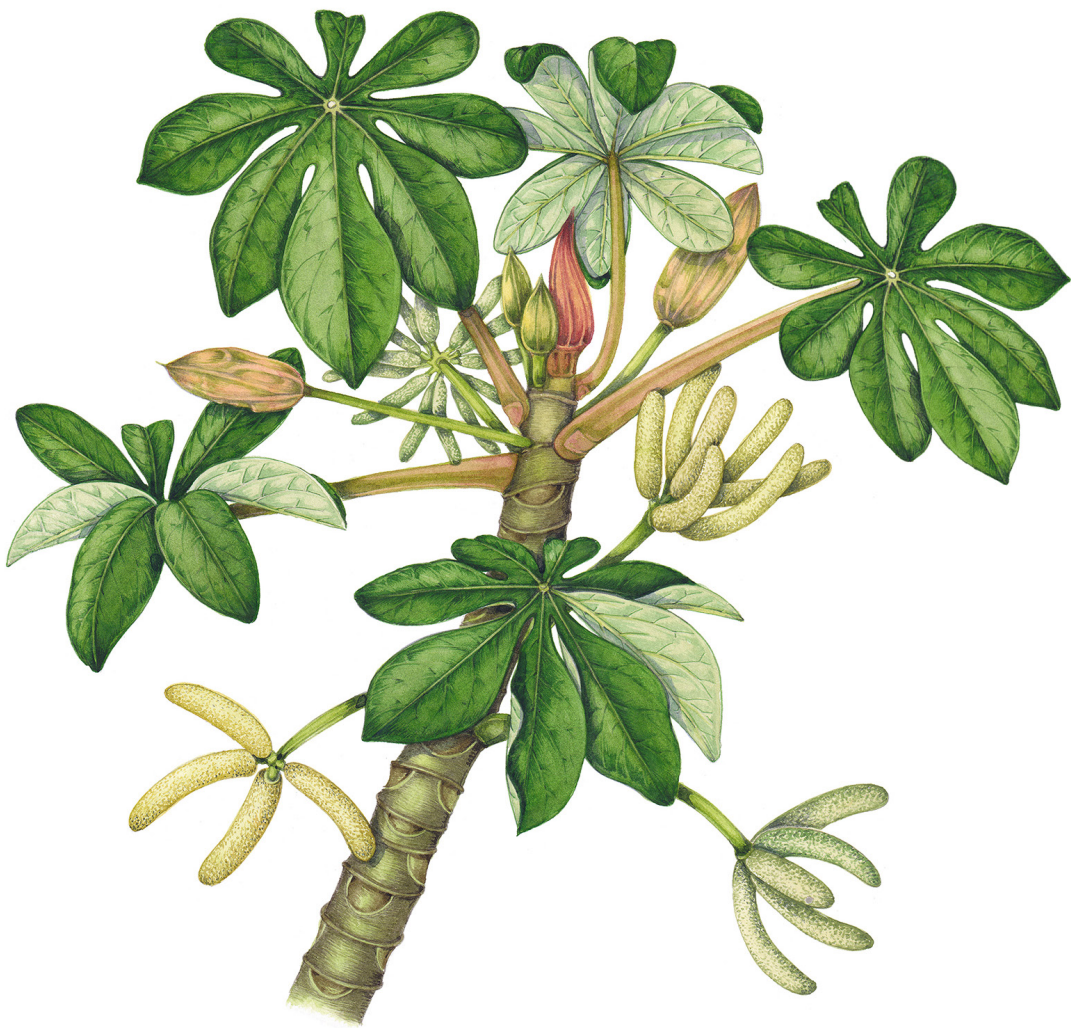


ISSN 1669-6859

# *Dominguezia*

Museo de Farmacobotánica  
"Juan A. Domínguez"

Facultad de Farmacia y Bioquímica  
Universidad de Buenos Aires



*Cecropia peltata* L. (Urticaceae)

Dominguezia Vol. 40(1) - Julio de 2024  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina



# *Dominguezia*

Vol. 40(1) - 2024

**Director Responsable:**

Dr. Marcelo Luis Wagner

**Editores:**

Dr. Ignacio J. Agudelo (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dr. Leonardo M. Anconatani (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dra. Graciela B. Bassols (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dra. Cecilia B. Dobrecky (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dr. Rafael A. Ricco (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dra. Catalina M. van Baren (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dra. Beatriz G. Varela (Universidad de Buenos Aires, Argentina)

**Comisión Científica Asesora:**

Dr. Arnaldo L. Bandoni (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dr. Néstor Caffini (Universidad Nacional de La Plata, Argentina)  
Dr. Salvador Cañigüeral Folcará (Universidad de Barcelona, España)  
Dr. Alberto A. Gurni (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dr. Héctor Alejandro Keller (Universidad Nacional del Nordeste, Argentina)  
Dr. José Luis López (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dr. José María Prieto-García (University of London, Gran Bretaña)

**Comisión Científica Honoraria:**

Dr. Pastor Arenas (Instituto de Botánica Darwinion, Argentina)  
Dra. María T. Camargo (Universidad de San Pablo, Brasil)  
Dr. Rodolfo Campos (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dr. Eduardo Dellacassa Beltrame (Universidad de la República, Uruguay)  
Dr. Ramón A. de Torres (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dra. Martha Gattuso (Universidad Nacional de Rosario, Argentina)  
Dra. Marta Nájera (Universidad Nacional de La Plata, Argentina)  
Dr. Lionel G. Robineau (Universidad de las Antillas y de la Guyana)  
Dra. María L. Tomaro (Universidad de Buenos Aires, Argentina)  
Dra. Etilde Spegazzini (Universidad Nacional de La Plata, Argentina)  
Dra. Edda C. Villaamil (Universidad de Buenos Aires, Argentina)

**Secretaría, Edición Electrónica y Websmaster:**

Fernando Gabriel Ranea

Edición financiada por  
el **Museo de Farmacobotánica “Juan Aníbal Domínguez”** y la **Cátedra de Farmacobotánica**,  
Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires

*Dominguezia* se distribuye por canje con otras publicaciones dedicadas a temas afines.

This publication is sent to individuals or institutions by exchange with similar ones, devoted to  
Pharmaceutical Botany, Pharmacobotany or related subjects.

Lámina de Tapa:

***Cecropia peltata* L. (Urticaceae)**

*Lámina extraída y modificada de Lizzie Harper- Natural History Illustration*

Incluida en el Directorio de LATINDEX por el Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT - CONICET) con el número de Folio 2787 Dominguezia, y en SISBI, BVS MTCI Americas, CABI, LIS, UBL, PKP Index, DOAJ, Electronic Sites of Leading Botany, Plant Biology and Science Journals.  
Providing links to the world's electronic journals.

Registro de la Propiedad Intelectual N° 5353064.

Se terminó de editar en julio de 2024.

## Índice de contenido

Valoración de la capacidad antidiarreica del extracto acuoso liofilizado de partes aéreas de <i>Conyza bonariensis</i> (L.) Cronquist (Asteraceae) en modelos animales Mauricio R. Teves, Jéscica D. Paredes, Bárbara A. Blanco, Graciela H. Wendel	5
El “Ambay” ( <i>Cecropia adenopus</i> Mart.) Juan A. Domínguez, Mario Soto	15

## Index

Valuation of antidiarrheal capacity of aerial parts lyophilized aqueous extract from ..... <i>Conyza bonariensis</i> (L.) Cronquist (Asteraceae) in animal models Mauricio R. Teves, Jéscica D. Paredes, Bárbara A. Blanco, Graciela H. Wendel	5
The “Ambay” ( <i>Cecropia adenopus</i> Mart.) ..... Juan A. Domínguez, Mario Soto	15

# Valoración de la capacidad antidiarreica del extracto acuoso liofilizado de partes aéreas de *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Asteraceae) en modelos animales

Mauricio R. Teves\*, Jéssica D. Paredes, Bárbara A. Blanco, Graciela H. Wendel

Universidad Nacional de San Luis

\* Autor a quien dirigir la correspondencia: [maurote@unsl.edu.ar](mailto:maurote@unsl.edu.ar)

## Resumen

*Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Asteraceae) vulgarmente conocida como “rama negra” o “yerba carnícera”, es una hierba anual nativa referenciada como antidiarreica en la medicina popular. Nuestro objetivo fue valorar la potencial utilidad del extracto acuoso liofilizado de partes aéreas de *C. bonariensis* (EALCB) como antidiarreico mediante las técnicas de tránsito intestinal, acumulación de fluido intestinal (enteropooling) y diarrea inducida por aceite de ricino. El material vegetal fue recolectado en la provincia de San Luis. Se preparó una infusión en proporción 1:10 y el extracto acuoso fue concentrado y liofilizado. Los animales (ratones Balb/c y ratas Wistar) en cada experimentación se dividieron en 6 lotes: control negativo (vehículo; solución salina), control positivo [Fármacos de referencia: Sulfato de morfina (10 mg/kg, v.o.), Loperamida (10 mg/kg, v.o.) y Clorpromazina (10 mg/kg, i.p.), respectivamente para tránsito intestinal, acumulación de fluido intestinal y diarrea inducida por aceite de ricino] y un lote para cada dosis de EALCB (125, 250, 500 y 1000 mg/kg, v.o.). Los registros de cada lote se compararon vs. control negativo mediante 1-way ANOVA y posterior análisis por test de comparaciones múltiples de Dunnett. Los datos se expresaron como la Media±S.E.M. Se consideró significativa una probabilidad de  $p < 0,05$ . EALCB produjo una disminución estadísticamente significativa [ $F_{(4,35)} = 6; p < 0,01$ ] del peristaltismo normal, sin embargo no produjo una variación estadísticamente significativa [ $F_{(4,35)} = 1; p = ns$ ] en el enteropooling, peso y volumen del contenido intestinal. En la diarrea inducida por aceite de ricino, sólo las dos mayores dosis provocaron una disminución estadísticamente significativa en la gravedad de la diarrea inducida experimentalmente ( $p < 0,05$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). EALCB demostró un efecto protector frente a diarreas hipermotilíticas pero no frente a hipersecretoras. Varios metabolitos secundarios podrían ser responsables del efecto observado, aunque, son necesarias más investigaciones para determinar el mecanismo de acción específico y relacionar el efecto antidiarreico con un/os ingrediente/s activo/s.

## Valuation of antidiarrheal capacity of aerial parts lyophilized aqueous extract from *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Asteraceae) in animal models

### Summary

*Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Asteraceae), commonly known as “rama negra” or “yerba carnícera”, is a native annual herb referenced as antidiarrheal in popular medicine. Our objective was to evaluate the potential usefulness of the aerial parts lyophilized aqueous extract from *C. bonariensis* (EALCB) as an antidiarrheal by the techniques of intestinal transit, intestinal fluid accumulation (enteropooling) and castor oil-induced diarrhea. Plant material was collected in the San Luis province. An infusion was prepared in a 1:10 ratio and the aqueous extract obtained was concentrated and lyophilized. The animals (Balb/c mice and Wistar rats) in each experiment were divided into 6 batches: negative control (vehicle; saline solution), positive control [Reference drugs: Morphine sulfate (10 mg/kg, p.o.), Loperamide (10 mg/kg, p.o.) and Chlorpromazine (10 mg/kg, i.p.), respectively for intestinal transit, intestinal fluid accumulation and castor oil-induced diarrhea] and one batch for each dose of EALCB (125, 250, 500 and 1000 mg/kg, p.o.). Records from each batch were compared vs. negative control by 1-way ANOVA and subsequent analysis by Dunnett’s multiple comparison test. Data were expressed as the Mean ± S.E.M. A probability of  $p < 0,05$  was considered significant. EALCB produced a significant statistically decrease [ $F_{(4,35)} = 6; p < 0,01$ ] of the normal peristalsis, however it did not produce a significant statistically variation [ $F_{(4,35)} = 1; p = ns$ ] in the enteropooling, weight and volume of the intestinal content. In castor oil-induced diarrhea, only the two highest doses caused a significant statistically decrease in the severity of experimentally induced diarrhea ( $p < 0,05$  and  $p < 0,001$ , respectively). EALCB demonstrated a protective effect against hypermotilitic diarrhea but not against hypersecretory diarrhea. Several secondary metabolites could be responsible for the observed effect, although more research is necessary to determine the specific action mechanism and relate the antidiarrheal effect to an active ingredient(s).

**Palabras clave:** *Conyza bonariensis* – actividad antidiarreica – modelos animales

**Key words:** *Conyza bonariensis* – antidiarrheal activity – animal models

## Introducción

Las plantas utilizadas tradicionalmente con un propósito medicinal destacan dentro de los valores de la etnobotánica y de la etnomedicina, las cuales, desde épocas muy antiguas, han representado elementos naturales aprovechables para el tratamiento de variados problemas de salud. El correr del tiempo propició en el ser humano la sabiduría necesaria para discriminar aquellas especies útiles en la medicina de otras disponibles para un uso culinario, alimenticio, tintóreo o que entrañaban cierta toxicidad. La medicina tradicional tiene una larga historia y resulta de la acumulación de conocimientos, capacidades y prácticas fundamentadas en teorías, creencias y experiencias de diferentes culturas (Palma, 1973). Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente el 50 % de personas habitantes de muchos países industrializados y un porcentaje mucho mayor de ciudadanos de países en vías de desarrollo, basa la atención de su salud en la práctica de alguna forma de Medicina Tradicional y Complementaria (World Health Organization, 2018), lo cual destaca la importante contribución social y económica de la fitomedicina para con la salud.

Las metodologías destinadas a la investigación y evaluación de la medicina tradicional deben avalar tanto la eficacia como la inocuidad de los procedimientos y de las medicinas herbarias (Organización Mundial de la Salud, 2013). El empleo del método científico permite validar un uso medicinal folklórico de una especie vegetal, e incluso, puede descubrirse una propiedad farmacológica o toxicológica que no le es atribuida. La validación de un uso popular involucra aportar un aval o una confirmación desde el campo científico respecto a las propiedades terapéuticas atribuidas, fundamentando con datos fidedignos la práctica médica (Araújo Firmo y col., 2011; Flórez, 2014). En tal sentido, la farmacología dispone de las técnicas y de los métodos necesarios para demostrar científicamente que una especie vegetal manifiesta una actividad biológica y que, como consecuencia de ello, se obtienen efectos beneficiosos para el hombre (Morales, 1996; Avendaño y Armijo, 2014; Rivera y Goodman Gilman, 2019).

La Organización Panamericana de la Salud denota que el principal precedente de morbimortalidad entre niños menores de 5 años habitantes de países menos desarrollados radica en las enfermedades diarreicas, representando un factor de desnutrición, disminución del crecimiento y deterioro del desarrollo cognitivo (OPS, 2008; Farthing y col., 2013). Por consulta de variadas fuentes bibliográficas, en la flora nativa de la República Argentina pueden registrarse numerosas especies vegetales que resultan referenciadas como antidiarreicas en la medicina popular de diferentes regiones de nuestro territorio, entre ellas, *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Asteraceae) conocida vulgarmente como "rama negra" o "yerba carnífera" (Barboza y col., 2009; Hurrell y col., 2011; Martínez y Luján, 2011; Hurrell y Puentes,

2013; Alonso y Desmarchelier, 2015; Karlin y col., 2017; Martínez y col., 2021).

El objetivo de nuestro trabajo se basó en valorar la potencial utilidad del extracto acuoso liofilizado de las partes aéreas de *C. bonariensis* (EALCB) frente a diarreas hipersecretoras e hipermotílicas mediante la aplicación y ejecución de diferentes ensayos farmacológicos preclínicos en modelos animales.

## Materiales y métodos

### Material vegetal

El material vegetal fue recolectado en el establecimiento "Los Chañares", distante a aproximadamente 5 Km de la localidad "Fraga", Departamento "Coronel Pringles", provincia de San Luis (Argentina). El método de recolección se realizó con base en las directrices emanadas por la Organización Mundial de la Salud (Organización Mundial de la Salud, 2003). Se recolectaron aquellos ejemplares adultos en áreas distantes de sembradíos, zonas de pastoreo y carreteras.

La identificación botánica de la especie se determinó mediante la aplicación de métodos taxonómicos clásicos con uso de claves para su identificación (Anton y Zuloaga, 2019) y luego certificada por la Dra. Elisa Margarita Petenatti y el Dr. Luis Ángel Del Vitto del Herbario de la Universidad Nacional de San Luis (Herbario UNSL). Las muestras para futura referencia fueron recolectadas por triplicado; se prepararon y acondicionaron para su conservación y depósito en el Herbario UNSL, San Luis, Argentina, bajo el registro UNSL#561.

### Animales de experimentación

Se utilizaron ratones Balb/c (25-30 g) y ratas Wistar (150-180 g) de ambos sexos suministradas por el Bioterio Central de la UNSL. Los protocolos para las actividades de investigación fueron evaluados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales (Ord. 006-02) y aprobados según protocolos N° F-374/21, F-375/21 y F-376/21 incorporados en la Resolución del Consejo Directivo de la Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia de la UNSL N° 02 - 67 / 2022.

Los animales fueron alojados a una temperatura constante de  $22 \pm 3$  °C (con ciclos periódicos de cambios de aire) y una humedad relativa del 50-60 %, con un ciclo día/noche de 12 horas (encendido de luces de 07:00 a 19:00 horas); siempre con libre acceso al agua de canilla suministrada en un bebedero adecuado y alimento para animales de laboratorio estándar.

El cuidado y los procedimientos efectuados con los animales de experimentación se realizaron en conformidad con la Disposición N° 6344/96 sobre guías de cuidado



de animales, emanada de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, 1996).

### Obtención del extracto vegetal

El material vegetal recolectado fue minuciosamente seleccionado, desechando todas aquellas unidades que presentaran ataques de insectos, plagas, cicatrices por golpes, mordedura de animales, etc. Los ejemplares seleccionados se secaron al aire hasta obtener un peso constante, se redujeron y posteriormente se molieron a polvo con una trituradora adecuada. Se preparó una infusión con agua destilada en proporción 1:10, siguiendo la metodología expuesta en la Farmacopea Nacional Argentina (Comisión permanente de la Farmacopea Argentina, 2013). El material vegetal agotado fue separado por filtración. El extracto acuoso obtenido fue concentrado y liofilizado.

### Ensayos experimentales

#### Motilidad intestinal de ratones

La experiencia fue llevada a cabo según el método propuesto por Di Carlo y col. (1994), con modificaciones. Se utilizaron ratones Balb/c de 25-30 g de peso y con ayuno de 20 horas. Los animales se dividieron en 4 lotes experimentales (un lote para cada dosis del extracto vegetal), 1 lote control negativo (vehículo) y 1 lote control positivo ( $n = 8$  animales cada uno). Los animales de cada lote experimental fueron pretratados con una única dosis del EALCB (125, 250, 500 o 1000 mg/kg) por vía oral, según el grupo de pertenencia; paralelamente, fue establecido un grupo control negativo, que, a diferencia de los lotes experimentales, a los animales se les administró el vehículo (solución salina; vía oral). En el grupo control positivo, se utilizó sulfato de morfina (dosis: 10 mg/kg; vía oral) como fármaco de referencia. A los 30 minutos posteriores, fue administrada oralmente una suspensión conteniendo carbón al 5 % en goma arábiga al 10 % (0,1 ml/10 g), la cual actúa como suspensión marcadora del tránsito intestinal. Luego de 20 minutos, los animales fueron eutanasiados por dislocación cervical; el intestino delgado fue rápidamente removido y colocado en un soporte adecuado que permitió su inspección. Se registró la longitud total del intestino delgado de cada animal y se determinó la medida de la distancia recorrida por la suspensión de carbón al 5 % desde el esfínter pilórico y hasta la posición más distal.

El índice del peristaltismo para cada ratón se expresó como una relación porcentual entre la distancia recorrida por la suspensión marcadora (suspensión de carbón en goma arábiga) y la longitud total del intestino delgado (Aye Than y col., 1989; Akah y Offiah, 1992; Akah y col., 1999; Abdullahi y col., 2001; Agbor y col., 2004), mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Distancia recorrida por la suspensión de carbón al 5\% [cm]}}{\text{Longitud total del intestino delgado [cm]}} \times 100$$

#### Diarrea inducida por aceite de ricino en ratones

La diarrea fue inducida por la administración oral de aceite de ricino (0.2 ml/animal) (Izzo y col., 1992). En similitud a lo detallado en el ensayo anterior, se trabajó con 6 lotes de  $n = 6$  ratones de 20-30 g de peso, con un ayuno 12 horas previas al comienzo de la experimentación. Se utilizó loperamida (dosis: 10 mg/kg; vía oral) como fármaco anti-diarreico de referencia en el lote control positivo.

