

PERNETTYA PROSTRATA: Var. PENTLANDII

(Reventadera o mortño venenoso).

TOXICOLOGIA, FARMACODINAMIA * Y TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION

Por el Profesor Dr. KALMAN MEZEY

La Caja de Crédito Agrario de Bogotá y varios ganaderos del país solicitaron del servicio a mi cargo, un estudio toxicológico de la planta "Reventadera". Según las informaciones obtenidas, esta planta al ser comida por el ganado vacuno y ovejas, produce estados graves de intoxicación y muy frecuentemente la muerte repentina de los animales intoxicados.

Al emprender mis investigaciones con la "Reventadera" con el objeto de determinar su toxicidad me entrevisté con el doctor J. Velásquez Q., Decano de la Facultad de Medicina Veterinaria de Bogotá. El doctor Velásquez había tenido ocasión de observar dos casos clínicos de intoxicación con esta planta e identificar la causa del envenenamiento. Este aporte clínico de gran valor me ha convencido de la importancia de las observaciones hechas por los ganaderos y me indicó la necesidad del estudio del mecanismo de la acción del veneno, para llegar de este modo a un tratamiento de la intoxicación.

Antes de entrar en el relato de mis experiencias, vamos a describir la planta e indicar su área de distribución.

Descripción del género PERNETTYA-Gaudich.

Arbustos glabros o hispídos de hojas alternas, un poco pecioladas, pequeñas, enteras o dentadas y penninevardas; flores axilares un poco pequeñas, solitarias o agrupadas en racimos, generalmente de color blanco y con pedicelos o pedúnculos bracteolados.

Flores pentámeras, regulares. Cáliz de cinco segmentos, persistente y poco o nada acrescente; corola urceolada o sub-globosa terminada en cinco dientes encorvados, caediza; 10 estambres libres e incluidos con filamentos dilatados en la base, anteras con dos tecas, fijadas en el dorso del filamento, oscilantes y bífidas, lóbulos tubulosos con el ápice brevemente bicornado o bidentado, dehiscentes por un poro terminal de forma oval; ovario rodeado en la base de glándulas hipoginas, deprimido-globoso, con cinco lóbulos y cinco lóculos plurióvulados, estilo corto y cilíndrico, estigma simple y semi-pentalobado; el fruto es una baya carnosa y succulenta, la cual conserva adherido el cáliz seco, globosa, con cinco divisiones, semillas numerosas muy pequeñas y ovalado-oblongas.

Existen cerca de 25 especies dispersas desde México a la Patagonia (sobre todo en las regiones andinas); de Tasmania y de la Nueva Zelanda.

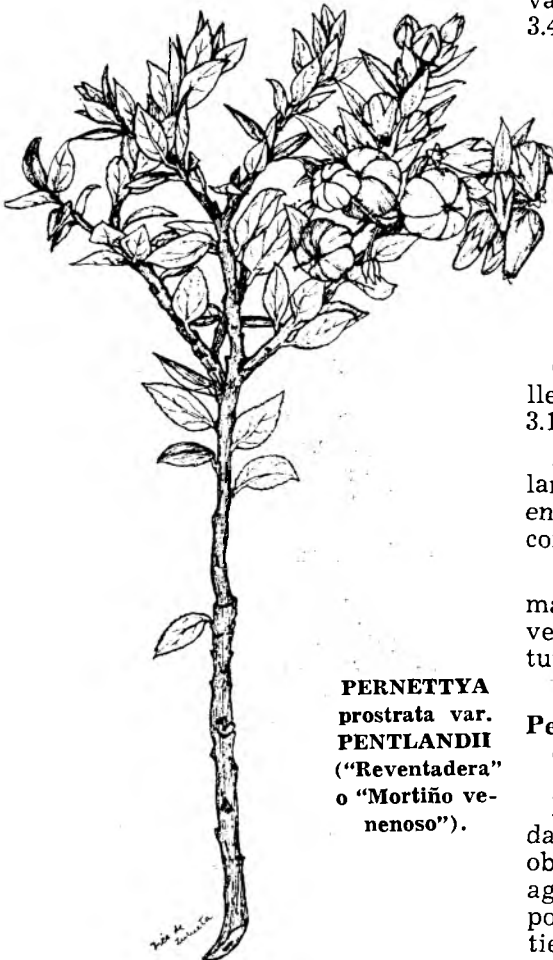
* Los experimentos de Farmacodinamia fueron realizados en el Departamento de Investigaciones del Laboratorio CUP de Bogotá.

Las especies de este género, generalmente se conocen con el nombre vulgar de "Reventadera" en Cundinamarca y otras regiones; en Antioquia también se le da el nombre de "Mortiño venenoso".

Principales especies que se encuentran en el país, según las colecciones que se han hecho en el Herbario Nacional Colombiano, y su área de distribución aproximada.

***Pernettya prostrata* var. *Pentlandii* (DC). Sleumer.**

Frútex muy ramoso, erecto y glabro, ramas angulosas, hojas oblon-



PERNETTYA
prostrata var.
PENTLANDII
("Reventadera"
o "Mortiño ve-
nenoso").

go-lanceoladas y agudas (nunca mucronadas) remotamente serradentadas, uninervadas y venosas por el envés, pedicelos axilares y uniflorales cuya longitud es igual a la mitad de la de las hojas, glabros y con 4 a 5 brácteas semiencorvadas en la base. La flor que es de color blanco o ligeramente rosado, tiene corola ovado-urceolada y cáliz de lóbulos agudos y anteras 4-aristadas. Las bayas son de color rojo.

Distribución:

Cordillera Oriental: Boyacá: Nevado del Cocuy, Valle de Cocuy, 3.400 a 3.500 metros de altura.

Departamento de Cundinamarca: Macizo de Bogotá: Alto de Las Cruces. Guadalupe, páramo, 3.380 a 3.320 metros de altura.

Departamento del Huila: Comisaría del Caquetá: Cordillera Oriental sobre el filo divisorio, en Gabinete. 2.300 a 2.450 metros de altura.

Cordillera Oriental: Boyacá: Valle del Cocuy, vert. SW., 3.750 a 3.100 metros de altura.

Departamento del Tolima: A lo largo de la carretera del Quindío, entre Cajamarca y la cima divisoria con el Departamento de Caldas.

Cordillera Oriental: Cundinamarca: Páramo de Cruz Verde, vert. occidentales, 3.150 m. de altura.

***Pernettya prostrata* var. *myrsinoides* (HBK) Sleumer.**

Frútex glabro, ramas subanduladas, hojas brevemente pecioladas, oblongas y mucronadas, con la base aguda y el ápice obtuso, brillantes por el haz; pedicelos axilares que tienen una longitud igual a la ter-

cera parte de la de las hojas, solitarios y unflorados, corola ovadoglobosa y glabra.

Distribución:

La Esperanza (Cundinamarca).

Departamento del Tolima: A lo largo de la carretera del Quindío, entre Cajamarca y la cima divisoria con el Departamento de Caldas: 3.300 metros de altura.

Cordillera Oriental: Boyacá: Nevado del Cocuy, 3.400 a 3.500 metros de altura.

Cordillera Oriental: Cundinamarca: Páramo de Cruz Verde, vert. occidentales, 3.150 metros de altura.

Cordillera Oriental: Boyacá: Valle del Cocuy, vert. SW. 3.750 a 3.100 metros de altura.

Seguí en mis experimentos el siguiente plano:

I.—Determinación de la dosis tóxica de la planta, administrándola por la vía oral.

II.—Acción tóxica del extracto acuoso y del extracto alcohólico por vía sub-cutánea, intraperitoneal e intravenosa.

III.—¿Cuál parte de la planta contiene el principio activo: fruta u hoja?

IV.—Análisis farmacodinámico de la sustancia activa de la planta.

V.—Naturaleza química de la sustancia activa.

VI.—Farmacología comparativa de la Andromedotoxina y del principio activo de la planta **Pernettya prostrata**.

VII.—Tratamiento de la intoxicación.

