



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Estudio farmacológico sobre diversas especies de rauwolfias

Marina Soliva Corominas



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License.**

# ESTUDIO FARMACOLOGICO

SOBRE DIVERSAS ESPECIES

DE

RAUWOLFIAS

== **MEMORIA** ==

PRESENTADA POR

MARINA SOLIVA COROMINAS

PARA EL

GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700389506



R-167.267

DEDICADO:

A MIS QUERIDOS PADRES.

D. FRANCISCO GARCIA-VALDECASAS, CATEDRATICO DE FARMACOLOGIA  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE BARCELONA,

C E R T I F I C A :

Que el trabajo de MARINA SOLIVA COROMI-  
NAS, que presenta como Tesis Doctoral,  
ha sido orientado, dirigido y realiza-  
do en esta CATEDRA, garantizando la  
autenticidad de los hechos y conclu-  
siones en él referidos.

Barcelona junio de 1956

*F. Valdecasas*



---

TRABAJO EXPERIMENTAL REALIZADO EN EL LABORATORIO DE LA CATEDRA DE FARMACOLOGIA DE BARCELONA, BAJO LA DIRECCION DEL CATEDRATICO DE LA MISMA, PROFESOR DOCTOR DON FRANCISCO GARCIA-VALDECASAS CON CUYA MAGISTRAL AYUDA HA SIDO POSIBLE SU REALIZACION.

## I N T R O D U C C I O N

La presente Tesis trata de aclarar algunos de los muchos puntos oscuros que aún quedan en el conocimiento de la acción farmacológica de los principios activos contenidos en las diferentes especies de Rauwolfias. Todas estas plantas contienen en mayor ó menor proporción gran cantidad de alcaloides de tipo especial ( según veremos en la parte química) semejantes entre sí y con actividad farmacológica que los modernos descubrimientos van haciendo cada vez más interesantes.

La especie que ha sido estudiada con más detenimiento es la RAUWOLFIA SERPENTINA BENTH, procedente principalmente de la India. Sin embargo otras muchas especies oriundas de las más remotas regiones del globo, tienen también actividad farmacológica de tipo semejante, que no ha sido sin embargo suficientemente estudiada.

Nuestra presente Tesis trata principalmente del estudio comparativo de estas diferentes especies y de sus acciones centrales y periféricas.

La dirección de la misma se debe al Profesor de Farmacología Dr. FRANCISCO GARCIA-VALDECASAS el cual nos ha orientado en las técnicas farmacológicas y en la captación de datos y al que nunca podremos agradecer bastante la ayuda y conocimientos científicos que nos ha proporcionado con su bondad, inteligencia y constante labor científica.

Nuestro más sincero agradecimiento pues, al Profesor Dr. F. GARCIA-VALDECASAS.

Después de tres años de trabajo, creemos haber conseguido aclarar una cierta cantidad de problemas que expondremos en la parte experimental de la presente Tesis.

Nuestra labor, para la mejor exposición, la dividiremos en dos partes .Una primera dedicada a la puesta al día de

los conocimientos actuales sobre estas interesantísimas plantas. La segunda a la exposición de nuestra labor experimental.

Mi más sincero agradecimiento también, al Doctor J.A. Salvá por la colaboración prestada en la realización de este trabajo, a D. R. Krenn, D. Francisco Jofre, Da. Antonia Papiol y demás personal del Laboratorio de Farmacología.



## HISTORIA

Las plantas del género RAUWOLFIA deben su nombre al médico y botánico alemán LEONARD RAUWOLF (Tesis Mendoza Daza) 1940), quien entre 1573 y 1575, visitó Asia y Norte de Africa, estudiando la flora medicamentosa indígena; escribió varios trabajos sobre diversas plantas y sobre muchas especies de Rauwolfias utilizadas empíricamente por los indígenas como tratamiento de diversas afecciones.

Los indígenas de México y América Central (T.M. Daza 1940), las empleaban como febrífugo en el paludismo y como antídoto en las mordeduras de serpientes venenosas; administraban por vía gástrica unos 20 c.c. de una cocción de "Peñique-Peñique" que es la Rauwolfia HETEROFILA de ROEM y SCHULT (M.Daza 1941), que preparaban hirviendo 100grs. de raíz con 50 grs. de agua. Cada media hora repetían la misma dosis y según decían, después de algunos días el paciente

mordido por la serpiente venenosa y que habia presentado síntomas de intoxicación, estaba curado; contra la malaria empleaban procedimientos semejantes.

Como son muchas las especies de Rauwolfias más de 50 y crecen en distintos lugares, son también diversas las aplicaciones que se les han atribuido en sus países de origen.

En el capítulo III de la Tesis de M.Daza del año 1940, enumera el empleo de algunas clases de RAUWOLFIAS, así por ejemplo: la Rauwolfia AMSONIAEFOLIA que se encuentra preferentemente en el Congo Belga, se emplea por los indígenas en el tratamiento de enfermedades cutáneas en forma de cocción; también se le ha atribuido un papel laxante.

La Rauwolfia BAIENSIS del Brasil, la emplean como estomáquica.

A la Rauwolfia BLANCHETUI, también del Brasil le atribuyen especialmente a su corteza, propiedades drásticas y eméticas.

La Rauwolfia PERAKENSIS de Malasia se confunde con la Rauwolfia SERPENTINA BENTH; la emplean en mordeduras de serpientes venenosas y como estomáquico.

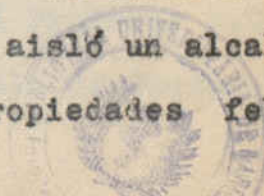
El látex de la Rauwolfia TOMENTOSA, de América del Sur lo ha empleado en el cólera.

La Rauwolfia VOMITORIA, ha sido utilizada, nos referimos siempre a los nativos, como emeto-catártico en diversos trastornos digestivos y también contra la fiebre, en las convulsiones infantiles y contra los trastornos psíquicos.

La Rauwolfia SERPENTINA BENTH, se ha empleado en la India, Ceylán y Java, principalmente como antídoto en mordeduras de serpientes venenosas, como febrífugo y como antihelmíntico.

A la Rauwolfia CAFRA del Sur de Africa le llaman los indígenas "Mulimba-Limba" y "Quinina-Tree" del Transvaal.

De la corteza de esta especie, J.B.KOFLY aisló un alcaloide llamado RAUWOLFINA. Se le atribuyen propiedades febrí-



fugas comparables a las de la quinina.

La Rauwolfia CANESCENS se encuentra principalmente en el Brasil y los indígenas de este país mezclaron la corteza de la raíz con aceite de ricino dando un tópico cutáneo que empleaban como antiparasitario.

La Rauwolfia LAMERKŮ se encuentra principalmente en América Tropical en particular en la Martinica y Guadalupe; se empleó como drástico fuerte.

La Rauwolfia NITIDA se encuentra en las Antillas, se utilizó como vomitivo y como purgante.

Los primeros estudios botánicos de la Rauwolfia SERPENTINA BENTH, se deben lo mismo que la descripción del género RAUWOLFIA a BAILLON (T.M. Daza 1940).

Desde el punto de vista químico, fué el Profesor E.C. DEGER (T.M. Daza 1940), del Instituto Agrícola de Guatemala

el que observó por primera vez la presencia de alcaloides,  
identificando dos: las Chalchupinas A y B.

## DISTRIBUCION GEOGRAFICA

El género *Rauwolfia* comprende por lo menos 50 especies que viven en la mayor parte de las zonas intertropicales de América, Africa, Asia y Oceanía.

Se encuentra en toda América del Sur, Méjico, Antillas, Guadalupe, Cuba, Jamaica en las Indias etc. etc.

Crece también en la parte oriental de Sierra Nevada y en la Cordillera de los Andes, en particular en el valle del río Rancheria, departamento de Magdalena (Colombia), donde la temperatura media es de 30 grados.

Crece bien en India, Ceylán y Java.

CARACTERISTICAS

MORFOLOGICAS

Es una planta (T.M.Daza 1940), que crece bien en tierra fértil, es un arbusto alto y ramificado, la corteza es gris ceniza. Sus flores son hermafroditas. El fruto es variado de forma y estructura, es una drupa bilocular, ó dos drupas libres; los granos son albuminoideos.

Son plantas ricas en látex, pudiéndose sacar de la corteza, de las ramas y de las hojas; estas son verticiladas en cuatro, a veces en tres u opuestas dos a dos. Son ovaes lanceoladas, estrechas en la base y peninervas (de 0'5 a 3cm.)

La histología de las Apocináceas es característica por la presencia de tejido criboso perimedular.

Crece bien a una altitud de 180 a 450 metros sobre el nivel del mar.

La parte oficial es la RAIZ.

## CLASIFICACION      BOTANICA

Las RAUWOLFIAS pertenecen a la familia botánica de las APOCINACEAS, rica en especies de utilidad farmacéutica.

Según la clasificación de Bentham y Hooker, la familia de las Apocináceas se divide en cuatro grupos que son las Rauwolfias, las Cerbereas, las Euplumerias y las Tabernemontaneas. Al primero de estos grupos pertenece el género Rauwolfia.

Existen numerosas especies de Rauwolfias, de las cuales la más conocida y estudiada es la Rauwolfia SERPENTINA BENTH.

Existen numerosas especies, más de 50, y son también diversos los nombres que han recibido en sus países de origen por los propios indígenas, además del nombre científico que por su clasificación botánica les corresponde.

Citaremos solamente las siguientes especies: Rauwolfia SERPENTINA BENTH, esta especie ha sido designada con diversas



sinónimas.

R. SERPENTINA BENTH & OPHIOXILON SERPENTINUM, OPHIOXILON ALBUM,  
OPHIOXILON SALUTIFERUM, OPHIOXILON TRI-  
FOLIATUM, abandonadas actualmente; en la  
India se conoce popularmente con los nom-  
bres de: SARPHAGANDA, CHANDRICA, CHANDRA,  
PATHALA GANDHI etc.

RAUWOLFIA VOMITORIA

RAUWOLFIA CUBANA

- " CANESCENS
- " HETEROFILIA
- " NITIDA
- " RADDADENIA VENEZOLANA
- " TERNIFOLIA
- " SALICIFOLIA
- " LAMARCKII

En nuestro trabajo experimental nos ha sido posible trabajar con extractos de las Rauwolfias arriba mencionadas.

## ESTUDIO QUIMICO

Los primeros trabajos sobre química de las RAUWOLFIAS , los hemos extraído de la Tesis doctoral de Mendoza Daza, ya que las referencias directas nos ha sido imposible conseguir-las.

Hemos dicho antes que los primeros estudios desde el punto de vista químico, se deben al Profesor DEGER (T.M.Daza) 1940 del Instituto Agrícola de Guatemala, el cual observa la presencia de dos alcaloides: las Chalhupinas A y B,,

Fué GRESHOF el año 1890, quién haciendo estudios sobre la Rauwolfia TRIFOLIATA, SERPENTINA BENTH y CANESCENS, observó que la corteza de la Rauwolfia CANESCENS, tenía un alcaloide cristalizado que con el ácido nítrico daba coloración rojo sangre y por estudios posteriores comprobaron que todas las plantas del género Rauwolfia, se caracterizaban porque casi to-

dos los principios activos, se colorean en rojo por el ácido nítrico y dan una fluorescencia azul ó verde amarillento en soluciones clorofórmicas, etéreas ó alcohólicas.

R. GIJÓN y R. IBAÑEZ en 1954, dicen que esta coloración roja producida por el ácido nítrico es debida a la AJMALINA.

En el capítulo II de la T.M. DAZA del año 1940, hace referencia de que en el año 1886, EYKMAN, estableció la presencia de un alcaloide dentro de la especie de la Rauwolfia SERPENTINA BENTH, llamada OPHIOKILON SERPENTINUM. No da nombre alguno sólo la existencia del mismo.

En 1888, un autor holandés, WEPERS BETTING, publica un estudio sobre la raíz de Rauwolfia SERPENTINA BENTH y describe un producto coloreado de naturaleza quinónica que llama OPHIOKILINE y que considera como producto activo de la droga.

En 1891, WARDEN, ( cap. II T.M.Daza 1940) describe en la raíz de Rauwolfia SERPENTINA BENTH, un alcaloide amargo y astringente, que no pudo aislar en estado cristalino.

Estudia las reacciones de coloración de este alcaloide, lo compara ala brucina y lo denomina PSEUDO-BRUCINA.

En el año 1931, empieza la era moderna de la química de los alcaloides de las RAUWOLFIAS con los estudios de los dos químicos hindús, SALIMUZZAMAN SIDDIQUI y RAFAHOUSEY SIDDIQUI, que efectuaron un análisis completo de la raíz de Rauwolfia SERPENTINA BENTH, describiendo 5 alcaloides cristalizados: tres incoloros, de carácter básico débil, que son la AJMALINE, LA AJMALICINA y la AJMALININA y dos de carácter básico fuerte, que son la SERPENTINA y SERPENTININA.

Describen también un ESTEROL, la SERPOSTERINA de fórmula  $C_{30}H_{48}O_2$ , ácidos grasos saturados con punto de fusión  $58^\circ$ , una mezcla de alcoholes no saturados de fórmula  $C_{25}H_{44}O_2$ , ácido oleico y una resina.