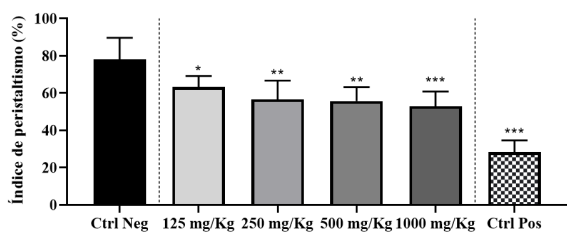
El EALCB (Lotes experimentales; dosis: 125, 250, 500 y 1000 mg/kg), loperamida (Control positivo) y la solución salina (Control negativo), se administraron oralmente y luego de 30 minutos se administró el aceite de ricino. A posteriori, los animales fueron colocados individualmente en cajas-hogar con el piso cubierto de un soporte adecuado (papel de filtro) y durante 2 horas se observó la severidad de la diarrea generada por el agente catártico en cada uno de los 6 lotes.

En base a la severidad de la diarrea presentada, los ratones fueron clasificados de acuerdo al siguiente índice: “++” aquellos que presentaron heces copiosas, “+” moderadas y “o” ausencia de heces. A los fines de cuantificar la severidad de la diarrea y establecer la protección porcentual de las distintas dosis del EALCB, conforme al índice utilizado, a cada ratón calificado con dos signos (++) se le asignaron 2 puntos, al calificado con un signo (+), 1 punto y ningún punto al calificado con “o” (Di Carlo y col., 1993). El porcentaje de protección fue referido al grupo control negativo (aceite de ricino).

#### Acumulación de fluido intestinal en ratas (*enteropooling*)

Se utilizó el método propuesto por Robert y col. (1976), evaluándose la acumulación neta de fluido en el lumen del intestino delgado por administración de aceite de ricino como agente estimulador de la secreción de líquido a nivel intestinal. Se utilizaron ratas Wistar (150-180 g) con un ayuno de 12 horas y con libre acceso al agua hasta una hora antes del comienzo del experimento. Se trabajó con 6 lotes de animales de  $n = 8$  animales cada uno (discriminados de igual manera a lo detallado con anterioridad). Se utilizó clorpromacina (dosis: 10 mg/kg; vía intraperitoneal) como fármaco de referencia.

Inicialmente, los animales fueron administrados con una única dosis del EALCB (125, 250, 500 o 1000 mg/kg), Clorpromacina o vehículo, según lote de pertenencia, y, pasados 30 minutos, se administró por vía oral el aceite de ricino (2 ml/rata). Los animales fueron eutanasiados por inhalación de dióxido de carbono en una cámara especial a los 30 minutos posteriores a la administración del aceite de ricino. El intestino delgado se ligó y cortó a nivel del esfínter

**Figura 1.-** Efecto del extracto acuoso liofilizado de *C. bonariensis* (EALCB) sobre el tránsito intestinal normal

Efecto del extracto acuoso liofilizado de *C. bonariensis* (EALCB) administrado a las dosis de 125, 250, 500 y 1000 mg/kg sobre el tránsito intestinal normal de ratones Balb/c y su comparación con los registros del control negativo (Ctrl Neg) y control positivo (Ctrl Pos).

Cada valor representa la media ± SEM de n = 8 animales  
Significancia vs. control negativo: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

pilórico y de la válvula ileocecal para ser removido y pesado con el contenido intraluminal; luego, se vació el contenido intestinal y se pesó nuevamente. Por último, se midió la longitud. El fluido intraluminal (enteropooling) se calculó en mg/cm, utilizando la siguiente fórmula (Valle y col., 2000):

$$\frac{\text{Peso del intestino delgado [mg]} - \text{Peso del intestino delgado sin contenido luminal [mg]}}{\text{Longitud del intestino delgado [cm]}}$$

### Tratamiento estadístico de los resultados

Se realizó utilizando el programa GraphPad Prism versión 8.0.1 para Windows (GraphPad Software, San Diego, California, EE. UU., <https://www.graphpad.com/>).

Los registros obtenidos en cada lote experimental fueron comparados con los registros correspondientes al grupo control negativo mediante el análisis de varianza de una vía (1-way ANOVA) y con análisis posterior a través del test de comparaciones múltiples de Dunnett.

Todos los datos se expresaron como la media ± S.E.M. (Error estándar de la media). Una probabilidad de p < 0,05 fue considerada estadísticamente significativa.

Los gráficos fueron creados con el programa GraphPad Prism 8.0.1.

## Resultados

### Motilidad intestinal de ratones

En el grupo control negativo, la distancia alcanzada por la suspensión de carbón al 5 % fue de 78,08 ± 5,16 % de la longitud total del intestino delgado. Las cuatro concentraciones

**Tabla 1.-** Efecto del extracto acuoso liofilizado de *C. bonariensis* (EALCB) sobre el tránsito intestinal normal

Grupo	Índice de peristaltismo (%)	Inhibición (%)
Control negativo	78,08 ± 5,16	-
EALCB 125 mg/kg	63,12 ± 2,70*	19,16
EALCB 250 mg/kg	56,52 ± 4,11**	27,62
EALCB 500 mg/kg	55,64 ± 3,04**	28,74
EALCB 1000 mg/kg	52,87 ± 3,53***	32,29
Control positivo	28,18 ± 2,85***	63,91

Cada valor representa la media ± SEM de n = 8 animales  
Significancia vs. control negativo: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

del EALCB disminuyeron el tránsito de la suspensión de carbón a través del intestino delgado de una manera dependiente de la dosis (Tabla 1 y Figura 1).

El análisis realizado por 1-way ANOVA indicó que el tratamiento produjo una modificación estadísticamente significativa [ $F_{(4,35)} = 6$ ; p < 0,01] en el peristaltismo normal del intestino delgado en ratones Balb/c en comparación con el grupo control negativo.

### Diarrea inducida por aceite de ricino en ratones

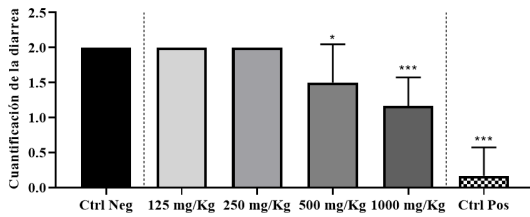
La administración de las dos menores dosis del EALCB (125 y 250 mg/kg) no modificó la cantidad de heces copiosas ni la severidad de la diarrea inducida por aceite de ricino, no habiéndose registrado animales con heces normales en tales grupos experimentales. Sin embargo, con las dos mayores dosis del EALCB (500 y 1000 mg/kg) se registró una reducción estadísticamente significativa de la diarrea inducida experimentalmente por el aceite de ricino (Tabla 2 y Figura 2).

El análisis realizado por 1-way ANOVA indicó que la intervención experimental ocasionó una modificación estadísticamente significativa [ $F_{(4,25)} = 8,5$ ; p < 0,001] en la severidad de la diarrea inducida por el aceite de ricino en ratones Balb/c de ambos sexos en comparación con el grupo control negativo.

### Acumulación de fluido intestinal en ratas (enteropooling)

Con la administración oral del EALCB a las cuatro dosis ensayadas se registró un incremento sin significancia estadística en el valor de enteropooling en comparación con el grupo control negativo; además, los valores del peso y volumen del contenido intestinal en los grupos tratados

**Figura 2.-** Cuantificación de la diarrea inducida por el aceite de ricino en los animales



El grupo control negativo (Ctrl Neg), control positivo (Ctrl Pos) y grupos tratados con el extracto acuoso liofilizado de *C. bonariensis* (EALCB) a las dosis de 125, 250, 500 y 1000 mg/kg  
Significancia vs. control negativo: \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

con EALCB resultaron superiores en todas las dosis frente al control negativo (Tabla 3).

El análisis realizado por 1-way ANOVA indicó que la administración del extracto vegetal no produjo una modificación estadísticamente significativa [ $F_{(4,35)} = 1$ ;  $p = ns$ ] en los valores del enteropooling de ratas Wistar en su comparación con el grupo control negativo.

### Discusión y Conclusiones

El intestino delgado tiene una participación muy activa en la regulación de los procesos de secreción y absorción de agua y electrolitos (Camilleri y Murray, 2016), equilibrio necesario para un correcto funcionamiento fisiológico. Toda alteración en este equilibrio de la función normal y que desencadene un aumento de la secreción o una disminución del proceso de absorción, ocasionará la expulsión de heces no formadas anormalmente líquidas o diarrea. Desde el punto de vista clínico, en algunos acontecimientos diarreicos sucede el predominio de una actividad secretora, mientras que en otros se determina una característica hipermotilidad (Yadav y Tangpu, 2007).

Pobladores de diferentes regiones del mundo basan la atención primaria de su salud en el uso de plantas medicinales, y particularmente, en la terapia antidiarreica, numerosas de ellas son destinadas a tal fin. Entre varias otras especies vegetales, en nuestro medio, *Bixa orellana* L. (Bixaceae), *Eugenia uniflora* L. (Myrtaceae), *Croton lachnostachyus* Baill. y *C. urucurana* Baill. (Euphorbiaceae), son utilizadas como tales en la medicina popular argentina, encontrándose validado científicamente su uso popular como antidiarreico (Barboza y col., 2009). Por otra parte, la especie nativa *C. bonariensis*, de amplia distribución en el territorio argentino, se incluye dentro de las plantas antidiarreicas que cuenta con referencias folclóricas que denotan su uso como tal (Barboza y col., 2009; Hurrell y col., 2011; Martínez y Luján, 2011; Hurrell y Puentes, 2013; Alonso y Desmarchelier, 2015; Karlin y col., 2017; Martínez y col., 2021), sin

**Tabla 2.-** Cuantificación de la diarrea inducida por el aceite de ricino

	++	+	o	AT	P
Normal	-	-	6	0	-
Control negativo	6	-	-	12	-
EALCB 125 mg/kg	6	-	-	12	0 %
EALCB 250 mg/kg	6	-	-	12	0 %
EALCB 500 mg/kg	3	3	-	9*	25 %
EALCB 1000 mg/kg	1	5	-	7***	41,66 %
Control positivo	-	1	5	1***	91,66 %

AT: Actividad total; P: Protección; ++: heces copiosas; +: heces moderadas; o: ausencia de heces.  
Significancia vs. control negativo: \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ .

embargo, no se registra información propiciada desde el campo de la investigación científica que avale y certifique tal aplicación en el campo de la medicina tradicional.

Dentro de los procedimientos experimentales *in vivo* de la investigación científica preclínica más empleados para calificar la capacidad antidiarreica de una sustancia, se destacan aquellos en los que se emplea carbón activado como agente de marcación del tránsito intestinal, seguidos de los ensayos en los que se induce experimentalmente la diarrea por administración de aceite de ricino (Astudillo-Vázquez y col., 2009). Los modelos experimentales basados en el uso de un marcador del peristaltismo permiten valorar la modificación del tránsito intestinal normal de animales de laboratorio, siendo aquellas sustancias que produzcan una reducción en la motilidad o un retraso en el tránsito intestinal, potenciales agentes antidiarreicos (Akah, 1996). Por su parte, los procedimientos que utilizan aceite de ricino como agente inductor de la diarrea, tienen sus principios en las propiedades irritativas e inflamatorias de la mucosa intestinal de este agente, con inducción de la producción y liberación de prostaglandinas, desencadenando un aumento de la motilidad y secreción (Rouf y col., 2003). En la intervención farmacoterapéutica de los cuadros diarreicos, los agentes que disminuyen la motilidad y los antisecretores siguen constituyendo las principales alternativas para contrarrestar los cambios fisiopatológicos aparejados (McQuaid, 2019).

La reducción de la motilidad intestinal es uno de los mecanismos por los cuales pueden actuar los agentes antidiarreicos (Rang, 2012; Flórez y Esplugues, 2014; Kumpf, 2019). Morfina es un alcaloide natural obtenido a partir de *Papaver somniferum* L. (Papaveraceae) que ejerce su acción activando principalmente al receptor opioide  $\mu$  en el sistema nervioso central y su efecto a nivel gastrointestinal se manifiesta con

**Tabla 3.-** Efecto de la administración del extracto acuoso liofilizado de *C. bonariensis* (EALCB) sobre la acumulación de fluido intestinal (*enteropooling*)

Grupo	Enteropooling (mg/cm)	Peso del contenido intestinal (g)	Volumen del contenido intestinal (ml)
Control negativo	20,93 ± 1,44	1,98 ± 0,14	1,25 ± 0,13
EALCB 125 mg/kg	21,09 ± 0,98	1,97 ± 0,18	1,83 ± 0,21
EALCB 250 mg/kg	22,11 ± 2,13	2,10 ± 0,32	1,87 ± 0,28
EALCB 500 mg/kg	21,67 ± 3,70	2,08 ± 0,34	1,90 ± 0,25
EALCB 1000 mg/kg	21,42 ± 1,79	2,05 ± 0,21	1,88 ± 0,16
Control Positivo	13,79 ± 2,85	1,03 ± 0,36	0,91 ± 0,28

una desaceleración de la motilidad, retraso que favorece la absorción de agua y electrolitos (Flórez y Esplugues, 2014; Woo y Shaffer, 2020). En nuestra experimentación, la administración oral del EALCB ocasionó una reducción dosis-dependiente del tránsito intestinal normal en ratones Balb/c del 19,16 %, 27,62 %, 28,74 % y 32,29 %, respectivamente para las dosis de 125, 250, 500 y 1000 mg/kg de peso. Aunque si bien, estadísticamente tal variación resultó ser significativa en su comparación vs. el grupo control negativo, dicha reducción en el tránsito intestinal fue claramente menor a la observada con sulfato de morfina (63,91 %), lo que denota una baja potencia antimotilica del extracto vegetal según el modelo experimental desarrollado. Ensayos preliminares de investigación fitoquímica en *C. bonariensis* han demostrado la presencia de taninos (Lahitte y col., 1998; Fusco y col., 1999), metabolitos secundarios vegetales que actúan como agentes antidiarreicos por su capacidad de precipitar las proteínas presentes en la mucosa intestinal (Evans, 2009; Ashok y Upadhyaya, 2012; Pizzi, 2021). Además, se ha informado la presencia de ácidos fenólicos, flavonoides, heterósidos cardiotónicos, cumarinas, antraquinonas, alcaloides y terpenos (Ferraro y col., 1988; Fusco y col., 1999; Barboza y col., 2009; Alonso y Desmarchelier, 2015). Alcaloides, terpenoides, flavonoides y taninos se refieren en la literatura científica como compuestos con actividad antiespasmódica (Ghayur y col., 2007; Martínez-Pérez y col., 2018) y su presencia se ha identificado en plantas con probada actividad antidiarreica (Chitme y col., 2004; Yadav y Tangpu, 2007; Brijesh y col., 2009). Por otra parte, ciertas lactonas sesquiterpénicas se han referenciado como antidiarreicas (Wendel y col., 2008). Específicamente, para los flavonoides apigenina y quercetina identificados en la especie (Fusco y col., 1999) se refieren efectos reductores de la motilidad intestinal (Di Carlo y col., 1993; 1994), por cuanto, la reducción en el tránsito intestinal registrada pueda ser debida a un efecto sinérgico inhibidor de los diferentes fitoconstituyentes de la especie.

El aceite de ricino es uno de los agentes más utilizados en las pruebas *in vivo* para evaluar la capacidad protectora de extractos de plantas medicinales frente a diarreas hipersecretoras e hipermotilicas inducidas experimentalmente (Bafna y Bodhankar, 2003; Ayele y col., 2023). Los inhibidores de la calmodulina, entre los que se incluye clorpromazina, han probado ser efectivos protectores frente al aumento de la secreción de fluido intestinal provocada por diversos agentes en modelos animales experimentales (Zavec y col., 1982; Fondacaro y col., 1990; Woo y Shaffer, 2020). En el ensayo de acumulación de fluido intestinal en ratas por aceite de ricino, los valores registrados de *enteropooling*, peso y volumen del contenido intestinal en los lotes de animales que recibieron el pretratamiento con el EALCB fueron mayores que los registros obtenidos en el grupo control negativo (pretratamiento con solución salina), lo que demuestra que la administración del extracto vegetal no interfiere o no brinda protección frente al efecto hipersecretor del aceite de ricino. En la comparativa del volumen del contenido intestinal, detallamos que, en los lotes de animales pretratados con el EALCB los registros resultaron ser mayores que los obtenidos en el grupo control negativo; lo cual podría ser consecuencia del efecto reductor del tránsito intestinal por el extracto vegetal y que motiva una reducción en la exteriorización de las heces líquidas.

En el ensayo de la diarrea inducida por aceite de ricino en ratones, se utilizó loperamida como antidiarreico de referencia, un fármaco opioide que, a diferencia de morfina, no atraviesa la barrera hematoencefálica y por ende sus acciones se circunscriben a la activación de receptores de opioides localizados en los nervios entéricos, células epiteliales y células del músculo liso de la pared intestinal prolongando el tiempo de tránsito del contenido (Burks, 1998; Woo y Shaffer, 2020). Conjuntamente a su acción antimotilica, loperamida actúa como agente antisecretor debido a la inhibición de la calmodulina y el bloqueo de los canales de calcio voltaje-dependientes (Daly y Harper, 2000). El modelo desarrollado demostró

ser efectivo merced a la observación de heces diarreicas en los 6 animales del grupo control negativo (administrados con aceite de ricino) y a la presencia de heces normales en los 6 ratones del lote denominado "normal" (no administrados con aceite de ricino). Ante los registros obtenidos por aplicación de este modelo experimental, observamos que solo las dos mayores dosis de EALCB (500 y 1000 mg/kg de peso del animal) demostraron una relativa protección frente a este modelo de estudio (25 y 41,66 % vs. control negativo, respectivamente). La menor exteriorización de heces diarreicas en estos dos lotes de animales puede ser motivadas por las mismas circunstancias que las detalladas anteriormente, el retraso en el tránsito intestinal.

En base a los resultados obtenidos en la prueba de modificación de la motilidad intestinal de ratones, de la diarrea inducida por aceite de ricino en ratones y en la acumulación de fluido intestinal en ratas, podemos concluir que la administración oral del extracto acuoso liofilizado de las partes aéreas *C. bonariensis* (L.) Cronquist (Asteraceae) puede prestar utilidad en las diarreas hipermotílicas pero no frente a aquellos cuadros diarreicos con predominio de secreción intestinal.