Ad. I

Para imitar la marcha habitual de la intoxicación en los animales, así como sucede, por comer la planta, y para formarse una idea de cuáles serían las cantidades mínimas, que por esta forma de introducción, ya podrían causar trastor-

nos funcionales o daños orgánicos, procedí del siguiente modo:

Observación 1 y 2

A dos cobayos (curies) de 520 y 470 grms. les quité la comida habitual (pasto) y se la reemplacé con 100 gramos de la planta **Pernettya prostrata**, seca. En el primer día, los animales apenas consumen algo; aparentemente no les gustó el cambio de la alimentación. Al otro día por la mañana ya empiezan a comer; por la tarde se observa una gran **tranquilidad**, **pereza** de los animales y a las 48 horas después del comienzo de la administración de la planta encontré ambos animales muertos. Quedaban todavía 40 gramos de planta, de modo que suponiendo una repartición igual en ambos animales, resulta, que para un peso de 500 gramos son letales alrededor de 30 gramos de la planta.

En la autopsia, fuera de una gastritis hemorrágica, no se reveló nada extraño.

Observación 3

A un conejo de 1,7 kg. administré por la sonda gástrica la infusión acuosa de 15.0 gramos de la planta. El animal no demostró más efecto que una gran **somnolencia** y no tocó a la comida usual, que le fue ofrecida como siempre, durante 24 horas. Después siguió comiendo normal.

Observación 4

Conejo de 2.0 kg, recibe por la sonda gástrica 25.0 gramos de la infusión acuosa de la planta entera. Una hora después: el animal acostado, **parece dormir**, respiración sumamente lenta, salivación. 80 minutos después de la "comida": muerte bajo convulsiones violentas.

Autopsia: músculo cardíaco muy flojo, en el estómago todavía una parte de la infusión introducida. Pulmones: sin alteración alguna.

Observación 5

Oveja 52.5 kg. Introducción oral de la infusión acuosa de 60.0 gramos de planta por el frasco de caucho. 90 minutos después de esta "comida" se observa en el animal **salivación fuerte, cólicos y respiración dificultosa**. Estos síntomas no se agravaron más sino que retrocedieron completamente en 3 horas.

Al otro día recibió el mismo animal 228 gramos de la planta en forma de infusión acuosa, también oral. Una hora después ya empezaron los signos de la intoxicación, los cuales fueron: **salivación, movimientos de vómito, tambaleo**, una especie de **hipo, convulsiones, respiración irregular** en sacudidas y **pulsación lenta**. Por recordar estos síntomas una posible acción vagotónica o vago-irritante, resolví aplicar como "tratamiento" sulfato de atropina 20.0 gramos dada por vía subcutánea. Los síntomas antes observados retrocedieron, el animal se acostó y quedó así durante 8 horas sin tocar la comida. Al día siguiente no se observó nada extraño en su actitud.

Ad. II.

Para estos ensayos hice un extracto acuoso por extracción fría y caliente, los cuales se reunieron en seguida. Un c.c. de la solución isotónica correspondió a 0.6 gramos de la planta entera seca. La extracción alcohólica se hizo con el residuo de la planta después de su extracción acuosa. Un c.c. de la solución isotónica y neutral correspondió a 1.0 g. planta entera seca sin contener la fracción hidrosoluble de la sustancia activa.

Observación 6

Cobayo 560 gramos. Inyección intraperitoneal de 0.5 ctrs. extracto acuoso igual a 0.3 g planta. 10 minutos después de la inyección: **disnea, chillidos, sacudidas musculares**

interrumpidas de períodos de calma, **salivación**. 30 minutos después de la inyección: status idem; caja torácica encogida, movimientos bruscos de "baile". 50 minutos después: animal acostado, tranquilo, al pincharlo apenas reacciona, reflejo corneal positivo. Así quedó el animal durante 4 horas y bajo regreso continuo de los síntomas volvió poco a poco a su estado normal.

Observación 7

Cobayo 670.0 gramos. Inyección intraperitoneal de 1.0 ctrs. del extracto acuoso igual 0.6 gramos planta entera seca. Se observaron esencialmente los mismos síntomas de intoxicación como en el ensayo anterior.

Observación 8

Cobayo 600.0 gramos. Inyección intraperitoneal de 2.0 cc. del extracto acuoso igual a 1.2 g planta entera seca, simultáneamente con 0.005 gramos de sulfato de atropina. Observé el animal durante una hora, sin haber podido constatar algo extraño en su actitud.

Observación 9

Dos días más tarde inyecté al mismo animal de la observación 8 la misma dosis de la planta por la misma vía pero esta vez sin la atropina. 10 minutos después de la inyección: **Salto, convulsiones, salivación abundante, boca abierta y espumosa, disnea fuerte**. El animal murió 25 minutos después de la inyección.

Observación 10

Cobayo 470.0 gramos. Inyección subcutánea de 2.0 ctrs. de extracto alcohólico igual a 2.0 gramos planta seca. No se observó ningún efecto. Al otro día aumenté lo dosis en el mismo animal a 3.0 ctrs., sin haber observado nada extraño en su actitud.

Observación 11

Cobayo 510.0 gramos. Inyección intraperitoneal de 2.0 ctrs. y al otro día de 3.0 c.c. del extracto alcohólico igual a 2.0 y 3.0 g. de la planta. El animal no demostró ningún signo de intoxicación.

Observación 12

Conejo 2.1 kg. Inyección subcutánea de 3.0 ctrs. del extracto acuoso igual a 1.8 g. de planta entera seca.

15 minutos después de la inyección se observó una **somnolencia** del animal, **falta de equilibrio, tambaleo, salivación fuerte, respiración frecuente.**

25 minutos después de la inyección: disnea fuerte, cianosis.

30 minutos después de la inyección: animal acostado; ojos medio cerrados.

40 minutos después de la inyección: respiración dificultosa, boca abierta, imposibilidad de hacer parar el animal.

50 minutos después de la inyección: del estado adormido surgen bruscamente convulsiones fuertes.

3 horas después de la inyección: muerte del animal.

Observación 13

Conejo 2.4 kg. Inyección subcutánea de 5.0 ctrs. del extracto acuoso de la planta entera igual a 2.4 g. planta seca.

15 minutos después de la inyección: Respiración dificultosa.

25 minutos después de la inyección: Disnea, cianosis de la piel de las orejas.

30 minutos después de la inyección: respira con boca abierta, animal medio acostado.

40 minutos después de la inyección: gran disnea; a veces saltos.

50 minutos después de la inyección: para recibir más aire tiene la cabeza casi verticalmente hacia arriba.

55 minutos después de la inyección: bradicardia.

65 minutos después de la inyección: muerte del animal.

La autopsia no demuestra más que un corazón sumamente dilatado y músculo cardíaco muy flojo.

En cuanto a la toxicidad del factor alcoholosoluble en conejos, hice los siguientes ensayos:

Observación 14

Conejo 1.9 kg. Inyección intravenosa de 2.0 ctrs. extracto alcohólico 2.0 g. planta. Pocos minutos después de la inyección se observa una respiración de ritmo irregular, **miosis y bradicardia.** Estos síntomas retrocedieron en 20 minutos.

Observación 15

Conejo 1.75 kg. Aumentando la dosis del extracto alcohólico a 3.0 c.c., se observan los mismos síntomas que en la observación 14 más movimientos coreiformes y saltos que pasan 30 minutos después de la inyección.

Observación 16

Conejo 1.9 kg. (mismo animal que en observación 14). Inyección intravenosa de 4.0 ctrs. extracto alcohólico = 4.0 gramos. planta seca. Inmediatamente después de la inyección: grito, paresis del tren posterior; disnea; cabeza mantenida verticalmente hacia arriba para recibir más aire: falta de equilibrio; bradicardia. 20 minutos después de la inyección: animal semiacostado, no puede parar; bradicardia. Minutos después de la inyección: muerte del animal.

Observación 17

La dosis de 4.0 c.c. del extracto alcohólico inyectada por vía subcutánea en un conejo de 1.7 kg. no produjo sino un estado de embriaguez, narcosis que pasó completamente después de 4 horas.

III.

Para averiguar si la sustancia activa de la planta se encuentra en la hoja o en la fruta, hice de ambas partes extractos hidroalcohólicos y les examiné en conejos y ovejas.

Observación 18

Conejo 1.7 kg. Inyección intravenosa de 2.0 c.c. del extracto hidroalcohólico de la fruta de **Pernettya prostrata Pentlandii** correspondiendo a 1.0 gramos de la fruta seca. Cinco minutos después de la inyección el animal se acostó, respiró muy lentamente y con la boca abierta, las extremidades no tenían ningún tono muscular, eran flojísimos; bradicardia. En este estado acompañado de anestesia general quedó durante 8 horas. Al otro día encontré el animal muerto. Autopsia: como en los casos anteriores se observó como alteración sobresaliente la dilatación de las cavidades cardíacas.