Estos mismos autores SIDDIQUI-SIDDIQUI en 1932, publican un trabajo en el que dan la fórmula empírica de los alcaloides aislados de la raíz de Rauwolfia SERPENTINA BENTH y los puntos

de fusión:

<u>ALCALOIDES</u>	<u>FORMULA</u>	<u>PUNTO DE FUSIÓN</u>	<u>% de RAIZ seca</u>
<u>DÉBILES</u>			
AJMALINA .....	$C_{20}H_{26}O_2N_2$ .....	158° - 160° .....	0'1
AJMALININA .....	$C_{20}H_{23}O_4N_2$ .....	180° - 181° .....	0'05
AJMALICINA .....	_____ .....	250° - 252° .....	0'02

Que como hemos dicho antes, estas son las bases débiles y las que sus cristales son incoloros.

El grupo de la SERPENTINA o sea los de cristales amarillos y bases fuertes, tienen estas fórmulas y puntos de fusión:

<u>ALCALOIDES</u>	<u>FORMULA</u>	<u>PUNTO DE FUSION</u>	<u>% de RAIZ seca</u>
<u>FUERTES</u>			
SERPENTINA .....	$C_{21}H_{23}O_4N_2$ .....	153° - 154° .....	0'08
SERPENTININA.....	$C_{20}H_{20}O_5N_2$ .....	263° - 265° .....	0'08

También SIDDIQUI-SIDDIQUI aislan PHYTOSTEROL de fórmula:  $C_{30}H_{48}O_2$  y punto fusión 159° - 160°, mostrando  $\left[ \alpha \right]_D^{31} = - 68'5$  en 1'3 p.c. solución de cloroformo el cual SIDDIQUI-SIDDIQUI consideran idéntico al

MYKOSTERIN ..... $C_{50}H_{98}O_2$ ..... $159^{\circ}-160^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -129.29^{\circ}, -129.5^{\circ}$

Acido oleico y ácidos saturados que son probablemente una mezcla de ácido esteárico y palmítico; y la mezcla de alcoholes no saturados antes citados.

En el mismo trabajo de 1932, SIDDIQUI-SIDDIQUI, hablan de un trabajo de VAN ITALLIE y STENHAUER en el que existen puntos de controversia con los trabajos de SIDDIQUI-SIDDIQUI y por esto, estos últimos autores se ven obligados a publicar sus resultados.

En 1931, VAN ITALLIE y STENHAUER publican un trabajo en el que existen, como decimos antes, ciertas discrepancias con los datos aportados por SIDDIQUI-SIDDIQUI.

Describen VAN ITALLIE y STENHAUER, tres alcaloides, de los cuales el que denominan B, se parece a la SERPENTININA de SIDDIQUI-SIDDIQUI, pero su punto de fusión es tres grados inferior y el coeficiente de rotación del

plano de la luz polarizada es también diferente.

Entre el C y la AJMALININA existen parecidas diferencias. El alcaloide que llaman A es probablemente idéntico a la AJMALINA, pero proponen llamarle RAUWOLFINA, nombre que ha persistido en distintos trabajos dando lugar a confusiones.

Los datos comparativos de estos diferentes autores son: La RAUWOLFINA tiene de punto de fusión alrededor de  $160 \text{ } \left[ \alpha \right]_D = + 131.1$  (en 1% de sol. de  $\text{CHCl}_3$ ).

El aislamiento de la SERPENTINA y la AJMALININA, se realiza por medio de amoníaco y éter como medios de extracción.

La AJMALINA tiene de puntos de fusión  $158^\circ\text{-}160^\circ \left[ \alpha \right]_D^{33} = + 123$  ( en 1% de solución  $\text{CHCl}_3$  ).

La más baja rotación de la AJMALINA, se explica fácilmente porque contiene 3'5 moléculas de agua de cristalización; el 17'0 % de materia inactiva, se empleó para la determinación de la actividad óptica, mientras que la



base empleada por los autores holandeses, contenía 1 CH<sub>3</sub>OH de cristalización y solamente 8'7 % de materia óptica inactiva.

La razón de la disparidad en la fórmula de la AJMALINA y RAUWOLFINA, está en que ésta tiene un carbono más que la AJMALINA. Esta última de fórmula: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> con deshidratación a 100 grados "en vacuo" mientras que los autores holandeses hacen la combustión a 150 grados para separar el alcohol metílico de cristalización. De esto se deduce que la AJMALINA, muestra la presencia de 2 H <sup>activos</sup> después de calentar constantemente a 100 grados y solamente un H activo, después de completa deshidratación a 150 grados.

Queda por lo tanto la fórmula C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> que se transforma en C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 1/2 H<sub>2</sub>O, para la AJMALINA.

Calentando la AJMALINA a 200 grados, se puede aislar

una base cristalina con punto de fusión 256° y que provisionalmente SIDDIQUI-SIDDIQUI, llaman PYROAJMALINA.

En otro trabajo de SIDDIQUI-SIDDIQUI, del año 1939 y continuando el estudio sistemático de los alcaloides constituyentes en las raíces y en la corteza de las mismas, observaron que la actividad y carácter de los alcaloides de las plantas que crecen en clima templado, es diferente de los obtenidos en los climas cálidos.

Se ha observado que las bases amarillas de oxidación de la planta que crece en los lugares cálidos, no se forman en los climas templados.

Es interesante conocer la conexión de origen entre los dos grupos de bases de las plantas y la posibilidad de controlar la actividad de uno ó de otro de estos grupos, escogiendo la región para el crecimiento de la misma.

Por otro lado encontraron ISOAJMALINA (m.p. 264°-66) y un

aparentemente nuevo isómero, que se ha llamado provisionalmente NEOAJMALINA (m.p. 205-7) el cual se puede convertir calentando a 270° en ISOAJMALINA.

La separación de estos alcaloides es difícil y costosa, por presentar muchos de ellos características fisicoquímicas semejantes; es fácil no obstante, como ya antes hemos citado, separarlos en dos grandes grupos: el de los alcaloides fuertemente básicos ó grupo de la SERPENTINA y el de los debilmente básicos ó grupo de la AJMALINA.

En este último grupo ha sido posible aislar fácilmente un nuevo alcaloide, la SERPAGINA, por ser a diferencia de los otros, extraordinariamente insoluble en cloroformo.

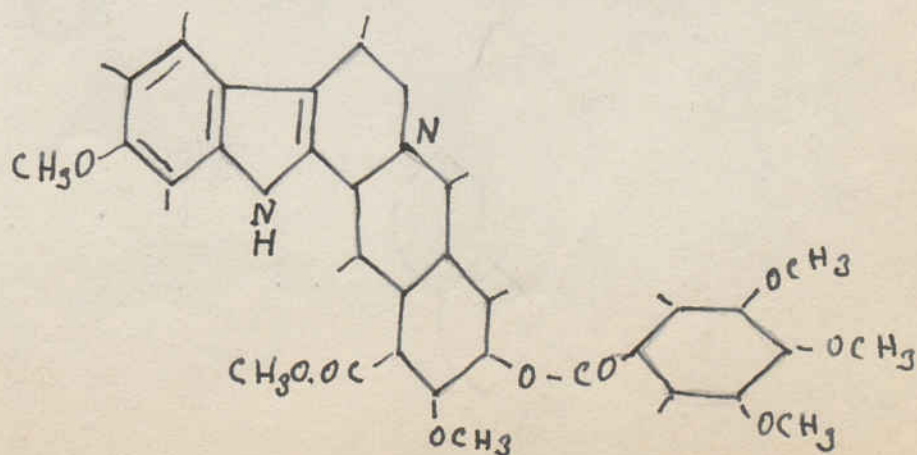
También en el año 1939 y siguientes RAYMOND-HAMED, publica varios trabajos referentes al género RAUWOLFIA, mencionando los alcaloides descubiertos por SIDDIQUI-SIDDIQUI, a que antes hemos hecho referencia y los trabajos de VAN ITA-

ILLIE y STENHAUER; no aporta descubrimientos nuevos.

Más recientemente CHOPRA y otros aislan del OPHIOXILON SERPENTINUM, alcaloide de los de SIDDIQUI-SIDDIQUI: la AJMALINA.

La fórmula de la AJMALININA está representada en el cuadro anexo junto con los otros alcaloides de la RAUWOLFIA SERPENTINA y de otras especies de Rauwolfia descubiertos hasta la fecha.

SCHILITER y cols. han desarrollado la fórmula estructural de la RESERPINA proponiendo la siguiente:



A continuación expondremos en un cuadro sinóptico el estado actual de la química de los alcaloides de las distintas RAUWOLFIAS, según nosotros la interpretaremos de la serie de trabajos publicados hasta la fecha, muchas veces sumamente confusos. Los datos no pueden ser definitivos, ya que en la química de las RAUWOLFIAS, hay aún muchos puntos oscuros y posiblemente mayor número de alcaloides que los hasta ahora descubiertos.


<u>NOMBRE ALCALOIDES</u>	<u>FORMULA GENERAL</u>	<u>PUNTO FUSION</u>	<u>AISLADOS POR :</u>
AJMALINA .....	$C_{20} H_{26} O_2 N_2$	158° - 160°	Siddiqui SS y Siddiqui RH.
AJMALININA .....	$C_{20} H_{26} O_3 N_2$	180° - 181°	
AJMALICINA .....	---	250° - 252°	
(Raubasina)			
SERPENTINA .....	$C_{21} H_{22} O_3 N_2$	157° - 158°	
SERPENTININA .....	$C_{20} H_{20} O_5 N_2$	263° - 265°	
ISOAJMALINA .....	$C_{20} H_{26} O_2 N_2$	264° - 266°	Siddiqui - Siddiqui
ISORAUWOLFINA ...	---	---	
(Isoajmalina)			
RAUWOLFININA .....	$C_{19} H_{26} O_2 N_2$	235° - 236°	Chatterjee A y Bose S; Bose S.
RESERPINA .....	$C_{33} H_{40} O_9 N_2$	262° - 266°	Müller J.M. Schlittler E. y Bein H J.
SARPAGINA .....	$C_{19} H_{22} O_2 N_2$	> 320°	Stoll A. y Hofman A.
RAUPINA .....	$C_{20} H_{26} O_3 N_2$	325°	Bodendorf K. y Eder H.
RESERPININA .....	$C_{35} H_{42} O_9 N_2$	224° - 226°	Haak A. Spingler H. Kaiser F.
SERPINA .....	$C_{21} H_{26} O_3 N_2$	213°	Chatterjee A. Bose S.
SERPININA .....	---	315	Bose S.
CANESCINA .....	---	---	
de RH. Canescens			Cerletti A. Conzett H. Taeschler M.

## ESTUDIO FARMACOLOGICO

En este capítulo daremos cuenta de los principales trabajos farmacológicos realizados en época reciente para poner al día el concepto farmacológico que tenemos sobre esta droga.

Podrá verse que los numerosos trabajos realizados especialmente en los últimos años, en los que la Rauwolfia despierta un interés científico y médico extraordinario, no siempre son concordantes. En realidad no se ha establecido todavía una base farmacológica firme para la acción terapéutica.

La experiencia clínica contradice muchas veces las experiencias farmacológicas y en la actualidad aún no podemos establecer con claridad si los alcaloides de esta droga actúan de una manera central ó periférica, ni tampoco si unas especies de Rauwolfia son más idóneas para su empleo



en la clínica que las otras.

En un trabajo de R.J.VAKIL del año 1949, publicado en el British Heart Journal, expone que en el año 1931, trabajando con extractos de RAUWOLFIA SERPENTINA BENTH, un autor ROY, encontró que grandes dosis producían sueño, causaban embotamiento de sensaciones y disminución de reflejos.

Aumentando la dosis, producía la muerte por parálisis de la respiración y fallo del corazón, aunque continuaba latiendo durante un tiempo.

Afirma este autor, que la RAUWOLFIA SERPENTINA BENTH, cultivada científicamente daba unos alcaloides mucho más activos (tres veces más) que los encontrados en la planta salvaje.

Por los estudios experimentales hechos con los alcaloides de la raíz de RAUWOLFIA SERPENTINA BENTH, ROY le atribuye las siguientes acciones farmacológicas:

1) Por la acción sobre el centro vasomotor, produce una va-



sodilatación generalizada con bajada de la presión arterial.

2) Por la acción depresora de los centros cerebrales calma el Sistema Nervioso General.

3) Ejerce una acción sedante en la mucosa gástrica y una acción estimulante sobre el plano de la musculatura del tracto intestinal.

4) Estimula la musculatura bronquial.

En el mismo trabajo de VAKIL, refiere que en 1942, PARANJPE, hizo una vaga referencia del empleo de la tintura ó extracto alcohólico de la raíz de RAUWOLFIA SERPENTINA BENTH en casos de hipertensión; la tintura parece ser buena como sedante de la tos y es diurética.

En 1932, KOEFLY publica en American Chemical Society un trabajo referente a la Rauwolfia CAFRA, mejor dicho a un alcaloide que aislan de esta planta, llamado RAUWOLFINA.

