

FACULTAD DE MEDICINA DE LIMA

EL CHAMICO

DATURA TATULA, LINNEO.



GUILLERMO ALMENARA, Médico
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN MARCOS

CON DIEZ ILUSTRACIONES ORIGINALES
— INCLUYENDO CINCO TRICROMIAS —

LIMA
SANMARTI Y CIA.
1927

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Facultad de Medicina
UBHCD

CONTENIDO

	PAGS.
Introducción	7
CAPITULO I.	
Historia: Crónicas de la época de la conquista	11
Epoca posterior	14
En otros pueblos	15
Del estudio de las propiedades de las Daturas	17
Del estudio de sus principios químicos	18
Bibliografía de la parte histórica	20
CAPITULO II.	
Estudio Botánico: Nombres botánico y vulgares. Sinonimia	23
Clasificación de las Solanáceas	23
Origen, habitat y distribución geográfica de las Daturas y de la <i>D. tatula</i>	24
Descripción de la planta: Raíz	27
Tallo	29
Hojas	32
Flor	32
Fruto	33
Semilla	34
Bibliografía de la parte botánica	35
CAPITULO III.	
Estudio Químico: Resumen histórico general	37
Alcaloides de las Daturas	45
Atropina	46

Hiosciamina	49
Escopolamina	50
Análisis de la D. tatula:.....	52
en las hojas	54
en la flor	55
en las semillas	56
en la cápsula.....	57
en el tallo.....	57
en la raíz.....	58
Bibliografía de la parte química.....	59

CAPITULO IV.

Estudio Farmacodinámico.....	61
Experimentación: Preparado daturínico y animales usados	62
Efectos generales en perros sin anestesia.....	63
Acción sobre el vago.....	67
Aparatos y técnica de experimentación	67
Experiencias nº 3, p. 69; nº 5, p. 70, nº 6, p. 70 nº 8, p. 71.....	69
Discusión: Acción sobre el vago cardíaco	72
el vago respiratorio	73
el intestino	74
los vasos y la temperatura	76
la pupila	76
las secreciones	78
Sinergismos y antagonismos	78
Bibliografía	79

CAPITULO V.

Toxicología y Aplicaciones Terapéuticas: Genera- lidades	81
Conclusiones.....	85

INTRODUCCION

Golpeando el yunque podremos llegar a ser herreros, y practicando el trabajo científico, lograremos cultivar el hábito científico de nuestra imaginación.

J. A. Thorson.

Este ensayo monográfico y de investigación, ha sido hecho para presentarlo a la Facultad de Medicina de Lima, como Tesis para el Doctorado, y, aunque modesto, espero tenga la virtud de abrimme las puertas a ese título. Mi demora para solicitarlo, — a pesar de que era en mí una sincera y vehemente aspiración — sólo puedo explicarla, por mi deseo de seguir por más tiempo al lado de los que aprenden, al considerar que quizá no había alcanzado el desarrollo suficiente de mi cultura médica, para poder pisar alguno de los escalones más altos de la carrera. Sin embargo, me someto a la prueba, y la Facultad de Medicina dirá si merezco este honor.

El estudio que hacemos sobre *El Chamico* (*Datura tatula*), tiene su origen en una sugerencia recibida del que más, y con cultura excepcional, se ha ocupado del *Folk-Lore* peruano, el distinguido Prof. H. VALDIZAN.

La tradición que arrastra esta planta, tradición enriquecida de relatos tan curiosos como espeluznantes, por la influencia que se le atribuye como factor de muerte, de degeneración física y de

desequilibrio psíquico, contribuyendo al desmejoramiento de la raza y al trastorno social; el actual sentir de nuestro pueblo, manifestado principalmente en las regiones de atrasada cultura, respecto de la acción del Chamico sobre la mente del individuo, al punto de oírse decir con frecuencia: «le han dado Chamico»; la aplicación que, igualmente desde antiguo, se ha dado a diversas partes de esta planta, para el tratamiento de múltiples y variadas enfermedades; la prodigalidad con que la Naturaleza la ha repartido en todo nuestro territorio, y, por último, el valioso papel que desempeñan en Farmacología, los alcaloides que sabemos contiene, nos animaron a emprender este trabajo. Y que no nos pesa, lo demuestra el deseo, que dejamos expresado, de seguir investigando en los capítulos que, por razón de tiempo, no hemos cubierto.

Se ha procurado agotar, sin conseguirlo seguramente, toda la bibliografía a nuestro alcance. El trabajo se desarrolló en nuestro propio Laboratorio; aunque, para la experimentación farmacodinámica, utilizamos el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina, que posee un rico material y que nos fué facilitado merced a la gentileza del Prof. GUILLERMO GASTAÑETA y del Prof. M. TABUSSO, Decano y Catedrático de Fisiología, respectivamente. En ciertos momentos, hemos utilizado, también, el Laboratorio de Química Analítica de la Facultad de Ciencias.

La Botánica, la Química, la Fisiología y la Farmacología experimentales, la Biología y la Patología General y la Terapéutica, han sido campos que tuvimos que recorrer en el curso de este trabajo; muchas cosas hechas por investigadores de otras épocas han sido revisadas y algunos hechos nuevos quedan consignados en los capítulos de la monografía. Mucho resta, sin embargo, por tratar en este tema; principalmente lo que se refiere a las aplicaciones del Chamico en la terapéutica, a su estudio farmacológico y a su toxicología. Daremos a quien se interese por este tema, todo el Extracto Fluido de *Datura tatula* que necesite y que hemos obtenido preparándolo de plantas del País.

Mal habría llenado el programa de esta contribución, si no hubiera tenido al alcance de mis deseos, los elementos de mi Laboratorio particular y el auxilio de los que, conmigo, bregan en la lucha para su sostenimiento y su desarrollo, no sólo en el campo de la aplicación médica, sino, también, en el de los estudios modestos, pero sinceros, de investigación. La juventud estudiosa de San Fernando tiene honrosos exponentes en tres de sus miembros, que fueron alumnos míos en la Facultad de Ciencias y que me ayudaron con delicado desprendimiento e inteligente y lúcida colaboración: el señor VÍCTOR S. CARCAMO, el señor CARLOS ALVAREZ B., y el señor LUIS A. BARANDIARAN.



CAPITULO I

HISTORIA

Los cronistas que han escrito sobre las costumbres y vida de los indios peruanos, afirman casi uniformemente, que éstos tenían conocimiento de las propiedades tóxicas, en alto grado, de algunos vegetales que empleaban con fines diversos: unas veces como elementos bélicos, otras, como filtros a los que atribuían virtudes misteriosas, etc. Mas, lo que no consignan los aludidos cronistas, es el nombre o nombres de las plantas usadas; deficiencia de relato, o ignorancia explicables por razón del carácter hermético de nuestra raza indígena, decidida siempre a defender sus secretos de la curiosidad de los invasores de sus tierras, y en el caso particular de los venenos, por razón de ese mismo carácter hermético, pero reforzado por el temor de caer en responsabilidad, por el cometimiento de acciones vedadas. El espíritu de defensa, exaltado por el sufrimiento de imposiciones violentas de ritos y costumbres extranjeras, manifestóse siempre por una resistencia pasiva, que dió lugar al desconocimiento, casi completo, del tesoro ideológico y místico del pueblo vencido. Sin embargo, parece revelarse la compasiva nobleza del indio, cuando se ve enriquecidas las crónicas con datos sobre las propiedades medicamentosas, curativas, de algunos vegetales que usaban y que permitieron fueran conocidas. GARCILAZO, CIEZA DE LEÓN y otros; están acordes sobre las virtudes medicinales de ciertas hierbas.

El P. MARTÍN de MORÚA ¹, tratando de la «Comida del Inga», dice lo siguiente: «No bebían en vasos de oro o plata, mas en vasos de alguna madera preciosa llamados entre estos indios cueros, de madera que era medicina contra la ponzoña, porque en la bebida más fácilmente se dá cualquier bocado o veneno de los que entre estos indios hasta hoy se usa, pues vemos por nuestros ojos morir cada día deste mal; aunque tenían grandes aparadores de

oro y plata no curaban de ellos para su servicio, más para mag. o en algunas grandes fiestas porque entonces mandaba que le sirviesen con aquella vajilla».

Páginas antes ² y tratando de las ponzoñas, dice el mismo autor: «de otro árbol manaba un humor que se hacía como cuajadilla: la hierba con que solían matar era de muchas maneras. Una es simple que hacíase con sangre de áspides, y otra es compuesta, que se hace con una fruta como manzanillas ponzoñosas y de cabezas de hormigas venenosísimas»; más adelante relata el envenenamiento de Maíta Cápac por Cusi Chimpo, hermana de su mujer «con unas hierbas arriba dichas», y tratando de Pachacutec. ³ dice el cronista mercedario, al enumerar las armas usadas en las guerras: «La hierba con que estos indios mataban eran de muchas maneras; las flechas eran de palo regio y tostado, y de juncos muy duros; poníanles por hierro pedernales y huesos enconados de peces; eran valientes guerreros.....».

Apesar de la obscuridad de los párrafos citados del P. MORÚA, derivase de sus crónicas dos hechos sustanciales: la frecuencia de los envenenamientos por tóxicos vegetales, al punto que los incas tenían que guardar grandes precauciones para no ser víctimas de ellos; y que esos venenos eran usados como elementos de combate, posiblemente impregnando con ellos la superficie hiriente de sus armas.

El jesuita ARRIAGA ⁴ relata el caso de uno de «estos Brujos» que antes de confesarse, ya próximo a morir, dijo, al Visitador, que usaba «vnos polvos con los que adormecían a las gente», y para probar si eran buenos, fué una noche a vn pueblo, que está como legua y media de su pueblo, y entró en la primera casa que le pareció, y mató vn muchacho». En otra parte de su libro transcribe las lamentaciones de un cura, por la despoblación de su parroquia: «Dixo el cura de un pueblo que pocos años avían muerto dentro de quatro meses más de setenta muchachos de doce a diez y ocho años. y de estos a una mujer en una semana quatro hijos, y que aora que se avían descubierto esos maleficios, sospechava, que ellos los avían muerto, porque no se sabía de que enfermedad morían».

En la relación hecha por los primeros agustinos ⁵ encontramos lo siguiente: «Hay una yerba en esta provincia que tiene tal calidad que en comiéndola y bebiéndola. luego cría gusanos en el cuerpo, y cuando quieren mal a alguno estos herbolarios, pro-

curan de dalle aquella yerba secretamente para que muera; y si quiere que muera luego, dan mucha, y que poco a poco se vaya secando, dan poco; y así verán que cada un año echan a parte un *curaca* o cacique, y aun no lo dexan vivir año entero;.....»; más adelante agrega: «Estos también toman dos yerbas que ellos tienen, y con las raíces dellas hacen unos polvos y estos echan en la comida o bebida, y con esto matan a muchos, o de otra manera: toman los polvos y échanlos en cualquier cosa que se les antoja y échanlo debajo de algún árbol que tenga fruta y todos los que della comen se mueren.....».

El Inca GARCILAZO DE LA VEGA, ⁶ fuente histórica de inapreciable valor, nos proporciona, también, noticias sobre el uso que hacían los indios de plantas venenosas: «También hubo hombres y mujeres que daban ponzoña, así para matar con ello de presto, o de espacio; como para sacar de juicio y atontar los que querían.....» Hablando de las conquistas de Maita Cápac ⁷ en el sur del Perú y después que los capitanes de este Inca hubieron rendido a Cuchuma, dice que estos llegaron a saber que «entre aquellos indios había algunos que usaban de veneno contra sus enemigos, no tanto para los matar, cuanto para traerlos afeados y lastimados en su cuerpo y rostro. Era un veneno blando que no morían con él sino los de flaca complexión; empero los que la tenían robusta vivían, pero con gran pena, porque quedaban inhabilitados de los sentidos y de sus miembros, y atontados de su juicio, afeados de sus rostros y cuerpos: quedaban feísimos, alvazarados, ahoberados de prieto y blanco;.....»

Sería innecesario continuar con citas semejantes; pues las referencias que se obtienen de informaciones suministradas a raíz de la conquista, no nos permiten descubrir más a este respecto. Los indios conocían y aprovechaban los venenos de ciertas plantas; podían graduar sus efectos, causando la muerte rápida o sólo perturbaciones físicas y mentales, según las proporciones empleadas; eran utilizados como medio personal de agravio, o colectivo de ataque, en la guerra. Ningún dato concreto sobre la clase de plantas venenosas, ha sido posible obtener; sin embargo, es sugestivo anotar la semejanza que existe entre las propiedades que anota ARRIAGA: «polvos con los que adormecían a las gente», las que dice GARCILAZO «como para sacar de juicio y atontar los que querían», con las acciones que en la actualidad atribuye la creencia popular, al Chamico.

Escritos *posteriores* a los citados, son más definidos. JOSE GREGORIO PAREDES⁸, en la Introducción a su «Almanaque Peruano», haciendo el entusiasta elogio de las virtudes antiasmáticas del chamico (D. stramonium, según él) dice: «los indígenas del Perú conocían la acción de esta planta, de perturbar la mente, y es fama que las indias abusaban de ella, para atolondrar a sus maridos, por creer que de este modo los tendrían más seguros; de aquí la expresión de *dar chamico*, para significar el arte de granjearse una dedicación ciega».

Aunque atribuyendo finalidad enteramente opuesta, un autor extranjero, RABUTEAU⁹, cree también que las mujeres indias usaban de la Datura, para escapar de la vigilancia de sus maridos, cuando el tóxico hacía sus efectos sobre ellos. Otro francés, LABBEE¹⁰, localizando mejor que el precedente, escribe: «Au Pérou, le D. tatula est employé pour favoriser la résolution de certaines tumeurs et contre le lèpre, en cataplasmes».

El Dr. H. VALDIZAN, en diferentes escritos, consigna datos particularmente interesantes; merece mencionarse, en especial, lo que publicó en 1911, en «Nuestra Medicina Popular»¹¹ en cuyo Capítulo IV, refiriéndose al pródigo uso del stramonium en nuestra selva, acoge la creencia popular de la acción inhibitoria de la droga, sobre la voluntad e inteligencia del individuo. Por la persistencia de su acción, sospecha el autor, la asociación de otros vegetales o principios tóxicos, al chamico. Posteriormente, el mismo Dr. VALDIZAN¹², expresa: que «en un buen número de casos, el chamico sólo actúa de coadyuvante de agentes tóxicos o infecciosos de una menos discutible especificidad». En otro de los tomos de su misma obra, reproduce un «Recetario eficaz para familias» del año 1873, y al lado de las varias aplicaciones terapéuticas del chamico, que recomienda el desconocido autor del recetario, se lee que «los indios usan del cocimiento para embriagarse»; y tratando de los efectos de la infusión de la semilla, atribuye a los indios la creencia de que «priva del juicio de manera que teniendo los ojos abiertos no ven ni conocen».