Observación 19

Oveja 22 kgs. Inyección intravenosa de 8.0 ctrs. extracto hidroalcohólico de la fruta, correspondiente a 4.0 de fruta seca. Durante la inyección y después se observa salivación fuerte, vómito, hipo, respiración difícil. El animal muy disneico e inquieto respira en sacudidas y con la boca abierta. 3 minutos después de la inyección pasó el vómito persistiendo la salivación y la embriaguez todavía algunas horas.

Observación 20

La misma oveja que en el experimento anterior recibe la misma dosis del extracto de la planta mezclada con 15 mgs. de sulfato de atropina. Además de un estado de embriaguez y falta de equilibrio no se ha observado nada extraño.

Observación 21

Conejo de 1.52 kg. de peso. La inyección intravenosa de 2.0 ctrs.

extracto hidroalcohólico de la hoja de **Pernettya prostrata Pentlandii**, correspondiente a 1.0 g. de hoja seca produce instantáneamente la muerte del animal.

Observación 22

Conejo 1.75 kg. Inyección intravenosa de 0.005 g. de sulfato de atropina. Cinco minutos después de la atropina, inyección intravenosa de 2.0 ctrs. de extracto hidroalcohólico de la hoja correspondiente a 1.0 g. hoja seca. No obstante la previa sección de vago por la atropina, el animal murió inmediatamente después de la inyección.

En la creencia de que se trataba de una discordancia en las relaciones cuantitativas entre la dosis de la atropina y la sustancia activa de la hoja, procedí del siguiente modo:

Observación 23

Conejo 1.8 kgs. de peso. La inyección intravenosa de 20 mg. de sulfato de atropina no produjo además de una midriasis ningún otro signo perceptible. Diez minutos después de la inyección de atropina inyecté por la misma vía sólo 0.8 ctrs. del extracto hidroalcohólico correspondiente a 0.4 g. de la hoja seca. Cinco minutos después de esta inyección murió el animal bajo síntomas de disnea y de convulsiones violentas.

Observación 24

Oveja 26 kgs. de peso. La inyección intravenosa del extracto hidroalcohólico de 1.0 gramos de hoja produce una borrachera transitoria con falta de equilibrio y tialismo.

Observación 25

La misma oveja de la observación 24 recibió otro día por la vía intravenosa 3.0 gramos de hoja en forma del extracto hidroalcohólico. Al terminar la inyección el animal

se mostró normal, pero 10 minutos después ya empezó a presentar tialismo fuerte (hipersalia), astasia, vómitos violentos, cólicos, disnea respirando con la boca abierta, y en seguida se echó. Así mismo siguió el animal durante otros 10 minutos, agravándose los síntomas progresivamente. 40 minutos después de la inyección murió.

Autopsia: Además de un meteorismo exagerado, no se encontró nada particular.

Observación 26

Oveja de 22 kgs. de peso. Inyección intravenosa de 0.015 grs. de sulfato de atropina. 10 minutos después inyecté el extracto hidroalcohólico de 3.0 gramos de hoja seca. Se observó disnea, bradicardia, pero sólo de poca intensidad y duración de modo que se trató evidentemente de un antagonismo entre la atropina y la sustancia activa de la hoja de **Pernettya prostrata Pentlandii**.

Observación 27

La misma oveja que en la observación 26 murió instantáneamente por la inyección intravenosa de 8.0 gramos de la hoja en forma del extracto hidroalcohólico. Durante la inyección lenta (0.8 gramos por minuto) escurrió por la boca mucha saliva.

Resulta, pues, de las observaciones 18-27 que la hoja, como la fruta, contienen el principio activo de la planta. Me pregunté si por las operaciones hechas se ha extraído la totalidad de las sustancias tóxicas. Para averiguar esto, saqué el residuo obtenido de la hoja y fruta después de su extracción hidroalcohólica y mezclándola en partes iguales con azúcar de caña las dejé comer por dos curies.

Observación 28 y 29

Dos cobayos (curies) de 310 y 450 gramos de peso, comen durante

4 y 5 días respectivamente una mezcla del polvo de la planta **Pernettya Pentlandii**, extraída previamente con agua y alcohol. Consumieron estos animales en total 100 gramos del polvo. Ya al tercer día de tal alimentación se observó como signo de malestar de los animales, la falta de movimiento y el pelo erizado. Ambos animales murieron al IV y V día, respectivamente, después de un estado de coma.

Autopsia: Gastrectasia, colecistectasia, mucosa gástrica hemorrágica.

IV

El estudio del mecanismo de la acción de la sustancia activa de la planta se hizo por **ensayos de farmacodinamia** en perros y en órganos aislados del gato, conejo y rana. En el animal entero se hicieron los ensayos en anestesia general, con 0.04 gramos Fenil-metil-etilbarbiturato por kg. de peso del animal, por la vía intravenosa. Se registró la presión arterial (cánula en la arteria carótida) izquierda y conectada con un manómetro de mercurio registrador y la respiración (cánula en la nariz conectada con un tambor inscriptor de Marey).

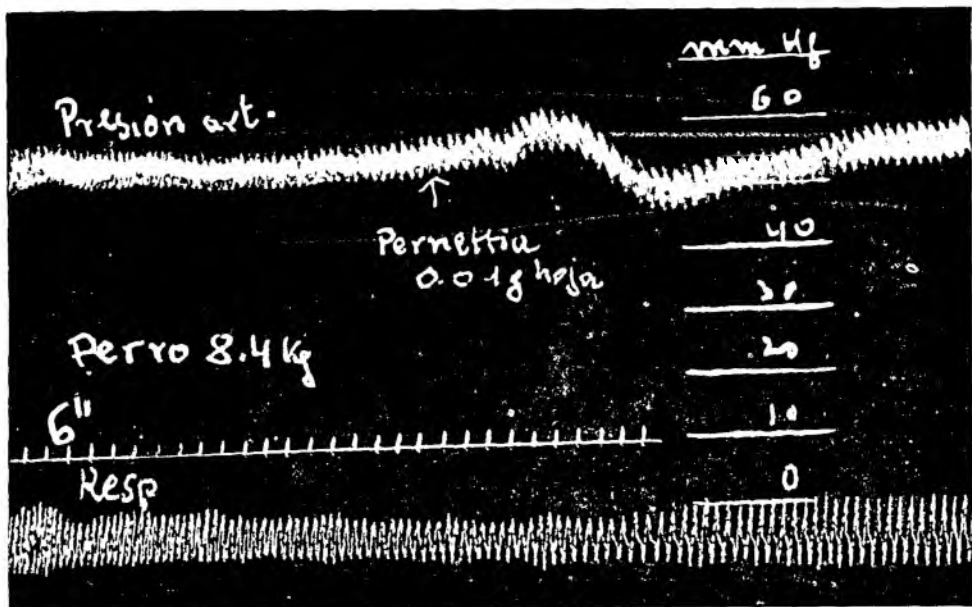
Observación 30

En el perro, la dosis mínima eficaz por la vía intravenosa, es de 0.01 gramos de planta. Esta dosis produce primero un ligero ascenso de la presión arterial y en la segunda fase del efecto, su disminución llega hasta 5-10 mms. de mercurio.

Este efecto es reversible; es decir, pocos minutos después de la inyección la presión arterial vuelve a su estado inicial. Dosis más pequeñas, como por ejemplo, 5 mg. de la planta, no altera (Curva 1^a) la marcha fisiológica de las funciones observadas.