Su aspecto químico y su importancia farmacológica son

suficientes para los esfuerzos realizados en su aislamiento. La investigación de la Rauwolfia CAFRA, árbol que crece principalmente en el Sur de Africa ha demostrado que posee un poder terapéutico grande.

Injectando a animales de experimentación la RAUWOLFINA ó sus sales se observan acciones farmacológicas y tóxicas.

La dosis letal para perros, gatos y conejos es de 35 miligramos por Kilo de peso.

La inyección intravenosa o intraperitoneal, produce clara estimulación de la respiración (en animal no anestesiado) y más tarde convulsiones y parálisis de la respiración, continuando latiendo el corazón durante varios minutos.

En gatos, perros o conejos anestesiados por las mismas vias, produce caída de la presión de la sangre y estimulación de la respiración.

Afirma este autor, **KOEFLY**, que no encontró en esta droga propiedades antimaláricas.



En sus diversas comunicaciones a la "Société de Biologie" realizadas por RAYMOND-HAMED e iniciadas el año 1935, señala este autor el efecto hipotensor de los alcaloides obtenidos de las diferentes especies de Rauwolfias y afirma que poseen una acción "Sympaticolytique Majeur", capaz de invertir el efecto hipertensor de la adrenalina.

También nos habla de la SERPENTINA, alcaloide cristalizado de la Rauwolfia SERPENTINA, diciendo que posee un efecto hipotensor y una acción intestino-motora.

Más tarde en el año 1939, el mismo RAYMOND-HAMED, publica más trabajos sobre RAUWOLFIA, estudiando las acciones farmacológicas de los distintos alcaloides aislados por los químicos hindúes SIDDIQUI-SIDDIQUI.

Afirma RAYMOND-HAMED que los tres blancos; la AJMALINA AJMALININA y AJMALICINA, son los depresores del corazón, de la respiración y del Sistema Nervioso. Por el contrario

los amarillos: SERPENTINA y SERPENTININA, son paralizantes respiratorios, sedantes nerviosos y excitantes cardiacos.

La AJMALINA ha dado excelentes resultados terapéuticos a **SIDDIQUI-SIDDIQUI**, en el insomnio de los dementes, de los epilépticos y de los histéticos; lo mismo que en los trastornos menstruales y en la constipación crónica.

El clorhidrato de AJMALINA, provoca según el mismo autor, hipotensión que puede acompañarse de vasodilatación renal, afirmando también que tiene acción sobre el Sistema Nervioso Simpático.

Posteriormente, **RYMOND-HAMED** también y en el mismo año 1939 publica unos trabajos sobre experiencias realizadas con infusión al 1% de polvo de raíces de Rauwolfia VOMITORIA, que se extrae después de tenerla (esta infusión) dos horas al baño maria y luego a la temperatura ambiente, durante 22 horas más. Al extracto acuoso así preparado y correspondiente a 1 gramo de corteza se le añaden 800 mgs. de clo-

ruro de sodio por 100 cc.

Con este extracto la observación directa de los síntomas de intoxicación en el perro, demuestran la gran actividad fisiológica de la Rauwolfia VOMITORIA.

Una cantidad de este extracto por via oral, provoca un acceso de taquipnea que dura 30 minutos, con intervalos de normalidad. El animal babea abundantemente y bebe con avidez, a las 4 horas suele vomitar por primera vez; este vómito se repite varias veces y después se produce diarrea.

La dosis de 10 cc. por Kg. por via intravenosa suele ser letal si se inyecta de una sola vez. Aparece inmediatamente una fase pasajera de violenta agitación, después parálisis y la muerte sobreviene unos 5 minutos después de iniciarse los síntomas de intoxicación; si la dosis es de 2 a 8 cc. por Kg. y por la misma via, la intoxicación viene mucho más lentamente y se observan mejor los síntomas que la caracterizan.

**RAYMOND-HAMED** en uno de sus trabajos, describe como síntomas respiratorios de la Rauwolfia VOMITORIA los siguientes: con dosis pequeñas se produce taquipnea; si las dosis son suficientemente fuertes, la taquipnea es precedida y seguida de bradipnea, que es más marcada y durable cuanto más elevada es la dosis administrada. Si la dosis es mortal, la bradipnea <sup>se</sup>acentúa progresivamente y la respiración queda abolida definitivamente, tras un período más ó menos largo.

Los síntomas digestivos se manifiestan una hora aproximadamente después de la inyección, hay evacuaciones líquidas y sanguinolentas que duran horas, la saliva sale por las comisuras labiales y el animal bebe con avidez el agua que se le ofrece.

Como síntomas neuro-musculares, **RAYMOND-HAMED** describe una fase de intoxicación motriz que dura unos minutos: el animal se deja caer sobre los lados; si se le excita vuelve a la marcha, pero después descansa nuevamente sobre el suelo

apoyándose perpendicularmente por la región esternal y por la parte antero-superior de su abdomen.

Si la dosis es insuficiente para provocar la muerte, los síntomas retroceden poco a poco y después de unas horas vuelve a su motilidad normal.

Si la dosis es mortal, los fenómenos de intoxicación se agravan progresivamente; queda un estado de torpeza invencible y de resolución muscular total, mientras la fase de extrema bradipnea precede a la muerte, lo mismo que la asfixia y las sacudidas convulsivas de las patas anteriores y posteriores.

La Rauwolfia VOMITORIA, según el mismo autor tiene el poder de invertir los efectos hipertensores de la adrenalina y la acción apneizante de las dosis medias de la misma.

También durante el año 1939, RAYMOND-HAMED refiere que otra planta de este género, la Rauwolfia HETEROFILA de ROEM y SCHULT debe sus propiedades a una acción simpaticolitica

mayor.

Descubrió que inyectando al perro una dosis apropiada de extracto acuoso, se puede obtener al mismo tiempo que la inversión de los efectos hipertensores de las dosis medias de adrenalina, lo que caracteriza para **RAYMOND-HAMED**, los simpaticolíticos mayores, un aumento más ó menos fuerte de la hipertensión provocada por la oclusión de las carótidas.

La experiencia que presenta es como sigue: después de la inyección de 0'01 mgs. de adrenalina, la presión carotídea se eleva de 150 mm. de Hg. a 209 mm. Después de haber descendido a 181 mm. sube a 182 mm. y gana progresivamente su nivel inicial.

La oclusión de las carótidas (que se continua hasta que la presión carotídea, después de haber llegado a su nivel máximo, empieza a descender) provoca una hipertensión de 82 mm. de Hg. es decir eleva esta presión de 150 mm. a 232mm.

Cuando el animal ha estado sometido a la acción de 1 cc. por Kg. de un extracto acuoso de Rauwolfia HETEROFILA obte-



nido por decocción y maceración prolongadas (8cc. corresponden a 1 gramo de droga) la oclusión de las carótidas fué seguida de una hipertensión de 94 mm.de Hg. pasando la presión arterial de 160 a 254 mm. mientras que la acción de la misma dosis de adrenalina después de haber elevado pasajera-mente esta presión de 160 a 186 mm., la baja a 143 mm. de Hg. es decir a 17 mm. por debajo de su nivel inicial.

El autor considera que si se admite que la oclusión carotídea, equivale a una excitación del Sistema Nervioso Simpático, es difícil de comprender como la hipertensión que provoca, podría como se pretende, resultar exclusivamente de una liberación de adrenalina, pues el extracto de Rauwolfia HATEROFILA actúa en sentido opuesto sobre esta hipertensión y sobre la que sigue a la inyección de adrenalina.

Aunque invierte la acción de la adrenalina, el extracto acuoso de Rauwolfia HETEROFILA, no tiene influencia apreciable sobre los efectos cardiacos de excitación del cabo

periférico del Neumogástrico; produce en el perro diarrea y vómito.

Continuando sus trabajos ~~RM~~ RAYMOND-HAMED, quiere comparar las acciones de la Rauwolfia HETEROFILA y las de la Rauwolfia VOMITORIA, ya que había observado una semejanza en varias de estas acciones; por lo tanto ha querido saber si otras acciones de estos extractos son también idénticas.

Observó que sobre el intestino actúan de modo contrario: mientras que la Rauwolfia VOMITORIA se muestra esencialmente motora, la Rauwolfia HETEROFILA de ROEM y SCHULT es esencialmente inhibidora.

Administrando 0'10 - 0'20 - 0'40 cc. por Kg. de la Rauwolfia HETEROFILA, provoca al mismo tiempo que una hipotensión ligera, una caída del tono del intestino acompañado de una inhibición de su peristaltismo.

Las contracciones intestinales, al principio totalmente detenidas, se reparan progresivamente conservándose más



tiempo cuando la dosis inyectada ha sido más elevada.

A la dosis de 1cc. por Kg. de este extracto, produce una fuerte pero poco durable hipotensión, de otra parte una caída del tono y una parada del peristaltismo que subsiste durante largo tiempo.

La Rauwolfia HETEROFILA, provoca una inversión aparente del efecto intestinal asencial de la adrenalina. Esta inversión resulta de la abolición subtotal del efecto inhibitor primario de esta amina y del refuerzo considerable de su efecto motor secundario.

RESUMIENDO: La Rauwolfia HETEROFILA, tiene sobre el intestino una acción esencialmente inhibidora. Sobre la presión arterial a dosis apropiada aumenta la hipertensión producida por la oclusión carotídea y transforma en hipotensión, la hipertensión que habitualmente produce la inyección de una cantidad media de adrenalina, a dosis mayores puede invertir los efectos intestino-inhibidores de la adrenalina.

a dosis fuerte, produce abolición total de los efectos cardiacos de la faradización del cabo periférico del Neumogástrico dejando subsistir la acción cardio-inhibidora de la acetilcolina.

A la dosis de 0'5 cc. por Kg. este extracto se muestra fuertemente hipotensor.

La Rauwolfia HETEROPILA a dosis de 0'10 gr. por dia no es tóxico para el hombre, además posee propiedades insecticidas y antisépticas bien marcadas.

**MENDOZA-DAZA** en su Tesis Doctoral dice que se han hecho pruebas para corroborar las acciones que se le atribuyen, habiendose empleado en tres formas diferentes: extracto acuoso, extracto alcohólico y solución alcaloidica.

El extracto acuoso se prepara de la siguiente manera: se colocan 50 grs. de polvo de raiz en 250 cc. de agua destilada de modo que 1 cc. equivale a 10 grs. de planta seca.

Este extracto acuoso a una dosis correspondiente a 3 grs.

de la planta por Kg., por via intravenosa, provoca la muerte del perro en pocos segundos, por paro brusco del corazón.

El extracto alcohólico se prepara de la siguiente manera: se hace una maceración de trozos de raiz, en alcohol (en 75 cc.) durante 24 horas, después se destila y se redisuelve en agua clorhídrica al 2%, acto seguido se filtra y el extracto concentrado equivale a: 1cc.= 10grs. Su acción es análoga a la anterior.

Finalmente la solución alcaloidica se ensayó en el perro y se mostró menos activa que la anterior.

En el cobayo se ha visto una acción hipotermizante.

Referente a la RAUWOLFIANA, alcaloide de la Rauwolfia SERPENTINA muy parecido a la AJMALINA, se ha observado que: produce sobre el corazón de ranas y mamíferos una disminución de la frecuencia sinusal y ralentissement de la propagación de las excitaciones en el Fascículo de HISS y en la bifurcación del sistema conductor ventricular.

Eleva el dintel de la fibrilación de la rana calentada

La RAUWOLFINA provoca pues, sobre el corazón de la rana y a una dosis tóxica los siguientes síntomas: Ralentissement de los latidos del corazón, aumento de la duración del período refractario del ventrículo, ausencia del sístole ventricular y desdoblamiento del ritmo cardiaco, que por medio de un solo choque de inducción puede ser transformado en ritmo normal dos veces más rápido y viceversa.

Los procesos de esta intoxicación presentan mucha analogía con los producidos por la digital.

SEN y BOSE estudiaron los efectos farmacológicos de los alcaloides de la Rauwolfia SERPENTINA en gatos, perros y monos. Reseñaron una pequeña caída de la presión sanguínea, una estimulación de la respiración, depresión del músculo cardiaco y relajación de la musculatura lisa (útero, intestino).

En mayo de 1953, JOHN, W. NELSON y C.A. SCHLAGEL, haciendo experiencias con perros normales, demostraron la acción hipoc-

tensora de la Rauwolfia SERPENTINA BENTH; afirmando que esta acción radica en la fracción alcaloide y que pruebas separadas de alcaloides, demuestran que la SERPENTINA, es decididamente más potente que los alcaloides tipo AJMALINE.

El extracto alcohólico de la Rauwolfia SERPENTINA, produce una caída de la presión de la sangre, tanto si se administra por vía gástrica como si se hace por vía intravenosa.

La reducción de la presión es gradual y sostenida; cuando se administra por vía gástrica dura más de 4 horas.

Tampoco estos autores han demostrado efectos secundarios de interés.

En 1952, MÜLLER, CHLITER y BEIN aislan alcaloides de los que llaman "oleoresinas" de la raíz de la Rauwolfia.

BEIN, hizo los primeros estudios farmacológicos sobre el alcaloide conocido con el nombre de RESERPINA (SERPASIL), demostrando sus acciones, depresora central e hipotensora.

