80-2-44

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Estudio sobre la Ergonovina, nuevo alcaloide del Cornezuelo de Centeno

ORLANDO MORALES MARENCO

MEXICO, D. F.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis queridos padres:

DON JUAN BAUTISTA MORALES

DOÑA BERTA MARENCO DE MORALES

con eterna gratitud.

CONTENIDO:

1.—Clasificación botánica del Cornezuelo de Centeno.

2.—Composición alcalóidica del Cornezuelo de Centeno.—(Historia del descubrimiento de los diferentes alcaloides y estudio micrográfico de sus diferentes sales).

3.—Extracción y aislamiento del alcaloide Ergonovina.

4.—Control químico-biológico del alcaloide en estudio.

5.—Acción farmacológica de la Ergonovina, comparada con otros alcaloides del Cornezuelo de Centeno.

6.—Conclusiones.

I

CLASIFICACION BOTANICA DEL CORNEZUELO DE CENTENO

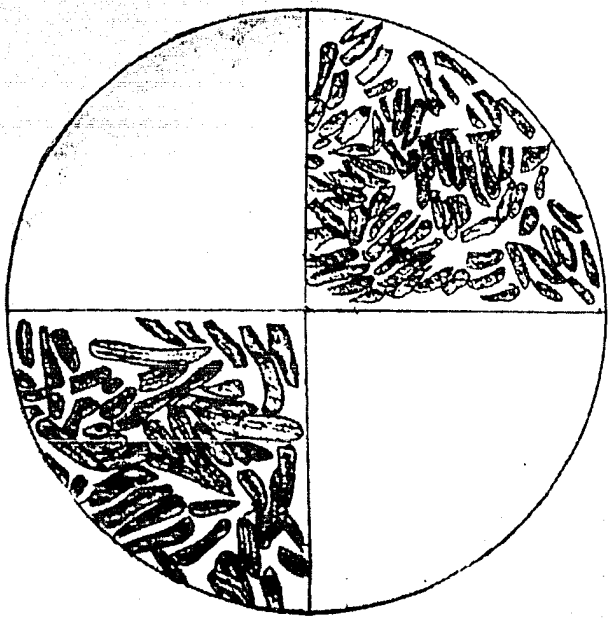
El Cornezuelo de Centeno, Sécale Cornutum, es el micelio de un hongo, claviceps purpúrea, de la familia de las hipocráceas, tipo talofitas, clase de hongos del orden de los ascomicetos, que se desarrolla principalmente en los años húmedos en las espigas del centeno, en el trigo, la avena y otros cereales en los que toma el lugar del grano destruído. El Cornezuelo de Centeno de trigo, tanto como el de centeno, es ahora producido comercialmente en Minnesotta, de acuerdo con los trabajos de Youkeng y sus colaboradores (1942), el contenido alcalóidico de estos Cornezuelos de Centeno domésticos, es considerablemente más elevado que el obtenido de España y Rusia.

Es un cuerpo alargado y arqueado, semejante al espolón del gallo, de aquí su nombre de Cornezuelo de Centeno, adaptado del francés. Es cilíndrico, color negro violáceo por fuera y gris por dentro, mide de 1 a 5 centímetros de largo por 1 a 5 milímetros de ancho. El polvo del Cornezuelo de Centeno es gris negruzco, de olor desagradable y de sabor acre y nauseoso. (Fig. B).

El hongo tiene tres etapas en su desarrollo. En la primavera o al comienzo del verano, las esporas de este hongo son transportadas por los insectos o por las corrientes de aire, a los ovarios que se encuentran en formación en el centeno. En la base de cada ovario, donde se presenta la humedad, germinan en forma de filamentos que penetran en los tejidos por acción enzimática, los filamentos se esparcen sobre el pistilo, envolviéndolo y penetrando a través de su

FIGURA B.

GRANOS DE CORNEZUELO DE CENTENO



cúpula. Durante este tiempo las hifas (filamentos que constituyen el micelio de hongo), secretan enzima que descomponen a los tejidos superficiales del ovario en una masa blanca gaseosa, llamada facelia. El ovario crece y su extremo superior adquiere un aspecto esponjoso, esto causa la formación de tiras torcidas de las hifas que forman una cadena oval de esporas cónicas. Una mucosidad amarilla, "Exudate-Saccarine", llamada rocío de miel y que sale de las hifas, se concreta a envolver el conidiosporas. El Rocío de Miel, atrae a los insectos que transportan las esporas a los ovarios de otros granos, esparciendo de esta manera la contaminación. Esto determina la etapa del Estafelio. La base de la facelia, se extiende después hacia arriba a través de la sustancia del ovario; luego las tiras penetran más y más hacia el interior del ovario, hasta que se forma un tejido denso y compacto de color morado en su parte exterior y blanco en el interior, que eventualmente reemplaza al grano en des-

arrollo, por un cuerpo morado y torcido, conocido como sclerotium. La estructura representa la etapa esclerotial, en la historia del Claviceps y es colectado como el Cornezuelo de Centeno oficial.

El Cornezuelo de Centeno que no es recolectado, cae en la tierra donde en la próxima primavera, absorbe humedad y brota en varias direcciones terminadas por cabecitas globulares, llamadas estromatas. Cada cabecita se desarrolla en sus partes periféricas, tomando una forma achatada, que se conocen con el nombre de periferias. De la base de cada periferia surgen varios sacos. Dentro de cada uno de estos sacos, se originan ocho esporas semejantes a hilos, llamados ascosporas. Cuando éstos maduran los sacos rotos y los ascosporas son disparados. Estos son llevados por corrientes de aire hacia los terrenos de siembra, donde infectan a los ovarios jóvenes y comienzan nuevos ciclos de vida.

El Cornezuelo de Centeno, no tiene absolutamente nada en común con un grano normal, en su estructura anatómica y todos los rasgos físicos del Cornezuelo de Centeno, son los de un Sclerotium. Miscelium. La seudo perénquima que es blanca y quebradiza, consiste en todas sus partes de celdas poliédricas globulares e irregulares, intimamente unidas y llenas de un aceite limpido, es muy débilmente coloreada por el yodo. Los micelios superficiales que son de color, tienen una epidermis más gruesa que la capa interior, y el color de éstos es lo que le da su característica al Cornezuelo de Centeno. El Cornezuelo de Centeno, es cultivado en terrenos adecuados y la evidencia de su germinación debe ser comprobada en un promedio de tres meses.

Se ha llegado a producir una infección artificial en flores de centeno, regándolas con una suspensión de conidiosporas en agua. Los granos infectados con el Cornezuelo de Centeno, que fueron sometidos a un proceso de cocimiento en cajas de tierra y expuestos a la nieve del invierno, germinaron en la primavera, produciendo ascocarpios que liberaron ascoesporas. He encontrado que éstos germinan más rápidamente en gelatina nutritiva y que transferidos a un medio apropiado producen grandes cantidades de conidiosporas. Se dice que el Cornezuelo de Centeno es mucho más enérgico cuando se recoge antes que después de la cosecha. Se supone que el centeno, está más expuesto a la infestación en las tierras pobres

y húmedas y durante la estación de lluvias; los calores intensos, que siguen a las lluvias, suelen favorecer su desarrollo; especialmente si estas circunstancias ocurren cuando la flor está en formación, no obstante actualmente se puede asegurar que la humedad tiene poco o nada que ver con su producción.

Histológicamente el Cornezuelo de Centeno, externamente está formado de células pequeñas y compactas, generalmente de color morado oscuro, volviéndose rojas con una solución de acido sulfúrico al 50%; en la parte de adentro el seudo-perénquima, está compuesto de células hifales sin color, generalmente con menos de 20 micras de diámetro, ocasionalmente hasta 28 micras de diámetro, poco oblongadas en secciones longitudinales y teniendo paredes delgadas y quebradizas, conteniendo proteinas y glóbulos numerosos de aceite.

El polvo de Cornezuelo de Centeno, es de un color gris a un café morado, conteniendo fragmentos de color morado y blanquizcos del tejido de afuera y de las células hifales.

Su identificación se hace mezclando por cinco minutos, un gramo de polvo de Cornezuelo de Centeno, con 20 c. c. de éter, se agregan aproximadamente quince gotas de ácido sulfúrico al 20%; todo esto se hace en un frasco cerrado. Se filtra, se mezcla el filtrado con 15 gotas de una solución fria y saturada de bicarbonato de sodio. La capa de abajo que es acuosa, es de color rojo o violeta. Cuando el cornezuelo de centeno, es machacado o pulverizado, no desarrolla olor rancio o amoniacal cuando se le agrega agua caliente, de esta manera se determina su pureza.

Es completamente conocido que el Cornezuelo de Centeno pierde mucho de su poder cuando es guardado. Wood y Hofer (1910), encontraron que la rapidez de deteriorización está en relación directa con el grado de humedad, lo cual ha sido confirmado por Rowe en 1937. Si la humedad es menos del 6% la pérdida de potencia en 18 meses, es demasiado rápida para que sea valorizada.