Aunque equivocándose en la sinonimia, STIGLICH¹³, nos revela una propiedad del chamico, que, por lo demás, está bastante repartida en la creencia de los naturales: «Floripondio, o chamico. De este árbol que da semillas resinosas se extrae el alcaloide llamado Daturina. Se le atribuye, además, cualidades maravillosas,

para conseguir el amor obligado, cuando no se puede el voluntario».

El enfermero GERARDO QUINTANA ¹⁴, que ha estudiado últimamente, las costumbres indígenas de Andahuaylas, tratando de la *Brujería*, nos suministra valiosos informes acerca de algunos brebajes que preparan los indios con la *D. arbórea*. La *D. arbórea*, pertenece al mismo género de plantas que la *D. tatula* (Chamico) Dice QUINTANA: «Otra de las prácticas dañinas que emplean con frecuencia, es la administración de ciertos brebajes, que causan alto grado de embriaguez y trastornos más o menos graves del sistema nervioso. Hay hombres y mujeres acostumbrados desde sus antecesores en elaborar brebajes de esta clase. Estas personas, aprovechando de alguna reunión donde se comienza a beber, invitan a otras, con deliberada intención de burlarse o costearse como sádicos, de los efectos que esa clase de preparaciones causan, la chicha que llaman *acca-hampiscca* (chica curada) o *puncu-pantachiy* (el que hace desconocer la puerta), en cuya composición entran los ingredientes vegetales que en seguida indicamos: hojas de floripondio, flores de retama, zumo de las hojas carnosas de maguey y raíz de sunchu, planta herbácea de flores amarillas; muelen todos estos ingredientes y hacen hervir en cantidad suficiente de agua, las luego mezclan con chicha fuertemente endulzada». Las consecuencias de esta bebida, según Quintana son: primero, letargo y delirio, alucinaciones después, y, finalmente, una pronunciada depresión psíquica, que duraría más o menos tiempo, según la dosis ingerida. Es posible que en el brebaje, el principio activo tóxico sea el de la *D. arbórea* o floripondio, muy abundante en todo el país. Podemos agregar, que es creencia popular que el Chamico tiene un efecto particularmente activo sobre el sistema nervioso, del cual se aprovecha con fines amorosos, dejando, como rezago, un atontamiento completo y un estado de estupidez más o menos pronunciado y duradero.

Las propiedades de las *Daturas* parece que, también, han sido conocidas y usadas desde muy antiguo por otros pueblos. Favorece esta opinión, la extensa área geográfica de repartición de las *Daturas* y la tendencia al uso frecuente, en pueblos de civi-

lización primitiva, de venenos vegetales. Como lo veremos más adelante, las Daturas se hallan repartidas profusamente por el Asia, Europa, Africa y América; posiblemente, también en Australia.

Como todas las Daturas tienen propiedades tóxicas semejantes, por razón de poseer los mismos principios activos, es conveniente hacer un ligero resumen de los estudios que se han hecho sobre estas plantas en otros países.

SAUVAGE, BAUHIN, BOERHAAVE relatan que en su tiempo se usaba del Stramonium para abusar de las mujeres y doncellas. En las Indias Orientales los *Thugs*, bandas de estranguladores, adoradores de la Diosa KALI, usaban las semillas de la *D. fastuosa*, ó un extracto de ellas, para adormeciendo a sus víctimas, matarlas más fácilmente. Durante el siglo XVIII, existían en Francia e Inglaterra, cuadrillas de ladrones que introducían polvos de semilla de estramonio en el café, vino o tabaco de sus víctimas escogidas, y cuando surtía efecto el veneno y las gentes quedaban atontadas o delirantes, aprovechaban para despojarlas sin resistencia.

Afirma TROUSSEAU, de quien tomamos los anteriores datos históricos, que los Arabes y Turcos preparaban filtros amorosos con las Daturas propias de sus países.

En la China también se preparaba, a base de la *D. alba*, el veneno conocido con el nombre de *Want'o to hua* ó *nao yang hua*; siendo de suponer que los chinos, gente refinada en sus suplicios y castigos, harían pródigo uso de este veneno.

Cuando los ingleses conquistaron la India, observaron el frecuente empleo que, los naturales del país, hacían de las hojas picadas de la *D. ferox* para combatir los accesos de asma. ERNEST LABBEE, en su ya citado estudio, consigna que los orientales usaban a las Daturas «pour se procurer une ivresse agréable, un délire gai, fantastique, des songes agréables». A este uso se debería el nombre de *burlado*, que le daban a la planta los portugueses residentes en la India.

La inteligencia de los diversos nombres que se ha dado a la planta que estudiamos, puede ser una fuente que nos suministre algunos datos más, respecto de sus empleos en épocas pasadas. Se ha llamado al estramonio yerba de los brujos, de los hechiceros, yerba del diablo, de los demoniacos, etc., debido, sin duda, a sus efectos trastornadores del sistema nervioso, atribuidos, imaginariamente al demonio: «Les prétendus sorciers se servaient de

la stramoine pour produire des hallucinations fantastiques et faire assister les pauvres patients aux séances du sabbat» ¹⁵.

A fines del siglo XVI, GERARDE cultivaba ya en Londres a la *Datura con fines terapéuticos*, atribuyéndole propiedades notables. En esa misma época (1583) fué cuando el Archiduque Fernando recibió, como obsequio, la especie de *Datura* que crece indígena entre nosotros ¹⁶. Dadas las escasas exigencias de la planta en lo relativo al terreno de cultivo, se propagó, como es de suponerse, rápidamente en Austria, pasando de allí a los demás países europeos.

El primero que hizo estudios sistemáticos sobre las propiedades medicinales del estramonio, fué STORCK (1760) y los éxitos sorprendentes que obtuvo en 1763, en el tratamiento de la epilepsia y de la alienación mental, lo condujeron a extender sus aplicaciones a las enfermedades similares. Después de STORCK, conviene citar algunos otros médicos que prosiguieron su obra: ODHELIUS, BERGIUS, GREDING, WEDEMBERG, DURANDE, TROUSSEAU, etc. Los resultados que obtuvieron fueron en algunos casos contradictorios, aunque se llegó a establecer de manera concluyente, entonces, la acción benéfica de la *Datura* en determinadas afecciones nerviosas: epilepsia, corea, neuralgias diversas etc. Las formas usadas eran, por lo común, de extractos imperfectos, alcohólicos o acuosos, y el de polvo de hojas. Es muy posible, que algunas de las divergencias anotadas en los resultados terapéuticos, se deba al diferente poder activo de los preparados farmacológicos.

No queremos dejar de mencionar las investigaciones de MARTEL (1835) sobre la acción del estramonio en el asma nerviosa, las de VEACH (1863) que trata de la acción que en la misma dolencia tiene la *D. tatula*; las de LAURENT en 1870; los interesantes trabajos de LANTIER (1880) que se refieren, sobre todo, a la toxicología del estramonio; así como las notas sobre envenenamientos producidos por esta planta que dan ORFILA (1852), LARQUET (1861), BROWN (1863), DE SOYRE (1865), TROUSSEAU (1869), los estudios médico legales de TAYLOR (1865) y las contribuciones más recientes de BROUARDEL, OGIER y VIBERT (1898).

Descubierto que la actividad terapéutica de los vegetales empleados en medicina, no residía en la planta total, sino tan sólo en algunos de sus *principios químicos* que eran susceptibles de ser extraídos, sin alteración mayor, por métodos apropiados, se inició una nueva era en cuanto a la aplicación de los alcaloides aislados del estramonio. BRANDES fué el primero que se ocupó de este asunto, y el que dió el nombre de *daturina* al alcaloide de las Daturas; trabajo que fué casi inmediatamente complementado con las investigaciones de MEIN, GEIGER y HESSE (1833), así como con las de Liebig que establecieron la fórmula empírica del alcaloide.

A raíz de los estudios de GEIGER y HESSE, usábase imprecisamente los nombres de daturina, atropina, hiosciamina, etc. para definir los principios activos del estramonio. Fué LADENBURG,¹⁷ quien, con sus notables comunicaciones sobre los alcaloides originales de las Daturas, Hyosciamus, Scopolias y Dubciasias, determinó un más perfecto valor de aquellos nombres; no limitándose a la simple, aunque laboriosa constatación de los diferentes principios activos de la planta misma, sino que también obtuvo una serie de derivados sintéticos, combinando la base alcohólica del alcaloide con diferentes ácidos orgánicos y todavía más, estudió la acción fisiológica de cada uno de estos derivados orgánicos. Aún hoy se mantiene la opinión de LADENBURG de que son tres los alcaloides originales de las Daturas: dos de ellos, la hiosciamina y la atropina, isómeros y susceptibles, el primero, de convertirse en el segundo por racemización o suma de moléculas de opuesta actividad óptica, y el tercero, la hioscina, isómero también de los otros dos, con existencia predominante en el producto conocido, entonces, con el nombre de hiosciamina amorfa.

Posteriormente los ingleses, DUNSTAN y RANSOM¹⁸, (1885) se ocuparon especialmente de los procedimientos de extracción de los alcaloides, y propusieron métodos que hasta hoy son considerados como los clásicos en operaciones de esta naturaleza. A partir de ese año, se multiplican los trabajos científicos que tratan en especial de las propiedades físicas, químicas o biológicas de los alcaloides puros. Merecen citarse los de DRANGENDORFF¹⁹ (1886) sobre la resistencia de los principios activos a los agentes de destrucción físicos: luz, calor, humedad, o biológicos: bacterias de fermentación y putrefacción; los de SCHMIDT (1892) sobre la individualización química de la hioscina o escopolamina,

de la que probó, de una manera concluyente, su no isomería con la hiosciamina; las investigaciones de WILL y BREDIG (1888), y las posteriores de HESSE (1892), MERCK (1892), GADAMER (1901), DUNSTAN y BROWN (1901) y sobre todo, desde el punto de vista de la química estructural, los pacientes trabajos de WILLSTATTER (1901) sobre la fórmula estructural de la atropina, confirmados, dos años después, por la síntesis parcial de la tropina que realizó el mismo sabio, a partir de la suberona.

Siguen, en orden cronológico, las investigaciones de CIMICIAN y RAVENNA²⁰ (1901) de KIRCHER y FEL HAUS²¹ (1905), PYMAN y REYNOLDS²² (1908) y las más recientes de DOTT²³ (1921), LONSTEIN²⁴ (1924), MILLE MAGNETTE²⁵ (1925), DIETERLE, SABALITSCHKA y YUNGERMANN²⁶ (1926). Los trabajos de KING²⁷ (1919) sobre la constitución química de la oscina o escopina, base fundamental de la hioscina, merecen especial mención, porque complementan las investigaciones, ya citadas, de LANDENBURG y RUGHEIMER sobre el ácido trópico y a las de WILLSTATTER sobre la tropina, y porque llegan a demostrar la gran semejanza estructural entre la escopina y la tropina.

Desde el *punto de vista biológico*, debemos mencionar la contribución que los biólogos americanos BLAKESLEE y BELLING²⁸ presentaron al último Congreso Científico Panamericano reunido en Lima, intitulada «Chromosomal Mutations in the Jimson Weed, *Datura Stramonium*». Estos autores exponen el hallazgo de individuos haploides en esta especie, achacándolo, con justicia, a fenómenos partenogenéticos. Con fecha posterior a este descubrimiento, MANN²⁹, ha constatado hecho semejante en otra solanácea, la *Nicotiana tabaco*.

En el *campo fisiológico*, también se ha estudiado minuciosamente a las Daturas en lo que respecta a la acción de cada uno de los principios alcaloídicos que contiene. Pertenecen ya a la Farmacología clásica experimental, las acciones de la hiosciamina y su isómero la atropina, sobre las secreciones, sobre el ojo y sobre el nervio vago; fenómenos todos éstos, observados desde antiguo en las víctimas por envenenamientos, y que hoy están perfectamente explicados merced a las investigaciones de LAURENT, OULMONT, FEINDEL, LEMOINE, MATHIEU, RODOVICI, etc. Más recientemente

GLEY y RONDEAU han experimentado sobre la acción hipnótica de la hioscína. VAN DER HYDE³⁰ y MCGUIGAN³¹ (1921), PASKIND (1926)³², HEINEKAMP (1922)³³, GARCÍA y GUEVARA³⁴ (1922), LEMAY y JALOUSTRE³⁵ (1925), MUELLER y CORBITT³⁶ (1926) se ocuparon también de la acción fisiológica de los citados alcaloides de las Daturas.

Todos los estudios mencionados dieron origen a la tendencia que ha estado dominando en los últimos tiempos, cual es, la de usar, aisladamente, en terapéutica, los principios activos que contiene la Datura; como sucede también, con todos aquellos extraídos de las demás plantas que tienen propiedades medicamentosas, en lugar de extractos de los diversos órganos, que al no estar normalizados, carecen de fuerza definida de actividad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—MARTÍN DE MORúa.—*Historia de los Incas, Reyes del Perú*—Colección de libros y documentos referentes a la Historia del Perú. Anotados y concordados por H. URTEAGA. 2da. serie. (pág. 115). Lima 1922.
- 2.—Loc. cit. (págs. 42-43)
- 3.—Loc. cit. (pág. 60)
- 4.—Padre PABLO JOSEPH ARRIAGA.—*Extirpación de la Idolatría en el Perú. Colección de Libros y Documentos referentes a la Historia del Perú*. Anotados y concordados por H. URTEAGA. 2da. serie. (pág. 40). Lima, 1920.
- 5.—*Informaciones acerca de la Religión y Gobierno de los Incas*. Anotado y concordado por H. URTEAGA. (págs. 45-46) Lima, 1918.
- 6.—GARCILASO DE LA VEGA.—*Los Comentarios reales de los Incas*. tomo I. Anotado y concordado por H. URTEAGA. (pág. 43) Lima 1918.
- 7.—Loc. cit. (pág. 171)
- 8.—Dr. JOSE GREGORIO PAREDES, catedrático de Prima de Matemáticas en la Real Universidad de San Marcos y Cosmógrafo Mayor del Reino. *Almanaque Peruano y Guía de Forasteros para el año de 1818*. Lima 1817.
- 9.—RABUTEAU, A.—*Elements de Toxicologie*, pág. 407. París 1887.
- 10.—LABBEE.—*Datura*.—*Dictionnaire Encyclopedique des Sciences Medicales* tomo XXVI.
- 11.—VALDIZAN, H.—*Nuestra Medicina Popular*. Lima, 1911.
- 12.—VALDIZAN, H.—*La Medicina Popular Peruana*. t. I. pág. 185. Lima, 1922.
- 13.—STIGLICH, G.—*Ultimas expediciones ordenadas por la Junta de Vías Fluviales*, pág. 40. Lima, 1907.
- 14.—QUINTANA, GERARDO.—*Algunas costumbres y creencias indígenas*. 2da. parte.—*Revista de Psiquiatría y Disciplinas conexas*, pág. 374. Lima, 1924.
- 15.—TROUSSEAU et PIDOUX.—*Traité de Thérapeutique*, tomo II. pág. 204. París. 1869.
- 16.—LABBEE.—*Dictionnaire Encyclopedique des Sciences Médicales*, tomo XXVI, pág. 3. París 1882.
- 17.—*Le Moniteur Scientifique*, págs. 571 a 1305. París 1880.
- 18.—DUNSTAN y RANSOM. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, pág. 462. 1885.
- 19.—DRAGENDORFF.—*Manuel de Toxicologie*, pág. 291. París 1886.
- 20.—CIAMICIAN et RAVENNA.—*Repertoire general de chimie pure et appliquée*, pág. 295. 1901.
- 21.—FELDHAUS.—*Repertoire general de chimie pure et appliquée*, pág. 46, 1906.

