

EFECTOS CARDIOVASCULARES PRODUCIDOS POR EXTRACTOS DE HOJAS DE *SYNSEPALUM DULCIFICUM*<*>

(**) *Dr. Pablo J. Cambar, Dr. Pedro R. Portillo, Dr. Eduardo Tabora, Br. José Casco, Br. Blenda Casco, Br. Consuelo Murillo, Br. Manuel Sierra, Br. Víctor Raudales*

INTRODUCCIÓN

El *Synsepalum dulcificum* es una sapotácea nativa del oeste de África usada como arbusto ornamental, tiene flores pequeñas y blancas, fruto rojo de 1/2 a 3/4 pulgadas de largo y la mitad de ancho. El fruto contiene una glucoproteína (miraculina) que cambia los sabores ácidos o amargos en dulces o neutros, de allí que popularmente se le conoce como planta maravillosa. En nuestro medio también se le llama de igual manera.

Los extractos obtenidos de las hojas de esta sapotácea produjeron en animales de experimentación, preparados para estudios cardiovasculares (presión arterial, frecuencia cardíaca), fenómenos de supersensibilidad a la noradrenalina y adrenalina, más subsensibilidad a la amina de acción indirecta Tiramina, estos efectos son parecidos a los que produce la cocaína. Otra serie de experimentos practicados in vivo o in vitro y en diferentes tipos de preparación (aislada o intacta) sugieren que el extracto de *Synsepalum dulcificum* produce efectos simpaticomiméticos; ésto más, se ha observado que en el conducto deferente de ratas el efecto contráctil producido ya sea por el extracto o por la adrenalina pueden ser abolidos usando bloqueadores alfa

adrenérgicos (Roberto Sosa el at.: Comunicación personal).

Procedimientos encaminados a disminuir (6-OH-Dopamina + adrenalectomía: reserpina), o a aumentar las catecolaminas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas (Iproniazida, un inhibidor de monoaminooxidasa) modifican de tal manera los efectos cardiovasculares del extracto, que nos inducen a postular la hipótesis de que la parte activa se incorpora a la terminación nerviosa adrenérgica donde libera y además bloquea la recaptación de catecolaminas por la misma, produciendo por lo tanto una mayor estimulación en los receptores adrenérgicos post-sinápticos.

Tanto el fenómeno de la liberación de catecolaminas como la inhibición de su recaptación no son excepcionales y resulta interesante que la efedrina (liberador de catecolaminas) es un alcaloide obtenido de distintas plantas medicinales chinas del género ephedra y la cocaína (bloqueador de recaptación de catecolaminas) se ha obtenido de *Erythroxylon coca* y usado por los indios peruanos desde tiempos inmemorables como estimulante del sistema nervioso central.

MATERIAL Y MÉTODOS

Experimentos en Ratas:

Presión arterial, frecuencia cardíaca y respiración. Relación dosis-respuesta.

(*) Estudio presentado en el XXHI Congreso Médico Nacional, en Cholutecael 8 - Febrero 1980.

(**) Departamento Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas, U.N.A.H.

Se usaron 6 ratas Wistar que fueron anestesiadas con ácido dialilbarbitúrico (50 mgs/kg) y uretano (200 mgs/kg), por vía intraperitoneal. La presión arterial sistólica y diastólica carotídea, el electrocardiograma y la frecuencia respiratoria se registraron en polígrafos Grass modelos 5 o 7 D por medio de un transductor de presión Statham P 23 De, electrodos de platino de aguja y un hilo conectado a un transductor FT.03. Como anticoagulante del sistema de registro se usó heparina. Las dosis se administraron por la vena femoral siendo las mismas de 2.5, 5, 10 y 20 mgs/kg. La dosis en mgs. se refieren al peso del extracto después de la evaporación en la etapa D de su preparación.

Sistema Nervioso Autónomo:

Con una bomba de perfusión continua se inició la inyección intravenosa del extracto de Synsepalum dulcificum a la dosis de 0.00125 mgs/kg/iv/minuto. Previamente se administró por vía intravenosa en forma aguda adrenalina 5 ug/Kg., noradrenalina 1/ug/Kg, metaproterenol 20 ug/Kg, serotonina 10/ug/Kg y acetilcolina 1/ug/Kg. Se repitieron las drogas de manera similar a los 5 y 30 minutos después que se inició la perfusión del extracto. La presión arterial, frecuencia cardíaca y respiración se midieron exactamente como fue descrito arriba en la sección de dosis-respuesta

Usando grupos de 18 ratas se estudiaron las consecuencias de administrar Synsepalum dulcificum sobre los efectos de tiramina 0.2 mgs/Kg. i.v., e isoproterenol 1/ug/Kg. i.v. y las de una vagotomía bilateral sobre las respuestas cardiovasculares y respiratorias producidas por el extracto.

Con el objeto de disminuir las concentraciones de catecolaminas en las terminaciones nerviosas un grupo de 6 ratas Wistar recibieron reserpina 1 mgs/Kg/S. C. y 24 horas después se estableció una relación dosis-respuesta con Synsepalum dulcificum usando 2.5, 5, 10 y 20 mgs/Kg/i.v. Otro grupo de 6 ratas Wistar recibieron 6-hidroxiopamina durante tres días a la dosis de 20 mgs/Kg. intraperitoneal. Antes de administrar el extracto de Synsepalum dulcificum a las dosis de 2.5, 5, 10 y 20 mgs/Kg. i.v. se les practicó una adrenalectomía bilateral dado que la 6-hidroxiopamina afecta poco las concentraciones de catecolaminas en dichas glándulas.