## Bibliografía

- Abdullahi, A.L.; Agho, M.O.; Amos, S.; Gamaniel, K.S.; Wambebe, C. (2001). "Antidiarrhoeal activity of the aqueous extract of *Terminalia avicennoides* roots". *Phytotherapy Research* 15 (5): 431-434.
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (1996). *Disposición N° 6344/96*. Buenos Aires, Argentina.
- Agbor, G.A.; Léopold, T.; Jeanne, N.Y. (2004). "The antidiarrhoeal activity of *Alchornea cordifolia* leaf extract". *Phytotherapy Research* 18 (11): 873-876.
- Akah, P.A. (1996). "Antidiarrheal Activity of *Kigelia africana* in Experimental Animals". *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants* 4 (2): 31-38.
- Akah, P.A.; Aguwa, C.N.; Agu, R.U. (1999). "Studies on the antidiarrhoeal properties of *Pentaclethra macrophylla* leaf extracts". *Phytotherapy Research* 13 (4): 292-295.
- Akah, P. A.; Offiah, V. N. (1992). "Gastrointestinal effects of *Allamanda cathartica* leaf extracts". *International Journal of Pharmacognosy* 30 (3): 213-217.
- Alonso, J.; Desmarchelier, C. (2015). *Plantas medicinales autóctonas de la Argentina. Bases científicas para su aplicación en atención primaria de la salud*. Corpus Libros Médicos y Científicos, Buenos Aires, Argentina: 748.
- Anton, A.M.; Zuloaga, F.O. (directores) (2019). "Flora Argentina" [en línea]. Disponible en URL: <http://www.floraargentina.edu.ar>. [Consulta: noviembre de 2021]
- Araújo Firmo, W.da C.; Menezes de Menezes, V.de J.; Castro Passos, C.E.; Dias, C.N.; Lima Alves, L.P.; Lopes Dias, I.C.; Santos Neto, M.; Gallegos Olea, R.S. (2011). "Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais". *Cadernos de Pesquisa* 18: 90-95.
- Ashok, P.K.; Upadhyaya, K. (2012). "Tannins are Astringent". *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 1 (3): 45-50.
- Astudillo-Vázquez, A.; Mata, R.; Navarrete, A. (2009). "El reino vegetal, fuente de agentes antiespasmódicos gastrointestinales y antidiarreicos". *Revista latinoamericana de química* 37 (1): 7-44.
- Avendaño, C.; Armijo, J.A. (2014). "Desarrollo y autorización de medicamentos. Ensayos clínicos. Farmacoepidemiología" en Flórez, J. (dir.) *Farmacología humana* Cap 11. Elsevier Masson. Barcelona, España (6° ed): 193-205.
- Aye Than, H.J.; Kulkarni, W.H.; Tha, S.J. (1989). "Anti-diarrhoeal Efficacy of Some Burmese Indigenous Drug Formulations in Experimental Diarrhoeal Test Models". *International Journal of Crude Drug Research* 27 (4): 195-200.
- Ayele, T.M.; Abebe, E.C.; Muche, Z.T.; Agidew, M.M.; Yimer, Y.S.; Addis, G.T.; Baye, N.D.; Kassie, A.B.; Alemu, M.A.; Yiblet, T.G.; Tiruneh, G.A.; Dagne, S.B.; Moges, T.A.; Tadesse, T.Y.; Zelalem, A.E. (2023). "In vivo antidiarrheal activity of the crude extract and solvent fractions of *Rhamnus prinoides* (Rhamnaceae) leaves". *Heliyon* 9 (6): e16654
- Bafna, P., Bodhankar, S. (2003). "Gastrointestinal effects of Mebarid®, an ayurvedic formulation, in experimental animals". *Journal of Ethnopharmacology* 86: 173-176.
- Barboza, G.E.; Cantero, J.J.; Núñez, C.; Pacciaroni, A.; Ariza Espinar, L. (2009). "Medicinal plants: A general review and a phytochemical and ethnopharmacological screening of the native Argentine Flora". *Kurtziana* 34 (1-2): 7-365.
- Brijesh, S.; Daswani, P.; Tetali, P.; Antia, N.; Birdi, T. (2009). "Studies on the antidiarrhoeal activity of *Aegle marmelos* unripe fruit: Validating its traditional usage". *BMC Complementary and Alternative Medicine* 9 (47): 1-12.
- Burks, T.F. (1998). "Gastrointestinal drugs" en: Brody, T.M.; Larner, J.; Minneman, K.P. (eds). *Human pharmacology. Molecular to clinical*. Cap. 62. Mosby, St. Louis Missouri, USA (3° ed.): 827-841.
- Camilleri, M.; Murray, J.A. (2016). "Diarrea y estreñimiento" en Kasper, D.L.; Hauser, S.L.; Jameson, J.L.; Fauci, A.S.; Longo, D.L.; Loscalzo, J. (eds). *Harrison. Principios de Medicina Interna*, Vol 1. Mc Graw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V, México D.F. (19° ed.): 264-274.
- Chitme, H.R.; Chandra, M.; Kaushik, S. (2004). "Studies on anti-diarrhoeal activity of *Calotropis gigantea* R.Br. in experimental animals". *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* 7 (1): 70-75
- Comisión permanente de la Farmacopea Argentina (2013). *Farmacopea Argentina*, 8° ed., 1° Vol. Ministerio de Salud de la Nación; Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), Buenos Aires, Argentina.
- Daly, J.W.; Harper, J. (2000). "Loperamide: novel effects on capacitative calcium influx". *CMLS Cellular and Molecular Life Sciences* 57: 149-157.
- Di Carlo, G.; Autore, G.; Izzo, A.A.; Maiolino, P.; Mascolo, N.; Viola, P.; Diurno, M.V.; Capasso, F. (1993). "Inhibition of intestinal motility and secretion by flavonoids in mice and rats: structure-activity relationships". *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 45 (12): 1054-1059.

- Di Carlo, G.; Mascolo, N.; Izzo, A.; Capasso, F.; Autore, G. (1994). "Effects of quercetin in the gastrointestinal tract in rats and mice". *Phytotherapy Research* 8: 42-45.
- Evans, W.C. (2009). *Trease and Evans Pharmacognosy*, 16° ed. Elsevier Saunders Ltd., London, United Kingdom: 603.
- Farthing, M.; Salam, M.A.; Lindberg, G.; Dite, P.; Khalif, I.; Salazar-Lindo, E.; Ramakrishna, B.S.; Goh, K.L.; Thomson, A.; Khan, A.G.; Krabshuis, J.; LeMair, A. (2013). "Acute Diarrhea in Adults and Children. A Global Perspective. WGO (World Gastroenterology Organization) Guideline". *Journal of Clinical Gastroenterology* 47 (1): 12-20.
- Ferraro, G.E.; Broussalis, A.M.; Van Baren, C.M.; Muschietti, L.V.; Coussio, J.D. (1988). "Compuestos polifenólicos aislados de *Conyza bonariensis* (Compositae)". *Revista Latinoamericana de Química* 19: 141-143.
- Flórez, J. (2014). "Farmacología: concepto y objetivos" en Flórez, J. (dir.) *Farmacología humana* Cap 1. Elsevier Masson. Barcelona, España (6° ed): 1-4.
- Flórez, J.; Esplugues, J.V. (2014). "Farmacología de la motilidad gastrointestinal" en Flórez, J. (dir.) *Farmacología humana* Cap 43. Elsevier Masson. Barcelona, España (6° ed): 689-707.
- Fondacaro, J.D.; Kolpak, D.C.; Burnham, D.B.; McCafferty, G.P. (1990). "Cecetomized rat: A model of experimental secretory diarrhea in conscious animals". *Journal of Pharmacological Methods* 24 (1): 59-71.
- Fusco, M.del R.; Ruiz, R.E.L. de; Ruiz, S.O. (1999). "Flavonoides y lactonas sesquiterpénicas de *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Asteraceae)". *Acta Farmacéutica Bonaerense* 18 (4): 295-298.
- Ghayur, M.N.; Khan, H.; Gilani, A.H. (2007). "Antispasmodic, Bronchodilator and Vasodilator Activities of (+)-Catechin, a Naturally Occurring Flavonoid". *Archives of Pharmacal Research* 30 (8): 970-975.
- Hurrell, J.A.; Puentes, J.P. (2013). "Medicinal and aromatic species of Asteraceae commercialized in the conurbation Buenos Aires-La Plata (Argentina)". *Ethnobiology and Conservation* 2:7.
- Hurrell, J.A.; Ulibarri, E.A.; Arenas, P.M.; Pochettino, M.L. (2011). *Plantas de herboristería: plantas medicinales que se comercializan en herboristerías de la ciudad de Buenos Aires*. L.O.L.A., Buenos Aires, Argentina: 242.
- Izzo, A. A.; Nicoletti, M.; Giannattasio, M.; Capasso, F. (1992). "Antidiarrhoeal activity of *Terminalia sericea* Burch ex DC extracts" en: Capasso, F., Mascolo, N. (eds.) *Natural drugs and the digestive tract*. EMSI, Roma: 223-230.
- Karlin, M.S.; Arnulphi, S.A.; Karlin, U.O.; Bernasconi Salazar, J.R.; Accietto, R.H.; Cora, A. (2017). *Plantas del centro de Argentina*. Ecoval Editorial, Córdoba, Argentina: 353.
- Kumpf, V. J. (2019). "Antidiarrheals, Antisecretory Agents, Pancreatic Enzymes" en: Corrigan, M.L.; Roberts, K.; Steiger, E. (eds.) *Adult Short Bowel Syndrome: Nutritional, Medical, and Surgical Management* Cap 12. Academic Press: 165-176.
- Lahitte, H.B.; Hurrell, J.A.; Belgrano, M.J.; Jankowski, L.S.; Haloua, M.P.; Mehlreter, K. (1998). *Plantas medicinales rioplatenses*. L.O.L.A., Buenos Aires, Argentina: 240.
- Martínez, G.J., Audisio, C.; Luján, M.C. (2021). "Las plantas medicinales, patrimonio natural y cultural de la Reserva Hídrica Natural y Recreativa Bamba, La Calera, Córdoba, Argentina". *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 20 (3): 270-302.
- Martínez, G.J.; Luján, M.C. (2011). "Medicinal plants used for traditional veterinary in the Sierras de Córdoba (Argentina): An ethnobotanical comparison with human medicinal uses". *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 7: 23
- Martínez-Pérez, E.F.; Juárez, Z.N.; Hernández, L.R.; Bach, H. (2018). "Natural Antispasmodics: Source, Stereochemical Configuration, and Biological Activity". *BioMed research international*: Article ID 3819714, 32 pages.
- McQuaid, K.R. (2019). "Fármacos usados en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales" en Katzung B.G. (ed) *Farmacología básica y clínica* Cap 62. Mc Graw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V, México D.F. (14° ed.): 1087-1119.
- Morales, R. (1996). "Farmacología y farmacognosia como fuentes de validación y contraste en etnobotánica". *Monografías del Real Jardín Botánico de Córdoba* 3: 93-98.
- Organización Mundial de la Salud (2003). *Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales*. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza: 79.
- Organización Mundial de la Salud (2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023*. Organización Mundial de la Salud, Hong Kong SAR, China: 75.
- Organización Panamericana de la Salud (2008). *Tratamiento de la diarrea: Manual Clínico para los Servicios de Salud*. Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C., EE.UU.: 66.
- Palma, N.H. (1973). *Estudio antropológico de la medicina popular de la puna argentina*. Cabargon, Buenos Aires, Argentina: 130.
- Pizzi, A. (2021). "Tannins medical/pharmacological and related applications: A critical review". *Sustainable Chemistry and Pharmacy* 22: 100481
- Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Flower, R.J.; Henderson, G. (2012). *Rang y Dale Farmacología*. 7° ed. Elsevier España, S.L., Barcelona, España: 777.
- Rivera, S.M.; Goodman Gilman, A. (2019). "La invención de fármacos y la industria farmacéutica" en Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B.C. (eds.) *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* Cap 1. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., México (13° ed): 3-11.
- Robert, A.; Nezamis, J.; Lancaster, C.; Hanchar, A.; Klepper, M. (1976). "Enteropooling assay: a test for diarrhea produced by prostaglandins". *Prostaglandins* 11 (5): 809-828.
- Rouf, A.S.S.; Islam, M.S.; Rahman, M.T. (2003). "Evaluation of antidiarrhoeal activity *Rumex maritimus* root". *Journal of Ethnopharmacology* 84: 307-310.
- Valle, L.; Puig, M.; Pol, O. (2000). "Effects of mu-opioid receptor agonists on intestinal secretion and permeability during acute intestinal inflammation in mice". *European Journal of Pharmacology* 389 (2-3): 235-242.
- Wendel, G.H.; María, A.O.M.; Guzmán, J.A.; Giordano, O., Pelzer, L.E. (2008). "Antidiarrheal activity of dehydroleucodine isolated from *Artemisia douglasiana*". *Fitoterapia* 79 (1): 1-5.
- Woo, M.; Shaffer, S. (2020). "Diarrhea; Anti-Diarrheal Drugs" en: Kuipers, E.J. (ed.) *Encyclopedia of Gastroenterology*, Academic Press (2° ed): 13-18.
- World Health Organization (2018). *Traditional and Complementary Medicine in Primary Health Care*, Technical series on primary health care. World Health organization, Geneva, Switzerland: 11.

Yadav, A.K.; Tangpu, V. (2007). "Antidiarrheal Activity of *Lithocarpus dealbata*. and *Urena lobata*. Extracts: Therapeutic Implications". *Pharmaceutical Biology* 45 (3): 223-229.

Zavec, J.H.; Jackson, T.E.; Limp, G.L.; Yellin, T.O. (1982). "Relationship between anti-diarrheal activity and binding to calmodulin". *European Journal of Pharmacology* 78 (3): 375-377.





## El "Ambay" (*Cecropia adenopus* Mart.)

Juan A. Domínguez, Mario Soto

Este artículo fue originalmente publicado en 1925, pertenece a la serie de "Trabajos del Instituto de Botánica y Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires" (Nº 43) y es el primero dentro de las "Monografías Farmacológicas Argentinas".

### Resumen

Con esta publicación iniciamos una serie de monografías en las que iremos gradualmente dando a conocer, a medida que los medios de que disponemos nos lo permitan, las especies interesantes de nuestra materia médica. Consideramos un deber abordar de una vez por todas estos estudios, tanto para justificar la utilización de muchas drogas indígenas dignas de ser incorporadas definitivamente a la terapéutica, como para demostrar la existencia en nuestra flora médica de recursos farmacológicos de primer orden, e interesar a los poderes e instituciones públicas sobre la necesidad de facilitar estos estudios cuya realización es un deber primordial de los gobiernos. Rivadavia, cuyas visiones de estadista se agigantan en el andar del tiempo, no desconoció su importancia, tanto que en plena guerra de la independencia, en 1815, inició, por intermedio de Sarratea, entonces residente en Londres como agente de las Provincias Unidas del Río de la Plata, gestiones para decidir a Bonpland, el sabio compañero de Alejandro de Humboldt, a venir a radicarse en Buenos Aires "para fundar y dirigir un jardín botánico y estudiar las plantas útiles y medicinales del país". (Ms. en Archivos de Aimé Bonpland). Cumplimos también así los propósitos que nos formuláramos hace 25 años al fundar este Instituto, cuya existencia consideramos entonces una necesidad a llenar dentro de la Facultad, cuya misión no debe limitarse a la formación del profesional, sino extenderse a la investigación de todo aquello que directa o indirectamente pueda relacionarse con la salud pública y el bienestar general.

### I. Antecedentes históricos sobre el uso médico de las *Cecropia*

Las *Cecropia* que fueran utilizadas con fines curativos por los aborígenes, desde Méjico hasta la región nordeste argentina, continúan siendo un remedio de uso habitual en la medicina popular, tanto de la región guaranítica como de la rioplatense, especialmente en las afecciones catarrales de las vías respiratorias.

La primera noticia publicada referente al uso de una *Cecropia* como remedio, es la que da Oviedo en su *Primera parte de la historia; natural y general de las indias, islas y tierra firme del mar océano*, Sevilla (1535), fol. LXXXII, en que hace mención de la *yaruma*, un árbol del que el jugo de las yemas foliares, servía de medicina a los indios para la curación de las úlceras, referencia ésta que el P. Nieremberg transcribe en su *Historiae naturae maximae peregrinae*, Antwerpia (1635), 330, bajo el epígrafe de «Yaruma Oviedi».

Según Martius (*Flora brasiliensis*, IV. part. 1., 149), la planta a que se refiere Oviedo es la *Cecropia peltata* L., especie de la que según una nota marginal de mano de Collinson o tal vez de Lambert, en nuestro ejemplar de Pison y Marcgrav, *De India utriusque re naturali et médica*,

Amsterdam (1658), Plukenet diera una primera figura en su *Phytographia* (1691), tab. 243, fig. 5.

El P. Bernabé Cobo en su *Historia del Nuevo Mundo* (1653), lib. VI, cap. XXXVI-XXXVII, II (1891), 45-46, se ocupa de dos *Cecropia*: la *yaruma* y el *ambaybo*. De la *yaruma* que muy probablemente es la *Cecropia palmata* Willd., refiere:

«sus hojas son medicinales porque mojadas juntamente con los cogollos y puestas con su zumo en cualquier llaga aunque sea vieja la sanan con brevedad; y los polvos de su corteza unen las heridas frescas»

Mientras que del *ambaybo* de Santa Cruz de la Sierra, especie que muy probablemente sería la *Cecropia adenopus* Mart. (?) sólo describe su fruto comestible.

Pison y Marcgrav, en su *Historia naturalis brasiliae*, Amsterdam (1648), lib. III (Marcgrav, *Historia plantarum*), 91, y en la segunda edición de la misma, aparecida bajo el título *De India utriusque re naturali et médica*, Amsterdam (1658), lib. IV (Pison, *Historia naturali et médica*), 147, describieron bajo el nombre de *ambayba*, otra especie, que Martius en su obra

**Palabras clave:** Ambay – *Cecropia adenopus* – estudio farmacológico

**Key words:** Ambay – *Cecropia adenopus* – pharmacological study

ya citada, ha referido a la *Cecropia adenopus* y de la que mencionan que el jugo exprimido de las yemas, se administraba a la dosis de una cucharada con agua de cebada o con leche, como antidiarreico y también en la disuria, la blenorragia y las flores blancas.

Ramírez y Alcocer, en su *Sinonimia vulgar y científica de las plantas mexicanas* (1902), 88, citan para Méjico las *Cecropia peltata* L. y *C. mexicana* Hemsl., conocidas con los nombres vulgares de *coilotópalo*, *chancarro*, *guarima*, *guarambo*, *guaruma* y *saruma*; mientras que para la Guayana francesa, Heckel en *Les plantes medicinales de la Guyane française* (1897), 28, cita la *C. peltata* L., llamada vulgarmente *bois canon* o *bois trompette*; con la indicación de que el jugo cáustico del tronco es usado contra las verrugas y los dartros, mientras que la corteza y las hojas sirven como antiblenorrágico.

De Lanessan, *Les plantes utiles des colonies françaises* (1886), 181, 453, 510, 511, indica las *C. peltata* y *C. palmata* Willd., para la Guadalupe y la Martinica y menciona que la infusión de las hojas y las yemas de la *C. peltata* se utiliza para combatir los síntomas del envenenamiento que se suele ocasionar con la raíz de *barbadina* o *granadilla* (*Passiflora quadrangularis* L.), droga ésta que contiene un glucósido cianogénico.

Del Perú, Klotzsch describió diversas otras especies de *Cecropia* colectadas por Ruiz y Pavón. Rosenthal, *Synopsis plantarum diaphoricarum* (1862), 197; Dragendorff, *Heilpflanzen* (1898), 176, 177; Cook y Collins, *Economic plants of Porto Rico* (1903), 110; y otros, mencionan también estas y otras especies con iguales o parecidas indicaciones médicas.

Finalmente De Grosourdy en su curioso libro *El médico botánico criollo* (Part. II: *Compendio de terapéutica vegetal de las Antillas y de la parte correspondiente del continente americano*. II), III (1864), 74, trae una interesante nota sobre estas plantas. Refiriéndose a las *C. peltata* L. y *C. palmata* Willd., dice que el médico venezolano Michelena observó que bajo la influencia de las hojas del *yagrumo blanco*, nombre vulgar con que en Venezuela se conocen las dos especies arriba citadas:

«los latidos del corazón se vuelven más lentos de una manera notable y tanto más pronunciada cuanto más tiempo se haya seguido su empleo»

y agrega:

«sus hojas son pues el sucedáneo de la dedalera de Europa (*Digitalis purpurea* L.) que reemplazarán siempre con mucha ventaja cada vez que se haya de obrar poderosamente sobre el sistema circulatorio, porque su acción terapéutica es igual, mucho más duradera, segura y constante que la de la dedalera, cuyo uso seguido durante algún tiempo no tarda mucho en desarrollar en el canal intestinal desórdenes mórbidos de bastante consideración y no muy raras veces hasta de gravedad, lo que nunca se ha visto suceder con el yagrumo, que también es diurético».

Menciona además que tales hojas son:

«un antiasmático magnífico que siempre ha salido felizmente contra esa enfermedad ordinariamente tan difícil, no diremos de curar, pero de aliviar solamente y que hace la desesperación de los desgraciados que la padecen»

La corteza y especialmente las hojas de la *Cecropia adenopus* Mart., especie ampliamente difundida en la región guaraníca (argentino-paraguayo-brasileña), constituyen uno de los simples más difundidos en la medicina popular rioplatense como béquico y expectorante y sobre todo como antiasmático, utilidades éstas que coinciden en un todo con las de otras especies del género en otras partes del Continente y que después de la aparición de diversas publicaciones nos han llevado a ocuparnos de estas plantas con el fin de establecer su valor terapéutico real.

