



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
IZTACALA

ACCION PARASIMPATICOMIMETICA  
DE UN COMPUESTO AISLADO DE  
SALPIANTHUS ARENARIUS

T E S I S

Que para obtener el Título de:  
B I O L O G O  
p r e s e n t a  
L U I S S O T O M A T A



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## RECONOCIMIENTO

DESEO EXPRESAR MI RECONOCIMIENTO A LA MAESTRA EN CIENCIAS ROSA MARTHA PEREZ GUTIERREZ BAJO CUYA ASESORIA SE REALIZO EL PRESENTE TRABAJO. TAMBIEN AL PERSONAL DEL DEPARTAMENTO DE HISTO PATOLOGIA Y DE FISIOLOGIA ANIMAL DE LA ENEPI POR LA ASISTENCIA Y FACILIDADES QUE ME FUERON BRINDADAS PARA COMPLETAR EN SU TOTALIDAD EL PROYECTO.

## CONTENIDO

RESUMEN	II
OBJETIVOS	IV
INTRODUCCION	1
DESCRIPCION BOTANICA	17
DIAGRAMA DE LA INVESTIGACION	19
MATERIAL Y METODO	20
PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	24
RESULTADOS	35
ANALISIS DE RESULTADOS	40
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFIA	43
GRAFICAS	

## RESUMEN

Se tiene conocimiento de que la planta Salpianthus arenarius ha sido utilizada por diversas comunidades del país como agente antidiabético. Sin embargo se desconoce cuántos y cuáles son los principios activos, razón por la cual se decidió caracterizarlos. En el proceso de aislamiento se observó la presencia de un compuesto cristalino de punto de fusión de 173° C el cual se encontró en cantidad considerable ya que se obtuvieron 3g. por 10kg. de la planta seca.

En un bioensayo preliminar para caracterizar funcionalmente el compuesto extraído se observaron efectos diferentes al antidiabético.

Por esta razón se decidió realizar un estudio completo para caracterizar farmacológicamente el compuesto mencionado.

El estudio de los efectos farmacológicos se llevó a cabo en ratas y tortugas.

Al finalizar las pruebas realizadas se pudo comprobar - que el compuesto aislado de la planta Salpianthus arenarius induce los siguientes efectos: disminuye la frecuencia cardiaca y aumenta el peristaltismo intestinal, produce miosis, agresividad, respuesta al contacto, boqueo, salivación, al comparar su actividad In Vitro en intestino delgado de rata y en corazón de tortuga queda firmemente comprobado que posee una acción parasimpáticomímética, en lo referente a la toxicidad ésta es muy baja ya que a dosis de 6g/kg de peso no se produjo la muerte de ninguna rata.

Esto quedó comprobado con el estudio histo-patológico - de diversos órganos los cuales no presentaron cambios en sus estructuras en ninguna de las dosis empleadas en el -- experimento.

## OBJETIVOS

Los objetivos principales propuestos para el presente trabajo son :

Encontrar si el compuesto aislado de la planta Salpianthus arenarius presentaba algún efecto farmacológico útil.

Especificar cual es el efecto fisiológico exacto que provoca sobre el organismo.

Comprobar si presenta algún efecto tóxico colateral.

## 1. INTRODUCCION.

Para su estudio, el sistema nervioso humano se divide en sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y sistema nervioso autónomo, o de la vida vegetativa.

El sistema nervioso central comprende el encéfalo y la médula espinal.

El sistema nervioso periférico está integrado por doce pares de nervios craneales y treinta y un pares de nervios espinales. Los nervios craneales nacen del encéfalo y, los espinales, de las partes laterales de la médula. Tanto los nervios craneales como los espinales se distribuyen y ramifican para llegar a todas las partes del cuerpo. Los cordones nerviosos del sistema periférico no se encuentran protegidos por el esqueleto, como sucede con el sistema nervioso central.

El sistema nervioso autónomo está constituido por nervios y ganglios que forman cadenas a ambos lados de la columna vertebral.

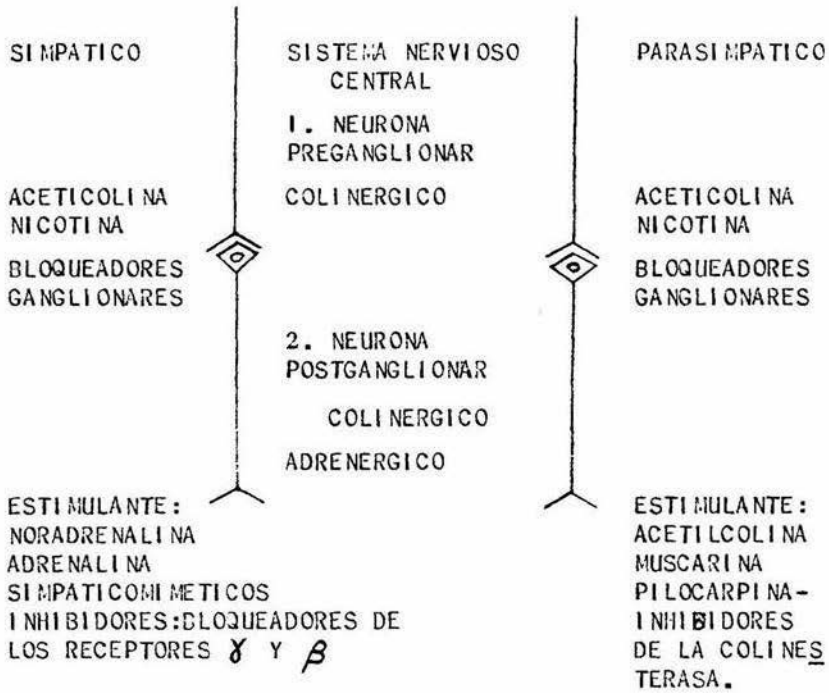


El sistema nervioso autónomo es conocido también con el nombre de sistema nervioso de la vida vegetativa o sistema del gran simpático y parasimpático.

Este se encuentra constituido por una porción central y una porción periférica, tiene la finalidad de regular las funciones viscerales del organismo. La porción central se halla situada en la médula espinal y en el tronco encefálico.

En la actualidad, las funciones del sistema vegetativo central se pueden modificar mediante la administración de fármacos únicamente en forma limitada. La parte eferente del sistema vegetativo periférico tiene una gran importancia en la farmacología experimental y terapéutica. El sistema nervioso vegetativo se halla dividido anatómicamente, fisiológicamente y farmacológicamente en dos partes: El simpático y el parasimpático. Los sistemas eferentes simpáticos y parasimpáticos se hallan representados esquemáticamente en la figura 1, en la que se muestran las sinapsis con las correspondientes sustancias transmisoras y los fármacos que actúan a su nivel.

(2)



La función de los estímulantes no es directa puesto que esta condicionada; según el órgano que tocan y los niveles - preexistentes.

**FIGURA 1.** Representación esquemática del sistema vegetativo eferente periférico, con sinapsis, sustancias transmisoras y fármacos estimulantes e inhibidos. (2)

#### A. Sistema Simpático y Parasimpático.

**SIMPATICO.** - El sistema simpático está formado por una serie de ganglios que van desde la región cervical hasta la región coccígea de la columna vertebral; posee una serie de fibras nerviosas preganglionares que hacen contacto con los ganglios ya mencionados: de los ganglios, a su vez, parten neuronas, cuyas fibras postganglionares se ramifican y llegan hasta distintas partes del cuerpo.

Los nervios simpáticos inerva cabeza, ojos, corazón, bronquios, píloro, riñones y uréteres, cápsulas suprarrenales, intestinos, esfínter anal, vejiga, extremidades inferiores, glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos, etc. En el bulbo y el resto del encéfalo, existen centros simpáticos.