Para aumentar las concentraciones de catecolaminas en las terminaciones nerviosas se inyectó a 6 ratas Wistar Iproniazida 100 mgs/Kg./i.p.; 12-24 horas antes de la inyección de Synsepalum dulcificum a las dosis de 2.5, 5, 10 y 20 mgs/Kg/i.v.

A un grupo de 3 ratas se les suturó en la cara anterior del corazón un diminuto arco de Walton con el objeto de medir la fuerza miocárdica, se tomó el registro con un polígrafo Grass 5 D. La respiración fue mantenida con una bomba respiratoria para roedores marca Harvard.

Las aurículas aisladas de 3 ratas sostenidas en un pequeño baño que contenía solución de tyrode y debidamente oxigenadas se unieron a un transductor FT.03 para registrar su frecuencia y contractibilidad por medio de un polígrafo Grass modelo 7 D. (Ver Turner R.A. para mayores detalles.)

Músculo Esquelético.

Se usaron 4 ratas Wistar en las que se aisló el músculo tibialis anterior que se conectó a un transductor FT.03. Se estimuló el nervio ciático por medio de un estimulador Grass modelo S 44. Las contracciones musculares se registraron por medio de un polígrafo Grass 7 D. Las drogas succinilcolina 1/ug/Kg y Synsepalum dulcificum se perfundieron continuamente con una bomba Harvard a la dosis de 0.0025 mgs/Kg. por minuto por la vena yugular. Se registró la presión arterial durante todo el experimento en la forma usual.

También se usaron pollos de una semana de edad y se les administró el extracto de Synsepalum dulcificum en la yugular a la dosis de 40 mgs/Kg. Se comparó con otro grupo de 6 pollos que recibieron succinilcolina a la dosis de 1/ug/Kg. de peso.

Experimentos en Conejos

Para medir flujo coronario, frecuencia y contractibilidad cardíaca se usó la técnica clásica del corazón perfundido de LANGENDORFF (2) con algunas modificaciones. La temperatura fue mantenida a 37o C por medio de un baño termorregulado Haake. Como líquido de perfusión se usó la solución de Chenoweth equilibrada con una mezcla de 5o/o dióxido de carbono en oxígeno. El flujo coro-

nario' fue medido por medio de cilindros graduados y la frecuencia y contractibilidad con un miógrafo electromecánico y un fisiógrafo cpm. de Narco Biosystem. Se ensayaron las dosis totales de 0.12, 0.25, 0.50 y 1 mg. inyectadas en la columna central de aproximadamente 20 ce. por un sistema de baja presión para no modificar la perfusión.

Resistencia Vascular Femoral:

Se anestesiaron tres conejos con dialuretano. Se canularon la tráquea, vena yugular y la arteria carótida y se midió la presión arterial con un transductor Statham P23 De.

Se seccionaron los nervios femoral y ciático. Se heparinizó el conejo por vía de la vena yugular. Se insertaron dos cánulas en la arteria femoral: una para recoger la sangre procedente de la misma y otra para perfundirla distalmente a un flujo constante por medio de una bomba Watson Marlow MHRE. Un transductor P 23 De se conectó a esta última rama para medir la presión de perfusión de la sangre. Un polígrafo Grass modelo 5 D se usó para el registro. Dado que el flujo a través de la extremidad perfundida es constante los cambios de presión de perfusión pueden tomarse como una medida de la resistencia vascular.(3). Se administraron localmente las dosis de 0.12, 0.25, 0.50 y 1 perfusión.

Análisis Estadístico:

Se empleó el test "t de Student" apareado o intergrupar según las necesidades. Nivel de significación $p < 0.05$.

Extracto:

El extracto de *Synsepalum dulcificum* se preparó de la siguiente manera:

- A — Extracción acuosa de las hojas de *Synsepalum dulcificum*.
- B— Concentración a 60°C y presión subatmosférica usando un evaporador rotatorio.
- C — Precipitación etanólica.
- D — Evaporación a sequedad del sobrenadante.
- E — Disolución en agua destilada.

Los extractos fueron mantenidos congelados hasta el momento de su uso y protegidos de la luz. Se tomaron varias precauciones para reducir la serie de problemas derivados de la manipulación o forma de administración de estos extractos.

RESULTADOS

Experimentos en Ratas

Relación dosis-respuesta. La administración del extracto de hojas de *Synsepalum dulcificum* produjo un efecto bifásico sobre los parámetros estudiados: hipotensión, bradicardia y bradipnea como fase inicial y a continuación hipertensión, taquicardia y taquipnea. (Ver Tabla I).

Sistema Nervioso Autónomo. El extracto de *Synsepalum dulcificum* aumentó el efecto hipertensor de la adrenalina y noradrenalina, disminuyó o invirtió el efecto vasopresor producido por la tiramina. Disminuyó la hipotensión producida por isoproterenol, metaproterenol y serotonina. Disminuyó ligeramente el efecto de la acetilcolina, pero la vagotomía poco influye en ninguna de las fases producidas por la droga. (Ver tablas II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX).

Los procedimientos encaminados a disminuir los niveles de catecolaminas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas sobre todo 6-hidroxidopamina h adrenalectomía bilateral redujeron la fase hipertensora producida por la administración del extracto de *Synsepalum dulcificum*; no obstante, la reserpina disminuyó la respuesta hipotensora ligeramente con poco efecto sobre la hipertensora. También disminuyó la taquicardia y bradicardia. Se deben ensayar dosis más altas. (Ver Tablas X y XI).

