

CONTRIBUCION AL CONOCIMIENTO DE LA FARMACOLOGIA DE LA CEREINA

Por JOSE DE LILLE, del Instituto de Biología.

EN una contribución anterior señalamos el resultado de los trabajos iniciados para dilucidar la acción farmacológica del *Pachycereus marginatus* u "órgano" común.

Como entonces no se habían aislado los principios activos al estado de pureza, hubimos de referirnos a los efectos del extracto total así como de extractos parciales clorofórmico y etéreo.

Una vez aislados los alcaloides hemos continuado nuestras investigaciones e iremos señalando en notas sucesivas los resultados que se obtengan.

En esta nota nos referiremos a determinados puntos de la farmacología de la cereína. Este estudio no puede considerarse ni con mucho concluido; nos concretamos a señalar el resultado de nuestras experiencias, absteniéndonos de interpretar en muchos casos, los datos obtenidos pues tal interpretación podría resultar por el momento un tanto aventurada; necesitamos una serie de experiencias de contraprueba que no hemos emprendido por ser muy corta la cantidad de alcaloides de que hemos dispuesto.

El producto con que hemos experimentado es el sulfato de cereína que se presenta bajo la forma de una sustancia amorfa, en pequeñas láminas, de color rojizo, solubles en el agua.

VIAS DE ABSORCION

La cereína se absorbe por el intestino, produciendo los síntomas habituales de intoxicación; en el perro produce además trastornos gastro intestinales de cierta intensidad, particularmente vómitos.

Vía subcutánea.

Por esta vía se introduce también el alcaloide; produce fenómenos dolorosos, pero no hemos observado fenómenos de intolerancia del tejido celular subcutáneo.

Por vía intravenosa los efectos del alcaloide comienzan a manifestarse algunos segundos después de la inyección.

DOSIS TOXICA

Hemos determinado esta dosis para diversos animales de laboratorio; los datos obtenidos son los siguientes:

Rana, 1 centigramo de sulfato de cereína por cada 50 grs. de peso; rata, 2 centigramos de sulfato de cereína por 100 gramos de peso; cuy, 5 miligramos por 100 gramos de peso; conejo, 2 centigramos por kilo de peso; gato, 10 centigramos por kilo de peso; perro, 10 centigramos por kilo de peso.

El cuadro producido por la intoxicación cereínica es variable según los diversos animales, así como también según la vía de introducción del alcaloide; pero hay fenómenos comunes que aparecen constantemente, como son: trastornos respiratorios y circulatorios; midriasis, convulsiones clónicas, muerte.

Damos enseguida los síntomas de la intoxicación según los diversos animales:

Rata.—La inyección subcutánea del alcaloide determina primero ligeros fenómenos de reacción al piquete, se observa después trastornos motores; dificultad para caminar, después aparecen convulsiones clónicas que se presentan bajo la forma de accesos que se suceden cada vez a intervalos más cortos, hay taquicardia taquipnea, arritmia respiratoria y debilidad de los latidos cardíacos, y muerte.

Cuy.—Dosis de 2 centigramos de sulfato de cereína por vía subcutánea producen el siguiente cuadro: primero, signos de reacción dolorosa al piquete, después viene un período en que no se nota trastorno alguno; transcurridos 15 minutos poco más o menos, hay agitación, taquicardia, taquipnea; después apa-

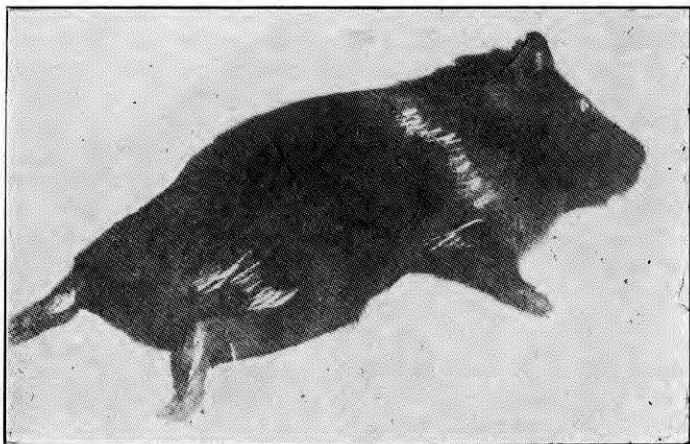


FIG. 1.—Cuy intoxicado con sulfato de cereína.

