

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA ACCION FARMACODINAMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DEL CHILE

Por J. DE LILLE,
del Instituto de Biología,
Y E. RAMÍREZ.

EL chile (*Capsicum annum* L.) tiene gran interés desde el punto de vista farmacodinámico, ya que se han dado las más encontradas versiones acerca de su acción sobre el organismo.

Esta contribución se refiere solamente a determinados puntos de esa acción, aquellos que juzgamos de mayor interés y que pudimos abordar con los recursos a nuestra disposición.

En casi todas las experiencias se empleó la capsicina, producto activo que se presenta con el aspecto de líquido espeso, de color rojo vivo, de sabor intensamente picante, insoluble en el agua y soluble en los disolventes de las grasas.

Toxicidad.—Tratamos de establecer la toxicidad del producto, para lo cual investigamos en diversos animales (perro, cuy, conejo), y por diversas vías (digestiva, intravenosa, intraperitoneal.) De un conjunto de experiencias puede afirmarse que la capsicina carece de toxicidad; sólo hay que hacer la salvedad de que, empleando dosis muy elevadas (un centímetro cúbico de capsicina pura) por vía endovenosa en el perro, se causan serios trastornos consistentes en taquicardia, taquipnea, sialorrea intensa y convulsiones. En animales de pequeña talla la dosis mencionada ha llegado a provocar la muerte.

Los animales sometidos durante largo tiempo a la acción de la capsicina por vía digestiva, no tienen en apariencia trastorno alguno: la curva de peso aumenta regularmente y aun sobrepasa la de los testigos. La gráfica de peso de dos animales que tomamos de nuestros protocolos, muestra con claridad los hechos indicados. (Fig. 1.) Hay que hacer notar que la gráfica a que nos referimos, muestra una diferencia en el peso inicial de los animales, lo que se debe a que la experimentación se inició con miras diversas al hecho apuntado.

La autopsia y el estudio anatómo-patológico de estos animales demuestran, en cambio, la existencia de pequeñas lesiones a las que después se hará alusión.

Acción local.—Aplicada sobre la piel, la capsicina provoca fenómenos de irritación local: sensación de ardor persistente y ligera rubefacción; sobre las mucosas estos fenómenos son mucho más intensos, llegando a producir sensación de quemadura y fenómenos congestivos.

Diversos autores (Nelson, Scoville, Gathercoal y Terry, etc.), han estudiado la pungencia de la capsicina de diversas procedencias. Nos pareció oportuno investigar el dato relativo a la substancia que se ha empleado en nuestras experiencias, obtenida de chiles mexicanos. El método seguido fué el de Du Mez que a continuación se describe: se calienta en baño maría una gota de oleo-resina de Capsicum con 5 c. c. de solución normal de hidróxido de potasio y se diluye en agua hasta completar 100 c. c. Se toman 5 c. c. de esta

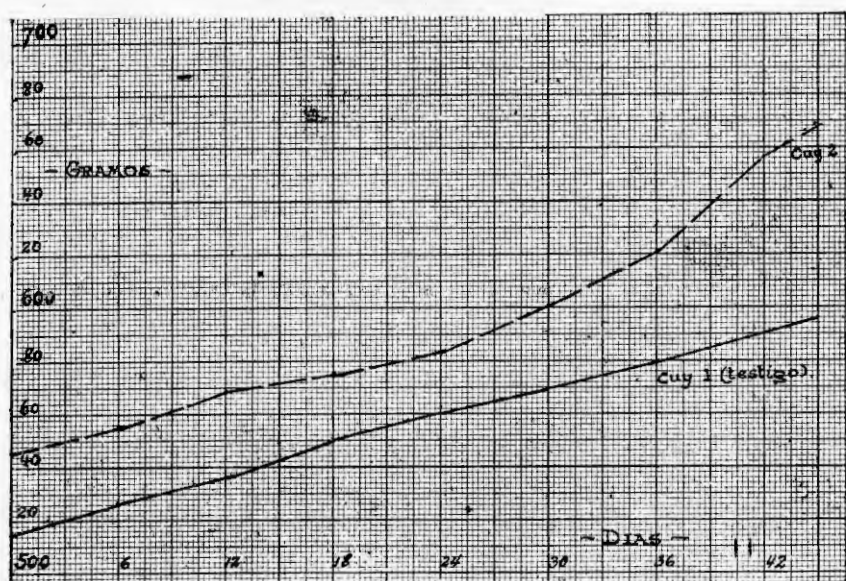


Fig. 1.—Gráfica que muestra el aumento de peso de un cuy sometido a su alimentación normal, en comparación con el de otro, al que se hace ingerir chile (cuy 2.)

solución y se colocan en una probeta de 1,000 c. c.; después se comienza a añadir agua de 100 en 100 c. c. hasta encontrar la dilución máxima que todavía dé una sensación de pungencia perceptible, aplicada sobre la lengua.

El dato que se obtuvo como promedio de varias experiencias fué de 5 miligramos por litro. La Compañía Mulford usa un standard de 6.7 miligramos por litro y Du Mez recomienda el de 5 miligramos por litro para la oleo-resina.

Acción sobre el aparato digestivo.—Se estudió particularmente su influencia sobre las secreciones y sobre la motilidad de los diversos segmentos del tubo digestivo.