- 22.—PYMAN et REYNOLDS, citados por OSADA, *Chimie et Industrie*, *Sur les alcaloides mydriatiques de la serie du Datura*, pág. 77; julio de 1925.
- 23.—DOTT, *Descomposition de l'atropine* (Pharmaceutical Journal. 1921 p. 286).—*Annales de Chimie Analytique*, pág. 126; abril de 1926.
- 24.—LONSTAIN.—*Chimie et Industrie*, pág. 909; nov. 1924.
- 25.—MAGNETTE, Mlle.—*Modification subies par les alcaloides du groupe de la tropine au cours de la putrefaction cadaverique*. (Jour de Pharm. de Belgique 1925).—*Annales de Chimie Analytique*, pág. 149, mayo de 1926.
- 26.—SABALITSCHKA et YUNGERMANN—*Sur le façon de se comporter des alcaloides dans les graines qui on contiennent, au cours de la germination* *Chimie et Industrie*, mayo de 1926. Pág. 404.
- 27.—KING. — "*Hyoscine et Oscine*" en *Les Progrés de la Chimie en 1919*, pág. 163. Paris, 1921.
- 28.—BLAKESLEE and BELLING. — "*Chromosomal mutations in the Yimson Weed, Datura Stramonium*". Washington, 1924.
- 29.—MANN (citado por los autores anteriores en la pág. 99 de su trabajo.
- 30.—VAN DER HEYDE. "*On the determination of small quantities of atropine in the blood serum*". *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, pág. 280; febrero 1922.
- 31.—MCGUIGAN. — "*The effect of small doses of atropin on the heart rate*". *Jour of Amer. Med. Assoc.*, pág. 1338; may 14, 1921.
- 32.—PASKIND. "*Some differences in response to atropine in white and colored races*".—*The Jour of Lab. and Cli. Med.* pág. 104. oct. 1921.
- 33.—HEINEKAMP, "*The central influence of atropine and hyoscine on the heart rate*".—*The Jour of Lab. and Cli. Med.*, pág. 104; nov. 1922.
- 34.—GARCIA & GUEVARA.—"*Pharmacodinamics of Datura Alba*".—*The Philippine Jour. of Scien*, pág. 599; jun. 1922.
- 35.—LEMAÿ et JALOUSTRE.—"*Toxicité et action comparée de l'atropine et des alcaloides toxaux de la belladone*".—*Jour de Pharm. et de Chim.* pág. 255; mar. 1926.
- 36.—MUELLER & CORBITT.—"*The effect of atropine and the rôle of the involuntary nervous system in insulin action*".— *The Jour of Lab. and Cli. Med.* pág. 817; jun. 1926.

ESTUDIO BOTANICO

DATURA TATULA, Linneo.—(Lámina N^o. 1) *Sinonimia*:—*Datura Stramonium*, var. *tatula*, *D. Stramonium* var. *chalybaea*, Koch ¹ *Nombres vulgares*: chamico, cojón del diablo, semilla hedionda, ² *herpe a la taupe*, ³ chaminko o sambo q'orota (testículos del negro). ⁴ Debemos mencionar el nombre de Campanilla blanca que le asigna el Dr. PAREDES en su ya citado libro, aunque no ha llegado a nuestro conocimiento por otra fuente. En Venezuela ⁵ llaman a la *D. tatula*, cacaito, ñongué, hojas de tapa, tápate, vuélvete loco. En Estados Unidos le llaman Apple of Peru, Jamestown Weed. ⁶

Clasificación.—⁷ Las Solanáceas, familia en la que está comprendida la especie que estudiamos, comprende 68 géneros con cerca de 1250 especies, predominando en número, el género *Morrela* o *Solanum*, que comprende cerca de 700 especies, en su mayoría americanas.

Según la diferente configuración del androceo, del embrión, y del fruto, se forman de los 68 géneros, cuatro tribus:

1.—Solaneas. Estambres iguales. Embrión enrollado. Fruto: baya.

2.—Hiosciamineas. Estambres iguales. Embrión enrollado. Fruto: cápsula.

3.—Nicotianeas. Estambres iguales. Embrión recto.

4.—Salpigloseas. Estambres desiguales o en parte estériles. Embrión recto.

En la tribu de las Hiosciamineas se hallan los géneros más importantes para nuestro estudio: *Datura*, *Scopolia*, *Hiosciamus*, etc. El género *Atropa* se halla en la primera tribu, la de las Solaneas.

El género *Datura* se caracteriza por tener la prefloración retorcida, cáliz tubuloso, de grandes dimensiones, dividido en cinco lóbulos, caedizo en parte, pues continúa con el fruto, su porción inferior engrosada; la corola, de dimensiones variables, por lo común grande, blanca y regularmente tubulosa; estambres, más cortos que la corola; el fruto con abundantes semillas planas; hojas simples, frecuentemente sinuosas.

Al género *Datura* aún se le divide en cuatro secciones, fundándose en la dirección de las flores y el fruto, la clase de éste y el tamaño y en la consistencia de la planta:

Brugmansia.—Especies arbóreas, flores colgantes, el fruto es baya oblonga colgante; ejemplo: *Datura arborea*, *sanguinea*, *suaevolens*. Raimondi⁸ afirma haber encontrado en los alrededores de Circa, Abancay, una *Datura* muy semejante a la arborea, sólo que sus flores serían más pequeñas y de dirección casi horizontal; el sabio viajero sospecha que se trata de una variedad nueva.

Stramonium.—Especies herbáceas, flores erguidas, el fruto es una cápsula erguida también, que se abre por cuatro valvas, dejando al descubierto dos tabiques completos y dos perpendiculares a éstos, incompletos: ejemplos: *Datura bertolonii*, *stramonium*, *tatula*, *ferox*, etc.

Dutra.—Especies herbáceas, flores erguidas, el fruto es una cápsula colgante con dehiscencia irregular: ejemplos: *Datura metel*, *fastuosa*, etc.

Ceratocaulis.—Especies herbáceas, flores erguidas, el fruto es una baya grande, colgante, ejemplo: *Datura ceratocaulis*.

Origen.—Según todo parece indicar, la *D. tatula* es una especie indígena de América.

Habitat.—El área geográfica de distribución de las *Daturas* es muy extensa. Sus escasas exigencias en cuanto a clima y suelo, la resistencia de la semilla a la acción de los agentes destructores, han permitido que rápidamente se propaguen a todos los países extraños al de su origen, que dicho sea de paso, es muy difícil determinar con certidumbre. Está muy repartida la opinión de De Candolle que localiza el origen de la *Datura stramonium*, en las vecindades del Mar Caspio: «Le *Datura stramonium* parait être indigène de l'ancien Monde, probablement des bords de la mer Caspienne et des pays adjacents, mais certainement pas de l'Inde. Il est douteux qu'il exis-



LAMINA N.º 1

Jatura tatula, Linneo.

tât en Europe a l'époque des anciens Romains mais il paraît s'être répandu de lui-même entre cette époque et celle de la découverte de l'Amérique». ⁹ A pesar de la opinión de este ilustre naturalista, existen, aún hoy, botánicos que sostienen su origen americano. ¹⁰

En la India existe, desde antiguo, las Daturas, ferox y fastuosa; en la China y las Islas Filipinas, la Datura alba, y en América, las especies tatula, arborea, sanguinea, etc. En el Brazil, el naturalista VELLOZO ¹¹ (1790) dice haber encontrado entre la flora espontánea del país, a la Datura stramonium. SAMPAIO, ¹² muy posteriormente, afirma haber encontrado la misma planta en el Estado de Minas Geraes.

Entre nosotros; diversos botánicos han identificado como Datura stramonium, a la especie muy corriente en los alrededores de esta ciudad y, en general, en toda la costa peruana; así lo afirman categóricamente en sus obras, RAIMONDI ¹³ y COLUNGA. ¹⁴ HERRERA, por su parte, sostiene lo mismo en su libro «Contribución a la flora del Cuzco» ¹⁵, así como en su escrito sobre Nomenclatura indígena de las plantas. ¹⁶ FERMÍN MALAGA SANTOLALLA ¹⁷ encuentra al chamico (Datura, stramonium) en el departamento de Cajamarca; CARLOS J. BACHMANN ¹⁸ lo menciona de la misma manera en el departamento de Lambayeque; ANIBAL MAURTUA, ¹⁹ en la provincia de Pachitea; EMILIO CASTRE, ²⁰ en el departamento de San Martín y refiriéndose a las plantas venenosas ahí existentes, dice «úsanse como narcóticos, entre otras plantas, el bejuco, ayarhuasca o sogá de muerto, el toe o maricau, etc (Datura insignis) (?). HILDEBRANDO FUENTES, ²¹ en su escrito sobre Loreto, dice: «en el año 1879 don PEDRO ESTRELLA hizo una relación de las plantas medicinales más importantes de esta provincia, con expresión de las propiedades curativas, en esta forma: «...Chamico, planta muy abundante y venenosa» y más adelante: «hierbas diversas... nombre vulgar, Chamico, nombre médico, Stramonio; propiedades curativas, hojas y semillas como la belladona en dosis menor y para fumigaciones al útero». En su Diccionario de Peruanismos, JUAN DE ARONA, ²² pone: «Chamico, en los Estados Unidos la llaman Apple of Peru, Jameston weed — Baitlet, Diccionario de Americanismos. «sus nombres en el norte son semilla hedionda y manzana del Perú, Parece que fué introducida en la América Tropical y que apareció primero en Jameston,

Virginia, de donde se propagó con el lastre y morralla que traían los barcos» (Beverly, Hist. of Virginia Lib. II)».

Como se ha visto en los acápite anteriores, todos los que se han ocupado de las Daturas repartidas en el Perú, se refieren exclusivamente, dentro de la sección Stramonium, a la *Datura stramonium*, considerándola como la especie peruana; todavía más, PAREDES, en su Almanaque, afirma que don Juan de Manzanilla, profesor de Botánica en la Universidad de San Marcos, reconoció en una planta que le enviaron para su clasificación, a la *Datura stramonium*, la misma que dice crecía silvestre en los alrededores de Lima y que era conocida con el nombre de Chamico o Campanilla Blanca. De una manera expresa, también dice el señor RAES,²³ en una monografía sobre Huancayo, que en esa región existen las *Datura stramonium*, *D. Arbórea*, *D. Sanguinea* y *D. Sulfur*. El Padre FALCON,²⁴ cita también la *Datura stramonium*, como existiendo en los alrededores de Lima, en otros puntos de la costa del Perú y en algunos de la Sierra.

A pesar de todas estas valiosas referencias, debemos consignar el hecho de que ninguna de nuestras investigaciones, que hemos procurado hacer con la más escrupulosa minuciosidad, nos ha revelado la presencia de algún ejemplar de *Datura stramonium*, en los alrededores de Lima; aún más, por los datos y referencias que hemos obtenido de una pequeña encuesta sobre las Daturas del Perú, hemos llegado a la conclusión, condicional, de que la especie que domina en nuestro país es la *Datura tatula*; ésta es también la opinión del botánico señor ESPOSTO, quien asegura que, en sus numerosas excursiones por el territorio nacional, no ha encontrado otra especie que la citada. Sin embargo, el doctor WEBERBAUER, botánico alemán, asevera haber encontrado la *D. stramonium*, entre otras localidades, en Santa Clara y Chosica, cosa que no nos ha sido posible comprobar, a pesar de que hemos hecho en los lugares indicados por el doctor WEBERBAUER, prolijas y repetidas búsquedas.

Sin hacer hincapié sobre las opiniones de aficionados, debemos referirnos a las afirmaciones de botánicos autorizados, para explicar la discordancia que existe entre sus afirmaciones y el hecho indiscutible de nuestros hallazgos. Creemos que RATMONDI clasificó *Datura stramonium*, viendo *Datura tatula*, sin que esto que aseveramos signifique restar méritos a la obra del

sabio milanés, por cuanto existen razones que pueden explicar este error de clasificación; como serían, en primer lugar, la circunstancia de haber sido considerada la *Datura tatula* como simple variedad de la *stramonium*, fundándose en la relativa semejanza de las dos plantas; y después, porque dentro de los medios y tiempo de que dispuso RAIMONDI, para llevar a cabo su monumental obra sobre el Perú, no podía exigirse, a propósito de una planta, llegar hasta el detalle de la variedad en su clasificación. Nos reafirma más en este criterio, lo que nos ha manifestado el señor ESPOSTO, de que en el herbario de RAIMONDI, debajo del nombre científico de *stramonium*, está escrito: «var. *tatula*», cosa que no nos ha sido posible comprobar personalmente, por las condiciones en que se encuentra dicho herbario. Queda, sin embargo, subsistente, la opinión respetable del doctor WEBERBAUER.

La *Datura tatula* crece, además, en el resto de América del Sur, en la Central y del Norte. Seguramente de este continente ha pasado a Europa donde ha surgido y en donde ha sido aprovechada por algunos médicos, de preferencia a la *stramonium*, por atribuírsele mayor actividad terapéutica. Crecería en estado silvestre, tanto en los valles costeros de escasa irrigación, elevada temperatura y pobres en lluvias, como en la sierra, en donde los cambios climáticos son más acentuados, y las precipitaciones pluviosas, mucho más abundantes.