recen convulsiones clónicas generalizadas que sobrevienen por accesos; la marcha es imposible, el animal efectúa algunos movimientos incoordinados y cae sobre un flanco con los miembros en abducción, continuando los accesos convulsivos que pueden desencadenarse por excitaciones mecánicas o por ruidos de cierta intensidad; se acentúan la taquipnea y la taquicardia hasta el punto que los latidos cardíacos se hacen incontables; hay midriasis. (Fig. 1).

Para mayores dosis, los fenómenos son más violentos y de aparición más rápida.

Conejo.—La dosis de 5 centigramos por vía endovenosa, produce la muerte rápida del animal. Los fenómenos que se observan son semejantes a los que hemos referido para los otros animales.

Convulsiones, midriasis, taquicardia, taquipnea que rápidamente deja lu-

gar a una respiración irregular con períodos de apnea muy prolongados, cuadro que termina con la muerte.

Por vía subcutánea el animal resiste dosis relativamente altas con trastornos insignificantes.

Gato.—En este animal dosis de cereína de 20 centigramos disueltos en 1 c. c. de solución salina fisiológica por vía subcutánea provocan reacción dolorosa pasajera seguida de una fase de agitación arriba mencionada. A los 20 minutos aparece sudación intensa, midriasis, convulsiones clónicas y el animal muere 45 minutos después.

Hemos practicado sistemáticamente la autopsia de los animales intoxicados sin hallar alteraciones que suministren datos acerca de la causa de la muerte.

El estudio histo-patológico de los diversos órganos de animales intoxicados

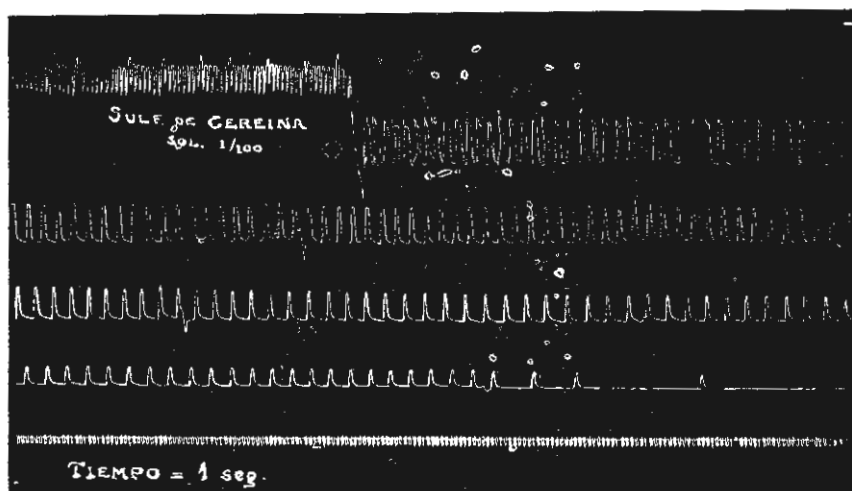


Fig. 2.—Corazón de rana. Irrigación con sol. de sulfato de cereína al 1%. Trazos tomados con cinco minutos de intervalo.

(hígado, riñón, etc.) no demuestra alteración alguna a la que pueda atribuirse la muerte. Per esto así como por la rapidez con que se desarrolla el cuadro de intoxicación pensamos que se trata de una inhibición de los centros bulbares.

ACCION SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

El alcaloide modifica la motilidad voluntaria, hace los movimientos lentos y difíciles.

La reflectividad no se altera. Durante la intoxicación hay trastornos de la motilidad involuntaria: ya hemos señalados las convulsiones clónicas.