Acción sobre la secreción salival.—La capsicina tiene acción excitosecretora sobre las glándulas salivales, especialmente sobre la parótida, lo que se ha puesto de manifiesto depositando algunas gotas de una suspensión de capsicina sobre la lengua, lo que determina el aumento de la secreción; hay que hacer notar el hecho de que la inyección intravenosa también determina la producción de sialorrea. Registrando gráficamente el número de gotas de saliva antes y después de hacer obrar la capsicina se advierte un considerable aumento. La saliva que escurre es fluida, con escasa cantidad de mucina.

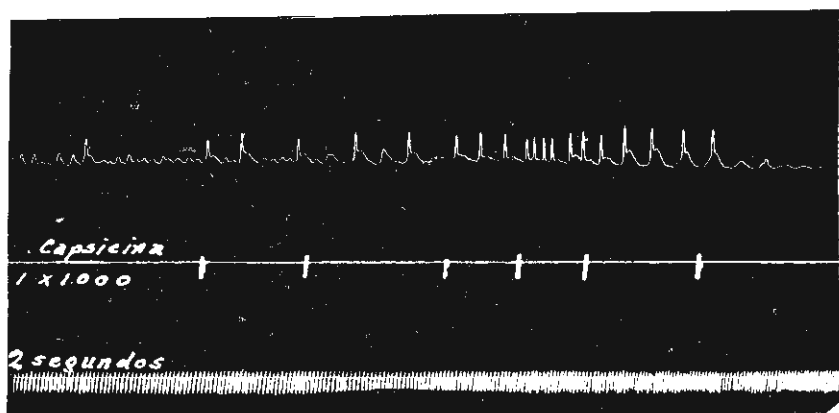


Fig. 2.—Acción de la capsicina sobre el intestino aislado de cuy.

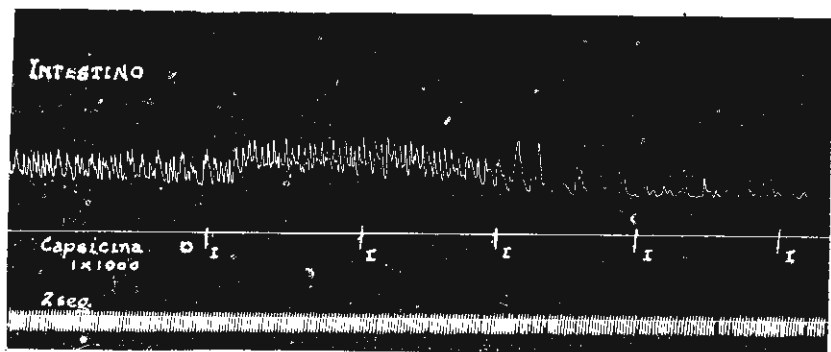


Fig. 3.—Gráfica que muestra la acción de la capsicina sobre el intestino delgado de cuy.

Acción sobre la secreción gástrica.—Mediante fístulas gástricas practicadas en perros pudo ser estudiada esta acción. Los resultados obtenidos muestran que la cantidad de jugo gástrico no es influenciada de manera capital por la ingestión de chile. Nuestras experiencias se limitaron a unos cuantos días, como máximo siete, que pudo prolongarse la vida de los animales, debido a las dificultades que tuvimos para obtener la cicatrización, pues los tejidos que

están en contacto con la cánula son parcialmente digeridos por las pequeñas cantidades de contenido gástrico que llega a ponerse en contacto con ellos.

A pesar de estos inconvenientes, pudo anotarse que la cantidad de jugo gástrico no aumenta con la capsicina, ni vertida directamente a través de la fístula, ni ministrada por ingestión.

Por lo que se refiere a las variaciones en la calidad de la secreción, no encontramos cambios perceptibles.

Acción sobre la secreción y motilidad gástricas en el hombre.—Gracias a la bondadosa colaboración del Dr. J. Ramírez Ulloa, podemos consignar algunos datos acerca de la influencia sobre el hombre de la capsicina en ingestión.

Se hizo el estudio en diez sujetos, cada uno de ellos sometido a alimentación invariable durante el tiempo en que fueron practicados los exámenes. Cinco de dichos sujetos padecían respectivamente: dispepsia hiposténica, dispepsia hiperesténica, disquesia, gastritis crónica alcohólica y coloptosis con retardo del tránsito intestinal; los otros cinco no presentaban signos clínicos digestivos.

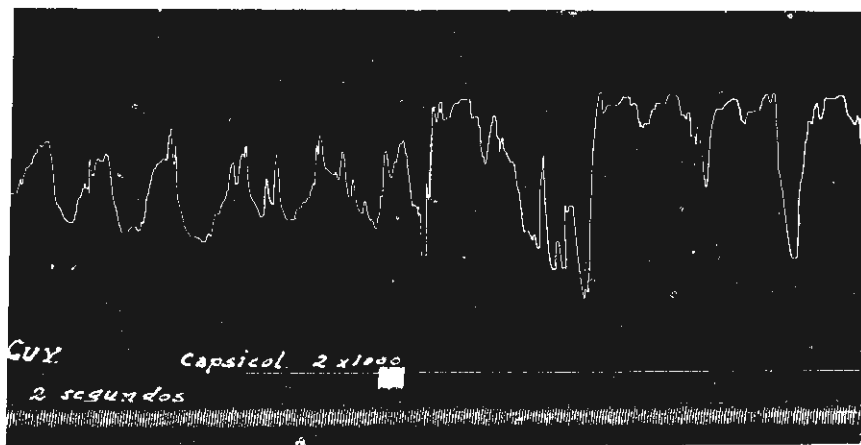


Fig. 4. Acción de la capsicina sobre el recto del cuy.