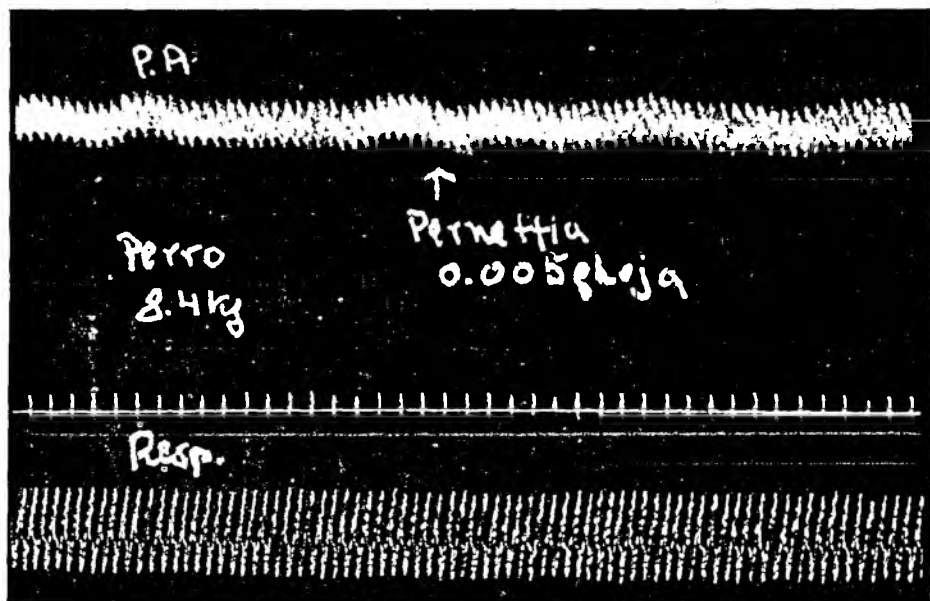
CURVA Nº 1

Acción de la "reventadera" sobre la presión arterial y respiración del perro.
De arriba a abajo: presión arterial, tiempo: 6", respiración.



CURVA Nº 1-A

Acción de la "reventadera" sobre la presión arterial y respiración del perro.
De arriba a abajo: presión arterial, tiempo: 6", respiración.



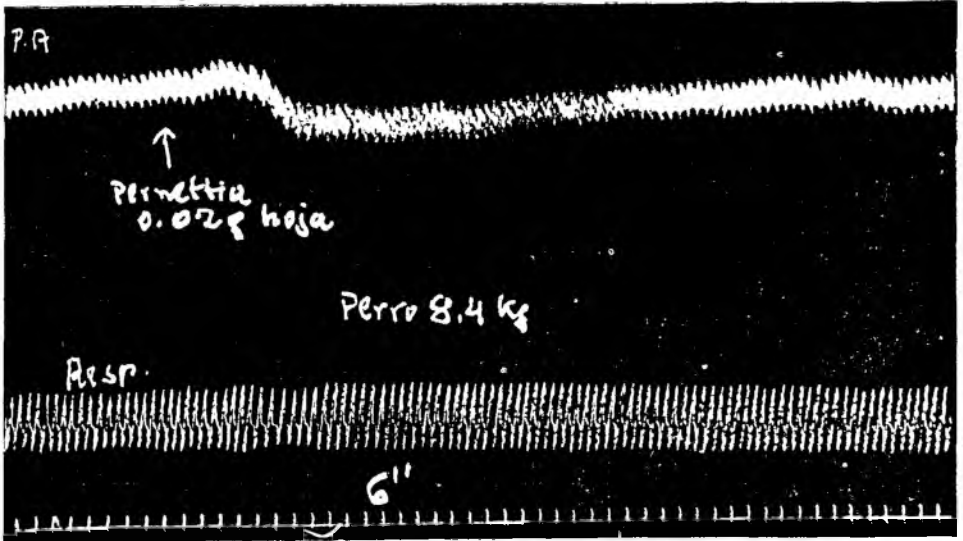
Observación 31

La dosis de 0.02 gramos correspondiente a 0.02 gramos de hoja de

Pernettya, produce un descenso más durable de la presión arterial y un ligero aumento de la amplitud de las respiraciones.

CURVA Nº 2

Acción de la "reventadera" sobre la presión arterial y respiración del perro.
De arriba a abajo: presión arterial, respiración, tiempo: 6".

**Observación 32**

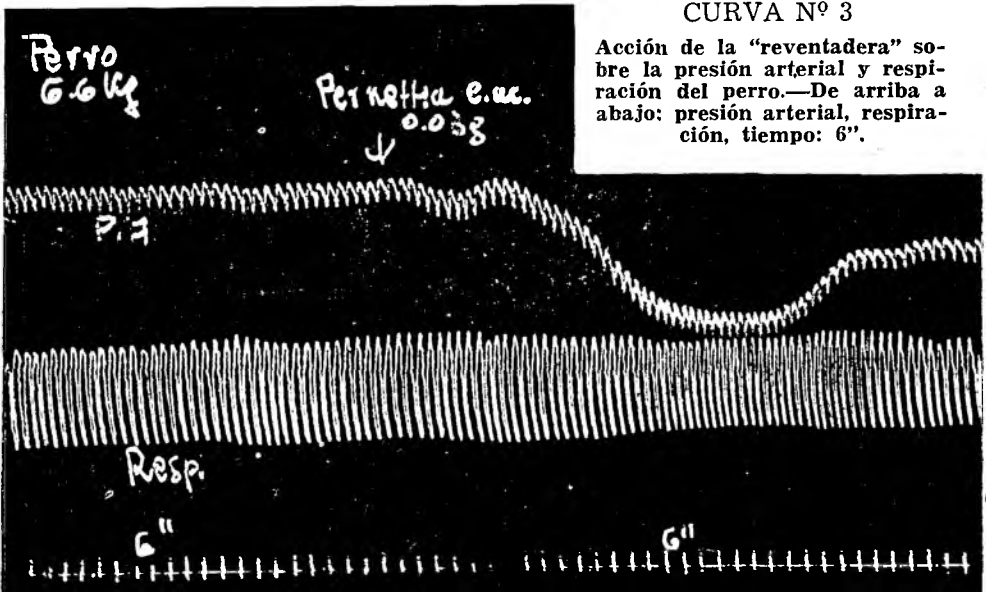
En un perro de 6.6 kgs. de peso, la dosis de 0.03 gramos de la planta *Pernettya*, en forma de extracto acuoso, produce un descenso fuerte de la presión arterial, acompañado de un aumento de la

frecuencia de las respiraciones.

La presión vuelve a subir, pero no alcanza su valor inicial, quedando 20 mm. de Hg. por debajo de éste. Se trata, pues, de una inhibición perdurable; efecto parcialmente reversible.

CURVA Nº 3

Acción de la "reventadera" sobre la presión arterial y respiración del perro.—De arriba a abajo: presión arterial, respiración, tiempo: 6".



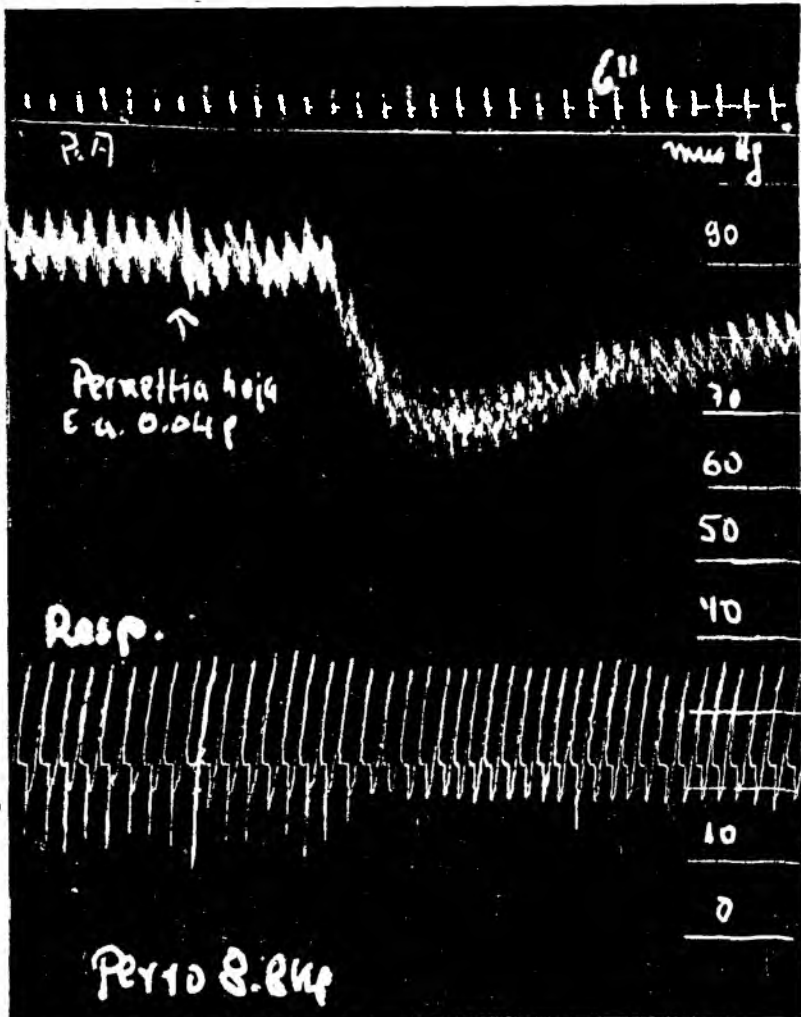
Observación 33

La inyección de 0.04 gramos de planta (extracto-hidroalcolico) pro-

duce un descenso de la presión arterial de 90 hasta 65 mm. de Hg. Pocos minutos después la presión se estabiliza a 80 mm.