La marcha se altera de manera notable pues los animales intoxicados no pueden caminar en línea recta y en algunos como el cuy la marcha es totalmente imposible, pues el animal cae sobre uno de los flancos, con los miembros en abducción.

Los fenómenos de sensibilidad son difícilmente analizables sin embargo nos parece que la sensibilidad táctil está disminuida.

ACCION SOBRE EL CORAZON

Es este un interesante punto que reclama un estudio cuidadoso; por lo tanto no lo consideramos resuelto del todo y nos contentamos con anotar los datos obtenidos en diversos animales. La rana es la que nos ha servido particular-

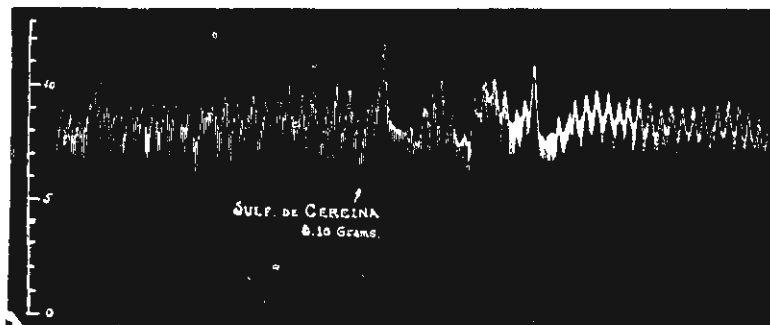


Fig. 3.—Acción del sulfato de cereína sobre la tensión carotídea de un perro. Inyección subcutánea de 10 centigramos.

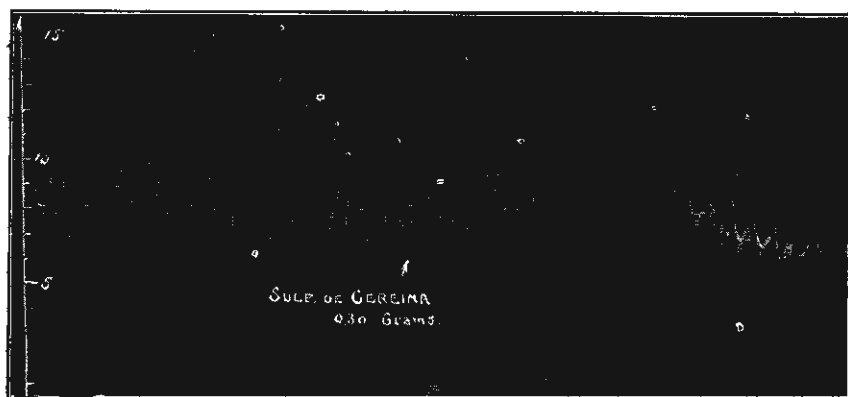


Fig. 4.—Acción del sulfato de cereína sobre la tensión carotídea de un perro. Inyección subcutánea de 30 centigramos.

mente porque no poseemos dispositivos adecuados para el estudio del corazón de mamíferos.

En una nota anterior nos referimos ya a la acción de la cereína que estudiamos entonces con el nombre de Extracto número 1. Vamos ahora a exponer los resultados obtenidos con el sulfato de cereína al estado de pureza.

Acción cronótopa.

En la rana tanto la inyección como la irrigación del corazón con solución de sulfato de cereína producen un retardo más o menos considerable del cora-

