

FARMACOLOGIA DE LA ISOTOMA LONGIFLORUM

GUILLERMO CRUZ SÁNCHEZ

*Departamentos de Farmacología de la Facultad de Medicina y del
Instituto Nacional de Higiene.*

INTRODUCCIÓN

Durante muchos años me he sentido atraído por el estudio de plantas a las que el folk-lore atribuye propiedades medicamentosas o tóxicas. Algunas como la *Isotoma longiflorum*, planta que se estudia en el presente trabajo, se relacionan con muchas supersticiones populares por su propiedad de estimular el sistema nervioso, originando alucinaciones y otras alteraciones psicopatológicas. Tales alteraciones han dado lugar, probablemente, al empleo de esta planta en prácticas de magia y de terapéutica en muchas provincias del Norte y del Oriente peruanos.

La *Isotoma longiflorum*, conocida con el nombre vulgar de cimora toro, cimora veneno o cimora maléfica, cuyo estudio botánico, farmacognóstico y farmacodinámico realizamos en este trabajo, es una planta de la familia de las campanuláceas, subfamilia de las lobeloideas, género *Isotoma*, especie *longiflorum*. Es de observar que el nombre de *cimora* corresponde en realidad a un brevaje constituido por un conglomerado de plantas, tales como : la *Datura arborea* (floripondio), *Datura stramonium* (chamico), *Pedilanthus titimaloides* (cimora misha o planta mágica), *Opuntia Cylindrica* (San Pedro, en el que hemos constatado la existencia de un alcaloide sumamente interesante motivo de un próximo trabajo de investigación científica), *Cactus cereus* (el cardo), *Ipomea cárnea* (borrachera), *Isotoma longiflorum* y *Nicotiana tabacum*.

La *Isotoma longiflorum* se encuentra en forma silvestre en la América tropical norte del Perú departamento de Piura hacia la frontera del Ecuador, Colombia, Ecuador, Antillas, Mar Caribe. En las zonas citadas anteriormente se le considera como una planta venenosa, paralizante de las cuerdas vocales. Según he deducido de la bibliografía con-

sultada no se ha realizado en el extranjero ni en nuestro país, estudios farmacológicos y químicos sobre esta planta.

En el presente trabajo demostramos que contiene por lo menos un alcaloide, con interesantes propiedades farmacológicas y químicas.

ESTUDIO BOTÁNICO DE LA ISOTOMA LONGIFLORUM

En esta sección nos ocupamos del estudio botánico de la planta aunque sin exceso de detalles, pues el propósito de este trabajo es principalmente de investigación farmacológica de sus principios activos. A



Fig. 1. Cultivo de *Isotoma longiflorum* en el Jardín Botánico de Lima.

fin de llevar adelante nuestro estudio, y disponer de la planta en cantidad suficiente para la extracción de los principios activos, practicamos su cultivo en el Jardín Botánico de Lima, en el que se destinó una sección vecina al Laboratorio de Farmacología para tal fin. (Fig. 1).

La *Isotoma longiflorum* es una planta herbácea, que mide de 40 a 50 cm. de altura, de duración anual. Dos fotografías de esta planta, mostrando sus flores y frutos pueden verse en nuestras figuras 2 y 3.



Fig. 2. Flores de Isotoma longiflorum.



Fig. 3. Frutos de Isotoma longiflorum.

Descripción de la morfología e histología de la hoja. La *Isotoma longiflorum* tiene hojas alternas y sentadas, de forma lanceolada; pero que se estrecha más hacia la base. Sus dimensiones oscilan entre 9 y 20 cm. de largo, por 2.5 a 6 cm. de mayor ancho. El contorno de la hoja tiene una dentadura de primer orden muy grosera y otra de segundo orden, fina. La superficie de ambas caras presenta pelos unicelulares, bastante delicados que se distribuyen de preferencia en las nervaduras. La superficie inferior de esta hoja es lustrosa. (Fig. 4).



Fig. 4. Anverso y reverso de hojas de *Isotoma longiflorum*.

El estudio histológico de esta planta nos aporta los siguientes datos: La estructura de la hoja es bifacial, el parénquima en empalizada está formado por una sola capa de células, que ocupa casi la mitad del mesófilo; la otra mitad está ocupada por el tejido lagunar constituido por tres a cuatro capas de células; el empalizada en la mayoría de las plantas puede ocupar la mitad del mesófilo, en varias capas o filas (fig. 5). En el mesófilo se ven abundantes gotitas de resina. La epidermis superior presenta células más voluminosas, que las de la epidermis inferior. En los esquemas se pueden apreciar otros caracteres de dichas epidermis (fig.

6 y 7). En el corte superficial de la cara inferior, la epidermis de la hoja está formada por células de contornos sinuosos y existen numerosos estomas (fig. 6).

En el corte superficial de la cara superior, la epidermis está formada por células de contorno más o menos poligonal (fig. 7). También presenta estomas aunque en menor número que en la cara inferior.



Fig. 5. Estructura histológica de una hoja de *Isotoma longiflorum*.

Las hojas son inodoras lo mismo que el resto de la planta: masticándolas producen en la lengua y en la laringe una prolongada sensación de hormigueo, acompañado de escozor. Produce escozor a nivel de la laringe, sobre todo de las cuerdas vocales.

Descripción de la morfología de la flor. Las flores son blancas, solitarias y axilares naciendo desde muy abajo del tallo (fig. 2). Las más jóvenes son las que están situadas en la parte superior. La flor pre-

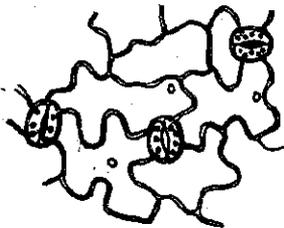


Fig. 6. Corte superficial de la cara inferior de una hoja de *Isotoma longiflorum*.

senta un pequeño pedúnculo (de 0.5 a 1 cm. de largo). El cáliz consta de cinco pétalos lineales y dentados, libres, de prefloración valvar (se tocan sólo por sus bordes). La corola es asalbillada; quiere decir que consta de un largo tubo que mide de 7 a 8 cm., que termina en su parte superior en una superficie perpendicular a él, formada por cinco lóbulos elípticos y más o menos iguales. Los estambres que sobresalen del tubo de la corola, son cinco presentando sus filamentos libres y sus anteras soldadas formando un corto tubo alrededor del estigma.

El ovario ínfero, presenta una simetría bilateral, bilocular y con numerosos óvulos en cada celda.

El fruto es una cápsula de dehiscencia poricida (fig. 3). De olor ligeramente aromático y de sabor picante como el tabaco. Las semillas son muy numerosas, de color pardo oscuro. Inflorescencias, formando racimo. Polinización, por insectos noctámbulos, que mediante ciertos pe-litos provocan en el estigma la frutescencia. La floración se realiza con mayor frecuencia durante los meses comprendidos entre octubre y mayo, conteniendo mayor cantidad de principios activos que en los restantes del año. Las hojas, frutos y raíz contienen mayor cantidad de principios activos, en menor cantidad el tallo por ser órgano de circulación.

Descripción del tallo. El tallo es cilíndrico. En la estructura no tiene particularidades dignas de mención, aparte de la presencia de los

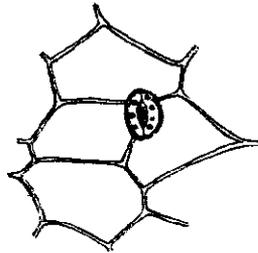


Fig. 7. Corte superficial de la cara superior de una hoja de *Isotoma longiflorum*.

conductos laticíferos y de los gránulos de almidón que contiene. Ambos se encuentran en el parénquima cortical.

Raíz. Las raíces (fig. 8) son fasciculadas y fusiformes y nacen del tallo. En el corte transversal no hay caracteres especiales más que la presencia de conductos laticíferos.

En el latex visto al microscopio, constamos abundantes gránulos de almidón.

ESTUDIO FARMACOGNÓSCICO

Después de haber demostrado, en algunas observaciones y experimentos preliminares, que los extractos acuosos de la *Isotoma longiflorum* poseían muy enérgicas acciones farmacodinámicas, procedimos al estudio

químico-farmacognóstico de esta planta, con el fin de aislar sus principios activos, habiendo demostrado en los primeros ensayos que contenía apreciables cantidades de alcaloides.

Luego procedimos al aislamiento del alcaloide o alcaloides contenidos en esta planta, siguiendo los métodos especiales para la extracción de estas sustancias. En especial utilizamos los procedimientos que se detallan a continuación.

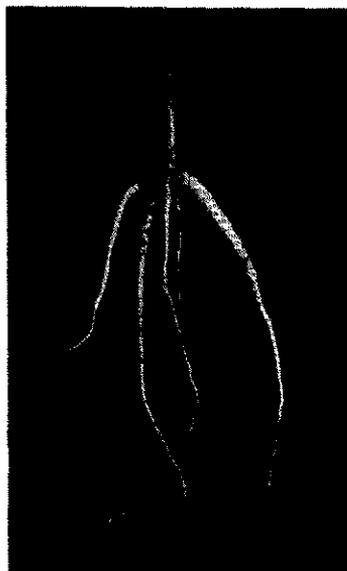


Fig. 8. Raíz de *Isotoma longiflorum*.

