

DEL INSTITUTO DE FISILOGIA  
de la  
Universidad de Concepción (Chile)  
Director: Prof. Dr. H. Kallas

## Sobre principios farmacológicamente activos de "Persea Lingue"

(Con 1 curva)

por

B. Günther

(Recibido por la Redacción el 5-I-43)

Las frecuentes intoxicaciones, muchas veces de consecuencias fatales, que se observan en los animales que han ingerido hojas de una Laurácea chilena (*Persea Lingue* Nees) justifican la iniciación de un estudio experimental en el sentido de la aislación del posible principio activo, como también de la determinación de sus efectos farmacológicos.

El Prof. A. Pfister obtuvo de las hojas de dicha planta, después de extracciones en alcohol, agua, defecación con magnesia (para la eliminación del tanino y otras substancias extrañas) y agotamiento del defecado con alcohol, finalmente una suspensión en agua del extracto. Con esta solución al 20%, que gentilmente nos fué proporcionada por el Prof. Pfister, se estudió la sintomatología de la intoxicación en lauchas, ratones y conejos. Además se pudo precisar la dosis letal media ( $LD_{50}$ ) en lauchas blancas y finalmente se estudió su efecto sobre el corazón aislado de rana.

### MÉTODOS

De la solución madre (1 cm. de ella contiene 0.20 grs. del extracto seco, equivalente a 40 gr. de hojas secas de "Persea Lingue") se hicieron las diluciones al 1% y 10% en suero fisiológico para mamíferos y para animales de sangre fría. La dilución se prepara en el momento de ser inyectada.

En cuanto a la perfusión del corazón del corazón de rana (*Calyptocephalus Gayi*) se siguió la técnica habitual: determinación de la presión venosa, frecuencia cardíaca, presión arterial y del volumen minuto.

## RESULTADOS EXPERIMENTALES

### A. Sintomatología de la intoxicación:

1. En lauchas blancas.—La evolución de la intoxicación es la siguiente según el orden de aparición de los síntomas:

Bradipnea. Movimientos de la cabeza sincrónicos con la respiración, que se hace con la boca abierta. Aumento de la base de sustentación. Pasividad. Incoordinación de los movimientos. La cabeza se apoya sobre el suelo. Dificultad en la corrección de la posición al colocar el animal en decúbito dorsal. Movimientos tónico-clónicos de las extremidades. Opistótonos. Relajación de los esfínteres. Cianosis. Inspiraciones profundas. Muerte.

Para mayor detalle va a continuación la descripción de un experimento realizado en una laucha ♀ de 20 gr. de peso inyectada con solución de Lingue al 1% en cantidad de 0.5 c. c. por vía subcutánea (9-VIII-42).

Minutos	Sintomatología
0	Inyección de 0.5 c. c. (s. c.) (1 mgr. del extracto).
19	Dificultad respiratoria y enoftalmo. Movimiento rítmicos de la cabeza, sincrónicos con la respiración. Respira con la boca abierta. Taquipnea.
27	Respiración por minuto = 196.
36	Corrige la posición. Respiración por minuto = 156.
39	Corrige su posición. Las arterias de la oreja están muy marcadas.
42	Respiración por minuto = 144. Corrige la posición con dificultad.
43	Corrige posición con gran dificultad. Reflejos de las extremidades normales. Epífora.
44	No corrige posición. Cianosis de las extremidades y de la mucosa bucal.
45	Movimientos de marcha. Relajación del esfínter vesical. Movimientos clónicos de las extremidades anteriores y posteriores.
46	Inspiraciones profundas. Muerte.

Llama la atención la precoz disminución de la frecuencia respiratoria. Además debe mencionarse la perturbación en la corrección de la posición, terminando la intoxicación con cianosis y asfisia.

2. En ratones.—Para no inyectar un volumen excesivo de líquido se utilizó una solución de Lingue al 10% de la cual se

inyectaron 0.0025 - 0.010 c. c./gr. La sintomatología en orden cronológico era la siguiente:

Disminución de la abertura palpebral. Pasividad. Aumento de la base de sustentación. Apoyo de la cabeza en el suelo. Respiración lenta y movimientos sincrónicos con la cabeza. Contracciones espasmódicas de la musculatura de la cabeza y del cuello. Incoordinación de los movimientos. Muerte.

