sup>10</sup>). Está caracterizada por episodios muy breves de dolor paroxístico y lancinante en un lado de la cara, seguido de completa normalidad por varios minutos u horas. El dolor aparece al hablar, comer, afeitarse, lavarse la cara, etc., y en general es precipitado por el leve roce de ciertas áreas hipersensibles de la piel o de la mucosa gingival. El examen neurológico del paciente es completamente normal.

Muchos tratamientos han surgido a través de las edades, algunos de ellos puramente empíricos. En pasadas décadas, la alcoholización de las ramas del nervio estuvo en boga, pero ha caído en desuso debido a que el alivio del dolor es únicamente temporal. La tendencia moderna en el tratamiento de la neuralgia ha virado hacia el campo quirúrgico y fue Dandy<sup>2</sup> quien primero propuso la sección del nervio por vía occipital. Más tarde Frazier<sup>3</sup>, difundió el mismo tratamiento por la vía de acceso temporal. Estos

\* Del servicio de Neurocirugía del Hospital de San José.

tratamientos han gozado de amplia popularidad porque alivian el dolor paroxístico completamente, aun cuando dejan la mitad de la cara desprovista de sensibilidad y pueden producir parestesias intolerables. En 1938 Sjöqvist<sup>11</sup>, publicó su trabajo sobre trac-totomía a nivel del bulbo raquídeo. En esta operación, las fibras intrabulbares del tracto descendente del nervio son seccionadas. Lo difícil de la técnica y la frecuencia de complicaciones, han hecho abandonar este procedimiento casi completamente.

#### DECOMPRESION DE LA RAIZ

Este nuevo tratamiento quirúrgico que se ha mostrado muy prometedor en el tratamiento de la Neuralgia del Trigémino, fue originado por Taarnhoj<sup>8</sup>, de la Fundación Clínica de Cleveland, quien con base en las observaciones de Lee<sup>5</sup> en 1937, y en las de Olivercrona<sup>7</sup> en 1949, ideó la técnica que describiremos más adelante. En efecto, Lee había mencionado la posibilidad de que el dolor del Tic fuera debido a la compresión de la raíz del nervio y sugirió como tratamiento remover una porción de la pirámide del hueso temporal para decomprimirla, pero nunca lo llevó a efecto. Olivercrona había hecho la afirmación de que con frecuencia la Neuralgia del Trigémino en gente joven era producida por colesteatomas del ángulo pontocerebeloso que comprimían la raíz. Adson<sup>1</sup>, años atrás, también había hecho observaciones similares.

En 1951 Taarnhoj<sup>8</sup> operó una paciente con Tic Doloroso y deprimió la raíz al incidir la vaina de duramadre a nivel del borde superior de la pirámide del temporal. La paciente no volvió a tener dolor y conservó intacta la sensibilidad de la cara. En la técnica original propuesta por dicho autor, la decompresión de la raíz se hace por vía intradural; ésta ha si-

do modificada por Love<sup>6</sup> de la Clínica de Mayo, y actualmente se hace con mayor frecuencia por la vía extradural.

A continuación describiremos en detalle cuatro casos demostrativos, operados por el autor del presente artículo en la Fundación Clínica de Cleveland, bajo la dirección del profesor W. J. Gardner.

#### Caso número 1

Junio 23 de 1958. Historia número 834808. Paciente, M. Z. Edad, 49 años. Sexo femenino. Diagnóstico: Neuralgia del Trigémino en el lado derecho.

*Operación.*—Con la paciente en posición semi-sentada (de gatillo) y anestesiada con Pentotal Sódico, se hizo una incisión vertical en la región temporal derecha. Esta incisión, de aproximadamente 6 cmts. de largo, se si-

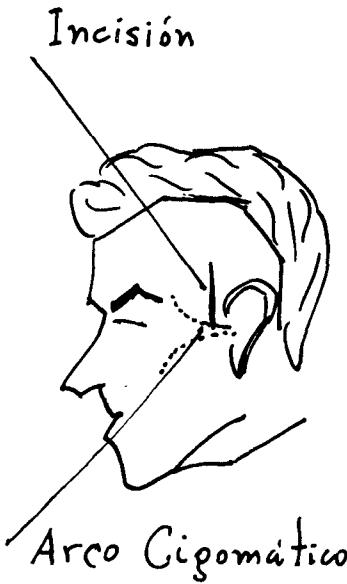


FIGURA 1.—Representación esquemática del sitio de la incisión.