Como dato histórico, se encuentra que en la Edad Media, eran muy frecuentes las intoxicaciones crónicas con Cornezuelo de Centeno, sobre todo después de los veranos húmedos, puesto que, des-

conociéndose la causa no se limpiaba el grano como es debido. La gangrena constituia el principal síntoma en la Europa Occidental, mientras que en la Europa Oriental se observaban las formas convulsivas. La forma gangrenosa se llamaba "ignis-sacer" (fuego sagrado), porque los miembros parecian ser consumidos por un fuego invisible, que se apagaba cuando el enfermo buscaba auxilio en las iglesias en su peregrinación para encontrar la curación de su mal, a consecuencia de esto a este padecimiento también se le llamó "Fuego de San Antonio", en los conventos o iglesias se les suministraba a los pacientes pan limpio, es decir sin harina contaminada y asi los enfermos se curaban de su mal. Los síntomas de la gangrena son: hiperestesia de las extremidades, hormigueos, pruritos, disminución de la agudeza de todos los sentidos; al cabo de algunos dias pérdida de sensibilidad, coloración violácea o negruzca, pústulas gangrenosa y necrosis. Los enfermos morian con fenómenos de piohemia, otros sobrevivian pero con múltiples mutilaciones. En la forma convulsiva se presentaban: cefalalgia, vértigos, malestar general, hormigueos, parestesia o anestesia completa en las extremidades, polifagia, polidipsia, contracciones *clónicas* y tónicas que dejaban atrofias musculares, contracturas persistentes. En otras ocasiones crisis epileptiformes y muerte. Los primeros informes que se tienen del Cornezuelo de Centeno como tal, se encuentran en el Krauterbuch (1582) de Adam Lonicer. No fue sino hasta 1670 que se demostró que el Cornezuelo de Centeno era la causa de aquellas terribles epidemias, que durante varios siglos fueron una calamidad indominable. Por informes obtenidos he sabido que la última gran epidemia en los Estados Unidos, ocurrió en New York en el año de 1825. Sin embargo aun en el siglo actual han aparecido brotes de ergotismo en Rusia en el año de 1926 e Irlanda en el año de 1929.

El Cornezuelo de Centeno se recolecta en España, Galicia, Rusia, Austria y Alemania. Los granos del Cornezuelo de Centeno Español, suelen ser mayores que los de Alemania o Rusia. Sin embargo Christensen (1932), ha llegado a la conclusión de que no existe gran diferencia del contenido alcalóidico entre el grano pequeño y el grande. Como dije anteriormente, grandes variedades del Cornezuelo de Centeno, son ahora producidos en escala comercial en Minnesotta, Estados Unidos, habiendo encontrado que estos

Cornezuelos de Centeno, tienen mayor cantidad de alcaloides que los rusos y españoles.

Existen hongos semejantes al Cornezuelo, tenemos que sobre el maiz se cria un hongo que produce el tizón de esta planta su nombre es "Ustilago Maydis", el cual ha originado pequeñas epidemias de intoxicación, sobre todo en los paises meridionales de Europa. Otro hongo semejante es el "Claviceps Paspali", presente en la hierba del forraje del sur de los Estados Unidos, produce efectos tóxicos al ser ingerido. Este hongo aún no ha sido estudiado en detalle.

II

COMPOSICION ALCALOIDICA DEL CORNEZUELO DE CENTENO

(Historia del descubrimiento de los diferentes alcaloides y estudio micrográfico de sus diferentes sales)

El Cornezuelo de Centeno es un cuerpo extremadamente complejo que contiene gran número de alcaloides (de gran importancia farmacológica y biológica, ya que éstos son los que le imprimen su acción característica), hidratos de carbono, lipoides, ácidos, ácidos grasos, ácidos aminados, aminas, bases púricas y colorantes.

Siendo los alcaloides, los constituyentes más importantes del Cornezuelo de Centeno, dejaré al último la clasificación de ellos. Sus otros componentes son los siguientes:

Hidratos de Carbono:
- Manita
- Trehalosa
- Clavicepsina

Lipoides:
- Ergosterol y vitamina D
- Fungisterina
- Acidos alifáticos volátiles

Acidos:
- Láctico
- Succínico

Acidos Grasos:

Palmítico
Oléico
Esteárico
Araquídico

Acidos Aminados:

Leucina
Tyrocina
Histidina

Aminas:

Putrescina
Cadaverina
Agmatina
Tyramina
Histamina
Acetilcolina
Betaína
Trymetilamina

Bases Púricas:

Uracila
Guanosina

Colorantes:

Ergoflavina
Esclereritrina
Ergochaysina

Los alcaloides del Cornezuelo de Centeno se dividen en dos grupos: los activos y los inactivos, los activos son los levo rotatorios y los inactivos los dextro rotatorios, a continuación daré una lista de todos los alcaloides del Cornezuelo de Centeno, que han sido aislados hasta hoy dia, con sus respectivas fórmulas empiricas:

ACTIVOS

	Fórmula empírica		Rotación óptica
Ergotoxina	C35 H39 05 N5	Ergocristina, Ergocryptina, Ergocornina	Levo
Ergotamina	C33 H35 05 N5		Levo
Ergosina	C30 H37 05 N5		Levo
Ergocristina	C35 H39 05 N5		Levo
Ergonovina	C19 H23 02 N3		Levo

INACTIVOS

	Fórmula empírica		Rotación óptica
Ergotinina	C35 H39 05 N5	Ergocristinina, Ergocryptinina, Ergocorninina	Dextro
Ergotaminina	C33 H35 05 N5		Dextro
Ergosinina	C30 H37 05 N5		Dextro
Ergocristinina	C35 H39 05 N5		Dextro
Ergometrinina	C19 H23 02 N3		Dextro

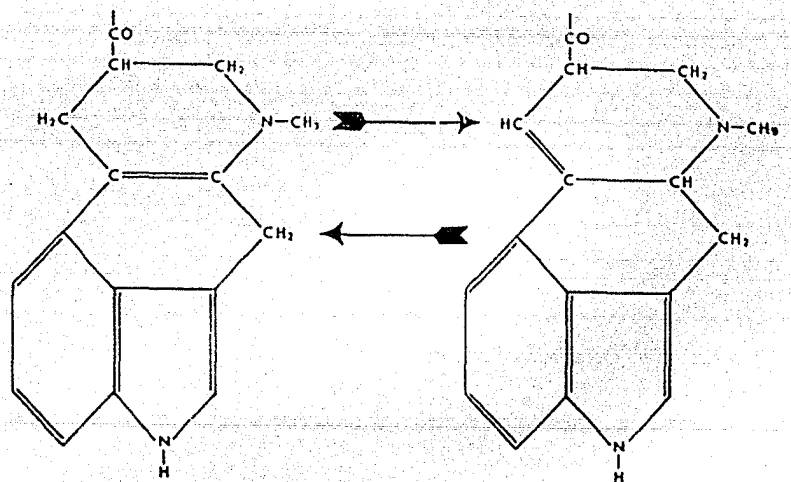
Además otros dos alcaloides han sido reportados últimamente, Ergoclavina y Sensibamina. Sin embargo se ha llegado a la conclusión de que son en realidad compuestos moleculares de partes iguales de la actividad e inactividad isomérica respectivamente. Se demostró que el alcaloide Sensibamina está compuesto de ergotamina y ergotaminina, mientras que el alcaloide Ergoclavina es un compuesto equimolecular de ergosina y ergosinina.

Es importante hacer la aclaración que solamente los compuestos levo rotatorios son los que poseen actividad farmacológica, utilizada en terapéutica.

Un dato interesante y que me llamó mucho la atención es la relativa facilidad de conversión de la actividad isomérica levo rotatoria, al ser tratada por un álcali, en la inactividad dextro rotatoria isomérica. Esta conversión puede ser invertida tratando al insomérico inactivo con un ácido para convertirlo en el isomérico activo. Craig y Jacobs explican estos cambios, relacionándolos con los cambios que ocurren en la molécula del ácido lisérgico (componente común de

todos los alcaloides del Cornezuelo de Centeno, cuya fórmula empirica es C16 H16 02 N2), esta alteración consiste en una transportación del doble vinculo en la estructura de dicho ácido:

FORMULA No. 1



HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LOS DIFERENTES ALCALOIDES

Ya se dijo que los componentes más importantes del Cornezuelo de Centeno son los alcaloides, de los cuales hay cuando menos cinco pares de isómeros y posiblemente con el transcurso de los años se encontrarán más. En el año de 1884 Kobert describió un componente del Cornezuelo de Centeno llamado Cornutina, pero no es considerado actualmente como factor importante.