A cada uno de los individuos estudiados, se le practicaron seis exámenes sucesivos con intervalos de tres o cuatro días, utilizando té como comida de prueba en tres ocasiones, y chile en las restantes.

Las comidas de prueba fueron preparadas de la siguiente manera: 1ª, infusión de té, 250 c. c., azúcar 15 gramos (la solución obtenida tiene su punto crioscópico igual a 0.38 aproximadamente, por lo tanto la excitación de las glándulas gástricas es poco intensa); 2ª, suspensión de cuatro gotas de capsicina en 250 c. c. de agua (utilizada en los demás experimentos.)

Tanto una como la otra fueron introducidas al estómago por medio de la sonda con objeto de no aumentar la secreción gástrica al excitar las papilas linguales (Pawlov.) Las extracciones fueron practicadas cada media hora, procurando vaciar el estómago en cada vez, de acuerdo con la técnica usada en el hospital Saint-Antoine, de París; estando el enfermo en la posición utilizada por Boas, que es como se obtiene el vaciamiento menos incompleto y se evi-

ta, en lo posible, el error por dilución del HCl en el líquido restante; el posible error consecutivo a la excitación por la sonda no pudo ser evitado. Para la dosificación del HCl se empleó el procedimiento de Topfer-Linoissier, y para la determinación de la concentración en iones de hidrógeno, el procedimiento colorimétrico mediante la escala de Clark.

Efectuado el estudio en la forma indicada, pueden obtenerse las siguientes conclusiones:

1ª La capsicina determina la secreción de las glándulas gástricas durante un tiempo mayor de hora y media.

2ª La secreción del HCl libre determinada por la ingestión de capsicina es aproximadamente igual a la determinada por una solución al 60 por mil de azúcar en té.

3ª Tanto la cantidad de jugo gástrico como la acidez total, obtenidas por medio de capsicina, son aproximadamente las mismas que las obtenidas utilizando té azucarado, sin poder atribuir las diferencias existentes a las distintas comidas de prueba.

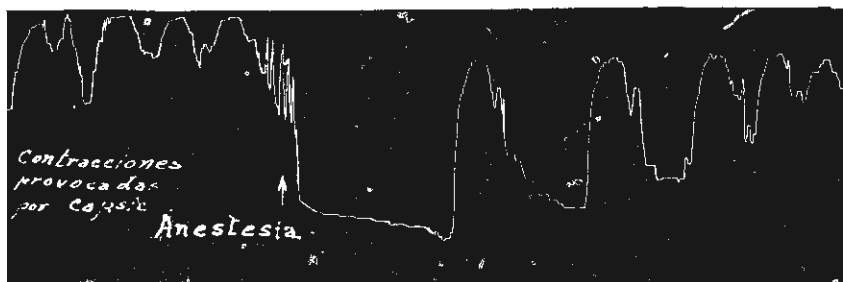


Fig. 5.—Acción de la narcosis sobre las contracciones provocadas por la capsicina en el recto del cuy.

4ª Las diferencias que se notan en la acidez libre obtenida por procedimientos químicos y por determinación del pH, comparando los casos en que se ministró capsicina con aquellos en que se utilizó té azucarado, son comparables a las diferencias que se observan en exámenes sucesivos en un mismo individuo aun empleando la misma comida de prueba.

Se hizo el estudio radioscópico de la motilidad gástrica en diez individuos, a uno de los cuales se le tomaron dos radiografías. A cada sujeto se le hicieron dos exámenes utilizando como líquido opaco, para el primero, una suspensión de 150 gramos de Citobario en 500 c. c. de agua, y para el segundo, una suspensión semejante adicionada de cuatro gotas de capsicina; ambas suspensiones fueron introducidas por medio de sonda.

De los estudios practicados se deduce que la capsicina excita la motilidad en la mayor parte de los casos observados. Sólo en un caso de dilatación gástrica con hipotonía marcada, no hubo modificación ostensible de la motilidad.

Acción sobre la motilidad intestinal.—Se estudió la acción de la capsicina sobre el intestino delgado del cuy, por el método de Magnus. Procedimos con fragmentos tomados a diversas alturas del tubo intestinal y empleamos de preferencia la capsicina al 1 por mil en líquido de Ringer Locke, con objeto de poder apreciar la acción en dosis progresivamente crecientes.

Las gráficas respectivas muestran que, añadiendo al líquido donde se contrae el intestino una gota de la suspensión mencionada, las contracciones aumentan de intensidad; si se continúa aumentando el número de gotas, las contracciones aumentan proporcionalmente hasta un límite en que se produce la inhibición (este término corresponde por término medio a una concentración de $1 \times 200,000$.)