La administración de Iproniazida disminuyó la fase hipotensora y aumentó sustancialmente la fase hipertensora producida por la inyección intravenosa del extracto de *Synsepalum dulcificum*. (Ver Tabla XII).

Fuerza miocárdica: Se observó una fase inicial de bradicardia y apareció luego taquicardia que coincidió con un aumento de la fuerza miocárdica mg/Kg. en la arteria femoral usando el catéter de Aurícula Aislada: El extracto de *Synsepalum*

dulcificum produjo un aumento de la frecuencia y contractibilidad auricular.

Experimentos en Conejos

Circulación Coronaria: La administración del extracto produce un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractibilidad cardíaca con disminución en flujo coronario. (Ver Tabla XIII).

Resistencia Vascular Periférica

La administración del extracto de *Synsepalum dulcificum* produce un aumento de la resistencia vascular femoral.

Músculo liso

Íleo de Conejo

La administración del extracto de *Synsepalum dulcificum* produjo una franca reducción de la motilidad y tono intestinal.

Músculo Esquelético

Tibialis anterior de rata. Se produce una progresiva disminución de la contractibilidad muscular durante estimulación del nervio ciático pero sólo a dosis altas. Las contracciones musculares individuales fueron irregulares. Es de hacer notar que la respiración tuvo que ser sostenida con respiración artificial por medio de una bomba Harvard para roedores.

La administración del extracto de *Synsepalum dulcificum* en pollos, no produjo bloqueo neuromuscular que fue inmediato al inyectar succinil colina.

DISCUSIÓN

La administración del extracto de hojas de *Synsepalum dulcificum* produjo un efecto bifásico, hipotensión, bradicardia y bradipnea inicial y como fase terminal: hipertensión, taquicardia y taquipnea. Resulta sobresaliente el aumento en intensidad y duración de la respuesta hipertensora de la adrenalina y noradrenalina más la disminución del efecto de la tiramina que se produce al administrar el extracto. La combinación de supersensibilidad a las

catecolaminas y de subsensibilidad a la tiramina ha sido clásicamente reconocido en varias preparaciones incluyendo las cardiovasculares cuando se administra cocaína y a los agentes con esta propiedad se les conoce como "cocainiformes" o "parecidos" a la cocaína. Por lo tanto es factible que los extractos de *Synsepalum dulcificum* puedan incluirse en dicha categoría. El fenómeno de la supersensibilidad a las catecolaminas depende de una disminución de la recaptación de catecolaminas por la terminación nerviosa adrenérgica lo que produce un estímulo mayor de los receptores postsinápticos. Por otro lado es de hacer notar, que la administración de tiramina aumenta la presión arterial por una liberación de noradrenalina del fondo citoplasmático móvil I. El extracto de *Synsepalum dulcificum* probablemente evita, que la tiramina y noradrenalina sean captadas por la terminación nerviosa adrenérgica, siendo por lo tanto el fenómeno de subsensibilidad a la tiramina y de supersensibilidad a las catecolaminas de carácter presináptico. De existir supersensibilidad de origen postsináptico, descrito como proliferación de receptores y que ocurre de 12 a 16 días después de una denervación de tipo quirúrgico, la respuesta hipotensora producida por metaproterenol e isoproterenol por estímulo de nuevos receptores B-2 se hubiese incrementado. Ni cocaína, ni la denervación producen supersensibilidad al isoproterenol como efectivamente observamos cuando usamos *Synsepalum dulcificum*, de allí que la hipótesis de un bloqueo de recaptación de catecolaminas sea más aceptable que una supersensibilidad de origen postsináptico. Un isómero de la noradrenalina —llamado G-hidroxi-dopamina— produce una destrucción selectiva de los plexus terminales de las neuronas periféricas, a este fenómeno se le llama sumpactetomía química. (5). La administración de 6 OH dopamina combinada con adrenalectomía bilateral, produjo una disminución de la fase hipotensora y sobre todo de la hipertensora que produjo el extracto de *Synsepalum dulcificum*. El hallazgo anterior sugiere que la porción activa del extracto necesita ser incorporada a la neurona adrenérgica para ejercer sus efectos.

Se practicó adrenalectomía bilateral puesto que estas glándulas son poco sensibles a la 6 OH dopamina. No se investigó sobre la posibilidad de competencia entre el extracto y 6 OH. dopamina por

los sitios neuronales, que de existir protegería de los efectos destructores de la 6 OH dopamina. La administración de reserpina disminuyó la fase hipotensora y algo la hipertensora producida por el extracto, pero es necesario incrementar mucho más la dosis y duración de tratamiento, para afectar marcadamente la concentración de catecolaminas en las neuronas adrenérgicas periféricas y centrales. Para elevar los niveles de catecolaminas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas empleamos Iproniazida, un agente inhibidor de monoaminooxidasa y la administración del extracto de *Synsepalum dulcificum*, produjo una fase hipertensora mucho mayor de lo normal y estadísticamente muy significativa. Estos hallazgos sugieren que *Synsepalum dulcificum* es incorporado en la terminación nerviosa adrenérgica donde produce liberación de catecolaminas y como antes señalamos, evita la recaptación de mismas en dicha terminación adrenérgica.