El primero de los alcaloides conocidos actualmente fue descubierto por Tanret en el año de 1885 y se le nombró Ergotinina. Es sin embargo inerte fisiológicamente hablando. En el año de 1906, casi simultáneamente, Barger y Carr en Inglaterra y Kraft en Alemania, descubrieron un segundo alcaloide, llamado Ergotoxina por los ingleses e Hidroergotinina por Kraft, para indicar su relación con el alcaloide de Tanret. Acerca de la Ergotoxina, hay que considerar que por los trabajos realizados por Stoll en el año de 1943,

consiste de tres alcaloides: Ergocristina, Ergocryptina y Ergocornina. En la tabla correspondiente a los alcaloides la Ergocristina aparece dos veces; primero como un alcaloide separado y después como un componente de la Ergotoxina. Esto es porque la Ergocristina, fue separada como un alcaloide puro, anteriormente a los trabajos de Stoll, sobre la separación de la Ergotoxina en sus componentes alcalóidicos.

Los alcaloides Ergotamina y Ergotaminina, fueron aislados por Stoll en el año de 1920. La Ergotamina tiene la misma acción fisiológica que la Ergotoxina, aunque más débil (las dos terceras partes de fuerza).

En el año de 1936, Smith y Timmis aislaron otro par de alcaloides del Cornezuelo de Centeno, la Ergosina y la Ergosinina.

Stoll y Burckhardt en el año de 1937, informaron del aislamiento de un complejo alcalóidico en el Cornezuelo de Centeno, el aislamiento se efectuó en las aguas madres, después de la cristalización de la Ergotoxina; a este alcaloide se le llamó Ergocristina y a su isómero óptico Ergocristinina.

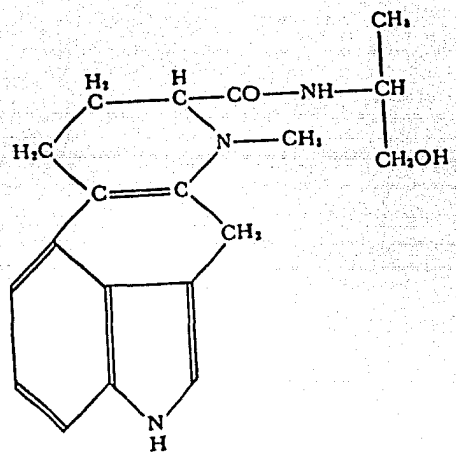
La Sensibamina fue aislada por Chinoin y Wolf en el año de 1932, pero más tarde se encontró que era una mezcla equimolecular de Ergotamina y Ergotaminina.

En el año de 1934 Kussner reportó un nuevo alcaloide al cual se le llamó Ergoclavina, pero Smith y Timmis en el año, de 1937, demostraron que este alcaloide era una mezcla equimolecular de Ergosina y Ergosinina.

Holden y Diber en el año de 1936, informaron haber aislado un nuevo alcaloide del Cornezuelo de Centeno al cual llamaron Ergomonamina, cuya fórmula empírica es: C19 H19 04 N. Hasta ahora no hay ninguna información respecto a la acción farmacológica de este nuevo alcaloide.

La Egonovina es el más simple de los alcaloides activos del Cornezuelo de Centeno. Es la hidroxiisopropilamida del ácido lisérgico, siendo su fórmula estructural C19 H23 02 N3:

FORMULA No. 2



Estas fórmulas son completamente empiricas, sin que se pueda afirmar de una manera categórica que la fórmula de la Ergonovina, anteriormente descrita sea exacta, pero es la que más se aproxima a sus caracteristicas quimicas. La Ergonovina se distingue de los otros alcaloides del Cornezuelo de Centeno por la ausencia de ácidos aminados y su consecuente carencia del eslabonamiento polipéptido. En contraste con otros alcaloides del Cornezuelo de Centeno, la Ergonovina es soluble en agua hasta un 3 ó 4 por ciento. Siendo algunas de sus sales solubles hasta un 10 por ciento.

Acerca del descubrimiento de la Ergonovina, existe la coincidencia que fueron varios los investigadores que la aislaron simultáneamente del Cornezuelo de Centeno, llamándola de diferentes maneras. El 6 de Abril de 1935, Dudley y Moir descubrieron un alcaloide en el Cornezuelo de Centeno que le llamaron Ergometrina. En el año de 1935 y posterior al mes de Abril, M. R. Thompson, reclama haber descrito su aislamiento en 1932 y haberlo cristalizado en 1934, llamándolo primero "Alcaloide X" y después Ergostetrina. Kharash y Legault, informaron del mismo alcaloide pero llamándole Ergotocina, en el mes de Noviembre de 1934 y publicaron una información clinica en 1935. En el mismo año de 1935, Stoll y Burckhardt, reportaron de un nuevo alcaloide que llamaron Ergobasina, igual a los anteriormente descritos.

En vista de la diversidad de nombres y a que todos sus descubridores reclamaban prioridad, el Consejo de Química y Farmacia de la Asociación Médica Americana, ha sugerido darle al alcaloide un nombre independiente que es Ergonovina, se llegó a esta decisión en el año de 1937. Comercialmente este alcaloide es conocido como "Ergotrate" (*maleato* de Ergonovina).

La Ergotocina, Ergometrina, Ergobasina y Ergostetrina, han sido objeto de continuas controversias a causa de la semejanza que guardan entre sí. A causa de sus diferencias físicas y químicas, los investigadores han propuesto diferentes nombres para sus respectivos productos. Todas son solubles en el agua, principalmente sus sales. Farmacológicamente hablando cada una de estas cuatro sustancias, estimulan el útero de coneja aislado con un efecto paralizante sobre el simpático mucho menor que la ergotamina o la ergotoxina.

A continuación daré una tabla del punto de fusión y fórmulas empíricas de la Ergotocina, Ergometrina, Ergobasina y Ergostetrina:

	Punto de fusión	Fórmula empírica
Ergotocina	158 a 160°C	C21 H27 03 N3
Ergometrina	161 a 162°C	C19 H23 02 N3
Ergobasina	159 a 162°C	C19 H23 02 N3
Ergostetrina	160 a 162°C	C19 H23 02 N3

Se podrá observar que la diferencia de los puntos de fusión es muy pequeña. Respecto a las rotaciones ópticas hay alguna diferencia, pero trabajos recientes me han demostrado que la Ergotocina, desvía la luz polarizada en direcciones opuestas de acuerdo con los disolventes empleados. Siendo éstos dextro rotatorios en agua, alcohol metílico y ciclohexanol y levo rotatorio en cloroformo y bencina. Más aun las sustancias pueden cambiar sus rotaciones ópticas al estar en reposo. Estas peculiaridades del compuesto, puede haber inducido a los investigadores a una serie de desacuerdos, siendo lo más seguro que estas anomalías se encontraron después que sus informes fueran publicados.

Los datos analíticos de Stoll, Burckhardt y Dudley sugieren la fórmula C19 C23 02 N3, mientras que Kharasch y Legault confirman la fórmula empírica C21 H27 03 N3.

Aunque todos los datos que he obtenido me llevan a la conclusión de que la Ergotocina, Ergometrina, Ergobasina y Ergostetrina, son todas una misma sustancia no existe aún evidencia completa para probar esta identidad.

La Ergotocina, Ergometrina, Ergobasina y Ergostetrina fueron convertidas todas en la sal *maleato* y en esta forma fueron estudiadas, una después de otra, en idénticas condiciones experimentales. La potencia de estas cuatro sustancias se determinó por los métodos: colorimétrico, de la cresta de gallo y el método de útero de coneja aislado, obteniendo los siguientes resultados:

Maleato de:	Método de útero de coneja aislado %	Método de la cresta de gallo %	Método colorimétrico %
Ergotocina	100	100	100
Ergometrina	100	100	96.1
Ergobasina	100	100	96.1
Ergostetrina	100	100	100

Método de útero de coneja aislado.—Las cuatro sustancias: Ergotocina, Ergometrina, Ergobasina y Ergostetrina tienen una acción definida sobre el útero de coneja aislado, distinta de la Ergotamina y la Ergotoxina diferenciándose en que estos dos últimos inhiben la acción de la epinefrina en dicha prueba. La experiencia se hizo en varias tiras de úteros de conejas aislados y no se encontró ninguna diferencia de potencia entre las cuatro sustancias.

Método de la cresta de gallo.—Las cuatro sales fueron ensayadas en gallos previamente estandarizados con etanosulfonato de Ergotoxina. Se utilizaron de ocho a nueve aves para cada producto. Según puede verse en la tabla no hubo diferencia alguna en los resultados.

Método colorimétrico.—Los maleatos de Ergotocina, Ergometrina, Ergobasina y Ergostetrina, todos reaccionan con p-dimetil-amino-benzaldehido, tomando una coloración azul. Al comparar estas sustancias, he empleado 0.2 mgs. de la sal de maleato disuelta en 2 cc. de agua, a lo cual se le agrega 4 cc. de reactivo. La Ergotocina fue usada como estándar. En la tabla podrá notarse que la Ergotocina y la Ergostetrina, tienen el mismo valor mientras que los resultados de la Ergometrina y Ergobasina, son ligeramente más ba-

jos. No obstante, la diferencia es tan pequeña que se puede considerar dentro de los límites de un error.