A pesar de la fácil adaptación, del *chamico*, a todas las condiciones exteriores, se puede observar que no crece indiferentemente en cualquier terreno: es muy raro encontrarlo en los bordes de las acequias, y en los lechos arenosos de los ríos; en cambio, es muy abundante en los terrenos de cultivo, donde, en algunas provincias, constituye una verdadera plaga. En las tierras baldías o abandonadas, puede crecer, aunque su desarrollo no es considerable.

En los alrededores de Lima, se le encuentra, en abundancia, en los maizales y algodinales, constituyendo, a veces, verdaderos bosquecillos, y observándose que no existe, con la misma frecuencia, en los terrenos de pastos, en donde la tierra, sin remover por espacio de años, mezclada con las raíces de las plantas forrajeras, forma una capa superior compacta.

Descripción.—Raíz.—Es fusiforme, del tipo corriente; eje principal bien desarrollado, radículas primarias abundantes, sobre todo en la proximidad del cuello. Existen algunas raíces que pre-

sentan en su parte superior, inmediatamente por debajo del tallo, una gran ampliación de su diámetro en forma de maza; a partir de este punto, su diámetro disminuye con rapidez; sin embargo, no es esto lo común, y el calibre a partir del cuello, disminuye casi siempre en forma regular. A veces se encuentran raíces en apariencia fasciculadas; pero una observación más detenida, demuestra, que existe el eje principal geotrópico de diámetro predominante, aunque desviado por un obstáculo cualquiera.

Su color blanco contrasta, netamente, con el verde violáceo de la parte inferior del tallo. Las radículas principales implantadas en la proximidad del cuello, forman con el eje un ángulo variable por diversas circunstancias, y que, por lo común, se aproxima al recto. La longitud de las raíces, como se comprende, oscila entre límites muy amplios: en un ejemplar de casi 2 metros de altura, la hemos visto alcanzar hasta 40 cm. Sus diámetros son por lo general iguales en un punto dado; se dan casos, sin embargo, de raíces fuertemente aplanadas, con predominio considerable de uno de sus diámetros. En el ejemplar citado, sus dos diámetros, algo diferentes, acusaron 3,9 y 3,7 cm., inmediatamente por debajo del cuello. Su consistencia varía: tierna y pulposa en las plantas jóvenes, se hace en las maduras, dura y difícilmente desmenuzable.

En cuanto a su estructura preséntase netamente diferenciadas sus dos formaciones principales: la corteza y el cilindro central.

La lámina N^o. 2, representa un corte de raíz, dado a una altura en que la capa pilífera ha desaparecido ya. En la corteza se advierte que el primer estrato es el suberoso; células rectangulares, que presentan en su mayoría, hacia la superficie externa, una película bien visible de suberina que juega rol protector con respecto al resto de la planta. Por dentro de la capa suberosa, sigue la primera zona cortical propiamente dicha, que puede caracterizarse por sus células polimorfas, de tamaño muy variable y con abundantes formaciones cristalinas, en algunas de ellas, de oxalato de calcio. La segunda zona cortical se caracteriza por sus hileras celulares dispuestas en dirección radial; células de forma rectangular y distribuidas en cinco a ocho capas. El endodermo, la última capa de la corteza, es muy difícil de distinguir, y es por ello que el comienzo del cilindro central, sólo se aprecia bien a partir de los haces libero-leñosos.



LAMINA N.º. 2

Corte transversal de raíz de *D. tatula* dado a una altura en que la capa pilífera ha desaparecido.

El cilindro central, presenta en la *D. tatula*, una disposición típica: no se distinguen con claridad las diversas zonas que los histólogos consideran en el parénquima interfascicular. El periciclo, los radios medulares, la capa perimedular, son difíciles de diferenciar. Los haces líbero-leñosos se reparten casi uniformemente por toda la estela, dejando, sin embargo, algunas zonas discontinuas ocupadas por tejido medular, de células poligonales con paredes celulósicas, que toman coloración rosada con el carmín aluminado de Grenacher.

Tallo.—Su tamaño es muy variable. En las condiciones óptimas de vida de la planta, en terrenos de sembrío bien regados, alcanza hasta dos metros, que es la dimensión máxima que hemos encontrado entre los ejemplares recogidos en los alrededores de Lima. Es muy posible que, en condiciones de clima y suelo más favorables, alcance aún mayores dimensiones. Lo más corriente es encontrar ejemplares maduros que apenas alcanzan 40 o 50 cm.; siendo de interés anotar, que las dimensiones del tallo no influyen, mayormente, sobre el tamaño de las cápsulas y semillas.

El color del tallo es violáceo, manchado profusamente de verde; manchas que en la parte inferior se extienden y se unen, hasta constituir casi el color único. La intensidad de la coloración parece estar en relación directa con la iluminación que recibe la planta. Es mayor en los ejemplares que crecen en terrenos descuidados, y mínima en las plantas jóvenes que crecen aún bajo la sombra de otros vegetales. Se ve, en este último caso, tallos totalmente verdes, y en el primero, un marcado contraste entre el violáceo de la parte superior y el verde de la inferior, sombreada por la maleza.

Su superficie es lisa; a veces, sin embargo, en su parte inferior, presenta un anillo de pelos glandulares y perpendiculares al eje de la planta. Su forma es cilíndrica; pero puede apreciarse ligera desigualdad en sus diámetros, y aún, en algunos casos, obsérvase un ligero canal longitudinal.

El tallo se ramifica por falsas dicotomías: en los puntos de bifurcación, existe, por lo común, una tercera yema, de desarrollo constante, aunque muy inferior al de las principales. El calibre de los vástagos resultantes de la primera bifurcación; es casi siempre igual; la segunda dicotomía origina, en plano perpendicular al primero, vástagos terciarios, también semejantes en sus

diámetros; las ramificaciones siguientes son enteramente desiguales.

Antes de que el eje primario experimente la primera división, da nacimiento a varios ramúsculos sin mayor importancia. Las ramas que se bifurcan, al apartarse, forman un ángulo de 45 grados. En sitio intermedio entre las ramas hijas, y continuando la dirección del segmento original, existe o una flor o una cápsula. Como antes se ha indicado, en la bifurcación, véase además de esta flor o cápsula, una yema que, desarrollándose en la axila de una hoja caediza, origina un ramúsculo rudimentario. A veces la flor, y por consiguiente la cápsula, pueden faltar, sin que sea raro este carácter.

El tallo, primero macizo en su espesor, se ahueca conforme avanza su edad, por la desaparición de la médula. En las vecindades de la raíz y de las hojas de las plantas jóvenes, persiste el tallo con su carácter primitivo.

La lámina N° 3, que representa un corte transversal del tallo, nos muestra la epidermis, compuesta de una capa de células rectangulares, de paredes celulósicas bien netas, y revestida por su cara externa, de una cutícula perfectamente visible en los cortes teñidos por la fuchina amoniacal. La cutícula presenta pelos epidérmicos no muy abundantes, y de dos clases: uniseriados y macizos. Los pelos uniseriados se componen de tres células superpuestas, con finas cubiertas celulósicas, y separadas, unas de otras, por dos tabiques delgados. El protoplasma de estas tres células es finamente granuloso, y presenta, en el polo proximal, los núcleos de las células, poco visibles.

Los pelos macizos se ven siempre constituidos de un corto pedicelo, que se dilata en una formación esférica, compuesta de numerosas células; son mucho más raros que los precedentes y tienen un color bruno oscuro.

Algunos cortes trasversales del tallo, muestran frecuentemente, y por fuera de la cutícula, acúmulos de cera, en forma de bastoncitos, estrechamente unidos entre sí; cera cuya naturaleza química es perfectamente reconocible por su comportamiento al calor.

La corteza consta de cuatro estratos, dos de los cuales son simples, formados de una sola hilera de células, y los otros dos, compuestos de varias capas celulares, que presentan gran analo-



LAMINA N.º 3

Corte transversal de tallo de *D. ratual*.

gía entre sí. El primer estrato celular, yendo de fuera adentro, es la capa subepidérmica, que en este caso merece llamarse pigmentaria: está formada por una sola hilera de células rectangulares en corte transversal y cuyas paredes tangenciales, son algo más engrosadas que las radiales. Se hallan cargadas de pigmento violáceo que llena en ocasiones todo el contenido celular, ocultando los gránulos de almidón que están presentes, aunque no muy abundantes. En algunos cortes transversales de tallo, que presentan un canal longitudinal profundo, se nota que el pigmento de la capa subepidérmica, es verde en el fondo del canal, donde la luz llega en escasa cantidad, e intensamente violado en el resto del tallo. Las células de la capa subepidérmica, son ligeramente más voluminosas que las de la capa anterior; sus paredes tienen poca afinidad por el carmín aluminado, lo que nos permite suponer que la celulosa ha sufrido alguna alteración química.

El estrato siguiente pertenece a lo que se llama la corteza propiamente dicha: consta de seis a ocho capas de células poligonales, de finas paredes celulósicas y de contenido protoplasmático cargado de algunas granulaciones clorofilianas, y escasa cantidad de almidón. Lo que caracteriza a este estrato, es el engrosamiento de la membrana celulósica, en los puntos de unión de varias células contiguas. El tamaño de éstas, siendo inferior al de las células de los estratos vecinos, es constante.

La tercera capa de cuatro a cinco hileras de células, de forma poligonal, debido a la presión recíproca, carece de los engrosamientos tan característicos de la zona anterior. Como contenido celular, existen cloroplastos y gránulos de almidón escasos. El último estrato de la corteza, o endodermo, separa a ésta del cilindro central: los cloroplastos abundantes, y los diminutos granos amiláceos, caracterizan a esta capa.

El cilindro central o estela (VAN TIEGHEM), está limitado irregularmente por el endodermo y presenta, por dentro de esta última capa, al periciclo compuesto de células pequeñas cuadrangulares y de delgada pared celulósica. Por dentro del periciclo y formando un círculo discontinuo al resto del cilindro central, se encuentran los haces líbero-leñosos: cinco grandes y cinco pequeños, alternando. Los haces contiguos no se hallan separados por los radios medulares, pues estos han formado, en su parte vecina al periciclo, tubos cribosos medulares, que unen entre sí a los diez haces líbero-leñosos. La estela es, pues, del tipo gamodesmo.

Inmediatamente por dentro de la madera se distingue la capa perimedular con células relativamente pequeñas y con reservas amiláceas abundantes. La médula consta de grandes células poligonales, también con reservas feculentas. En los tallos jóvenes y en la cercanía de los puntos vegetativos de la planta, la médula rellena por completo todo el cilindro situado por dentro de la capa perimedular; pero a medida que el tallo aumenta en edad, se va reabsorbiendo hasta desaparecer por entero, aún, en sitios próximos a los puntos vegetativos.

Hojas.—Son de dimensiones variables, pudiendo alcanzar, incluso el peciolo, hasta 50 centímetros. Por lo común son asimétricas, ovaladas, irregularmente dentadas, verde oscuras en su cara superior y más claras en la inferior. Nervación de tipo penado. En la cara inferior, las nervaduras, más pronunciadas, limitan campos rectangulares. El peciolo de color violáceo, como el tallo, puede alcanzar dimensiones crecidas (hemos observado algunos de 22 cms.); es acanalado en su cara superior. El limbo, más largo que el peciolo, presenta su ancho máximo a nivel de la segunda dentelladura. Con frecuencia las hojas inferiores son regularmente ovaladas.

Siendo la estructura del peciolo y la de las nervaduras, esencialmente la misma que la del tallo, describiremos sólo la del limbo. La epidermis superior está constituida por una capa de células rectangulares en corte transversal, y desprovistas de clorófila. La capa siguiente es un tejido de grandes células alargadas perpendicularmente, en palizada y con granos de clorófila y almidón. Los haces líbero-leñosos que se encuentran por debajo del tejido en palizada, están compuestos por vasos cribosos y por conductos anillados. Rodeando a los haces líbero-leñosos, se encuentran células con cristales de oxalato de calcio; siendo de anotar que estas células sólo existen en esta zona. El tejido lagunar que se encuentra por debajo, está formado por células poliédricas que contienen granos de clorófila y almidón.

La epidermis inferior del limbo está compuesta de células más regularmente rectangulares que las correspondientes en la cara superior. Abundantes estomas abren sus ostiolas en la superficie.

Flor.—Pedúnculo verde, de forma regularmente cilíndrica y de 1 a 2 centímetros. Cáliz gamosépalo, tubuloso, envolviendo a casi la mitad de la corola; su parte superior delgada, violácea



LAMINA N.º. 4

Corte de ovario de D. tatula.

en su porción libre, presenta poca resistencia a la tracción. La parte inferior del cáliz es más gruesa, resistente y verde; es la porción que continuará con la cápsula.

El cáliz presenta en su superficie externa cinco canales en sentido longitudinal, separados por cinco crestas (a veces seis), que se implantan independientemente en el pedúnculo; por arriba se retuercen ligeramente en el borde libre.

La corola gamopétala, regular, tubulosa, de color ligeramente azulado en su parte superior, presenta en la cara interna del tubo, quince rayas violáceas que se disponen en grupos de tres, siguiendo los surcos internos de la corola. Su mitad inferior es verde pálida, interna y externamente. Así como el cáliz, tiene cinco crestas que terminan aguzándose y enrollándose las unas alrededor de las otras. En la parte inferior de su cara interna, presenta cinco superficies triangulares y salientes, de donde aparecen los estambres.

Los estambres, en número de cinco, poseen filamentos blancos y cilíndricos que se ensanchan al unirse con la corola. En el botón floral, el filamento es mucho menor, con respecto a la antera, de lo que será después.

La antera presenta caracteres muy distintos en la flor abierta y en el botón floral; en éste es voluminosa, de color violado. En su cara interna existen tres surcos profundos que limitan y separan dos eminencias longitudinales, y en su cara externa se nota sólo un surco que la divide en dos mitades.

En el pistilo los cinco estambres rodean por todos lados al estilo. De color blanco, regularmente cilíndrico, el estilo se introduce por su parte inferior en el ovario que semeja un cono, con erizaciones blandas y obtusas, de color verde. El ovario presenta (véase lámina N^o. 4) en su superficie exterior, dos surcos opuestos bien marcados; la cavidad presenta un tabique completo y otro incompleto, perpendicular al primero. A cada lado del tabique incompleto, se encuentra la placenta donde se insertan los óvulos, anátropos. El estilo remata por arriba en el estigma, que cubre a manera de casquete su extremo superior ensanchado. De color blanco amarillento y consistente en el botón floral, el estigma se hace blando y glutinoso en la madurez.