**PARASIMPATICO.** - El sistema parasimpático está integrado por fibras preganglionares y postganglionares, pero en términos generales, las fibras preganglionares, pasan directamente hasta los órganos, que reciben sus impulsos nerviosos; ya en los órganos, las células nerviosas establecen contacto con ganglios periféricos de

Los que salen fibras postganglionares cortas que se distribuyen por el órgano inervado. Las fibras nerviosas del parasimpático llegan a los ojos, glándulas lacrimales, parótidas, salivales, etc. También inerva corazón, pulmones, esófago, estómago, intestino delgado, parte del colon, hígado, vesícula biliar, páncreas, parte alta de los uréteres, etc. (2) (3)

LAS FUNCIONES DE LOS SISTEMAS SIMPÁTICO Y PARASIMPÁTICO SON ANTAGONICAS ENTRE SI: LAS CUALES SE MUESTRAN EN LA SIGUIENTE TABLA:

<u>SIMPÁTICO</u>	<u>PARASIMPÁTICO</u>
Amplia la pupila (midriasis)	Reduce la pupila (miosis)
Acelera el ritmo cardíaco (taquicardia)	Disminuye el ritmo cardíaco. (bradicardia)
Reduce el diámetro de los vasos sanguíneos periféricos. (vaso constricción)	Dilata los vasos sanguíneos periféricos. (vaso dilatación)
Aumenta la presión arterial	Disminuye la presión arterial.
Disminuye el peristaltismo intestinal.	Aumenta el peristaltismo intestinal.
Cierra los esfínteres	Abre los esfínteres
Aumenta el metabolismo	Disminuye el metabolismo

EL SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO, GOBIERNA LA ACTIVIDAD DE LAS GLANDULAS ENDOCRINAS; los productos de tales glándulas influyen, a su vez, sobre todo el organismo, por lo que es necesario un perfecto equilibrio neuroendocrino para la conservación de la salud. (2) (3)

Cuando se considera la farmacología del sistema nervioso vegetativo periférico no sólo se hace referencia a las acciones farmacológicas sobre este sistema como tal, sino también a las acciones farmacológicas sobre los órganos efectores del mismo. En el órgano efector (músculo liso, glándulas) se puede imitar mediante fármacos, - bien una excitación, bien una inhibición del sistema vegetativo.

De acuerdo con las sustancias transmisoras, acetilcolina y noradrelina que se liberan en la terminación nerviosa, se distinguen nervios colinérgicos y adrenérgicos. El concepto de nervio colinérgico no se limita al sistema nervioso vegetativo, pues también los nervios motores que inervan el músculo esquelético son de naturaleza colinérgica; la acetilcolina es la sustancia transmisora de la placa motriz. De la misma forma que se habla de nervios colinérgicos y adrenérgicos, también sirven - estas expresiones para caracterización de fármacos.

Un compuesto colinérgico actúa como una liberación de acetilcolina en la terminación nerviosa, y análogamente una sustancia adrenérgica como una liberación de noradrenilina. En tanto que los conceptos sustancias adrenérgica y simpaticomimético son sinónimos, dado que los nervios adrenérgicos sólo se encuentran en el sistema simpático (en todo caso en la periferia), los conceptos sustancia colinérgica y parasimpaticomimético, no se corresponden en todos los casos. Así, la pilocarpina es tanto una sustancia colinérgica como un parasimpaticomimético, pero, por ejemplo, el suxametonio es una sustancia colinérgica sin ser un parasimpaticomimético, dado que actúa sólo en la placa motora terminal. (4) (2).

B. Los fármacos vegetativos: se pueden dividir en dos grupos según su mecanismo de acción principal;

1. Sustancias que actúan, directamente sobre los receptores para la acetilcolina o la noradrenalina. En el sistema parasimpático entre éstas sustancias encontramos: la nicotina, con punto de acción ganglionar, y la muscarina, la pilocarpina y la atropina con punto de acción por el contrario postganglionar. En el sistema simpático se pueden mencionar; la nicotina con punto de acción ganglionar, y el isoproterenol, la dihidroergotamina y el dicloroisoproterenol, con punto de acción postganglionar. Estas sus---

tancias tienen en común el actuar sobre los propios - receptores, pudiendo suceder que aparezcan reacciones colinérgicas o adrenérgicas (simpaticomiméticos o - parasimpaticomiméticos directos) o que los receptores sean solamente ocupados sin que aparezca respuesta alguna. En este caso, la acción de las correspondientes sustancias transmisoras se halla bloqueada (simpaticolíticos o parasimpaticolíticos).(18)

2. Sustancias que actúan en algún momento del metabolismo de las sustancias transmisoras acetilcolina y noradrenalina (síntesis, depósito hístico, liberación en la terminación nerviosa, catabolismo). Ejemplos - de estas sustancias son la efedrina, que libera noradrenalina, la reserpina, que inhibe el almacenamiento de noradrenalina, y la fisostigmina, que inhibe la - destrucción de acetilcolina por la colinesterasa. he mediante estos fármacos de acción indirecta se puede - imitar igualmente una excitación o una inhibición de la correspondiente porción del sistema nervioso vegetativo.

Por consiguiente, es importante saber en qué punto las sustancias transmisoras desarrollan sus acciones colinérgicas y adrenérgicas.(23) (24)

La acetilcolina tiene funciones transmisoras: 1) en las terminaciones de las fibras postganglionares del parasimpático (y de los nervios de las glándulas sudoríparas del simpático); 2) en las sinapsis de todos los ganglios del sistema vegetativo; 3) en las sinapsis centrales; 4) en la placa motora terminal del músculo esquelético. La noradrenalina posee funciones transmisoras en las terminaciones de las fibras postganglionares del simpático (excepto en los nervios de las glándulas sudoríparas). "La acción de las sustancias transmisoras, así como de los diversos fármacos vegetativos, varía cualitativamente en los diferentes puntos de transmisión colinérgicos y adrenérgicos." Esto depende principalmente de que la transmisión se efectúe en la periferia o en los ganglios (o en la placa motora); así, por ejemplo, la transmisión colinérgica es inhibida postganglionarmente por atropina, y en los ganglios, mediante bloqueadores ganglionares (y en la placa motora, mediante curare). Incluso cuando se consideran las reacciones de los órganos efectores, las diferencias de la capacidad reactiva frente a un mismo fármaco son a menudo considerables. Así, existen, por ejemplo, fármacos adrenérgicos de acción predominantemente bronquiolítica (isoproterenol), vasoconstrictora (por ejemplo, feledrina) o estimulante central (por ejemplo, anfetamina). La causa de estas diferencias de acción -



no es conocida, intentándose explicarla por la diferente afinidad de los fármacos con respecto a los receptores. (2) (5)

#### C- FARMACOS DE PUNTO DE ACCIÓN POSTGANGLIONAR PARASIMPATICOMIMÉTICOS.

En la neurona parasimpática postganglionar y en el punto de transmisión del órgano efector, así como en todos los nervios colinérgicos de halla el sistema acetilcolínico completo. Este se halla constituido por :-  
1) la enzima sintetizante colinacetilasa; 2) un mecanismo de depósito, en el cual la acetilcolina sintetizada permanentemente es almacenada, a fin de poder ser liberada espontáneamente y por estímulo nervioso; 3) receptores en el órgano efector, con los cuales la acetilcolina reacciona provocando una modificación local de las propiedades de la superficie celular, y 4) la enzima catalítica (degradadora) colinesterasa. En los homeotermos, esta enzima se encuentra en dos formas diferentes; 1) la colinesterasa verdadera, que actúa en forma específica y siempre en dependencia con la estructura química, y 2) las pseudocolinesterasas, que pertenecen al tipo inespecífico de las esterazas, presentan-

su acción óptima con altas concentraciones de sustrato y se hallan disueltas en los jugos corporales. En el sistema acetilcolínico, la colinesterasa posee, junto con los receptores, un interés especial para la farmacología y la toxicología, debido a que se han encontrado sustancias que la inhiben específicamente. (2) (10)