Respecto a la composición de estas cuatro sustancias he tenido a última hora, los siguientes datos analíticos:

	% C	% H	% N
Ergotocina	70.06	7.21	13.05
	70.05	7.05	13.03
Ergobasina	69.94	7.15	12.60
	70.07	7.35	12.69
Ergometrina	70.00	6.96	12.91
Ergostetrina	69.70	7.14	13.01

Como se podrá notar hay una gran semejanza en estos cuatro grupos de datos. La diferencia entre cualesquiera de estos dos extremos es de 0.37% para el carbón, 0.39% para el hidrógeno y 0.36% para el nitrógeno. Ahora bien, hay que tomar en consideración que cualquier fórmula empírica depende naturalmente del éxito de la ejecución de la síntesis. Así Berger muy acertadamente expuso que ninguna fórmula empírica de un alcaloide del Cornezuelo de Centeno puede ser considerada como establecida, con absoluta certeza.

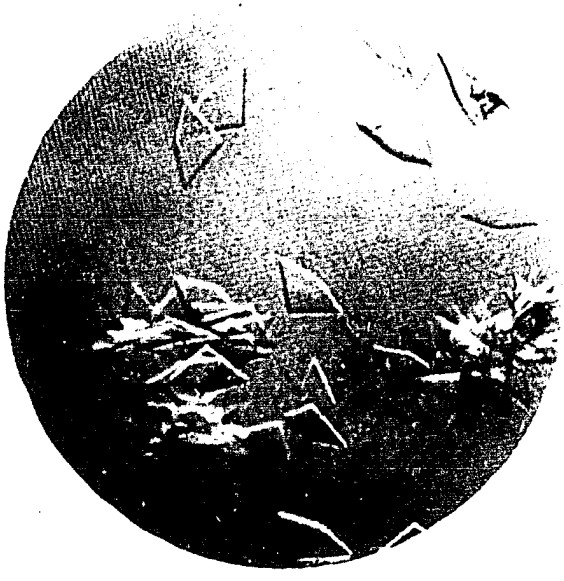
Por todos los trabajos que se han realizado con la Ergotocina, Ergometrina, Ergostetrina y Ergobasina, bajo las mismas condiciones con: útero aislado de coneja, sobre la cresta de gallo y control colorimétrico, lo mismo que el examen analítico; he llegado a la conclusión de que hay poca o ninguna diferencia entre estas cuatro sustancias y que se ha hecho muy bien en englobarlas bajo un solo nombre "Ergonovina", para así evitar confusiones.

ESTUDIO MICROGRAFICO DE DIFERENTES SALES DE LOS ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO

En la figura C, se podrá apreciar las microfotografías y su forma de cristalización de las sales alcalóidicas:

FIGURA C

I



II

FIGURA C

III

IV

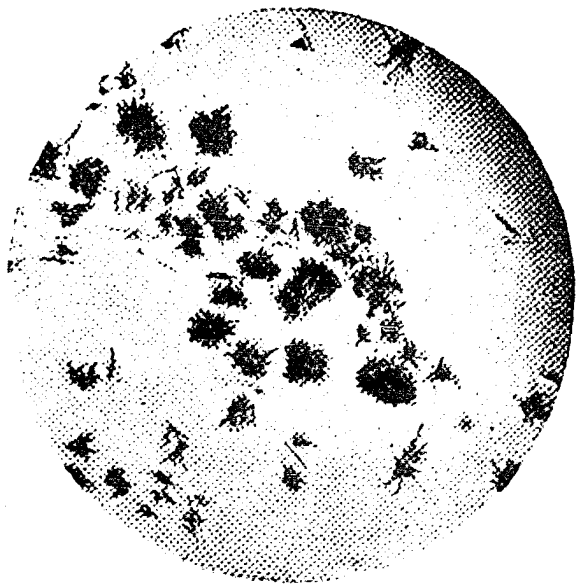


FIGURA C

V

I.—La Ergotinina cristalizó de la solución de metanol en largas agujas.

II.—La Ergotaminina cristalizó de la mezcla de agua y piridina en forma de triángulo con dos ángulos truncados hasta desaparición de la base.

III.—La Ergotoxina cristalizó en forma de fosfato tomando el aspecto de hacecillos finos.

IV.—La Ergoclavina cristalizó del etanol en forma de laminillas cuadrangulares alargadas.

V.—La Ergonovina cristalizó en forma de tartrato sin ninguna forma geométrica definida en la cual se pueda clasificar sus cristales.

NOTA.—I, II, III, IV y V. Representan el examen microscópico de los cristales de diferentes alcaloides del Cornezuelo de Centeno.

III

EXTRACCION Y AISLAMIENTO DEL ALCALOIDE "ERGONOVINA"

La Ergonovina nuevo alcaloide del Cornezuelo de Centeno se diferencia de la Ergotoxina y Ergotamina en que es soluble en el agua y este es precisamente el fundamento para su separación de los otros alcaloides del Cornezuelo de Centeno. En los diferentes lotes de Cornezuelo de Centeno en los cuales hice su control químico y biológico me encontré con resultados muy variables como veremos después, la proporción de la Ergonovina en el Cornezuelo de Centeno es mucho más baja que la Ergotoxina. Así pude comprobar que pocas cantidades de alcaloides se encuentran en algunos lotes de Cornezuelos de Centeno, a veces ninguna especialmente si ha sido expuesto a la humedad. Ahora bien, los constituyentes varían con el origen y hasta con lotes diferentes de la droga. Uno o el otro alcaloide puede estar prácticamente ausente. Hay una información de Stoll en el año de 1936, referente a esto en que dice que la fuente más importante de obtención de Ergonovina es el Cornezuelo de Centeno Español que da un rendimiento hasta de 60 mgs. por kilo de la droga; sin embargo el rendimiento de los Cornezuelos de Centeno, cultivados en los Estados Unidos es mayor aún. El Cornezuelo de Centeno Ruso y Polaco no da ningún rendimiento o si tal vez muy escaso de Ergonovina pero si es muy rico en Ergotamina.

A lo expuesto anteriormente se puede llegar a la aclaración de que muchos Extractos Fluidos del Cornezuelo de Centeno, no tuviesen el resultado ocitócico esperado ya que carecían del alca-

loide Ergonovina que es quizás el principal constituyente ocitócico del Cornezuelo de Centeno.

En el año de 1937 Hampshire y Page, describieron un proceso para la separación de los alcaloides solubles e insolubles en el agua del Cornezuelo de Centeno. Daglish y Wokes dudan de la exactitud del método de Hampshire y Page por las dificultades que se presentan al eliminar las emulsiones que aparecen cuando el extracto etéreo es mezclado con el agua alcalina. Estos autores emplearon la acetona para extraer la droga, considerando que era un mejor solvente y evitaba la formación de emulsiones. El inconveniente que le encontré al método de Hampshire y Page es que la fracción soluble en el agua (Ergonovina), no pudo ser ensayada biológicamente (Utero aislado de coneja) porque la solución todavía contiene partes de los alcaloides insolubles en el agua (Ergotoxina). En vista de todas estas dificultades Smith trazó un proceso lógico que sería la completa separación química de la Ergonovina de los alcaloides semejantes a la Ergotoxina.

El procedimiento que yo empleeé fue el de Powell (1941), por considerarlo más exacto, más lógico y más rápido, siendo su técnica la siguiente:

Material.—Cuando se parte de Cornezuelo de Centeno en bruto, se procede así:

Se colocan 15 grs. del material en polvo en un matraz de 250 cc.; se añaden 147 cc. de acetona y 3 cc., de amoniaco al 10% (de NH_3), se cierra el matraz y se agita la mezcla durante una hora. Se filtra; 100 cc. del filtrado, que representan 10 grs. del polvo de Cornezuelo, se evaporan a la temperatura ambiente hasta 20 cc. y se traslada este volumen a un embudo de separación de 125 cc. Se agregan unos tres volúmenes de éter, que se aprovecha para lavar el recipiente de evaporación; esta mezcla de éter-acetona sobrenada en el agua. Se le acidifica con 0.2 cc. de solución al 20% de ácido tartárico y se extrae luego con cuatro muestras de 10 cc. de ácido tartárico al 1%, recogiendo la porción acuosa sobre un matraz redondeado pequeño. Reunidas todas las muestras se eliminan de acetona y éter calentando suavemente a 40° C. La solución se traslada a un matraz volumétrico y lavando con pequeñas cantidades de solución de ácido tartárico se completa a 50 cc. De este volumen se separan 5 cc. que contienen los principios activos de

1 grmo. de Cornezuelo, y se diluyen hasta 50 cc. para valoración colorimétrica de los alcaloides totales respecto a los valores del etanosulfonato de Ergotoxina que se emplea como patrón en estas pruebas.