CURVA N° 4

Acción de la "reventadera" sobre la presión arterial y respiración del perro.
De arriba a abajo: Tiempo: 6", presión arterial, respiración.

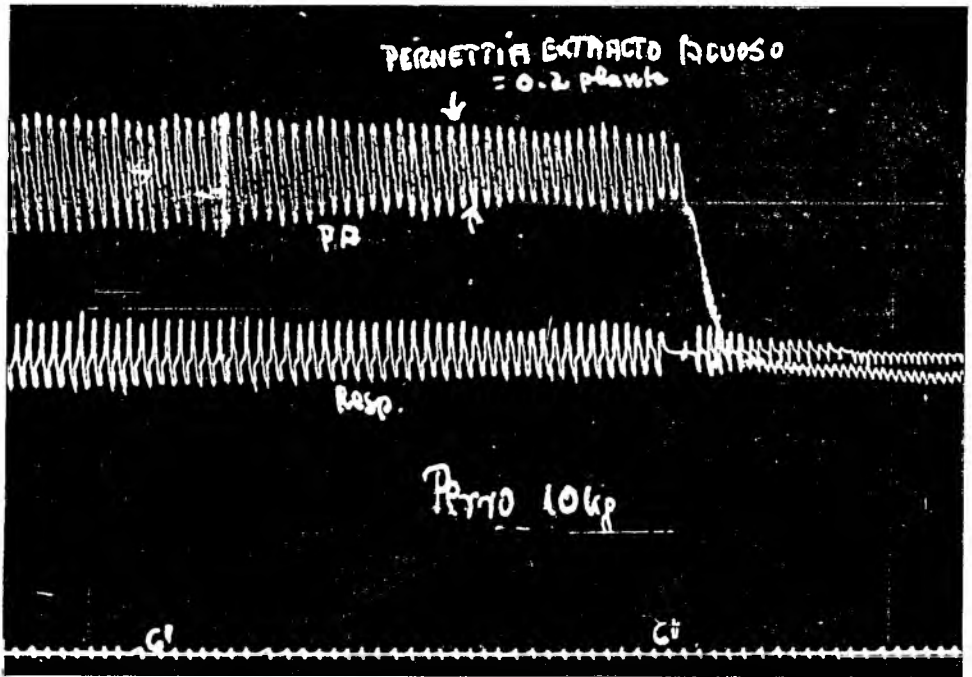
**Observación 34**

La dosis de 0.2 gramos (extracto acuoso) produce bajo la caída brusca de la presión arterial y debilitamiento de la respiración, la muerte

repentina del animal (Curva N° 5). Se trató de un perro de 10 kgs. de peso, de modo que la dosis letal es de 0.02 gramos de planta por kg. de peso de animal.

CURVA N° 5

Muerte de un animal intoxicado con la "reventadera".
De arriba a abajo: presión arterial, respiración, tiempo: 6".



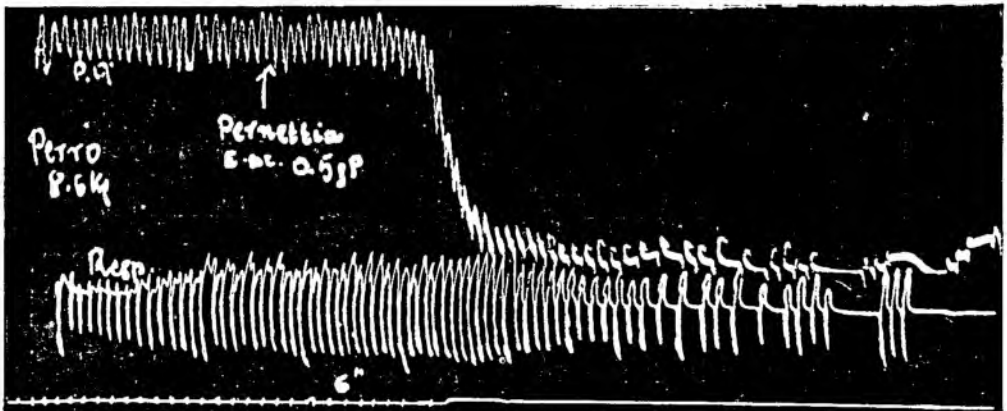
Observación 35

Análogamente al experimento anterior, la dosis de 0.5 gramos de planta (extracto acuoso) mató a un perro de 8.6 kg. de peso, dentro

de 4 minutos (Curva N° 6). Se marca primero la baja brusca de la presión arterial y después una inhibición de la respiración hasta su paro definitivo.

CURVA N° 6

Síntomas de intoxicación con "reventadera" en un perro.
De arriba a abajo: presión arterial, respiración, tiempo: 6".



El síntoma predominante en estas observaciones de farmacodinamia es la caída transitoria, permanente o mortal de la presión arterial. Este efecto puede producirse por mecanismos distintos, v. gr.: vía nerviosa, vasodilatación, debilitación del músculo cardíaco.

En cuanto al posible efecto de la sustancia activa de la planta sobre el sistema nervioso autónomo, podría tratarse en primer plano de una excitación del vago. Recordamos, pues, a la observación hecha en los ensayos de toxicología en los cuales se reveló una salivación fuerte y bradicardia de los animales intoxicados. Para averiguar si se

trata en realidad de una vago-irritación, procedí del modo siguiente:

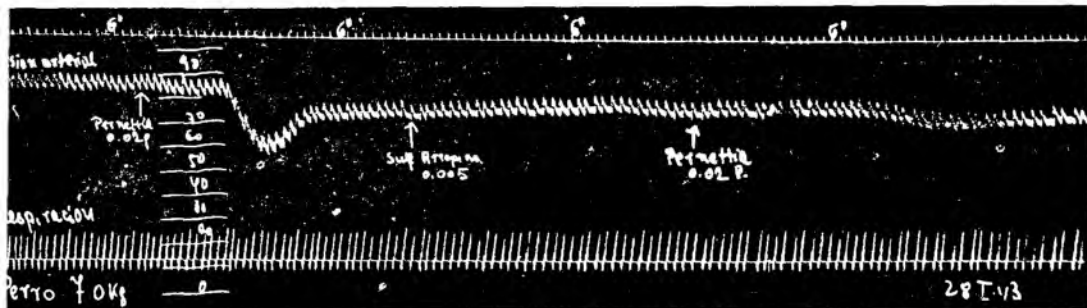
Observación 36

Un perro de 7.0 kg. recibe primero 0.02 gramos de la planta (extracto acuoso). Se ve el mismo efecto como en la observación 34: la presión arterial cae de 90 mm. de Hg hasta 58 mm. para subir en seguida y establecerse a una altura de 74 mm. de Hg. La inyección de 0.035 gramos de sulfato de atropina no altera ni una de las funciones observadas. Algunos minutos después de la inyección de atropina se repite la misma dosis de *Pernettya* como antes, sin que ésta produzca efecto alguno.

CURVA Nº 7

Demostración del mecanismo de acción de la "reventadera": antagonismo entre el principio activo de la planta y la atropina.

De arriba a abajo: Tiempo: 6", presión arterial, respiración.



Observación 37

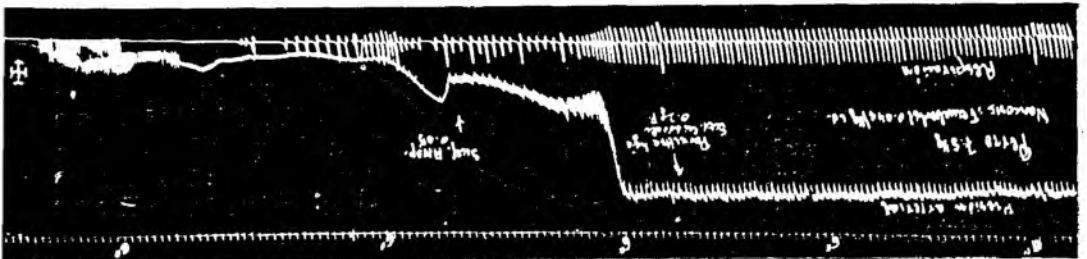
En un perro de 7.5 kg. se inyecta el extracto hidroalcohólico de la hoja de *Pernettya* correspondiente a

0.2 gramos de la hoja seca. Observamos otra vez la caída repentina de la presión arterial seguida de inhibición de la respiración. En el es-

CURVA Nº 8

Antagonismo entre el principio tóxico de la "reventadera" y la atropina.