Fruto.—(véase lámina N^o. 1) El fruto de la *D. tatula* es una cápsula ovoide, erguida, provista exteriormente de numerosos

agujones desiguales, con 4 surcos opuestos 2 a 2 y que nacen en la base de la cápsula, por encima del vestigio del cáliz. Estos surcos son desiguales, tanto en su profundidad como en la fecha de su aparición. Dos de ellos se marcan precozmente, resaltando por su color blanco sobre la superficie externa verde del ovario. A medida que la flor y el fruto evolucionan, se hacen más pronunciados y son los primeros en abrirse cuando ocurre la dehiscencia. Los otros dos surcos, a más de aparecer en fecha muy posterior, son menos pronunciados. En el interior de la cápsula, los 4 surcos dan inserción a otros tantos tabiques desiguales, de los que 2, los principales, aparecen primero y dividen completamente a la cápsula en dos compartimientos; los otros dos son incompletos, faltándoles el cuarto superior.

Como consecuencia del desarrollo de las placentas, los tabiques incompletos son constantemente más gruesos que los completos. Las placentas son eminencias irregulares y alargadas en el sentido longitudinal. Las semillas son numerosas y llenan completamente el fruto.

El color de la cápsula varía del violado al verde, y de éste, al amarillo pajizo cuando llega al estado de completa madurez. Las espinas son numerosas y desiguales, como ya hemos dicho. La cara inferior del cáliz, que persiste en el fruto maduro, presenta 5 crestas divergentes a partir de la inserción del pedúnculo, que interceptan otras tantas superficies triangulares excavadas. El pedúnculo es cilíndrico, verde y de longitud variable.

Semillas.—Blanco amarillentas al principio y negras cuando la dehiscencia, presentan en su superficie ligeras puntuaciones. Su forma es arriñonada y generalmente se insertan en la placenta, no precisamente por la zona deprimida de su contorno, sino más bien en la proximidad de una de sus extremidades. Sus tres dimensiones, promediadas, son: 1 mm. de alt., 3,5, mm. de long. y 3 mm. de ancho. El peso oscila alrededor de 0,009 gr. Estos valores han sido obtenidos en semillas maduras, negras y recién tomadas de la planta. Es interesante anotar la constancia de los valores apuntados, pues ellos no varían en relación con el tamaño y desarrollo de la planta.

La semilla (véase lámina N.º 5) está revestida de una epidermis constituida por células grandes, de paredes gruesas, siendo las paredes laterales poco onduladas y las interiores atravesadas por poros. El parénquima está constituido por capas lacias, a



LAMINA N.º. 5

Corte de semilla de *D. tatula*.

las que siguen otras de células obliteradas, primero y de células más definidas, después. Las células del endospermo tienen paredes de diámetros iguales y encierran acúmulos de grasa y aleurona. El embrión es muy encorvado y está incluido dentro de un tejido nutritivo blanquecino, oleoso y muy abundante.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Verzeichnisim Tausch abgebarer Samereizen und Früchte des Botanischen Gartens der Universitat Zürich*, pág. 29. Diciembre de 1926.
- 2.—JUAN DE ARONA. *Diccionario de Peruanismos*, pág. 151. Lima 1882.
- 3.—J. OGIER, *Chimie Toxicologique*, pág. 615. París 1899.
- 4.—HERRERA, F. *Nomenclatura indígena de las plantas*, Inca, vol. I, julio-setiembre 1923, pág. 607.
- 5.—VALERI, *Plantas de Estudio*, Ciencias, dic. 1926, p. 77. Caracas.
- 6.—BAILLET, *Diccionario de Americanismos*, cita de J. de ARONA loc. cit.
- 7.—VAN TIEGHEM, C., *Elements de Botanique*, tom. II, p. 547. París 1918.
- 8.—RAIMONDI, *Itinerarios de sus viajes en el Perú*, Bol. de la Soc. Geograf. de Lima, p. 86 prim. sem. 1916.
- 9.—*Dictionnaire des Sciences Medicales*, tom. XXVI p. 1.—París, 1882.
- 10.—Véase COLLIN «*Toxicologie vegetale*», p. 118. París 1907; y HERRERA, F., «*Flora del Departamento del Cuzco*», p. 166. Cuzco 1921.
- 11.—VELLOZO, *Flora Fluminensis*, Arch. do Museu Nac. do Rio Janeiro, p. 67, 1881.
- 12.—SAMPAIO, *Estudo da Flora do Estado de Minas Geraes*, Arch. do Museu Nac. do Rio Janeiro, p. 30, 1916.
- 13.—RAIMONDI, *Elementos de Botánica aplicada a la Medicina y a la Industria*, p. 158. Lima, 1857.
- 14.—COLUNGA, M. *Lecciones de Botánica*, tom. II, p. 345. Lima, 1878.
- 15.—HERRERA, F., *Contribución a la Flora del Departamento del Cuzco*, loc. cit.
- 16.—HERRERA, F., *Nomenclatura*, loc. cit.

CAPITULO III

ESTUDIO QUIMICO

El primer químico que averiguó la composición del stramonium fué PROMNITZ (1815), realizando sus trabajos con la planta total fresca; los resultados los registra LABBEE: ¹

Resina	0,12	Fosfatos y sales ve- getales de cal y de	
P. extractivo.....	0,60	magnesio	0,23
P. extrac. gomoso	0,58	Agua	91,25
Fécula verde.....	0,64	Materias leñosas	5,15
Albúmina	0,15	Pérdidas	1,28

BRANDES (1820) fué el primero que obtuvo el extracto alcaloídico de la *D. stramonium* y dióle el nombre de *daturina*. Este mismo químico aisló los principios activos del beleño, acónito, belladona y cicuta, dándoles, respectivamente, los nombres de hiosciamina, aconitina, atropina y cicutina. Fué BRANDES quien nos ha dejado el primer análisis completo de las semillas de stramonium, en las que hizo el dosaje de las materias grasas y estudió las combinaciones del alcaloide con el ácido málico. ²

Los resultados de BRANDES son los siguientes:

Malato de daturina	1,80	Albúmina y fitocola	6,45
Aceite fijo y clorófila	16,05	Glutenina	5,50
Cera	1,40	Malato de daturi- na, potasa, cal y	
Resina insoluble en el éter	9,90	acetato de potasa	0,60
P. extractivo.....	0,60	M. leñosa	23,35
P. extractivo gomoso	6,00	Agua	15,10
Goma, basorina y sales....	11,30	Pérdidas	1,95

En 1833, MEIN, farmacéutico de Neustadt-Goders, obtuvo por primera vez la daturina en estado de pureza. En el mismo año, independientemente, GEIGER y HESSE, publicaron sus investigaciones sobre la raíz de la belladona, en las cuales revelaban resultados análogos a los de MEIN. El extracto obtenido por GEIGER y HESSE fué analizado por JUSTUS LIEBIG, quien le asignó la fórmula empírica o global que aún hoy es admitida: $C^{17}H^{23}O^3N$.

SOUCHAY ³ (1846) investigó sobre los principios minerales de las cenizas de stramonium, encontrando lo siguiente: potasa K^2O , 17,87%; soda Na^2O , 12,57%; magnesia MgO , 15,50%; ácido fosfórico, 30,65%; la sílice, cal y peróxido de hierro, estarían presentes en proporciones menores.

Hasta LADENBURG, en 1879, usábase indistintamente los nombres de atropina, daturina, hiosciamina, etc., siendo este químico el que reconoció la desigualdad de las fórmulas estructurales de la atropina y de la hiosciamina, las que separó del alcaloide global de estramonio por su método clásico de los clorauratos.

LADENBURG avanzó, todavía, hasta la preparación de lo que dominó tropeinas o derivados sintéticos de los alcaloides midriáticos; productos de combinación de estas bases orgánicas con los ácidos salicílico, oxibenzoico, para-oxi-benzoico, amigdalico, benzoico y ptálico. Llamóle especialmente la atención, las acciones fisiológicas de la homatropina. ⁴

Del beleño (*Hiosciamus niger*) aisló igualmente, LADENBURG, la hioscina, que supuso fuera isómero de la atropina y de la hiosciamina.

Las investigaciones de LADENBURG, apesar de sus explicables errores, constituyen la contribución más importante que ha podido hacerse en lo que respecta a la química y fisiologismo de los alcaloides del estramonio.

VITALI (1881), definió la reacción coloreada característica de la atropina, que es hoy típica para toda la serie de alcaloides de núcleo pirrólico y pirimídico. PESCI, en el mismo año, preparó la apo-atropina o atropamina (HESSE), tratando a la atropina por el ácido nítrico diluido.

HARTZ (1884) ⁵ empleando como disolvente a la bencina y como base desalojante de los alcaloides, a la soda caústica, obtuvo de 121 libras inglesas de semillas desecadas de *D. stramo-*

nium 86 $\frac{3}{4}$ lbs. de residuo desgrasado, dentro del cual existían 91,975 gramos de alcaloide total, o sean, 0,167 gramos por ciento de semillas desecadas ó, 0,233 por ciento de polvo desgrasado.

En el año siguiente, DUNSTAN y RANSOM, ⁶ hicieron conocer sus métodos de dosaje de la atropina y hiosciamina en las hojas y extracto de belladona; métodos, que han sido los que nosotros hemos empleado en el presente trabajo, con una variante que creímos ne esazio hacer respecto al disolvente para la extracción.

WILL y BREDIG, (1888) ⁷ obtuvieron la atropina por transformación de la hiosciamina por álcalis diluídos; SCHMIDT comprobó la existencia de la hiosciamina en la *Scopolia japonica* y DUNSTAN y CHASTON se ocuparon del mismo alcaloide como elemento predominante en el stramonium, *Duboisia* y *Scopolia*.

En 1890, SCHMIDT, reconoció en la *Scopolia japónica*, la existencia de la hioscina de LADENBURG, llamándole escopolamina; rectificó su fórmula y demostró su no isomería con la atropina y la hiosciamina. Posteriormente, aisló el mismo alcaloide del beleño, de la belladona, del estramonio y de la *Dubosia mioporoides*.

A partir de 1892, HESSE inicia el estudio de las propiedades físicas y químicas de los alcaloides midriáticos y de sus derivados; se ocupa sucesivamente del poder rotatorio específico de la hioscina y hiosciamina, de los puntos de fusión de la atropina, hiosciamina y sus derivados cloroáuricos, y descubre, finalmente, en el bromhidrato de hioscina comercial, un alcaloide ópticamente inactivo que llamó atroscina.

BROWNE ⁸ (1896), investigando la cantidad y clase de alcaloides en flores de plantas chinas de *D. alba*, obtuvo 0,485 % de hioscina pura, y, en 1900, HESSE, analizando idéntico material enviado por BROWNE, obtuvo que la cantidad total de alcaloides era de 0,55 %, dentro de los cuales habían 92% de hioscina, 6% de hiosciamina y 2% de atropina.

Fundándose en el carácter marcadamente básico de la mayoría de los alcaloides, SCHMIDT, ⁹ en 1900, estableció un nuevo método de dosaje de estos cuerpos, basado en su saturación por un ácido fuerte en presencia de un indicador apropiado, la iodeosina; método merced al cual obtuvo, en hojas de stramonium del jardín botánico de Marburg, un promedio de 0,40 gr. % de alcaloide calculado en atropina.

DUNSTAN y BROWN ¹⁰ investigaron a su vez los alcaloides del *Hyoscyamus muticus*, proveniente de la India, así como de plantas egipcias, obteniendo para el primero 0,1 % de principios activos y para las segundas, 0,87 %. En el stramonium del Egipto sólo encontró hiosciamina; hecho importante, por cuanto corroboraría la sospecha de algunos investigadores, relativa a que la atropina no existe normalmente en la planta, sino que es el resultado de la transformación de la hiosciamina por la acción de los reactivos empleados en la extracción y de las diversas operaciones, como disolución, calentamiento, etc. que se practican en ese proceso.

Establecida la fórmula estructural del ácido trópico por LADENBURG y RUGHEIMER, quedaba por establecer la de la atropina. Esto fué hecho por WILLSTATTER (1901-1903), ¹¹

Algunos años después. AD. KIRCHER (1905) trató de caracterizar a los alcaloides midriáticos de las *Daturas metel*, *quercifolia* y *arbórea*. En la *D. metel*, según este autor, predominaría la escopolamina; en la *quercifolia* predominarían la escopolamina y la hiosciamina, existiendo la atropina en escasa proporción; en la *arbórea* faltaría por completo este último alcaloide, pero estaría presente la hiosciamina en escasa proporción, y en muy abundante, la escopolamina.

Este mismo año, FELDHAUS ¹², determinó con ayuda del reactivo iodo-iodurado, la distribución del alcaloide en la semilla del estramonio y la riqueza en alcaloides del punto vegetativo de los parénquimas y de los tejidos periféricos. Dá las siguientes cifras: en raíces gruesas 0,33 %, en raíces pequeñas 0,10%, en el tallo principal 0,09 %, en las hojas 0,39%, en la corola 0,43%, en el cáliz 0,30%, en el pericarpo maduro 0,08 %, y en los granos maduros 0,48%.

PYMAN y REYNOLDS (1908) descubrieron en la *D. meteloides*, un nuevo alcaloide, la meteloidina, de fórmula empírica $C^{13}H^{21}O^4N$, simultáneamente a la presencia de atropina y hioscina.

ANDREWS ¹³ (1911) encuentra en las plantas indianas de *D. stramonium*, los porcentajes alcaloidicos siguientes: en el tallo 0,25 grs; en las hojas, 0,41 a 0,45 grs., y en los frutos, 0,46 grs.; pareciéndole encontrar que, salvo una excepción, el alcaloide era sólo hiosciamina o mezcla de ésta con pequeña cantidad de escopolamina. La *D. fastuosa* presentaría un total variable entre

0,1 % en las raíces, a 0,2 % en los frutos, siendo el alcaloide dominante, la escopolamina.