La pipeta empleada en la obtención de la parte alicuota se lava con 2 cc. de agua que se agregan a los 45 cc. de la solución tartárica y que equivalen a nueve gramos de Cornezuelo. Se agrega a la solución amoniaco al 10% (de NH_3) hasta llevar al pH alrededor de ocho, repitiendo a los diez minutos la observación hasta que sea estable el pH ocho. Se completa el volumen de nuevo hasta 50 cc. con agua destilada y se filtra la mezcla. Con una pipeta se toman 45 cc. del filtrado equivalentes a 8.1 grs. de cornezuelo y se colocan en un embudo de separación. Se agita sucesivamente dos veces con 50 cc. de tetracloruro de carbono durante diez minutos para extraer lo más posible todos los alcaloides del grupo de la Ergotoxina, se separa el tetracloruro de carbono y se eliminan todos los restos de él en la fracción acuosa calentando a 40°C. a presión reducida. La fracción acuosa se traslada a un embudo de separación de 125 cc., se le satura con cloruro sódico y se extrae cinco veces con 50 cc., de éter. Los extractos etéreos se mezclan y evaporan hasta sequedad con una corriente de aire y se disuelve el residuo en agua que se ha llevado hasta un pH. 4 con ácido tartárico. El volumen final de la solución del residuo se lleva hasta 16.2 cc. en el cual cada cc. corresponde a 0.5 grm. de polvo de Cornezuelo de Centeno. La solución está así preparada para el control colorimétrico y biológico de la Ergonovina.

Si el material está en forma de extracto fluido de Cornezuelo se sigue el procedimiento indicado a continuación:

Se colocan 12 cc. del extracto fluido en un matraz de 250 cc. y se añaden 5 cc. de amoniaco al 10% y 103 cc. de acetona. Después de sacudir el matraz durante una hora, se filtra y 100 cc. del filtrado, que equivalen a 10 cc. de extracto fluido, se evaporan hasta sequedad bajo corriente de aire. Los residuos se disuelven en 25 cc. de agua destilada, y en un embudo de separación se saturan con cloruro sódico y alcalinizan con amoniaco fuerte (NH_3, 27%). La solución se agita fuertemente durante diez minutos tres veces sucesivas con 50 cc. de éter (se lava el recipiente que contiene el residuo con la primera porción de éter). Se juntan las tres por-

ciones etéreas y se evaporan bajo corriente de aire hasta unos 50 cc.; se continúa la operación de la misma manera que con el Cornezuelo en polvo desde donde dice: "se le acidifica con 0.20 cc. de solución al 20% de ácido tartárico".

La Ergonovina y sus sales se preparan en soluciones que contengan 0.02 mgs. de alcaloide por cc. El Cornezuelo de Centeno, su extracto y las sales de Ergonovina deben llenar los requisitos clásicos de la Farmacopea. No existe patrón oficial. Se emplea como referencia la respuesta de 1 cc. de solución al 0.0271% de maleato ácido de Ergonovina.

Descripción y Pruebas.—La Ergonovina es descrita como cristales incoloros, que adquieren color al ser expuestos al aire o a la luz, inodoros y con un ligero sabor amargo. Hay dos pruebas de identificación: (1) 0.001 grmo. del alcaloide se disuelven en 5 cc. de agua, se toma 1 cc. de esta solución a la cual se le añade 2 cc. de solución de dimetil-benzaldehido que contiene también cloruro férrico; se produce una coloración azul intensa cuando este alcaloide se encuentra presente. (2) 0.001 grmo. de la sustancia se disuelve en 1 cc. de ácido acético que contiene trazas de cloruro férrico y se añaden además dos gotas de ácido sulfúrico, de esta manera se obtiene una coloración azul púrpura.

La base Ergonovina es oficial en la Farmacopea Británica bajo el título de Ergometrina. Varias sales se pueden conseguir en el comercio de este alcaloide, bajo distintos nombres, tales como el Tartrato (Basergin, Neofermengen), Hidrocilato (Ergotrate H), Maleato (Ergotrate) y el Lactato, pero la sal más empleada por su mayor efecto terapéutico y eficacia es el Maleato.

El Maleato de Ergonovina, se presenta en forma de cristales inodoros, color blanco a veces ligeramente amarillos. Un centígrado de Maleato de Ergonovina, se disuelve aproximadamente en unos 36 cc. de agua y en unos 120 cc. de alcohol. Es insoluble en el éter y el cloroformo. Se derrite y descompone a unos 167°C.

La identificación del Maleato de Ergonovina se hace de la siguiente manera:

Se disuelve 2 mgs. de la sal en 20 cc. de agua destilada. A un cc. de esta solución se le añade 2 cc. de una solución de paradimetilbenzaldehido que tiene un 65% de ácido sulfúrico y 0.1 gmo. de cloruro férrico en cada 1000 cc. de esta solución; después de

unos 10 minutos de hacer la mezcla, empieza a mostrar un color azul intenso.

Calentando hasta el punto de ebullición en una solución acuosa de sosa (1 en 10) el Maleato de Ergonovina no desprende amoniaco y ninguna precipitación se presenta al tratar la solución acuosa del Maleato de Ergonovina (1 en 10,000), por el yoduro de potasio y biyoduro de mercurio.

IV

CONTROL QUIMICO-BIOLOGICO DEL ALCALOIDE EN ESTUDIO

Fueron varias las dificultades con que me encontré para hacer un control químico y biológico del Maleato de Ergonovina, pues hay que tomar en consideración que entre más materias grasosas y ceras contenga la droga, más difícil se hace la separación del alcaloide Ergonovina y por consecuencia lógica menos exactas sus determinaciones de control por la duda de que no se hubiese hecho una separación perfecta y el alcaloide Ergonovina fuese mezclado con los del grupo Ergotoxina, lo que me obligó a hacer muchas comprobaciones sobre cada una de las muestras de las drogas en estudio. Todo el éxito del control tanto químico como biológico se basa en hacer una separación exacta y correcta del alcaloide Ergonovina de los otros alcaloides del Cornezuelo de Centeno y fundamentalmente en lo indicado por Hampshire y Page durante el proceso de separación de estos alcaloides en que la Ergonovina es insoluble y los alcaloides del grupo de la Ergotoxina son solubles con el tetracloruro de carbono. Por lo tanto se puede valorizar con mayor exactitud en la droga cruda el alcaloide Ergonovina que los alcaloides del grupo de la Ergotoxina.

Se han sugerido varios métodos químicos y biológicos pero ninguno se puede considerar completamente satisfactorio. A continuación mencionaré los más importantes:

Método de Smith.—Este método ideado por su autor en el año de 1930, está basado en que los alcaloides del Cornezuelo de Centeno en solución ácida dan un color azul con el reactivo de Erlich.

que contiene p-dimetilaminobenzaldehido; la intensidad del color de la muestra en estudio es comprarada con el color producido por una solución patrón de tartrato de Ergotamina. La Farmacopea Británica ha hecho una modificación a este método en que la comparación de color se hace con una solución patrón de etanosulfonato de Ergotoxina.

Con el descubrimiento de la Ergonovina, alcaloide soluble en el agua, se encontró que las determinaciones anteriormente descritas eran imperfectas ya que su valorización daba resultados totales de los alcaloides solubles e insolubles en el agua pero sin indicar en que proporción. Hampshire y Page en el año de 1937, propusieron una modificación que consiste en extraer la droga desgrasada con éter por cinco horas, así se obtiene la completa extracción de todos los alcaloides de la droga; la mitad del extracto etéreo fue mezclado con el agua para remover los alcaloides solubles en el agua, finalmente ambas soluciones fueron reaccionadas con p-dimetilaminobenzaldehido. El resultado indica el contenido de los alcaloides totales y de los alcaloides insolubles en el agua, respectivamente. Al restar el resultado de la determinación con la anterior, el contenido de los alcaloides solubles en el agua es obtenido; ésto puede ser expresado en términos de la Ergonovina al multiplicarlo por 0.538 (desde que el color equivalente de la Ergonovina ha sido encontrado y que es de 1.86 veces al de la Ergotoxina).

Recientemente Allpot y Jons en el año de 1941, propusieron un método para la determinación directa de los alcaloides solubles e insolubles en el agua. Con este procedimiento el total de los alcaloides es extraido por maceración y percolación, succión con acetona amoniacal, seguido después por un tratamiento similar con una mezcla de éter y una suspensión acuosa de óxido de magnesio. Después de la transferencia del total de los alcaloides a una solución acuosa de ácido tartárico, la fracción insoluble en el agua es separada por extracción con éter, después de ajustar la reacción de la solución acuosa a un pH. de 5.5 cc. La porción soluble en el agua es transferida a una solución de menor volumen y ambas soluciones alcalóidicas son estudiadas colorimétricamente. Este método tiene la ventaja de ser rápido y de fácil operación.