Es interesante hacer notar que la efedrina originaria de plantas medicinales chinas produce liberación de catecolaminas en la terminación nerviosa adrenérgica, por otro lado, la cocaína bloquea la recaptación de catecolaminas usada por los peruanos como estimulante al masticar hojas de *Erythroxylon coca*.

El extracto de hojas de *Synsepalum dulcificum* tiene efectos simpaticomiméticos mediados principalmente por los receptores A y B dado que eleva presión arterial, aumenta la resistencia vascular periférica, aumenta frecuencia y contractibilidad de aurícula aislada, aumenta frecuencia y contractibilidad cardíaca en corazones aislados,

aumenta la fuerza de contracción miocárdica in vivo, coinciden también la disminución de la motilidad y tono intestinal. En estudios preliminares in vitro, el extracto de *Synsepalum dulcificum* contrae el músculo liso del conducto deferente de ratas en forma similar a como lo hace la adrenalina, resultando significativo el hecho que el efecto contráctil de ambos es completamente abolido en presencia de un bloqueador adrenérgico A (R. Sosa et al: Comunicación personal).

La fase predominante cuando se administraron dosis altas de serotonina es la de hipotensión debido a vaso dilatación por acción directa en musculatura lisa, efecto que disminuye al inyectar el extracto de *Synsepalum dulcificum* por la vasoconstricción periférica que este último produce.

La participación del parasimpático en los efectos producidos en aparato cardiovascular por el extracto, todavía falta por dilucidar completamente, no obstante la administración de acetilcolina y la vagotomía bilateral modificó poco las respuestas cardiovasculares.

Sólo al administrar dosis elevadas se logró detectar una disminución de la contractibilidad muscular producida por la estimulación eléctrica del nervio ciático, el cambio no es regular en cuanto a las contracciones individuales como se observa al administrar succinicolina y no se puede descartar a esta altura un efecto tóxico muscular, no obstante, debe hacerse notar que los animales presentaron paro respiratorio por lo que se tuvo que dar respiración artificial. En los pollos no se obtuvo ninguna parálisis neuromuscular aún al usar dosis altas.

TABLA 1

EFFECTOS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIOS PRODUCIDOS POR LA ADMINISTRACION INTRAVENOSA DEL EXTRACTO DE HOJAS DE SYNSEPALUM DULCIFICUM EN RATAS ANESTESIADAS. RELACION DOSIS - RESPUESTA

Procedimiento (Número de in- yecciones)	Presión Arterial* (mmHg.) Control		Fase Inicial I △%		Fase Terminal II △%		Frecuencia Cardiaca* (latidos por minuto)		Frecuencia Respiratoria (respiración x minuto)	
	Sistó- lica	Diastó- lica	Sistó- lica	Diastó- lica	Sistó- lica	Diastó- lica	I	II	I	II
							Control	△%	Control	△%
2.5 mgs/Kg. de extracto (6)	124 ± 7.0	106 + 7.6	- 24.4 + 6.6	- 26 + 7.3	+ 12.8 + 4.15	+ 17.7 + 4.04	370 + 15	0.17 + 3.0	98.7 + 4.9	- 5.5 + 7.5
	117 ± 7.8	98 + 9.9	- 35 + 6.6	- 48.6 + 5.2	+ 17.9 + 7.9	+ 23.1 + 11.8	342 + 15.6	- 17.4 + 4.2	80 + 4.0	- 6.9 + 17.8
10 mgs/Kg. de extracto	118.6 ± 11.7	100 + 12.1	- 50 + 5.6	- 66.3 + 6.0	+ 21.8 + 17.3	+ 30.4 + 26.1	338 + 16.5	- 47.2 + 9.6	83 + 6.8	- 20 + 19.1
	123 ± 7.4	104.6 + 9.6	- 43.3 + 6.8	- 80.9 + 2.3	+ 46.1 + 19.4	+ 24.2 + 7.9	342 + 9.4	- 59 + 14.7	88 + 4.9	- 54.1 + 10.7

* Los valores se presentan como promedio y ± error estándar del promedio

El extracto de hojas de Synsepalum dulcificum produce un efecto bifásico: hipotensión, bradicardia y bradipnea (Fase inicial), hipertensión, taqui-
cardia leve y taquipnea (fase terminal).

xx

TABLA II

EFFECTOS DE LA PERFUSION DE SYNSEPALUM DULCIFICUM SOBRE LAS RESPUESTAS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR INYECCIONES INTRAVENOSAS DE NORADRENALINA EN RATAS WISTAR ANESTESIADAS.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Frecuencia Cardíaca* (latidos por minuto).		Frecuencia Respiratoria* (Respiraciones por minuto)	
	Control	△%	I	II	I	II
Noradrenalina 1/ug/Kg antes de inyectar extracto (6)	+ 105 - 4.6	+ 27.4 + 5.1	+ 381 + 13.5	- 5.1 + 2.2 Reflejos	+ 87 + 10.6	+ 14.6 + 8.7
Noradrenalina 1/ug/Kg. 5' después de ini- ciar la inyec- ción del extrac- to. (6)	+ 110 a - 5.8	+ 31.3 + 2.7	+ 308 + 18.3	- 9.5 + 5.6	+ 106 + 10.3	- 7.1 + 3.2
Noradrenalina 30' después del comienzo de infusión del extracto (6)	+ 90 a - 9.9	+ 76.0** + 21.3	+ 385 + 24.4	- 15.4 + 4.4	+ 98.5 + 15.9	- 10.9** + 3.9

* Los valores se presentan como promedio y i Error Estándar del Promedio

**Diferencia estadísticamente significativa (t de Student) comparación de efectos antes y después de Sybsepalum dulcificum.