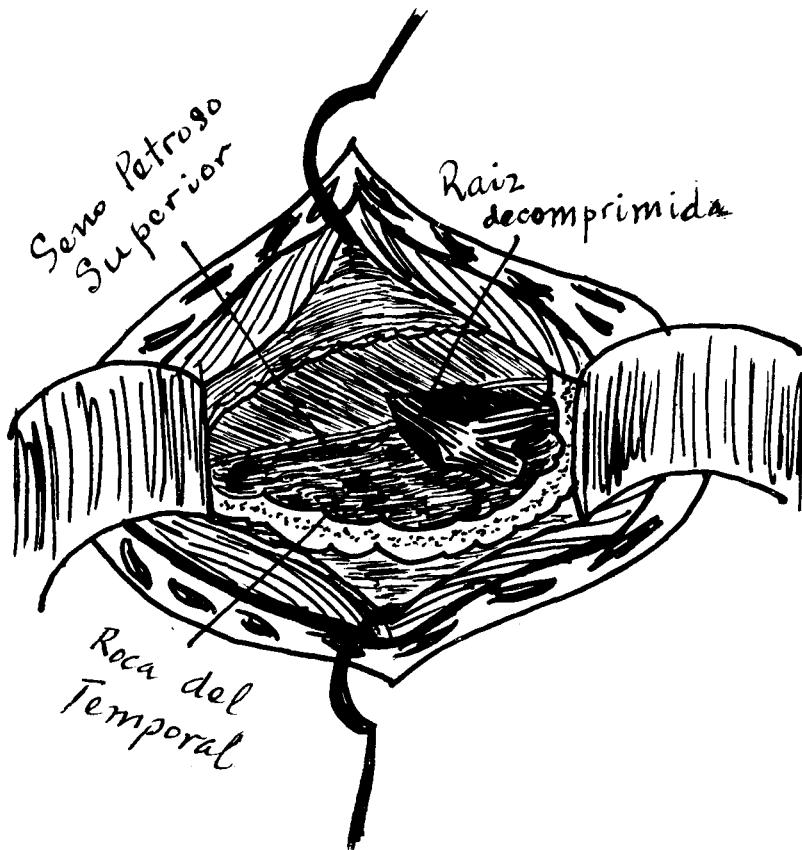


FIGURA 2.—Representación esquemática del campo quirúrgico.

tuó 2 cmts. por delante del pabellón de la oreja y su extremo inferior llegó hasta el arco cigomático. La incisión interesó piel, tejido subcutáneo y músculo temporal. Luégo, con rugina, el músculo fue separado del hueso y sus bordes rechazados ampliamente con separadores automáticos. Acto seguido, una porción de la escama del temporal fue resecada con gubia en una extensión de 3,5 por 3,5 cmts., dejando al descubierto la duramadre. La meningea fue separada cuidadosamente del piso de la fosa media. La arteria meníngea media fue identificada y seccionada después de ocluirla extre-

mo proximal con un pedacito de algodón introducido en el foramen espinoso. Al continuar separando la duramadre hacia la línea media, la tercera rama del Trigémino fue identificada, y luégo el ganglio de Gasser apareció en el fondo del campo quirúrgico. A continuación, con un bisturí fino, se hizo una incisión en la duramadre paralela a la segunda rama del nervio, prolongándola hacia atrás, sobre el borde superior de la roca del temporal, hasta descubrir la tienda del cerebro. En la parte media de la incisión se pudo ver la raíz nerviosa moderadamente aplanada. Por último, una

pequeña incisión fue hecha sobre el ganglio, perpendicularmente a la primera, interesando esta vez el seno petroso superior. La raíz quedó así completamente decomprimida. Una vez que la hemostasis se consideró satisfactoria, la herida fue cerrada por planos con puntos de seda.

#### *Caso número 2.*

Agosto 20 de 1958. Historia número 839380. Paciente, A. D. Edad, 70 años. Sexo femenino. Diagnóstico: Neuralgia del Trigémino en el lado izquierdo.

En este caso, la técnica usada fue similar a la del anterior. Sin embargo, debido a la edad avanzada de la paciente, la tercera rama del nervio fue inyectada con 0,5 c. c. de Procaína al 1% para evitar alza súbita de la tensión arterial.

#### *Caso número 3.*

Septiembre 5 de 1958. Historia número 840418. Paciente, M. S. Edad, 56 años. Sexo femenino. Diagnóstico: Neuralgia del Trigémino en el lado derecho.

En este caso, la diferencia más importante en el procedimiento consistió en irrigar la raíz ya decomprimida con solución de Ringer, tibia, para separar mejor las fibras nerviosas y destruir así las posibles sinapsas anómalas.

#### *Caso número 4.*

Febrero 9 de 1959. Historia número 850703. Paciente, E. L. Edad, 52 años. Sexo femenino. Diagnóstico: Neuralgia del Trigémino en el lado derecho.

En este caso, a más de irrigar la raíz con solución de Ringer, se aplicaron pedacitos de Gel-foam sobre ella para mantener los bordes de la dura-

madre evertidos. La duramadre se encontraba anormalmente engrosada.

#### COMENTARIO

Ninguno de los casos descritos anteriormente mostró morbilidad alguna. No se presentaron recurrencias del dolor, y en todos ellos la sensibilidad de la cara se conservó intacta. Sin embargo, la decompresión de la raíz del Trigémino no ofrece una cura para la neuralgia en todos los casos. Diferentes autores anotan recurrencias que varían entre el 10 y el 30%, pero cuando son reoperados, el dolor casi nunca se vuelve a presentar. La gran ventaja de la operación de Taarnhoj (Decompreión) sobre la clásica resección de la raíz del nervio estriba en la conservación de la sensibilidad de la cara y la ausencia de parestesias tan frecuentes en la segunda, las cuales son, a decir de muchos pacientes, mucho más graves e intolerables que el propio Tic Doloroso.