Para la determinación química-colorimétrica de la Ergonovina (Maleato), seguí el siguiente procedimiento tanto con la Droga

Cruda como con su Extracto Fluido, sobre las veinte muestras en que desarrollé mi trabajo:

Se usa un fotómetro con un filtro de 550-560 mu. y se prepara una curva del aparato para soluciones patrón de maleato de Ergonovina; al mismo tiempo se toman 4 cc. de solución de la muestra, diluida si es necesario al 10% y se mezcla con 8 cc. del reactivo (0.125 grmo. de p-dimetilaminobenzaldehido, 0.1 cc. de solución de cloruro férrico al 5% y ácido sulfúrico al 65% en volumen cantidad suficiente para 100 cc.) en un matraz volumétrico; se deja reposar la mezcla durante treinta minutos y al cabo de este tiempo se lee su valor en el fotómetro.

Nota. Véase en la Tabla I, los resultados obtenidos sobre el Cornezuelo de Centeno Crudo en su contenido de Maleato de Ergonovina, equivalente en miligramos por cada cien gramos de la droga. El método empleado en estas determinaciones es el Colorimétrico. Además en la Tabla II, se apreciarán las determinaciones hechas sobre el Extracto Fluido de la Droga, empleando el mismo método, nada más que aquí la relación del equivalente en miligramos se hace por cada cien centímetros cúbicos del Extracto Fluido de la droga.

TABLA I

CORNEZUELO DE CENTENO CRUDO

METODO COLORIMETRICO

Muestras	Maleato de Ergonovina mgmos. equivalentes por 100 gmos.
1	9.0
2	9.0
3	11.0
4	18.4
5	15.0
6	13.0
7	15.0
8	18.5
9	15.0

10	12.5
11	22.5
12	21.5
13	25.0
14	20.0
15	22.5
16	24.5
17	23.5
18	23.5
19	25.5
20	23.5

TABLA I I

EXTRACTO FLUIDO DE CORNEZUELO DE CENTENO

METODO COLORIMETRICO

Muestras	Maleato de Ergonovina mgmos. equivalentes por 100 cc.
1	11.0
2	10.40
3	9.50
4	13.70
5	7.70
6	11.00
7	22.80
8	12.20
9	17.20
10	8.00
11	6.52
12	7.15
13	5.10
14	5.20
15	5.56
16	6.00
17	5.94
18	8.16
19	12.10
20	13.60

Son muchos los procedimientos para la estandarización biológica de los alcaloides del Cornezuelo de Centeno. Los métodos que hasta ahora han sido empleados son el de la "Cresta de Gallo" o sea el método de Houghton y el método de Broom-Clark "Reverso Epinefrina", en tiras aisladas del músculo uterino de coneja.

El método de la "Cresta de Gallo" se funda en el oscurecimiento que se presenta en la cresta de un gallo Leghorn de 1.5 kilo, al inyectarle una solución acuosa del alcaloide en estudio, en los músculos del pecho. Luego se hace una comparación de oscurecimiento de la cresta del gallo, con una solución patrón y así se determina el grado de potencia del alcaloide por el grado de oscurecimiento que produce la dosis sobre la cresta del gallo.

Método de Broom-Clark.—Está basado en el factor de que la Ergotoxina y la Ergotamina, destruyen la sensibilidad del músculo uterino para los efectos estimulantes de la epinefrina.

La técnica que yo empleé para el control biológico de la Ergonovina fue el establecido por Vos en el año de 1943, que es el más moderno. Se procede de la siguiente manera:

El animal que se emplea son conejas, a las cuales se le aisla el útero con las precauciones debidas, se separa del útero un segmento de 2 cm. de longitud y se conserva el resto del órgano entre algodones humedecidos con suero salino refrigerado a 5°C.; así puede emplearse hasta 48 horas más tarde. El segmento uterino se monta dentro de un recipiente de 100 cc. de capacidad con solución salina de Van Dyke y Hasting y 0.05% de glucosa en el baño de temperatura constante empleado corrientemente para músculo liso aislado; se mantiene la temperatura de 37.5° C. y se oxigena con una mezcla de 5% de CO_2 más 95% de oxigeno, cuyas burbujas, sin estimular directamente el útero, se mezclan con la solución a un ritmo constante.

Se prepara una solución del patrón arbitrario que contiene 0.02 mgms. por cc. de ergonovina, equivalente a una solución de Maleato ácido de Ergonovina al 0.0271% en agua destilada, que provoca la contracción uterina en un periodo de 2 a 5 minutos; se prepara otra solución similar de la muestra problema. Cuanto mayor sea el contenido de Ergonovina, más reducido será el periodo de latencia entre el momento de la adición de un volumen dado de la droga y la aparición de una contracción uterina que se registra

en un quimógrafo; el período de latencia se mide en segundos con un cronógrafo. Como generalmente el útero es refractario a las primeras dosis, se suelen emplear inicialmente tres dosis exploradoras del patrón. Después de ésto, se procede a la valoración con una dosis constante del patrón que ha dado una respuesta adecuada y se alterna con dosis variables de la muestra, empleando siempre un tiempo constante de cinco a diez minutos entre la administración de las dosis; asimismo el baño se vacia un minuto después de la contracción uterina.

En las Tablas III y IV, se podrá apreciar el contenido equivalente en miligramos de Ergonovina, empleando el método biológico ya sea sobre la droga cruda o su extracto fluido.

TABLA III

CORNEZUELO DE CENTENO CRUDO

METODO BIOLOGICO

Muestras	Maleato de Ergonovina mgmos. equivalentes por 100 gmos.
1	8.0
2	10.0
3	13.0
4	15.0
5	10.0
6	10.0
7	12.5
8	16.0
9	14.0
10	10.0
11	20.0
12	20.0
13	20.0
14	20.0
15	20.0
16	20.0
17	20.0
18	20.0
19	8.0
20	16.0

TABLA I V

EXTRACTO FLUIDO DE CORNEZUELO DE CENTENO

METODO BIOLOGICO

Muestras	Maleato de Ergonovina mgmos. equivalentes por 100 cc.
1	8.0
2	6.0
3	4.0
4	8.0
5	3.0
6	6.0
7	8.0
8	4.0
9	6.5
10	2.5
11	8.5
12	5.0
13	5.0
14	5.7
15	5.0
16	5.0
17	3.2
18	5.2
19	3.0
20	5.1

Las conclusiones a que me han llevado estos trabajos es que el método biológico es más seguro que el método colorimétrico, pero éste debe siempre realizarse para comprobación ya que el contenido alcalóidico del Cornezuelo de Centeno es muy variable cuantitativamente.

El método "Cresta de Gallo", ha perdido su utilidad desde la separación de la Ergonovina del Cornezuelo de Centeno, ya que este método no es lo suficientemente específico.

El contenido de Ergonovina tanto en el Cornezuelo de Centeno Crudo como sobre el Extracto Fluido, fue valorizado lo más exac-

tamente posible, pero no hay que esperar de ellas resultados de gran exactitud ya que son trabajos que implican una técnica muy delicada y el inconveniente de obtener los alcaloides absolutamente puros.

Se observará en las Tablas I, II, III, IV, que en los promedios para los exámenes de potencia, el método colorimétrico dió valores más altos que el método biológico sobre las mismas veinte muestras de drogas de Cornezuelo de Centeno.

V

ACCION FARMACOLOGICA DE LA ERGONOVINA COMPARADA CON OTROS ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO

La principal acción farmacológica de la Ergonovina, Ergotamina y Ergotoxina es de que son poderosos ocitócicos, es decir drogas capaces de aumentar las contracciones musculares del útero y por esta razón ocupan un puesto definido en obstetricia, para la prevención y el tratamiento de la hemorragia postpartum. En la Tabla V se podrá apreciar sus diferencias.

TABLA V

ACCION COMIENZO DE LA	ERGOTRATE	ERGOTAMINA-ERGOTOXINA
Intravenosamente	15-60 segundos	5-45 minutos
Intramuscularmente	3- 7 minutos	15-45 minutos
Bucalmente.	6-15 minutos	Muy lenta para ser eficaz contra la hemorragia postpartum.
DURACION DEL EFECTO DESPUES DE LA ABSORCION	3-8 horas	2-8 horas
INCIDENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES	Casi nula	X X

MODO DE ACCION	1.—Estimula los músculos directamente. 2.—Estimula las terminaciones nerviosas del simpático.	1.—Estimulan los músculos directamente. 2.—Paralizan las terminaciones nerviosas del simpático.
EFECTO SOBRE LA PRESION SANGUINEA	Ninguno	Pueden aumentarla
EFECTO SOBRE LA VELOCIDAD DEL PULSO	Ninguno	Ninguno
DOSIS MEDIA	0.2 mg.	0.5 mg.