Si se inyecta o se infunde endovenosamente acetilcolina a un animal de experimentación o al hombre, aparecen síntomas que se hallan provocados por la excitación de estructuras postganglionares parasimpáticas, entre los que destacan: hipotensión por vasodilatación y acción inotropa y cronotropa negativas, bronqu Coastricción, aumento del tono intestinal y aumento de la secreción glandular. Las estructuras ganglionares y la placa motriz son menos sensibles, de forma que su excitación es enmascarada por los mencionados síntomas parasimpáticos. La duración del efecto de la acetilcolina es muy breve, debido a que esta sustancia es destruida con extraordinaria rapidez y además, también a la acción de los mecanismos homeostáticos. (11) (12)

El mecanismo de acción de la acetilcolina ha despertado desde hace mucho tiempo el interés de fisiólogos y farmacólogos. Cuando la acetilcolina se une con el correspondiente receptor de la membrana celular, se-

modifica en este punto la permeabilidad de la membrana, en este momento, la membrana se vuelve permeable para - potasio, sodio y calcio, es decir, aparece un transtorno del equilibrio dinámico transmembranoso que existía previamente y una modificación del potencial de membrana. El sentido de esta modificación depende del nivel de potencial de membrana y de la intensidad con que - aumenta la permeabilidad para el potasio y el sodio. - Así, pues, puede aparecer bien una despolarización, - bien una hiperpolarización: la primera tiene lugar en la placa motriz, en las células ganglionares y en muchos músculos lisos. En éstos, una despolarización da lugar a un aumento de la frecuencia de los potenciales de acción y con ello a un aumento del tono. (14) (15)

En el marcapaso cardíaco, por el contrario, el - aumento comparativamente más intenso de la permeabilidad para el potasio da lugar a una depresión de la despolarización diastólica, el cual origina una disminución de la frecuencia cardíaca o incluso un paro completo. (20)(21)

En ciertos órganos, a consecuencia de las modifica

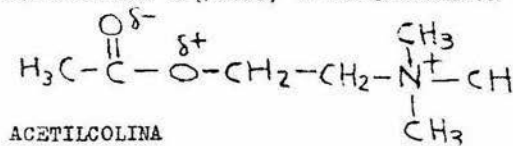


FIGURA 2. Formula estructural de la acetilcolina

ciones de la permeabilidad, la forma de los potenciales de acción puede variar también considerablemente.

En otras células, el aumento de permeabilidad producido por la acetilcolina da lugar a una penetración de calcio, el cual por su parte activa la función específica de las mismas; un proceso de este tipo ha sido demostrado en las células glandulares (por ejemplo secreción salival) y en las células de la médula suprarrenal (descarga de adrenalina). Resumiendo, se puede decir que las diversas acciones de la acetilcolina se pueden referir a un proceso fundamental éste consiste en un aumento de la permeabilidad de la membrana celular para los iones, en el momento que la acetilcolina se une con los receptores localizados en la misma. (16) (17)

La acetilcolina posee tres centros separados en el espacio que tienen importancia para explicar su efecto biológico: el nitrógeno de carga positiva, el oxígeno carboxílico de carga relativamente negativa ( $\delta^-$ ) y el oxígeno esterásico, relativamente pobre en electrones ( $\delta^+$ ). Las relaciones entre estos centros se hallan detalladas en las fórmulas correspondientes. (Fig. 2)

A pesar de que la molécula de acetilcolina posea tres puntos reactivos, son para explicar las diferentes acciones de la misma, sólo son necesarios dos centros, pues -

los receptores acetilcolínicos, si bien reaccionan siempre con el nitrógeno tetravalente, reaccionan sólo con uno de los dos oxígenos, ya sea con el positivo o con el negativo.

Existen dos posibilidades para imitar las acciones postganglionares de la acetilcolina: a) mediante sustancias que tengan el mismo punto de acción que la acetilcolina; en la práctica sólo resultan eficaces las sustancias que no sean destruidos tan rápidamente por las colinesterasas como la acetilcolina ( parasimpatomiméticos directos); b) mediante sustancias que inhiben la destrucción de la acetilcolina corporal por las colinesterasas (parasimpatomiméticos indirectos o anticolinesterasas).- (2) (5).

#### D.- ESTIMACION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA ACCION FARMACOLOGICA DE UNA DROGA.

El fármaco ideal tendría que ser perfectamente selectivo en su acción biológica, sin efectos colaterales y sin toxicidad. Por supuesto que tal fármaco no existe, pero al desarrollarlos se procura que se acerquen a éste ideal.

El efecto deseado debe estar bien definido y es necesario un procedimiento que pueda determinar si un fármaco en particular tiene o no un efecto específico. Y si lo tiene es necesario un método cuantitativo para estimar su potencia y su selectividad de acción.

Los fármacos relacionados se, pueden comparar entre si para ver cual es más selectivo para el efecto farmacológico deseado.

Los pasos iniciales en el desarrollo de los fármacos para determinar si un compuesto posee o no las acciones deseadas, algunas veces se denominan selección, y los procedimientos en sí, selectivos.

Las determinaciones cuantitativas de la potencia y toxicidad por medio de relaciones dosis-respuesta se conocen como biovaloraciones .

Una selección, farmacológica consta de un grupo específico de procedimientos a los que se tiene que someter una serie de compuestos.

En la selección se emplean animales o puede consistir en procedimientos que se llevan a cabo in vitro.

En general, como al principio se desconoce por completo la dosificación se administran varias dosis hasta alcanzar la "dosis" máxima tolerada, o sea, el límite al que ocurre la toxicidad. El problema, entonces es determinar si los efectos terapéuticos desea dos se obtienen o no a dosis atóxicas.

Las drogas encontradas deben ser de interés sobre la base de la actividad general y los niveles de toxicidad aguda o de otros procedimientos más especializados, son entonces evaluados por me dio de un procedimiento cuantitativo designado para apreciar y caracterizar además la actividad de la droga, considerando la esfera conductual. (6)

En ocasiones los fármacos se someten a una "selección ciega" en que NO SE HA ESTABLECIDO QUE EFECTO SE DESEA INDUCIR EN PARTICULAR.

El objetivo es determinar si un nuevo compuesto o grupo de compuestos tiene alguna actividad farmacológica útil.

Estas pruebas se pueden estandarizar para que no sean ni muy caras ni muy difíciles de manejar.

E. DESCRIPCION BOTANICA.

La planta Salpianthus arenarius es una planta di cotiledonea; en forma de arbusto, muy ramificado en la base, mide de 1 a 1.5 m. de altura, presenta gran número de inflorescencias con vellosidades muy tupidas y cortas. Los pétalos son delgados, miden de 5 a 12 mm. de longitud. Las hojas son delgadas de forma ovadorombicas o lanceoladas, miden de 3 a 8 cm. de longitud y de 1.5 a 4.5 cm. de ancho, son obtusas en el ápice raramente redondeadas y apiculadas y descuidadamente acumuladas en la base siendo de un verde brillante, densamente puberulentas o de cabellos cortos, las venas a menudo son prominentes y las laterales arqueadas ascendentes.

Las hojas de las inflorescencias son usualmente muy reducidas, los racimos de las flores se encuentran en gran abundancia en racimos de 1 a 2 cm. de longitud con vellosidades cortas densas.