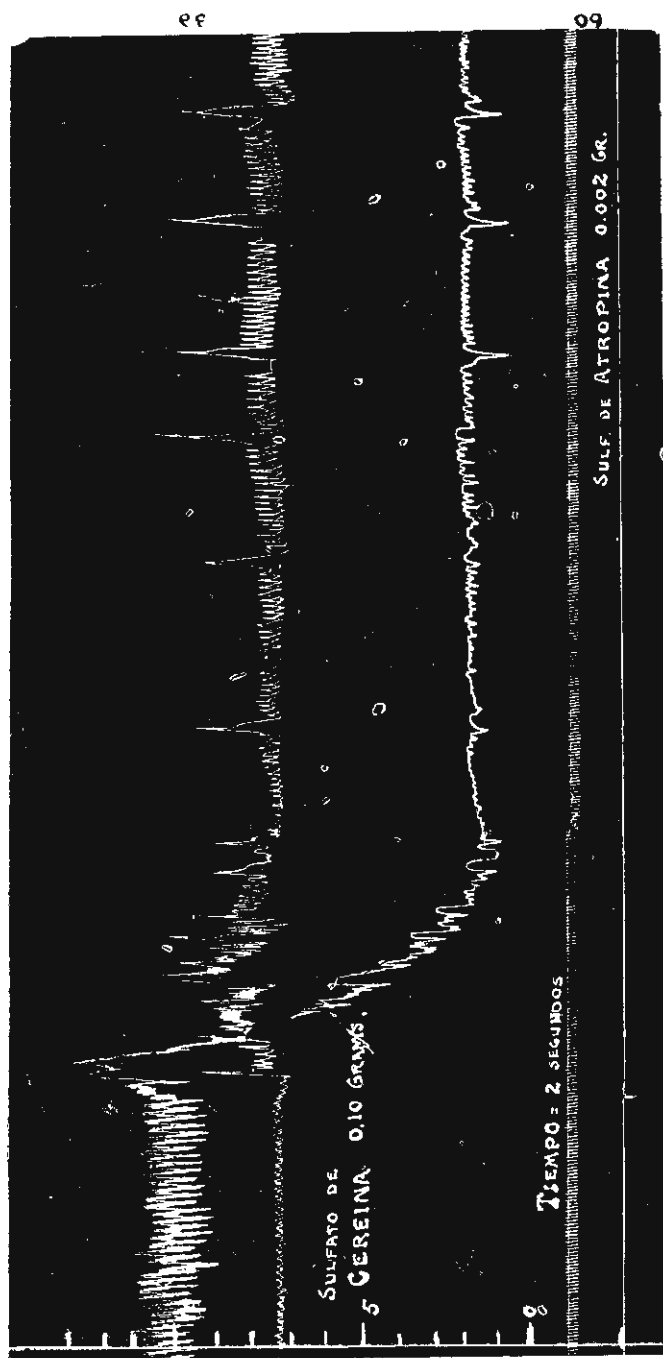


Fig. 5.—Acción del sulfato de cereína por vía endovenosa en el perro. En el renglón de arriba, presión carotídea; en el inferior, neumograma.

zón (fig. 2). Este retardo del ritmo se instala rápidamente y persiste largo tiempo. Se debe a un marcado alargamiento de la diástole al que se añade un débil crecimiento de la duración sistólica. Con dosis pequeñas se observa igualmente la bradicardia en el perro.

Grandes dosis provocan taquicardia más o menos intensa.

Acción inótropa.

En la rana el sulfato de cereína aumenta la amplitud de la sístole cardíaca; sobre los trazos se observa la aparición de un esbozo de meseta sistólica indicio de la energía de la contracción; la línea de ascenso del trazo del ventrículo es más brusca que normalmente.