Se redujo la respuesta hipotensora de la serotonina. a Se refiere como control a los valores de presión arterial basal obtenidos durante la perfusión del extracto inmediatamente antes de la administración de serotonina.

El extracto se perfundió a la dosis de 0.00125 mgs/Kg/I.V./minuto.

TABLA III

EFFECTOS DE LA PERFUSIÓN CONTINUA DEL EXTRACTO DE SYNSEPALUM DULCIFICUM SOBRE LAS RESPUESTAS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR INYECCIONES INTRAVENOSAS DE ADRENALINA EN RATAS WISTAR ANESTESIADAS.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Frecuencia Cardíaca* (latidos por minuto).		Frecuencia Respiratoria* (Respiraciones por minuto)	
	Control	△%	Control	△%	Control	△%
Adrenalina 5 ug/Kg. I.V. antes de co- menzar la ad- ministración del extracto de Synsepalum dulcificum. (6)	+ 110 - 5.0	+ 25.6 + 4.6	+ 374 - 13.6	- 25.7 + 10.8 Reflejos	+ 88.5 - 7.2	+ 6.5 + 9.7
Adrenalina 5 ug/Kg. I.V. 5' después del inicio de la perfusión del extracto (6).	+ 124 a - 4.6	+ 31.2 + 2.5	+ 413 - 14.9	- 26.3 + 7.7	+ 103 - 8.1	- 1 + 5.7
Adrenalina 5 ug/Kg. I.V. 30' después del inicio de la perfu- sión. (6)	+ 103.6 a - 14.8	+ 80.0** - 33.1	+ 405 - 26.2	- 23.6 + 2.2	+ 112.5 - 8.1	- 14.6** + 14.6

* Los valores se presentan como promedio y + Error Estándar del Promedio

** Cambios estadísticamente significativos (t de Student) para antes y después de perfusión del extracto.

La administración de Synsepalum dulcificum aumentó significativamente la respuesta hipertensora de la noradrenalina. Se refiere como control de los valores de la presión arterial basal durante la infusión del extracto inmediatamente antes de inyectar noradrenalina se perfundió el extracto a la dosis de 0.00125 mgs/Kg/I.V./minuto.

TABLA IV

EFFECTOS DEL EXTRACTO DE *SUNSEPALUM DULCIFICUM* SOBRE LAS RESPUESTAS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR LAS INYECCIONES INTRAVENOSAS DE TIRAMINA ADMINISTRADA ANTES Y DESPUÉS DEL EXTRACTO.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Frecuencia Cardíaca* (latidos por minuto).		Frecuencia Respiratoria* (Respiraciones por minuto)	
	Control	△%	Control	△%	Control	△%
Tiramina 0.2 mgs/Kg. I.V. antes de admi- nistrar el ex- tracto. (6)	+ 113.3 - 5.7	+ 14.6 + 4.1	+ 359 - 12.4	+ 4.2 - 4.5	+ 75 - 7.5	+ 8 - 7
Synsepalum dul- cificum 12.5 mgs/Kg/LV.	+ 109 - 3.7	- 66 + 5.7	+ 372 - 15.5	- 31 ** + 21	+ 82 - 7.8	- 1.4 + 22.2
Tiramina 0.2 mgs/Kg./I. V. 5 minutos des- pués de Synse- palum dulcifi- cum. (6)	+ 113.3 - 4.2	- 40.6** + 4.7	+ 354 - 15.7	- 11.4 + 3.8	+ 81.3 - 9.4	- 29.4** + 6.2

* Los valores se presentan como promedio y _ Error Estándar del Promedio **Cambios estadísticamente significativos (t de Student; pares) comparados con control.

La administración de *Synsepalum dulcificum* invirtió el efecto vasopresor de la amina de acción indirecta tiramina.

TABLA V

EFFECTOS DEL EXTRACTO DE SYNSEPALUM DULCIFICUM SOBRE LAS RESPUESTAS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR INYECCIONES INTRAVENOSAS DE METAPROTERENOL EN RATAS ANESTESIADAS.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Frecuencia Cardíaca* (latidos por minuto).		Frecuencia Respiratoria* (Respiraciones por minuto)	
	Control	Δ %	Control	Δ %	Control	Δ %
Metaproterenol 20/ μ g/Kg/I.V. antes de Synsepalum dulcificum	\pm 100 \pm 7.8	$-$ 28.1 \pm 2.4	\pm 389 \pm 18.3	$+$ 9.6 \pm 3.6	\pm 93 \pm 9.9	$+$ 14.8 \pm 5.1
Metaproterenol 20/ μ g/Kg/I.V. 5 minutos después de iniciada la perfusión del extracto de synsepalum dulcificum	\pm 111 a \pm 11.7	$-$ 14.5 \pm 3.1	\pm 434.4 \pm 12.8	$-$ 0.1 \pm 0.9	\pm 109 \pm 9.7	$+$ 5.1 \pm 2.3
Metaproterenol 20/ μ g/Kg/I.V. 30 minutos después de iniciada la perfusión del extracto de Synsepalum dulcificum.	\pm 79 a \pm 4.8	14.5** 2.9	\pm 427.2 \pm 21.2	$+$ 0.1** \pm 1.6	\pm 119 \pm 11.7	$+$ 6.6 \pm 5.4

* Los valores se presentan como promedio y \pm Error Estándar del Promedio

**Diferencia estadísticamente significativa (t de Student). Comparación de respuesta antes y después del extracto.

La administración de Synsepalum dulcificum disminuyó el efecto hipotensor que provoca el metaproterenol (Beta dos h).
a Control se refiere a los valores de la presión arterial basal durante la infusión del extracto inmediatamente antes de inyectar metaproterenol.