CIAMICIAN y RAVENNA ¹⁴, dos químicos italianos, que desde años antes habían estudiado la génesis de los alcaloides, publicaron, casi simultáneamente con ANDREWS, los resultados de los experimentos que hicieron inyectando, a plantas, ciertas sustancias cuya estructura intramolecular tuvieran alguna semejanza con la de los alcaloides generados por ellas, con el objeto de determinar si había o no aumento en el tenor de principios activos. En el estramonio comprobaron, por ejemplo, que el ac. ptálico posee acción inhibitoria sobre la formación de alcaloides; la piridina no ejerció acción alguna, en tanto que la asparagina (ácido amino-amido-succínico) sería el único compuesto susceptible de incrementar la citada producción intraorgánica.

La disparidad entre las cifras del punto de fusión fijadas para el sulfato de atropina, por varios autores, llevaron a DROOP RICHMOND ¹⁵, en 1918, a buscar la causa de esa discordancia, constatando que ella radicaba en la notable higroscopicidad del compuesto y en la diferencia del punto de fusión entre el cuerpo puro anhidro y el hidratado. De acuerdo con ALLEN, RICHMOND admite, como punto de fusión, el de la temperatura de 194 °C

Desde las investigaciones de WILL en 1888, se admitía que si bien los álcalis caústicos y los carbonatos alcalinos eran susceptibles de realizar, aún en frío, la racemización de la hiosciamina, el amoníaco apenas si causaría muy lentamente esta transformación. Las posteriores investigaciones de DOTT ¹⁶ han probado que este último álcali y el carbonato de sodio, causan una apreciable descomposición, aún de la atropina, en productos secundarios. Fácil es comprender la importancia que tiene este hecho pues si la cantidad de amoníaco empleada en la extracción es excesiva, podría concluirse, fácilmente, con cifras de análisis alejadas de la realidad. Aunque DOTT encuentra que el bicarbonato de sodio es también susceptible de provocar las dichas descomposiciones, dado que es menor este poder, lo recomienda para los procesos de extracción, en reemplazo del amoníaco

J. OSADA ¹⁷, en un reciente trabajo sobre la meteloidina, hace una exposición general del problema de los alcaloides de las Daturas y los divide en dos grupos: los ésteres trópicos de la tropina y los ésteres trópicos de la oscina o escopina. Sospe-

chando, también, que la atropina no existe formada en las plantas, sino que se origina en el curso de la extracción, sostiene que las dos series de alcaloides no se presentan mezcladas en ninguna de las plantas que había estudiado: *Atropa*, *Hyosciamus*, *Scopolia*, *Datura*, *Duboisia* y *Mandragora*.

Entre los últimos trabajos publicados sobre los alcaloides de las *Daturas*, debemos citar a los de SABALITSCHKA y JUNGERMANN¹⁸ y a los de DIETERLE¹⁹. Los dos primeros se ocupan en especial de la pretendida difusión de los alcaloides en el grano germinado, afirmando que no existe esta difusión ni tampoco formación de zona protectora alguna. El alcaloide no pasaría al medio exterior sino en condiciones muy especiales y sólo cuando el grano se halla alterado.

GERARD tenía establecido que en el aceite de las semillas de *D. stramonium* existía un componente graso característico, el ácido datúrico ($C^{17}H^{33}O^2H$), isómero del ácido margárico; pues bien, H. DIETERLE complementa estas determinaciones de GERARD aislando de las semillas de *D. alba* (NEES) los siguientes ácidos:

Acido linólico α	27,00%
„ „ β	3,34%
Acido oléico	69,66%

Acidos todos de la serie no saturada, que explicarían el elevado índice de iodo del aceite de esa *Datura*.

No sabemos que se haya realizado entre nosotros algún trabajo especial sobre los alcaloides de las solanáceas. Sin embargo, debemos mencionar dos tesis presentadas a la Facultad de Ciencias en los años 1908 y 1917, que se relacionan en algo con este estudio. La del, hoy, doctor O. HERCELLES²⁰, que trata en especial del reconocimiento microquímico de los alcaloides más importantes, entre los que pone a la atropina, verificando, con nueve alcaloides, las reacciones con el yoduro de bismuto, ferrocianuro y cromato de potasio, cloruro de platino, cloruro de oro, ácidos crómico y pícrico y con el Lugol ligeramente modificado. Comprueba la inexactitud de los resultados de POPOFF en lo relativo al picrato de atropina: la sal no cristalizaría en forma de láminas

rectangulares sino predominantemente en finas agujas incoloras. La forma indicada por POPOFF sería, con mucho, la menos abundante.

La segunda tesis, debida al, hoy doctor VILA ACUNA ²¹, trata especialmente del dosage de ciertos alcaloides por medio del yodo; y refiriéndose especialmente a la atropina, alcaloide que nos interesa, la dosifica en las hojas de la belladona y encuentra, en una muestra del comercio, hasta 0,35%. A 1 cc. de la solución centinormal de yodo, le correspondería 0.0007225 de alcaloide puro, atropina o hiosciamina.

Los diferentes datos que hemos recogido y consignado en el presente capítulo, se refieren a los estudios de la química de las Daturas y, aún, de la de las plantas pertenecientes a géneros botánicos próximos; pero nada se ha dicho respecto de la especie más importante para nosotros, la *D. tatula*. Apenas si algunos autores la citan para decir que sus propiedades son idénticas a las del stramonium o para anotar una ligera ventaja en su actividad sobre ésta. En Inglaterra, algunos médicos la usan como específico contra el asma, prefiriéndola al estramonio (*The datura tatula, specific for asthma*). Siendo más activa tendrá que poseer mayor cantidad de alcaloides que el stramonium; y, por consiguiente, ser más tóxica. Esta es la opinión de OCIER cuando afirma en su «Chimie Toxicologique» que la *D. tatula* goza de propiedades particularmente venenosas.

El único análisis químico de esta planta que conocemos es el de ALDRIDGE; cuyos resultados, reunidos por LABBEE, acusan la presencia en ella, de tanino y un alcaloide.

En prensa este trabajo, encontramos en la revista «Ciencias» de Caracas, 1º. de diciembre de 1926, y en un artículo «Plantas de Estudio», del doctor F. VALERI, la cita de una tesis para el Doctoramiento, en San Salvador, del doctor ARTURO GALLONT, intitulada: «Investigaciones y Dosificación de los Alcaloides de la *D. tatula*»; trabajo que no comentamos por no conocerlo.

Como hemos visto en páginas anteriores, DRAGENDORFF había demostrado la inalterabilidad de la atropina en medios putrefactos. LONSTEIN ²² que ha realizado últimamente experiencias más precisas, con especies bacterianas conocidas, ha llegado

a conclusiones similares en lo que respecta a la morfina y a la atropina. Pero, aún, posteriormente, MILLE. MAGNETTE ²³ ha vuelto a ocuparse de este asunto, confirmando más, si cabe, las conclusiones de DRAGENDORFF. Sus experiencias llevadas sobre diversas sustancias (azúcar, peptona, cuerpos de cobayas, etc.) colocadas en suelos diferentes y a diferentes profundidades, o en la atmósfera, en presencia de fermentos variados (láctico, butírico, amoniacal) o de microbios de la putrefacción (proteus, colibacilo, etc.), la conducen a las siguientes conclusiones: es posible siempre caracterizar con certidumbre a la atropina y hiosciamina bajo las más diversas circunstancias de tiempo, temperatura, medio, aereación y flora microbiana; siendo las condiciones óptimas para la conservación de una mayor cantidad de alcaloides, temperaturas poco elevadas, terreno seco y permeable al aire y medio ácido. La hiosciamina demuestra siempre una mayor inestabilidad que la atropina, su desaparición es un poco más rápida.

Desde los ya antiguos trabajos de SCHMIDT, sobre la belladona, se sabía que existe una íntima relación entre la riqueza alcaloídica de la planta y la composición química del suelo en que crece; sin embargo, faltaba precisar la influencia de determinados iones, solos o asociados, en el terreno, sobre la génesis de los alcaloides. Esto es lo que ha realizado últimamente MAURIN ²⁴, experimentando con el estramonio: la mayor parte de los abonos conocidos, aunque incrementasen el aparato vegetativo de la planta, no son capaces de influir sobre su riqueza en alcaloides; pero con algunas mezclas de sales de hierro, aluminio, potasa y cal, es posible producir un aumento de 25 % en el rendimiento alcaloídico.

ALCALOIDES DE LAS DATURAS

Sobre el origen de los alcaloides se han realizado, desde antiguo, numerosas investigaciones. PICTET (1905), CZAPEC (1906), WINTERSTEIN y TRIER (1910) y ROBINSON y PERKIN (1917-1919) han escrito sobre el particular; pero el que emitió la primera hipótesis sobre el significado fisiológico de los alcaloides, fué SACHS, que atribuía la presencia de estas bases orgánicas en las plantas como consecuencia de la actividad catabólica normal de ellas. Como todo producto de deshecho, los alcaloides, serían nocivos a la planta misma y en la imposibilidad de eliminarlos, los almacenaría en tejidos especiales. Su valor sería pues comparable, en todo punto, al de los oxalatos y resinas en otros vegetales.

Otros autores han considerado a los alcaloides como productos intermediarios en la génesis de la molécula albuminoidea, con valor semejante al de materiales plásticos susceptibles de utilización posterior. ROBINSON y PERKIN se adhieren a este criterio, pues definen el origen aminoacidógeno de ciertos alcaloides. ERRERA (1882) teniendo en cuenta la extrema toxicidad de los alcaloides, los considera como medios de defensa de la planta; serían comparables por su función, aunque superiores en poder, a ciertas formaciones mecánicas y químicas protectoras. La tesis de ERRERA muy en boga, en otros tiempos, parece haber sido inspirada en las ideas de HABERLANDT, acerca de la finalidad última de todo órgano o cuerpo de origen biológico.

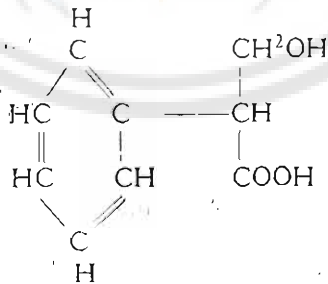
Hipótesis distinta es la de los italianos CIAMICIAN y RAVENNA. Creen estos, que las plantas, lejos de eliminar los alcaloides como productos residuales de su metabolismo, los modifica volviéndolos más resistentes por sustitución con radicales alcohólicos o ácidos de los hidrógenos hidrocarburoados. Este fenómeno de estabilización sería realmente incompatible con la hipótesis de

SACHS. Ciertas experiencias los conducen a sostener la naturaleza hormonal de los alcaloides con función estimuladora de las otras funciones vitales, lo que explicaría, según ellos, su mayor concentración en los sitios de intensa actividad metabólica; puntos vegetativos y meristemos.

Actualmente se admite en las Daturas, tres alcaloides principales: la atropina, la hiosciamina y la hioscina o escopolamina; aparte de otros alcaloides, de menor importancia, que existen en algunas especies: la meteloidina, la atroscina, etc.

Atropina.— $C^{17}H^{23}O^3N$. Su existencia en las Daturas y en la belladona, es motivo actualmente de alguna discusión. SCHMIDT, WILL y BREDIG la niegan sospechando que el alcaloide original sea la hiosciamina: la atropina sería un producto de transformación, derivado de las manipulaciones químicas y procesos físicos, empleados en el curso de la extracción, bajo el influjo concurrente de la temperatura. Nosotros, no estando definido este asunto, seguiremos a LADENBURG en el curso de este trabajo, considerando a la atropina como uno de los alcaloides propios de las Daturas.

La fórmula global de la atropina, fué determinada, por primera vez, como ya se ha dicho, por LIEBIG. Su fórmula estructural, fué estudiada por LADENBURG, RUGHEIMER y MERLING, que propusieron modelos muy semejantes al que posteriormente obtuvo WILLSTATTER. De los productos de la hidrólisis de la atropina, el ácido trópico, había sido, ya, minuciosamente estudiado por LADENBURG y RUGHEIMER, quienes establecieron definitivamente su fórmula estructural: sería el ácido α fenil β oxipropiónico, sólido a la temperatura del laboratorio y cristizable en prismas o láminas fusibles entre 117° y 118° .



Ac. trópico.

ferencia a otros disolventes de las grasas, en la extracción del aceite de la semilla. SCHINDELMEISTER (1901) encontró que la solubilidad de la atropina, en el tetracloruro de carbono, era mucho mayor que la de la morfina y narceína, ascendiendo hasta 1,136%

La atropina se volatiliza parcialmente de sus soluciones, por calentamiento; DRAGENDORFF demostró que el vapor de agua podía arrastrar una cierta proporción de alcaloide; calentada a 140° entre dos vidrios de reloj, la atropina se sublima totalmente, con descomposición parcial.

Su actividad óptica es nula; desde LADENBURG, se admite que esta inactividad se debe a que en la constitución de la atropina, entran cantidades iguales de hiosciaminas levógira y dextrógira, que se compensan. Aún no se conoce a la hiosciamina dextrógira, ni se le ha podido obtener por desdoblamiento de la atropina, pero sí se ha comprobado la gradual inactivación de la hiosciamina levógira, por la producción de la atropina, a sus expensas.

Entre sus reacciones coloreadas, la de VITALI, es la clásica: se evapora a sequedad el extracto alcaloídico con algunas gotas de ácido nítrico puro, se le agrega solución de potasa, y en caso de haber atropina, se desarrolla una intensa coloración violada que vira al rojo. Sin embargo, la reacción no es característica, a pesar de las afirmaciones de VIBERT²⁵; esta reacción es dada también, por la escopolamina y la hiosciamina, siendo necesario para que se manifieste con claridad, que el alcaloide posea un cierto grado de pureza. En los extractos ordinarios, impuros, los resultados son dudosos y aún negativos.

M. N. D. CHATTERJI²⁶, refiriéndose a la investigación de la datura en las vísceras, cuando no se dispone de suficiente cantidad para someterla a toda la serie de reacciones clásicas, recomienda investigar la acción midriática, con el fin de descubrir la atropina; pero como ha sido objetado el ensayo midriático de ser positivo, también, con ciertos productos de descomposición orgánica, sugiere asociar a esta prueba, la reacción de VITALI, que es precisamente negativa en presencia de estos mismos productos. Se puede, pues, estar seguro de la presencia de la atropina; cuando el ensayo midriático, y la reacción de VITALI, hecha en condiciones apropiadas, son positivas.

Hiosciamina.— $C^{17}H^{23}O^3N$. — Es muy posible que el alcaloide que BRANDES descubrió en el *Hyosciamus*, y que denominó hiosciamina, no haya sido otro que la atropina, cosa que no sería extraña, si recordamos que en los antiguos métodos de extracción se empleaban álcalis fuertes y temperaturas más o menos elevadas. Como sabemos WILL y BREDIG (18881) probaron que la transformación de la hiosciamina en la atropina, por los álcalis, se realiza fácilmente en frío y con mucho mayor rapidez en caliente.