Para estudiar la acción sobre los segmentos terminales del intestino (recto) dada su mayor asequibilidad, preferimos recurrir a la observación en vivo, empleando el dispositivo experimental siguiente: el animal elegido fué el cuy.

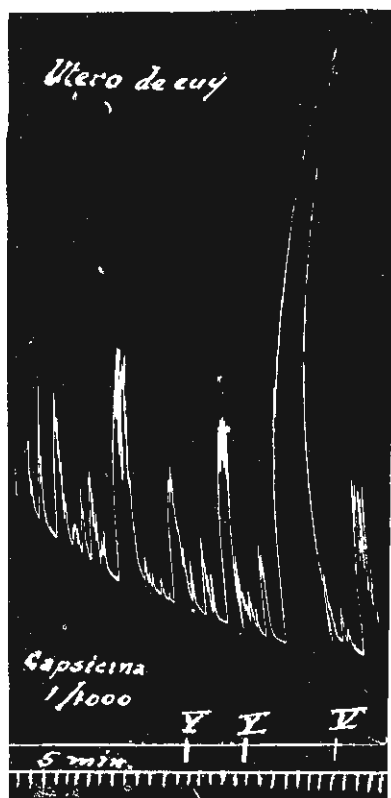


Fig. 6.—Acción excitante de la capsicina sobre el útero aislado de cuy.

Se introdujo en el recto una vejiga de hule fino, que se puso en conexión con una cápsula registradora provista de un flotador que a su vez lleva una pajilla inscriptora que nos permitió registrar los movimientos del intestino. Se tomó la gráfica de la contracción normal provocada por la introducción de la vejiga; después se practicó un enema con una suspensión al 2 por mil de capsicina que se dejó en el intestino durante un minuto; colocando nuevamente el tambor receptor se inscribió la gráfica respectiva cuyo estudio nos muestra que al principio las contracciones normales aparecen a intervalos de 25 a 30 segundos; se hacen lentamente y son de escasa amplitud. Después de la acción de la capsicina se observan enérgicas contracciones separadas por cortos períodos de reposo. (Fig. 4.) La narcosis suprime por completo las contracciones del recto. A medida que se establece la narcosis las contracciones disminuyen progresivamente hasta desaparecer cuando la anestesia es completa, y reaparecen cuando el efecto del éter se suprime. (Fig. 5.)

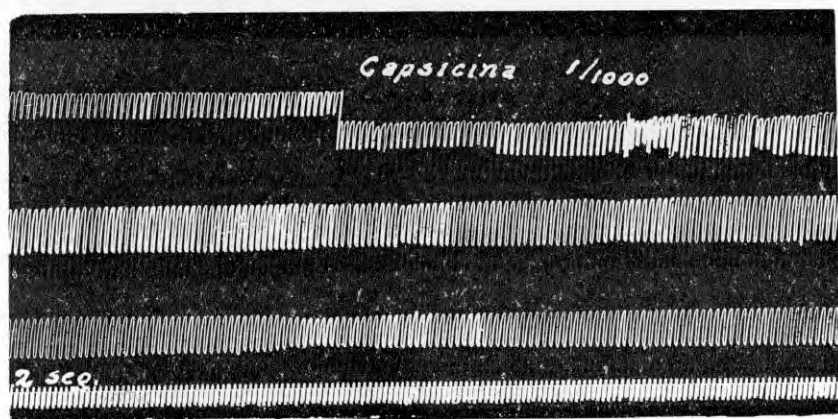


Fig. 7.—Acción de la capsicina sobre el corazón de la rana.

Dado que todas las observaciones son concordantes, tanto las que se refieren al estudio "en vitro" como las que se realizan en el animal vivo, podemos concluir que el chile (capsicina) ejerce una acción excito motora sobre el intestino y que esta acción es particularmente intensa sobre el recto.

Acción sobre el músculo uterino.—Estudiada la capsicina sobre el útero aislado de la cuy por el método de Reynolds, se ve que tiene una acción excitante como se puede observar en la gráfica respectiva. (Fig. 6.) Para provocar la inhibición es necesario emplear dosis excesivamente elevadas (1 c. c. de la suspensión al décimo.)

Puede concluirse de lo expuesto que la capsicina tiene acción excitante sobre el músculo liso; que la excitación es proporcional a la dosis hasta cierto límite, en el cual se produce la inhibición.

Acción sobre el aparato cardio vascular.—Estudiamos la acción de la capsicina sobre el corazón de la rana por el método de suspensión de Engelmann.

Se registró la contracción normal (figura 7) y en seguida se irrigó el corazón durante dos minutos, con capsicina al 1 x 1,000 en solución de cloruro de sodio al 5 por 1,000 (según la técnica recomendada por Pittenger.) Se observa disminución de la amplitud de la contracción (inotropismo negativo), seguida casi inmediatamente por una fase de inotropismo positivo. No hay acción marcada sobre el ritmo cardíaco aun usando suspensiones de capsicina al uno por ciento.

En el perro, un miligramo por vía endovenosa provoca ligero aumento del número de contracciones en la unidad de tiempo (cronotropismo positivo.)

Por lo que se refiere a su acción sobre la tensión arterial, se observa que dosis pequeñas (0.1 c. c. por vía endovenosa) provocan una ligera alza en la tensión seguida de vuelta a la normal.