Primer método de extracción : ¹ ²

1º Tratar la planta reducida a polvo con solución de ácido tartárico al 5%.

2º Filtrar al vacío.

3º Hervir al vacío hasta consistencia siruposo (concentrar).

4º Precipitar con carbonato de sodio químicamente puro.

5º Extracción con éter.

6º Extracción con solución de ácido tartárico al 5%.

¹ Allen's Commercial Organic Analysis, v. 7, Philadelphia, 1929.

² Heber W. Youngken : "Text-Book Pharmacognosy", Philadelphia, 1945.

- 7º Precipitar con amoniaco.
- 8º Redissolver en éter.
- 9º Evaporar.

Modificación personal del método anterior. Para los efectos de la extracción hemos desechado los elementos arrugados, secos o pútridos.

1º La planta (raíz, hojas, flores y frutos), se corta en trozos pequeños los que colocamos en estufa a 37º C. para evaporar el agua y de esta manera evitar la descomposición o desdoblamiento que puedan sufrir los posibles alcaloides. No los sometimos a la acción directa del sol, teniendo en cuenta que los rayos actínicos transforman los alcaloides, sometiéndolos inmediatamente a la desecación en la estufa a 37º C. para evitar que actúen los fermentos, co-fermentos y pigmentos sobre los alcaloides.

2º Reducimos la planta a polvo.

3º Tratamos el polvo con una solución de ácido clorhídrico al 1%.

4º Filtrar al vacío.

5º Concentrar hasta consistencia siruposa en estufa a 40º C. durante 48 horas. No lo hicimos hervir al vacío como aconseja la técnica primitiva porque se realiza una temperatura de 80-90º C. (en ningún momento pudimos producir vacío a menor temperatura), que como es lógico suponer puede producirse una transformación de los alcaloides.

6º Tratar la solución ácida con una mezcla etéreo-cloroformo-alcohólica en partes iguales para separar las resinas. Para lo cual filtramos por papel de filtro fino pasando la solución ácida conjuntamente con la mezcla etéreo-cloroformo-alcohólica la que podemos separar fácilmente colocándola en un tubo de bromo. De esta manera recuperamos los disolventes orgánicos. En el papel de filtro quedan las resinas las que se desechan por ser inútiles y entorpecer las fases posteriores de la extracción.

7º Precipitar con bicarbonato de sodio químicamente puro; mejor dicho, neutralizar la solución ácida anterior, más aún alcalinizar ligeramente.

8º Extraer con una mezcla etéreo-cloroformo-acetónica en partes iguales, aplicando un principio muy conocido en química: "Todo alcaloide en solución alcalina pasa a los disolventes orgánicos".

9º A esta mezcla-alcaloides más disolventes orgánicos, la privamos de sus pigmentos tratándolo con una pequeña cantidad de carbón activado. De la que a su vez extraemos los alcaloides tratándola con una

solución de ácido clorhídrico al 1%, aplicando otro principio de química general: "Los alcaloides contenidos en disolventes orgánicos pasan a los ácidos cuando son tratados por soluciones débiles de éstos". Las soluciones fuertes destruyen a los alcaloides o cuando menos los transforman.

Cristalizar en la nevera o en la estufa a 40° C.

*Segundo método de extracción: Agotamiento por el Soxhlet.*³

1° Reducir la planta a polvo y colocarla en el Soxhlet. Agregar una mezcla etéreo-clorofórmica, en la proporción de 2 a 1, respectivamente. Agotar, agregar 15 cm. cúbicos de amoníaco. Seguir agotando.

2° Evaporar. Agregar 30 cc. de agua destilada con 20 cc. de HCl N/10. Seguir agotando.

3° Filtrar. Al producto filtrado agregar 50 cc. de agua destilada hervida.

4° Colocar el producto en vaso separador. Alcalinizar con NaOH N/10.

5° Extraer con una mezcla etéreo-clorofórmica.

6° Evaporar.

Gracias a los métodos de extracción que hemos indicado se obtuvo en forma básica una sustancia amorfa, que no se cristaliza ni a la estufa de 40° C. ni en ninguna otra temperatura incluso a 0° C., menos 5° C.; tampoco cristaliza a la desecación.

Puesto que con los métodos de extracción ya descritos sólo se obtuvo el alcaloide en estado amorfo y pulverulento, mezclado con algunas impurezas, fué necesario emplear otros procedimientos para purificarlo.

Métodos de purificación del alcaloide de la Isotoma longiflorum.

Partiendo de la forma básica se realizaron las operaciones siguientes:

1° Acidificar y luego extraer con éter. Separar el éter hasta que éste salga limpio, incoloro.

2° La sustancia ácida tratarla por pequeña cantidad de carbón activado con el fin de absorber las impurezas.

3° Alcalinizar y extraer con éter.

4° Extraer con una solución de ácido clorhídrico al 1% o con solución de ácido tartárico al 5%.

5° Separar el éter del tubo de bromo.

³ Dennis E. Jackson: "Experimental Pharmacology and materia medica", St. Louis, 1939.

6° Evaporar en estufa a 37° C. o colocar en nevera con lo que conseguimos cristalizar el alcaloide.

A fin de separar posibles sales solubles, se utilizó el siguiente procedimiento :

- 1° Alcalinizar.
- 2° Extraer con éter.
- 3° Separar el éter.
- 4° Tratar el éter con solución ácida, agitando fuertemente durante quince minutos.
- 5° Separar la solución ácida.
- 6° Evaporar al calor lento en la estufa a 37° C. Obteniéndose la cristalización.

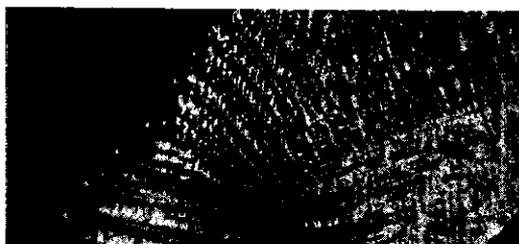


Fig. 9. Cristales del alcaloide encontrado en las hojas de *Isotoma longiflorum*.

Por ambos métodos obtuvimos el 5% de alcaloide en forma de clorhidrato y sulfato habiéndose obtenido cristales en forma de aguja dispuestos en forma de ramas, incoloras, de sabor amargo. Dando todas las reacciones de los alcaloides. Microfotografía de los cristales a pequeño aumento (fig. 9). Microfotografía de los cristales de gran aumento (fig. 10).

La lobelina sólo se puede obtener en forma de sulfato no conociéndose el clorhidrato. El alcaloide que hemos aislado se obtiene en forma de clorhidrato, sulfato y básica pura.

A fin de demostrar que el producto aislado es un alcaloide, ensayamos en dicho producto las reacciones para la identificación de alcaloides, las de precipitación y las cromáticas.

Ractivos generales de precipitación. Con el reactivo de *Boucharlat* en medio ácido dió precipitado bruno, soluble en exceso de reactivo. Con el reactivo de *Mayer* en medio ácido, precipitado blanco soluble en exceso

de reactivo. Con el Draggendorff en medio ácido, precipitado castaño soluble en alcohol caliente. Solución saturada de ácido tánico; precipitado blanco amarillento. Reacción del tanino al 5%, precipitado de color marrón claro, soluble en alcohol. Con el cloruro de plata, precipitado blanco soluble en alcohol. Con el dicloruro de oro, precipitado blanco soluble en alcohol. Con el reactivo de Sounercheun, precipitado blanco-cremoso soluble en exceso de reactivo. Con el reactivo de Scheibler, precipitado blanco soluble en alcohol. (La solubilidad en alcohol de estos precipitados indica que nos encontramos frente a un alcaloide, las proteínas dan estos precipitados pero aumentan en intensidad frente al alcohol).



Fig. 10. Cristales del alcaloide de *Isotoma longiflorum* vistos a gran aumento.

Reactivos de caracterización cromática. 1º Solución ácida del alcaloide más reactivo de *Fröhde*, resultado color violeta persistente sin cambio de coloración.

2º Solución ácida del alcaloide más reactivo de *Erdmann*, resultado negativo.

3º Clorhidrato del alcaloide disuelto en ácido sulfúrico más formaldehído sulfúrico (reactivo), resultado negativo.

4º Solución ácida del alcaloide más solución de dicromato de potasio, resultado negativo.

Hemos verificado las mismas reacciones con la forma básica y neutra con resultados idénticos que los anteriores.

Constante físico-química del alcaloide de la Isotoma longiflorum. Poder rotatorio sobre la luz polarizada. Solución clorhidrato al 1/100 del alcaloide de la Isotoma longiflorum, levógiro — 3°.

Solución alcohólica del alcaloide de la Isotoma longiflorum — 3°.

Punto de fusión del alcaloide de la Isotoma longiflorum 125°.

Punto de fusión del sulfato del alcaloide de la Isotoma longiflorum, 190°.

Punto de fusión del hidroclorehidrato del alcaloide de la Isotoma longiflorum, 160°.

*Comparación con la lobelina y sus alcaloides derivados*⁴ Lobelina levógiro — 42° 85.

Punto de fusión 130 — 131°.

Solución alcohólica de la lobelina, 42°.

Hidroclorehidrato de la lobelina. Punto de fusión 182°.