Como consecuencia de estos estudios se vio la complicada

acción farmacológica de la RESERPINA, la cual dicen ser única entre las substancias aisladas de la Rauwolfia por su acción sedante sobre el Sistema Nervioso Central.

METODOS: Se hacen determinaciones de presión carotídea ó femoral en perros con una cánula en la carótida o en la femoral (arterias).

Se inyecta intravenosamente ya en perros no anestesiados ya en perros con anestesia.

La Reserpina se disolvió en 1:1:2 , mezcla de alcohol etílico, propilene glicol y agua para administración intravenosa.

La motilidad intestinal se registró quimograficamente, en perros anestesiados con fístula de THIRY-VELA y en perros normales por medio de un manómetro de agua conectado a un balón introducido en el asa ó en la luz del intestino.

Sobre el Sistema Nervioso Central tiene una acción sedante en todos los animales en que se ha observado.

El ganso y el perro son susceptibles a fracciones de



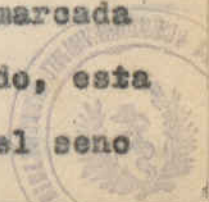
miligramo por Kg. El mono necesita varios miligramos por Kg. para manifestar una acción sedante.

La acción de la RESERPINA es la misma tanto en administración oral como intravenosa, pero es interesante el que no se observen sus efectos hasta después de una ó dos horas de su administración.

La mayor parte de estas experiencias se ha hecho en perros y en monos; parecen ser las mejores especies para observar la acción de esta droga.

Fué posible confirmar la acción acumulativa de la RESERPINA por administraciones repetidas de pequeñas dosis diarias, las cuales estaban por debajo del umbral de la efectividad de una sola dosis, la MIOSIS es la primera acción que aparece y la última que desaparece.

En el perro se ha observado Bradycardia bastante marcada tanto en el animal anestesiado como en el no anestesiado, esta bradycardia es debida a una acción retardadora sobre el seno



en el electrocardiograma no se encuentra otra acción.

Como resumen de las experiencias, estos autores afirman lo siguiente:

- 1) La RESERPINA ejerce una acción calmante y sedante en una gran variedad de especies animales.
- 2) Antes de que las manifestaciones nerviosas centrales se aprecien claramente, transcurre un período alrededor de una hora después de la administración intravenosa de RESERPINA.
- 3) Después de una sola dosis intravenosa, se produce una moderada hipotensión en perros no anestesiados; en perros tratados con barbitúricos se observa un aumento más marcado de la baja de la presión de la sangre, debido probablemente a una disminución del reflejo vasoconstrictor responsable.
- 4) El reflejo presor que sigue a la oclusión carotídea ó a la estimulación central vagal, se reduce ó elimina en el perro por la administración de RESERPINA.
- 5) Todos los efectos que produce la RESERPINA, incluyendo la

acción sedante, la disminución de la respuesta emocional, las alteraciones periféricas autónomas y los cambios circulatorios se explican por una alteración del balance Simpático-Parasimpático, por la supresión parcial del predominio simpático en el nivel hipotalámico.

6) Los animales son rápidamente excitados y tienen una buena coordinación motora después de dosis sedantes de RESERPINA.

Por demostraciones realizadas se ha evidenciado que, la RESERPINA no muestra ninguna actividad adrenolítica periférica ni actividad parasimpaticomimética.

BEIN , ha observado bloqueo de la transmisión en ganglios autónomos, parece que la región en la cual la RESERPINA ha producido alteración del balance autónomo, es dentro de un área del Sistema Nervioso Central, tal es el hipotálamo donde las funciones nerviosas autónomas son íntegras.

Dicen los autores que de acuerdo con HESS, el sueño es una función parasimpática, la cual se produce por la suspensión de

la actividad del centro simpático en el hipotálamo.

HESS, ha producido sueño en los animales por estímulo eléctrico de la región anterior del hipotálamo en la vecindad del centro parasimpático. Acompañando a este sueño se observó: MIOSIS, BRADICARDIA, y DISMINUCION de la VASOCONSTRICION PERIFERICA.

Parece completamente lógico, que una droga como la RESERPI-NA, la cual aparentemente causa una parcial suspensión de la actividad del centro simpático en el hipotálamo, se pueda esperar un quietismo nervioso.

Haciendo experiencias en el mono, se ha observado la reducción emocional, atribuida a la inhibición hipotalámica.

Siendo la regulación de la temperatura, producida por medio del hipotálamo, ha sido demostrado que la RESERPINA es capaz de interferir este control en un animal homeotérmico.

TRIPOLD, PLUMMER y YORKMAN, dicen que la caída de la presión de la sangre es debida a la pérdida ó descenso de la

resistencia periférica.

En la misma publicación y por GAUNT y colaboradores se han hecho experiencias desde el punto de vista endocrino observándose que la investigación de la acción de la RESERPINA endocrinológicamente ha sido muy interesante porque se produce probablemente a través del efecto inhibitor de la actividad hipotalámica.

La RESERPINA probablemente inhibe la secreción andrógena solamente cuando se dan dosis que causan anorexia y pérdida de peso.

A pequeñas dosis interfiere los ciclos estros y la capacidad reproductiva, en la rata hembra.

La interpretación y significado de estas acciones queda aún por establecer.

Lo mismo que muchas otras drogas, la RESERPINA produce ligera estimulación de la corteza adrenal.

La RESERPINA no inhibe la liberación de la hormona

neuro-hipofisaria antidiurética; es un ligero antidiurético cuando se da en pruebas de animales con sobrecarga de agua y en relativas grandes dosis, reduce el intercambio diario de agua tanto en ratas como en cobayos.

## ESTUDIO EXPERIMENTAL

El animal de experimentación que se ha utilizado ha sido el perro. Los animales fueron seleccionados entre los recogidos por los Servicios Municipales, estando todos en aparente buen estado y pesando alrededor de 10 Kgs. Se utilizaron machos y hembras indistintamente, en total fueron 53 los animales empleados. Se realizaron todas las anestésias con cloralosa intravenosa y con respiración natural <sup>o arti-</sup> *ficial.*

La presión arterial se registró con manómetro de mercurio por comunicación directa ya con la arteria carótida ya con la arteria femoral. La mayor parte de las veces se utilizó esta última arteria quedando las dos carótidas libres para investigar el reflejo carotídeo. Los extractos alcaloidicos totales se administraron siempre por inyección intravenosa disueltos en agua acidulada con ácido acético. El pH de

X 3  
de la solución no era nunca inferior a 5.

La dosis utilizada fué en general de 5 mg./ Kg. que diversos experimentos de tanteo nos demostraron que era la más apropiada para nuestro tipo de investigación.

Nos hemos orientado en primer lugar a estudiar farmacológicamente y de una forma comparativa las distintas especies de RAUWOLFIA que nos han sido asequibles. Fueron las siguientes especies: Rauwolfia HETEROFILA, R. TERNIFOLIA, R. NITIDA, R. RABDADENIA, R. CANESCENS, R. SALICIFOLIA, R. LAMARQUÉ, y R. SERPENTINA BENTH. Hemos utilizado extractos alcaloides totales preparados según nuestras indicaciones en los Laboratorios Medea de Barcelona y Cline Comar de París, a los que damos nuestras más expresivas gracias.

Se estudió en todos los casos cuidadosamente la acción de la adrenalina y de la noradrenalina antes y después de la acción de los alcaloides de RAUWOLFIA.



## RESULTADOS:

La acción de las distintas muestras de alcaloides estudiadas, resultó ser bastante homogénea desde un punto de vista cualitativo. Todas produjeron una hipotensión marcada con bradicardia intensísima que desaparecía al seccionar los vagos. El efecto hipotensor también disminuía por la sección de estos nervios, pero no se anulaba por completo en la mayoría de los casos. Este efecto depende, como es bien sabido, de la estimulación del reflejo de Bezold y ya había sido señalado desde hace tiempo para la Rauwolfia SERPENTINA y nosotros la hemos confirmado en todas las demás especies de RAUWOLFIAS analizadas. (Véase Figs. 1 y 9).

El efecto hipotensor a la dosis antes señalada es muy marcado en todos los casos y de característica persistente.

Sin embargo las distintas muestras de alcaloide (procedente de distintas especies de RAUWOLFIA) se comportaban de manera muy diferente en relación a este efecto.



Efecto hipotensor marcadamente prolongado fué la característica de las Rauwolfias SERPENTINA, CANESCENS, HETEROPILA y SALICIFOLIA. Por el contrario las Rauwolfias NITIDA, RABDADENIA y LAMARCKII se caracterizaron por lo pasajero de su efecto, dentro de la característica persistencia ya señalada.

En la tabla 1 se indican los valores en tantos por ciento de acción hipotensora producida por las distintas Rauwolfias en relación con el tiempo a partir del momento de la inyección.

La acción sobre el reflejo del seno carotídeo es también homogénea en todas las RAUWOLFIAS estudiadas. Resulta característico la inhibición de estos reflejos que se producen aún cuando no haya un gran descenso de la presión sanguínea. En general el reflejo se recupera antes que la presión, como puede verse en alguna de nuestras gráficas. Siendo este fenómeno sumamente interesante desde el punto de vista farmacológico y para la posterior utilización terapéutica, decidimos estu-

diarlo más profundamente en una segunda serie de experiencias que reseñaremos en el capítulo siguiente.

Las acciones de la adrenalina y de la noradrenalina sobre la presión sanguínea se influyen de manera diversa.


Como norma general puede decirse que ambas acciones quedaban fuertemente reducidas con las dosis elevadas, en forma paralela a la inhibición del reflejo carotídeo y a la hipotensión. Sin embargo las dosis pequeñas que siempre producen inhibición del reflejo carotídeo dan lugar en la mayor parte de los casos a potenciación del efecto adrenalínico y noradrenalínico. Sin embargo trabajando con los extractos totales no conseguimos una constancia de este efecto potenciador. En nuestras gráficas puede verse como se obtienen en algunos casos marcada potenciación incluso con la dosis ya señalada de 5 mg./kg. ( Fgs. 4 y 5 ).

Además de los alcaloides totales de las diferentes especies de RAUWOLFIA, estudiamos también la acción de la

RESERPINA por varios motivos. En primer lugar porque tratándose de un alcaloide puro podríamos tener con él una constancia de efectos y en segundo lugar porque la RESERPINA ha sido defendida por diversos autores como el alcaloide más importante desde el punto de vista terapéutico de la Rauwolfia SERPENTINA. Las acciones farmacológicas de este alcaloide resultaron ser en conjunto semejantes a las ya descritas. La mayor diferencia se encontró en que su efecto hipotensor (en los animales con los vagos cortados) no aparecía de forma inmediata sino progresiva en el transcurso de muchos minutos.

También resultaron semejantes las acciones sobre el seno carotídeo y sobre el efecto adrenalínico y nor-adrenalínico.

La diferencia más marcada residía en esta última acción, pues las dosis pequeñas producen en forma constante la potenciación del efecto adrenalínico y nor-adrenalínico, además de manera muy marcada (Figura 3 ).



## ACCION SOBRE EL SENO CAROTIDEO

Los reflejos del seno carotideo tienen indudablemente un papel fundamental en la regulaci3n de la presi3n sanguinea.

Dada la obscuridad existente hoy dia en la patogenia de la hipertensi3n arterial, es muy difi cil se 1alar la proporci3n en que las alteraciones de estos reflejos pueden contribuir al desarrollo de este s3ndrome cl3nico. Los resultados de Heyman y cols. parecen darnos bastante soporte experimental en favor de su importancia. Los 3xitos obtenidos por los alcaloides de Veratro y de Rauwolfia en estos 3ltimos a 1os, dos drogas que inhiben fuertemente el reflejo del seno carotideo, estimula al estudio y an3lisis del mecanismo de acci3n. GRUNZIT y col. han demostrado que el efecto hipotensor y bradic3rdico de los alcaloides del Veratro se produce no s3lo por sensibilizaci3n de los receptores vagales de la regi3n tor3cica (cardiacos y pulmonares) seg3n sabemos ya desde BEZOLD y HIRT sino tambi3n por sensibilizaci3n de los receptores del

seno carotídeo. Dado que los alcaloides de RAUWOLFIA también producen el reflejo de BEZOLD cabe pensar si no tendrán el mismo efecto sobre los receptores del seno carotídeo.

RESULTADOS: Hemos repetido el experimento de GRUHZIT utilizando alcaloides de RAUWOLFIA, concretamente alcaloides totales de la Rauwolfia CANESCENS, que eran los más activos según nuestros experimentos de la serie anterior. Empleamos la dosis de 0,25m por kilo que en el animal con vagos intactos produce intensa hipotensión y bradicardia. La sección de los vagos suprime rápidamente esta enorme hipotensión, restituyéndose el valor de la presión sanguínea a un nivel incluso superior al originario (Figura 9.). La investigación del reflejo de oclusión del seno carotídeo en este momento demuestra que se halla inhibido en forma marcada.

Si en este momento del experimento denervamos también los senos carotídeos por sección del nervio de Hering, una vez pasada la estimulación inmediata mecánica, se produce una hiper-

tensión fuerte que persiste largo tiempo.