#### COMMENT

In none of the cases reported was there any morbidity. There was no recurrence of pain and in all, no loss of sensation of the face took place.

However, the decompression of the trigeminal root, does not in every case cure the neuralgia. Various authors report recurrences, varying between 10 and 30 per cent, but when these cases are re-operated, the pain almost never returns. The great advantage of Taarnhoj's operation (decompression) over the classic resection of the nerve root is based on the conservation of normal sensation in the face and the absence of paresthesias so frequent in the latter operation, which in the opinion of many patients are more serious and unbearable than the proper tic douloureux.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 ADSON, A. W.: Palliative Treatment Versus Radical Treatment of Trifacial Neuralgia. Minnesota M., 3: 169-174. April, 1920.
- 2 DANDY, W. E.: Section of the Sensory Root of the Trigeminal Nerve at the Pons. Bull. Johns Hopkins Hosp. 36: 105-106. Feb., 1925.
- 3 FRAZIER, C. H.: Operation for Radical Cure of Trigeminal Neuralgia; Analysis of 500 Cases. Ann. Surg., 88: 534-547. Sept., 1928.
- 4 GARDNER, W. J., & PINTO, J. P.: Taarnhoj Operation; Relief of Trigeminal Neuralgia Without Numbness. Cleveland Clin. Q., 20: 364-367. April, 1953.
- 5 LEE, F. C.: Trigeminal Neuralgia. J. M. Ass. Georgia, 26: 431. Aug., 1937.
- 6 LOVE, J. G.: Decompression of Gasserian Ganglion and its Posterior Root: New Treatment for Trigeminal Neuralgia. (Preliminary Report). Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic, 27: 257-258. July 2, 1952.
- 7 OLIVECRONA, H.: Cholesteatomas of Cerebello-pontine Angle. Acta Psychiat. Neur. Scand., 24: 639-643, 1949.
- 8 TAARNHOJ, P.: Decompression of Trigeminal Root. J. Neurosurg., 11: 299-305. May, 1954.
- 9 TAARNHOJ, P.: Trigeminal Neuralgia and Decompression of the Trigeminal Root. Surg. Clin. N. America, 36: 1145-1157. Aug., 1956.
- 10 PEET, M. M. & SCHNEIDER, R. C.: Trigeminal Neuralgia; Review of 689 Cases with Follow-up Study on 65 Per Cent of Group. J. Neurosurg., 9: 367-377: July, 1952.
- 11 SJÖQVIST, O.: Eine Neue Operationsmethode bei Trigeminus Neuralgie: Durchschneidung des Tractus Spinalis Trigemini. Zentralbl. Neurochir., 2: 274-281. Jan., 1938.

# ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS IN VITRO, SOBRE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Por RAMIRO MARTÍNEZ SILVA \*

ANDRÉS SORIANO LLERAS \*\*

MIGUEL GUZMÁN URREGO

(Con la ayuda técnica de la señorita Nelly Rodríguez).

Desde que se inició el tratamiento de las enfermedades infecciosas por medio de los agentes quimioterápicos, se han venido observando importantes modificaciones en la ecología bacteriana. En los últimos años, como consecuencia del amplio uso de estas sustancias, se han apreciado sobre infecciones en un terreno colonizado previamente por otros agentes etiológicos y también se han presentado infecciones por gérmenes que anteriormente eran desconocidos en una región determinada.

En el caso concreto de las *Pseudomonas aeruginosa* las publicaciones de cuadros clínicos, de gravedad variable, atribuidos a este germen se han ido acumulando en los últimos años (¹, ², ³, ⁴, ⁵, ⁶, ⁷, ⁸, ⁹, ¹⁰ y ¹¹). Dada la poca sensibilidad que ostentan estos microorganismos frente a los antibióticos de empleo habitual, su aparición

en el curso de una infección debe considerarse como desfavorable.

Pensamos que en nuestro medio las sobreinfecciones por gérmenes de esta especie desempeñan un papel importante a juzgar por el número, relativamente elevado, que hemos encontrado en el curso de un estudio sobre etiología bacteriana de las diarreas infantiles.

## MATERIAL Y METODOS

1) Gérmenes.—Se han estudiado 27 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, obtenidas por coprocultivo de niños, cuya edad oscilaba entre 17 días y 6 años, que habían sido sometidos a un tratamiento por uno o varios antibióticos durante períodos que variaban entre dos días y dos meses.

Además, se estudiaron tres cepas aisladas por urocultivos de individuos con infecciones antiguas de vías urinarias.

Los gérmenes se aislaron en el período de un año, que va de agosto de 1959 a septiembre de 1960, siendo archivados a una temperatura de 4° C.

\* Profesor de Microbiología en la Escuela de Salud Pública. Universidad Nacional.

\*\* Profesor agregado de Bacteriología en la Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

hasta el momento de realizar las pruebas de sensibilidad.

2) *Antibióticos*.—Albamicina, clorhidrato de tetraciclina, sigmamicina (clorhidrato de odenadomicina y tetraciclina), Kantrex (sulfato de Kamicina), Toxitetraclicina, penicilina (sal sódica), sulfato de dihidroestrepomicina, sulfato de neomicina, sulfato de polimixina B, colimicina (colistina) y cloranfenicol.