Alcaloides derivados de la lobelina. D — 1 lobelina o lobelidina (racémica). Punto de fusión 110°. Inactiva sobre la luz polarizada.

Lobelanina.— Punto de fusión 99°. Inactiva sobre la luz polarizada.

Lobelanidina.— Punto de fusión 150°. Inactiva sobre la luz polarizada.

Nor-lobelanina (Isolobelamina). Punto de fusión 120°. Inactiva sobre la luz polarizada.

Lobenina sin punto de fusión. Inactiva sobre la luz polarizada.

Para comparar los puntos de fusión adherimos el tubo capilar conteniendo el alcaloide de la Isotoma longiflorum a un lado del extremo inferior del termómetro y al otro lado a substancia de comparación como control y en 10 determinaciones diferentes hemos llegado a las mismas conclusiones que se expone más arriba.

INVESTIGACIONES FARMACODINÁMICAS

Las primeras investigaciones farmacodinámicas de la Isotoma longiflorum se efectuaron con una simple infusión al 10% de esta planta, la que fué inyectada en la vena safena del perro. En la figura 11 tenemos uno de los trazados correspondientes a esta serie de experimentos, en el que puede verse un marcado aumento de la presión arterial y una intensa polipnea inmediatamente después de practicada la inyección. En todos los experimentos se obtuvo el mismo resultado, hipertensión y es-

⁴ Levois Courtois : "Traité de Pharmacie Chimique", tome II, fascicule II, 1939.



Fig. 11. Efecto del extracto de la *Isotoma longiflorum*. Sobre la presión arterial, la respiración y el bazo. El primer perro. Obsérvese el efecto hipertensivo seguido de hipotensión que sigue inmediatamente a la inyección del extracto. Gran polipnea después de la inyección, seguida de una fase depresiva y luego de una intensificación prolongada del estímulo respiratorio. Se registra también una intensa contracción del bazo. La última parte del trazado se obtuvo diez minutos después de la primera.

timulo de la respiración; este último resultado es durable, mientras que la hipertensión sólo se manifestó durante algunos minutos, siendo seguida de hipotensión prolongada. Al mismo tiempo se observó, como se advierte en el trazado de la fig. 12, una prolongada y notable contracción esplénica.

Los resultados en conjunto de estas investigaciones preliminares nos indican que en la *Isotoma longiflorum* existe un principio activo, que la investigación ulterior demostró ser un alcaloide, cuyas principales acciones farmacodinámicas serían las mencionadas, es decir, aumento muy notable de la presión arterial, seguido de hipotensión, y gran intensificación de los movimientos respiratorios. En consecuencia, los efectos farmacodinámicos de esta planta tienen alguna analogía con los que produce la *Lobelia inflata* y su principio activo la lobelina, que también actúa como un estimulante respiratorio de acción hipertensiva.

Las observaciones que a continuación pasamos a referir, se verificaron con el principio activo de la planta, el alcaloide que se obtuvo en estado cristalino, y cuyas propiedades químicas fueron estudiadas en el capítulo anterior. A fin de obtener soluciones de dicho alcaloide, se le obtuvo en forma de clorhidrato, del que se utilizaron soluciones de 0.5 a 5% para las investigaciones farmacodinámicas.

Acción sobre la respiración. Ya hemos visto al tratar de las propiedades farmacodinámicas de la infusión de la *Isotoma longiflorum* que el estímulo respiratorio es una de sus más importantes acciones sobre el organismo. Esta acción fué metódicamente estudiada con su principio activo, en soluciones neutras confirmándose su acción como estimulante de la respiración. Aún a dosis inferiores a un miligramo se produjo en forma constante, inmediatamente después de la inyección endovenosa, una notable intensificación de los movimientos respiratorios, en amplitud y en frecuencia. Esta reacción casi siempre fué precedida por un breve periodo de apnea, de algunos segundos de duración, y seguida por una pasajera depresión de la amplitud y frecuencia de los movimientos respiratorios. Esta última reacción depresiva fué casi siempre de escasa duración, siendo seguida por un periodo de hiperactividad respiratoria de larga duración. En resumen, el efecto respiratorio del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* comprende cuatro periodos en los casos en que se le inyecta por vía endovenosa :

Primero, un fugaz periodo de apnea;

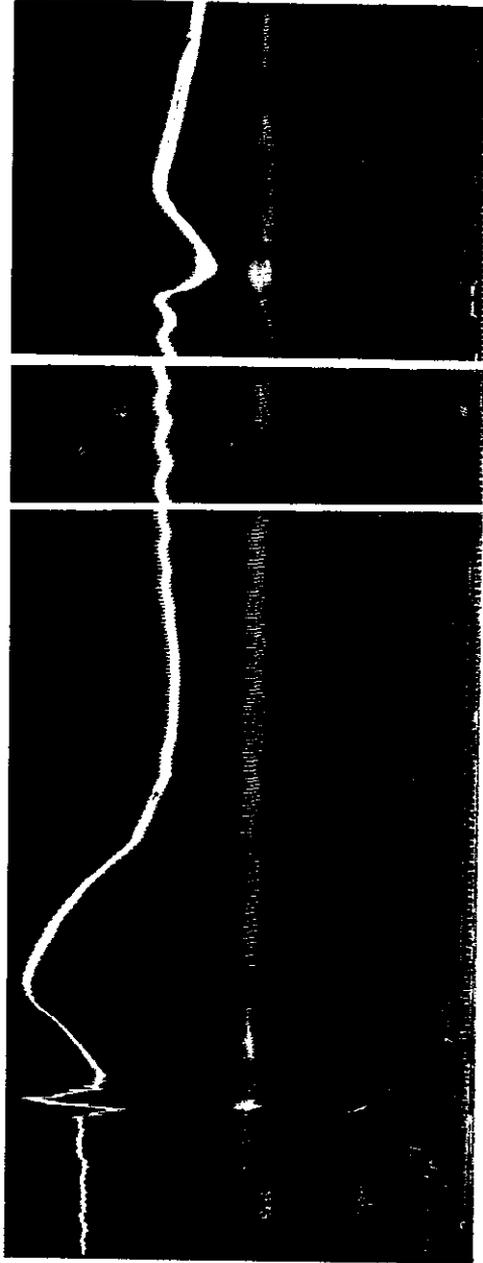


Fig. 12. Efectos del extracto acuoso de la Isotoma longiflorum sobre la presión arterial, respiración y bazo. Se observa hipertensión, estímulo respiratorio y esplenoccontracción. La hipertensión es seguida de hipotensión prolongada. También se observa que el estímulo respiratorio y la esplenoccontracción son prolongados. Una segunda inyección da como resultado efectos intensos que la primera, lo que indica una acción taquifláctica. Los trazados segundo y tercero fueron tomados diez y quince minutos, respectivamente después del primero.

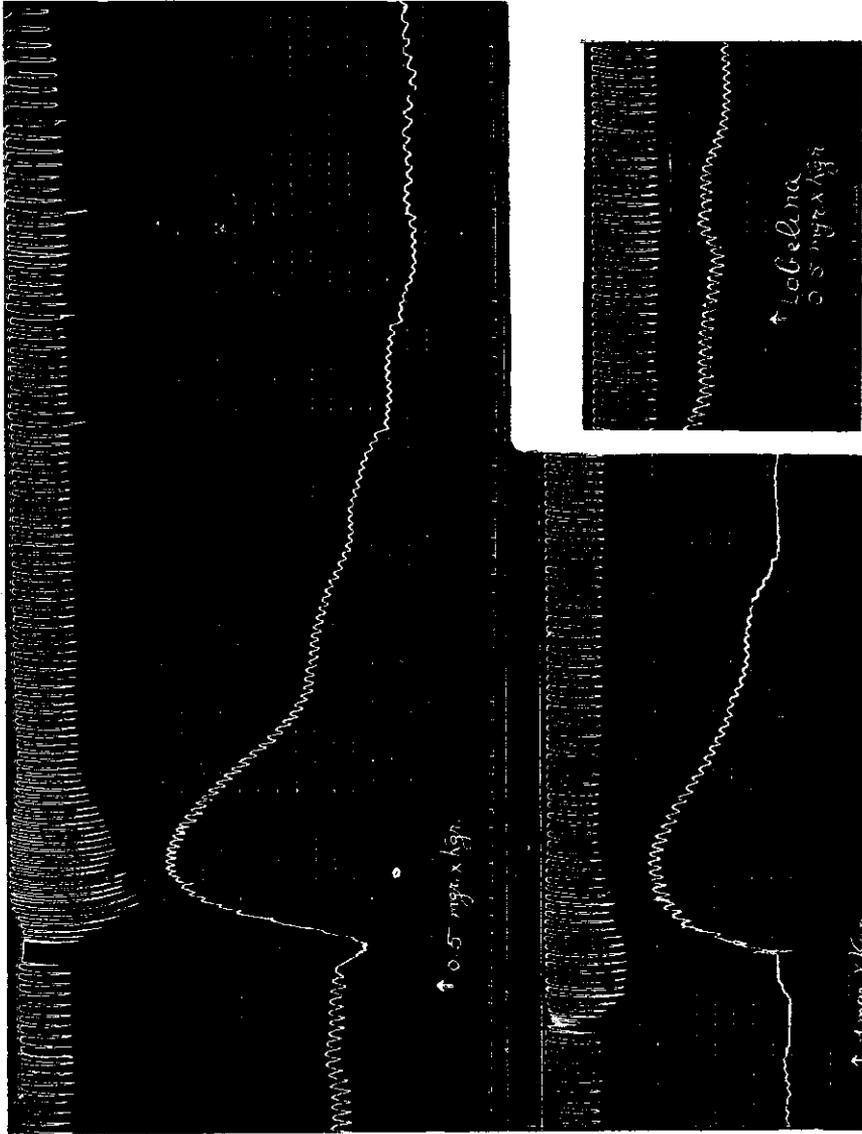


Fig. 13. Efectos del alcaloide de la *Isotoma longiflorum*, sobre la respiración y sobre la presión arterial. Obsérvese que el efecto, tanto respiratorio como vascular de la dosis de 0.5 miligramo por kilogramo de peso es mucho más intenso que los correspondientes a la segunda dosis de 1 miligramo por kilogramo de peso, lo que indica una acción taquifiláctica. Esta acción taquifiláctica se ejercería también sobre la lobelina, como lo demuestra el tercer trazado en el que no se presenta reacción después de la inyección de esta droga.