Este experimento nos indica que los receptores sensitivos del seno carotídeo se estimulan de modo espontáneo como consecuencia de la acción de los alcaloides de la RAUWOLFIA, ó quizá dicho de otra forma, que el nivel a que trabajan disminuye. El efecto podría compararse con el que se obtiene con los antitérmicos analgésicos en los enfermos febriles. EL centro termorregulador, que regula la temperatura durante la fiebre a una temperatura por ejemplo de 39 ; bajo la acción de un antitérmico analgésico reacciona como si se hubiera hecho más sensible y establece su regulación al nivel normal de 37 ó incluso inferior.

En realidad con los experimentos hasta ahora realizados no podemos decir si el reflejo de BEZOLD que desencadenan los alcaloides de Veratro y RAUWOLFIA, ó el del seno carotídeo que ahora estudiamos, se debe a un estímulo directo de los

receptores ó a una mayor sensibilidad del centro vasomotor, ya que el resultado experimental seria en ambos casos el mismo.

Con el ánimo de aclarar este problema que creemos de suma importancia dispusimos los siguientes experimentos, sobre Sensibilidad del seno carotídeo y acción de los alcaloides de RAUWOLFIA.





SENSIBILIDAD DEL SENO CAROTIDEO Y ACCION DE LOS  
ALCALOIDES DE RAUWOLFIA

Como en los experimentos anteriores se utilizaron perros de peso alrededor de 10 kilos, obtenidos de los Servicios Municipales y seleccionados por su buen estado sanitario. Se anestesiaron con cloralosa (por via intravenosa) que es el anestésico que no difuculta en absiluto los reflejos vasculares, incluso los exalta según la opinión de algunos autseres (Ruiz Gijón). Se registraba la presión arterial por manómetro de mercurio unido directamente a la arteria femoral y se seccionaban ambos vagos antes de comenzar el experimento dando tiempo para la regularización de la presión.

Los dos senos carotídeos se preparaban de diversa manera; uno de ellos, habitualmente el derecho, se aislaba según el método de Heymans (Fig 1) ligando todas las colaterales sin lesionar el nervio de Hering. Un trozo de vena yugular externa

ligado por uno de sus extremos se invertía quedando su boca unida a una cánula. La vena yugular así preparada y la cánula se introducían por el cabo de la carótida próximo al seno carotídeo que habíamos preparado y el extremo de la carótida se ligaba igualmente que la yugular sobre la cánula. En el dibujo de la figura 11 puede verse esquemáticamente el detalle de la técnica. Con un aparato de hiperpresión con manómetro de mercurio podíamos producir así a voluntad la tensión necesaria dentro del seno carotídeo investigando en cada momento el reflejo.

El otro seno carotídeo se preparaba a la manera usual para investigar el reflejo de oclusión de la carótida.

De esta manera en cualquier momento de nuestro experimento podíamos investigar a voluntad el reflejo de oclusión del seno carotídeo, es decir la reacción espontánea a la falta de la presión sanguínea normal, y el reflejo de hiperpresión, es de-

cir el reflejo consecuente al aumento de la presión a los valores pertinentes.

RESULTADOS: La figura ( 8) nos muestra el resultado de uno de estos experimentos. Los alcaloides utilizados en este caso fueron también alcaloides de Rauwolfia CANESCENS. Puede verse en la primera parte del experimento la reacción normal del animal antes de la administración de alcaloides de RAUWOLFIA. La oclusión de la carótida cuyo seno está intacto provoca la hipertensión característica. Cuando la hipertensión se estabiliza provocamos una hiperpresión en el seno preparado que hace de nuevo descender la presión sanguínea a su límite originario. Al cesar esta hiperpresión la presión la presión arterial se restablece al nivel provocado por el reflejo de oclusión y por último cuando la carótida se libera, la presión arterial vuelve a la normalidad.

A continuación investigamos en estas condiciones la hi-

perpresión del seno carotídeo preparado provocándose como se ve en la gráfica, la hipotensión correspondiente.

Una vez analizada la reacción del animal en circunstancias basales (véase también la respuesta a la adrenalina y a la noradrenalina) administramos alcaloides de Rauwolfia CANESCENS a la dosis de 0,25 mg./kg. Esta dosis reducida apenas varió el nivel de la presión sanguínea, pero la investigación de los reflejos nos dió resultados sumamente interesantes. De acuerdo con lo esperado y en concordancia con los anteriores experimentos, quedó prácticamente abolido el reflejo de oclusión carotídea. El pinzamiento de la carótida cuyo seno quedó intacto no produjo el menor efecto. En contraste sorprendente con este hecho al aumentar la presión en el seno carotídeo preparado al mismo nivel que anteriormente (150mm. Hg.) se obtuvo un reflejo más marcado incluso que antes de dar los alcaloides de RAUWOLFIA. La descompresión volvió la

presión sanguínea a su estado normal y la liberación de la carótida no produjo como el pinzamiento, reflejo apreciable.

La reacción a la adrenalina y al arterenol estaba marcadamente abolida.

Creemos sumamente importante el resultado de este experimento que se repite con constancia. De él se deduce que es completamente erróneo pensar que los alcaloides de RAUWOLFIA disminuyen la sensibilidad del seno carotídeo puesto que inhiben el reflejo de oclusión carotídea. Nuestro experimento demuestra que la sensibilidad de los receptores, no sólo no se ha disminuido sino que al contrario ha aumentado. Nosotros interpretamos el resultado de este experimento en la forma siguiente : Bajo la acción de la RAUWOLFIA el reflejo hipotensor se ha sensibilizado en algún punto de su arco reflejo, posiblemente en el centro vasomotor. Los estímulos que parten de los presorreceptores, por débiles que sean, dan lugar a una respue

ta mucho mayores que lo normal produciendo hipotensión y bradicardia marcada. Naturalmente que la sección de los nervios aferentes suprime como en todo reflejo la respuesta y así se explica que la sección de los vagos ó la sección del nervio de Hering, suprime por completo el efecto hipotensor y cardiodecelizador de estos alcaloides.

En el seno carotídeo el reflejo de descompresión queda reducido, puesto que los pequeños estímulos que aún envían los presorreceptores son suficientes para estimular fuertemente el centro vasomotor.

sacamos la conclusión de que un reflejo está inhibido cuando en realidad está fuertemente estimulado. Esta estimulación se demuestra en el experimento de Gruhzt ya señalado para los alcaloides del Veratro y por nosotros para los alcaloides de RAUWOLFIA.

La sección del nervio de Hering suprime por completo la

hipotensión producida, pero de una manera mucho más clara se ve en el experimento que acabamos de describir. En él se demuestra que el seno carotídeo tiene en realidad una sensibilidad mayor de lo normal, pero que sólo puede demostrarse con altas hipertensiones, ya que las bajas producen tan fuerte efecto que su resultado varía poco con las medianas.

Es como si el límite de mayor sensibilidad de los presorreceptores hubiese disminuido estableciéndose a niveles tan bajos que lindan con la presión cerc.

## CONCLUSIONES

- 1) Los alcaloides totales obtenidos de diversas RAUWOLFIAS que crecen en lugares muy distantes, tienen en conjunto una acción farmacológica homogénea semejante a la de la RAUWOLFIA SERPENTINA BENTH que es la que más atención a merecido por los distintos autores.
- 2) Esta acción está caracterizada por hipotensión, reflejo de BEZOLD, inhibición del reflejo de oclusión carotídea e inhibición ó potenciación del efecto de la adrenalina y noradrenalina.
- 3) De todas las RAUWOLFIAS estudiadas, la Rauwolfia CANESCENS demostró ser la más activa, tanto en intensidad como en duración del efecto.
- 4) El alcaloide RESERPINA tiene en conjunto las mismas acciones, pero su efecto hipotensor aparece con lentitud y a las dosis pequeñas potencian con constancia la acción adrenalfni-



ca y noradrenalínica.

5) Los alcaloides de RAUWOLFIA, a pesar de la aparente inhibición del reflejo de oclusión carotídea, producen una estimulación permanente del reflejo del seno carotídeo, como lo demuestra el hecho de que la denervación del seno abole la acción hipotensora.

6) Durante el período de inhibición del reflejo de oclusión carotídea provocado por los alcaloides de RAUWOLFIA, la sensibilidad del seno no se halla disminuida sino más bien aumentada.

7) Creemos que la causa del reflejo de BEZOLD y del efecto sobre el seno carotídeo que describimos nosotros es idéntica y que más que una acción periférica sobre los receptores, debe hallarse en una acción central sobre las neuronas del centro vasomotor.

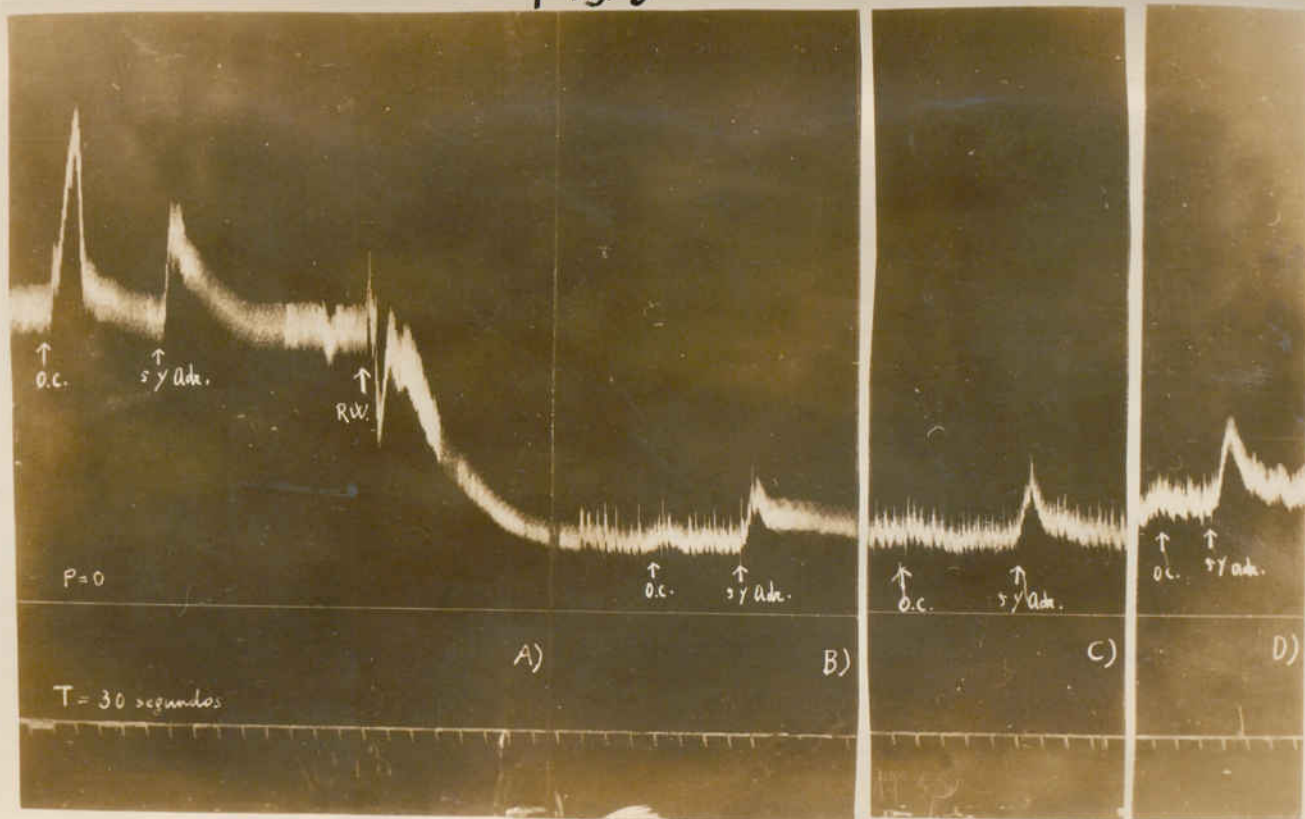
8) Estos resultados pueden tener trascendencia en su aplicación terapéutica ya que según ellos la acción dependerá de la importancia del componente neurógeno de la hipertensión.

Cuanto más intenso sea este componente más cabe esperar de la acción de los alcaloides de RAUWOLFIA.