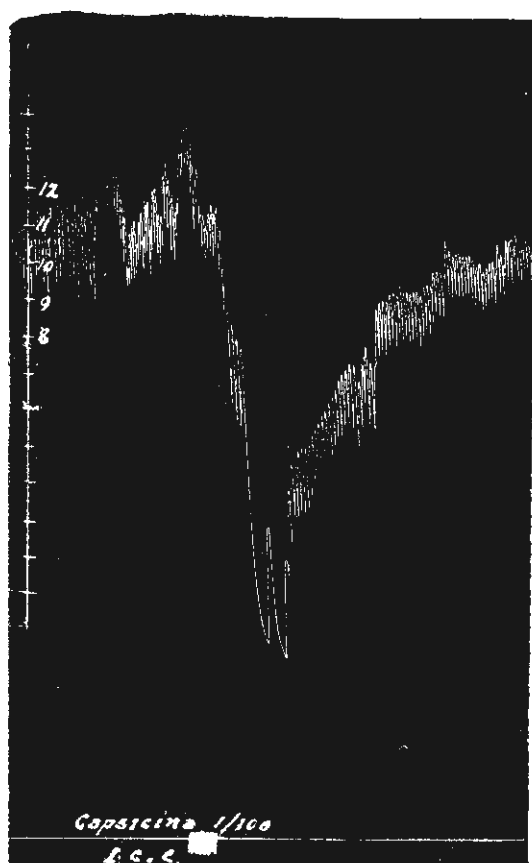


Fig. 8.--Acción de una dosis elevada de capsicina por vía endovenosa sobre la tensión arterial en el perro.

0.5 c. c. por vía endovenosa traen una alza pasajera de la tensión seguida de caída permanente.

Por último, con grandes dosis (1 c. c. de la solución al 1 por ciento), por vía endovenosa, se observa caída de la tensión seguida casi inmediatamente de un ascenso que sin embargo no llega a igualar la cifra normal. (Fig. 8.)

Acción sobre la respiración.—Repetidos neumogramas en el perro demostraron que la capsicina a pequeñas dosis provoca ligera bradipnea, sin aumento ostensible de la amplitud de los movimientos respiratorios.

A grandes dosis (1 c. c. de capsicina por vía endovenosa) provoca apnea de corta duración seguida de un período de taquipnea intensa, donde se producen movimientos respiratorios de considerable amplitud; viene después otro



Fig. 9.—Aspecto de una de las ratas, a las que se provocó la xeroftalmia.

período de apnea de mayor duración, y en seguida movimientos respiratorios de pequeña amplitud que van aumentando progresiva y rápidamente hasta alcanzar una amplitud tres veces mayor que los normales; en cambio, su frecuencia en la unidad de tiempo disminuye.

El estudio anatómo patológico de animales que durante largo tiempo han ingerido fuertes dosis de capsicina (0.5 c. c. durante dos meses), demuestra que los diversos órganos no presentan lesiones macroscópicas; sólo el estudio microscópico pudo poner de manifiesto pequeñas lesiones en el riñón que muestra ligera descamación en los tubos contorneados y hemorragias puntiformes intertubulares.

El hígado no presenta lesión alguna apreciable por los métodos comunes, cosa que nos parece de interés señalar, pues se ha planteado el problema de que el chile pueda determinar degeneraciones hepáticas.