Segundo, una fase de intensa polípnea respiratoria, de algunos minutos de duración, similar a la que se observa a consecuencia de la inyección endovenosa de lobelina;

Tercero, un período de depresión respiratoria de breve duración;

Cuarto, un período de intensificación de la amplitud y frecuencia de los movimientos respiratorios, no tan intenso como el período de estimulación inicial, pero mucho más prolongado que éste. En conjunto, la reacción respiratoria es muy parecida a la reacción lobelinica, con excepción de la prolongada excitación secundaria, que por lo regular no se observa en este alcaloide.

La reacción que hemos descrito corresponde principalmente a los experimentos realizados con perros anestesiados con cloralosa o con nembutal, pero también fué observada casi con las mismas características en el gato. Las figuras 13, 14, 15 y 16 corresponden a algunos experimentos de esta serie.

Cuando la inyección del alcaloide se practica por vía subcutánea, el efecto respiratorio es mucho más débil, aunque más prolongado, y no se observan las cuatro fases antes indicadas. Incluso, como puede verse en la fig. 17, el efecto respiratorio puede faltar.

Si este alcaloide se inyecta a repetición y a dosis progresivamente crecientes (fig. 14), las primeras dosis, inferiores a 0.5 mgrs. por Kgr., dan respuestas progresivamente más intensas, es decir, la reacción sigue la ley de las respuestas progresivas, aumentando con la dosificación. Pero a partir de una fuerte dosis, superior a 0.5 mgr. por kilo de peso, la respuesta empieza a disminuir. En consecuencia, la reacción tiene todas las características de la *taquifilaxia*, fenómeno que también se observa con la lobelina. Una dosis muy fuerte, 10 mgrs. por kgr. (fig. 14) en vez de actuar como estimulante respiratorio, origina un gran efecto depresivo y muerte.

Esta característica acción del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* también fué investigada en gatos descerebrados, en los que también se manifiesta típicamente, como puede observarse en la figura 15.

La inyección del alcaloide en los perros intactos también da lugar a un estímulo respiratorio, cuya intensidad está en relación a la dosis inyectada.

Con el fin de averiguar el mecanismo de la acción estimulante sobre la respiración, practicamos algunas observaciones en el perro con senos carotídeos denervados, puesto que el efecto respiratorio puede originarse —como en el caso de la lobelina— por acción sobre los quimioceptores

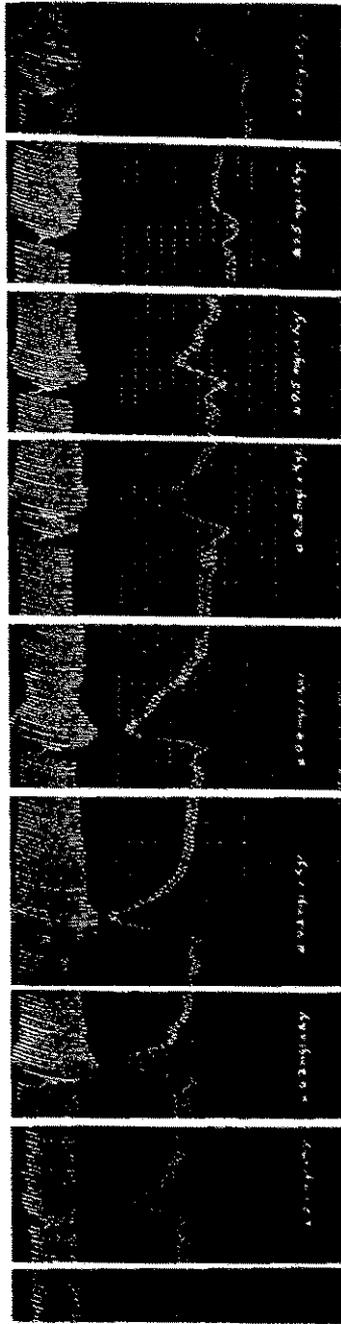


Fig. 14. Efectos del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* a dosis progresivas sobre la presión arterial y la respiración. Se observa que ambos efectos, el respiratorio y el vascular aumentan progresivamente con las primeras cuatro dosis, disminuye progresivamente con las cuatro dosis subsiguientes lo que indica una acción taquifiláctica. En el último trazado se observa que una dosis gigantesca (10 miligramos por kilogramo de peso da lugar a una breve hipertensión seguida de colapso y muerte).



Fig. 15. Efectos del alcaloide de la *Isotonia longiflorum* sobre la respiración de un gato descebrado. Obsérvese que inmediatamente después de la inyección hay un breve periodo de apnea, que también se observa en los trazados segundo y tercero, seguido de polipnea respiratoria.

del *glomus carotidicus*. La denervación fué verificada cuidadosamente en un perro anestesiado con nembutal. No se observó respuesta, como puede verse en la fig. 24, cuando el alcaloide se inyectó a las dosis estimulantes ordinarias, de 1 a 5 mgrs. por kilogramo de peso —lo que indica que se trata de una acción estimulante sobre los quimioceptores— pero se obtuvo una moderada reacción con 10 miligramos por kilogramo de peso. Esta última reacción se debe a un efecto central. Con la lo-

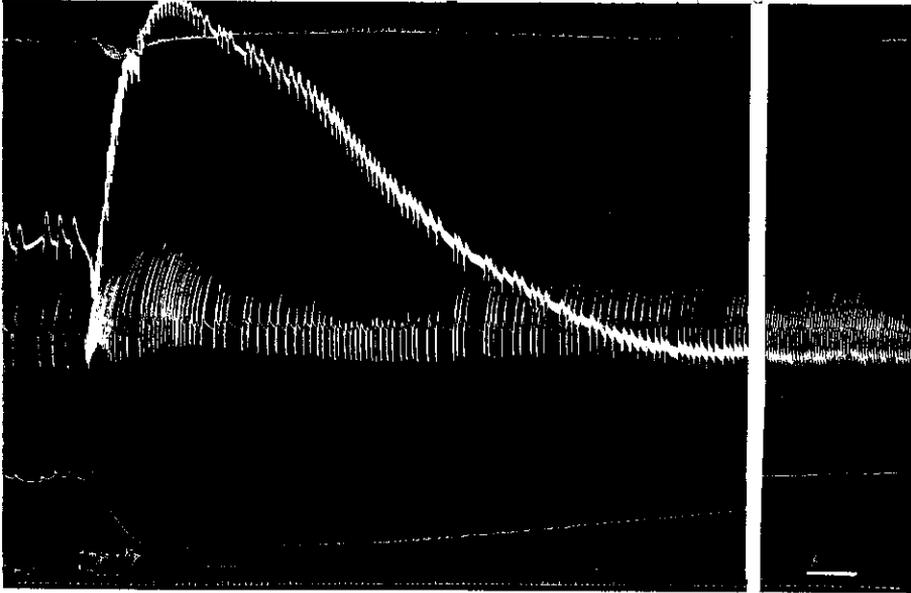


Fig. 16. Efecto del alcaloide de la Isotoma longiflorum sobre el volumen renal, presión arterial, respiración y bazo de un perro con anestesia por nembutal. Inmediatamente después de la inyección se presenta contracción del riñón, gran hipertensión, polipnea y contracción del bazo. Obsérvese en la segunda parte del trazado tomado diez minutos después de la primera que persiste el estímulo respiratorio.

belina se observa igual fenómeno, pues SANSOM WRIGHT demostró que la denervación del seno carotideo sólo hace desaparecer el efecto respiratorio de las dosis medianas, pero que las grandes dosis siempre producen estímulo por acción central.