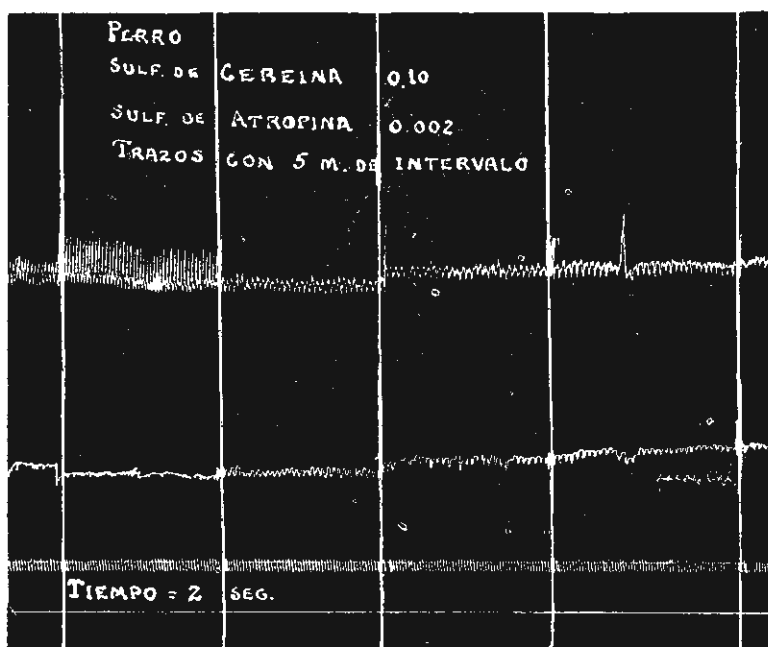


Fig. 6.—Acción del sulfato de atropina sobre la respiración y la presión carotídea de un perro intoxicado con cereína.

En el perro dosis pequeñas producen inotropismo positivo ligero; dosis elevadas producen al contrario disminución de la contracción.

Acción tonótropa.

A medida que se desarrolla la intoxicación el relajamiento diastólico de la fibra muscular cardíaca se reduce más y más y llega un momento en que el ventrículo no se contrae. La cereína pues, como las sustancias del grupo digítálico está dotado de poder tonótropo (modificaciones del tono de la musculatura ventricular).

Acción dromótropa.

Se requieren nuevos estudios, particularmente electrocardiográficos para dilucidar este punto; sin embargo podemos indicar con visos de verosimilitud que el sulfato de cereína tiene dromotropismo negativo: en la rana prede observarse, con dosis tóxicas trastorno de conducción.

Acción batmótropa.

Nos faltan aún datos para indicar de manera firme la acción batmótropa del sulfato de cereína.

ACCION VASCULAR.

De manera general el sulfato de cereína abate la tensión arterial. Este abatimiento varía según la vía de introducción y las dosis: por vía subcutánea do-

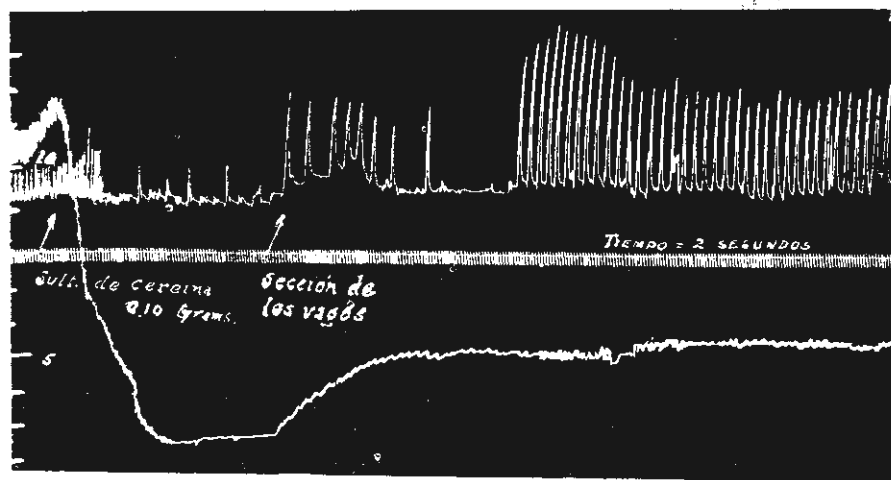


Fig. 7.—Gráfica que muestra el resultado de la doble vagotomía en un perro al que se ha inyectado 0.10 gramos de cereína.

sis débiles (dos centigramos por kilo de peso en el perro) producen un aumento transitorio que varía entre dos y tres centímetros de mercurio, seguido de una fase más o menos variable y conservando después un valor semejante al que tenía antes de la inyección (Fig. 3).

Mayores dosis (seis centigramos por kilo de peso) traen una elevación considerable seguida de un descenso que se conserva durante todo el tiempo que dura la experiencia. (Fig. 4).