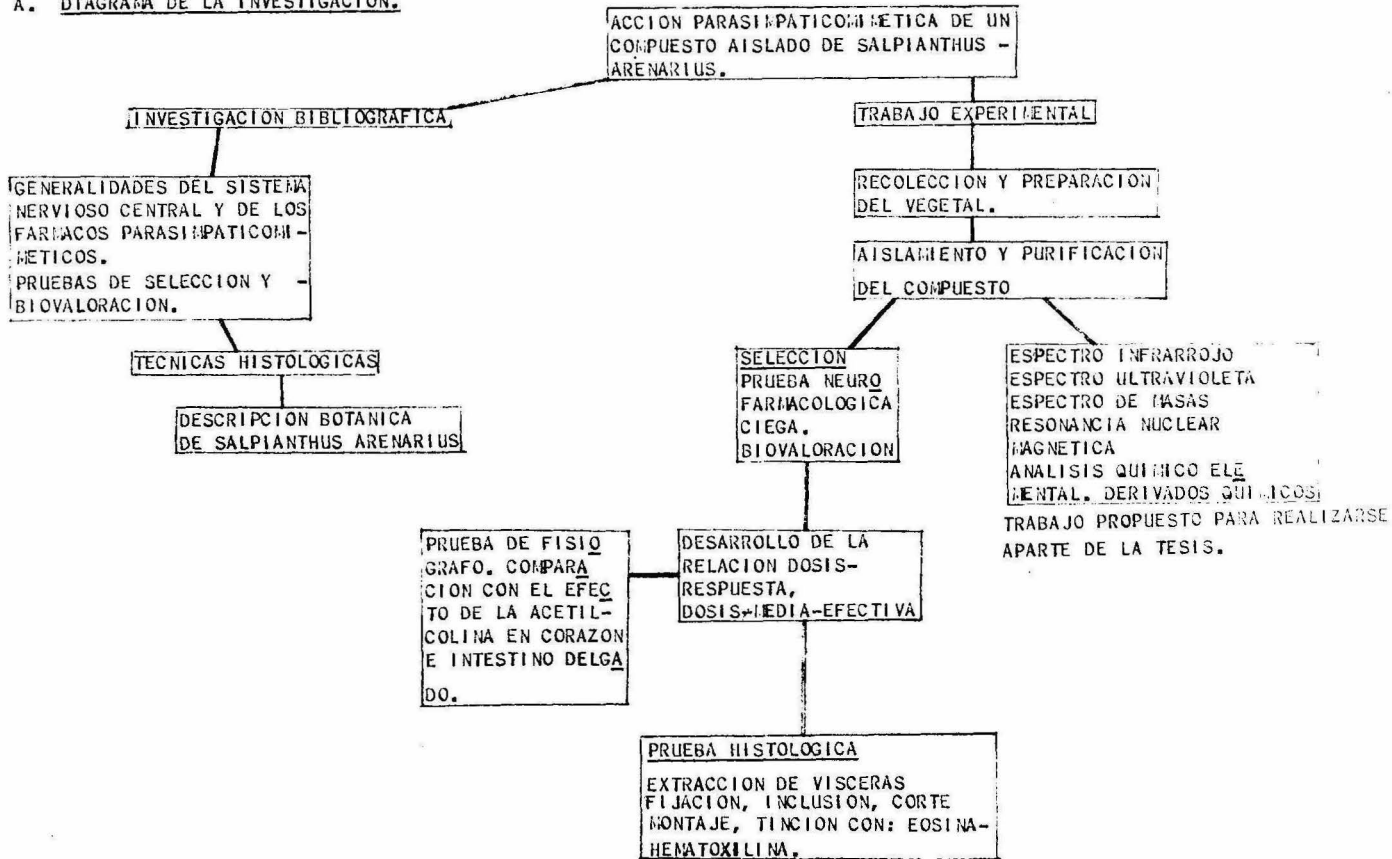


Los pedicelos delgados de 2 a 6 cm. de longitud con pequeñas vellocidades cortas, el perianto es de color verde rojiso de 6 a 7 mm. de longitud.

El fruto es suborbiculado dentro del cual las semillas van comprimidas, de 2mm. de longitud y son de color negro, lustrosas, lisas.

Se localiza en las regiones arenosas marítimas del pacífico, se han localizado especímenes en Tuxpan, Jalisco, Colima, Acapulco, Michoacán y Guerrero, en Oaxaca en la región de Totolapan y Tehuantepec. En éstos estados el nombre común de la planta es susucua y es usada como un remedio para el piquete de los escorpiones. Existen otras 3 especies del Género Salpianthus, S. purpurascens, S. aequalis, y S. macrodontus. (8)

A. DIAGRAMA DE LA INVESTIGACION.



## MATERIAL Y MÉTODO

El procedimiento, realizado en gatos, perros o ratas sobre una base ciega puede proporcionar datos respuesta-tiempo hasta de 40 medidas de conducta, neurológica y actividad autónoma, muchas de las cuales reflejan procesos fisiológicos importantes en la adaptación del organismo a su medio ambiente, ejem. medidas de la frecuencia respiratoria y cardiaca, respuesta al contacto, coordinación motora y reflejo de posición etc., de acuerdo con listas de comprobación detalladas. (pág. 20)

Estos procedimientos estandarizados son sencillos para observar y manejar los ratones.

Se utiliza un sistema de calificación arbitrario para cada tipo de comportamiento que se observe. La escala de calificaciones va de 0 a 6. Para los signos normales la calificación de referencia es 4; para las subnormales menos de 4 para las supernormales, más de 4. (6)

Ejemplo: La vocalización no ocurre normalmente, por lo que la calificación normal es 0; a las 2 dosis mayores es evidente que los ratones vocalizan ligeramente, por lo que se asigna la calificación de 1. El patrón general de los efectos relacionados con la dosis es con frecuencia muy característico para un fármaco dado y el método puede servir para detectar tipos potencialmente útiles de acciones neurofarmacológicas. (6)

La exactitud interobservador en el procedimiento ha probado ser sumamente alto. Es importante, que los animales sean manipulados muy suavemente, así se extrema al máximo la sensibilidad del procedimiento para demostrar cambios conductuales. (7)

Este es un procedimiento comprensivo para usar en pequeños animales (ratón o rata) el cual hace posible cuantificar y cotejar en cada animal, una amplia variedad de cambios burdamente observables producidos por las drogas, e.g., conductual, neurológico, autónomo y tóxico.

El único equipo usado en obtener la información es una cámara de anestesia, una aguja hipodérmica, o una canula y un observador entrenado.

En este procedimiento, a 2 animales por dosis se les da la droga y son alojados juntos en una jaula, de vidrio para observación, un grupo control de animales es usada para comparación. Después del tratamiento, los animales son sistemáticamente observados y manipulados para medir el comienzo, máximo, duración, carácter, e intensidad de acción de la droga.

Las dosis son administradas en progresión logarí  
mica, y la toxicidad es observada durante 5 horas. (9)

Para el propósito de construir el cuadro, solamente los efectos máximos de la droga son registrados y --  
apuntados.

Para apuntar las medidas de conducta que están nor  
malmente presentes, e.g. actividad espontánea o tono ab  
dominal, se usa un incremento en marca desde 4 a 8 para  
denotar estimulación, y un decremento en marcas desde 4  
a 0, para depresión .

Para apuntar medidas normalmente ausentes o solo -  
ligeramente presentes ejem; ataxia o salivación, la ac-  
tividad es reflejada como un incremento en apuntes des-  
de 0 a 8. De este modo un rango de 0 a 8 de registro -  
es usado de parte a parte. (7)

La biovaloración, es un procedimiento para determi-  
nar las relaciones cuantitativas entre la dosis (o con-  
centración) de un fármaco y la magnitud de la respuesta  
biológica que provoca. Un propósito de la biovaloración  
es determinar la potencia de un fármaco, o, también, las  
potencias comparativas de 2 o más fármacos. En este uso,

la biovaloración sirve como la parte cuantitativa de cualquier --- procedimiento de selección.

Otro propósito de la biovaloración es estandarizar las preparaciones de fármacos impuros en tal forma que cada uno tenga la misma actividad farmacológica específica. En este uso la biovaloración sirve como guía en la producción comercial de fármacos cuando no es suficiente el análisis químico. Esto es importante sobre todo antes de que se sepa la estructura química exacta de un fármaco, como ocurre con la mayoría de los antibióticos poco después de su descubrimiento.

Una unidad siempre se define al principio en términos de actividad biológica, finalmente, cuando se cristaliza y descubre la estructura química se obtiene su equivalente en ug. (microgramos). Una vez que se han alcanzado este estado, el procedimiento de biovaloración y la unidad no tienen ya ningún propósito y se deben descartar.

## PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

### AISLAMIENTO Y PURIFICACION DEL COMPUESTO.

Para este propósito se recolectaron 30kg. de planta en el mes de mayo de 1973 en las cercanías de Ario de Rosales en el estado de Michoacán.

El vegetal se colocó a **secar** a la sombra y posteriormente fue molido.

La planta seca y molida se sometió a extracción con 30 lts. de éter de petróleo a temperatura de reflujo continuo durante 3 días. Al finalizar este tiempo se filtran en caliente\* y el extracto etéreo se destiló hasta un volumen de 2 lts. se obtuvo un precipitado de color verdoso el cual se separó mediante una filtración\* y este se sometió a cromatografía en columna seca, usando como soporte sílica gel 60 de malla 35-70 y empleando como eluyente metanol-hexano 3:7 v/v obteniendo así una fracción que presentaba un compuesto cristalino de color blanco en gran abundancia con un punto de fusión de 172-179° C; por lo que se procedió a su purificación para lo cual se realizaron 5 cristalizaciones consecutivas utilizando metanol como disolvente, el punto de fusión obtenido después de estas purificaciones fue de -- 173-175° C.

\* usando papel filtro cualitativo M-1 Marca Merck.

-Una vez terminado con lo anterior se hicieron varias cromatografías en la placa fina usando como soporte silica gel G- para determinar si era un solo compuesto - o una mezcla. Obteniéndose una sola mancha en cada - una de ellas. Para verificar la pureza del compuesto se uso un cromatografo líquido de alta presión.  
(marca Bekeman)

Lo que comprobó la pureza de esta substancia, posteriormente se procedió a hacerle los siguientes estudios.



#### DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD FARMACOLOGICA (6)

Para la determinación de la actividad farmacológica se empleo el método del Perfil para una selección neurofarmacológica ciega\* para esto utilizaron ratones de la cepa CD<sub>1</sub> - de 20 a 24g. de peso de sexo masculino. Los lotes fueron - de 3 ratones cada uno.

Una semana antes de suministrarles las dosis especificadas los 15 lotes de 3 ratones que fueron sometidos a experimentación así como el lote testigo, fueron colocados cada uno en una jaula transparente de plástico de 30 cm. de ancho, 40cm. de largo y 20 cm. de altura, con piso de aserrín, todos ellos en las mismas condiciones de enjaulamiento y alimentación (con alimento vitaminico marca apf-aba y agua simple.)

Se colocaron todas las jaulas en un mismo lugar bajo techo para que los factores ambientales les fueran exactamente las mismas para los 16 lotes, todo esto con el propósito de uniformizar las condiciones fisiológicas de todos y cada uno de los ratones en experimentación.

\* cuadro pagina 28

Posteriormente a cada lote experimental se le administraron por via oral diferente dosis de la substancia, los cuales estan representados en la tabla No.1.

TABLA 1

<u>Lote No.</u>	<u>Dosis mg/kg de peso</u>
1(testigo)	1ml, de agua destilada.
2	0.01 mg/kg de peso+1ml de agua destilada.
3	0.03
4	0,1
5	0.3
6	1
7	3 + 1ml de H <sub>2</sub> O
8	10
9	30
10	100
11	300
12	1000
13	3000+2ml de H <sub>2</sub> O
14	4000+3ml de H <sub>2</sub> O
15	5000+3ml de H <sub>2</sub> O
16	6000+4ml de H <sub>2</sub> O

Después de suministradas las dosis se determinó la manifestación de diferentes síntomas (tabla 2) durante un periodo de 5 horas.



Efecto sobre el peristaltismo Intestinal-(registro electrico en fisiografo)

Se tomaron 3 ratas de cepa wistar de 150gr. de peso las cuales se sacrificaron empleando eter etílico, después se les extrajo 5cm de ileúm un extremo del intestino se sujetó al fondo de la camara humeda, el otro extremo a un míografo tipo "B". Se vertieron en la camara - 80ml de Solución Ringer: El cual se preparó de la siguiente

manera: 60gr glucosa

8gr KCL

24gr NaCL

34gr NaHCO<sub>3</sub>

+900ml de agua destilada

+ 3gr de CaCl bien disueltos

en 100ml de agua destilada:manteniendo una temperatura constante de 36°C primeramente se registró el peristaltismo basal del intestino (gráfica I) posteriormente se determinó el efecto que tienen las siguientes sustancias sobre el peristaltismo intestinal. Acetilcolina, Atropina, Pilocarpina, Adrenalina substancia problema.

Se preparó una solución de c/u de las sustancias mencionadas, todas ellas a una concentración de 100mg/ 10ml de agua destilada y se procedió de la siguiente manera: se agregó 1ml de la solución de Acetilcolina a los 30ml de la solución Ringer de la camara humeda, y se tomó el registro del efecto inducido en la contracción intestinal

nal.

Posteriormente se lavó varias veces el intestino en estudio con la solución Ringer, y se llenó otra vez la cámara con 80ml de ésta misma, registrando nuevamente el peristaltismo basal del intestino.

En seguida se agregó 1ml de la Solución de la Substancia Problema a los 80ml de la Solución Ringer de la cámara húmeda y se procedió igualmente que el caso anterior; y de la misma forma para cada una de las sustancias en estudio, obteniéndose la gráfica de cada caso.

Efecto sobre la frecuencia del ritmo cardiaco (registro eléctrico en fisiografo).

Se tomaron 2 tortugas de 270gr. de peso, las cuales fueron sacrificadas introduciendoles un estilete en la medula espinal, después se les extrajo el corazón entero, el extremo superior se sujetó con un hilo delgado al fondo de una camara humeda, el otro extremo a un miografo tipo "B". Se vertieron en la camara 50ml de Solución Ringer: El cual se preparó de la siguiente manera: 60gr. glucosa

8gr. KCL

24gr. NaCl

34gr.  $\text{NaHCO}_3$

+ 900ml. de agua destilada

+ 3gr. de  $\text{CaCl}_2$  bien disueltos en 100ml de agua destilada.

-en esta ocasión se utilizó el corazón de un animal de sangre fría debido a la gran resistencia que presenta estando completamente aislado, a diferencia de un animal de sangre caliente-

Primeramente se registró el peristaltismo basal del corazón (gráfica 1) posteriormente se determinó el efecto que tiene la substancia problema.

Se preparó una solución de la substancia problema, a una concentración de 100ug/1 ml de agua destilada-igual concentración que en el caso del intestino de rata-y se procedió de la siguiente manera: se agregó 10ml de la solución problema a los 50ml de la Solución Ringer de la camara humeda-primeramente se había agregado 1ml de la solución pero no se presentó respuesta detectable- y se tomó el registro del efecto inducido en la contracción intestinal. (gráfica 2).

se repitió varias veces el mismo procedimiento con 10 ml de la solución problema, realizando el lavado del corazón con solución Ringer y registrando el peristaltismo basal antes de registrar el efecto inducido por la solución problema.

Se revisaron las gráficas 1 y 2 y se determinó la frecuencia de contracción para cada una-número de eventos sobre unidad de tiempo y se procedió a compararlas.

### PRUEBA HISTOPATOLOGICA

Para comprobar si se presentaba algún tipo de toxicidad a nivel celular y en que grado se manifestaba ésta se realizó un estudio Histopatológico.

Una vez finalizado el experimento del perfil para una selección neurofarmacológica, ciega todos los animales se sacrificaron con eter etílico y se les extrajeron los siguientes órganos:

Cerebro, cerebelo, pulmones, estómago, riñones, bazo, intestino delgado, intestino grueso, corazón, pancreas, piel y tejido muscular estriado (musculo). Todos éstos órganos fueron conservados y fijados con Formalina (Formol al 4%).

En 1er lugar se hizo una observación macroscopica de todos y cada uno de los órganos.