3) Como medio de cultivo se ha utilizado agua de peptona al 2%, adicionada de glucosa al 1%, con rojo fenol como indicador y con un pH de 7.2.

En una serie de 10 tubos que contenían 2 c. c. del medio anteriormente indicado, se adicionaban al primero 2 c. c. del antibiótico experimentado con una concentración de 1000 mgs. por c. c. A partir de ese tubo se hacían pases sucesivos de 2 c. c., con lo que se obtenían concentraciones del antibiótico que oscilaban entre 500 y 0.95 mcg. por c. c. En el caso de los antibióticos que no mostraban acción a estas concentraciones, se practicaba una nueva serie, agregando al primer tubo volúmenes iguales del antibiótico con una concentración de 40.000 mcg. por c. c. haciendo los pases a partir de este tubo. Si, como en el caso de la polimixina, la acción inhibitoria alcanzaba a concentraciones de 0.95 mcg. por c. c., se hacían pases posteriores hasta obtener una concentración final de 0.15 mcg. por c. c.

A esta mezcla de medio con antibiótico se agregaba una gota de un cultivo de 16 horas en caldo ordinario, diluido al 1/100, de la cepa que se quería investigar, de manera que el número de gérmenes en el momento de la siembra oscilaba entre  $10^5$  y  $5 \times 10^5$  por c. c. Estos se llevaban a la estufa a 37° C., durante 16 a 18 horas y se procedía a hacer la lectura para determinar la menor concentración

del antibiótico que inhibiera completamente el crecimiento, considerando como negativos los tubos en los que era posible apreciar turbidez.

## RESULTADOS

Los resultados están resumidos en el cuadro número 1, en el que cada cepa está representada por un punto a nivel de las diferentes concentraciones mínimas inhibitorias del antibiótico.

*Albamicina*.—De las 30 cepas estudiadas, 8 eran inhibidas por concentraciones de 500 mcg. por c. c.; 13 por concentraciones de 250 mcg. por c. c.; 4 por concentraciones de 125 mcg. por c. c.; 4 por concentraciones de 62,5 mcg. por c. c., y 1 por una concentración de 15,6 mcg. por c. c.

*Clorhidrato de tetraciclina*.—Siete cepas eran sensibles a concentraciones de 125 mcg. por c. c.; 12 a concentraciones de 62,5 mcg. por c. c.; 9 a concentraciones de 31,2 mcg. por c. c., y 2 a concentraciones de 15,6 mcg. por c. c.

*Sigmamicina*.—Cuatro cepas eran inhibidas por concentraciones de 250 mcg. por c. c.; 7 por concentraciones de 125 mcg. por c. c.; 8 por concentraciones de 62,5; 3 por concentraciones de 31,2 mcg.; 4 por concentraciones de 15,6 mcg. por c. c., y 4 por concentraciones de 7,8 mcg. por c. c.

*Kantrex*.—Seis cepas eran inhibidas por concentraciones de 125 mcg. por c. c.; 14 cepas por concentraciones de 62,5 mcg. por c. c.; 6 cepas por concentraciones de 31,2 mcg. por c. c.; 3 cepas por concentraciones de 15,6 mcg. por c. c., y 1 cepa por una concentración de 7,8 mcg. por c. c.

*Oxitetraclicina*.—Dos cepas eran inhibidas por concentraciones de 62,5

mcg. por c. c.; 9 por concentraciones de 31.2 mcg. por c. c.; 15 por concentraciones de 15.6 mcg. por c. c., y 4 por concentraciones de 7.8 mcg. por c. c.

**Penicilina.**—Diez cepas eran inhibidas por concentraciones de 20.000 unidades por c.c.; 17 por concentraciones de 10.000 unidades, y 3 por concentraciones de 5.000 unidades.

**Dihidroestreptomicina.**—Una cepa era inhibida por una concentración de 10.000 mcg. por c. c.; 5 por concentraciones de 5.000 mcg. por c. c.; 13 por concentraciones de 2.500 mcg. por c. c.; 3 por concentraciones de 1.000 mcg. por c. c.; 1 por una concentración de 250 mcg. por c. c.; 1 por una concentración de 125 mcg. por c. c.; 5 por concentraciones de 31.2 mcg. por c. c., y 1 por una concentración de 7.8 por c. c.

**Neomicina.**—Siete cepas eran inhibidas por concentraciones de 31.2 mcg. por c. c.; 14 por concentraciones de 15.6 mcg. por c. c., y 9 por concentraciones de 7.8 mcg. por c. c.

**Polimixina B.**—Dos cepas eran inhibidas por concentraciones de 3.9 mcg. por c. c.; 5 por concentraciones de 1.9 mcg por c. c.; 7 por concentraciones de 0.95 mcg. por c. c.; 15 por concentraciones de 0.47 mcg. por c. c., y 1 por una concentración de 0.23 mcg. por c. c.

**Colimicina.**—Siete cepas eran inhibidas por concentraciones de 62.5 mcg. por c. c., y las 23 restantes por concentraciones de 31.2 mcg. por c. c.