Los detalles de la intoxicación en el ratón se aprecian en forma más precisa en el protocolo siguiente (19-VI-42):

Ratón hembra de 100 gr. de peso, inyectado por vía subcutánea con 2.5 c. c. de solución de Lingue al 10% (preparada el 18-VI-42).

Minutos	Sintomatología
0	Inyección de 2.5 c. c. (50 mgr. del extracto).
13	Aumento de la excitabilidad.
27	Inseguridad de los movimientos.
30	Respiración con la boca abierta.
34	Respiraciones por minuto = 56.
36	Aumento de la base de sustentación.
46	Inspiraciones sumamente profundas con la boca muy abierta.
51	Respiraciones por minuto = 40.
53	Corrige con dificultad la posición.
55	Al final de la expiración se oye un ruido crepitante, a veces seguido de un silbido.
62	Inspiraciones espasmódicas. Cianosis de la punta de la cola. Frecuencia respiratoria = 40 por minuto. Fondo de ojo de un color rojo oscuro.
70	Se comporta pasivamente y apoya la cabeza sobre el suelo. Responde débilmente a las estimulaciones mecánicas de las extremidades.
78	Inspiración abdominal con grito inspiratorio y expiratorio.
79	Levanta la cabeza durante la inspiración. Ritmo respiratorio = 24 por minuto.
80	No corrige la posición. Sensibilidad de la cola abolida. Reflejos de las extremidades anteriores y posteriores disminuídos.
82	Expiración abdominal rápida e intensa, con movimientos simultáneos de las extremidades anteriores.
83	Relación del esfínter vesical. Cianosis de la cola, de las extremidades y de las mucosas.
84	Inspiración con toda la musculatura auxiliar, con hiperextensión hacia adelante de las extremidades anteriores y de las posteriores hacia atrás.
85	Muerte. Autopsia: Corazón muy dilatado, especialmente las aurículas, que continúan latiendo con una frecuencia de 90 por minuto y de los ventrículos, que se contraen 12 veces por minuto.

3. En conejos.—La inyección de solución de Lingue produce una sintomatología, que desde un comienzo es gravísima:

Protocolo 30-VI-42. Inyección de 1 c. c. de la solución madre de Lingue (200 mgr. del extracto) por vía subcutánea. Coneja de 1,770 gr.

Minutos	Sintomatología
0	Inyección de 1.0 c. c. Respiraciones por minuto = 96.
3	Midriasis. Pasividad, cianosis de la mucosa, no corrige posición. Abre la boca para respirar; respiración superficial torácica. Disnea. Opistótonos.
6	Midriasis y reflejo corneal disminuido. Expiración forzada y brusca con contracción de los músculos accesorios de la respiración.
8	Opistótonos con hipertonia de las extremidades anteriores. Reflejo corneal muy disminuido.
10	Movimientos respiratorios bruscos, contracciones de los músculos del cuello.
11	Reflejo corneal abolido. Muerte. Continúan los movimientos inspiratorios.
	Autopsia: Ambos ventriculos en fibrilación, dilatados y flácidos. Aurículas muy dilatadas y cianóticas.

#### B. Toxicidad en lauchas blancas:

En la Tabla N.º 1 se han resumido los resultados obtenidos por la inyección de dosis crecientes de solución de Lingue. La intensidad de la acción es muy variable en los distintos animales como se desprende de la mortalidad en los distintos grupos (variabilidad biológica). Esto naturalmente dificulta la determinación exacta de la curva de mortalidad.

En la Tabla N.º 2 se especifica la mortalidad según la dosis de Lingue. La dosis LD<sub>50</sub> resultó ser de 0.06 c. c./gr. de la solución al 1% (o bien 0.12 mg/gr. del extracto). Con la aplicación de la mortalidad calculada según Behrens (véase Burn: Biologische Auswertungsmethoden. Springer. Berlín, 1937. Pág. 11) se puede definir este valor con mayor precisión, aún empleando un reducido número de animales. Se expresa esta mortalidad según este autor en forma de una fracción, cuyo denominador corresponde al número de animales inyectados con una dosis determinada, valor al cual se suman los animales que sobreviven una dosis superior y además los animales que mueren con dosis inferiores. Para obtener el numerador se suma a los animales muertos con esta dosis los animales que mueren con dosis inferiores. En esta forma la exactitud de los resultados aumenta considerablemente, ya que equivale a la utilización de un número mayor de animales de experimentación (en nuestro caso en vez de 24 animales inyectados, el cálculo se hace a base de 42).