Se perfundió el extracto a la dosis de 0.00125 mg/Kg/I.V./minuto.

TABLA VI

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE SYNSEPALUM DULCIFICUM SOBRE LAS RESPUESTAS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR INYECCIONES INTRAVENOSAS DE ISOPROTERENOL EN RATAS ANESTESIADAS.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Fase Inicial Δ %		Fase Terminal Δ %		Frecuencia Cardíaca* (latidos por minuto).		Frecuencia Respiratoria* (Respiraciones por minuto)	
	Sistó- lica	Diastó- lica	Sistó- lica	Diastó- lica	Sistó- lica	Diastó- lica	Control	Δ %	Control	Δ %
Isoproterenol 1 ug/Kg/I.V. (6)	+ 117	+ 98	- 29.4	- 44.6	+ 32	+ 40	+ 377	+ 2	+ 81	+ 28.6
	- 14	- 14	+ 7.6	+ 5.8	+ 9.7	+ 11.7	- 27.8	+ 5.4	- 11.2	+ 13.6
Isoproterenol 1 ug/Kg/I.V. 5 minutos des- pués del extrac- to 12.5 mgs/Kg/I.V. (6)	+ 134	+ 109	- 24	- 36.4	+ 24	+ 29.4	+ 366	+ 8.6	+ 84	+ 16
	- 7.7	- 5.2	+ 5.1	+ 7.5	+ 5.0	+ 4.5	- 18.6	+ 4.6	- 8.7	+ 10.5
Isoproterenol 1 ug/Kg/I.V. 30 minutos des- pués del extrac- to 12.5 mgs/Kg/I.V. (6)	+ 157	+ 134	- 32	- 35.2	+ 8.6	+ 10	+ 374	+ 7.4	+ 94	+ 12
	- 8.4	- 10.6	+ 4.5	+ 8.2	+ 3.6	+ 4.8	- 26.6	+ 4.1	- 14.6	+ 3.8

* Los datos se presentan como promedio y + Error Estándar del Promedio,
** Se produjo una disminución de la fase presora del Isoproterenol estadísticamente significativa (T - Student).

TABLA VII

EFFECTOS DE LA PERFUSION DE SYNSEPALUM DULCIFICUM SOBRE LAS RESPUESTAS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR INYECCIONES INTRAVENOSAS DE SEROTONINA EN RATAS ANESTESIASADAS.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Frecuencia Cardíaca* (latidos por minuto).		Frecuencia Respiratoria* (Respiraciones por minuto)	
	Control	Δ%	Control	Δ%	Control	Δ%
Serotonina 10/ug/Kg/I.V.	105 ± 7.5	- 34.1 ± 9.2	400 ± 14.7	+ 3 ± 1.2	96 ± 9.3	+ 8.8 ± 3.5
Serotonina 10 ug/Kg/I.V. 5 minutos des- pués de iniciar la perfusión del extracto.	118 a ± 14.2	- 21.3 ± 5	427 ± 15.8	+ 1.6 ± 2.5	106 ± 12.5	+ 1.1 ± 3.9
Serotonina 10 ug/Kg/I.V. 30 minutos después de iniciar la perfusión del extracto.	89 a ± 12.5	- 3** ± 11.4	415 ± 24.1	- 5.1 ± 2.6	118.5 ± 6.1	+ 6.6 ± 13.3

* Los valores se presentan como promedio y + Error Estándar del Promedio.

N* Diferencia estadísticamente significativa (t de Student) comparación de efectos antes y después de Synsepalum dulciñ- cum. Se redujo la respuesta hipotensora de la serotonina.

a Se refiere como control a los valores de presión arterial basal obtenidos durante la perfusión del extracto inmediata- mente antes de la administración de serotonina. El extracto se perfundió a 1 a dosis de 0.00125 mgs/Kg/I.V./minuto.

TABLA VIII

EFFECTOS DE SYNSEPALUM DULCIFICUM SOBRE LAS RESPUESTAS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR INYECCIONES INTRAVENOSAS DE ACETILCOLINA EN RATAS ANESTESIADAS.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Frecuencia Cardíaca* (latidos por minuto).		Frecuencia Respiratoria* (Respiraciones por minuto)	
	Control	△%	Control	△%	Control	△%
Acetilcolina 1/ug/Kg/I.V.	111 ± 4.4	- 44.3 + 3.8	401 ± 18.0	- 1.1 + 2.1	97 ± 11.1	+ 1.8 ± 3.4
Acetilcolina 1/ug/Kg/I.V. 5 minutos después de iniciar la perfusión del extracto	114 a ± 14.9	- 34.4 + 1.7	427 ± 12.2	- 2.3 + 0.9	109 ± 11.3	+ 11.0 ± 1.8
Acetilcolina 1/ug/Kg/I.V. 30 minutos después de iniciada la perfusión del extracto	89 a ± 16.1	- 32.4 + 2.2	432 ± 24.8	- 0.1 + 0.5	118 ± 10.5	+ 4.5 ± 3.3

* Los datos se presentan como promedio y + Error Estándar del Promedio

No se modificó la respuesta htpotensora de la acetilcolina. a Se refiere como control a los valores de presión arterial basal obtenidos durante la perfusión del extracto e inmediatamente antes de la administración de acetilcolina.