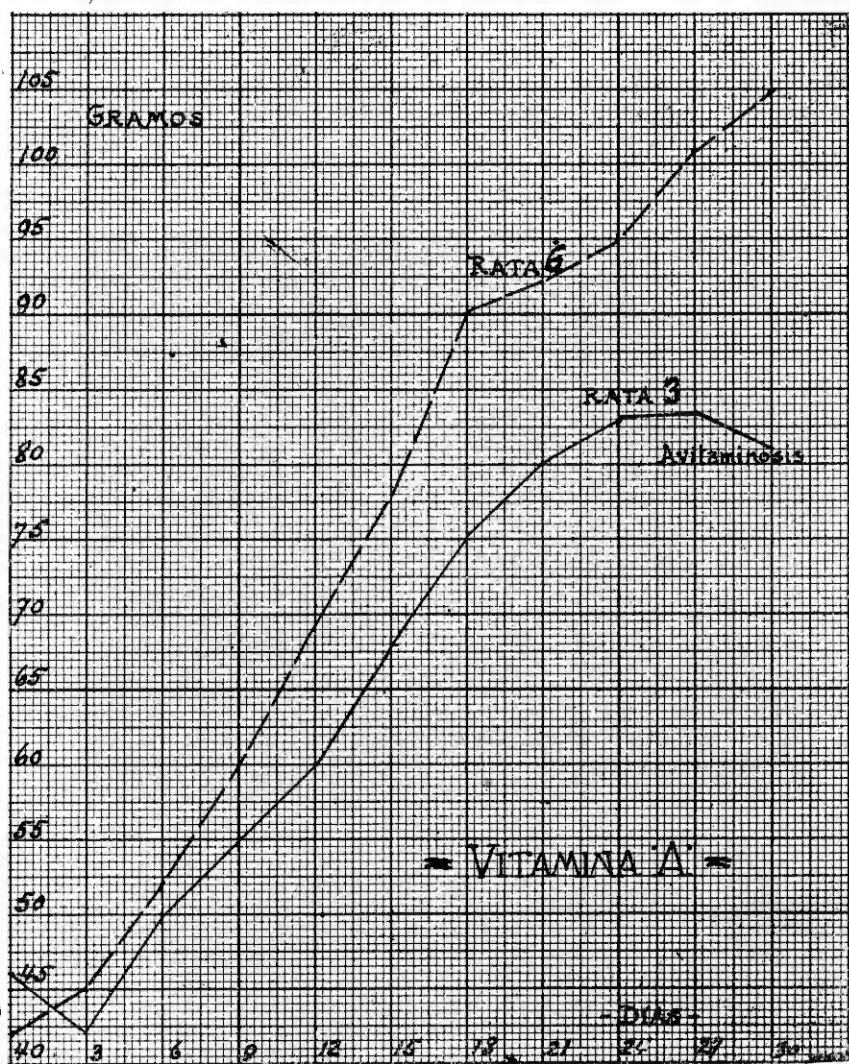


Fig. 10.—Gráfica de la curva ponderal de ratas sometidas al régimen de carencia de vitamina A, en comparación con ratas normales.

En vista del papel fundamental que desempeña el chile en el régimen alimenticio de nuestro pueblo, creímos conveniente estudiarlo desde el punto de vista de su contenido en vitaminas. Nuestros escasos recursos experimentales nos impidieron hacerlo para todas las vitaminas descritas últimamente y nos concretamos a la investigación de las siguientes: A, B y C.

Vitamina A.—La estudiamos siguiendo el método que recomienda Gassini, para lo cual elegimos ratas blancas de peso comprendido entre 35 y 55 gramos. El régimen de carencia está formado como sigue:

Caseína	16 partes
Dextrina	40 "
Azúcar	20 "
Aceite de olivo	15 "
Levadura de cerveza seca	10 "
Zumo de naranja	5 "
Mezcla salina	4 "
Agua	2 "

La mezcla salina está así formada:

Cloruro de sodio	2 partes
Fosfato de sodio	5 "
Fosfato de potasio	9 "
Fosfato monocalcico	10 "
Lactato de cal	6 "
Sulfato de magnesia	3 "
Citrato de hierro	1 "

Se pusieron tres lotes de animales. Al primero se le dió su alimentación habitual; al segundo el régimen de carencia; al tercero, el mismo régimen añadiendo 1 c. c. de la siguiente solución:

Aceite de olivas desprovisto de vitamina A	10
Extracto etéreo de chile rojo	7

El cuadro de la xeroftalmia se presentó un mes después de iniciado el experimento en los animales del segundo lote. (Fig. 9.) Los animales a cuyo régimen se añadió capsicina no presentaron trastorno alguno.

Por lo que puede concluirse positivamente acerca del contenido del chile en vitamina A.

Tomamos de nuestros protocolos los datos relativos al peso de los animales en experiencia. (Fig. 10.)

Vitamina B.—Para efectuarlo seguimos la técnica clásica un tanto reducida por no tener el número suficiente de animales para hacerla en toda su amplitud.

Usamos jaulas de alambre, con falso fondo, del tipo descrito por Pittenger, provistas de comederos especiales y de tomas de agua. Los animales escogidos fueron ratas de peso comprendido entre 60 y 70 gramos.

La dieta basal está compuesta como sigue:

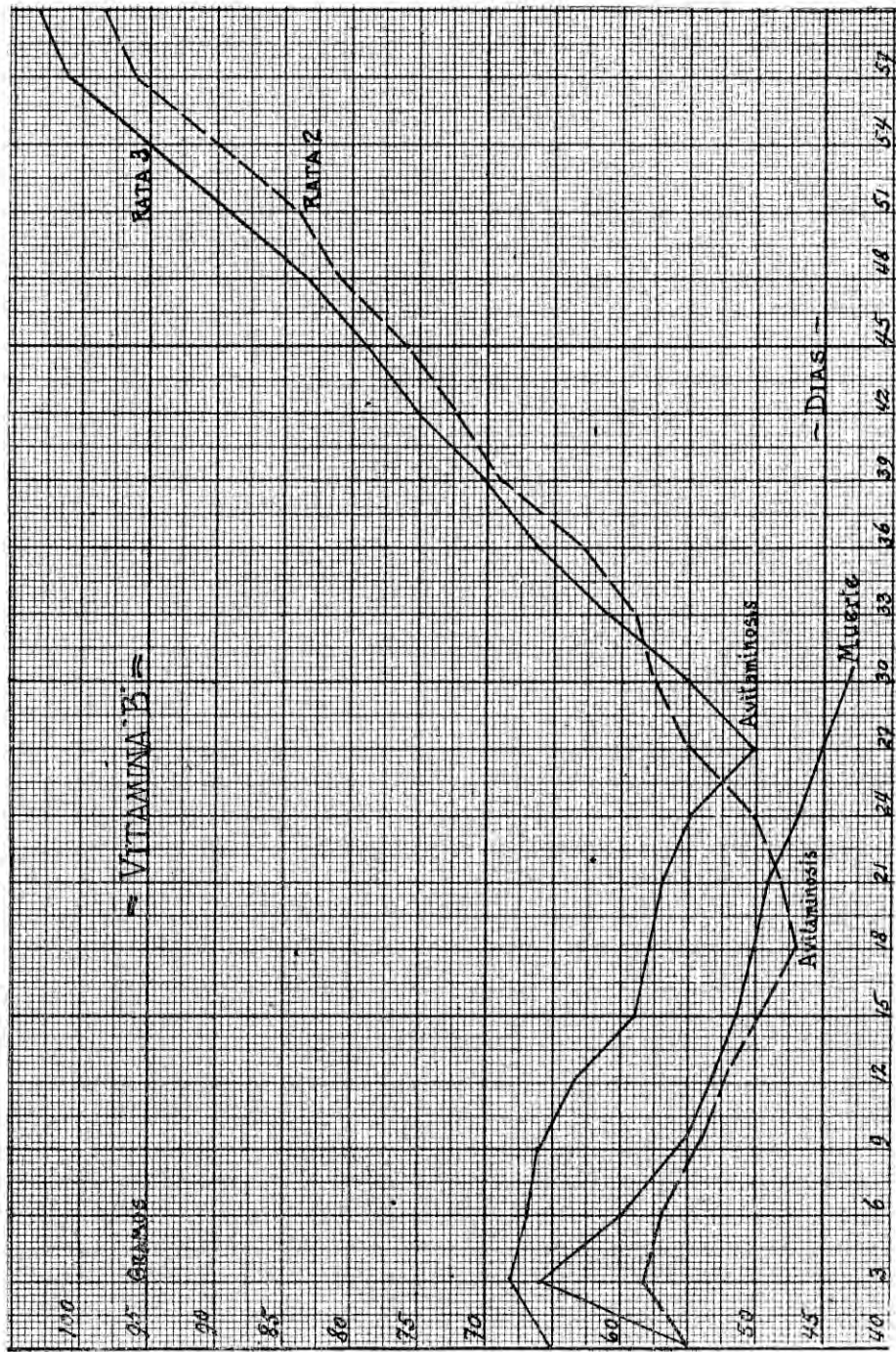


Fig. 11.—Gráfica del peso de 3 ratas, de las que sirvieron para el estudio experimental del contenido de vitamina B en el hígado.

Caseína pura	20%
Mantequilla	15%
Almidón	61%
Mezcla salina	4%

La mezcla salina (fórmula 2 de Mac. Callum) es la siguiente:

Cloruro de sodio	0.146 gramos
Sulfato de magnesias	0.225 "
Fosfato de sodio	0.293 "
Fosfato de potasio	0.805 "
Fosfato de calcio	0.456 "
Lactato férrico	0.100 "

El agua que se les suministró fué destilada y añadida de una gota de Lugol por cada medio litro de agua para evitar el desarrollo de levaduras o gérmenes que pudieran suministrar cierta cantidad de vitaminas, lo cual haría fracasar la experiencia.

En todos los animales se presentó en los primeros días ligero aumento de peso que no llegó en ningún caso a 10 gramos. Pero pronto se notó la disminución rápida acompañada de los otros signos de la avitaminosis: pelo erizado, cola nudosa, dorso giboso, enflaquecimiento de los miembros, etc.

Aproximadamente en tres semanas ya el cuadro era completo en todos los animales que sin embargo presentaron algunas variantes que se hallan especificadas en los protocolos respectivos.

Se dividió entonces a los animales en 4 lotes que se alimentaron de la siguiente manera:

Lote 1, testigo, se le continuó el régimen de carencia.

Lote 2, se le añadió al régimen un 6% de levadura de cerveza.

Lote 3, se le añadió al régimen 5 gramos diarios de chile serrano, usando un polvo que resultó de haber molido el chile y haberlo tratado con éter.

Se notó desde luego que los animales tomaban espontáneamente el limento al que se había mezclado el chile.

Los resultados hay que examinarlos para cada uno de los animales considerado como un caso especial.

Lote 1.—La disminución de peso y los signos de avitaminosis se acentúan hasta que sobreviene la muerte.

Lote 2.—A partir del día en que se les da a los animales la levadura, se inicia un rápido aumento de peso. Diez días después han desaparecido por completo los signos de avitaminosis y las ratas presentan un aspecto normal.

Lote 3.—Por lo que se refiere a las ratas a las que se suministró el chile serrano, el aumento de peso es como en el caso anterior, rapidísimo, y el beri-beri experimental desaparece sin excepción al cabo de diez días, (Fig. 11.)

Vitamina C.—Para su estudio seguimos el método siguiente:

Se seleccionó un lote de cuyes de peso comprendido entre 275 a 325 gramos, se colocaron los animales en jaulas metálicas y se les sometió a un régimen consistente en zacate calentado a 115° por tres o cuatro horas, avena y leche pasteurizada (20 c. c. al día.)

En una semana comenzaron a perder peso, como se indica en los protocolos respectivos, y a las tres semanas se presentó el cuadro del escorbuto experimental traducido por dolores articulares que se manifestaban por gritos del animal cuando se le tocaba; los animales afectan una posición particular llamada "posición de escorbuto." (Fig. 12.) Se presentó diarrea.