**Cloranfenicol.**—Cuatro cepas eran inhibidas por concentraciones de 500 mcg. por c. c.; 5 por concentraciones de 125 mcg. por c. c.; 13 por concentraciones de 62.5 mcg. por c. c.; 7 por concentracione de 31.2 mcg.

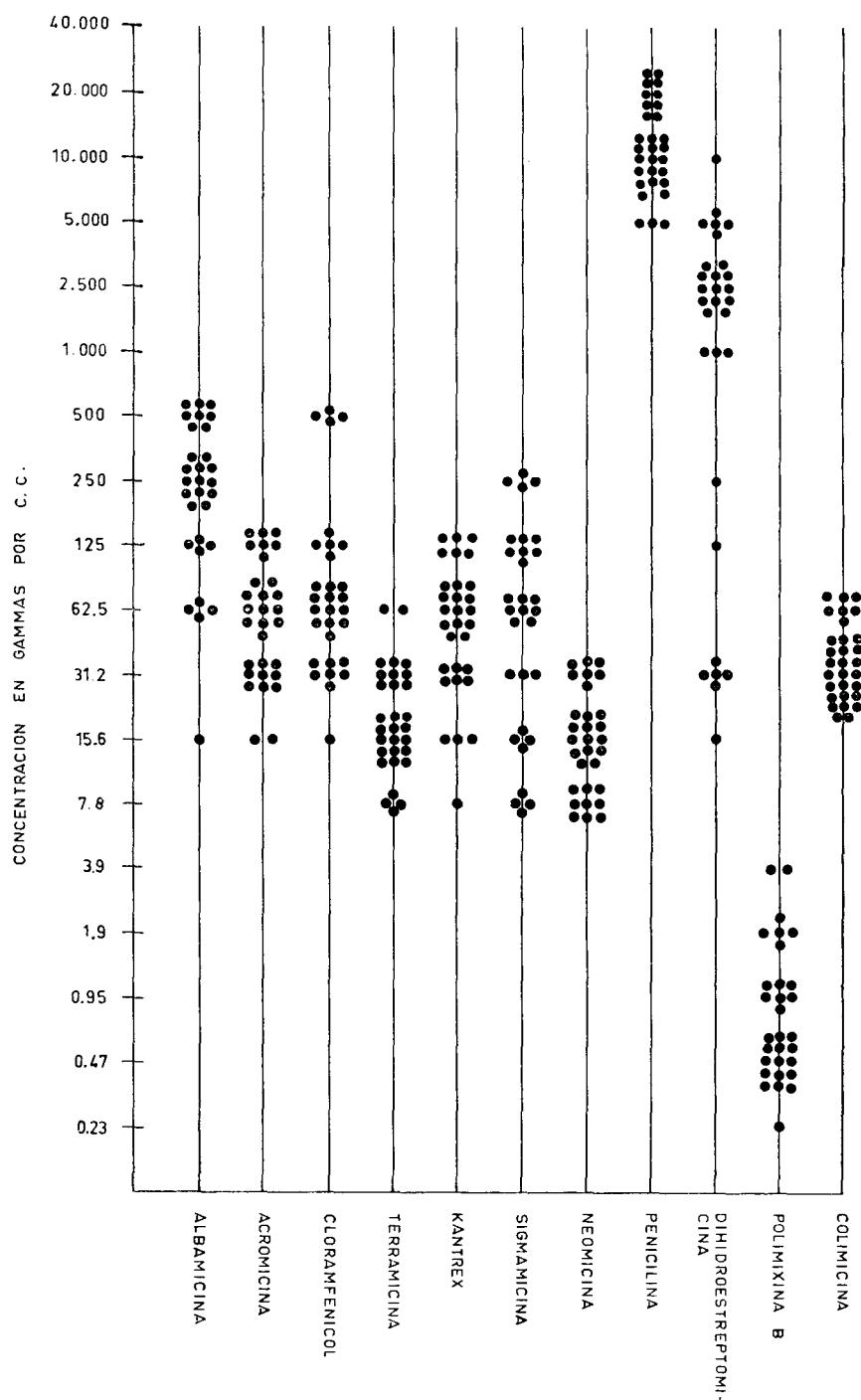
por c. c., y 1 por una concentración de 15.6 mcg. por c. c. (Ver cuadro).

## DISCUSION

Con las 30 cepas estudiadas, el agente que se ha mostrado más eficaz en la inhibición del desarrollo ha sido la polimixina B, cuyo margen de acción oscila entre concentraciones de 0.23 y 39 mcg. por c. c. Seguía en eficacia la neomicina que en concentraciones de 7.8 mcg. por c. c. inhibía el desarrollo del 30% de las cepas, y el 100% en concentraciones de 31.2 mcg. por c. c. La colimicina tiene un margen de acción muy estrecho con concentraciones inhibitorias mínimas que varían entre 31.2 y 62.5 mcg. por c. c. Otros antibióticos como las tetraciclinas y kantrex se muestran más irregulares oscilando entre 7.8 y 125 mcg. por c. c. La albamicina y el cloranfenicol muestran una irregularidad mayor todavía, pues las concentraciones inhibitorias son de 15.6 mcg. por c. c. El que presenta un margen más amplio es la dihidroestreptomicina, cuyos límites están representados por 15.6 y 10.000 mcg. por c. c. Para la penicilina los límites varían entre 5.000 y 20.000 unidades por c. c.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores (<sup>12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20</sup> y <sup>21</sup>), quienes encuentran que la polimixina es constante en su acción y por lo tanto el antibiótico de elección solo o en combinación con otro (<sup>23, 24</sup> y <sup>25</sup>), en las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. La resistencia frente a concentraciones tan elevadas de los otros antibióticos puede ser consecuencia de la selección de mutantes resistentes que se presentan en el curso del tratamiento por los agentes quimioterápicos. Afortunada-