DROGASDESCENSO DE LA PRESION ARTERIAL EN %

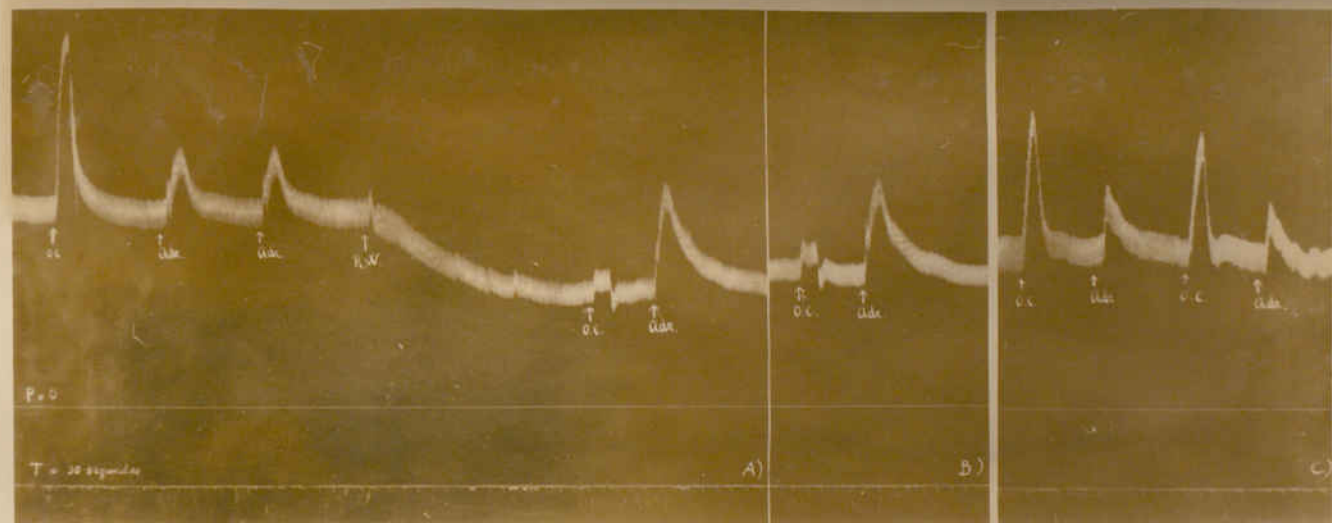
	Minutos 1-15	Minutos 15-30	Minutos 30-120	Horas 4
Rw. HETEROFILA .....	77 .....	82 .....	56 .....	74
Rw. TERNIFOLIA .....	83 .....	83 .....	— .....	50
Rw. NITIDA .....	50 .....	— .....	21.5 ...	38
Rw. RABDADENIA .....	79 .....	64 .....	— .....	20
Rw. CANESCENS .....	65 .....	— .....	57 .....	77
Rw. SALICIFOLIA .....	77 .....	— .....	45 .....	64
Rw. LAMAHEU .....	33 .....	14 .....	23 .....	14
Rw. SERPENTINA .....	74 .....	— .....	74 .....	64
Rw. SERPASIL .....	— .....	— .....	17 .....	70

Fig. 1



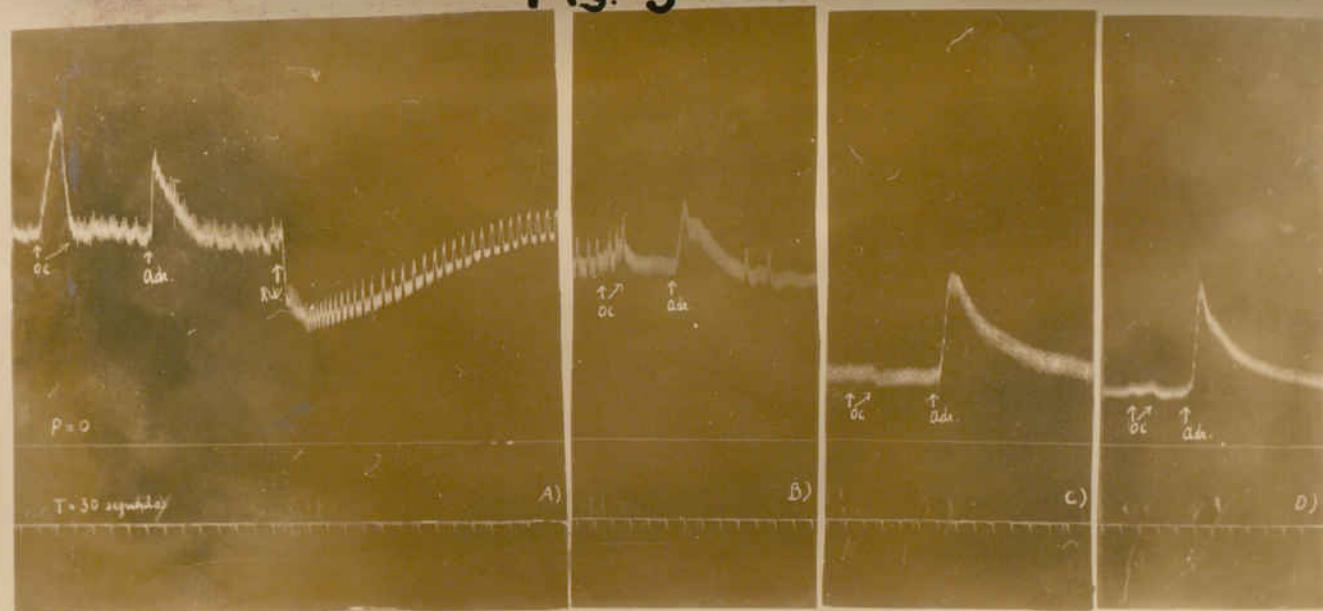
9-12-1954.-Perro macho, 7 kgs., Anestesia Cloralosa. Respiración artificial, presión sanguínea en la arteria femoral, vagos cortados y carótidas preparadas para el reflejo de oclusión. OC=oclusión carotídea. RW= 5mgs/kg. de alcaloides totales de RAUWOLFIA SERPENTINA. Entre A) y B) parada de dos horas. Entre B) y C) parada de 2 horas.

Fig-2



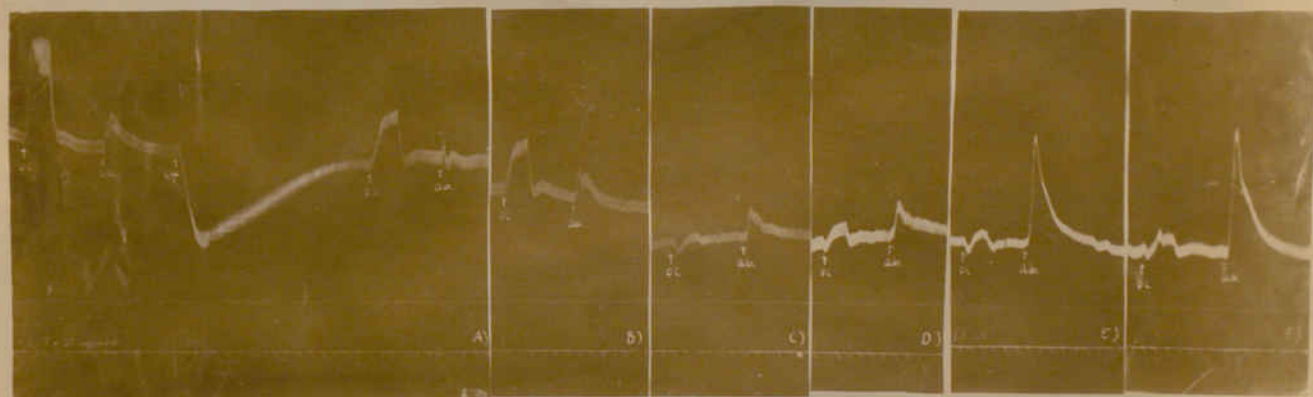
3-11-Perro macho. Peso: 8'5 Kgs. Anestesia cloralosa. Respiración artificial. Presión sanguínea en arteria femoral. Vagos cortados y carótidas preparadas para el reflejo de oclusión. OC=oclusión de carótidas. Adr.=10 gammas de adrenalina. RW=1mg/Kg de alcaloides totales de RAUWOLFIA CANESCENS. Entre A) y B) parada de 20'. Entre B) y C) parada de 4 horas.

Fig. 3



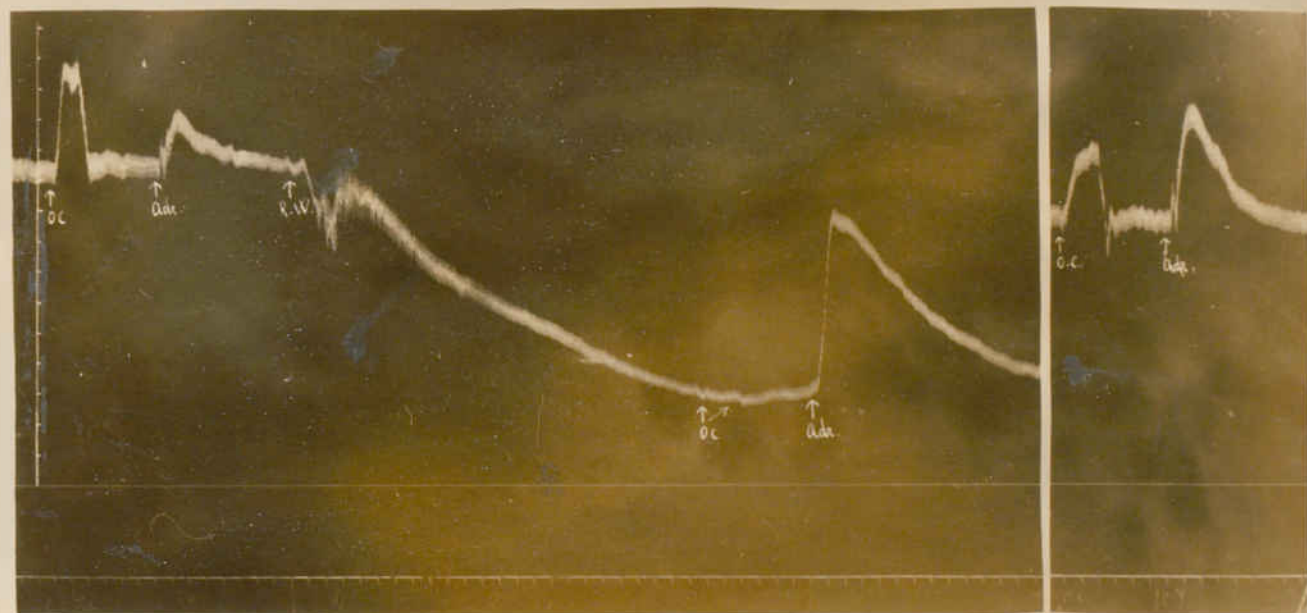
16-12-1954.-Perra hembra. Peso: 6'5 Kgs. Anestesia Cloralosa. Respiración artificial. Presión sanguínea en la arteria femoral. Vagos cortados y carótidas preparadas para el reflejo de oclusión. RW=RESERPINA 5mgs/kg. OC=oclusión carotídea. Adr.=5 gammas de adrenalina. Entre A) y B) parada de 50'. Entre B) y C) parada de 3 horas y entre C) y D) parada de 2 horas.

Fig. H



17-12-1954.-Perro macho. Peso: 6Kgs. Anestesia Cloralosa. Respiración artificial. Registro de la presión sanguínea en la arteria femoral. Vagos cortados. Carótidas preparadas para el reflejo de oclusión. -OC=oclusión carotídea. Adr.=10gammas de adrenalina. RW=RESERPINA 10mgs./kg. Entre A) y B) parada de 15'. Entre B) y C) parada de 30'. Entre C) y D) parada de 55'. Entre D) y E) parada de 4 horas. Entre E) y F) parada de 40'.

Fig- 5

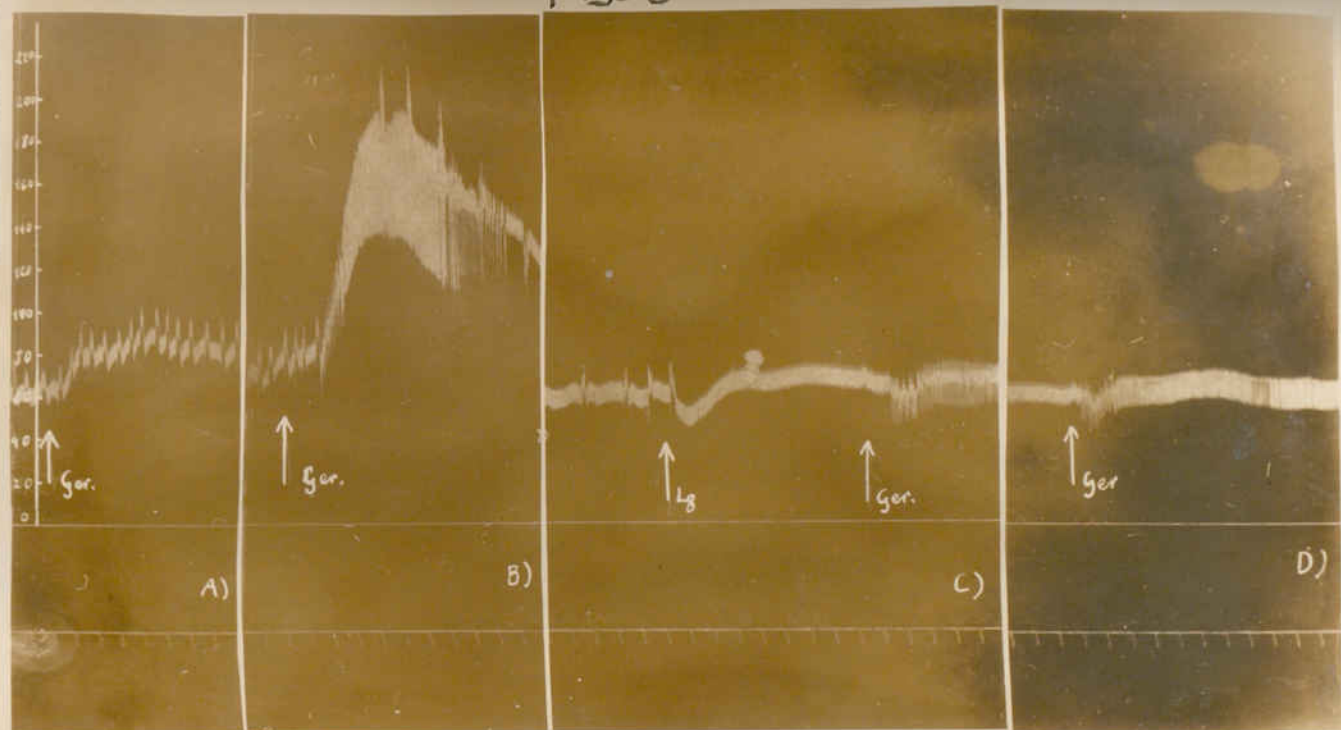


29-10-1954. Perro macho. Peso=10kgs. Anestesia=Cloralosa. Respiración artificial. Registro de la presión sanguínea en la arteria femoral. Vagos cortados. Los medicamentos se inyectan en la vena femoral. Se hace oclusión carotídea y se administran 10 gammas de adrenalina. RUWOLFIA RABDADENIA VENEZOLANA 10mgs./kg. OC=oclusión carotídea. Adr=adrenalina. RW=Rauwolfia.