## II. Descripción botánica, variedades y distribución geográfica de la *Cecropia adenopus* Mart.

n. v. ambay, amba-hú, palo de lija (Argentina); umbaúvn, imbaúba, embauba (Brasil); ambaiba (tupí).

Miquel in Martius, *Flor. Bras.*, IV, 1 (1853), 147, t. 50, f. 1.  
Lillo, *Arboles de la R. Argentina* (1910), N° 206.  
Spegazzini, *Maderas argentinas* (1910), N° 86.  
Hassler, *Morac. parag.* (1918), 22.  
Chodat, *Veget. du Paraguay*, III (1920), 26.

Árbol de hasta 10 m. de altura, lactescente, de tallo erecto, un tanto inclinado, furcado, de hasta 25-30 cm. de diámetro, y como los ramos, fistuloso-nudoso, tabicado por paredes espesas en cuya proximidad se acumula una masa blanda amarillenta o pardusca, proveniente de los restos de la zona medular interna; de ramificaciones alternas, cilíndricas, y hojas alternas, largamente pecioladas, amplias, casi peltadas, palmatilobadas, de lóbulos obovales oblongos, agudos, cortamente acuminados, verde obscuras y más o menos coriáceas y ásperas en la cara superior, y blanquecino cenicientas, apenas pilosas y con las nervaduras salientes amarillo-parduscas ligeramente pubescentes en la inferior. Pecíolo hispido o glabrescente, con estípulas grandes, caducas.

Inflorescencia axilar, espiciforme, solitaria; flores dioicas. Flores masculinas pequeñas, sésiles, de perianto más o menos tubuloso; estambres 2, de filamentos rectos, exertos y anteras grandes. Flores femeninas de perianto lanuginoso ligeramente membranoso; ovario incluído, cuneado-tetrágono con el estilo corto; óvulo erecto, ortótropo. Fruto oblongo, ligeramente incluído en el perianto; endocarpio duro.

Habita en Misiones, Chaco, Formosa y zona Norte de Corrientes; en el Paraguay y Sur del Brasil.

Hassler ha establecido tres variedades de esta especie: *vulgaris*, *macrophylla* y *lyratiloba*.

**var. vulgaris:** Hojas con 10-11 lóbulos, de ápice acuminado cuando jóvenes y después ligeramente agudos o más o

menos obtusos; lóbulo inferior de 25-30 mm. de largo, el mediano de 6-20 cm, de largo; peciolos jóvenes densamente tomentoso-lanuginosos, los adultos manifiestamente estriados.

**var. *macrophylla*:** Hoja adulta o joven apenas áspera, y en la cara inferior, en toda su extensión, igual y densamente tomentosa, hasta con 13 lóbulos, alcanzando el mediano a veces hasta 40 cm; de longitud, oboval oblongo, de ápice obtuso ligeramente agudo. Diámetro máximo de la hoja adulta 30 centímetros.

**var. *lyratiloba*:** Se diferencia de las precedentes, sobre todo, por la forma de los lóbulos que son lirado-sinuados.

El *ambay* es una de las plantas mirmecófilas más curiosas de la región tropical sudamericana. La presencia habitual de hormigas (*Azteca instabilis* Smith, *A. Alfari* Emery), en el tronco de las *Cecropia*, ha dado lugar a muchas interpretaciones biológicas distintas. El tema, por otra parte, ha sido admirablemente tratado por Ihering<sup>1</sup>, Ule<sup>2</sup>, Fiebrig<sup>3</sup>, y otros.

### III. Farmacografía

#### Corteza de Ambay

**Morfología.** La corteza de *ambay* se presenta en pedazos acanalados, rectos, o enrollados más o menos completamente en tubo simple o doble, de longitud y ancho variables dada su estructura fibrosa, lo que permite destacarla con facilidad en tiras de hasta 3-4 m. de largo; de un espesor de 2-10 mm., exteriormente de color gris ceniciento o gris pardusco, más o menos cubierta de líquenes de talo crustáceo gris verdoso o argentado en placas de tamaño variable; ligeramente arrugado-hendida en sentido longitudinal, con algunas pequeñas hendiduras transversales poco profundas, y dejando apreciar bien nítidos, anillos suberosos regularmente espaciados (hasta 50 en una corteza de 3 m, de longitud), provenientes de la base de las implantaciones foliares; interiormente es amarillento rojiza que oscurece con el tiempo y finamente estriada en sentido longitudinal. Fractura fibroso-astillosa incompleta, muy resistente a la ruptura; inodora, de sabor estípico.

**Anatomía.** (Corteza de 8 mm. de espesor). Al corte transversal presenta: Súber delgado de células cuadrangulares alargadas; parénquima cortical de células poligonales irregulares, grandes, con pocas células cristalígenas que encierran una macla de oxalato de calcio, algunas lagunas de

mucílago, y un sistema secretor representado por laticíferos poco ramificados, de contenido lactescente granuloso, rico en tanino, más abundantes sobre todo en la proximidad del líber, pero muy difícilmente observables en el líber de las cortezas viejas. Líber muy fibroso, confusamente partido en hacecillos irregulares por radios medulares de una sola hilera de células.

En las cortezas jóvenes entre el súber y el parénquima cortical se interpone una capa de colénquima.

#### Hoja

**Morfología.** Hojas de 30-45 cm. de largo y hasta 50 cm. de diámetro, palmatilobadas, más o menos profundamente recortadas en 7-13 lóbulos obovales oblongos, ya agudos cortamente acuminados, ya de ápice obtuso o ligeramente agudo, o bien lirado-sinuados; verde oscuras, coriáceas y ásperas en la cara superior; blanco argentadas o cenicientas, y tomentosas, pubescentes o ligeramente pilosas, peltinerviadas, y con las nervaduras salientes amarillo parduscas, ligeramente pubescentes, en la inferior; peciolo estriado, hispido o glabrescente.

**Anatomía.** El limbo foliar presenta en sección transversal: la epidermis superior formada de células cuadrangulares alargadas, revestida de una delgada cutícula y provista de pelos tectores; y una hipodermis de una sola capa de células cuadrangulares alargadas, más desarrolladas. Directamente apoyada sobre el parénquima esponjoso, la epidermis inferior consta de una capa de células mucho más pequeñas y menos regulares, totalmente cubierta de pelos cónicos.

El mesófilo, heterogéneo, asimétrico, presenta un parénquima palisádico de un solo haz de células, y el parénquima esponjoso de células irregulares; los que al nivel de la nervadura principal se confunden en un parénquima de células poligonales irregulares, protegido por una espesa zona de tejido colenquimático, y en el que se encuentran dispuestos, formando un círculo, los hacecillos líbero-leñosos, muy vasculares, y de periciclo escleroso.

En los parénquimas, sobre todo en la proximidad del líber, se encuentran laticíferos y células cristalígenas que encierran macias de oxalato cálcico.

### IV. Composición química

Según Peckolt<sup>4</sup>, a quien se debe interesantes investigaciones sobre la composición química de las *Cecropia*, la corteza fresca de *Cecropia adenopus* contiene (ver Tabla 1):

**Cecropina.** La cecropina es un alcaloide que cristaliza en agujas microscópicas, transparentes; solubles en agua,

4 Peckolt, *Hist. das plant. med. é uteis do Brazil*, fase. V (1893), 858.

1 Ihering, *Die Cecropienu. ihre Schutzameisen*, in Engl., *Bot. Jahrb.* (1908), XXIX.

2 Ule, *Ameisenpflanzen*, in ENGL., *Bot. Jahrb.* (1900), XXXVII.

3 Fiebrig, *Cecropia peltata u. ihr Verhältniss z. Azteca Alfari*,... in *Biolog. O. B.* (1909), XXIX.

**Tabla 1.**- Composición química de la corteza fresca de *Cecropia adenopus*

	por 100
Agua	66,000
Cecropina	0,026
Cera, clorofila, resina soluble en éter y en alcohol de 40°	3,136
Ácido tánico	0,168
Ácido resinoso soluble en alcohol 40°, insoluble en éter	0,078
Azúcares y materias extractivas, ácidos orgánicos, etc	1,131
Materias albuminosas y gomosas, etc	3,150
Sales minerales	3,020
Celulosa, vasculosa, etc	23,250

sobre todo en caliente, en éter, benzol y cloroformo; muy solubles en alcohol de 40 °, poco en sulfuro de carbono e insolubles en éter de petróleo.

Tratada por ácido sulfúrico, da coloración purpúrea que pasa a rojo de sangre; en los bordes, esta coloración vira del rosado al violáceo, y después al pardo, decolorándose después de un tiempo. La cecropina se disuelve en ácido nítrico con coloración amarillo de oro que persiste un tiempo; el ácido clorhídrico la disuelve sin coloración.

En solución alcohólica precipita: en blanco, por cloruro mercúrico; en amarillo, por yoduro doble de mercurio y potasio, y en pardo, por yoduro de potasio yodurado. Por el molibdato de amonio da una hermosa fluorescencia azul verdosa.

Para obtener la cecropina, se divide y tritura convenientemente la corteza fresca, se la mezcla bien con una lechada de cal recientemente preparada, se deseca en b. m., y una vez bien seca, se pulveriza y extrae por alcohol absoluto. Se filtra y destila a  $\frac{1}{4}$  la solución alcohólica, y se evapora a sequedad en b. m. Se toma el residuo por alcohol, en caliente, se decolora con carbón animal, filtra y evapora en b. m. a consistencia siruposa, y se termina la evaporación en vacío sobre cloruro de calcio fundido.

El residuo cristalino amarillento así obtenido, se toma por cloroformo, y la solución clorofórmica evaporada espontáneamente deja un residuo que se disuelve en éter. Por evaporación de la solución etérea se obtiene la cecropina en forma cristalina, la que se purifica por repetidas cristalizaciones en alcohol y éter.

La purificación de la cecropina de esta especie es mucho más difícil que la de *Cecropia hololeuca* Miq., por causa de las materias resinosas que la acompañan; el alcaloide obtenido es siempre ligeramente amarillento.

Por otra parte en esta corteza no se ha encontrado

*ambaina*, glucósido cristalizado en agujas prismáticas, solubles en agua y en el alcohol, e insolubles en éter. y cloroformo, que el autor aislara de la corteza de *Cecropia hololeuca*.

En las hojas frescas de ejemplares de *C. adenopus* cultivados en el Jardín Botánico, colectadas en el mes de marzo, encontramos una oxidasa, pero no pudimos caracterizar ni saponinas ni alcaloides. El material que provenía de ejemplares muy raquíuticos era por otra parte, muy rico en cuerpos pécticos<sup>5</sup>. Las hojas frescas procedentes del Paraguay que nos fueran remitidas por el doctor Hassler, contenían además de saponinas, alcaloides y tanino, la oxidasa ya mencionada.

Según M.F. Langon, las hojas de *Cecropia adenopus* contienen<sup>6</sup>: materias grasas, cera, resinas, tanino y un glucósido muy semejante al aislado por Peckolt de la corteza de *Cecropia hololeuca*, sino el mismo (*ambaina*), soluble en agua y alcohol, insoluble en éter y cloroformo, el que hidrolizado por ácido sulfúrico se desdobra en glucosa y ácido *ambaico*, de color rojo rubí.

De las hojas de *Cecropia obtusa* Trecul, ha sido aislado por Choay<sup>7</sup>, un alcaloide análogo a la cecropina de Peckolt, sino el mismo; para lograr lo cual, agotó el material por solución de ácido oxálico a 2 % saturó la solución ácida con una lechada de cal, evaporó a sequedad, y trató el residuo calcáreo por una mezcla de p. i. de alcohol y éter.

Por evaporación de la solución etérea, quedó un residuo que fue tomado por solución de ácido clorhídrico, y en la solución ácida, precipitó el alcaloide por ácido silico-túngstico, ácido fosfo-túngstico, o yoduro doble de mercurio y de potasio.

Por el hecho de que los reactivos generales no habían demostrado la presencia de ningún alcaloide en los extractos acuosos, alcohólicos y etéreos, mientras que, sometidos los extractos acuosos y alcohólicos a la acción previa de una base fija, y tratados después por la mezcla alcohol-éter (p. i.), este disolvente separaba un alcaloide, lo que no se consiguió con los extractos etéreos que, por otra parte no contienen principios tánicos, considera el autor que el alcaloide en cuestión hace parte integrante de los compuestos tánicos, que son además muy estables, y que se halla combinado al ácido *cecropitánico*, de un modo análogo a lo que pasa con la caféina y el ácido kولاتánico en la nuez de kola; justificándose más en su opinión, por el hecho observado de que el ácido *cecropitánico* o sus productos de oxidación, tratados por la cal, dejan separar un alcaloide semejante al obtenido de los extractos acuosos y alcohólicos.

Según el autor el método más práctico para obtener este alcaloide es el siguiente: Se mezclan íntimamente p. i. de extracto alcohólico y de cal recientemente hidratada, se

5 Invest. fitoquím. (Trab. Inst. Bot. Farmacol. N° 40 (1919), 12-13.

6 Langon, M. F., *Contribución al estudio de la flora americana. Cecropia adenopus* Mart. (nec *Cecropia peltata* L.), in *Anales de la Facultad de Medicina*. Montevideo, III (1918), 829-866.

7 *Et. pharmacol. des feuilles du Oecropia obtusa* Trecul (Trav. Lab. Mat. Med. Ecole Sup. Pharm., París (1905), ID). *Bull. Se. Pharm.*, VII (1905), 75.

agregan tres partes de creta y c. s. de alcohol de 70 ° de modo a obtener una pasta fluida que se deseca en estufa, pulveriza y extrae por la mezcla alcohol-cloroformo. Se destilan los líquidos de extracción, se evapora el residuo a sequedad, se le toma por ácido sulfúrico diluido, y en la solución ácida, se precipita el alcaloide por ácido sílico-túngstico. Del precipitado del sílico-tungstato se regenera el alcaloide por solución débil de hidrato sódico en presencia de una mezcla de dos partes de éter y una de cloroformo. Por evaporación de la solución etéreo-clorofórmica se obtiene el alcaloide en forma de una masa blanca amorfa. El rendimiento es de alrededor de 0 gramo 15 centigramos por kilogramo.

El ácido cecropitánico que, como ya se ha dicho, se desdobra tratado por la cal, dejando en libertad un alcaloide idéntico al que se obtiene de los extractos acuosos y alcohólicos, cuando se le trata por solución de hidrato sódico, se evapora a sequedad, y se toma el residuo por un ácido, deja constatar la presencia de un alcaloide, el que después de purificado por repetidas disoluciones y precipitaciones, es líquido, de sabor amargo, de olor que recuerda al de la cicutina, fuertemente alcalino al tornasol, soluble en los álcalis y cuyo clorhidrato es bien cristalizado.

Choay aisló además, aceite esencial, resinas, y un cuerpo reductor cristalizable, de función ácida, que calentado con hidrato potásico desprende amoníaco, levógiro y cuyo poder rotatorio ( $\alpha_D = -38^\circ 10$ ), se aproxima al del azúcar invertido.

La investigación de glucósidos fue negativa.

De la *Cecropia peltata* L., Combs<sup>8</sup>, aisló un alcaloide que llamó *cowleyina*, probablemente idéntico a la cecropina.

De esta misma especie Albouí<sup>9</sup>, obtuvo de los extractos acuosos de las hojas y raíces, dos cuerpos cristalizables: uno azoado que parece ser un aminoácido, que llamó *cecropidina* o ácido amino-*cecropico*; y otro, al que dió (indebidamente), el nombre de cecropina, de naturaleza química dudosa, y que al decir de Gilbert y Carnot es inactivo para los animales de laboratorio.

Los frutos de *Cecropia adenopus* que fueran analizados por Peckolt, contienen:

	por 100 p.
Agua	72.333
Materia cerosa	1.106
Materia grasa	1.178
Ácido graso	1.256
Resina blanda	0.025
Ácido resinoso	0.333
Tanino, materias extractivas, etc	0.435
Sales minerales	0.251

8 Combs, in Pharm. Rev. (1897), N° 7.

9 Albouí, *Contrib. à l'étude des principes actifs des plantes du genre Cecropia (Cecropia peltata)*, París (1904).

El ácido graso, es soluble en éter y benzol, e insoluble en alcohol, funde a 38 °, y tratado por ácido sulfúrico se colora en verde oliváceo comunicando al líquido una coloración verde de yerba.

La materia grasa es verde pálida, inodora, de sabor desagradable, de la consistencia del aceite de ricino, y tratada por el ácido sulfúrico se colora en verde oscuro.

La resina es amarillo verdosa, de sabor picante, de la consistencia de la trementina.

## V. Acción farmacodinámica, propiedades, usos terapéuticos

La hoja de *ambay* es uno de los remedios vulgares más difundidos contra el asma, sobre todo el asma de origen cardíaco, en todo el nordeste argentino. Si a esto agregamos las observaciones hechas a mediados del siglo pasado por el sabio médico venezolano Michelena<sup>10</sup>, respecto a las propiedades cardiotónicas de otras especies del género (*Cecropia peltata* L., *C. palmata* L.); a los resultados clínicos obtenidos por Gilbert y Carnot<sup>11</sup>, con la *Cecropia obtusa* Trecul, y a las más recientes observaciones publicadas por Langon<sup>12</sup>, sobre nuestra especie, podemos admitir que, el *ambay* es un medicamento que merece ser estudiado con atención.

Si tiene o no propiedades cardiotónicas, y si los resultados clínicos tanto de Gilbert y Carnot, como de Langon, son o no inobjectables en lo que a demostrar esta acción respecta, dadas las condiciones en que lo utilizaron, es éste un punto que para ser dilucidado requiere el control experimental, pues si bien estos nos presentan resultados clínicos, otros como Hassler<sup>13</sup>, nos afirman que el *ambay* sólo tiene acción cardiotónica en los viejos digitalizados, hecho este no menos interesante, como que en este caso no dejaría de tener su importancia como factor complementario de la medicación digitalica, permitiéndonos disponer de un agente que, o facilitaría la movilidad de

10 Michelena, in *De Grosourdy, El médico botánico criollo*. (Part. 2., *Compendio de terapéutica vegetal de las Antillas*, II), III (1864), 74.

11 Gilbert et Carnot, *Note sur l'action thérapeutique du Cecropia obtusa* Trecul. in *Tmv. Lab. Mat. Med. Eco/e Sup. Pharm.*, París, III (1906); *Compt. rend. Soc. Biol.*

12 Langon, *Contribución al estudio de la flora americana. Cecropia adenopus* Mart. (nec *Cecropia peltata* L.), in *Anales de la Facultad de Medicina*. Montevideo, III (1918), 965.

**Nota.** Aunque el autor refiere sus materiales de experimentación a la *Cecropia peltata* L., da da su pro cedencia (Concordia), E. R., Paraguay, no pueden pertenecer a dicha especie sino a la *Cecropia adenopus* Mart., que es de las numerosas especies del género, la única conocida hasta hoy tanto en el Paraguay como en el territorio argentino. La *Cecropia peltata* L. no pertenece tampoco a la vegetación brasileña, encontrándose sólo en Méjico y las Anlillas; en la región central y norte del Brasil vegeta la *Cecropia palmata* L., la que tampoco desciende hasta la latitud del Paraguay.

13 Hassler, ref. verb.

los principios activos acumulados, o permitiría a estos actuar en aquellos casos en que el músculo no reacciona de un modo eficiente, y esto, sea por acción directa de sus principios activos, *ambaina*, etc., o indirectamente por productos de su hidrólisis, tal vez la glucosa al estado naciente sino el mismo aglucon.

Las observaciones de Michelena pasaron desapercibidas hasta que Gilbert y Carnot comprobaron las propiedades cardiotónicas de la *C. obtusa* Trecul, la que como lo demuestran los trazados cardio y esfigmográficos ejerce una acción bien neta sobre la contracción cardíaca, cuyo tono se intensifica al mismo tiempo que disminuye su número, y sin gran modificación de la presión arterial; concluyendo los autores en que, aun cuando en algunos de los casos tratados los resultados dejaran que desear o aún fueran casi nulos, los hechos observados principalmente en los asistólicos, tanto como medicamento cardíaco que como diurético, tienen el valor demostrativo de los hechos positivos, siendo estos bastante numerosos y claros para poner fuera de discusión el valor terapéutico de la planta.