Acción sobre la presión arterial. Después de la acción respiratoria, la acción más notable y característica del alcaloide de la *Isotoma lon-*

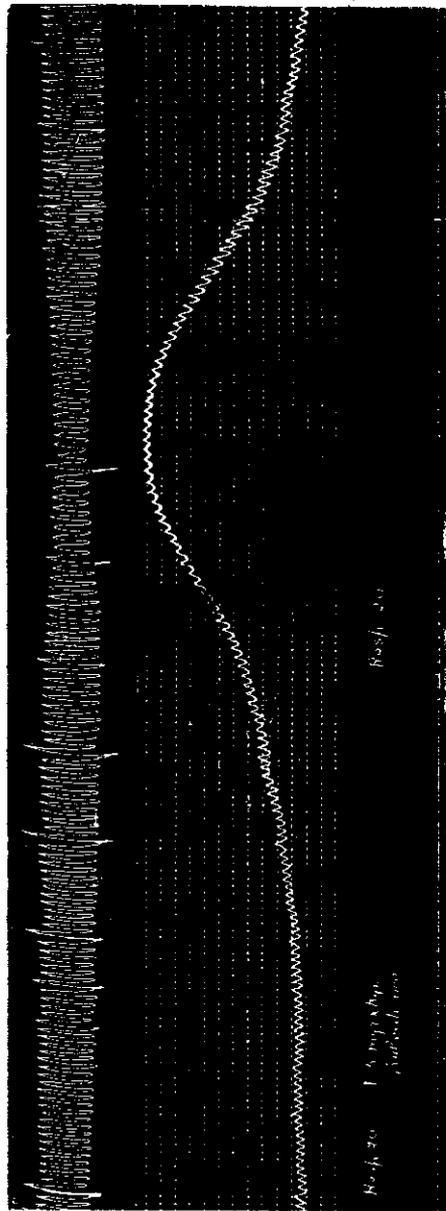


Fig. 17. Efecto del principio activo de la Isotoma longiflorum en un perro anestesiado con nembutal. Se practicó una inyección subcutánea, la que dio lugar a un aumento de la presión arterial menos intensa pero relativamente más prolongada que la de los gráficos anteriores. Durante la crisis hipertensiva se presentó ligero decremento de la respiración.

giflorum es el aumento de la presión arterial. Esta acción se desarrolla simultáneamente al primer estímulo respiratorio que produce la inyección endovenosa, y se caracteriza por su gran intensidad y rapidez. La hipertensión dura algunos minutos y suele ser algo más prolongada que la polipnea inicial; alcanza su maximum en pocos segundos, se mantiene en él con algunas fluctuaciones durante tres o seis minutos, y luego des-

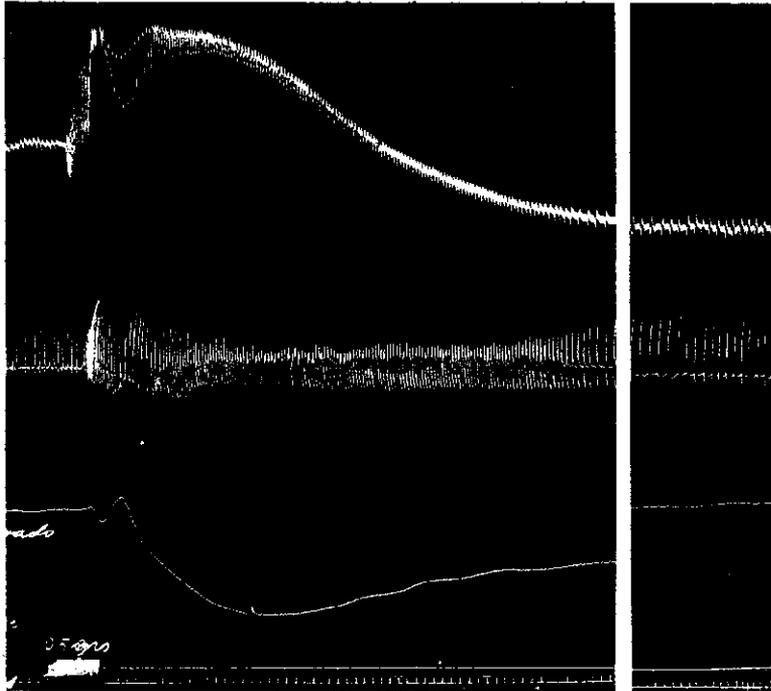


Fig. 18. Efecto del principio activo de la Isotoma longiflorum sobre la presión arterial, respiración y bazo denervado. La contracción de este último sería debido a una descarga de adrenalina. El efecto respiratorio lo mismo que los gráficos anteriores es bastante durable, lo que puede observarse en la persistencia de la acción estimulante en la última parte del trazado, tomado diez minutos después de la primera.

ciende lentamente, para dar lugar a una hipotensión prolongada. Esta hipotensión, que a veces es notable, sólo se presenta cuando se emplean altas dosis (superiores a 0.5 mgr. por kgr.), no observándose con dosis menores. Ejemplos de esta hipertensión pueden verse en las figuras 13, 14, 16 y en otras. En los casos en que la inyección se practicó por

vía subcutánea, fig. 17, la reacción fué de curso más lento y mucho menos intenso. Lo mismo que la reacción respiratoria ofrece el fenómeno de la taquifilaxia (figs. 13 y 14), fenómeno que no se observa con las dosis menores, pero sí muy nítidamente con altas dosis. En conjunto, la reacción hipertensiva tiene evidentes analogías con la reacción hipertensiva característica de la lobelina : su inicio brusco, su breve duración,

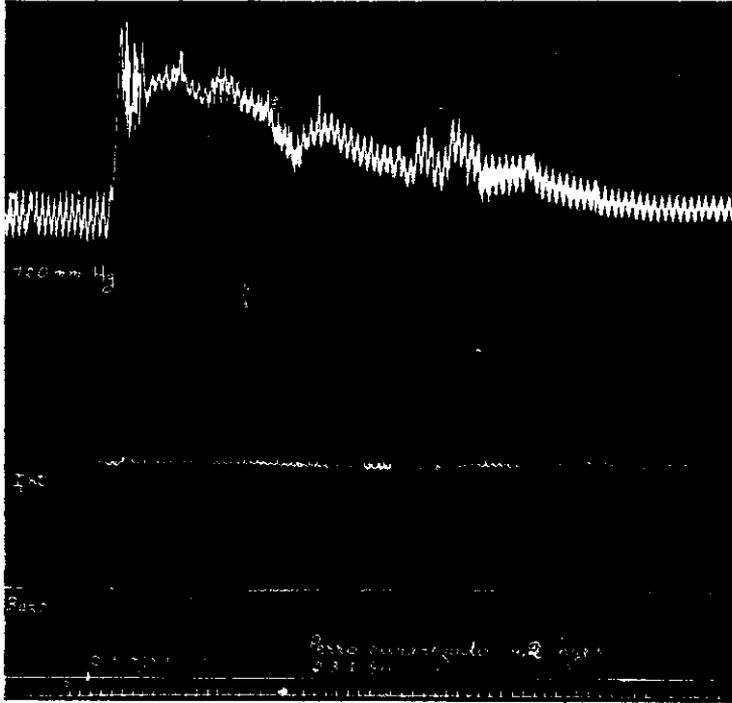


Fig. 19. Efecto del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* sobre la presión arterial y bazo en un perro curarizado (*Intocostrin Lilly*). No se observa ningún efecto sobre el intestino. La presión arterial aumenta considerablemente y el bazo se contrae.

su analogía con la hipertensión adrenalinica, y el hecho de ser seguida por un estado de hipotensión mucho más prolongado que la hipertensión misma.

Con el fin de averiguar el *mecanismo de la acción hipertensiva* se practicaron algunos experimentos. En primer lugar se demostró que la hipertensión se presenta también en el gato descerebrado, lo que indica

que no se debe a un estímulo de los centros superiores, en segundo lugar, persiste aún después de la doble suprarrenolectomía, aunque apreciablemente mermada, y en tercer lugar, que el efecto constrictor persiste en el bazo denervado en el perro con suprarrenales intactas, lo que indica que en parte se debe a una descarga de adrenalina. Este último experimento será tratado en detalle al ocuparnos de las modificaciones del volumen esplénico producidas por el alcaloide de la *Isotoma longiflorum*.

El ensayo de este alcaloide en el *perro espinal*, finalmente, nos permitió decidir con más exactitud el punto de ataque que origina la reacción hipertensiva. Se practicó en dos perros una sección transversal en la parte inferior del bulbo, penetrando, para hacer esta sección, según el método general, entre el atlas y el agujero occipital. Una hora después, cuando ya la presión se había regularizado, se procedió al ensayo farmacológico. Inyectando por vía endovenosa la dosis que en el animal intacto produce reacción hipertensiva (0.5 a 2 mgrs. por kgr. de peso), no se presentó ningún cambio apreciable de la presión (fig. 21). Aún la dosis de 5 mgrs. por kgr., que en el animal intacto causaría una hipertensión máxima, casi no producen efecto en el animal espinal. En cambio se obtuvo una notable reacción hipertensiva con 10 mgrs. por kgr. de peso, es decir, con una dosis veinte veces mayor que la dosis hipertensiva en los animales intactos. Esto quiere decir que esta substancia actúa en condiciones normales sobre los vasoconstrictores del tallo cerebral y sólo a dosis excesivas, veinte veces mayores, excita los centros hipertensores de la medula espinal. También la lobelina es inactiva sobre la presión del animal espinal a dosis moderadas (1 a 2 mgrs. por kgr. de peso) pero eleva la presión del mismo a grandes dosis (5 a 10 mgrs. por kgr. de peso).