Por vía endovenosa se observa un enorme descenso de la tensión brusco y persistente que varía entre 8 y 9 centímetros de mercurio. (Fig. 5).

Este descenso no es modificado por la atropinización del animal en experiencia como lo demuestran la última parte de la gráfica número 5 y la número 6, continuación de la anterior.

La sección de los 2 vagos en el cuello, provoca ligero ascenso de la tensión. (Fig. 7).

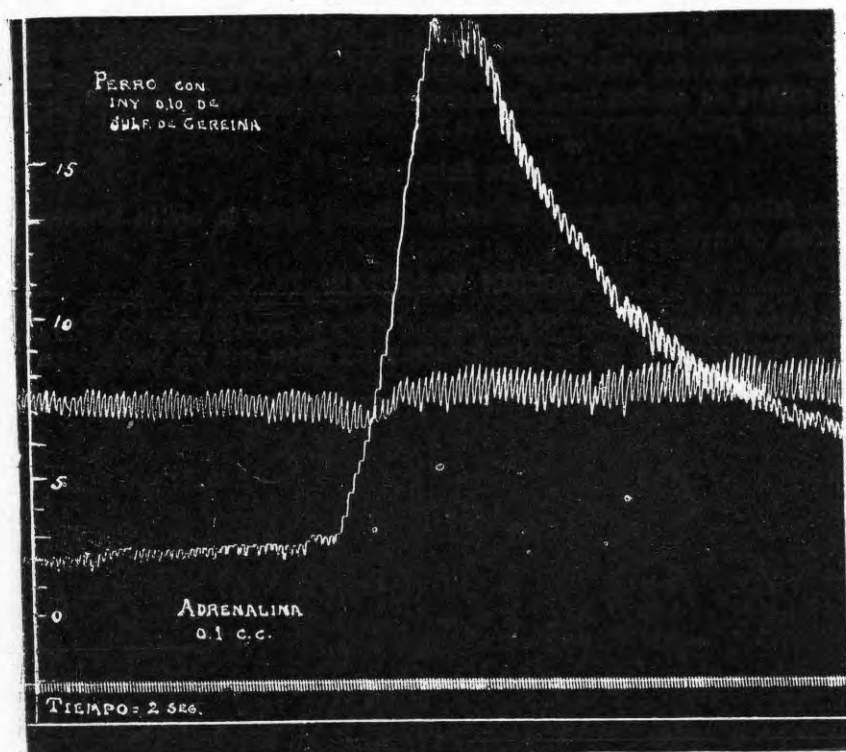


Fig. 8.—Acción de la adrenalina sobre la respiración y presión arterial de un perro intoxicado con cereína.

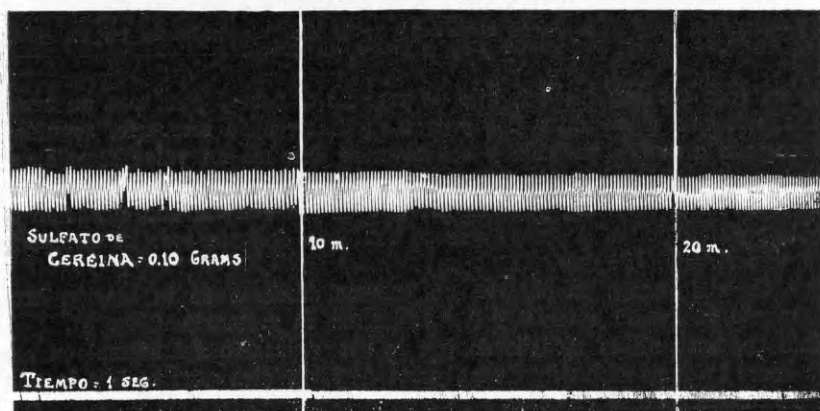


Fig. 9.—Gráfica que muestra la acción del sulfato de cereína a pequeñas dosis sobre la respiración en el perro.