De arriba a abajo: Tiempo: 6", presión arterial, respiración.



tado premortal se inyecta como tratamiento 0.05 g. de sulfato de atropina una dosis intencionalmente altísima. Se ve el antagonismo: la atropina parece por algunos minutos contrarrestar el efecto del veneno pero no alcanza a neutralizarlo completamente. Observamos en este ensayo la muerte del animal en anorexia, hecho que corresponde a las observaciones en los ensayos de toxicología. La respiración artificial no pudo salvar al animal.

Observación 38

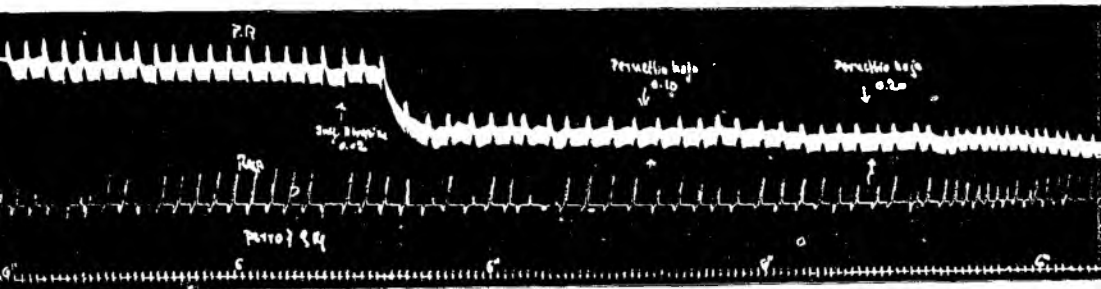
Cambiando el dispositivo de experimentación, se pone aún mejor en relieve el antagonismo que exis-

te entre la atropina, vagoínhibitriz y la sustancia activa de la **Pernettya**, (vagoirritante).

La inyección de 20 mg. de sulfato de atropina en un perro de 7.9 kg. causa por la dosis alta y efecto directo sobre los elementos musculares del corazón (**Mezey**) un descenso de la presión arterial. En el animal así atropinizado no se observó ningún efecto por dosis altas de **Pernettya** que en animales sin atropinización previa causaron alteraciones considerables de las funciones observadas. Así, la dosis de 0.20 g. de la hoja de **Pernettya** no causó sino un aumento de la frecuencia de las respiraciones.

CURVA Nº 9

En el animal previamente atropinizado la "reventadera" ya tiene efecto. De arriba a abajo: presión arterial, respiración, tiempo: 6".



Observación 39

En un perro de 10.0 kg. previamente atropinizado por 15 mg. de sulfato de atropina, la dosis letal de 0.3 g. de **Pernettya** no produce sino un ligero y transitorio descenso de la presión arterial.

Deducimos de estos ensayos que uno de los principios activos de la planta **Pernettya prostrata** Pentlandii, obra sobre los mamíferos en sentido de una vagoirritación. Para averiguar si había también un efecto directo sobre el mismo músculo cardíaco, hice ensayos en el **corazón aislado del sapo** (bufo vulgaris):

Observación 40

La concentración mínima de la planta que ya resultó eficaz sobre el corazón (preparación según Straub) aislado, es entre 1:2000 -- 1:1000. En estas concentraciones se observa una disminución progresiva de la amplitud de las contracciones afectando sobre todo la intensidad de la sístole. Cuantitativamente se observa una disminución de 10% de la amplitud inicial. Este efecto es reversible: después de la eliminación del veneno por lavados repetidos con una solución de Ringer

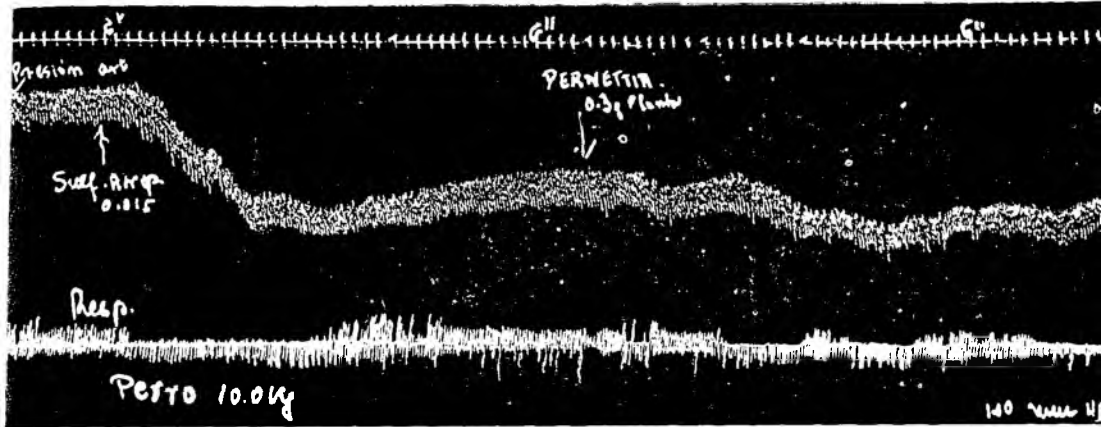
de rana (NaCl 0.6—%, KCl 0.01%,
NaHCO₃ 0.015 %, CaCl₂ 0.02%)

vuelve el estado que había antes
de la adición del veneno.

CURVA Nº 10

Antagonismo: "reventadera": atropina. En el animal atropinizado quedan dosis
letales de "reventadera" sin eficacia.

De arriba a abajo: Tiempo: 6", presión arterial, respiración.



CURVA Nº 11

Dosis mínima eficaz de "reventadera" en el corazón aislado del sapo.



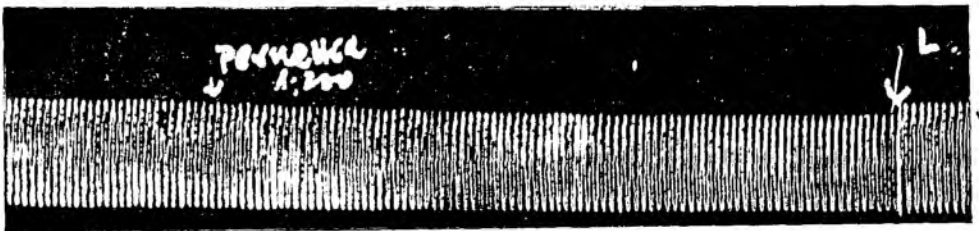
Observación 41

La concentración de 1:200 produce una disminución de 15-18% de la

amplitud de las contracciones del
corazón aislado del sapo. Este efecto
es también reversible.

CURVA Nº 12

Acción de la "reventadera" sobre el corazón aislado del sapo.



Observación 42

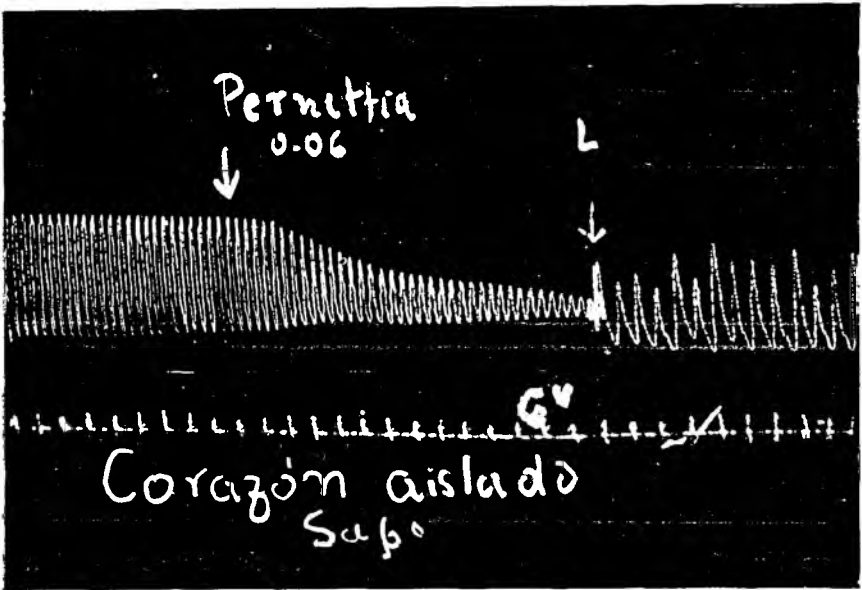
La dosis de 0.06 g. de **Pernettya**, o tomando el volumen total de la cánula y del ventrículo a 6.0 ctrs., la concentración de 1:100 produce además de un fuerte descenso de la **contracción sistólica** también una disminución de la diástole, de modo que dentro de 2-3 minutos se observa una disminución de la amplitud de 16.5 mm. a 3.0 mm. Este efecto ya no es completamente re-

versible: después de lavados repetidos queda siempre una fuerte disminución de la frecuencia de las pulsaciones y una irregularidad en la magnitud de la amplitud.