En cuanto a la variabilidad de acción notada por los autores en algunas de sus experiencias, queda ésta fácilmente explicada si se tiene presente la influencia que sobre las condiciones de actividad de los medicamentos vegetales ejercen la época de recolección, el mayor o menor grado de desarrollo y sobre todo la forma de desecación y la conservación, principalmente si se tiene en cuenta la naturaleza desconocida y asociación de los principios activos, por otra parte fácilmente alterables y en lo que toma evidentemente gran parte la oxidasa existente en estas plantas. Mas siempre que se disponga de hojas o cortezas, frescas o estabilizadas, se puede tener la seguridad de una acción constante, condiciones estas que faltaron en los materiales de que dispusieran Gilbert y Carnot para sus experiencias, lo que ellos mismos reconocen al hacer presente que, el polvo de las hojas verdes se mostró siempre más eficaz que el de las hojas amarillentas, lo mismo que observaron las diferencias de acción entre las hojas adultas y las jóvenes, con o sin eliminación de las nervaduras.

A iguales resultados sobre la acción cardiotónica de las hojas de *Cecropia adenopus* llega Langon<sup>14</sup>, quien, por otra parte, atribuye los fracasos de algunas experiencias de Gilbert y Carnot, a la insuficiencia de las dosis empleadas, opinión que, después de leer las numerosas historias clínicas que transcribe, no nos parece aventurada, aun a pesar de la diversidad de especies (*C. obtusa*, *C. peltata*, *C. adenopus*), utilizadas en estos tan interesantes ensayos.

Por lo que respecta a la acción farmacodinámica de la droga y según las experiencias hechas tanto con extractos fluidos (1:1), como con diversos líquidos de fraccionamiento, llega Langon a las siguientes conclusiones:

«Las hojas de *Cecropia adenopus* Mart., contienen un principio activo, tóxico, soluble en agua, tanto en caliente como en frío, y tam-

bién en el alcohol y mezclas hidro-alcohólicas.

En todas las experiencias, tanto con el extracto hidro-alcohólico, como en los extractivos acuosos, en caliente o en frío, siempre provocamos la muerte de los cobayos al inyectarles una cantidad que representaba los principios solubles correspondientes a 10 g. de planta. Los extractos secos conservaban la misma toxicidad y caracteres.

Los fenómenos de intoxicación observados en los cobayos, se caracterizan por el pulso lento, que es reemplazado luego por fenómenos de taquicardia, dispnea, ortopnea, poliuria, polaquiuria, diarrea, agitación y excitabilidad nerviosa en el principio de la intoxicación; luego aparece la parálisis que va predominando en el tren posterior y progresando hasta hacerse completa; el reflejo corneano se paraliza también.

Las autopsias hacen pensar que la muerte se produzca por agotamiento del corazón. Los pulmones, hígado y riñones se encuentran congestionados».

Las investigaciones terapéuticas hechas, tanto en casos de afecciones pulmonares o cardíacas, como cardiohepáticas y cardiorrenales, de las que Langon comunica 29 historias clínicas, le permiten manifestar que: la hoja de *Cecropia adenopus* Mart., «como cardiotónico, puede reemplazar con ventajas a la digital»; que si se han hecho algunas observaciones respecto a su inconstancia de acción, es porque se la administró a dosis insuficientes, tanto en forma de extracto fluido que de tintura; y que, dada su relativa poca toxicidad, puede sin inconvenientes y debe ser administrada a dosis mayores, considerándola finalmente insuperable como cardiotónico, en las afecciones cardíacas no compensadas (en las asistolias e hipoasistolias, palpitaciones, etc.).

Con el objeto de estudiar el mecanismo de acción de esta droga y dar una explicación científica a las afirmaciones de los autores mencionados, hemos realizado (Soto), una serie de experiencias en perros, conejos, cobayos y ranas, utilizando un extracto fluido (libre de materias gomo-mucilaginosas y pécticas), del que cada centímetro cúbico correspondía a un gramo de hoja (desprovista de su peciolo y gruesas nervaduras), y en ciertos casos de acciones de la droga<sup>15</sup>.

## Toxicidad

El producto empleado es muy poco tóxico, a tal punto que, para determinar con exactitud su dosis mortal en las distintas especies de animales ya indicadas, exigiría una enorme cantidad de material; nos limitamos pues a obtener datos aproximados que, por otra parte, resultan suficientes para demostrar su débil toxicidad.

La muerte puede determinarse en los animales en experiencia en dos formas: Muerte rápida, en breve plazo, por inyección endovenosa practicada rápidamente, pudiendo de este modo matarse un perro de 10 kg. de peso con 15 a 20 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia*; el mecanismo de esta muerte es por acción cardíaca, como lo demostraremos en su oportunidad. Si el paro cardíaco no se obtuviera con una primera dosis,

<sup>15</sup> Estas investigaciones se han realizado en el Instituto de Fisiología.

<sup>14</sup> loc. cit.

la muerte por el mismo mecanismo puede determinarse con inyecciones endovenosas repetidas, hechas lentamente, requiriéndose como dosis mortal alrededor de 6 cm<sup>3</sup> de extracto por kilogramo de animal (perro). En el conejo y cobayo se constatan los mismos hechos, siendo el corazón de éstos menos sensible para esta droga que el del perro. El corazón de la rana (*Leptodactylus ocellatus*), es mucho más resistente que el de los otros animales experimentados, como en general se observa con todos los tóxicos cardíacos.

Cuando el extracto se suministra por vía subcutánea, la muerte se produce entre 18 y 24 horas, siendo su mecanismo más complejo que en la forma anterior, dado que entran en juego otros factores debido a lesiones del intestino y de la sangre.

La autopsia de los animales así intoxicados revela lesiones intestinales caracterizadas macroscópicamente por gran congestión de la mucosa y tunicas musculares, con extravasación sanguínea, tomando el órgano aspecto equimótico; estas lesiones se observan preferentemente en el intestino grueso y más especialmente en el recto. Se encuentra además gran cantidad de líquido ascítico sanguinolento, libre, en el vientre, y en el lugar de la inyección, el tejido celular se presenta infiltrado de líquido también sanguinolento, lo que demuestra la franca acción hemolítica de la droga. Los riñones están muy congestionados.

La dosis requerida para producir la muerte en el perro por vía subcutánea es de alrededor de 6 cm<sup>3</sup> por kilogramo; en el conejo, la dosis tóxica es más o menos la misma. Para el cobayo, Langon ha encontrado dosis algo mayores, 10 cm<sup>3</sup> para un animal.

Una rana de 100 gramos, muere a las 20 horas con 4 cm<sup>3</sup> de extracto.

La sintomatología que el perro presenta bajo la acción de esta droga puede así resumirse: después de la inyección se notan síntomas de estupor, pereza en los movimientos y falta de fuerza con tendencia al sueño; se observan vómitos y diarreas sanguinolentas, los movimientos respiratorios disminuidos al principio, aumentan en número por períodos; el animal se pone sumamente triste, con los músculos del abdomen fuertemente contraídos, su aspecto es de grave padecimiento general, cuadro que se acentúa hasta la muerte.

En el conejo, el estado estuporoso es menos visible, pareciendo agitado por momentos.

En la rana, el estupor caracteriza el envenenamiento por esta droga.

No hemos observado diuresis aumentada en ningún caso, smo más bien disminuida.

Hacemos notar que el mecanismo de la muerte por la *Cecropia* y las lesiones anatomopatológicas observadas coinciden con las producidas por las saponinas.

La droga pierde por completo su toxicidad cuando se administra por vía gástrica; un perro de 6 kilogramos no presenta el más mínimo fenómeno tóxico después de haberle hecho ingerir 150 cm<sup>3</sup> de extracto.

## Acción sobre el sistema nervioso

Se manifiesta en el perro por una depresión de las facultades superiores (cerebro), notándose tendencia al sueño, ligero estupor y torpeza en los movimientos voluntarios, fenómenos acompañados de depresión del centro respiratorio, lo que se revela por la disminución del número de respiraciones por minuto como se puede ver en el gráfico (Figura 6).

Es probable que los vómitos que se observan después de la inyección de la droga, sean debidos a excitación de los centros del vómito, aunque es posible admitir vómitos reflejos por acción irritativa de la droga sobre la mucosa gastrointestinal, la que como hemos visto, presenta lesiones fácilmente constatables en la autopsia.

Las reacciones pupilares y los reflejos, en general se conservan normales.

En los animales empleados (rana, conejo, perro), nunca observamos convulsiones ni parálisis.

En los casos en que en el hombre hemos utilizado la *Cecropia*, los enfermos, cardíacos, manifestaron invariablemente haber dormido mejor en la noche, con sueño tranquilo y profundo, lo que estaría en concordancia con la ligera hipnosis y depresión observada en el perro.

## Acción sobre el aparato respiratorio

En las experiencias que hemos realizado en perros, hemos observado que después de inyectar por vía endovenosa una dosis de extracto equivalente a 6 gramos de hojas, aparece un período de aumento de amplitud de los movimientos respiratorios (hecho que no se observa en todos los casos), coincidiendo con la caída de la presión carotídea inicial que produce la droga, la que como veremos en el capítulo siguiente, es constante cuando se la inyecta por vía endovenosa (Figura 6). Después los movimientos respiratorios disminuyen en número y amplitud en forma bien franca a medida que se aumenta la dosis; en la experiencia de la que se obtuvo el gráfico citado (Nº 6), se contaron al comenzar 45 respiraciones por minuto, registrándose después de la segunda inyección de extracto, 30 respiraciones en igual tiempo, con una amplitud menor de la mitad que antes de la administración de la droga.

Para estudiar la acción probable de la *Cecropia* sobre el calibre bronquial, efectuamos experiencias en perros espinales, a los que se les destruyó el cerebro previa trepanación y siguiendo en la investigación el procedimiento indicado por Jackson. La primera experiencia (Figura 1), se realizó en un perro de 7 kilogramos 500 gramos, registrándose las variaciones del volumen pulmonar y la presión carotídea.

Después de inyectar 3 cm<sup>3</sup> de extracto, se observa un ligerísimo aumento del volumen pulmonar, lo que está en relación con un ligero aumento del calibre bronquial.

Empleando el mismo dispositivo se experimentó en animales que previamente habían recibido una

droga broncoconstrictora. El gráfico (Figura 2), que demuestra el resultado obtenido, fue tomado en un perro de 9 kilogramos, al que al iniciar la experiencia se inyectó 1,5 cm<sup>3</sup> de solución de codeína a 1 %, observándose a continuación una franca disminución del volumen pulmonar; se inyectaron después 3 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia*, a lo que sucedió un rápido aumento del volumen del pulmón.

De las anteriores experiencias puede deducirse que la droga que estudiamos es, en la dosis empleada, ligeramente broncodilatadora, efecto que está de acuerdo con la acción depresora que ejerce sobre las terminaciones del vago, lo que demostraremos en el capítulo siguiente.

La poca resistencia vital en que quedan los animales después de destruirles el cerebro (reducidos a espinales) no permite emplear mayores dosis de extracto, lo que determinaría un inmediato paro del corazón; pero si en esas condiciones fuera posible suministrar dosis elevadas o repetirlas suficientemente, seguramente se obtendría franca broncodilatación, así como se obtiene parálisis completa de las terminaciones del vago.

La acción que el extracto de *Cecropia* ejerce sobre las funciones respiratorias podría resumirse en la siguiente forma:

- Disminución de la amplitud y número de los movimientos respiratorios por depresión central.
- Broncodilatación, probablemente por inhibición de las terminaciones del vago.

### Acción sobre el aparato circulatorio

Los autores que se han ocupado del estudio farmacológico de las *Cecropia* (*C. peltata* L., *C. palmata* L., *C. obtusa* Trecul, *C. adenopus* Mart.), les asignan propiedades cardiotónicas de primer orden.

Experimentando sobre el particular con el extracto de *C. adenopus*, hemos observado que, por vía endovenosa, determina en la rana (*Leptodactylus ocellatus* L.), una ligera bradicardia con disminución de la amplitud de las contracciones cardíacas, bradicardia que no se modifica por sección de ambos vagos.

Los gráficos (Figura 3), que demuestran el resultado de estas experiencias han sido obtenidos después de descubrir el corazón y suspender la punta a una palanca inscriptora; el primer trazado es normal.

Se inyecta 1,5 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia* por vía endovenosa, eligiendo para el caso la vena abdominal, y obtenemos el segundo trazado, con disminución en el número de latidos.

Inyectando 1 cm<sup>3</sup> de extracto más, se obtiene el trazado tercero donde la bradicardia es más acentuada.

Después de una nueva inyección de 1 cm<sup>3</sup> de extracto, se obtiene el cuarto trazado, apreciándose disminución en el número y amplitud de los latidos cardíacos.

Se seccionan ambos vagos y se obtiene el quinto trazado, notándose la persistencia de dicha disminución en número y amplitud (Rana no vagotona).

Las experiencias en perros se realizaron con el siguiente resultado: el gráfico (Figura 4), ha sido obtenido de un perro de 7 kilogramos anestesiado con cloralosa; la curva superior corresponde a los movimientos respiratorios, la inferior a la presión carotídea; registrándose al comenzar la experiencia:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:20	120	40-50 mm	35

A las 17 h 22', se inyectan 6 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia* en la vena yugular. La presión carotídea cae bruscamente y el pulso disminuye considerablemente; el número de las pulsaciones disminuye visiblemente.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:22	100	20-33 mm	24

Paulatinamente la presión arterial tiende a reponerse observándose:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:24	100	45-55 mm	23

Nótese un ligero aumento de la amplitud de las oscilaciones del pulso carotídeo, habiendo llegado la presión a la normal.

La respiración disminuye en número y amplitud.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:25	98	40-52 mm	23

A las 17 h. 26' se practica una nueva inyección de 6 cm<sup>3</sup> de extracto, notándose caída de la presión de modo idéntico a la determinada por la anterior; después la presión arterial recupera su nivel, pero esta vez la amplitud del pulso carotídeo permanece disminuida; la bradicardia se conserva.

Los movimientos respiratorios persisten menos amplios y reducidos en su número.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:27	100	40-45 mm	20

A las 17 h 28' se inyectan 10 cm<sup>3</sup> de extracto, se produce nuevo descenso de la presión carotídea con disminución muy grande de la amplitud del pulso, luego reposición



con aumento de amplitud hasta la normal.

A las 17 h. 29', se ve aumento de amplitud de los latidos cardíacos con acentuada bradicardia. La respiración se hace periódica.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:30	90	220-75 mm	15

A las 17 h. 32', el corazón se detiene antes que la respiración.

En los trazados el momento en que se practica una inyección está señalado con una flecha.

En síntesis, los hechos pasan en el siguiente orden después de inyectada la droga:

1. Caída brusca de la presión carotídea en ligera bradicardia;
2. Ligero aumento de amplitud del pulso, no constante, y que desaparece aumentando las dosis para dar lugar a franca disminución de amplitud;
3. Al final, considerable aumento de la amplitud de las contracciones cardíacas, precursora del paro definitivo que se efectúa antes que el respiratorio.

En la curva de los movimientos respiratorios, se observa ligero aumento del número coincidiendo con la caída de la presión carotídea; después franca disminución en número y amplitud.

El gráfico (Figura 5), ha sido obtenido experimentando en un perro de 6 kilogramos 600 gramos, sin anestesia, inyectando la droga por vía subcutánea.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
16:30	110	40-70 mm	28

A las 16 h 31', inyección subcutánea de 6 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia*, algunos minutos después se nota (curva superior), aumento del número de respiraciones con disminución de amplitud, mientras que en la curva inferior (presión carotídea), se aprecia ligera disminución de amplitud.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
16:38	98	45-68 mm	44

A las 16 h. 39', nueva inyección de 6 cm<sup>3</sup> de extracto por la misma vía. Se acentúan los fenómenos anteriormente observados:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
16:44	96	50-70 mm	42

A las 16 h. 45', nueva inyección de 6 cm<sup>3</sup> de extracto. Siguen observándose los mismos fenómenos anotados.

A las 16 h. 50', se repite otra inyección de 6 cm<sup>3</sup> de extracto,

en igual forma que las anteriores. Los fenómenos ya anotados se acentúan:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
16:52	98	55-62 mm	55
16:55	96	50-60	37

Se observa que, a medida que la dosis de droga absorbida es mayor, aumenta la disminución de amplitud de las oscilaciones del pulso, como también disminuyen de amplitud los movimientos respiratorios con tendencia a disminuir en número, lo que puede apreciarse bien cuando el animal está tranquilo, notándose además que, a esta altura de la experiencia, la droga ha ejercido sobre éste una acción hipnótica ligera.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:05	96	35-50 mm	50

Se nota aumento de amplitud del pulso con disminución de la presión arterial, especialmente la mínima; las oscilaciones respiratorias son muy poco amplias. Se inyectan otros 10 cm<sup>3</sup> de extracto:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:10	98	35-50 mm	55

Finalmente, para acelerar la experiencia se inyectan por vía endovenosa 6 cm<sup>3</sup> de extracto, registrándose:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:12	100	38-48 mm	33

A las 17 h. 15', el corazón se detiene definitivamente antes que la respiración.

En resumen, se nota en general:

1. Disminución de la amplitud respiratoria con disminución de número cuando las dosis se elevan, observándose además cierta tendencia a períodos;
2. Ligera bradicardia con disminución de amplitud del pulso carotídeo y ligera. hipotensión;
3. Paro cardíaco antes que respiración.

El gráfico (Figura 6), es el resultado de otra experiencia en un perro de 8 kilogramos, anestesiado con cloralosa:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:00	127	40-50 mm	45

A las 17 h. 2', se inyectan por vía endovenosa 6 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia*, observándose caída de la presión arterial con bradicardia:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:03	110	35-40 mm	40

Poco a poco la presión arterial se repone con persistencia de ligera bradicardia.

Los movimientos respiratorios disminuyen de amplitud por un corto intervalo, aumentando francamente poco después.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:04	100	35-45 mm	40

Nótase después aumento de la amplitud del pulso con elevación de la presión arterial.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:05	100	35-64 mm	40

Después la presión arterial baja a un nivel inferior al normal; los movimientos respiratorios han disminuido considerablemente de amplitud.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:10	98	35-45 mm	35

A las 17 h 11', se inyectan otros 6 cm<sup>3</sup> de extracto. Se observa marcada caída de la presión carotídea con considerable disminución de amplitud del pulso siempre en bradicardia.

Durante el descenso de la presión carotídea se observa concomitantemente un nuevo aumento de la amplitud de los movimientos respiratorios. Después, la presión arterial permanece bajo la normal y el pulso muy poco amplio; el número y la amplitud de los movimientos respiratorios disminuyen francamente.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:13	98	40-43 mm	30

La experiencia se suspende, habiéndose observado después de la introducción de la droga, caída de la presión arterial con reposición y bradicardia, acompañados además de disminución de la amplitud del pulso, más acentuado con el aumento de la dosis. La amplitud y el número de las respiraciones disminuyen considerablemente, fuera del período de aumento subsiguiente a la introducción de la droga.

Tomados en conjunto los gráficos de las tres experiencias

que hemos descrito, podemos anotar como efectos comunes:

1. Caída de la presión arterial en ligera bradicardia después de inyectado el extracto de *Cecropia*;
2. Con dosis moderadas, reposición de la presión, con ligero aumento de la amplitud del pulso y presión arterial para volver a la normal;
3. Con mayores dosis disminución de la amplitud del pulso;
4. Antes del paro cardíaco definitivo, aumento de la amplitud del pulso con disminución de la presión mínima;
5. Paro cardíaco antes del respiratorio.

Durante la caída de la presión arterial, la respiración aumenta en amplitud y a veces en número, fenómeno que nos parece concomitante con dicha caída; después franca disminución del número y amplitud de las respiraciones.

Con el fin de estudiar el origen de la bradicardia, hicimos experiencias en animales atropinizados y vagotomizados, pudiéndose establecer que dicha bradicardia es completamente independiente de la acción de este nervio, puesto que no se modifica en ninguno de los casos.

Estudiamos la acción de la droga sobre la excitabilidad del vago realizando las experiencias que siguen a continuación, en perros cloralosados, excitando con corriente farádica de intensidad conocida medida en unidades; las excitaciones se mantienen durante 5 segundos y se marcan en los gráficos con una raya horizontal.