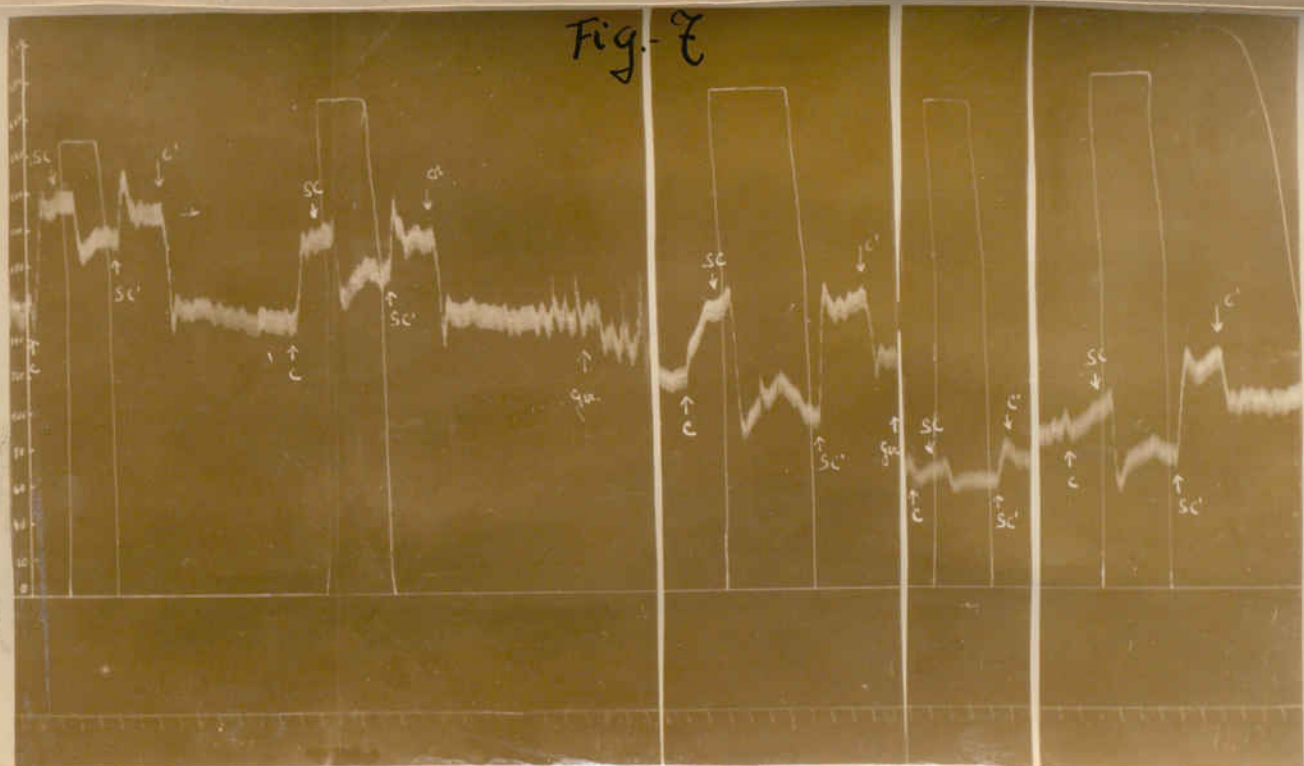


Fig. 6



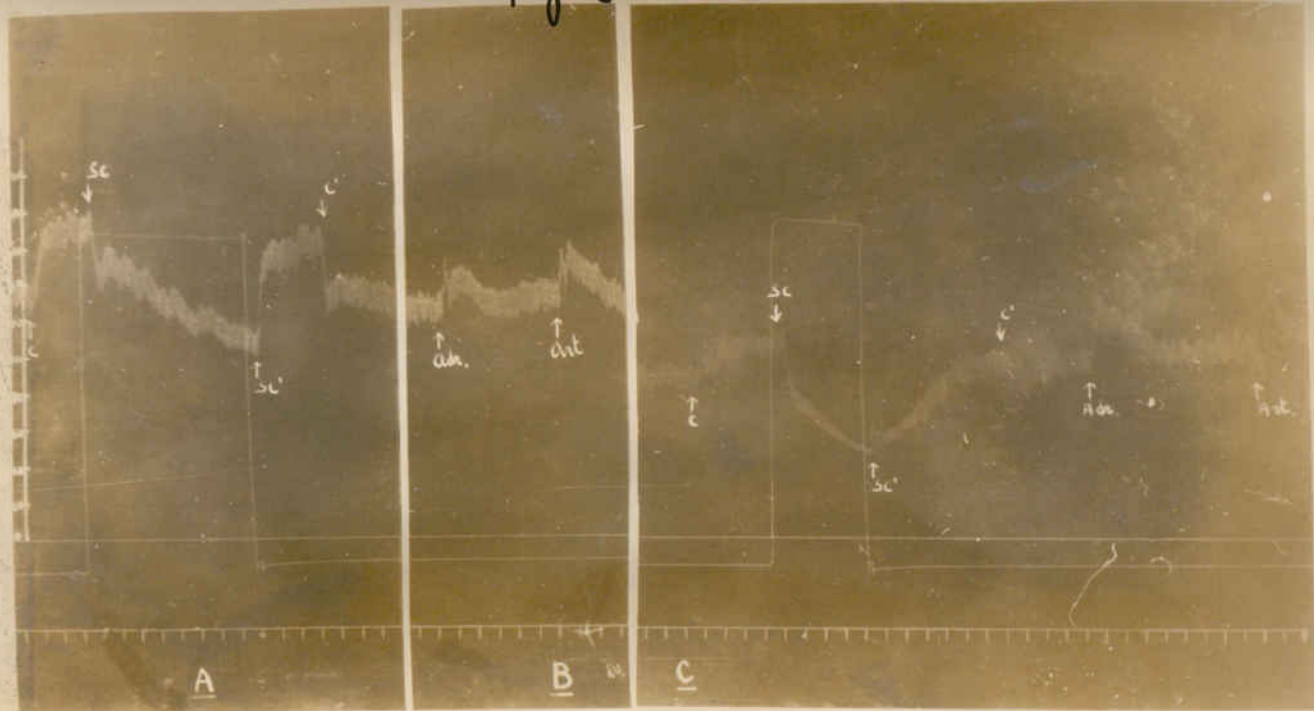
10-111-1955. Perro macho. Peso=11kgs. Anestesia=Cloralosa. Vagos cortados. Ger=250 gammas de Gernelina. Lg=5mgs de Largaetil.-De A) a B) 10' y 3''.-De B) a C) 8'. De C) y D) 15' y 30''.

Fig. 7



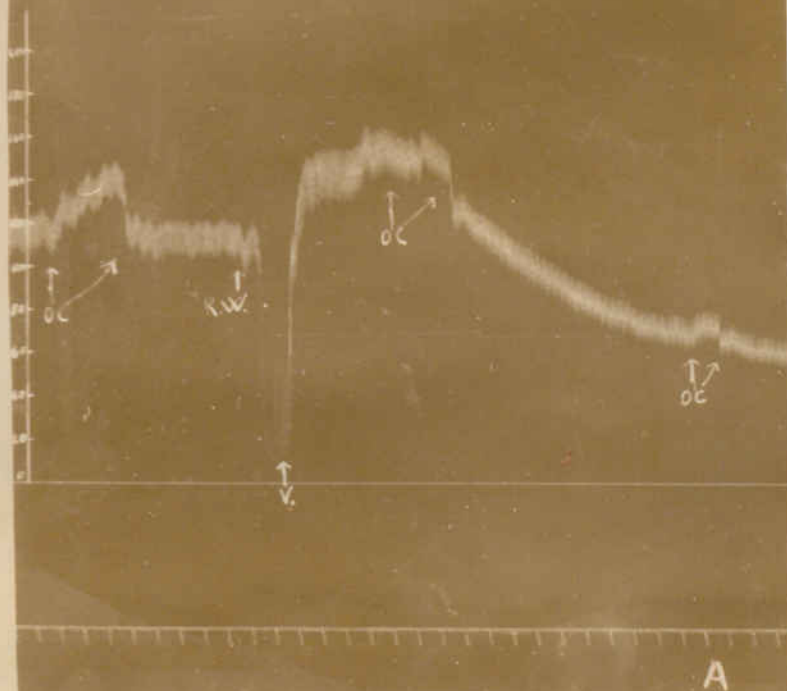
2-11-1955.-Perro-macho. Peso=11Kgs. Respiración=artificial. Anestesia=Cloralosa. Se prepara un seno carotídeo según el método de Heymans, para poder producir hiperpresión en el mismo. El otro se deja intacto. Se aíslan las dos arterias carótidas. Vagos cortados. Las inyecciones de medicamentos se realizan en la vena femoral. Presión de la sangre registrada en la arteria femoral. CS=aumento de presión en el seno carotídeo preparado. C=oclusión de la carótida. SC'=Cese de la hiperpresión en el seno carotídeo. C'=De-oclusión de la carótida. En GER-seinyectan 2'5 gammas/kg. GERMERINA.

Fig. 8-



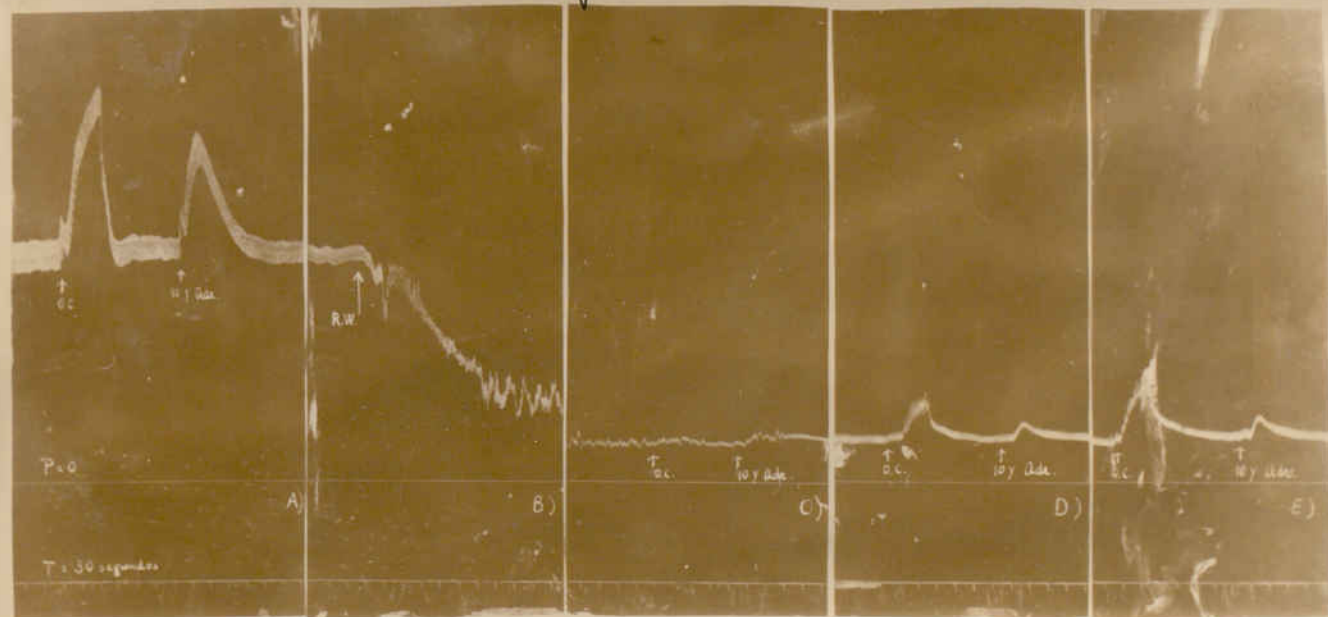
25-I-1955.-Perro-macho. Peso-9kgs. Respiración-Natural. Anestesia cloralosa. Seno carotideo prep. según Heymans para poder producir hiperpresión en el mismo. El otro seno se deja intacto. Se aíslan las dos carótidas. Vagos cortados. Las inyecciones de medicamentos se realizan en la vena femoral. Presión en arteria femoral. SC=aumento de presión en seno carotideo preparado. C=oclusión de la carótida. CS'=Cese de la hiperpresión en el seno carotideo. C'=De soclusión de la carótida. Entre B y C se ha inyectado 0'25mgs/kg de RAUWOLFIA CANESCENS. C=variaciones después de 2 horas 35' de RW.