Estos resultados indican que las *neuronas espinales* son por lo menos diez o veinte veces menos sensibles a estas substancias que las neuronas del tronco encefálico. Se trata posiblemente de un fenómeno común a muchos neuroestimulantes, pues también con el cardiazol demostró GUTIÉRREZ-NORIEGA que la sensibilidad de las neuronas espinales es 5 a 10 veces menor que la sensibilidad de las neuronas del tronco encefálico.

Los resultados de los experimentos que acabamos de mencionar nos enseñan que la hipertensión de este alcaloide se debe a un doble mecanismo: un estímulo de los centros hipertensivos del tallo cerebral, y una descarga de adrenalina, la que a su vez se origina, a través de los esplácnicos, por un estímulo del centro adrenalinoscretor sólo a dosis extraor-

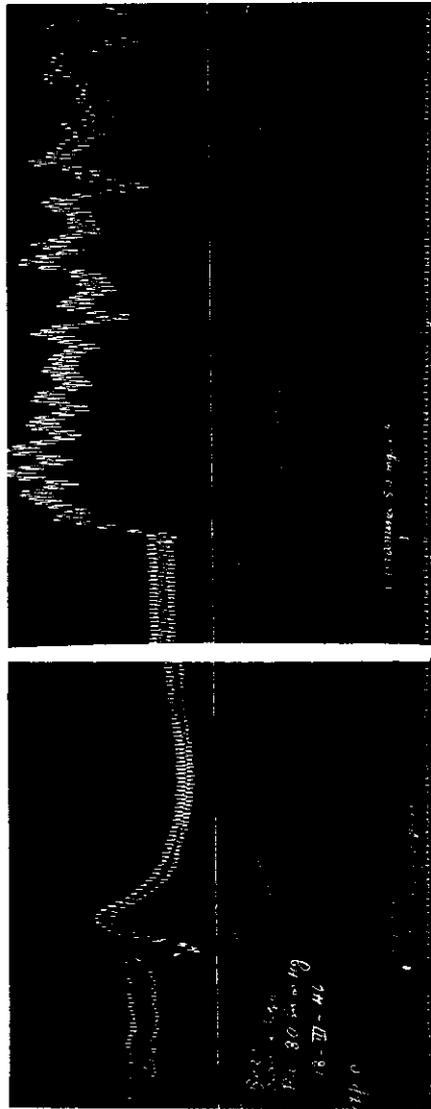


Fig. 20. Efecto del alcaloide de la *Isotonia longiflorum* en un perro curarizado (*Intocostrin Lilly*) el cual recibió en total en dosis progresivas 5 miligramos por kilo gramo de peso a pesar de esto como puede observarse en la segunda parte del trazado, el animal reaccionó con hipertensión y esplenocntracción a la inyección de coramina (también en otros experimentos al cardiazol) lo que indicaría que los ganglios no fueron bloqueados.

dinariamente grandes estimula los centros hipertensivos espinales. En resumen, se trata de una hipertensión de origen central en la que no intervienen factores periféricos.

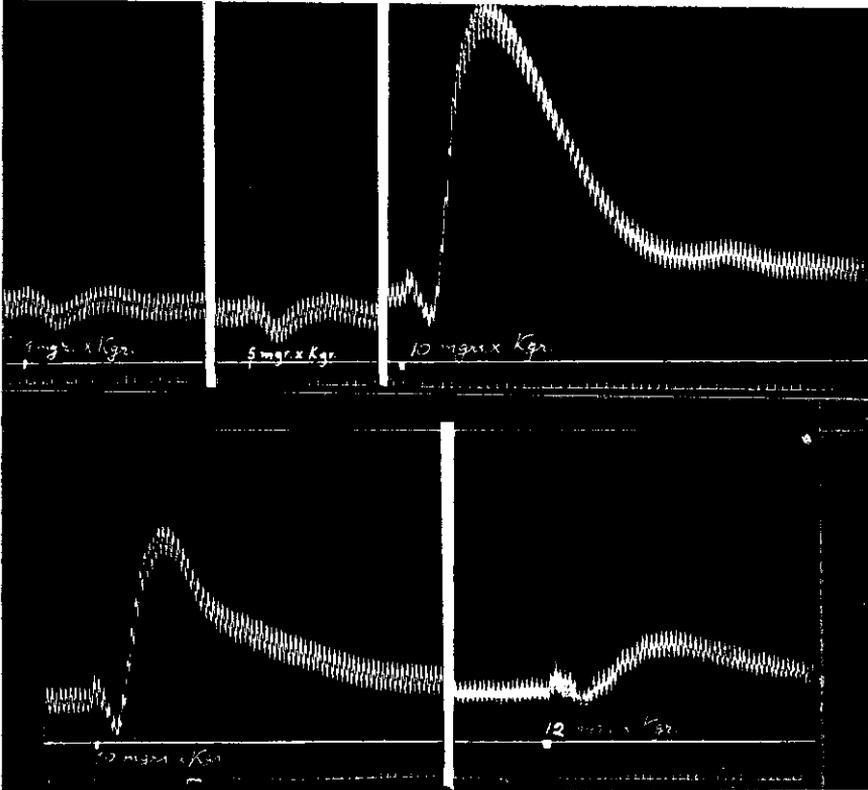


Fig. 21. Acción del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* sobre la presión arterial de un perro espinal. Sección transversa entre el bulbo y la medula espinal. Obsérvese que las primeras dosis (1 a 5 miligramos por kilogramo de peso) son inefectivas, y que sólo a la extraordinaria dosis de 10 miligramos por kilogramo de peso se obtuvo una reacción hipertensiva.

Acción sobre el corazón. En primer lugar se efectuaron experimentos sobre el corazón del gato *in situ*, cuyas contracciones fueron registradas por el método de la mesa pericárdica. A las dosis que producen acción estimulante sobre el centro respiratorio e hipertensión, sólo se observó fugaz disminución del ritmo cardíaco, seguida de aumento del mismo.

Dosis muy superiores no determinaron cambios significativos en el corazón, lo que indicaría que este alcaloide no tiene acción cardiotóxica a dosis estimulantes, o aún a dosis entre 0.5, 3 ó 5 mgrs. por kgr. de peso, es decir, a dosis muy superiores como las mencionadas anteriormente. A dosis mayores se observó una progresiva disminución del ritmo sin modificación notable en la amplitud de los latidos.

El efecto del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* fué estudiado con más detenimiento en el corazón de sapo (fig. 22). A dosis medianas produce disminución del número de latidos y aumento de su amplitud. Si se aumenta la dosis, se intensifica el efecto bradicardizante y al mismo tiempo aumenta la amplitud del trazado (fig. 22). Finalmente, nuevas dosis producen bradicardia muy notable, semejante a la que se observa con la quinidina, o parálisis transitorias de los latidos cardiacos. En algunos casos, como el ejemplo que se ofrece en la fig. 22, se observó una típica arritmia, consistente en pausas de algunos segundos o minutos de duración, seguidas por intervalos de latidos lentos y regulares, sucediéndose los períodos de actividad y de inhibición con regular constancia.

Acción sobre el volumen esplénico. En todos los experimentos se observó, al mismo tiempo que la hipertensión arterial y el estímulo respiratorio, una gran disminución del volumen esplénico, que se iniciaba con el aumento de presión coincidiendo casi siempre su máximo con el maximum de aquella, pero prolongándose mucho más que ésta. Aún después que había desaparecido la hipertensión y también durante la fase hipotensiva, el bazo continuaba contraído, aunque la recuperación de su volumen se iniciaba casi con la caída de la presión.

Los mismos factores que originan la hipertensión son los que, a no dudarlo, dan lugar a la contracción del bazo, que sería una consecuencia de la contracción de su sistema vascular. Con el fin de averiguar el mecanismo de la esplencontracción verificamos experimentos con el bazo denervado in situ. Para ello se seccionó cuidadosamente todos los nervios que rodean las arterias y venas que entran o salen del bazo, de suerte que este órgano quedó completamente aislado del sistema nervioso central. En estas condiciones todo cambio de volumen no podría imputarse a la transmisión de impulsos nerviosos procedentes de los centros neurovegetativos.