ACCION INHIBITORIA DE LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES DE AN-  
TIBIOTICOS



mente el índice de mutación de la *Pseudomonas aeruginosa* frente a la polimixina B es de un orden tan elevado que, prácticamente, no se han producido cepas resistentes en el tiempo que se lleva administrando este antibiótico. La experiencia de Pulaski y Rosenberg<sup>26</sup> es un argumento a favor de esta manera de pensar. Estos autores realizaron cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* en concentraciones subletales de Polimixina B durante 27 pasos sucesivos, sin lograr un aumento significativo de resistencia; pero en cambio la misma experiencia realizada con otros antibióticos, como penicilina y estreptomicina, después de 3 subcultivos condujo a la obtención de cepas altamente resistentes.

Es de temer que la experiencia de Pulaski y Rosenberg se esté repitiendo de manera inadvertida *in vivo*, con las consecuencias que son de temer. Por ejemplo, la administración oral de tetraciclina con una dosis de 1.000 miligramos seguida por una de 250 miligramos cada 6 horas, permite obtener en el torrente circulatorio un nivel que oscila entre 2.64 y 3.32 mcg. por c. c., mientras que la eliminación por la orina llega a niveles de 88.7 a 307.4 mcg. por c. c.<sup>27</sup>.

La administración por vía intravenosa de los mismos antibióticos a razón de 12.5 miligramos por kilo de peso en niños, y 500 miligramos en el adulto, todavía permite niveles a las 18 horas, que oscilan entre 10 y 40 mcg. por c. c.<sup>28</sup>.

Con otros antibióticos como la albamicina, la administración de 20 mili-

gramos por kilo de peso, permite niveles que van desde 96 mcg. por c. c. a la hora, hasta 32 a las 8 horas; y con la mitad de la dosis las cifras son de 64 mcg. hasta 14 mcg. por c. c.<sup>29</sup>.

Con estos niveles de antibióticos se puede actuar sobre los agentes causales que sean sensibles. Pero su administración no sólo actúa sobre los microorganismos responsables del proceso infeccioso sino también sobre la flora microbiana normal, produciéndose así una modificación del equilibrio que puede originar la multiplicación y colonización de especies que estaban limitadas en su crecimiento y acción.

## RESUMEN

Se han estudiado 30 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en su comportamiento frente a 11 antibióticos, determinándose las concentraciones mínimas inhibitorias del crecimiento.

El más uniformemente activo ha demostrado ser la polimixina B, siguiéndola la neomicina y las tetracíclinas.

## SUMMARY

Thirty strains of *Pseudomonas Aeruginosa* were studied in relation to their sensitivity to eleven antibiotics by determining the minimum concentrations inhibiting their growth.