Las caracteristicas más sobresalientes de la Ergonovina son su acción rápida por vía oral y su efectividad en pequeñas dosis o a altas diluciones en el útero puerperal. En los animales así como en la mujer, la administración oral o sublingual de la Ergonovina es seguida dentro de seis a quince minutos de contracciones uterinas rítmicas con aumento de la tonicidad. Esto está en gran contraste con la inactividad relativa de la Ergotoxina o Ergotamina, cuando se administrar oralmente.

Se supone que la Ergonovina tiene acción directa selectiva sobre el músculo uterino, pero también afecta aparentemente las terminaciones nerviosas de todo el simpático. Su efecto sobre el útero aislado de coneja es disminuido por la Ergotoxina de la misma manera que ésta suprime el efecto de la Epinefrina en este tejido.

Tanto en la figura D como en la figura E, aparecen los trazos kimográficos de varios úteros aislados de conejas, que sometí a los efectos de la Ergonovina y la Ergotoxina, en comparación con los de la Epinefrina, a diferentes concentraciones. En la figura D, se observará, así como en la figura E, que 0.01 mg. de Ergonovina, causa una estimulación sostenida y pronta del útero. Además la Ergonovina tienen poca acción inhibitoria sobre la Epinefrina, que se puede considerar como nula. En la figura E, se anota de que la Ergotoxina a dosis pequeñas (0.0002 mg.) no tiene acción estimu-

FIGURA D

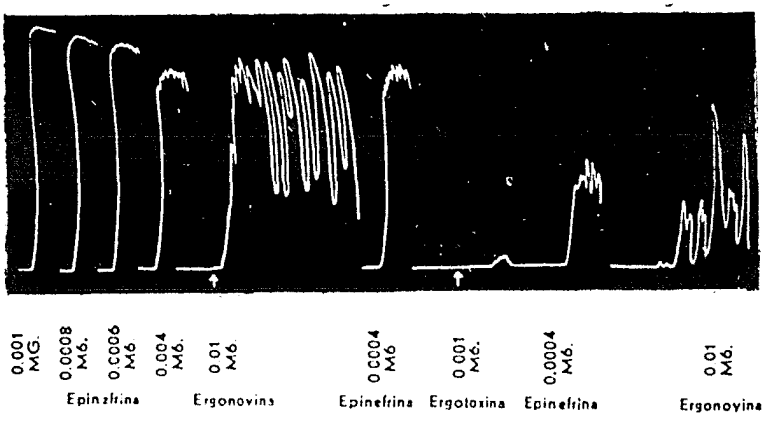
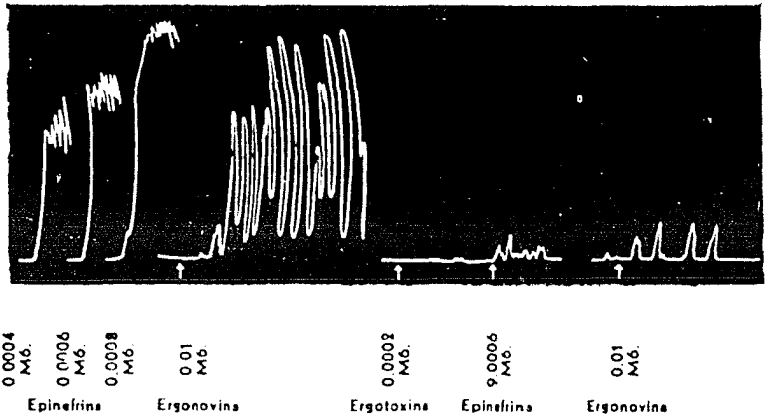


FIGURA E



NOTA.- Trazos kimográficos de útero aislado de coneja, comparando los efectos de la Ergonovina y la Ergotoxina con los de la Epinefrina. La Ergonovina causa una estimulación sostenida y pronta del útero, tiene poca acción inhibitoria sobre la Epinefrina. La Ergotoxina en dosis pequeñas, no tiene acción estimulante, pero inhibe la acción de la Ergonovina y la Epinefrina.

lante sobre el útero aislado de coneja pero si inhibe la acción de la Epinefrina y de la Ergonovina, que posteriormente fueron sometidas a la prueba.

Se ha supuesto que parte de la acción simpática es central por la observación de que el efecto de la Ergonovina sobre el útero es mucho mayor en el animal intacto que en el órgano aislado. La Ergonovina en sí casi no tiene la acción epinefrinoinhibidora de la Ergotoxina y Ergotamina, como se puede comprobar en las kimografías de las figuras D y E.

La acción de la Ergonovina sobre la presión arterial en animales varía con las condiciones de anestesia y de la integridad del cerebro. En los seres humanos, la dosis clínica usual de Ergonovina no tiene efecto demostrable ni en la presión sanguínea normal ni en la anormal. Esto es de especial importancia, pues otros ocitócicos, notablemente el Extracto Pituitario, tienden a causar marcado aumento de la presión sanguínea. La Ergonovina también tiene poco efecto sobre la excreción urinaria en mujeres paridas, mientras que el Extracto Pituitario tiende a disminuir la excreción urinaria, hecho éste de importancia en ciertos tipos de toxemia.

En un informe pasado al Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Médica de Norte América, Smith manifestó que: "La Ergonovina parece ser tres a cuatro veces menos tóxica en ratones, ratas y conejos que la Ergotamina y Ergotoxina. En comparación con la Ergotamina, es diez veces menos tóxica en el gallo, intramuscularmente, pero de toxicidad aproximadamente igual en el gato, subcutáneamente. Aunque la Ergonovina produce la cianosis característica de la cresta del gallo (y de la cola de la rata), hay acuerdo general de que está mucho menos propensa a producir gangrena que la Ergotamina y Ergotoxina. Asimismo, la cianosis aparece algo más temprano que con la Ergotoxina y persiste por un tiempo mucho más corto".

Un empleo importante de la Ergotamina es en el alivio de la jaqueca y ésto ha conducido al empleo de la Ergonovina en este desorden. El ataque de dolor es contrarestado en el término de una hora, mientras que un ataque sin tratamiento dura casi siempre de 18 a 24 horas. La Ergonovina es menos eficaz que la Ergotamina cuando se administra parenteralmente, pero es igualmente efectiva cuando se administra por vía oral. Hay que tomar en consideración

que los pacientes cuya jaqueca se les alivia con la Ergonovina la prefieren a la Ergotamina, porque experimentan menos síntomas gástricos.

La posología para producir alivio de la jaqueca, empleando la Ergonovina como medicamento es de una inyección intravenosa (0.2 mg.), seguida de dos tabletas a intervalos de una hora hasta que la cefalalgia se alivia o hasta haber tomado ocho tabletas (cada tableta contiene 0.2 mg. de Ergonovina).

El mecanismo de alivio que ejercen estos alcaloides sobre la jaqueca no está aclarado, siendo ambos ineficaces contra otros dolores de cabeza.

Para el tratamiento de la hemorragia postpartum, se sigue la siguiente posología, cuando se emplea la Ergonovina como medicamento:

Administración oral.—Una o dos tabletas (cada tableta contiene 0.2 mg. de Ergonovina) de ordinario producen contracción uterina firme. Se recomienda repetir esta dosis dos o tres veces al día por los tres o cuatro días después del parto. La posología debe individualizarse, conforme el grado de contracción uterina que se mantenga, la rapidez de la involución uterina, el carácter y cantidad de los loquios, y la ocurrencia de entuertos puerperales.

Administración intravenosa.—Por esta vía de administración se obtiene una acción ocitócia rápida. De ordinario, la vía intravenosa es preferible a la intramuscular en caso de emergencia. La inyección intravenosa es especialmente necesaria cuando hay hemorragia uterina postpartum severa, o cuando la paciente se halla anestesiada. La dosis es de una sola inyección (0.2 mg. de Ergonovina), repetida cuando sea necesario.

Los alcaloides Ergotoxina, Ergotamina y Ergonovina, que son los más importantes del Cornezuelo de Centeno, tienen otras acciones farmacológicas sobre diferentes partes del organismo.

Sobre el aparato circulatorio, la Ergotamina y la Ergotoxina administradas a grandes dosis, aumentan la presión sanguínea, por la contracción de los vasos sanguíneos más pequeños. La acción es de localización periférica, pues la vasoconstricción se manifiesta aún después de cortar los nervios motores. Estos alcaloides producen también cierta acción sobre el miocardio: en dosis terapéuticas cau-

san evidente bradicardia, quizás una respuesta refleja a la vasoconstricción.

La Ergotamina y la Ergotoxina dañan el endotelio capilar. Se desconoce el mecanismo de esta acción tóxica. En el sistema nervioso central ambos alcaloides, tienen una acción variable y carece de importancia. Las dosis pequeñas estimulan levemente el centro respiratorio. En el hombre las dosis tóxicas suelen producir vómitos, cuya causa se desconoce. La Ergotamina y la Ergotoxina, invalidan la acción estimulante de la adrenalina sobre el sistema nervioso simpático.