Posteriormente los órganos de los lotes tratados con las dosis más altas, de 3,4,5 y 6 gr/kg de peso y el testigo se tomó una porción representativa, las cuales fueron sometidas a las siguientes técnicas: inclusión en parafina, cortes en microtomo, tinción ácido-básica y montaje.



El tipo de tinción usada fue la técnica de Eosina-Hematoxilina, bajo el siguiente procedimiento:

Xilol I 5min.

Xilol II 5min.

Para desparafinar

Alcohol absoluto 5min.

Alcohol 96% 5min.

Alcohol 90% 5min.

Alcohol 80% 5min.

Alcohol 70% 5min.

Agua destilada 10min.

Hematoxilina 10min.

Alcoholácido paso rápido

Agua amoníacal paso rápido

Eosina 5min

Alcohol 70% 5min

Alcohol 80% 5min

Alcohol 90% 5min

Alcohol Abs. 5min

Alcohol Abs, 5min

Xilol III 5min

Xilol IV 5min

## Resultados

### Determinación de la actividad farmacológica.

Después de suministradas las dosis respectivas, se realizaron observaciones cada 30 minutos durante 5 horas.

En el caso de los lotes del 2 al 9 no presentaron respuestas suficientemente clara para ser cuantificada.

Para los demás lotes los síntomas que se presentaron incluyen do los siguientes aspectos:

Cambio en el estado de alerta: manifestada por desubicación - visual, pérdida de la pasividad normal y por posiciones estereotipadas que adoptaban los ratones.

Cambio en el estado de ánimo: manifestada por medio de irritabilidad e intranquilidad creciente.

Alteración en la actividad motora: se presentaba agresividad al contacto.

Reflejos. movimientos del iris y de la cornea.

Excitación del Sistema nervioso autónomo: Se presentó, contracción de la pupila (miosis), cambio en la frecuencia respiratoria y cardiaca, salivación y boqueo.

En la tabla 3, se asignan calificaciones a cada uno de los - síntomas mencionados.



EFFECTO SOBRE EL PERISTALTISMO INTESTINAL.

Después de registrar el peristaltismo basal y comprobar que éste estaba regularizado, se procedió a registrar el efecto que inducían c/u de las sustancias mencionadas con los siguientes - resultados:

Atropina	Inhibe la Contracción
Acetilcolina	Aumenta la Contracción
Pilocarpina	Aumenta la Contracción
Adrenalina	Inhibe la Contracción
Problema	Aumenta la Contracción

Ésta prueba se realizó sobre 3 intestinos para que los resultados quedaran perfectamente comprobados.

El efecto de la sustancia problema fue similar a la de la acetilcolina y la pilocarpina; las cuales presentan acción parasimpaticomimética, a diferencia de la adrenalina y la atropina - que presentan acción simpático mimética.

Analizando las gráficas 2 y 3 se puede comprobar que el -- efecto provocado por la sustancia problema tiene un registro - muy semejante al efecto provocado por la acetilcolina.

Para la biovaloración; comparando el desplazamiento de la - aguja sobre la gráfica tanto en la respuesta producida por la - acetilcolina y la producida por la sustancia problema.

Cuantitativamente el efecto de la sustancia problema corres- pondió aproximadamente al mismo efecto provocado por la acetilco- lina a la misma concentración.

Efecto sobre la frecuencia del ritmo cardíaco.

Después de registrar el ritmo basal del corazón y comprobar que éste estaba regularizado, se procedió a registrar el efecto -- que inducía la substancia problema sobre la frecuencia cardíaca; el ritmo basal registrado fue de 2.5/seg. (gráfica 1).

Se encontró que la substancia problema induce un efecto col<sup>i</sup> nérgico, ya que disminuye el ritmo cardíaco hasta un mínimo de -- 0.5/seg. (gráfica 2) pero posteriormente entraba en un proceso de recuperación que se estabilizaba hasta dar un registro alternativo de 2.5/seg. y 1.25/seg. (gráfica 3) la dosis probada fue de -- 100mg/10ml de agua + 80ml de ringer.

La relación cuantitativa entre el efecto inducido por la -- substancia problema y la acetilcolina fue estudiada cuando se -- trabajo con intestino de rata.

Prueba Histopatológica.

Lograda la tinción deseada, se realizó un análisis - histológico detallado (usando el objetivo 100X) buscando cualquier tipo de lesión o alteración posible y usando - la muestra testigo para comparación.

Los resultados reportados son los siguientes:

PIEL-Sin alteraciones

CORAZON-Congestión leve de tipo venosa, epicardio, endo-- cardio, miocardio y válvulas sin alteraciones .

PULMONES-Congestión venocapilar y venosa, hemorragia fo- cal, bronquios y pleura sin alteraciones.

HIGADO-Congestión sinusoidal leve.

BAZO-Congestión esplénica, cápsula sin alteraciones, pig- mento de hemosiderina y células gigantes de aspecto reti- cular.

CORTEZA SUPRARRENAL - Sin alteraciones, para café en nodu- los.

COLON-Colitis crónica con parásitos protozoarios en mucosa, aumento de la celularidad en la submucosa y lámina - propia.

INTESTINO DELGADO-Sin alteraciones.

Ninguna de las alteraciones reportadas pudo ser cau- sada por la ingestión de sustancia metabolizable. Y por lo tanto la sustancia problema no provocó toxicidad algu- na.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el transcurso del experimento, a la concentración máxima de 6gr/kg ningún ratón murió ni presentó daños fisiológicos detectables, debido a ésto la LD50 no se pudo determinar ya que debe ser muy alta.

Al registrar el efecto que produce la substancia problema sobre la frecuencia cardíaca, no se obtuvo un registro de el - efecto inducido por la Acetilcolina-para realizar una comparación como en el caso del intestino de ratón- ya que en esta prueba se trabajó con un animal de sangre fría, debido a que - el corazón de estos organismos presenta una gran resistencia - estando completamente aislados "in-vitro", lo que hace posible un registro muy preciso.

## GRAFICAS

### REGISTRO DEL PERISTALTISMO INTESTINAL

Gráfica 1.- La basal se estabilizó con una frecuencia de 3/seg. y la fuerza de contracción trazó una línea vertical máxima de - 1 cm.

Gráfica 2.- 1 ml. de Acetilcolina a una concentración de 100 - ugr./ml. La frecuencia disminuye a 2.5/seg. Aumenta considerablemente la fuerza de contracción trazando una línea vertical mayor de 7cms.

Gráfica 3.- 1 ml. de Atropina; concentración de 100 ugr/ml. desaparece por completo el peristaltismo intestinal.

Gráfica 4.- 1 ml. de Pilocarpina; concentración de 100 ugr/ml. Aumenta la frecuencia, pero a un ritmo demasiado irregular. Aumenta la fuerza de contracción, trazando una línea vertical máxima de 6,3 cms.

Gráfica 5.- 1 ml. de Adrenalina; concentración 100 ugr/ml. Desaparece por completo el peristaltismo intestinal, se observa una línea totalmente horizontal.

La Atropina, la Pilocarpina y la Adrenalina produjeron el efecto esperando según se reporta en la bibliografía, por lo tanto el órgano demostró viabilidad para responder a cualquier estímulo químico y se pudo proceder a registrar el efecto que induce la substancia problema.

Gráfica 6.- 1 ml. de substancia problema; concentración de -- 100 ugr/ml. La frecuencia es igual que en el caso de la Acetilcolina, o sea de 2.5/seg. Y la fuerza de contracción traza una línea vertical mayor a los 6.5 cms. casi igual a la de la Acetilcolina.

#### REGISTRO DEL RITMO CARDIACO.

Gráfica 1.- La basal se estabilizó a una frecuencia de 2.5/seg.

Gráfica 2.- 10 ml. de substancia problema; concentración de - 100 ugr/ml.

La frecuencia disminuyó hasta 0.5/seg.

Gráfica 3.- Después de 10 min. de latir con ésta frecuencia - 0.5/seg.-se registró un efecto de recuperación presentando una frecuencia alternante de 2.5/seg. y 1.5/seg.