Polymyxin B was demonstrated to be the most uniformly active, followed by Neomycin and the Tetracyclines.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 STANLEY, M. M.: *Bacillus Pyocyaneus* Infections; Review Report of Cases and Discussion of Newer Therapy Including Streptomycin. *Am. J. Med.*, 2: 253-277, March; 347. April, 1947.
- 2 FLORMAN, A. L., & SCHIFRIN, N.: Observations on a Small Outbreak of Infantile Diarrhea Associated with *Pseudomonas Aeruginosa*. *J. Pediat.*, 36: 758-766. June, 1950.
- 3 GARRARD, S. D., RICHMOND, J. B., & HIRSCH, M. M.: *Pseudomonas Aeruginosa* Infection as a Complication of Therapy in Pancreatic Fibrosis (Mucoviscidosis). *Pediatrics*, 8: 482-488. Oct., 1951.
- 4 MOREAU, R., CLER, R., NATIVELLE, R., & ETIENNE: Septicémie à "Pseudomonas Aeruginosa" (bacille pyocyanique) révélée par une agranulocytose et terminée par une leucose maligne. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 67: 705-710. Mai 18-25, 1951.
- 5 ANDRÉ, A., DECORTIS-CONSTANT, M., & DOUHA, H.: A propos des Infections par bacille pyocyanique. *Rev. Méd. Liège*, 7: 111-115. Fev. 15, 1952.
- 6 YOW, E. M.: Development of Proteus and *Pseudomonas* Infections During Antibiotic Therapy. *J. A. M. A.*, 149: 1184-1188. July 26, 1952.
- 7 GABY, W. L. & FREE, E.: Occurrence and Identification of Non Pigmented Strains of *Pseudomonas Aeruginosa* in the Clinical Laboratory. *J. Bact. Balt.*, 65: 746. June, 1953.
- 8 LOWBURY, E. J. L., & FOX, J.: The Epidemiology of Infection with *Pseudomonas Pyocyanea* in a Burns Unit. *J. Hyg. Lond.*, 52: 403-416. Sept., 1954.
- 9 RANTZ, L. A.: Consequences of the Widespread Use of Antibiotics. California M., 81: 1-3. July, 1954.
- 10 POTEL, J.: Zur Infektion mit *Pseudomonas Aeruginosa*. *Zbl. Bakt.*, I. Abt. Orig., 162: 44-48. 1955.
- 11 FORKNER, C. E., FREI, E., EDGCOMB, J. H., & UTZ, J. P.: *Pseudomonas* Septicemia. Observations on Twenty-three Cases. *Am. J. Med.*, 25: 877-889. Dec., 1958.
- 12 ERWIN, C. P., WAISBREN, B. A., & KRUSE, R.: Clinical and Laboratory Studies of Infections due to *Pseudomo-*
- nas Aeruginosa and *Pseudomonas* Species. *Am. J. M. Sc.*, 226: 525-532. Nov., 1953.
- 13 SHERWOOD, M. B., DELAGE, J. W., & HERMAN, L. G.: The Present Status of Polymyxin B, with Respect to *Pseudomonas Aeruginosa*. *En: Antibiotics Annual*, 1953-1954. New York, Medical Encyclopedia, Inc., 1953, pp. 560-564.
- 14 YOW, E. M., & TOWNSEND, E. S.: A Comparison of the Sensitivity of *Pseudomonas Aeruginosa* to Various Antibiotics. *Antibiotics*, 3: 709-717. July, 1953.
- 15 RIO, G. R., & CANAZZA, S.: Azione combinata di antibiotici "in vitro"; Effetti di somma e potenziamento delle associazioni di chloramfenicolo, clorotetracicline e ossitetracicline tra di loro sulla *Pseudomonas Aeruginosa*. *Atti Soc. Med. Chir. Padova*, 31: 53. 1954.
- 16 MOLLARET, L. & WARLUZEL, Y.: Echec des antibiotiques "in vitro"; Action nette des sulfamides sur le bacille Pyocyanique *Pseudomonas Aeruginosa*. *Bull. Acad. Nat. Méd. Par.*, 138: 310-312. Juin 1-15, 1954.
- 17 HACKL, H.: Bakteriologische Untersuchungen bei Infektionen mit *Pseudomonas Aeruginosa*. *Arch. Hyg., München*, 140: 264-271. Juni, 1956.
- 18 BRUN, J., VIALLIER, J., BERTOYE, A., & COURTIEN, A. L.: Évolution de la sensibilité aux antibiotiques et aux antiséptiques de souches d'un *Pseudomonas Aeruginosa*. *C. Rend. Soc. Biol.*, 150: 183-185. 28 Mai, 1956.
- 19 OSKAM, H. J.: Determination of the Sensitivity of Bacteria to Combinations of Antibiotics In Vitro; Discussion of Some Results, Especially with the Combination Tetracyclin Erythromycin. *Acta Med. Scand.*, 155: 335-351. Oct. 15, 1956.
- 20 ROY, T. E., COLLINS, A. M., CRAIG, G., & DUNCAN, I. B.: A Survey of the Incidence of Resistance to Antibiotics in Bacteria Isolated in a Children's Hospital. *Canad. M. Ass. J.*, 77: 844-850. Nov. 1, 1957.
- 21 ANDRIEU, G., MONNIER, J., & BOURSE, R.: La sensibilité du bacille Pyocyanique aux agents anti-bactériens d'utilisation

- tion clinique. Ann. Inst. Pasteur, Par., 92: 176-189. Fev., 1957.
- <sup>22</sup> NOVEL, É., & PONGRATZ, É.: Pyocyanique et antibiotiques usuels. Étude de 112 souches isolées durant les années 1954, 1955 et 1956. Schweiz. Zschr. allg. Path., 20: 552-558. 1957.
- <sup>23</sup> VACCA, J. B.: The pattern of Combined Effect of Polymyxin B. and Oxytetracycline In Vitro on *Pseudomonas Aeruginosa*. Antibiotics, 6: 130-134. Feb., 1956.
- <sup>24</sup> BODÓ, T., & GYENGESI, L.: Untersuchungen über die Empfindlichkeit von *Pseudomonas pyocyanea*-und *Proteus vulgaris*. Stämme gegen kombinierte Antibiotica. Mschr. Kinderh., 104: 422-423. Okt., 1956.
- <sup>25</sup> CLAPPER, W. E., & SUN, C.: The In Vitro Effect of Combinations of Antibiotics on Resistant Strains of Bacteria Commonly Found in Urinary Tract Infections. Antibiotics, 7: 75-80. Feb., 1957.
- <sup>26</sup> PULASKI, E. J., & ROSENBERG, M. L.: Use of Polymyxin in gram negative Urinary Tract Infections. J. Urol., 62: 564-573. Oct., 1949.
- <sup>27</sup> DICKISON, H. L., CRONK, G. A., & MANN, C. H.: Tetracycline: Further Studies on the Maintenance of Blood Levels. En: Antibiotics Annual, 1955-1956. New York, Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pp. 349-353.
- <sup>28</sup> WOOD, W. S., & KIPNS, G. P.: The Concentrations of Tetracycline, Chlorotetracycline and Oxytetracycline in the Cerebrospinal Fluid After Intravenous Administration. En: Antibiotics Annual 1953-1954. New York, Medical Encyclopedia, Inc., 1953, pp. 98-101.
- <sup>29</sup> LIN, F. K., & CORIELL, L. L.: Streptovivicin: Laboratory and Clinical Studies in the Pediatric Age Group. En: Antibiotics Annual, 1955-1956. New York, Medical Encyclopedia, Inc., 1956, pp. 634-639.