En cambio la adrenalina aun a pequeñas dosis produce un ascenso considerable de la tensión que después de cierto tiempo descende hasta alcanzar un valor cercano al que tenía en el animal normal. (Fig. 8).

ACCION SOBRE LA RESPIRACION

Pequeñas dosis producen taquipnea así como una mayor amplitud de los movimientos respiratorios, (Fig. 9), fenómenos que desaparecen a medida que transcurre más tiempo desde la aplicación del alcaloide; dosis mayores produ-



Fig. 10.—Gráfico que muestra la acción del sulfato de cereína a dosis elevadas sobre la respiración del perro.

cen taquipnea muy considerable (Fig. 10); por vía endovenosa y a dosis tóxicas hay arritmia respiratoria, taquipnea con fases de apnea prolongadas; estos fenómenos culminan con la inhibición completa del centro respiratorio. (Fig. 11).

ACCION SOBRE LA FIBRA MUSCULAR

Ya nos referimos a la acción del sulfato de cereína sobre la fibra muscular cardíaca; vamos a indicar su acción sobre los músculos de la vida de re-

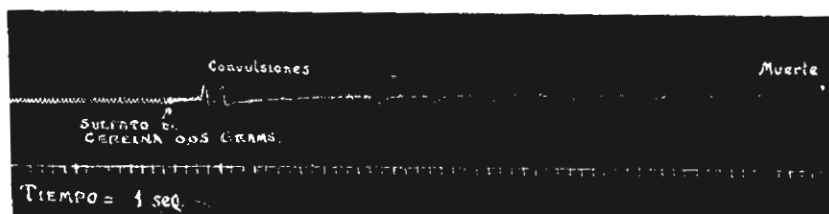


Fig. 11.—Acción del sulfato de cereína a dosis tóxicas y por vía endovenosa sobre la respiración del conejo.

lación: a pequeñas dosis el sulfato de cereína no parece tener influencia sobre la fibra muscular estriada; a dosis tóxicas produce aumento del tono muscular por otra parte poco marcado. Estudiando la contracción del gastrocnemiano de rana puede advertirse que no hay diferencia en las contracciones producidas con excitantes de igual magnitud antes y después de la acción del alcaloide. (Fig. 12). En cambio si por choques de inducción de escasa intensidad se excita el músculo hasta producir la fatiga y se toman los trazos respectivos antes

y después de la acción de la cereína puede advertirse en el segundo algunos detalles de interés como son la disminución de amplitud de la contracción y aún la falta de varias sacudidas musculares lo que pudiera indicar cierta perturbación en la conducción nerviosa pues excitando directamente el músculo se obtiene una sacudida a cada excitación que se practica. (Fig. 13).

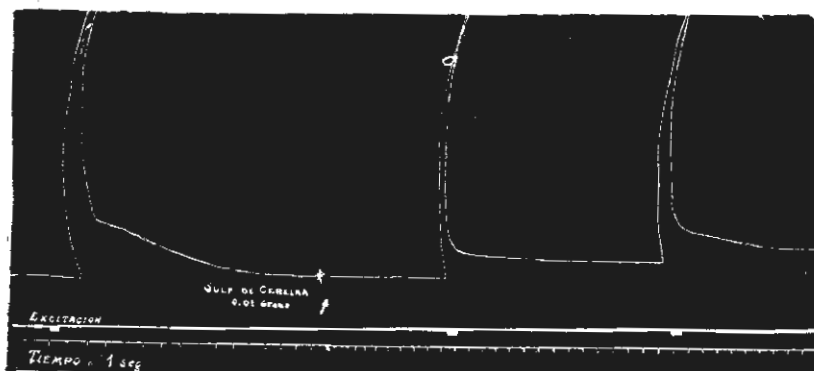


Fig. 12.—Acción de la cereína sobre músculo estriado (gastrocnemio de rana).