Para ver si los fenómenos observados con la **Pernettya** en el corazón aislado se basan en realidad en un efecto directo sobre los elementos musculares y no sobre las terminaciones intracardiacas del vago, hice también ensayos en el **corazón aislado previamente atropinizado**.

CURVA Nº 13

Acción de la "reventadera" sobre el corazón aislado del sapo.
De arriba a abajo: contracciones cardíacas, tiempo: 6".



Observaciones 43-46

Sulfato de atropina 0.005 g. o en una concentración de 1.1200 produce como veneno de acción potencial después de su adición una inhibición transitoria del corazón, el cual pocos segundos después vuelve a su función normal. Siempre, por la acción directa de este veneno sobre el músculo cardíaco, efecto que observé hace años en experimentos sobre la faja muscular aislada; la amplitud de las contracciones cardíacas tiende a disminuirse poco a poco.

En este corazón atropinizado, **Pernettya** en concentración de 1:50 causó el efecto ya conocido de la disminución fuerte de la amplitud de las contracciones cardíacas. Repitiendo esta operación se observó el mismo efecto con concentraciones más bajas de **Pernettya** también.

Resulta, pues, que la planta además de su acción vagotónica posee una influencia directa sobre los elementos musculares del corazón, debilitándoles según la concentra-

ción efectiva en un grado más o menos intenso.

Tanto en las observaciones clínicas como en los ensayos de toxicología se revelaron dos síntomas importantes de la intoxicación: vómitos y cólicos seguidos de parálisis de los intestinos. En las autopsias se encontró un meteorismo fuerte de los animales intoxicados.

Para completar el análisis farmacodinámico de la planta, se impuso

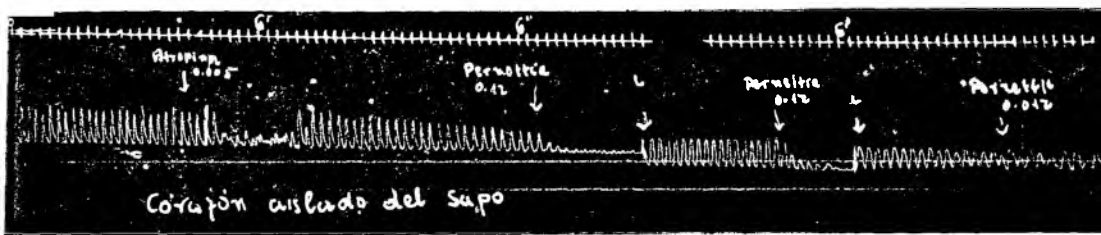
pues, el estudio de su acción sobre el **intestino aislado**.

Dispositivo de experimentación:
El animal se mata por un golpe de nuca e inmediatamente después se saca una asa de intestino de 5 cm. de largo (yeyuno) y se fija en un baño de solución de Ringer (Na Cl 0.8%, KC1 0.015%, CaCl₂ 0.02%, Na HCO₃ 0.02%) oxigenada y mantenida a 37.5° C. El extremo libre del intestino aislado se conecta con una palanca inscriptora.

CURVA Nº 14

Antagonismo entre el principio activo de la "reventadera" y la atropina.
Estudios en el corazón aislado.

De arriba a abajo: Tiempo: 6", contracciones del corazón aislado.



Observación 47

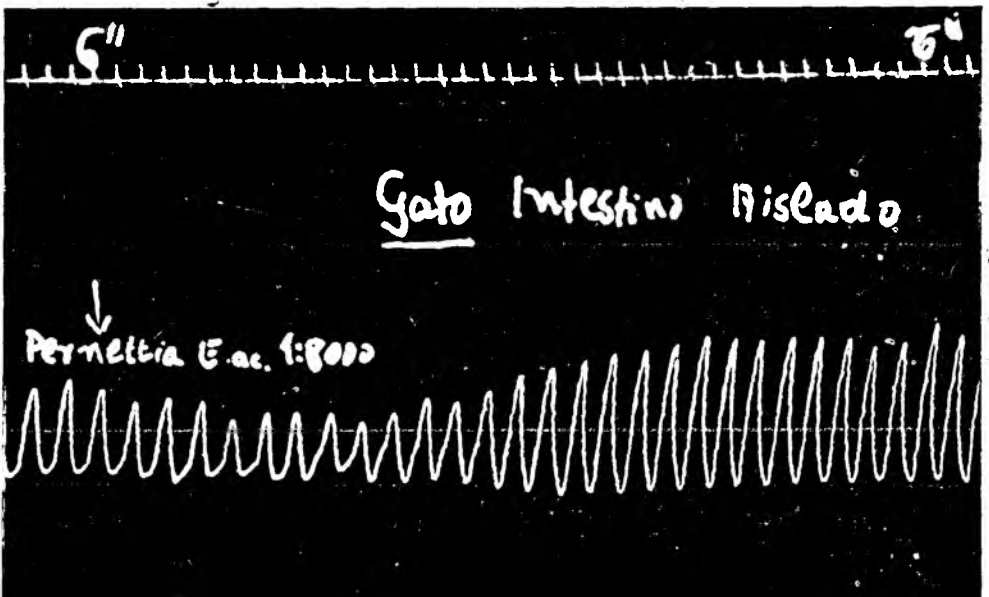
Concentraciones de **Pernettya prostrata**, **Pentlandii** de 1:8000

obran sobre el intestino aislado del gato en sentido de un aumento de la amplitud de las contracciones.

CURVA Nº 15

Acción de la "reventadera" en el intestino aislado.

De arriba a abajo: Tiempo: 6", contracciones intestinales.



Observación 48

En una fase más adelantada de la acción se observa por la misma dosis una inhibición de los movimientos intestinales.

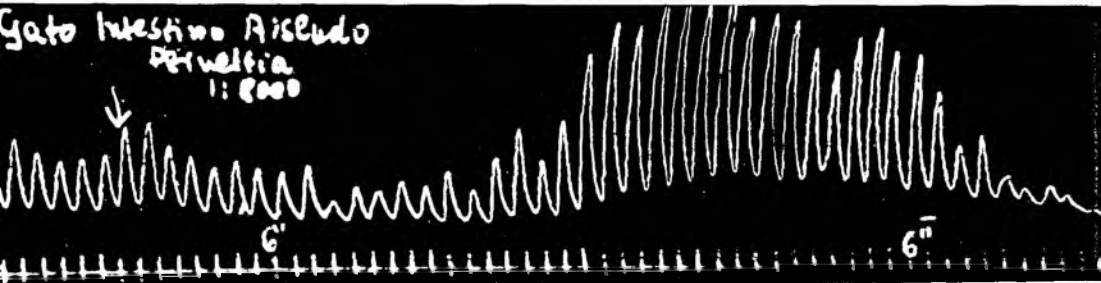
Corresponden estas dos observaciones al hecho de que la sustancia activa de la planta examinada, después de haber causado primero vómitos y cólicos (excitación del va-

go) obra sobre los mismos sistemas en sentido inhibitor. O, lo que es también posible, que además de la vago-irritación que sucede en la primera fase de la acción farmacodinámica, hay también un efecto directo paralizante sobre los elementos musculares del intestino.

Para aclarar el mecanismo de la acción sobre los intestinos, se hicieron los siguientes ensayos:

CURVA Nº 16

Acción de la "reventadera" en el intestino aislado.
De arriba a abajo: Tiempo: 6", contracciones intestinales.