Sin embargo, como puede observarse en la figura 18, el alcaloide de la *Isotoma longiflorum* produce disminución del volumen del bazo denervado. Puesto que esta reacción no puede atribuirse a una acción direc-

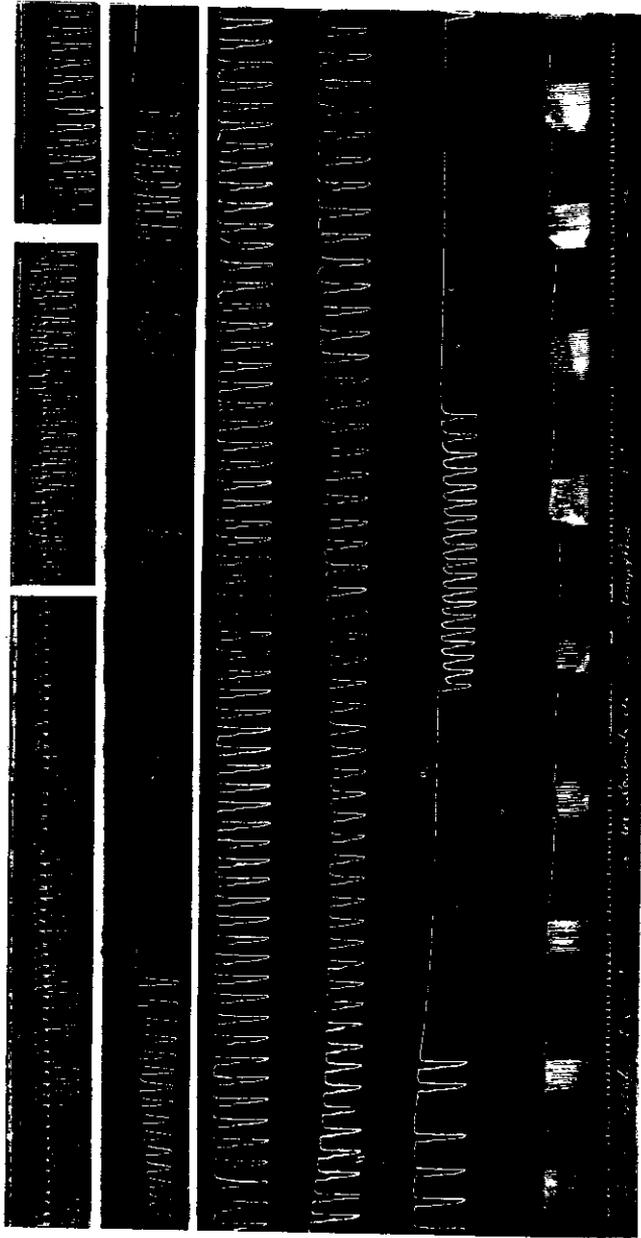


Fig. 22. Efectos del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* sobre el corazón de sapo. El trazado N° 1 se tomó antes de la administración del mismo. Obsérvese una progresiva disminución del número de latidos y aumento de la amplitud en la contracción. En el trazado N° 6 se observa parálisis transitoria del corazón. Las que en el trazado N° 10 (inferior), fue tomado a una velocidad mucho mayor que con los primeros trazados, como lo indica la señal de tiempo, se hacen periódicas, de modo que se observa una sucesión rítmica de contracciones seguidas por períodos de parálisis cardíaca en diástole. También hemos trabajado en corazón de gato con idénticos resultados.

ta, se debería a un intermediario químico, que no podría ser otro que la adrenalina. En consecuencia, tanto la hipertensión arterial como la esplenotomía, se deberían a dos factores, a la llegada de impulsos nerviosos vasoconstrictores y a una descarga de adrenalina, siendo ambos de origen central. Sabemos, por lo demás, que la hipertensión producida por la lobelina se debe tanto a la acción del sistema nervioso como a una descarga de adrenalina.

Acción intestinal. Se estudió el efecto del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* sobre el músculo intestinal, por el método del balón elástico *in situ*. En los experimentos que practicamos, tanto en perros anestesiados con nembutal como en perros curarizados, no se observó ninguna variación significativa sobre los movimientos o tono del intestino (fig. 19), aunque es de presumir que debe actuar como inhibidor y relajador del intestino, puesto que estimula el sistema simpático (acción sobre los centros vasoconstrictores) y descarga de adrenalina.

Acción sobre el útero aislado. Se demostró que el principio activo de la *Isotoma longiflorum* produce relajación del útero aislado de cobaya (fig. 23), relajación que puede ser contrarrestada por la pituitrina.

Acción sobre el volumen renal. No se demostró que el alcaloide que estudiamos tenga una acción especial sobre el riñón. La disminución del volumen renal que se presenta en el trazado correspondiente a la figura 16 se debería al efecto vasoconstrictor generalizado que es típico de la droga y que indica que la reducción del volumen de los diferentes órganos se relaciona con un fenómeno de esplenotomía, que a su vez depende de la contracción general de los vasos.

Acciones sobre el sistema nervioso central. Puesto que el alcaloide de la *Isotoma longiflorum* se comporta de manera análoga a la lobelina, como un estimulante del tronco encefálico, creímos indispensable practicar algunas observaciones sobre sus efectos centrales.

En el perro intacto y no anestesiado se observó, a consecuencia de una inyección de 0.05 mgr. por kgr., las reacciones siguientes: polipnea, movimientos de circo, marcha vacilante, alteraciones del equilibrio, gran sialorrea, náusea, vómitos, defecación y micción. Estos fenómenos, tanto las alteraciones del equilibrio como los disturbios neurovegetativos, duraron unos quince minutos o algo más. En otra serie de experiencias se utilizó no el alcaloide cristalizado, sino extractos de hojas de la planta, siendo los resultados análogos.

En el *gato intacto y no anestesiado* la inyección de 0.03 mgr. por kgr. del alcaloide originó reacciones análogas a las que hemos descrito en los perros, y con dosis mayores se obtuvo un estado de intensa excitación general, saltos, gran midriasis, y en algunos casos débiles convulsiones clónicas y tónicas, seguidas de muerte.

En los *experimentos en ratones y ratas* también se demostró que el alcaloide de la *Isotoma longiflorum* actúa como un enérgico estimulante del sistema nervioso central. La inyección de 0.01 mgr. del alcaloide en el ratón de 18 a 20 grs., por vía endovenosa, determinó también gran

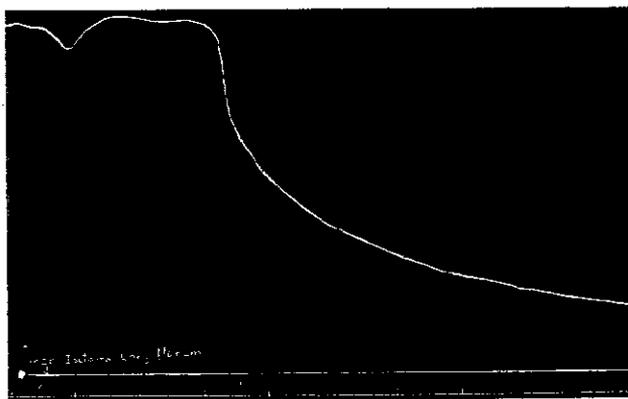


Fig. 23. Acción del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* sobre el útero aislado de cobayo. Obsérvese la gran relajación muscular obtenida a la concentración de 1/50.000 (1 sobre 50 mil) del alcaloide en el Ringer-Locke que baña el órgano aislado.

agitación general : carreras, saltos con pérdida del equilibrio, y por último convulsiones tónicas seguidas de muerte. Inyectando la misma cantidad por vía intraperitoneal se obtuvo el mismo resultado —agitación seguida por convulsiones— con la única diferencia de que el periodo de latencia fué más prolongado.

Con el fin de realizar todos los experimentos que puedan ilustrarnos en una comparación de las acciones del alcaloide que investigamos y de la lobelina, al que tal vez podría identificarse, practicamos algunas *observaciones en el camarón de río*. Este crustáceo ha sido recomendado como un factor muy útil para los ensayos farmacológicos por el Dr. GUTIÉRREZ-NORIEGA, quien ha demostrado que está dotado de una extraordinaria sensibilidad con respecto a los neuroestimulantes, superior en muchos casos a la que ofrecen el ratón, el perro y otros animales del