La fuerza de contracción no se mostró afectada en absoluto.



Conclusiones:

En base a los resultados obtenidos podemos concluir que el compuesto aislado de la planta Salpianthus arenarius disminuye la frecuencia cardíaca, aumenta el peristaltismo intestinal, -- produce miosis, agresividad, respuesta al contacto, boqueo, -- salivación. Al estudiar su actividad-In-Vitro en intestino delgado de rata-animal de Sangre Caliente-y en corazón de tortuga-animal de sangre fría-queda firmemente comprobado que posee una acción parasimpaticomimética, al comparar su actividad contra acetilcolina-en intestino delgado de rata-se encontró que su efecto cuantitativo es casi equivalente a las mismas dosis en -- ugr/kg.

En lo referente a la toxicidad ésta es muy baja ya que a -- dosis de 6gr/kg. de peso no se produjo la muerte de ninguna -- **rata!** Esto quedo comprobado con el estudio histo-patológico de diversos órganos los cuales no presentaron cambios en sus estructuras en ninguna de las dosis empleadas en el experimento.

La substancia estudiada podría ser utilizada para solucionar problemas digestivos ó del ritmo cardiaco, y en un trabajo -- más especializado se podra analizar sus efectos sobre las glandu -- las de secreción interna, ya que estas glandulas tienen una es-- trecha relación con el sistema parasimpatico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Rosado, D., Amador, C., González, A.Z., Mendoza, O.  
Síntesis de Biología Segundo Curso  
Editorial Trillas México, 1971, pp. 170-171.
- 2) Ruschinsky, G., Lüllmann, N.  
Manual de Farmacología  
Editorial Marin, S.A. Barcelona 1968 pp. 1-7.
- 3) Mountcastle, V. B.  
Fisiología Médica  
Edit, La Prensa Médica Mexicana Méx. 20 D.F.  
1977 Vol. I pp. 741-747.
- 4) Guyton, A.C.  
Tratado de Fisiología Médica  
5a Edición  
Editorial Interamericana 1977 pp. 767-776.
- 5) Gabella, G.  
Structure of the Autonomic Nervous System.  
London Chapman and hall  
A Halsted Press Book  
Editorial wiley & Sons, Inc, New York 1976 pp. 40-47.

- 6) Nopine, J. H., Siegler, P.E.  
Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug  
evaluation year Book Medical Publishers Inc. Chicago 1975  
pp. 40-49.
- 7) Goldstein, A., Aronow.  
Farmacología  
Sumner M. Kalman Limusa  
2a. Edición México 1978 pp. 860-871.
- 8) Chenopodiales Eraniales Polygalales  
Vols-21 Separata 319181  
Publicado por the New York Botanical Garden Nov. 1916 pp.193
- 9) Tallarida, R.J., Jacobi.  
The Dose-Response Relation in Pharmacology  
Spinge-Verlag New York  
Heidelberg Berling 1979 pp. 5-48 y 85-110
- 10) Friedman, H.L.  
Postganglionic parasympathetic stimulants (muscarinicdrugs)  
La reside Labs., Div. of Colgate-Palmolive Co.,  
(milwaukee, Wis.) Drugs Affecting Peripheral nerv-Syst.  
1967; pp. 70-131.

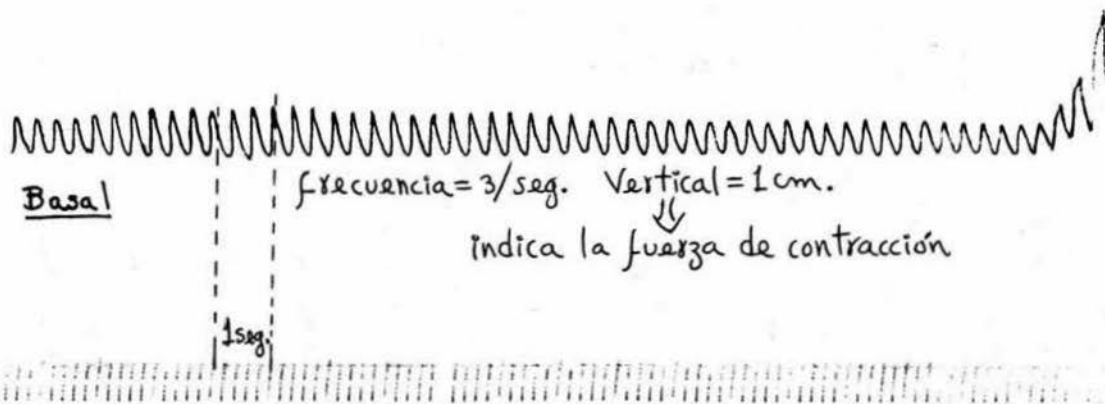
- 11) Mobilization Holmstedt, Bo. of acetylcholine by cholinergic agents. (Swed. Med. Res. Council Karolinska Inst., --- Stockholm) Ann. N.Y. Acad. Sci. 144(2), 433-53, 453-8(1967).
- 12) Cannon, J.G., Long J.P.  
Postganglionic parasympathetic depressants(cholmolytic or atropinelike agents) (State Univ. of Iowa, Iowa City).  
Drugs Affecting Peripheral Nerv. Syst., 133-49(1967).
- 13) Dasgupta, B. Cholinergic principle of Indian Medicinal plants.  
(Res. Post Graduate Inst. Indian Med., Banaras Hindu Univ.,  
Varanasi) J. Proc. Inst. Chem. (India)  
39(2), 62-5 (1967).
- 14) McCutcheon. R.S.  
Drugs of the autonomic nervous system. I. Cholinergic drugs  
and related blocking agents.  
Pharm. Index 10 (2A), 4-10 (1966).
- 15) Cheymol, J.  
Acetylcholine, cholinergics and anticholinergics.  
(Fac. Med. Paris, Fr.) Prod. Probl. Pharm. 1969, 24(1), -  
6-10.

- 16) Kenneth, R.T.  
Parasympathetic physiology and pharmacology  
(Sch. of Med., Univ. of Pittsburgh, Pa.). *Surv. Ophthalmol*  
1970, 14(6), 461-76
- 17) Hdmstedt, B.  
Central effects of cholinomimetic and cholinolytic --  
substance.  
(cons. Natl. RechMed., Karolinska Inst., Stockholm, Swed.).  
*Actual Pharmacol.* 1970,23, 175-98.
- 18) Horton, E. W., Felipe G.M.  
Acetylcholine-like substance in *Porophyllum lanceolatum*  
(Rep-Pharmacol., Univ. Edinburgh, Edinburgh Scot.). *Biol-  
Plant.*  
1973, 15(2) 150-1
- 19) Devasankaralah, G., Hamin I., Haranath P.S.R.K.,  
Ramanamurthy P.S.V.  
Cholinomimetic effects of aqueous extracts from *carum --  
copticum* seeds. (Dep. Pharmacol., Kurnool Med. Coll., --  
Kurnool, India).
- 20) Kosharskaya, I.L., Makarychev, V.A., Ulyaninskii, L.S.S.  
Effects of parasympathetic and Sympathetic mediators on  
the automatic activity of pacemaker cells of cardiac ---  
atrioventricular valves.  
(P.K. Anokhin Inst. Norm. Physiol., Moscow, USSR). *Fiziol.  
Zh. SSSR im.I.M. Sechenova* 1978.64(3), 285-91(URSS)

- 21) Danelia, D.S., Gogiashvili, D.V.  
Effects of cholinomimetics on snail heart contractions.  
(Inst. Kibern., Tiflis USSR) Soobshch Akad Nauk Gruz --  
SSR 1978. 91(3) 697-9 (URSS).
- 22) Bignami, G., Michalek, H.  
Cholinergic mechanisms and anersively motivated behaviors  
(Lab. Farmacol., Inst Super-Sanita, Rome, Italy)  
Psychopharmacol. Anersively Motiv. Behav, 1978, 173-255(Eng),
- 23) Bhargava, V.K., Salamy, .A., McKean, C.M.  
Effect of cholinergic drugs on the brainstem auditory evoked  
responses (far-field) in rats. (Langley Porter neuropsychiatr.  
Inst. Univ. California, Eldridge Calif.). Neuroscience 1978, -  
3(9), 821-6 (Eng).
- 24) Welland, G., Taylor, Palmer.  
Ligand Specificity of State transitions in the cholinergic  
receptor: behavior of agonists and antagonists.  
(Dep. Med., Univ-California, La Jolla Calif.). Mol.  
Pharmacol. 1979, 15(2), 197-212 (Eng).