Fig.-9



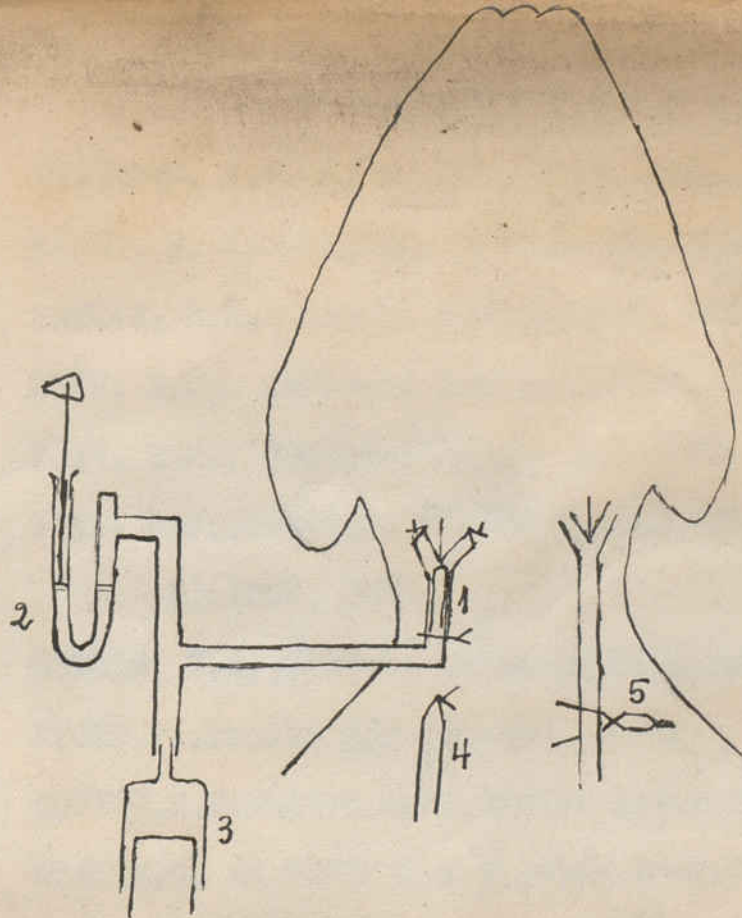
11-II-1955. Perro-macho. Pese-7Kgs. Anestesia-Cloralosa. Respiración Artificial. Carótidas aisladas. Presión de la sangre en arteria femoral. Medicamentos inyectados en la vena femoral. En V-se cortan los vagos. OC=oclusión carotídea. RW=0'25mgs./kg. de RAUWOLFIA CANESCENS. Entre A y B, en D, se hace denervación de los nervios de ambos senos carotídeos. En B presión asciende a 270mm de Hg. En C baja a 200 mm de Hg. 1 hora después de la inyección de RW.

Fig. - 30. -



6-11-1954. Ferro-macho. Peso-8'5 kgs. Anestesia-Cloralosa. Respiración-artificial. Presión sanguínea en arteria femoral. Vagos cortados. Carótidas preparadas para el reflejo de oclusión. Entre A) y B) parada de 1'. Entre B) y C) parada de 5'. Entre C) y D) parada de 60'. Entre D) y E) parada de 3 horas. En RW=10mgs./kg. de alcaloides totales de RAUWOLFIA CANESCENS. OC=occlusión carotídea.

Fig.- 33



Modo de preparar la vena  
yugular que luego se in-  
troduce en la arteria ca-  
rotida en contacto con el  
seno.  
La intima queda hacia fuera

- 1  
1--Seno carotideo aislado.  
2- Manómetro de mercurio.  
3- Jeringa para hacer la hiperpresión.  
4- Cabo de la carótida.  
5- Pinceta para hacer la oclusión en el momento oportuno.

- BIBLIOGRAFIA -

ANDERSON, F.P. J. B. Lab. Clin. Med. 26: 1520, 1941.

BADNER, F. J. MUELLER. Private Communication <sup>a Schlittler E y col. Ann. of</sup>  
The New York Ac of Scien. - 59, 1, 1954.

BATHIA, B.B., Journ. Indian. Med. Ass., 11:262, 1942.

BEIN, H.J., Personal Communication. 1954 <sup>a Plummer A. J. Ann. of the</sup>  
New York Ac of Scien 59, 8, 1954.

BEIN, H.J., Experientia IX: 107 1953.

BEIN, H.J., GROSS, F. TRIPOD, J. und MEIER, R. Schweiz. Med. Wochar.  
83:1007, 1953.

BEZOLD, V.A., HIRT, L. Unter. PHYSIOL. Lab. Wurzberg, 1: 63, 1867.

BUCHS, P., Praxis 43: 480-483, 1954.

COTTEN, M.V. Walton, R.P., Archiv. Inter. Pharm. Ther. 87:473, 1951.

CRAW, R.O. et TRIFOLAB, A.E., Jour. Amer. Pharm. Ass. 11:345, 1951.

CHAKRAVARTY, N.K., M.N. RAY CHAUDHURI. Indian. Med. Gaz. 86:348, 1951.

CHAKRAVARTY, M.D., Science & Culture (India), 2: 458, 1942.

CHOPRA, R.N., GUPTA, J.C., BOSE, B.C., CHOPRA, I.C. Indian. Journ. Med.  
Research, 31: 71, 1943.



- CHOPRA, R.N., GUPTA, J.C., MUKHERJEE, B. Indian Jour. Med. Research  
21:261, 1933.
- CHOPRA, R.N., BOSE, B.C. GUPTA, J.C. y CHOPRA, J.C., Indian Jour. Med.  
Research, 30:319, 1942.
- DEGER, E.C., Archiv. der Pharmacie und Berichte der Deutschen Phar-  
mazentischen Gesellschaft, 768, 1937.
- DOYLE, A.E., SMIRK, F.H., The Lancet, 1: 1096, 1954.
- DAMM, G., TRAUTNER, H. Deutsch. Med. Wochrft. 79: 39-41, 1954.
- DAWES, G.S. et col. Brit. Jour. Pharm., 6:675, 1951.
- DECOURT, Ph. Thérapie, 3:846, 1953.
- DATTA, S.C., Indian Jour. Pharmacy, 11:105, 1949.
- DELACHAUX, A., Praxis, 9: 177-181, 1954.
- DOUTHWAITE, A.H., The Lancet, 1: 1345, 1954.
- FURLENBINDER, A., LUCAS, R. et col. Experientia, 2: 331, 1953.



- FREIS, E.D. et col. Jour. Clin. Invest, 28: 353, 1949.
- FREIS, E.D. et col. Jour. Pharm. Exp. Ther, 98: 166, 1950.
- FREIS, E.D. ARIAR. Ann. N.Y. Acad. Sc. 59: 45, 1954.
- GUPTA, J.C. et col. Jour. Am. Pharm. Assoc, 36: 416, 1947.
- GUPTA, J.C. et col. Ind. Jour. Med. Research, 32: 183-188, 1944.
- GRESHOFF. Uebersicht der alkaloidhaltigen Apocynac-Gescher in  
Niederlandisch Indien. Sitznug von 28, Yare 1890.
- GRUHZIT, C.C. et col. Jour. Pharm. Exp. Ther. 109: 261, 1953.
- HAUSER, A., Schweiz. Med. Wscharft, 84: 845-850, 1954.
- HEINZJURGEN MEYER-LEDDIN., Med. Klinik., 49: 295-298, 1954.
- HEYMANS, C. Actualités. Pharm. Veine Serie, 111, 1952.
- HEYMANS, C. Estratto. Rënd. Ist. Sup. Sanità, 15: 1175, 1952.
- HOOBLER, S.W. et col. Ann. of Inter. Med. 37: 465, 1952.
- HOOBLER, S.W., DONTAS, A.S. Pharm. Reviews. 5: 135, 1953.
- HOEB, J., HIPPIUS, H. Deutsche. Med. Wscharft, 80: 1497, 1955.

- JACOBS, W.A. et CRAIG, I.C. Biol. Chem. 124, 659, 1938.
- JACOBS, W.A. id. id. 120: 447, 1937.
- JACOBS, W.A. id. id. 148: 51, 1943.
- JACOBS, W.A. id. id. 152: 641, 1944.
- JACOBS, W.A. id. id. 159: 617, 1945.
- JACOBS, W.A. et HUBBNER, C.F., J. Biol. Chem. 170: 635, 1947.
- JACOBS, W.A. et SATO, Y. J. Biol. Chem. 175: 57, 1948.
- JACOBS, W.A. id. id. 181: 55, 1949.
- JACOBS, W.A. id. id. 193: 325, 1951.
- JARISCH, A., ZOTTERMAN, Y., Acta Physiol. Scand. 15: 31, 1948.
- JARISCH, A., RICHTER, H., Arch. Exp. Phat. u Pharm. 193: 347, 1939.
- KLINE, N.S., Annals N.Y. Acad. Sc. 52: 107, 1954.
- KOEFLY, Am. Che. Soc. June 1932.
- KRAMER, et col. Klin Wochschr. 31: 992, 1953.
- KRAYER, C., et col. Journ. Pharm. Exp. Ther. 79: 215, 1943.

- LOFFLER, W., et col. Schweiz. Med. Wechrt. 83: 42, 1012, 1953.
- LANCED, 2: 741, 1954.
- LANCED, 1: 548, 1955.
- LANCED, 2: 1326, 1955.
- MENDOZA-DAZA, J.R. Tesis Doctoral, 1940.
- MENDOZA-DAZA, J.R. Bull. Sc. Pharm. 48, 1941.
- MAISON, G.L. Lanced, 1: 866, 1955.
- MEZEY, K., URIBE, B. Arch. Inter. Pharmacodyn, 98: 275, 1954.
- MEYER-LEDDIN, H., Medizinische Klinik, 49: 295, 1954.
- MOOKHERJEE, A. Jour. Indian. Chem. Sec., 18: 33, 1940.
- MULLER, et col. Experientia 7/9, 338, 1952.
- NATHAN, S. KLINE. America Clinica, 25: 394, 1954.
- NELSON, J.W. and SCHLAGEL. Jour. Am. Pharm. Ass. 1953.
- RAYMOND-HAMED., Bull. Acad. Med. 115: 452, 1936.
- RAYMOND-HAMED id. 122: 30, 1939.

- RAYMOND-HAMED., C.R. *Sec. Biol.* 129: 462, 1938.  
RAYMOND-HAMED., C.R. *id.* 132: 213, 1939.  
RAYMOND-HAMED., C.R. *id.* 134: 94, 1940.  
RAYMOND-HAMED., C.R. *Acad. Sc.* 209: 384, 1940.  
RAYMOND-HAMED., C.R. *Acad. Sc.* 238: 2033, 1954.  
RINDANI, T.H. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 102: 465, 1955.  
RYSER, H. WILDERAND, W. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 96: 131, 1953.  
BITTER, O. J. C. HUGUENIN. *Praxis*, 43: 228-232, 1954.  
RUIZ GILSON y RIO IBAÑEZ. *Farmacognosia* 15: 145, 1955.  
SCHLITZER, B. et al. *Annals of N.Y. Acad. Sciences.* 59: 3, 1954.  
SIDDIQUI-SIDDIQUI. *Jour. Indian. Chem. Sec.*, 8: 667, 1931.  
SIDDIQUI-SIDDIQUI. *id.* *id.* 16: 421, 1932.  
SIDDIQUI-SIDDIQUI. *id.* *id.* 10: 37, 1935.  
SALIMUZZAMAN SIDDIQUI. *id.* *id.* 16: 421, 1939.  
STERNHAWER, H. *Klin. Wocher.* 32: 220, 1954.

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 2: 1953.

TRIPOD, J., and WEBER, R. Arch. Int. Pharmacodyn., 97: 251, 1954.

VALDECASAS, F. G., KAPFF, J. y SALVA, J. A., Thérápíe, 2: 496, 1954.

VAKIL, R. J., British Heart Journal, 11: 350, 1949.

VAKIL, R. J., Ind. Med. Assoc. 97: 103, 1953.

WARDNER, C. J. The Pharm. Jour. and Transactions. 23.

WEBER, R., Schweiz. Med. Wochschr. 84: 968, 1954.

YOUNGKIN, H. W. Jour. Am. Pharm. Ass. Sc. ed., 43: 76, 1954.

YOUNGKIN, H. W. Jour. Am. Pharm. Ass. Sc. ed. 43: 141, 1954.

ZAKY, H. A. Lancet 2: 600, 1954.