La hiosciamina posee en lo referente a su solubilidad, caracteres muy semejantes a la atropina, funde a la temperatura de $108,5^{\circ}$ y se sublima parcialmente a 140° , probablemente en forma de atropina; como puede deducirse de las experiencias de SCHMIDT, la hiosciamina calentada ligeramente por encima de su punto de fusión, se transforma en atropina.

Lo mismo que la atropina, la hiosciamina es ligeramente volátil en corriente de vapor de agua, e hidrolizada con ácidos diluidos, produce tropina y ácido trópico. Se diferencia, sin embargo, netamente de aquella, por su actividad óptica que equivale según HESSE a $20^{\circ}3$. Sus sales comparadas con las de la atropina, presentan también algunas propiedades físicas diferentes, en especial sus puntos de fusión.

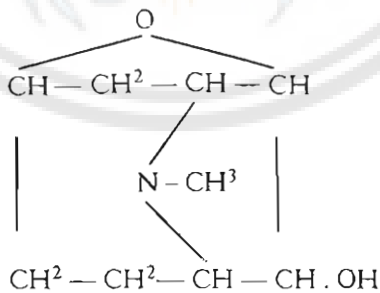
La propiedad fisiológica de ambos alcaloides, son muy semejantes, admitiéndose, sin embargo, que la hiosciamina es de acción más tardía, pero más duradera que la atropina. Los últimos trabajos de Lemay y Jaloustre, en Francia demuestran que los extractos alcaloidicos de la *A. belladonna* son dos veces más potentes que la atropina sola, al estado de absoluta pureza. Los investigadores citados, encuentran que mientras que la inhibición del vago cardiaco, es obtenida, con $0,06$ de miligramo de sulfato de atropina, bastan para alcanzar igual resultado, $0,03$ de miligramo de alcaloide totales. La duración de la acción inhibidora, se prolongaría por doble tiempo con el extracto total, si se emplean cantidades iguales de substancia. Deducen de esto, LEMAY y JALOUSTRE ²⁷, de acuerdo con TIFFENEAU, CUSHNY y REGNAULT, que, en el extracto, es la hiosciamina, el alcaloide que predomina. GARCÍA y GUEVARA ²⁸, en las Islas Filipinas, sostienen que la acción de la hiosciamina, sobre el vago cardiaco, es ligeramente inferior a la de la hioscina y a la de la atropina, cuyos poderes, de estas últimas, serían muy semejantes.

Es indudable que estos datos contradictorios, no deben ser atribuídos sino a las impurezas tan frecuentes en los alcaloides comerciales. Es cierto que cada ser vivo posee una susceptibilidad particular para cada sustancia, pero en todo caso los errores debidos a este factor, no pueden alcanzar importancia tal que produzcan resultados tan distintos.

Se tiende a admitir hoy día, que la hiosciamina es el alcaloide predominante en la mayoría de las *Daturas*; en ciertos casos raros, la hioscina la aventajaría en proporción. Respecto al tenor en alcaloide, de cada órgano vegetal, es demasiado variable para poder dar una cifra promedial.

Escopolamina o hioscina.—LADENBURG aisló de la hiosciamina amorfa, producto extraído del beleño, un alcaloide, que llamó hioscina y que supuso isómero de la hiosciamina. Posteriormente SCHMIDT, en la *Scopolia*, encontró una base orgánica que recibió el nombre de escopolamina. Su fórmula empírica $C^{17}H^{21}NO^4$, demostró el error de LADENBURG al suponer tal isomería.

Se presenta en dos formas isoméricas: una ópticamente activa y la otra, no. Es muy difícilmente cristalizable, funde a 59° , y posee reacciones químicas semejantes a la atropina. Por hidrólisis, suministra escopina y ácido trópico. La fórmula estructural del ácido trópico ya la conocemos, y la correspondiente a la escopina u oscina, ha sido objeto, en los últimos tiempos, de investigaciones de parte de KING²⁹. Según este autor, que ha verificado sus trabajos sobre los diversos racematos de la hioscina, su fórmula sería muy semejante a la del tropanol (R. HAZARD)³⁰ o tropina



Es opina ú oscina.

Sus propiedades fisiológicas, son mucho más intensas que aquellas de los dos alcaloides anteriormente citados; según ROEHL-

MANN ³¹, su acción midriática sería cinco veces más potente que la de la atropina. Ya hemos citado anteriormente la opinión, de GARCÍA y GUEVARA, sobre la igualdad de acción fisiológica, de ambos alcaloides, sobre el vago cardíaco. CHASTAING ³², sin embargo, afirma que la escopolamina tiene una menor acción midriática que la atropina. Las investigaciones de GLEY y RONDEAU sobre la acción hipnótica de la hioscina, complican, aún más, el problema. ROBERT (1905) ha encontrado como impureza muy frecuente, en la escopolamina de la belladona, a la atropamina (HESSE), que es de menor actividad midriática y de toxicidad mucho más elevada, lo cual puede explicar la diferencia de los resultados de dichos investigadores.

Hoy por hoy se admite que la hioscina posee acción muy semejante a la atropina, en lo referente a la pupila y a las secreciones, con la diferencia de que su efecto es más rápida y más fugaz que la que posee la atropina y de que es, además, bastante electiva su acción sobre el sistema nervioso central.

Métodos de separación de los tres alcaloides midriáticos de las Daturas.—Existen dos procedimientos principales, basado el uno en las diferencias de solubilidad en medios hidroalcohólicos, y el otro, en la diferencia de caracteres de los derivados cloroáuricos.

Primer método.—El extracto total del alcaloide se disuelve en la menor cantidad posible de alcohol absoluto, luego se le agrega agua destilada por pequeñas porciones para hacer la precipitación: el primer alcaloide que precipita es la atropina, después la hiosciamina y por último la hioscina. Repitiendo la operación, y controlando los puntos de fusión, se pueden obtener alcaloides bastante puros.

Segundo método.—Se basa en la reacción de los clorhidratos de los alcaloides con el cloruro áurico, formándose sales complejas: los cloroauratos correspondientes. Estos poseen puntos de fusión bastante alejados, lo que permite caracterizarlos con facilidad. La solubilidad del cloroaurato de hioscina, es menor que la del cloroaurato de hiosciamina. Por otra parte, calentando una mezcla de cloroauratos de atropina y de hiosciamina, se obtiene la disolución del primero y no la del segundo. Para regenerar el alcaloide, se trata el cloroaurato por el ácido sulfhídrico, en medio ligeramente ácido, y por cristalizaciones sucesivas, en medio clorhídrico, se obtiene el alcaloide puro.

Los puntos de fusión de los cloroauratos son: 135°, 160° y 198°, respectivamente para la atropina, la hiosciamina y la escopolamina.

ANÁLISIS DE LA DATURA TATULA

Dosaje de los alcaloides.—El procedimiento que hemos empleado para la separación y dosaje de los alcaloides en la *D. tatula*, es, fundamentalmente, el mismo que DUNSTAN y RANSON³³ recomendaron el año 1885. Sus fundamentos teóricos son los siguientes:

I.—Los alcaloides, tales como se hallan en el vegetal, son muy solubles en el alcohol absoluto.

II.—Las sales de los alcaloides de las *Daturas*, son insolubles en el cloroformo, en medio ácido. La solubilidad en este disolvente de las grasas, de la clorófila y demás pigmentos vegetales, es apenas modificada por la reacción del medio.

III.—Las sales de los alcaloides son precipitadas, de sus soluciones acuosas, por el amoníaco en ligero exceso. En este estado, y en medio alcalino, los alcaloides son fácilmente extraídos por el cloroformo.

Los detalles del análisis varían algo según se trate, del dosaje de los principios activos, en las hojas, tallos, raíces y flores, o en las semillas.

En el primer caso, basta la desecación, como única operación preliminar a la extracción misma de los principios activos. Se toman 100 grs. de la parte de vegetal en la que se trata de dosar los alcaloides, ya sea hoja, flor, etc. y se le deseca en una estufa a temperatura no superior a 60°. Hecho ésto, se pasa el producto seco a un mortero; se le tritura cuidadosamente, evitando las pérdidas por proyección.

Reducido a polvo fino, se le traslada a un extractor. El disolvente que DUNSTAN y RANSOM recomiendan para la extracción es el alcohol absoluto, pero hemos comprobado, que esta operación, se hace en mejores condiciones y con más abundante rendimiento, empleando una mezcla de alcohol metílico y de etílico en las proporciones de 70 cc. de alcohol etílico, y 50 cc. de alcohol metílico.

Se efectúan 7 u 8 extracciones con esta mezcla; después de lo cual, se añade al líquido alcohólico, 100 cc. de agua destilada, conteniendo 5 cc. de ácido clorhídrico (1.19 de densidad). Se calienta el total a 60° u 80°, se le pasa a un tubo de bromo de 300 cc. de capacidad y se añade cloroformo; se agita fuerte y repetidas veces y se decanta con cuidado. Basta 70 cc. de este disolvente para eliminar todas las grasas y pigmentos. No es conveniente añadir todo el cloroformo a la vez; debe preferirse, en todo caso, hacer cuatro extracciones en la bola de bromo, las tres primeras de 20 cc. cada una, y la última con 10 cc.

En el líquido hidroalcohólico nos quedan disueltos los alcaloides en estado de sal. Se alcaliniza con amoníaco, cuidando de no exagerar la cantidad de este álcali, y se pasa nuevamente el líquido a un tubo de bromo. Los alcaloides desalojados de su combinación salina han precipitado, siendo muy fácil, entonces, extraerlos con cloroformo. La cantidad de cloroformo que hemos usado es 50 cc. fraccionadamente en cuatro dosis: la primera de 20 cc. y las tres últimas de 10 cc. El disolvente decantado, es recibido en un vaso de Bohemia y llevado a un baño-maría, hasta completa evaporación del cloroformo. Se le pone, luego, a la estufa de 100° y se le mantiene allí hasta constancia del peso. El incremento en peso del recipiente, nos indica en miligramos, la cantidad de alcaloides contenidos en la muestra tomada; de allí es fácil deducir el porcentaje de alcaloide, refiriéndolo ya al material fresco, ya al desecado.

Cuando se trata de la semilla el procedimiento es más largo y delicado. Se debe extraer primero el aceite que se encuentra en cantidad bastante elevada. Para facilitar la disolución de éste, recomiéndase triturar la semillas hasta hacer un polvo fino. Se le pasa a un aparato de extracción de SOXLET, donde se le trata por 120 cc. de éter de petróleo purísimo. El éter de petróleo disuelve fácilmente a la grasa, en tanto que los alcaloides de la *Datura* son apenas solubles (1:2000). El polvo desgrasado se coloca en otro extractor, y se procede, en lo sucesivo, con él, de la misma forma que con las hojas, tallo, etc.

Dosaje del aceite de la semilla.—El éter de petróleo, con el aceite obtenido de la operación anterior, se coloca en un recipiente tarado, y se le lleva a un baño-maría (40°) para evaporar el disolvente, cuyas últimas porciones son retenidas con gran fuerza

por el aceite. por lo que conviene prolongar la operación, en tanto que persista el olor característico del éter de petróleo.

La diferencia de peso nos indicará el porcentaje de aceite, siempre que la cantidad de semillas fuera 100 grs.

Dosaje del agua en las hojas, tallo, raíz y flores.— Se pesa una cantidad de substancia, que varía entre 3 y 5 grs. para las hojas o las flores y 20 a 30 gr. para la raíz o el tallo, y se le coloca en la estufa a 90°. Cuando se advierte que la desecación está por terminarse. se eleva la temperatura a 100° y se le mantiene allí hasta constancia del peso. Desde luego, antes de efectuar las pesadas del residuo, es absolutamente necesario, enfriar el recipiente en un desecador de ácido sulfúrico.

Una sencilla operación aritmética, nos indicará la proporción de agua y substancia volátil por 100 grs. de producto fresco; y, por ende, el porcentaje de substancia sólida no volátil.

Algunos autores, DRAGENDORFF, entre otros, recomiendan elevar la temperatura hasta 110°; en nuestro caso no nos parece conveniente pues los principios activos de la planta, son parcialmente volátiles a esta temperatura.

Dosaje de las cenizas.—Bajo esta denominación, se pretendía antes, comprender la totalidad de las substancias minerales; pero está visto que este dosaje es sólo aproximado: algunas de las sales minerales son volátiles a elevadas temperaturas, que son las que deben actuar sobre las substancias vegetales para transformarlas en cenizas. Sin embargo, empleando ciertas precauciones ³⁶ se puede aminorar el error: para lo que se somete el crisol con la substancia ya seca, a la acción de una temperatura que oscile entre 180° y 200°, en estufa corriente. Se deja enfriar y se añade agua en cantidad escasa; se filtra por papel cuyo peso de cenizas se conoce y el líquido que pasa se recibe en otro crisol tarado. Se evapora a sequedad. Las cenizas quedan blancas. El filtro con el residuo carbonoso se incinera, a elevada temperatura en otro crisol tarado; la suma de las cenizas, en los dos casos, nos indicará el total de sales minerales.

Hojas.—(Alcaloide, agua, residuo a 100°, cenizas) Los medios de los resultados obtenidos en los diferentes análisis son los siguientes:

Agua (substancias volátiles a 100°)	81.257%
Residuo (substancias fijas a 100°)	18.743%

En el residuo a 100° hemos dosado directamente los alcaloides totales y las cenizas. La gran cantidad restante de material inerte — celulosa, almidón, grasas, pigmentos, proteínas — la hemos obtenido por diferencia:

Alcaloides — principios activos	0.761 %	de residuo
Cenizas	18.614 %	„
Materia inerte, celulosa, grasa, etc.....	80.625 %	„

Estas cifras, en general, bien entendido, sólo deben aceptarse como promedio de las obtenidos en varios análisis; pero nunca como valores fijos y definitivos.

Los alcaloides, por ejemplo, varían entre 0,098 y 0,154 gramos por ciento de material foliar fresco, por lo que, teniendo en consideración otros de nuestros ensayos, podemos dar sólo el promedio de: 0,130 por ciento de hojas frescas.

Flor.—(Alcaloides, agua, residuo a 100° y cenizas). En los análisis de las flores, hemos incluido bajo este nombre, desde el pedúnculo hasta los órganos sexuales. Siempre se ha operado sobre material fresco, recién traído del campo.