Tabla N.º 1.—Inyección subcutánea en lauchas de solución al 1% de Lingue.

Dosis c. c./gr.	Peso: gr. subrayado = muertos sexo: m = masculino f = femenino	Dosis c. c./gr.	Peso: gr. subrayado = muertos sexo: m = masculino f = femenino
0.005	15 m 18 m 25 m 23 m	0.030	18 m 19 f 21 f 23 m
0.010	18 m 18 m 18 f 20 f	0.035	16 m 19 f <u>21 m</u> 18 m
0.015	17 m 19 m 18 f 24 f	0.040	15 m 24 f <u>24 m</u> 20 m
0.020	17 f 17 f 15 m 14 f	0.045	21 f 22 m 26 f 17 f
0.025	<u>18 f</u> 15 m <u>12 f</u> 19 f	0.050	22 m 25 m 19 f 18 m

El cociente  $LD_{100}/LD_0$  es un índice del incremento de la toxicidad con la dosis. En el caso del principio activo de "Persea Lingue" este valor es de 10. Es interesante hacer notar que el mismo cociente se ha obtenido con las hormonas sexuales femeninas.

**Tabla N.º 2.**—Inyección subcutánea de solución al 1% de Lingue en lauchas blancas. Control a las 20 horas.

Dosis c. c./gr.	0.01	0.02	0.04	0.06	0.08	0.10
	21 m	19 m	17 m	<u>20 m</u>	<u>19 m</u>	<u>19 m</u>
	21 h	21 m	15 m	<u>23 m</u>	<u>19 h</u>	<u>21 h</u>
Peso en gramos	17 m	17 h	15 m	20 h	<u>18 h</u>	<u>15 h</u>
Muertos = subrayados	12 h	19 m	16 m	19 h	<u>20 m</u>	<u>13 h</u>
Macho = m		<u>24 m</u>	24 h	16 h		
Hembra = h		18 m	16 h	<u>25 m</u>		
				<u>20 m</u>		
				<u>20 m</u>		
Mortalidad observada	0/4	1/6	0/6	4/8	3/4	4/4
Mortalidad calculada (Behrens)	—	1/11	1/12	5/10	8/9	—
	LD <sub>0</sub>			LD <sub>50</sub>		LD <sub>100</sub>

### C. Efectos sobre el trabajo del corazón aislado de rana

Como se puede apreciar en la figura 1, la inyección en el lado venoso de 1 c. c. de solución al 1% de Lingue (2 mgr. del extracto) produce una disminución muy marcada del volumen minuto, seguido de un rápido restablecimiento del valor normal; efecto fugaz debido evidentemente a que los principios activos quedan sólo por un corto tiempo en contacto con el corazón (circuito abierto). No se observa una fase inótrópica positiva ulterior. Conjuntamente con la disminución del rendimiento cardíaco se produce una elevación de la presión venosa y una disminución de la presión arterial.

Esta acción inótrópica negativa no se observa cuando se inyecta la dosis de 0.1 - 0.2 y 0.5 c. c. de la solución al 1%.

## Perfusión corazón de rana

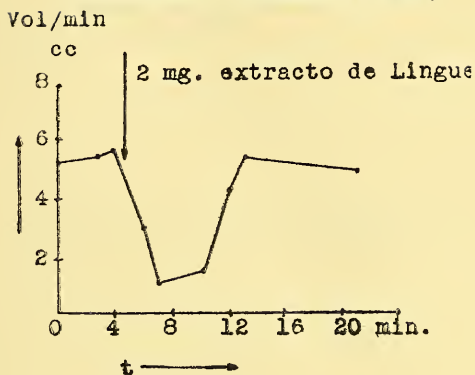


FIG. 1.

## RESUMEN

1. Se estudia la intoxicación producida por algún principio activo de "Persea Lingue" en lauchas, ratones y conejos y se constata que la sintomatología es análoga en todos ellos, predominando las alteraciones respiratorias.

2. La dosis  $LD_{50}$  en lauchas blancas es de 0.12 mg/gr. del extracto de Lingue.

3. Sobre el corazón aislado y perfundido de rana la cantidad de 2 mgr. del extracto tiene una acción inótropa negativa de corta duración.