Una vez aparecidos los síntomas se dividieron los animales en 3 lotes: al primero se le continuó el régimen de carencia; al segundo, el mismo régimen

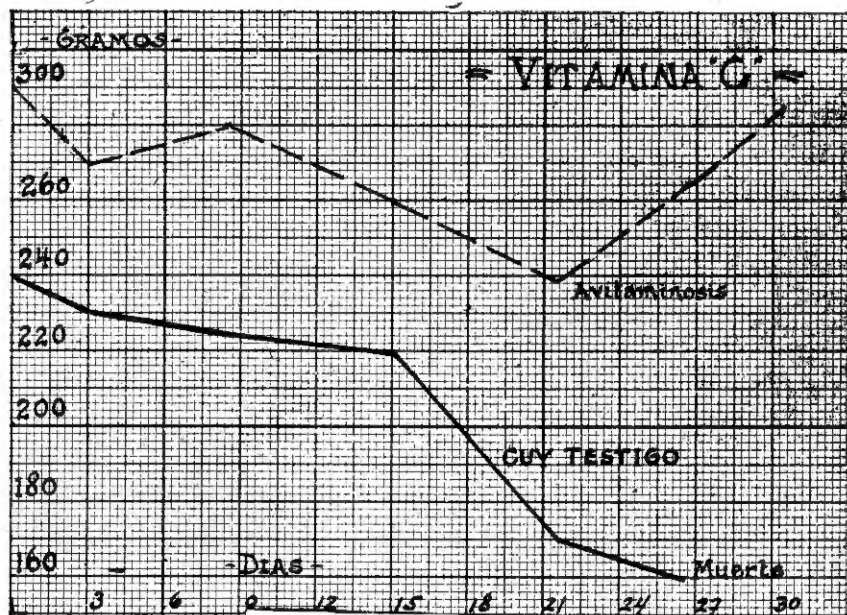


Fig. 12.—Gráfica de peso de dos cuyes, de los que sirvieron para el estudio del contenido de vitamina C en el chile.

añadiendo 5 c. c. de jugo de naranja; al tercer lote se le dió chile serrano, y al cuarto chile poblano, cortado en pequeños fragmentos, en cantidad aproximada de 4 a 5 gramos al día.

En los días siguientes los animales del lote 1 continúan perdiendo peso y mueren.

Del lote 2, los animales experimentan una mejoría, logrando el restablecimiento casi total de ellos.

De los lotes 3 y 4, se obtienen resultados variables, pero en general concordantes, en el sentido de obtener mejorías de la avitaminosis, aunque no logramos hacer sobrevivir a los animales por mucho tiempo, quizá por lo avanzado del estado de carencia.

En vista de estos resultados que se presentaron cuantas veces repetimos la experiencia, decidimos usar el método recomendado por Ganassini, y que en esencia consiste en dar desde un principio las sustancias que tratan de estudiarse, sin tratar de curar la avitaminosis ya presentada; siempre en comparación con animales testigos.

Se colocaron 5 lotes de cuyes de peso comprendido entre 250 y 275 gramos, y se les sometió al régimen siguiente:

Lote 1: alimentación habitual.

Lote 2: régimen de Benzssonoff, compuesto de la manera siguiente: avena 86 p., trigo 10 p., levadura de cerveza 4 p., yema de huevo 7.5 grs., agua destilada 20 c. c.

La levadura de cerveza se administra en forma de bolitas para que el alimento no sea rechazado por los animales en vista del olor desagradable de la levadura.

La avitaminosis se presentó en 15 días en los animales testigos; los que estuvieron sometidos al régimen de carencia añadido de 5 c. c. de extracto acuoso de chile, no presentaron sino ligera disminución de peso. Estos hechos nos permiten asegurar la existencia de vitamina C particularmente en el chile verde.

SUMMARY

The pharmacodinamical study of capscin shows that this substance has little toxicity even in large doses: that it has marked irritating action on the skin and on the mucous membranes. It evokes the flow of saliva in dogs. It does not have a marked action on the gastric secretion; on the other hand it excites gastric and intestinal movement in man and in the animals of the laboratory.

It acts also as an exciting factor on the contraction of the isolated uterus of the guinea-pig. It brings about a negative inotropism in the heart of frogs, followed by a positive phase which is not very intense but persistent. It does not bring about a change in the cardiac rhythm. A large intervenal dose produces a fall in the arterial tension of dogs. It has a variable action on the respiration according to the doses used, but in general brings about tachypnea and increases in the size of the respiratory movements.

Prolonged ingestion of capscin causes in the laboratory animals kidney lesions that consist in the desquamation of the convoluted tubes and small intertubular hemorrhages.

The study of the Vitamine content showed the existence of the following, A B and C; the rest are yet to be investigated.

BIBLIOGRAFIA

- GATHERCOAL E. N. AND TERRY R. E.—The capsicum monograph in U. S. P. X. *J. A. Ph. A.* 1921.10:423.
- MEYER H. H. AND GOTTLIEB R.—Experimental Pharmacology.
- MUNCH J. C.—Bioassays of capsicums and chillies. *J. A. Ph. A.* 1929, 18:1.236.
- PITTENGER.—Biological Essays.
- SCOVILLE W. L.—Note on capsicums. *J. A. Ph. A.* 1912. 1:435.