*Experiencia - (Figura 7).* Se practica en un perro de 6 kilogramos 500 gramos registrándose al iniciarla los siguientes datos:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:30	170	55-60 mm	60

A las 17 h 33', sección del vago izquierdo, continuada de ligera taquicardia, registrándose 180 pulsaciones por minuto.

A las 17 h 34', y 17 h 35', excitaciones del cabo periférico del vago seccionado con corriente farádica de intensidad de 8 y 10 unidades respectivamente, quedando como intensidad umbral la de 10 unidades.

A las 17 h. 36', inyección por la vena yugular de 3 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia* (equivalentes a 3 gramos de polvo de hoja); se observa como siempre caída de la presión arterial acompañada de ligera bradicardia y disminución de la amplitud del pulso, registrándose:

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:37	150	40-45 mm	50

Después excitación del cabo periférico del nervio con 10 unidades, observándose caída de presión y bradicardia menos acentuada que en la excitación anterior.

A las 17 h 38', nueva inyección de 3 cm<sup>3</sup> de extracto; se

nota caída de la presión carotídea, después ligero ascenso sobre la normal, seguido de descenso a dicho nivel.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:39	140	55-58 mm	46

Se nota franca disminución de la amplitud y del número de los movimientos respiratorios.

Nueva excitación con 10 unidades, obteniéndose menor descenso y bradicardia menos marcada.

A las 17 h 41', se inyectan 6 cm<sup>3</sup> de extracto; se observan los mismos fenómenos de siempre. Se excita después con 10 unidades, obteniéndose caída de la presión y bradicardia mucho menos acentuada que en las veces anteriores.

A las 17 h 43', se excita con 10 unidades; no se produce caída de la presión, observándose solamente ligera bradicardia.

A las 17 h 45', se inyectan otros 6 cm<sup>3</sup> de extracto obteniéndose el mismo resultado con acentuación franca de la disminución de la amplitud y del número de los movimientos respiratorios.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:46	130	55-60 mm	44

Se excita con 20 unidades notándose apenas ligera bradicardia.

Desde este momento se repiten las excitaciones periódicas, aumentando la intensidad de la corriente de excitación sin obtener más que bradicardia apenas apreciable; así hemos empleado más de 100 unidades en las excitaciones, lo que demuestra la acción inhibitoria que sobre las terminaciones del vago tiene el extracto de *Cecropia*.

La experiencia anterior confirma los resultados generales de las experiencias anteriormente descritas, en lo que se refiere a modificaciones en la presión arterial, ritmo cardíaco y amplitud del pulso, lo mismo que las modificaciones del ritmo y amplitud de los movimientos respiratorios, dejando además bien comprobado que, a dosis relativamente elevadas, esta droga determina inhibición completa de las terminaciones del vago, para obtener cuyo resultado fue necesario emplear en el caso que nos ocupa, una dosis en total de 12 cm<sup>3</sup> de extracto.

La experiencia a que corresponden los gráficos (Figura 8), fue realizada en un perro de 8 kilogramos, anestesiado con cloralosa.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:20	190	40-48 mm	40

A las 17 h 22', sección del vago izquierdo, señalada en el gráfico con una cruz. Después se determina el umbral de excitación en 5 unidades y media.

A las 17 h 23', inyección de 10 cm<sup>3</sup> de extracto; se observa el característico fenómeno de caída de la presión arterial con bradicardia, después tendencia a reposición, fenómenos que se acompañan de disminución de la amplitud y del número de los movimientos respiratorios.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:25	170	35-40 mm	32

A las 17 h 26', excitación con 5 unidades y media; no se observa caída de la presión sino bradicardia.

A las 17 h 27', se inyectan otros 6 cm<sup>3</sup> de extracto con los resultados habituales.

Las señales marcadas en el gráfico corresponden a excitaciones con 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 y 300 unidades respectivamente, sin haberse obtenido paro cardíaco en ningún caso.

A las 17 h 32', nueva inyección de 6 cm<sup>3</sup> de extracto, la que va seguida de los efectos ya anotados.

Con el propósito de comprobar la ausencia de acción depresora de la droga sobre el simpático, se practica una inyección de 0,5 cm<sup>3</sup> de adrenalina al milésimo, la que determina un brusco ascenso de la presión carotídea, muy acentuado y persistente, hecho que llama la atención y que podría explicarse por la depresión del vago y tal vez por una ligera excitación del simpático producida por la *Cecropia*; ello explicaría la disminución de la amplitud del pulso, con tendencia a una elevación de la presión arterial mínima que se nota en los gráficos (¿vaso constricción?).

Resumiendo el resultado de las anteriores experiencias, puede asegurarse que: la *Cecropia adenopus* Mart., determina inhibición del vago cuando se la suministra a la dosis de 3 cm<sup>3</sup> de extracto, (equivalentes a 3 gramos de polvo de hoja), por kilogramo de animal. El simpático permanece hiperexcitable por parálisis de su antagonista y aun por ligera excitación por la droga.

Experimentamos también para investigar la acción de esta droga sobre el corazón *in situ*, en perros con pecho descubierto después de haber establecido respiración artificial.

El gráfico (Figura 9), representa el resultado de una experiencia practicada en un perro de 7 kilogramos; se registran los latidos de la aurícula y entrículo suspendiéndolos a palancas inscriptoras; al iniciar la experiencia se anotan 200 pulsaciones por minuto.

Donde indica la flecha, se inyectan 6 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia* por la vena yugular, lo que determina franca dilatación auricular y ventricular que se traduce por ligera elevación del trazado; se observa además que las contracciones de la aurícula disminuyen enormemente de amplitud, así como las del ventrículo pero en mucho menor escala; la disminución del número de latidos cardíacos es bien evidente en el gráfico, pudiendo registrarse en ese momento. 180 pulsaciones por minuto. Poco a poco los latidos cardíacos recuperan amplitud casi normal, aparecen algunos extrasístoles y luego el pulso se regulariza.

En la señal del gráfico se practica otra inyección de 6 cm<sup>3</sup> de extracto, notándose consecutivamente los mismos fenómenos que después de la primera dosis inyectada, aunque un poco menos marcados.

Realizamos una nueva experiencia (Figura 10), con el propósito de comprobar la acción que la *Cecropia* pudiera tener sobre la excitabilidad auricular. Empleamos un perro de 7 kilogramos 500 gramos, con un dispositivo como en la experiencia anterior. Se determina la intensidad umbral de corriente farádica la que resulta de 10 unidades; las excitaciones aparecen en el gráfico marcadas por un trazo horizontal y se prolongan por espacio de 5 segundos. Donde se marca en el gráfico una flecha, se inyectan 6 cm<sup>3</sup> de extracto, observándose los mismos fenómenos descriptos en la anterior experiencia; una excitación del vago demuestra que este nervio permanece excitable con esa dosis. Más adelante se excita la aurícula con la misma intensidad umbral, encontrando fibrilación como antes de inyectar la droga; una nueva excitación realizada después da el mismo resultado.

Por lo observado en esta experiencia se puede deducir que la *Cecropia adenopus* no modifica la excitabilidad auricular.

Efectuamos otra experiencia con el propósito de llegar a dosis más elevadas hasta obtener paro cardíaco y anotar las modificaciones observadas.

Utilizamos un perro de 8 kilogramos (Figura 11), con el mismo dispositivo de las anteriores experiencias; se determinó el umbral de fibrilación que resultó de 8 unidades. Donde indica la flecha se inyectan 3 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia* con los resultados ya conocidos; se excita con la intensidad umbral obteniendo fibrilación (esta excitación no aparece en la Figura 11). Después de una nueva inyección de otros 3 cm<sup>3</sup> de droga se comprueba que la excitabilidad auricular no ha disminuido como puede verse (A). Se inyectan nuevamente otros 3 cm<sup>3</sup> y la excitación da el mismo resultado (B). Se secciona el vago izquierdo y en donde se indica (C), se inyectan 6 cm<sup>3</sup> de extracto sin que se produzcan efectos apreciables; se excita el vago con una intensidad de corriente elevada sin obtener paro cardíaco; se excita la aurícula con la intensidad umbral y se obtiene fibrilación más marcada que normalmente.

Después de una dosis de 10 cm<sup>3</sup> de extracto la amplitud de las contracciones cardíacas ha disminuído considerablemente, el vago permanece inexcitable, después se observa irregularidad en la amplitud de los latidos cardíacos, registrándose periodos de relativo aumento de amplitud, especialmente acentuados al aproximarse el paro definitivo; casi bruscamente el ventrículo deja de latir para seguir haciéndolo muy irregularmente; pasa lo mismo con la aurícula, aunque las irregularidades comienzan después; el paro definitivo de la aurícula y del ventrículo se hace con muy poca diferencia, casi simultáneamente. El corazón se detiene en diástole bien franca.

De las anteriores experiencias deducimos que la *Cecropia adenopus* Mart., en inyección endovenosa determina una inhi-

bición cardíaca con dilatación; y disminución de la amplitud de las contracciones cardíacas en todo momento, fenómenos acompañados siempre de ligera bradicardia que, como hemos visto, no es por excitación vagal, dado que esta droga deprime las funciones del vago. Queda también demostrado que esta droga no disminuye a ninguna dosis la excitabilidad cardíaca sino que la aumenta ligeramente, lo que se deduce de la mayor espontaneidad con que se obtiene la fibrilación auricular con la intensidad umbral después de la administración de dosis elevadas de extracto de *Cecropia*. El corazón muere en diástole.

Después de observaciones clínicas realizadas en enfermos atacados de miocarditis crónica con arritmia completa, a los que se había digitalizado sin resultado apreciable, vimos que la administración de extractos de *Cecropia* por vía gástrica proporcionó una franca mejoría regularizando el pulso, disminuyendo la disnea y proporcionando reposo a los enfermos; la orina no aumentó. Esta acción favorable no fue en ningún caso duradera, ya que después de cuatro o cinco días, las cosas volvieron a su mismo estado, aun mismo aumentando la dosis de extracto de *Cecropia*. En enfermos no digitalizados no se observó la misma acción benéfica. Estas observaciones nos llevaron a suponer una acción favorecedora de la *Cecropia* sobre la de la digital, máxime teniendo presente el hecho conocido de que las saponinas refuerzan la acción digitalica, ya que hemos visto que la *Cecropia* por su composición química y por su acción farmacodinámica debe ser clasificada entre las drogas que actúan como saponinas.

Realizamos experiencias para comprobar la acción de la *Cecropia* en relación con la digital con los siguientes resultados:

El gráfico (Figura 12), corresponde a la investigación hecha en un perro de 9 kilogramos 500 gramos; se registran los movimientos respiratorios y la presión carotídea.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:00	130	45-55 mm	8

A las 17 h 5', se inyecta 1,5 cm<sup>3</sup> de solución de digitalina al milésimo. Se observa un paulatino aumento de la presión arterial muy suave, con amplitud mayor del pulso y disminución del número de latidos.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:05	105	50-60 mm	5

A las 17 h. 10', se inyectan 3 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia*; se observa caída de presión, paulatina y suave, con disminución de amplitud del pulso, con tentativa de reposición y nuevas caídas y reducción de amplitud. Después poco a poco la presión se recupera, el pulso se hace más amplio y la bradicardia se acentúa intensamente.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:15	60	45-60 mm	3

En el transcurso de la experiencia se ve acentuar la bradicardia y la amplitud del pulso, con ascenso poco marcado de la presión máxima y disminución de la mínima.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:20	52	45-70 mm	4

Suspendida la experiencia y ligada la carótida, el animal sobre vive sin inconvenientes. Como se ve, en esta experiencia la acción digitalica ha sido francamente acentuada después de la suministración del extracto de *Cecropia*.

La experiencia que sigue se efectuó para estudiar la acción de la digital después de la suministración de extracto de *Cecropia*. Gráficos (Figura 13); perro de 11 kilogramos.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:35	115	55-65 mm	15

A las 17 h. 40' inyección de 6 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia*; se observan los mismos fenómenos descritos con anterioridad.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:43	110	42-50 mm	12

Después en la señal marcada en el gráfico se inyectan 1,5 cm<sup>3</sup> de digitalina cristalizada en solución al milésimo. Paulatinamente se nota aumentar la amplitud del pulso y la bradicardia. Es notable en este caso el descenso de la presión mínima, mucho más marcado que en el anterior donde se observó elevación de la presión máxima.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
17:46	80	32-50 mm	10

A las 17 h. 48', se practica una inyección de medio miligramo de digitalina cristalizada disuelta en 2 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia*; los resultados no son muy francos; después de una pasajera elevación de la presión, se nota una ligera disminución de la amplitud del pulso, con ligero aumento del número de las pulsaciones. Más adelante vuelve a acentuarse la bradicardia y el aumento de amplitud de los latidos cardíacos.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
18:00	48	30-50 mm	9

Se hace después una nueva inyección de otro miligramo de digitalina, la que es sucedida al poco tiempo de una intensa bradicardia, con considerable

descenso de la presión mínima.

Hora	Pulso	Presión	Respiración
18:02	30	35-40 mm	6

Suspendida la experiencia y ligada la carótida el animal sobrevive sin dificultades. Es de notar, que en ningún momento apareció pulso bigeminado, como sucede con la digital sola, si bien la dosis de ésta empleada no ha sido muy elevada en relación a la resistencia del perro a la intoxicación digitalica.

Una tercera experiencia fue realizada en un perro previamente digitalizado durante varios días por vía gástrica. Después de anestesiado se le inyectan 3 cm<sup>3</sup> de extracto de *Cecropia*, produciéndose un gran descenso de la presión arterial con enorme disminución de amplitud del pulso y después muy lenta reposición en bradicardia, con paulatino aumento de amplitud del pulso; la bradicardia llegó a 35 pulsaciones por minuto.

De estas experiencias deducimos que la *Cecropia adenopus* Mart., favorece la acción de la digital, siendo su acción mucho más marcada cuando la administración de la digital precede a la de la *Cecropia*; inyectándolas simultáneamente, su acción es más oscura.

Como resultado de nuestras experiencias queda justificado el popular empleo de esta planta en las afecciones del aparato respiratorio, aunque como elemento de poco valor por su débil acción. Administrada en dosis un poco elevada esta droga puede actuar como antidisnéica (dilatación bronquial, depresión del centro respiratorio), moderadora de la tos (depresión del sistema nervioso central), y fluidificante de las mucosidades bronquiales (saponina).

Como tónico cardíaco no tiene acción tan franca. En ninguna de nuestras experiencias hemos podido constatar esa acción, pues el pequeño aumento de amplitud del pulso y presión arterial que se suceden a la caída determinada por una dosis pequeña, no justifican la denominación de tónico cardíaco que se pretende darle, a pesar de la bradicardia que determina. Por el contrario, hemos podido demostrar que aumentando la dosis aparece franca disminución de amplitud del pulso con ligera hipotensión arterial, y que el corazón se detiene en diástole antes que las funciones respiratorias.

Queda demostrado, además, que esta droga favorece y refuerza la acción de la digital en forma bien franca, lo que justificaría su empleo en medicina en aquellos casos en que puede llegarse a la intoxicación digitalica sin obtenerse la acción terapéutica esperada. Durante nuestras experiencias no observamos acción diurética.

## Conclusiones

1. La *Cecropia adenopus* Mart. ejerce una ligera acción depresora sobre el cerebro (hipnosis débil).
2. Después de aumentar la amplitud de los movimientos respiratorios por breve tiempo, estos disminuyen francamente en número y amplitud (depresión del centro respiratorio).
3. Posee débil acción broncodilatadora (inhibición de las terminaciones del vago).
4. Por vía venosa produce caída de la presión arterial, fenómeno común a los extractos (inhibición cardíaca), a lo que sucede, reposición con ligero aumento de amplitud del pulso y presión arterial cuando la dosis ha sido débil (¿Acción tónico-cardíaca?).
5. Dosis mayores determinan franca disminución de amplitud del pulso con ligero descenso de presión (inhibición del vago, débil excitación del simpático).
6. Regular bradicardia independiente de las funciones del vago (acción sobre el miocardio).
7. Con dosis mortales aumento final de la amplitud del pulso con descenso de la presión mínima (dilatación cardíaca).
8. El corazón muere en diástole.
9. Inhibe las terminaciones del vago.
10. No modifica la excitabilidad auricular.
11. Favorece o refuerza la acción de la digital cuando se la suministra después de esta droga.
12. Es muy poco activa y muy poco tóxica. En intoxicación aguda mata por acción depresora sobre el corazón.
13. La muerte por intoxicación crónica se produce con los síntomas y lesiones que determinan las saponinas.
14. Pierde su toxicidad cuando se la suministra por vía gástrica.

## Formas de administración y dosis

Extracto fluido de 5 a 20 gramos al día. Infusión 10 a 15 gramos en 200 de agua una vez al día o fraccionados en dos veces.

Figura 1.

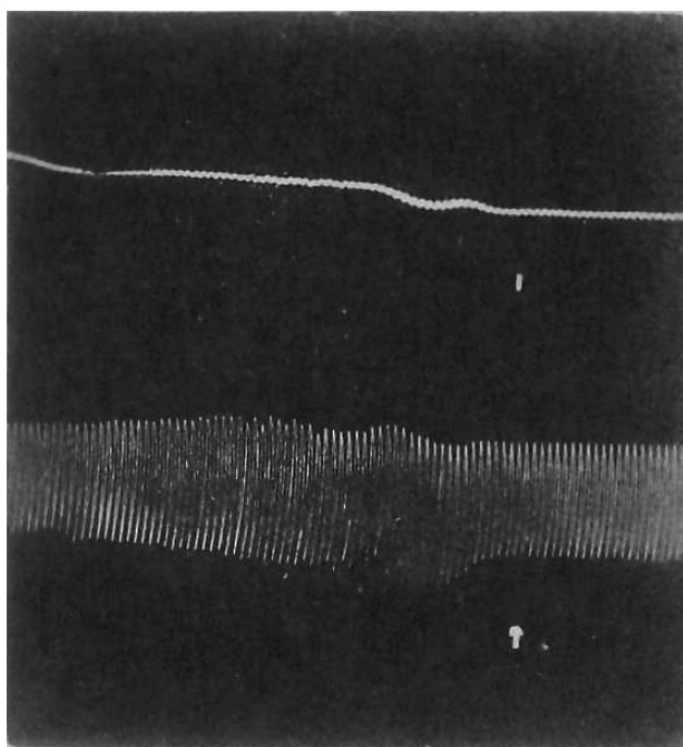
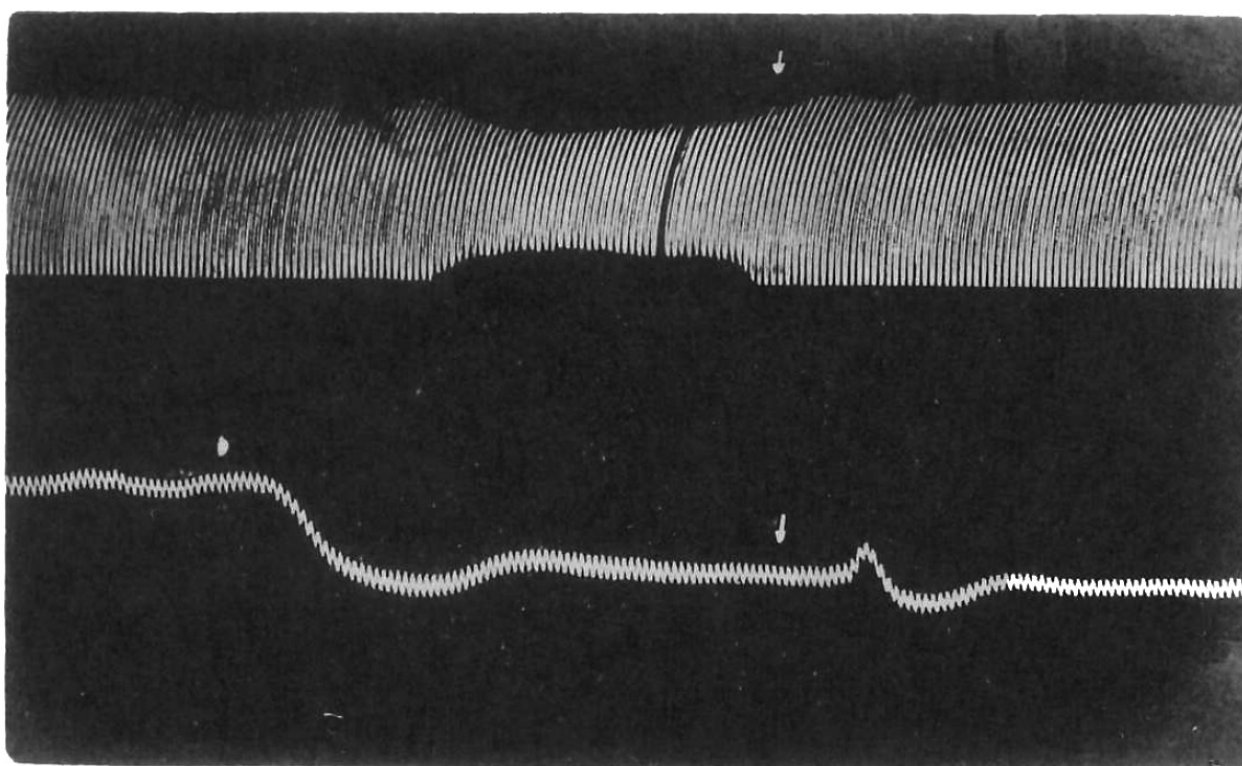


Figura 2.