## SECCION DE REVISION DE LIBROS

Acaba de llegar a las librerías médicas de Bogotá el libro titulado *Principios de Patología*, escrito por el doctor Ruy Pérez Tamayo, Profesor y Director de la Unidad de Patología de la Escuela de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Sin temor a exageración se puede decir que la publicación de este libro es un acontecimiento en la medicina latinoamericana y que llenará un sensible vacío porque son pocos los libros escritos en el idioma castellano que enfocan el estudio de la enfermedad como lo hace el doctor Pérez Tamayo. El autor, en la primera frase del prólogo, dice: "El tema general de este libro es la enfermedad", y más adelante agrega: "Este libro ha sido escrito con el propósito de reunir en un solo volumen algunos de los principios generales de la Patología". El autor merece felicitaciones por la forma como en los 17 capítulos en que está dividido el texto, ha logrado este propósito. Para ser más explícito se enumeran a continuación estos capítulos:

- 1º Trastornos degenerativos y regresivos.
- 2º Inflamación.
- 3º Reparación, regeneración y trasplante de tejidos.
- 4º Trastornos del crecimiento y diferenciación de los tejidos.
- 5º Neoplasia.
- 6º Patología general del aparato respiratorio.

- 7º Patología general del aparato digestivo.
- 8º Patología general del aparato circulatorio.
- 9º Patología general del riñón.
- 10º Patología general del sistema endocrino.
- 11º Patología general del tejido conjuntivo.
- 12º Patología general del sistema muscular-esquelético.
- 13º Patología general de la relación huésped-parásito.
- 14º Patología general de la respuesta inmunológica.
- 15º Patología general de la sangre y de los órganos hematopoyéticos.
- 16º Patología general de los líquidos del cuerpo.
- 17º Patología general del metabolismo y la nutrición.

Al examinar capítulos se encuentra al principio de cada uno la enumeración de los puntos que serán tratados. Así sacando al azar el capítulo que trata de la patología de la neoplasia, se encuentran las siguientes subdivisiones: I. Introducción; II. Definición, nomenclatura y clasificación; III. Citológia; IV. Anatomía, fisiología y bioquímica; V. Mecanismo de diseminación; VI. Diagnóstico. Cada una de estas divisiones trata de los aspectos fundamentales de lo enunciado, y así en la sección de "Diagnóstico de las

neoplasias" se encuentra Biopsia, citología exfoliativa, pruebas serológicas. El estudio de la pieza quirúrgica y clínica de tumores. Este plan se ha seguido a través de todos los capítulos.

Al principio de cada sección hay observaciones interesantes relacionadas con la historia de la enfermedad y los descubrimientos más sobresalientes. El libro se encuentra profusamente ilustrado con fotografías del rico material patológico con que cuenta la Unidad de Patología que dirige el doctor Pérez Tamayo, con esquemas didácticos hechos por el autor y tomados de trabajos de otros investigadores, con radiografías y con retratos de pioneros e investigadores importantes, lo cual imprime vida y calor al texto.

De extremo valor son las numerosas referencias bibliográficas que se encuentran al final de cada capítulo, seleccionadas con gran cuidado y con un comentario de orientación del autor en cada referencia.

El libro es escrito en estilo ameno y conciso y refleja los vastos conocimientos, la personalidad dinámica y humanística del autor. La única crítica que se podría hacer es que la ca-

lidad de algunas fotografías macro y microscópicas deja algo que desear, pero aun así transmiten al lector la idea que preocupa al autor. Este pequeño defecto está compensado con creces por el texto didáctico, por la correlación clínico-patológica y por la descripción de la "enfermedad como vida en condiciones anormales", que han sido preocupación constante del escritor.

En este libro encontrarán "alimento para nutrir el pensamiento" el internista, el cirujano y el patólogo. Para este último y para nuestros estudiantes de medicina la lectura del libro o de algunos de sus capítulos es un *must*, como dicen los ingleses. La acogida que tendrá el libro en los países de habla castellana corroborará lo dicho. El autor de esta crítica está informado que el libro será publicado en inglés, y no duda que en los países de habla inglesa también tendrá una acogida entusiasta. El doctor Pérez Tamayo y la prensa médica mexicana merecen los agradecimientos de los médicos latinoamericanos y españoles por este magnífico esfuerzo.

Egon Lichlenberg