Gráfica 1

Intestino delgado (Rata)







Gráfica 3

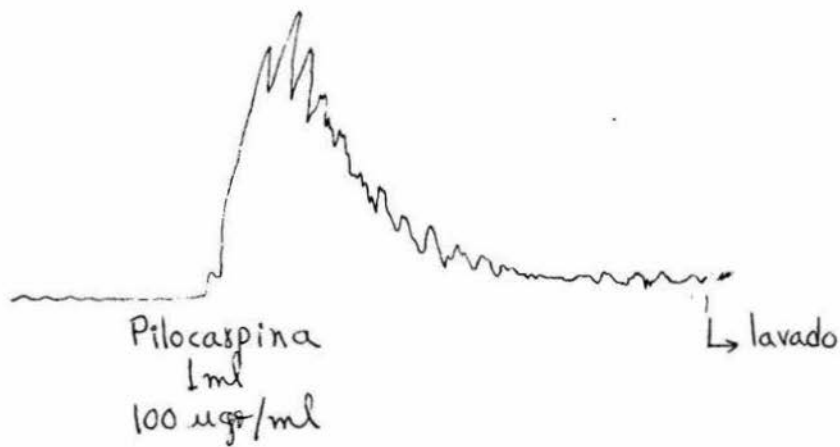
Intestino delgado (Rata)

---

Atropina  
1 ml  
100  $\mu$ g/ml

Gráfica 4

Intestino delgado (Rata)



Gráfica 5

Intestino delgado (Rata)

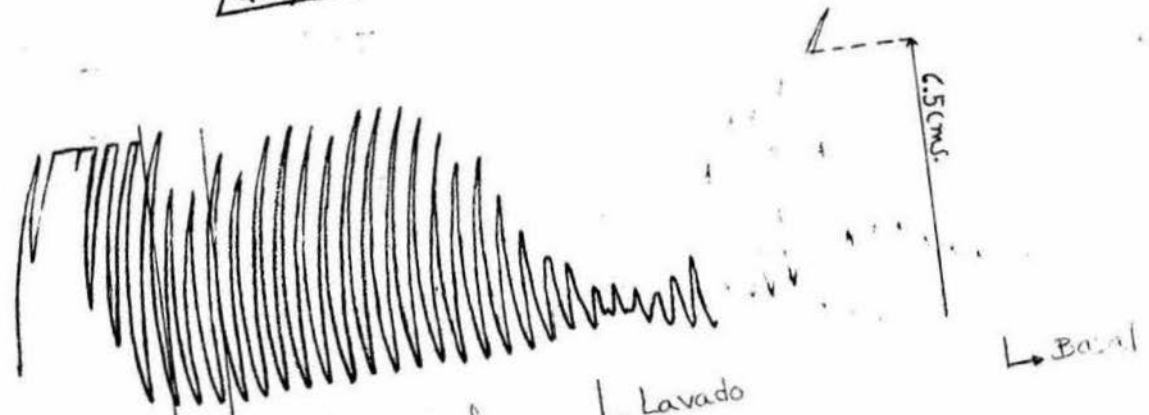
---

Adrenalina  
1ml  
100  $\mu$ g/ml.

Intestino delgado (Rata)

Gráfica

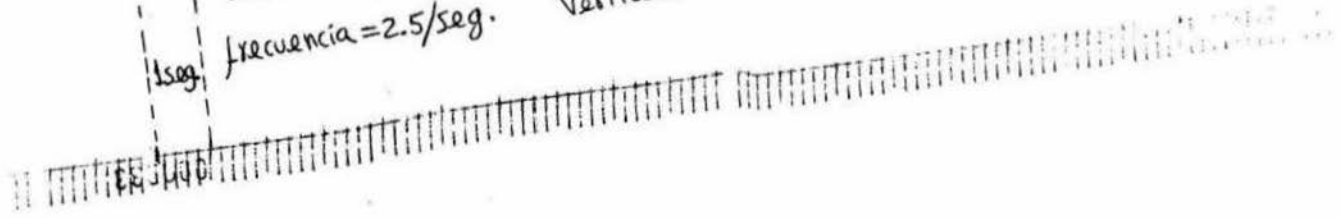
100  $\mu$ g/ml



Problema 1ml  
frecuencia = 2.5/seg.

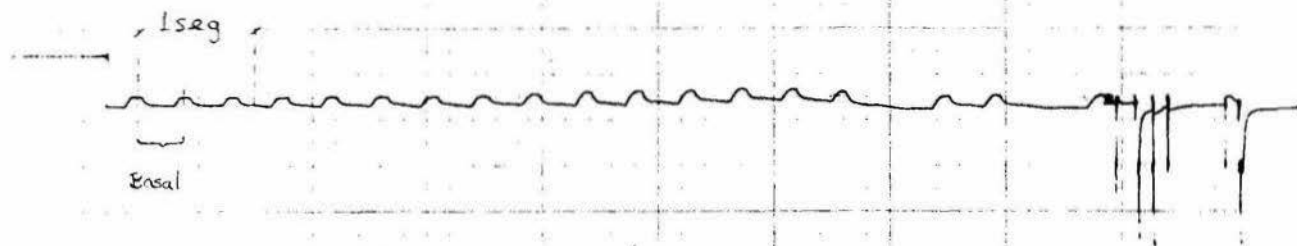
Lavado  
Vertical > 6.5cms

Basal



gráfica 1

Ritmo Cardíaco Corazón de tortuga

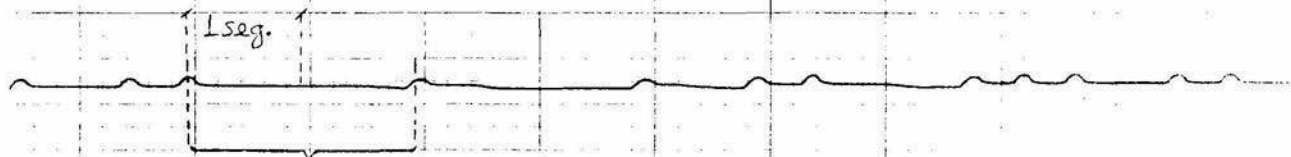


BASAL frecuencia = 2.5/sec.

gráfica 2

Ritmo Cardíaco

Corazón de tortuga



frecuencia = 0.5/seg.

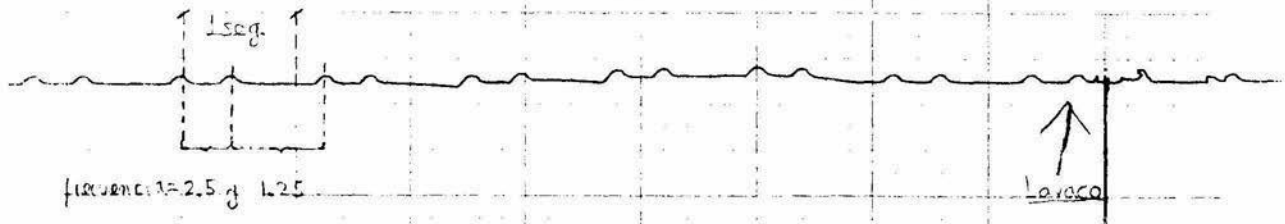
Probablemente 10 mV

100  $\mu$ g/ml

gráfica 3

Ritmo Cardíaco

Corazón de Tortuga



Problema con  
100 ms/seg