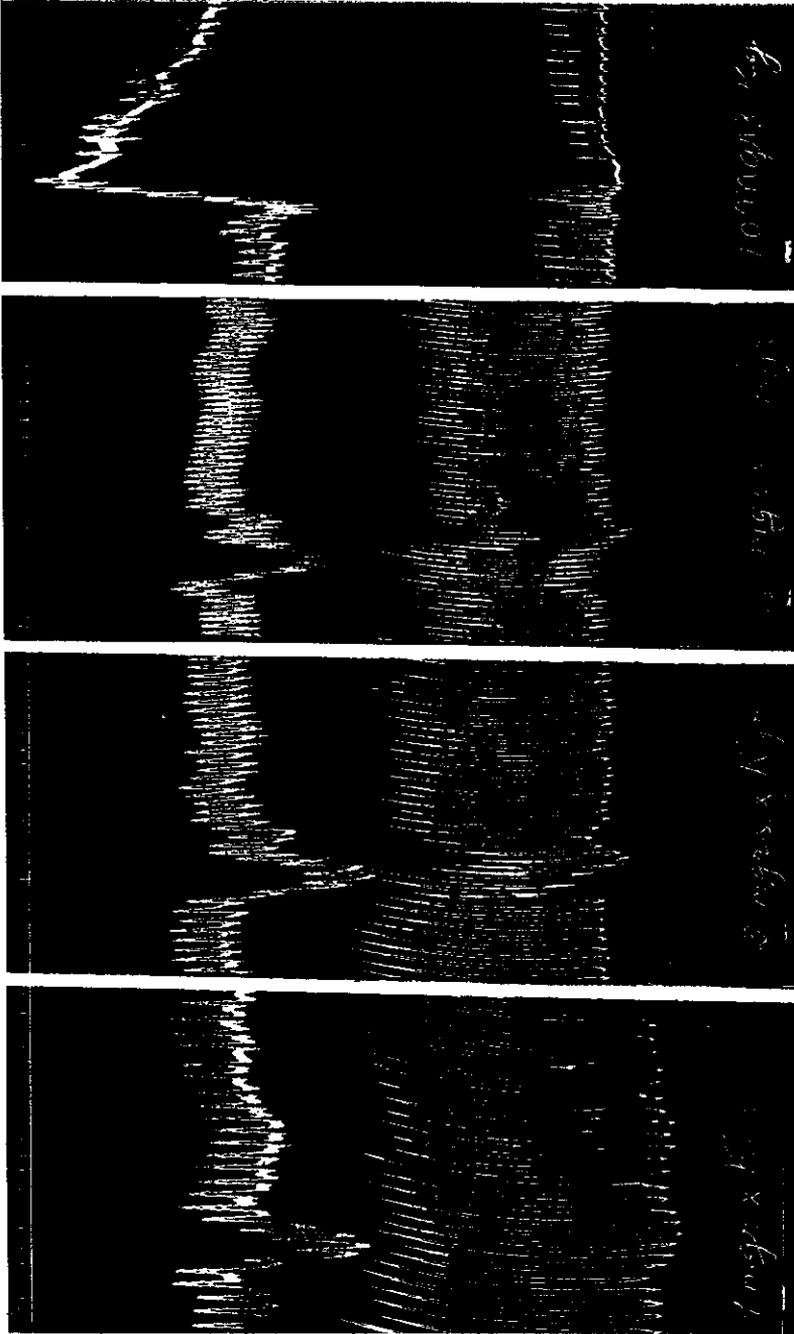


Fig. 24. Efecto del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* en un perro con denervación del glomus carotídeo. Obsérvese que las dosis medianas (de 1 a 5 miligramos por kilogramo de peso), que producen polipnea e hipertensión en el animal no denervado, son casi inefectivas en este caso, y que sólo dosis superiores (10 miligramos por kilogramo de peso) producen un efecto aún menor que el correspondiente a una dosis ordinaria (1 miligramo por kilogramo de peso) en un animal no denervado.

laboratorio, caracterizándose, además, por otras reacciones específicas que permiten utilizar este organismo como un medio muy eficaz para el ensayo biológico de los neuroestimulantes.

En nuestra primera serie de experimentos inyectamos una cantidad muy pequeña del alcaloide por cada camarón, sólo cinco microgramos (0.005 mgrs.) lo que fué suficiente para originar convulsiones tónicas en flexión, y débiles convulsiones clónicas. La inyección fué practicada en los músculos del abdomen, presentándose las convulsiones después de un período de latencia de cinco a diez segundos, es decir, después de un periodo relativamente más pequeño del que se observa, cuando la droga se inyecta por vía endovenosa, en los animales superiores (perro o gato). Estas convulsiones fueron seguidas en algunos casos de muerte, a partir de dos o tres minutos después de la inyección.

En otra serie de experimentos se utilizó el sulfato de lobelina, a la dosis de 5 a 10 microgramos por camarón, siguiendo la misma técnica experimental. En ningún caso se obtuvo las típicas convulsiones que produce el alcaloide de la *Isotoma longiflorum*, sino al contrario, un estado de parálisis de las extremidades con intensos y rápidos movimientos de los pleópodos, estado de parálisis que por término medio dura unos quince a veinte minutos, después de lo cual el animal recupera sus movimientos. En ningún caso la lobelina produjo convulsiones.

Tal discrepancia de los resultados indicaría que el alcaloide de la *Isotoma longiflorum* y la lobelina, aunque muy semejantes entre sí por sus efectos vasculares y respiratorios, no son idénticos aunque cabe la posibilidad que la presencia de alguna impureza, o tal vez de otro alcaloide de la planta en muy pequeñas cantidades, o incluso una transformación en la estructura de su fórmula química que podría haber ocurrido en las operaciones de extracción y cristalización, determinen la diferencia que indicamos, diferencia que tiene menor importancia para las reacciones de animales que no son extremadamente sensibles, pero que tendría más importancia para un animal de sensibilidad tan exquisita para la mayoría de los neuroestimulantes, como es el camarón de río.

DISCUSIÓN

El estudio de las acciones farmacodinámicas y químicas del principio activo de la *Isotoma longiflorum*, nos enseña que se trata de un alcaloide que tiene gran analogía con la lobelina, aunque discrepa de esta substancia por algunos detalles de importancia.

Como la lobelina, el alcaloide de la *Isotoma longiflorum*, cristaliza en agujas, estimula la respiración con gran intensidad pero sólo por algunos minutos, origina una gran hipertensión arterial por estímulo de los centros vasoconstrictores del tronco encefálico, y tiene acciones estimulantes sobre el sistema nervioso central. Ambos desvían la luz polarizada a la izquierda (son levógiros), aunque en diferente grado. En cambio los otros alcaloides extraídos de la *Lobelia inflata* similares a la lobelina son inactivos sobre la luz polarizada. Difiere de la lobelina en que no presenta todas las reacciones químicas que son peculiares de este alcaloide, en que es posible obtenerlo en estado de clorhidrato mientras que la lobelina sólo se obtiene en estado salino como sulfato, y en que origina convulsiones tónicas y clónicas en el camarón de río (*Astacus fluviatilis*), acción farmacodinámica que no posee la lobelina. Por último lo que es más fundamental tienen diferente punto de fusión. Estos resultados nos llevan a la conclusión de que el alcaloide de la *Isotoma longiflorum* no es idéntico a la lobelina, pero que podría ser un derivado de este alcaloide.

Esto nos permite llegar a una conclusión definitiva acerca de la identidad de los alcaloides de la *Lobelia inflata* y el de la *Isotoma longiflorum*. La lobelina es una substancia inestable, muy propensa a alterar en las operaciones químicas de su extracción, y esto en sí impone una cautela, que reclama nuevas confrontaciones experimentales que estamos realizando actualmente.

Por lo demás, en el presente trabajo, se exponen otras acciones del alcaloide que investigamos —acción bradicardizante, acción relajadora sobre el útero— que no pueden servir de base para una comparación con la lobelina, por no haber sido bien estudiadas en este alcaloide.

Desde el punto de vista práctico nos parece de la mayor importancia que esta planta nativa del Perú, y fácilmente cultivable, contenga una proporción de alcaloide muy superior a la que contiene la *Lobelia inflata*, lo que deja entrever una magnífica posibilidad de aplicación farmacoterápica.

CONCLUSIONES

Se ha estudiado la farmacología de la *Isotoma longiflorum*, planta de la familia de las campanuláceas, nativas del Perú. Se extrajo de esta planta un principio activo en estado cristalino, cuyas propiedades químicas y farmacodinámicas enumeramos a continuación.

1. El alcaloide de la *Isotoma longiflorum* se obtuvo en agujas dispuestas en estructuras ramificadas, que ofrece todas las reacciones cromáticas y de precipitación características de los alcaloides. En estado básico es soluble en el éter y cloroformo, y en estado salino en el agua. Se obtuvieron cristales de sulfato y clorhidrato de este alcaloide.

2. Se demostró que intensifica considerablemente la amplitud y la frecuencia de los movimientos respiratorios, siendo esta reacción muy breve y seguida de un corto período depresivo cuando el alcaloide se inyecta por vía endovenosa. A esta breve depresión respiratoria sigue un período de excitación respiratoria, mucho más prolongado que el primero, pero menos intenso. Este efecto estimulante sobre la respiración se comprobó en animales intactos anestesiados y descerebrados.

3. Simultáneamente a la excitación se observó un gran aumento de la presión arterial, más prolongado que el estímulo respiratorio inicial, pero seguido de una hipotensión prolongada. Esta última reacción hipotensiva sólo se observa cuando se emplean altas dosis. Se demostró que esta reacción hipertensiva se debe principalmente a un estímulo de los centros vasoconstrictores supraespinales, y que grandes dosis pueden originar hipertensión por estímulo de los centros vasoconstrictores espinales. También se demostró que la hipertensión se debe en parte a un aumento de la secreción de adrenalina.

4. El alcaloide de la *Isotoma longiflorum* produce contracción del bazo, tanto por la acción nerviosa directa como por hipersecreción adrenalínica (observaciones en bazos denervados).

5. A grandes dosis se observó que este alcaloide produce bradicardia, en los corazones de gato y sapo.

6. Determina relajación del útero aislado. No se observó relajación del intestino *in situ*.

7. Sobre el sistema nervioso central actúa como estimulante, y a grandes dosis puede originar convulsiones. Esta última reacción sólo se observa con dosis cinco o diez veces mayores que las dosis que producen hipertensión y acción estimulante respiratoria.

8. Las acciones farmacológicas del alcaloide de la *Isotoma longiflorum* se parecen a las acciones de la lobelina, y cabe la posibilidad de que éste sea la misma lobelina, o una substancia análoga por sus propiedades farmacodinámicas y por sus propiedades químicas.

El autor expresa su agradecimiento al Prof. CARLOS GUTIÉRREZ-NORIEGA por su dirección general en este trabajo. También expresa su agradecimiento al Dr. ARÍSTIDES HERRER y al Dr. GERMÁN BATTISTINI por su colaboración en las microfotografías; al Dr. OCTAVIO VELARDE por su contribución en la parte botánica y al Dr. DARÍO ACEVEDO por las facilidades prestadas en su laboratorio.