**Figura 3.**

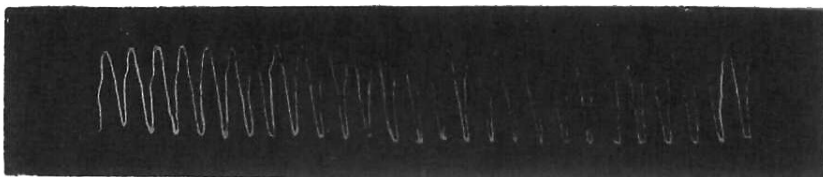
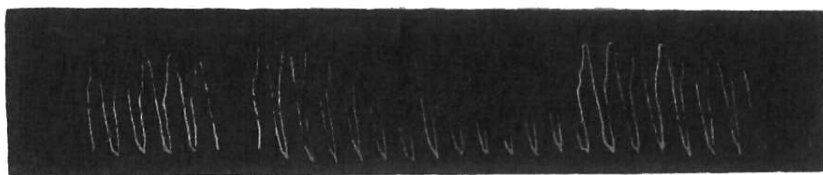
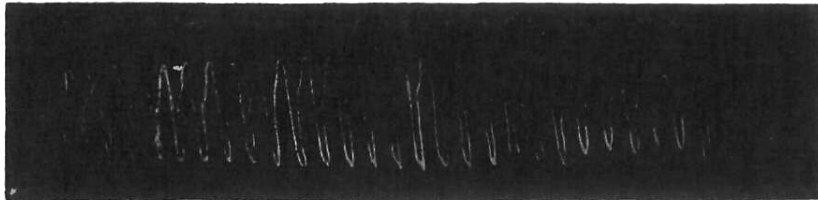
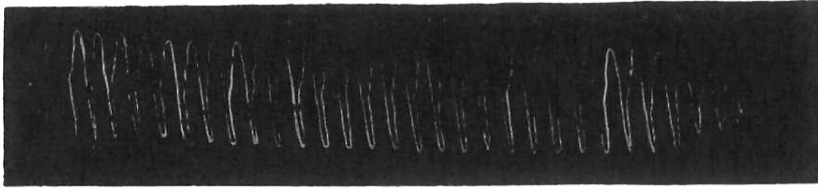
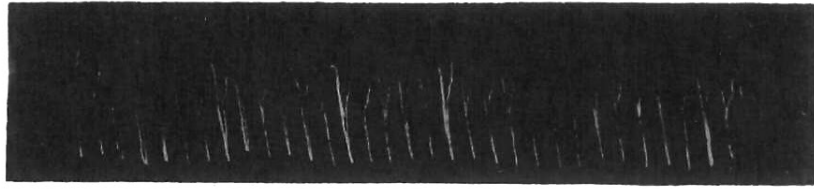
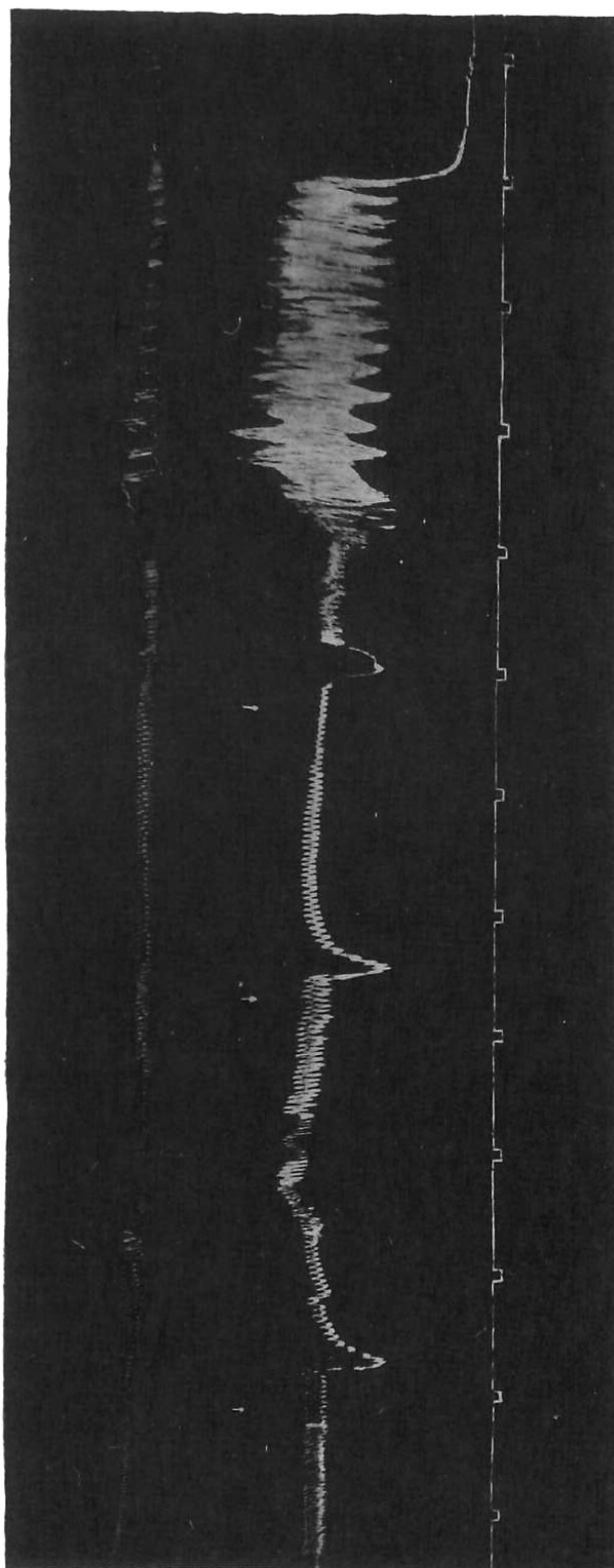




Figura 4.



**Figura 5.**

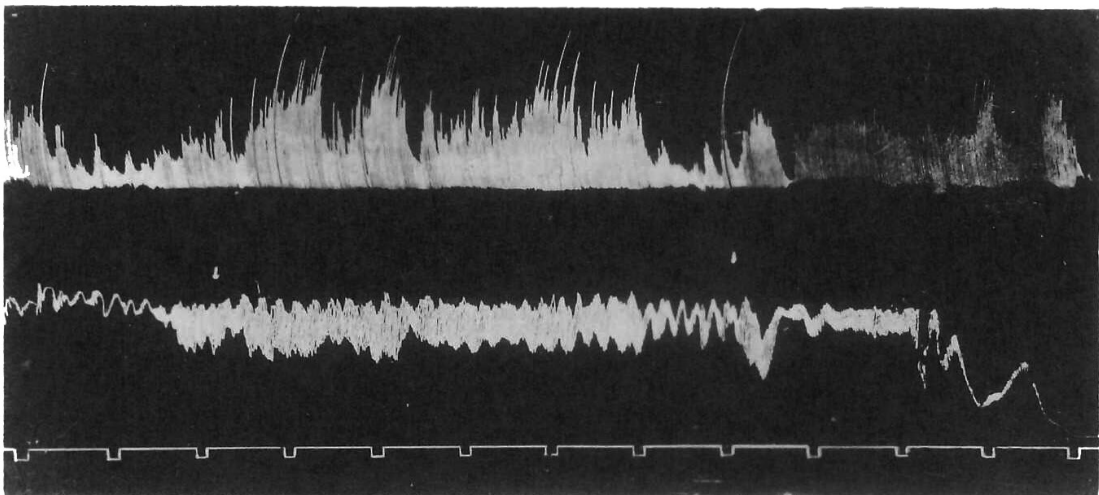
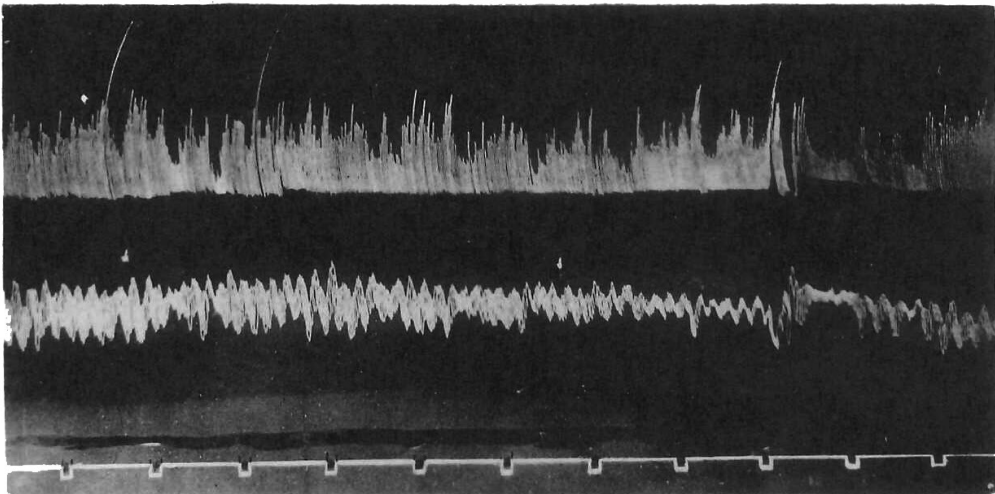
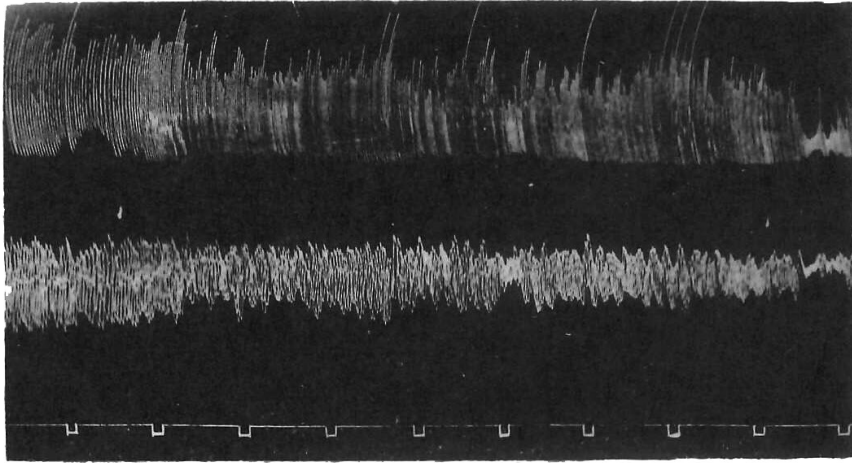
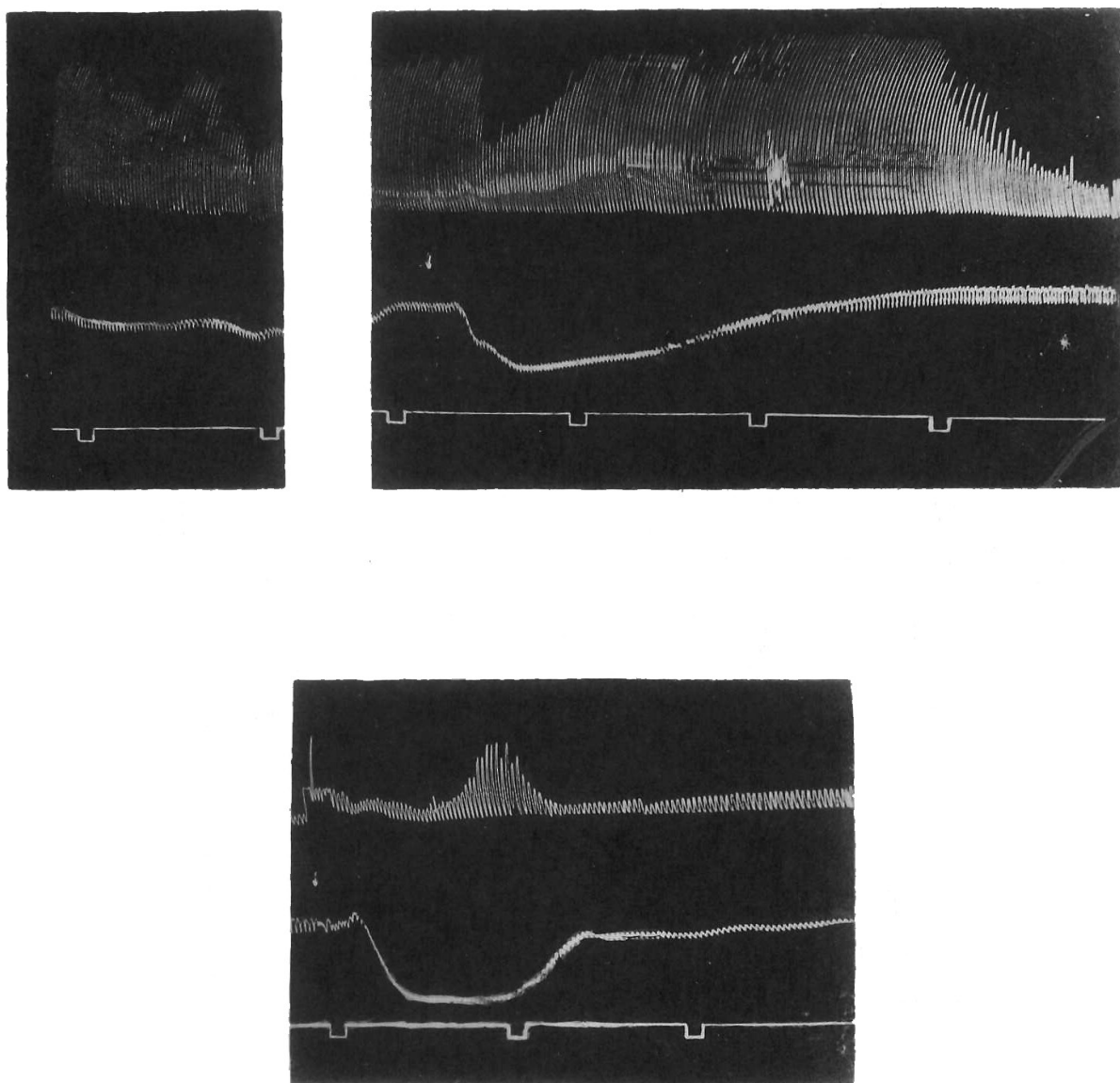


Figura 6.