ACCION SOBRE LA FIBRA MUSCULAR LISA

Empleando útero de cuy que se contrae en un medio isotónico (líquido de Ringer Locke a una temperatura de 38° centígrado) comenzamos por estudiar la acción de dosis débiles de la substancia: añadiendo un décimo de miligramo

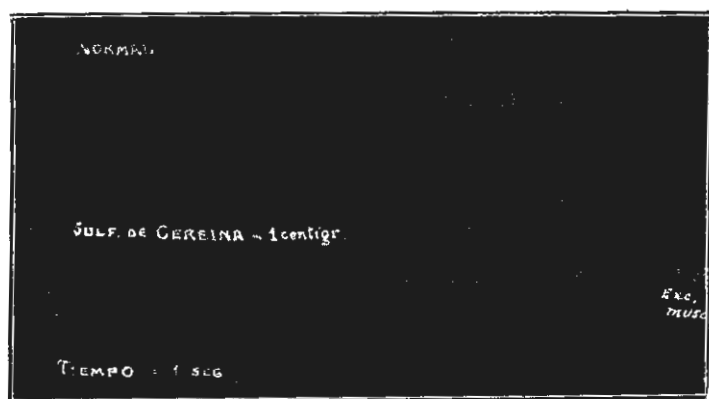


Fig. 13.—Acción del sulfato de cereína sobre la gráfica de contracción del músculo estriado.

de alcaloide en cada una de las tres primeras señales (Fig 14) no se advierte ninguna acción sobre la contractilidad a no ser una mayor regularidad; en las siguientes seis señales se añadió un miligramo del alcaloide sin advertirse modificación; en la última señal añadimos un centímetro cúbico de la solución

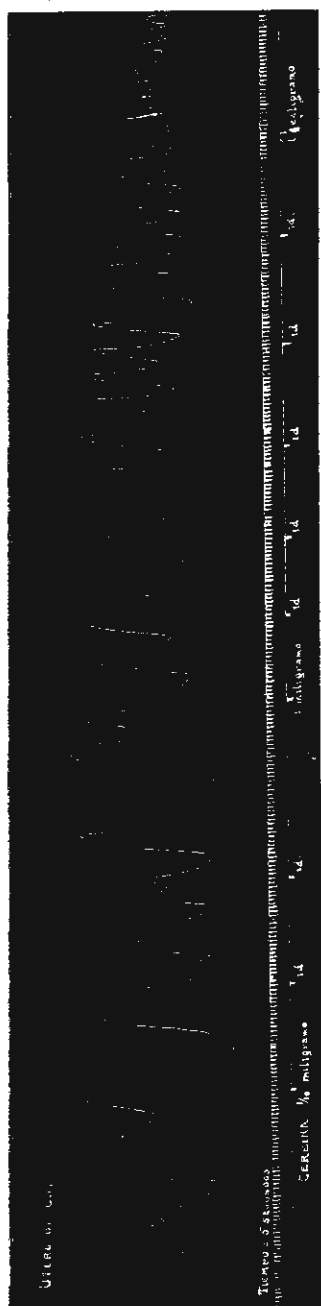


Fig. 14.—Acción de la cereína sobre la contracción del músculo liso. Ltero de cuy.

de sulfato de cereína al 1 por ciento, equivalente a un centigramo de alcaloide.

Al llegar a esta proporción comienza a disminuir la amplitud de la contracción hasta terminar por una inhibición completa.

Con altas dosis (3 centigramos en solución al centésimo) la inhibición se produce inmediatamente con disminución del tono muscular.

VIAS DE ELIMINACION

Investigando la presencia del alcaloide en la orina y en la saliva de diversos animales a los que se les ha suministrado, en la mayoría de las veces hemos obtenido resultados negativos. La orina de un perro al que se suministraron 10 centigramos de sulfato de cereína por vía endovenosa dió un precipitado blanco análogo al que se obtiene con la cereína por el reactivo de Mayer. Como es la única observación positiva que tenemos no puede afirmarse de manera categórica que la eliminación se haga "in natura" y por esta vía, hasta no haber eliminado todas las circunstancias que pudieran restar valor a la experiencia. En notas próximas indicaremos el resultado de los estudios encaminados a resolver este punto.