Los efectos de la Ergonovina sobre las estructuras inervadas por el simpático contrastan mucho con los de la Ergotoxina y Ergotamina. La Ergonovina no es simpatolítica, y parece estimular ciertos órganos efectores en forma semejante a las drogas simpatomiméticas. Por ejemplo, produce midriasis por instilación en el ojo del conejo, vasoconstricción en un miembro de rana perfundido y relajación del intestino aislado del conejo. La Ergonovina apenas eleva la presión sanguínea cuando se inyecta en la vena de perros o gatos anestesiados.

Absorción, destino y eliminación. Poco se sabe sobre el destino y eliminación de estos alcaloides. La información sobre su absorción se podrá apreciar en la Tabla V.

Desde el punto de vista farmacológico la Ergonovina, comparte con la Ergotamina y la Ergotoxina la propiedad de causar estimulación uterina, pero la Ergonovina tiene ciertas ventajas claras que no pueden atribuirse a la Ergotamina ni a la Ergotoxina. La Ergonovina es de acción mucho más rápida, a lo cual se debe el que la inyección intravenosa cause una respuesta uterina casi inmediata, y dentro de unos minutos de su administración intramuscular o bucal. Así pues la Ergonovina difiere de los alcaloides anteriormente mencionados en que es prontamente absorbido en el tracto gastrointestinal y en que su acción comienza más rápidamente cuando se emplea por vía parenteral.

VI

CONCLUSIONES

1.—La Ergonovina es el menos tóxico de todos los alcaloides del Cornezuelo de Centeno.

2.—De los muchos alcaloides aislados del Cornezuelo de Centeno, sólo la Ergonovina ha sido aceptada como el "patrón establecido", lo cual se debe a que tiene las siguientes características:

a). Acción rápida, prolongada y segura;

b). Es completamente eficaz cuando se administra bucal o parenteralmente;

c). No tiene efectos secundarios indeseables;

d). No tiene efecto sobre la presión sanguínea, la velocidad del pulso ni la excreción urinaria.

3.—La comparación de la Ergonovina con la Ergotamina, en cuanto a la pérdida de sangre en 588 pacientes que recibieron Ergonovina intravenosamente después del alumbramiento de la placenta, indicó que sólo el 7.1% de ellas perdieron 500 c.c. o más de sangre, mientras que el 16.1% de 548 pacientes que recibieron tartrato de Ergotamina experimentaron tal pérdida. Si se considera sólo la pérdida sanguínea consecutiva a la administración de las drogas de Cornezuelo de Centeno, la incidencia fué de un 1.5% en las que recibieron Ergonovina (Maleato de Ergonovina, que se conoce comercialmente con el nombre de Ergotrate), en comparación de un 11.3% en las que recibieron la sal de Ergotamina.

4.—Ter Kuile en el año de 1937, encontró que la Ergonovina era superior a la combinación de Extracto Pituitario y tartrato de

Ergotamina para el control de la hemorragia postpartum. Esta experiencia se realizó en quinientas pacientes.

5.—Swanson, Hargreaves y Chen, sugieren que la Ergonovina sea más eficaz clínicamente cuando se administra sola que en combinación con otros principios del Cornezuelo de Centeno.

6.—La Ergonovina parece ser tres a cuatro veces menos tóxica en ratones, ratas y conejos que la Ergotamina y la Ergotoxina.

7.—Como todo preparado del Cornezuelo de Centeno, debe evitarse el empleo prolongado de la Ergonovina. En personas hipersensibles hay que recordar la posibilidad de que se puede desarrollar ergotismo, aunque yo no he encontrado ningún dato clínico de este estado consecutivamente al uso de la Ergonovina.

8.—No en todos los lotes de Cornezuelo de Centeno se halla presente la Ergonovina.

9.—De todo este trabajo que he realizado, en el cual he puesto todas mis facultades y de los informes que he obtenido de autores de gran prestigio científico, he llegado a la conclusión definitiva de que hasta ahora, la Ergonovina es el alcaloide más importante del Cornezuelo de Centeno ya sea desde el punto de vista químico, biológico y farmacológico.

Preparaciones del Cornezuelo de Centeno:

Extracto Fluido de Cornezuelo de Centeno (Farmacopea Americana).

Extracto líquido de Cornezuelo de Centeno (Farmacopea Británica).

Cornezuelo Aséptico.—Es un extracto líquido para la administración parenteral, que se vende en ampolletas con 1 c.c. de solución estéril.

Ergotina Bonjean.—Es un extracto acuoso purificado con alcohol.

Ergotina Wernich.—Es un extracto dializable.

Ergotina Yvon.—Extracto fluido, preparado con ácido tartárico.

Productos de Patente:

PRODUCTO	FABRICANTE	*CONTENIDO*
1.—*Ergonovina* ERGOTRATE	ELI LILLY	Maleato de Ergonovina 0.2 mg.
2.—*Ergotamina* GINERGENO	SANDOZ	Tartrato de Ergotamina.
3.—*Ergotoxina* ETANOSULFONATO DE ERGOTOXINA	BURROUGHS-WELLCOME	La Sal Acida Etanosulfónica de la Ergotoxina.
4.—*Mixturas de alcaloides* ERGALOID	UPJOHN	Un producto para uso parenteral, similar a la Ergotora y conteniendo 0.16 MG. de alcaloides del tipo de la Ergonovina.
5.—ERGOAPIOL	M. H. SMITH	Cada cápsula contiene 0.065 G. de extracto pulverizado de Cornezuelo de Centeno.
6.—ERGOKLONIN	WYETH	Una solución purificada de Cornezuelo de Centeno. Cada c.c. contiene 0.1 MG. de Ergonovina y no más de 0.1 MG. de Alcaloides de Ergotoxina.
7.—ERGONE	PARKE DAVIS	Una solución Acuosa de Sensibamina, un Alcaloide del Cornezuelo de Centeno, normalizada Biológicamente a la potencia del extracto fluido del Cornezuelo de Centeno.
8.—ERGOTUM ASEPTICUM	PARKE DAVIS	Un extracto liquido de Cornezuelo de Centeno normalizado Biológicamente a la potencia del extracto fluido del Cornezuelo de Centeno.
9.—ERGOTOLE	SHARP-DOHME	Un extracto acuoso purificado de Cornezuelo de Centeno normalizado Biológicamente. Cada c.c.

		contiene los componentes Hidrosolubles de 2.4 G. de Cornezuelo de Centeno.
10.—ERGOTORA	UPJOHN	Cada tableta representa aproximadamente 1 G. de Cornezuelo de Centeno y contiene los Alcaloides Hidrosolubles equivalentes a no menos de 02. MG. de Maleato de Ergonovina. (Nota.—Este producto no contiene Ergonovina solamente, sino una mezcla de muchos Alcaloides del Cornezuelo de Centeno).
11.—ERNUTIN	BURROUGHS WELLCOME	Una solución que contiene Ergotoxina, Histamina y Tiramina.
12.—NEO-GINERGIN	SANDOZ	Tartrato de Ergotamina, 0.25 MG. Tartrato de Ergonovina, 0.125 M.G.

BIBLIOGRAFIA:

1.—The Dispensatory of the United States of America.—The 23rd Edition. By Horacio C. Wood Jr. M. D. Ph. M. Arthur Osol M. S. Ph. D. Herber Youngken Ph. M. 1943. Philadelphia. London. Montreal J. B. LIPPINCOT COMPANY.

2.—Manual of Pharmacology and is aplications to Therapeutics ando Toxicology. By: Toral Sollmann. M. D. Sixth edition. Entrely Reset Philadelphia W. B. SAUNDERS COMPANY. 1945. April.

3.—Métodos de Farmacologia Experimental (Organizaciones y Técnicas Cualitativas y Cuantitativas). Por Dr. Francisco Guerra Pérez Carral. UNION TIPOGRAFICA EDITORIAL HISPANO AMERICANA MEXICO.

4.—Nociones de Terapéutica y Farmacodinamia. Por Dr. Demetrio Mayoral Pardo. TERCERA EDICION. MEXICO. 1946.

5.—Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Por Louis Goodman. M.A., M.D. Alfred Gilman Ph. D. UNION TIPOGRAFICA EDITORIAL HISPANO AMERICANA MEXICO.

6.—The American Illustrated Medical Dictionary. By Dorland 20th. Edition.

7.—Anales E-Merck Darmstadt. 1943. Segunda Parte.

8.—Journal of the American Pharmaceutical Association. Scientific Edition. Vol. XXX No. 10 October de 1941.

9.—The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 57. No. 1. 1936.

10.—Research Today. Eli Lilly And Company. Fall. 1946. Volume III. Number 3.