**Figura 7.**

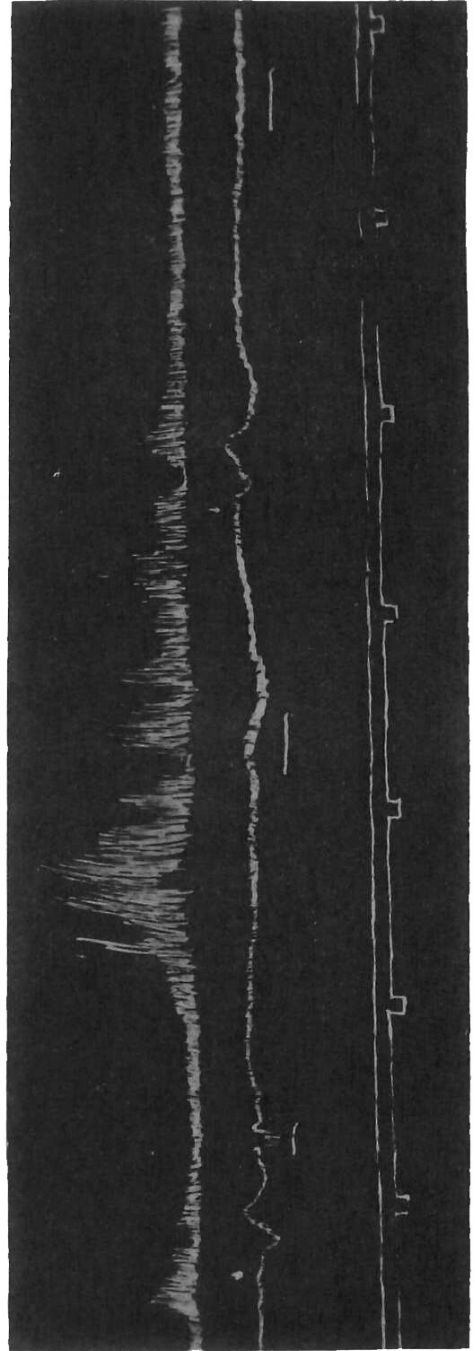
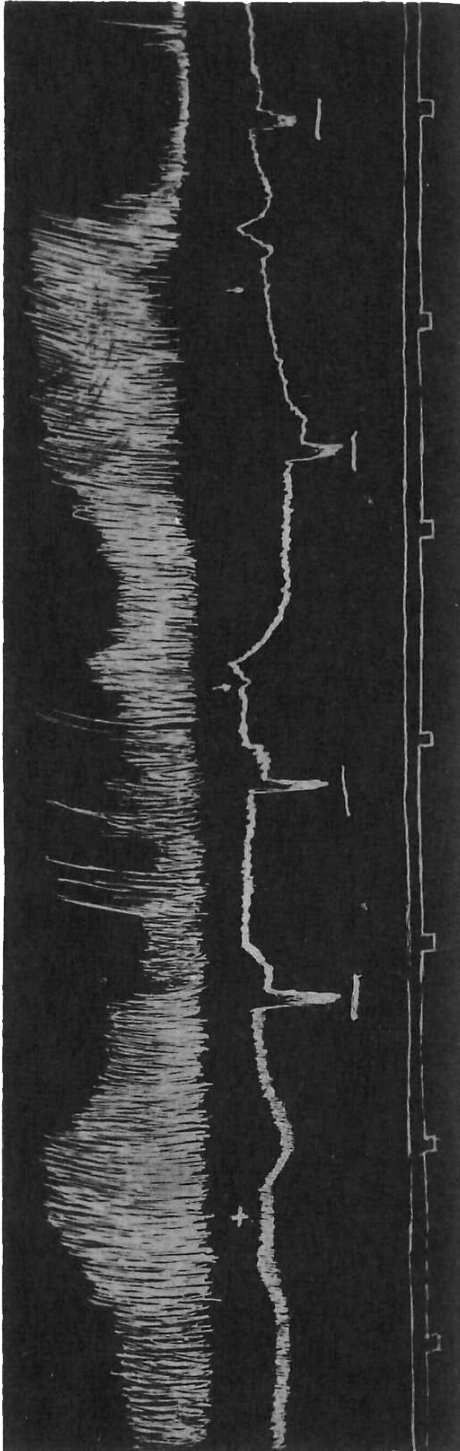
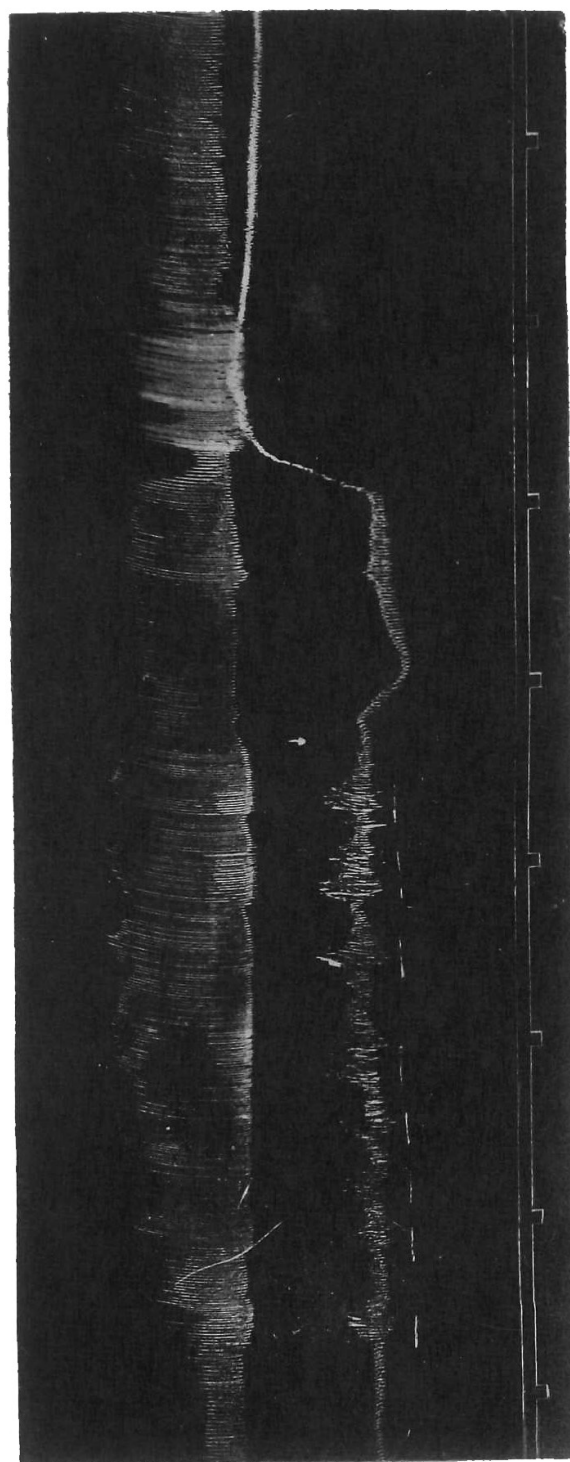
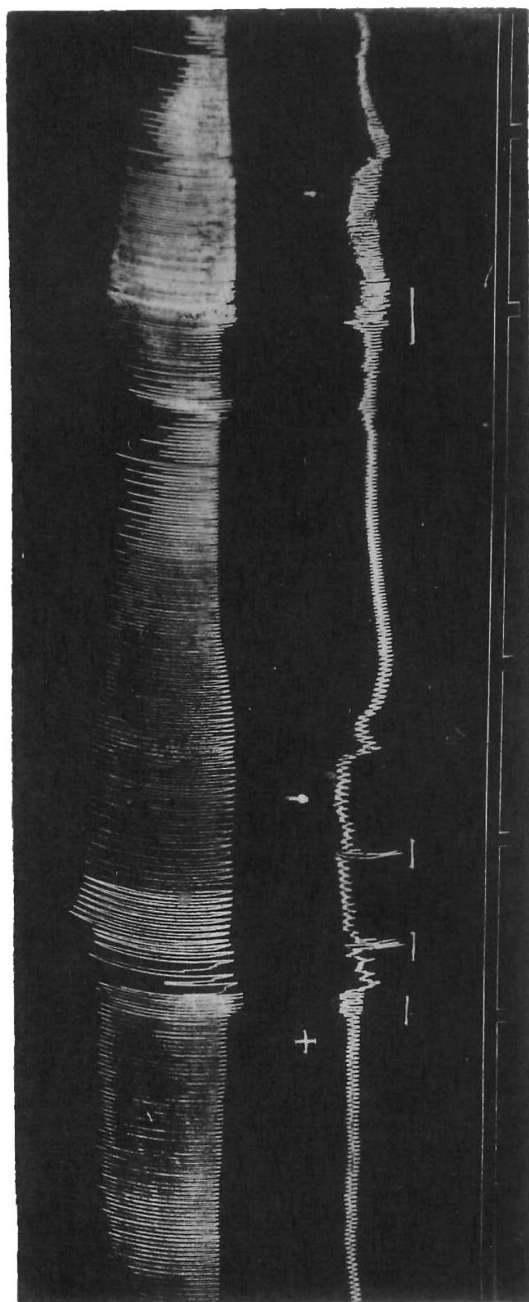
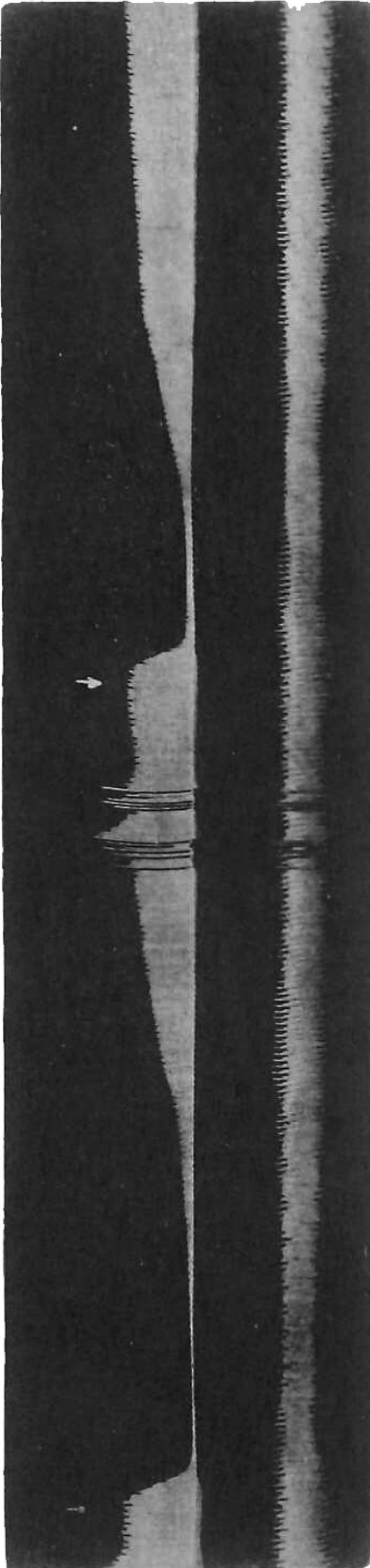


Figura 8.



**Figura 9.**



**Figura 10.**

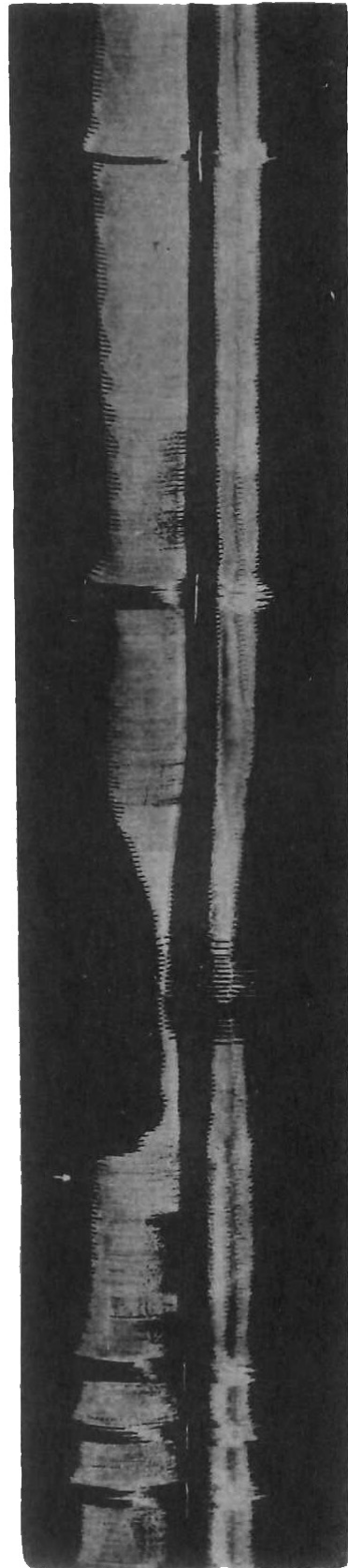
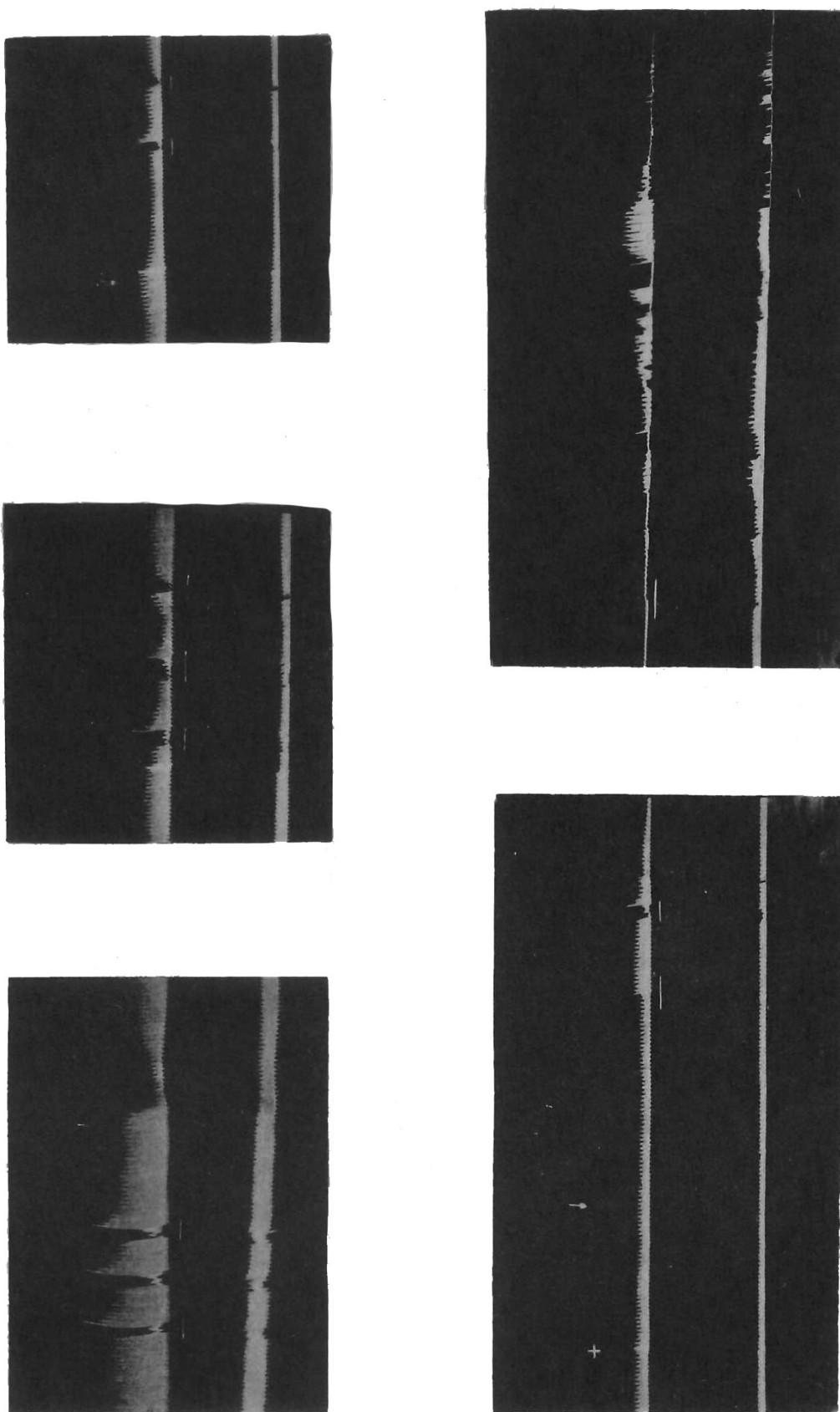


Figura 11.



**Figura 12.**

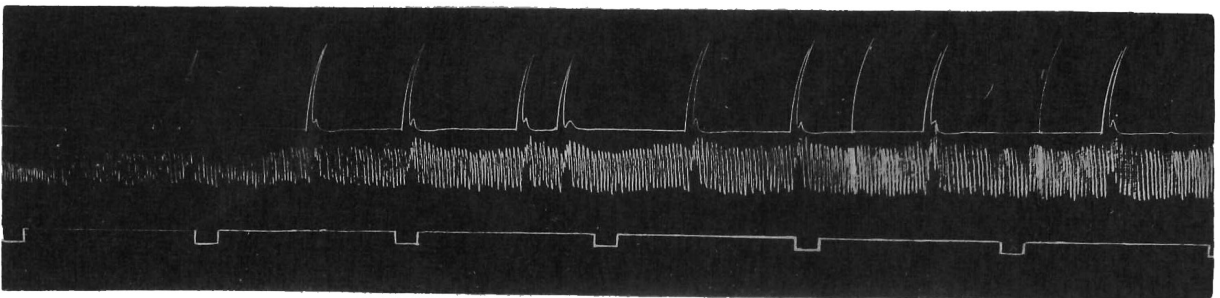
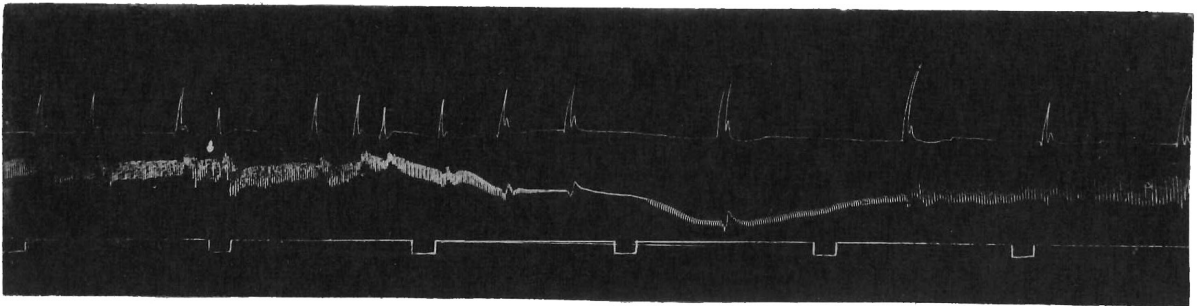
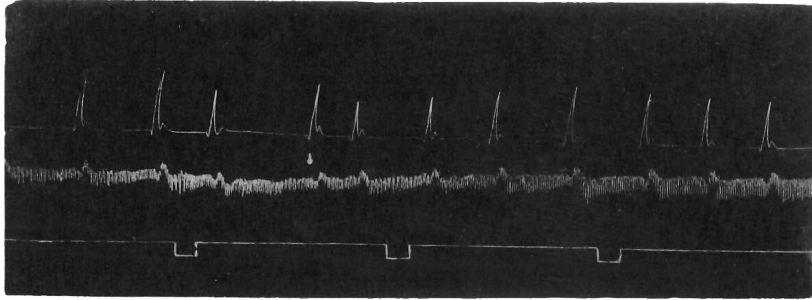
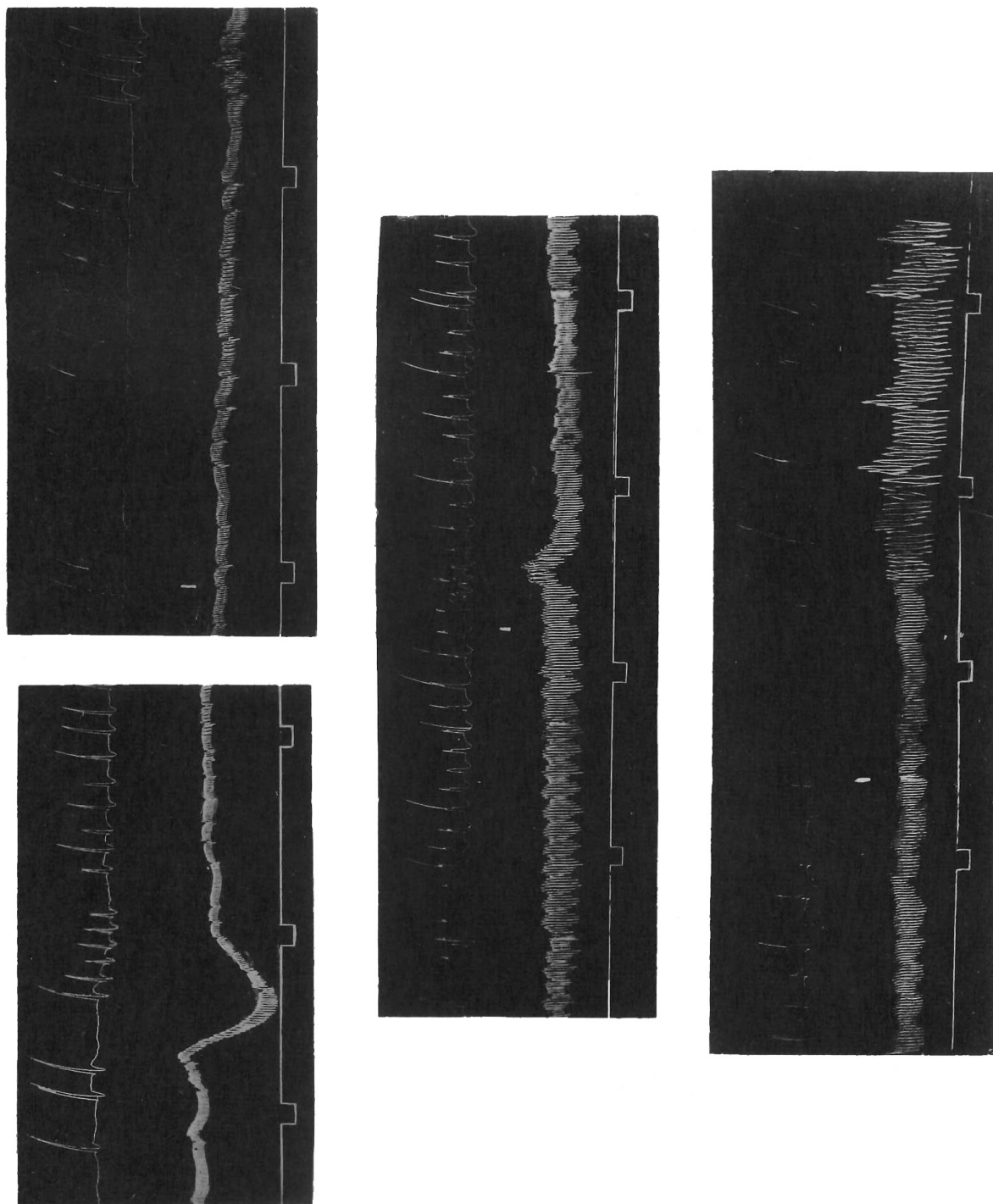




Figura 13.







# *Dominguezia*

## Índice acumulado

### **Dominguezia 39(1) 2023**

Plantas utilizadas con fines medicinales por la Comunidad Mocoví de San Javier (Santa Fe)

Romina Ghirardi, Andrea Paola Armando, Ignacio Ramón Blanco, Matías Moore Aput, Tiago Zingerling

Recopilación retrospectiva del uso de plantas en medicina tradicional contra la malaria en Cuba.

Judith Mendiola Martínez; Aymé Fernández-Calienes

Expresión estable de la proteína E2 del virus de la diarrea viral bovina en cultivos *in vitro* de tabaco y análisis de la respuesta inmune humoral en ganado inmunizado con extractos de hojas de tabaco agroinfiltradas que expresan la proteína E2.

Melina Laguía Becher, Guillermo Nelson, María Valeria Ricco, Martín Bari, María Alejandra Alvarez

### **Dominguezia 39(2) 2023**

The unfinished project. Museum efforts for the publication of the “Bonpland Archive”

Leonardo M. Anconatani, Marcelo L. Wagner

Aimé Bonpland. Sa vie en Amérique du Sud et principalement dans le territoire argentin (1817-1858) (I)

Juan A. Domínguez

Aimé Bonpland. Sa vie en Amérique du Sud et principalement dans le territoire argentin (1817-1858) (II)

Juan A. Domínguez

Urquiza and Bonpland. Historical background. Dysentery in the Great Army in formation, in 1850

Juan A. Domínguez

Documents for the history of the Entre Ríos Republic from the Bonpland Archive

Juan A. Domínguez

London European Headquarters of the American Emancipation patriots

Juan A. Domínguez, Guillermo Leguizamón