El extracto se perfundió a la dosis de 0.00125 mgs/Kg/I.V./minuto.

TABLA IX

EFFECTOS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIOS DE LA ADMINISTRACION DEL EXTRACTO DE SYNSEPALUM DULCIFICUM A LA DOSIS DE 5 mgs/Kg/I.V. ANTES Y DESPUES DE PRACTICAR VAGOTOMIA BILATERAL EN RATAS ANESTESIADAS.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Fase Inicial		Fase Terminal		Frecuencia Cardíaca* (latidos por minuto).		Frecuencia Respiratoria* (Respiraciones por minuto)	
	Control	Δ %	Control	Δ %	Control	Δ %	I	II	I	II
Synsepalum dulcificum 5 mgs/Kg. antes de vagotomía bilateral. (6)	107	- 33	412	+ 16.52	63	- 5.9	63	- 20.46	+ 9.3	
	+ 5.9	+ 6.2	+ 13.30	+ 7.51	+ 6.15	+ 3.9	+ 2.2	+ 30.5	+ 5.8	
Synsepalum dulcificum 5 mgs/Kg. después de vagotomía bila bilateral	104.6	- 37.1	419	+ 15.95	54	- 5.7	54	- 0.8	+ 24.9	
	+ 8.2	+ 2.27	+ 8.26	+ 5.48	+ 11.5	+ 1.4	+ 2.6	+ 21.6	+ 12.6	

* Los datos se presentan como promedio y error estándar del promedio.

Se empleó el t de Student (pares) para comparar las respuestas antes y después de vagotomía bilateral I y II se refieren a fases iniciales y terminales. El número de Inyecciones coincide con el número de animales usados. La vagotomía bilateral no modificó los cambios producidos por el extracto de Synsepalum dulcificum en presión arterial y frecuencia cardíaca.

TABLA X

RESPUESTAS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR EL EXTRACTO DE SYNSEPALUM DULCIFICUM DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 6-HIDROXIDOPAMINA 20 mgs/Kg. DURANTE DOS DIAS MAS ADRENALECTOMIA BILATERAL AGUDA EN RATAS WISTAR ANESTESIADAS.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Fase Inicial △%		Fase Terminal △%		Frecuencia Respiratoria* (latidos por minuto)					
	Sistó- lica	Diastó- lica	Sistó- lica	Diastó- lica	Sistó- lica	Diastó- lica	Control	△%	Control	△%	Frecuencia Respiratoria*	
											Control	△%
Synsepalum d dulcificum 2.5 mgs/Kg. (6)	+ 127	+ 108.3	- 5	- 9.6	- 16.3	- 29.4	347	- 4.4	74.5	- 0.45	- 0.8	+ 2.21
	- 9.7	- 8.4	+ 5.4	+ 5.6	+ 10.6	+ 8.1	+ 13.4	+ 0.8	+ 8.7	+ 3.3	+ 6.9	- 4.83
Synsepalum dulcificum 5 mgs/Kg. (6)	+ 108	+ 93.5	- 15.2	- 18.3	- 18.8	- 21.0	340	- 5	73.3	-	+ 0.3	+ 2.4
	- 12.4	+ 11.2	+ 7.6	+ 8.0	+ 10.1	+ 10.6	+ 14.7	+ 2.2	+ 9.2	-	+ 9.7	+ 9.9
Synsepalum dulcificum 10 mgs/Kg. (6)	+ 89	+ 75	+ 9.0	- 1	+ 2.6	0.2	329	- 16.5	68	+ 5.5	- 16	+ 1.4
	- 15.8	+ 13.8	+ 21.7	+ 25.7	+ 11.3	13.4	+ 15.5	+ 9.3	+ 8.4	+ 5.4	+ 12.9	+ 5.2
Synsepalum dulcificum 20 mgs/Kg. (6)	+ 77	+ 70	+ 32.4	- 0.4	- 7.9	- 8	312	- 45	66	+ 7.7	+ 9.5	+ 24.4
	- 19.2	+ 17.3	- 31.1	+ 32.3	+ 25.4	+ 18.3	+ 19.5	+ 15.2	- 11.8	+ 5.8	- 12.7	- 29.3

* Los datos representan el promedio y ± Error Estándar del Promedio.

** Diferencias estadísticamente significativas (t de Student) en relación a los controles (Extracto)

La respuesta hipertensora e hipotensora producida por el extracto fue reducida por la destrucción de las terminaciones adrenérgicas.

TABLA XII

RESPUESTAS CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS PRODUCIDAS POR EL EXTRACTO DE SYNSEPALUM DULCIFICUM, VEINTICUATRO HORAS DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE IPRONIAZID 100 mgs/Kg.