Observaciones 49-50

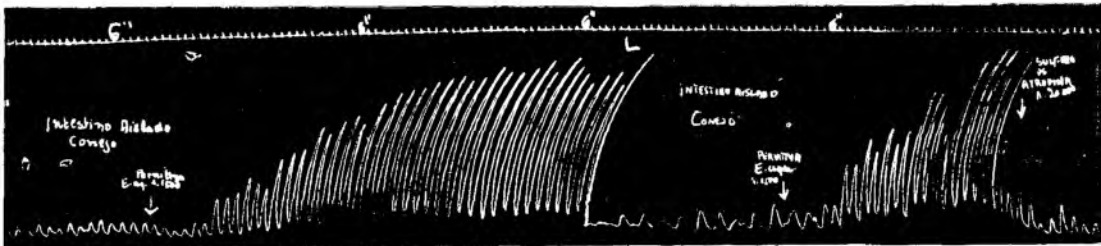
El intestino aislado de un conejo tenía antes de la adición de *Perueltia* una amplitud media de contracciones de 5.6 mm. Al añadir el extracto acuoso de la planta en una concentración de 1.1500 (= 1 g. planta en 1500 g. solvente), se produjo un aumento intenso de la am-

plitud de las contracciones hasta 7 ctrs., es decir, unas 11 veces más que había antes. Eliminando la sustancia añadida por lavados repetidos con una solución fresca de Ringer, las contracciones intestinales volvieron a su magnitud normal. Repetí estas operaciones con la misma dosis y durante el efecto de la planta añadí, sin sacar la sustancia

CURVA Nº 17

Antagonismo entre el principio activo de la "reventadera" y la atropina.
Experimentos en el intestino aislado.

De arriba a abajo: Tiempo: 6", contracciones del intestino aislado.



activa de la planta, sulfato de atropina en una concentración de 1.20.000. Como se ve de la curva 17, la adición de la atropina produjo una inhibición brusca de las contracciones o una neutralización completa de la acción de la *Per-nettya* por la actitud antagonica del sulfato de atropina.

V.

En cuanto a la naturaleza química de la sustancia activa de la planta examinada llegué a las siguientes conclusiones: el principio venenoso es bien soluble en agua fría y agua caliente y menos soluble en alcohol. Al añadir al extracto acuoso una solución concentrada de acetato de plomo y filtrándole después, la solución clara tiene la misma actividad cualitativa y cuantitativa que había antes, de modo que el principio activo no se precipita por sales metálicas. El filtrado, después de haber eliminado el plomo en exceso por fosfato de sodio, no dá reacción de alcaloides ni glucósidos.

Esta actitud química, el efecto tóxico y el mecanismo farmacodinámico, recuerdan mucho a la **andromedotoxina**, el veneno común de un gran número de plantas pertenecientes a la familia de las Ericaceae. **Eikmann** aisló primero de la **Andromeda Pieris** japónica Thunb. un principio tóxico, la Asebo-Toxina. **Plugge** encontró esta misma sustancia en otras especies del **Andromeda** como en la **Azalea Indica**, **Rhododerdron ponticum** y le dio el nombre de "Andromedotoxina". **Lasché** encontró el mismo principio en la **Kalmia latifolia**, **Kalmia angustifolia** y en la **Monotropa uniflora**. La toxicidad de la miel tóxica de **Xenophon** (Jenontote) de las flores de **Rhododendron ponticum**, se debe también a su contenido en **andromedotoxina**.

VI.

El primer estudio de la acción de la **Andromedotoxina** se debe a **Hardikar**. Este autor observó como síntomas de intoxicación por la **Andromedotoxina** o por hojas de las plantas enumeradas anteriormente: **salivación, vómito, tambaleo, convulsiones, respiración trabajosa, parálisis progresivo de las extremidades** y por fin muerte del animal. **Hardikar** concluye que la **andromedotoxina** tiene una acción compleja: primero estimula, después inhibe las terminaciones periféricas del vago. Además hay también una **acción narcótica** sobre el cerebro, lo que se traduce en tambaleo, y una acción paralizante sobre las placas motóricas terminales en los músculos estriados voluntarios, lo que se ve en la pérdida de la fuerza motriz de las extremidades. En dosis fatales actúa la **andromedotoxina** en sentido depresivo, inhibidor sobre el músculo **cardíaco**, lo que se traduce en la **lentitud del pulso**.

Comparando ahora los efectos observados por la administración de los extractos de la planta examinada con los causados con la **Andromedotoxina** nos llama la atención que éstos son sensiblemente iguales. Así la **salivación** (observaciones números 5, 6, 9, 19, 24, 25, 27), el **vómito** que se observó solamente en las ovejas parece ser por lo tanto de origen central dado que los conejos no tienen centro de vómito (observaciones números 5, 19, 25), el **tambaleo y efecto narcótico** general (observaciones números 5, 12, 16, 17, 18, 24), **convulsiones musculares**, (observaciones números 4, 5, 6, 7, 9, 12, 19), **disnea** (observaciones números 5, 6, 9, 12, 13, 16, 25), y a consecuencia de dosis altas la acción **inhibidora** sobre el **músculo cardíaco** (observaciones números 5, 14, 16, 18, 42, 46).

La semejanza en la actitud biológica y las propiedades químicas

idénticas dejan concluir que la sustancia activa de la planta **Pernettya prostrata** es también la Andromedotoxina.

VII.

El punto de partida para la realización del presente trabajo fue un problema práctico: averiguar si la planta está en realidad tóxica y si es el caso, buscar las posibilidades terapéuticas.

De las observaciones aquí relatadas resulta que la "reventadera" es una planta sumamente tóxica causado en cantidades de 1.0 g. por kg. animal y administrada por vía oral síntomas de una grave intoxicación. La dosis de 10.0 de la planta por kg. animal y por vía bucal causa la muerte del animal. Ovejas parecen demostrar una gran sensibilidad: por la vía intravenosa resultaron 0.1 g. de la planta por kg. animal mortal (observaciones números 1, 2, 5, 9, 25, etc.).

Dada la comprobada observación empírica de la toxicidad de la planta y tomando en cuenta en el análisis de los efectos de la intoxicación, la preponderancia de los síntomas de vago-irritación, se impuso averiguar si la vago-inhibición contrarrestaría los efectos nocivos de una intoxicación. Y en realidad, como resulta de las observaciones números 5, 8, 9, 20 y 26 resultó, que la atropina adecuadamente dosificada reduce y hasta anula el efecto tóxico de la sustancia tóxica de la "reventadera". Se hizo esta observación sobre todo en las ovejas, mientras que los conejos intoxicados murieron no obstante el tratamiento con atropina. Y precisamente este hecho asegura la rectitud del tratamiento de la intoxicación con atropina. Sabemos, pues, que los conejos son muy resistentes a la atropina por tener su suero san-

guíneo la capacidad de destruir ésta rápidamente: 1 ccm. de suero de conejo destruye 0.01 hasta 0.1 g. de atropina mientras que 1 ccm. suero de los mamíferos grandes y el del hombre no destruye sino 1 Gamma = 0.00001 g. de atropina por lo cual se justifica la contradicción aparente respecto de la base del tratamiento.

El médico veterinario y el ganadero procederá en un caso de intoxicación con la "reventadera" del modo siguiente:

1º—**Eliminación mecánica** de la planta del canal intestinal / lavados gástricos e intestinales /.

2º—**Eliminación medicamentosa** de la planta con purgantes en dosis altas.

3º—**Neutralización del veneno** ya absorbido y sección fisiológica de los sistemas receptores del veneno con sulfato de **atropina** en dosis más altas que las usadas en la terapéutica habitual.

En esta ocasión me es especialmente grato dar mis agradecimientos al doctor Gabriel Gutiérrez V., Agrónomo Auxiliar de la Sección de Biología Vegetal, a quien debo la descripción y reconocimiento de la planta **PERNETTYA PROSTRATA**, var. **PENTLANDII**.

BIBLIOGRAFIA

- Mezey, K. y H. Staub, Arch. exp. Path. u Pharm., Berlin, 182, 183, 1936.
- Plugge, A. Pharm. 1883, 1 y 1885, 914 cit. U. S. Dispensatory, 22, 1238.
- Lasché, Ph. Rund. 1889 Sept. cit. U. S. Dispensatory, 22, 1238.
- Hardikar, Journ. Pharmacol. and exp. Therap. 1922, XX, 17.