Procedimiento Número de inyecciones)	Presión Arterial* (mmHg.)		Fase Inicial I Δ%		Fase Terminal II Δ%		Frecuencia Respiratoria* (latidos por minuto).		Frecuencia Respiratoria* Respiración por minuto)			
	Sistó- lica	Diastó- lica	Sistó- lica	Diastó- lica	Sistó- lica	Diastó- lica	Control	Δ%	Control	Δ%		
2.5 mgs/Kg./I.V. de Synsepalum dul- cificum	119 ± 12	95 ± 13.3	+ 10.4 ± 8 **	+ 9.5 ± 6.7 **	+ 2.9 ± 8.4	- 4.6 ± 9.9 **	348 ± 12.6	- 8.2 ± 3.7	80 ± 10	+ 2.2 ± 9.0	+ 1.7 ± 1.7	
	113 ± 10	94 ± 13.5	+ 6.6 ± 9.4 **	- 11 ± 12.3 **	+ 61 ± 30.4	+ 45 ± 24	376.8 ± 13.8	- 10.4 ± 9.5	83 ± 11.3	+ 5.1 ± 3.5	- 0.2 ± 7.6	- -
19.0 mgs/Kg./I.V. de Synsepalum dulcificum	106 ± 6.3	88.5 ± 4.4	- 17.7 ± 4 **	- 33.8 ± 5.6 **	+ 94 ± 14.3 **	+ 74 ± 14.6	379 ± 19.8	- 34.4 ± 6.4	91.2 ± 16.9	+ 10.4 ± 3.0	- 22.3 ± 5.3 **	+ 18 ± 1.0
	117 ± 12.8	104 ± 11.5	- 29.8 ± 13.4 **	- 58.2 ± 4.5	+ 119.5 ± 7.9 **	+ 68 ± 12.6 **	414 ± 31	- 57.6 ± 8.6	96.6 ± 16	- -	- 54 ± 12.8	+ 27.3 ± 6.0

* Los datos se presentan como promedio y ± Error estándar del Promedio.

** El Synsepalum dulcificum produjo un aumento estadísticamente significativo de las respuestas hipertensoras y redujo las hipotensoras.

TABLA XIII

EFFECTOS DEL EXTRACTO DE SYNSEPALUM DULCIFICUM SOBRE EL FLUJO CORONARIO DE CORAZONES AISLADOS DE CONEJOS (PREPARACION DE LANGENDORFF MODIFICADA).

	Flujo Coronario (ml / minuto)		Frecuencia Cardíaca (latidos/minuto)		Flujo Coronario (ml/latido)		Contractibilidad miocárdica (amplitud en cms. del latido)	
	Control	Δ %	Control	Δ %	Control	Δ %	Control	Δ %
Synsepalum dulcificum 0.12 mgs. dosis total (6)	14.6 ± 1.40	- 6.48 + 13.63	149 ± 8.5	+ 8.67 - 11.12	0.098 ± 0.007	- 7.17 + 16.76	2.0 ± 0.25	+ 13.9 - 7.3
Synsepalum dulcificum 0.25 mgs. dosis total (6)	13.7 ± 1.73	- 8.22 + 5.03	141 ± 5.9	+ 6.3 - 4.86	0.097 ± 0.011	- 9.74** + 3.9	2.0 ± 0.24	+ 30.1 - 17.9
Synsepalum dulcificum 0.50 mgs. dosis total (6)	12.6 ± 1.6	- 15.27** + 6.95	131 ± 5.7	+ 30.8** - 5.2	0.096 ± 0.011	- 28.42** + 4.00	2.3 ± 0.3	+ 64.0** - 18.06
Synsepalum dulcificum 1 mg. dosis total	16.2 ± 3.2	+ 4.70 - 19.40	130 ± 5.1	+ 44.0** - 5.3	0.12 ± 0.02	- 26.53 + 16.91	2.3 ± 0.55	+ 36.7 - 25.5

** Estadísticamente significativas, usando \pm de Student p 0.05.

La frecuencia cardíaca y la contractibilidad cardíaca aumentaron, disminuyó el flujo coronario.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Trendelenburg, U.: Mechanisms of Supersensitivity and Subsensitivity to Sumpathomimetic amines. Pharmacol. Rev. Vol. 18 No. 1 Part I page 629. 1966.*
2. **Perry, W. L. M., Staff: Univ. Edinburg Dep. Pharmacol.: Pharmacological Experiments on Isolated Preparations, 1st. Edn., Edinburg. London E & S Livinstone Ltd. 1970**
3. *Me. Leod, L.J., Staff: Univ. Edinburg Dep. Pharmacol.; Pharmacological Experiments on Intact Preparations, 1st. Ed. Edinburg ~ London: E & S. Livingstone Ltd., 1970.*
4. *Turner, R.A.: Screening Methods in Pharmacology. New York - London. Academic Press, Vol. I, 1965.*
5. *Kostrzewa, R.M. and Jacobowitz D.M.: Pharmacological Actions of 6-Hydroxydopamine. Pharmacol. Rev., Vol. 26, No. 3, page 199, September 1974.*

AGRÁ DECIMIENTO

A Roberto Sosa, MD. PhD. por sus valiosas sugerencias, orientaciones y el desarrollo de estudios para dilucidar mecanismos de acción del extracto, (comunicaciones progresivas).

A los señores Julio Martínez y Ernesto Martínez por su valiosa ayuda técnica.

A la P.M. y Secretaria María Antonia Andino por su ayuda en la redacción y elaboración de este trabajo.

A las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas por su ayuda moral y económica.

Al Ministerio de Recursos Naturales por apoyar las investigaciones de nuestra flora y fauna.

Al Br. Jorge Molina con aprecio especial por sugerirnos este estudio, ayudarnos con la provisión ágil de la planta y en los aspectos botánicos-