Resultados

Agua (substancia volátil a 100°)	89.364%
Residuo (substancia fija a 100°)	10.636%

Componentes del residuo:

Alcaloides — principios activos.....	0.733 %	de residuo
Cenizas	3.153 %	„
Materia inerte.....	96.114 %	„

Como vemos, las cantidades de alcaloides que poseen la hoja y la flor son muy semejantes, cuando nos referimos a la proporción de alcaloide en el residuo fijo; pero relacionando la cantidad de alcaloide con la flor fresca, la proporción es mucho menor: alcanza como promedio 0,078%. Esto, como se comprende, es debido a la diferente cantidad de residuo en uno y otro caso.

Semilla.—(Alcaloide y aceites).—El material de trabajo estuvo constituido por semillas maduras y secas. Se buscaron siempre las que provenían de cápsulas ya dehiscentes, y entre éstas, se seleccionaron las de color negro, desechando las que no tuvieran este requisito, ya sea por estar incompletamente maduras, o por estar enfermas.

Aceite — substancias extraídas por el
éter de petróleo 18'361%
Residuo — substancia insoluble en el
éter de petróleo 81'639%

Análisis del residuo:

Alcaloides..... 0'257 % de residuo
Substancias inertes — almidón, celu-
losa, agua, aleurona, etc. 99'743 % de residuo

La cantidad de alcaloides, promediada, por ciento de semilla, la encontramos de 0.210; mucho mayor a la que hemos conseguido para la hoja (0'130%) y la flor (0.078%).

Análisis del aceite.—Color amarillo de oro. Olor sui géneris. Consistencia espesa.

Densidad a 24° C. 0'9330
,, a 15° 0'9387
Índice de refracción (Refractómetro de Pulfrich). Temp.
25°5 C.
Lectura..... 43°52'30'' n_D = 1'46519
Siendo C-D igual a 0'00489 n_C = 1'46030
Siendo D-F igual a 0'01224 n_F = 1'47743
Siendo F-G' igual a 0'01042 n_{G'} = 1'48785

Índice de Yodo:

El índice de yodo, que nos da la proporción de ácidos grasos no saturados pertenecientes a la serie eténica y etínica, fué determinado por el método de HUBL³⁷. Los resultados demuestran que el índice de yodo, o sea, la cantidad, en gramos, de este metaloide absorbida por 100 grs. de grasa, es de 102. Se halla, pues,

comprendido entre los aceites no secantes, de índice inferior a 120.

Cápsulas.—(Agua, residuo a 100°, cenizas y alcaloides). Para hacer estas determinaciones químicas, se escogieron cápsulas ya maduras y dehiscentes. Se les extrajo, cuidadosamente, la semilla, y se le desecó entre 60 y 70°. En la cápsula también se consideró el vestigio de cáliz, el pedúnculo, y los dos tabiques intracapsulares. Se siguió la marcha analítica conocida.

Agua (sustancia volátil a 100°).....	79'893 %
Residuo (sustancias fijas)	20'107 %

Análisis del residuo:

Alcaloides (principios activos).....	0'095 %
Cenizas	7'063 %
Materia inerte, celulosa, proteínas etc.	92'842 %

Tallo.—Es sin duda, el tallo, el órgano vegetal cuya composición química presenta más grandes oscilaciones: desde el tallo vigoroso de la planta joven que crece en buenos terrenos de cultivo, hasta el tallo viejo, fibroso, celulósico, con escasa cantidad de agua que crece en los terrenos abandonados, existen todas las variantes. Las determinaciones realizadas, carecen, pues, de uniformidad, sin embargo, para hacer menos grande la variación hemos tomado tallos crecidos en diversas condiciones y medios. Después de la desecación a la temperatura apropiada, y hecha las determinaciones usuales, obtuvimos:

Residuo a 100°	8'294 %
Materia volátil a 100°	91'706 %

Análisis del residuo:

Principios activos (alcaloides)	0'276 % de residuo
Cenizas	11,257 % ,,
Materia inerte.....	88,467 % ,,

El tallo es, pues, muy pobre en principios activos; la canti-

dad de alcaloides, calculada promediando diversos resultados, es apenas de 0,0228 por ciento de tallo fresco.

Raíz.—El dosage de los diferentes elementos en la raíz es con frecuencia difícil por su especial consistencia. La desecación previa de la raíz debe ser hecha lo más perfectamente posible para poderla reducir a polvo.

Teniendo en consideración los resultados de FELDMAN en el dosage de los alcaloides en las diferentes clases de raíces, y deseando, nosotros, tan solo obtener un promedio de la riqueza alcaloídica, hemos manipulado sobre el sistema radicular en conjunto: eje principal, secundario, ramificaciones terminales, etc.

Los resultados han sido:

Residuo a 100°	9,248 %	de raíz.
Substancias volátiles a 100°.....	90,752 %	„

Análisis del residuo:

Principios activos (alcaloides)	0,593%	de residuo seco
Cenizas	13,709%	„
Materias inertes.....	85,698%	„

Si referimos la cantidad de alcaloide encontrado a 100 grs. de órgano fresco, tal como lo hemos hecho en los casos anteriores, veremos que el porcentaje sería de 0.054; ligeramente más elevado que el del tallo.

Discusión.—Dejando de lado los errores inherentes a todo trabajo experimental: ecuación personal, error de aparatos, etc., hemos tenido, en el curso de nuestra investigación, que chochar con una serie de circunstancias ajenas al trabajo mismo. En primer lugar, no es posible establecer de manera inequívoca el porcentaje de alcaloides en la *D. tatula*, sino que nuestros resultados solo deben interpretarse como la cantidad de alcaloides que contienen los ejemplares que hemos analizado. Es sabido, y ya lo hemos expuesto anteriormente, la gran variación que existe respecto de la riqueza de alcaloides en los vegetales, derivada de las condiciones del terreno donde crecen, de la hora en que se arranca la planta y de la edad de ésta. De aquí que no intentamos comparar nuestras cifras, con las obtenidas por otros investigadores.

La riqueza en alcaloides de las *Daturas* varía, no sólo con las especies, sino aún con las razas y dentro de éstas, con las variadas circunstancias que condicionan su vida.

Fuentes de error en esta clase de análisis, son también debidas a los métodos mismos; desde el proceso de desecación que significa acción de temperatura más o menos perjudicial a la estabilidad del alcaloide, que puede perderse por volatilización directa o por arrastre con el vapor de agua, hasta el proceso de extracción, en el cual se emplean disolventes respecto de los que no están definitivamente fijados los coeficientes de solubilidad de los alcaloides, existe una serie de factores que deben tenerse muy en cuenta para la corrección e interpretación de los resultados.

Basándonos en la propiedad que presentan la atropina y la hiosciamina de ser sublimables a temperaturas algo elevadas, hemos intentado el dosage directo de los alcaloides por sublimación. Las cifras obtenidas han sido, siempre, mucho más altas que las encontradas por el método clásico y que tenemos ya consignadas. Sin embargo, teniendo en cuenta la descomposición parcial que se produce en los alcaloides por la acción del calor y la posible presencia de otras sustancias sublimables en la planta, nos abstenemos, por ahora, de dar conclusiones y proseguimos en nuestros ensayos.

BIOGRAFIA

1.—LABEE, ERNÉST *Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales*, tom. XXVI, p. 4 París, 1882.

2.—VIOLETTE, ARCHANBAULT, *Dictionnaire de analyses chimiques*, t. I, París, 1860.

3.—VIOLETTE, ARCHANBAULT, loc. cit. p. 699.

4.—LADENBURG. «*Sur les tropeines, alcaloides midriatiques artificiels*, *Le Moniteur Scientifique*, p. 573. París 1880; véase también p. 1305. «*Sur les alcaloides midriatiques.*»

5.—HARTZ. «*Preparation de la daturine*», *Jour. de Pharm. et de Chim.* p. 95. París 1884.

6.—DUNSTAN y RANSON. «*Atropine et hyosciamine: leur dosage dans les feuilles et les extraits de belladone*» «*Journ. de Pharm. et de Chim.*», p. 462. París 1885

7. WILL-BREDIG, «*Berichte der Deutschen chemischen*», 1888; citado por THORPE en la Enciclopedia de Química Industrial, t. I, p. 219. Barcelona 1919.

8.—BROWNE: citado por GARCÍA y CUEVARA en «*Pharmacodynamics of datura alba*», *The Philip. Jour. of Scien.* v. 20 p. 607 Manila, 1922.

- 9.—SCHMIDT. «*Dosage des alcaloides contenus dans les feuilles du D. stramonium, de la jusquiame et de la belladone*», Ann. de Chim. Analy., p. 191. París 1901.
- 10.—DUNSTAN-BROWN, «*Alcaloide du Hyosciamus muticus et du Datura stramonium*», Rep. Gen. de Chim. pure et Appliq. París 1901.
- 11.—Véase el estudio sobre el trabajo de WILLSTATTER, publicado por MANNICH, «*Atropina*», en la Enciclopedia de Farmacia, p. 825-828. Madrid, 1916.
- 12.—FELDHAUS, «*Recherche quantitative sur la repartition de l'alcaloide dans les organes du Datura stramonium*», Rep. Gen. de Chim. pure et Appliq., p. 46 París 1906.
- 13.—ANDREWS, «*Constituants actifs des solanées de l'Inde suivants: Datura stramonium, Datura fastuosa, Datura metel*» Rep. Gen. de Chim. pure et Appliq. p. 96. París 1912.
- 14.—CIAMICIAN Y RAVENNA, «*Recherches sur le gènesis des alcaloides dans les plantes*», Rep. Gen. de Chim. pure et Appliq., p. 295. París 1912.
- 15.—DROOP RICHMOND, «*Point du fulion du sulphate d'atropine*», Amer Jour. of Pharm. p. 661. 1918; Ann. de Chim. Analy. p. 190; jun. 1919.
- 16.—DOTT, «*Decomposition de l'atropine*», Pharm. Jour., p. 286, 1925 en Ann. de Chim. Analy. p. 126; abr. 1926.
- 17.—OSADA, J., «*Sur les alcaloides mydriatiques de la serie du Datura*», Arch. Pharm., p. 277. 1924; en Chim. et Indust., p. 77; jul. 1925.
- 18.—SABALITSCHKA-JUNGERMANN, «*Sur le facon de se comporter des alcaloides dans les graines qui en contiennent au cours de la germination*», Chim. et Indust., p. 404; Mar. 1926.
- 19.—DIETERLE, «*Sur les graines du Datura alba, Ness*, Chim. et Indust., p. 85; jul. 1926.
- 20.—HERCELLES, O., «*Análisis microquímico de algunos alcaloides*», Lima 1908.
- 21.—VILLA Y ACUÑA, «*Contribución al estudio de los alcaloides. Alcaloído-yodometría*», Lima, 1917.
- 22.—LONSTEIN, «*Actions des bacteries sur les alcaloides*», Chim. et Indust., p. 909; Nov. 1924.
- 23.—NILLE, MAGNETTE, «*Modifications subies par les alcaloides du groupe de la tropine au cours de la putrefaction cadaverique*», Ann. de Chim. Analy., p. 149; may 1925.
- 24.—MAURIN, «*Quelques essais de culture du Datura stramonium*», Jour. de Pharm. et de Chim., p. 204; set. 1925.
- 25.—VIBERT, Toxicologie, p. 541; París. 1915.
- 26.—CHATERJI, «*Application de l'essais mydriatique a la recherche du datura dans les visceres*», Ann. de Chim. Analy., p. 59; feb. 1926.
- 27.—LEMAY-JALOUSTRE, «*Toxicité et acción comparée de l'atropine et des alcaloides totaux de la belladone*», Jour. de Pharm. et de Chim., p. 255; mar. 1926.
- 28.—GARCÍA Y GUEVARA, «*Pharmacodynamics of Datura alba*» The Phil. Jour. of Scien., p. 607; jun. 1922.
- 29.—KING, «*Hyoscine et oscine*», «*Les progrès de la Chimie en 1919*, p. 163 París 1921.
- 30.—HAZARD, R. «*Atropine et tropine*», Jour. de Pharm. et de Chim., ene. 1926
- 31.—ROEHLMANN. — Autor citado por L. OGIER. Chimie Toxicologique, p. 624. París 1899.
- 32.—CHASTAING, Alcaloides naturels, p. 512. París 1885.
- 33.—Véase el ya citado trabajo de DOTT, N.º. 16.
- 34.—DRAGENDORFF, «*Analyse chimique des vegetaux*», p. 6. París 1885.
- 35.—Véanse los métodos de análisis recomendados por Stohmann y Rühle en «*Alimentos de origen vegetal*», p. 478. Enciclopedia de Química Industrial, t. III, Barcelona.
- 36.—VILLAVECHIA, Chimie Analytique appliquée, p. 427, t. VI. París 1919.

CAPITULO IV

ESTUDIO FARMACODINAMICO

Como habrá podido verse en el capítulo anterior, dedicado al estudio químico de la *D. tatula*, sólo hemos obtenido, como producto de extracción, el principio activo alcaloídico denominado daturina, y no hemos avanzado hasta la separación de los alcaloides, que hoy se sabe están englobados dentro de ella, porque hemos querido, deliberadamente, hacer un estudio farmacodinámico del producto activo integral que nos pudiera revelar la naturaleza de las manifestaciones que, con tanta frecuencia, se relatan como resultado de las intoxicaciones por el Chamico. Haber aislado la atropina, la hiosciamina y la escopolamina y haber experimentado con cada uno de estos alcaloides, habría significado hacer un estudio especial de sustancias que pueden extraerse también de otros vegetales. Nuestro objeto no era ese; nuestro objeto era estudiar el Chamico.

Si es cierto que la posología obtiene un medio exacto de dosificación de los elementos terapéuticos, en razón de sus acciones fisiológicas, sirviéndose de sustancias puras; también es cierta, y no debe olvidarse, la tendencia que comienza a dominar en los estudios farmacológicos hacia la consideración de los fenómenos de sinergismo y antagonismo entre productos activos semejantes o diferentes, que sumando algunas de sus acciones respectivas, reforzando o neutralizando otras, llegan a definir un efecto favorable más intenso. No sería oportuno enumerar los medicamentos de origen vegetal que se usan de preferencia integralmente, ya sea en la forma de infusiones (como la de hojas de digital), ya sea en la forma de extractos normalizados, ya, por último, en la forma de alcaloides totales (opio, pantopón).

La naturaleza, por lo demás, nos enseña bastante sobre acciones antagónicas y sinérgicas: por ejemplo, la constitución de

los sistemas nerviosos antagónicos, y la presencia normal en los animales, de hormonas sinérgicas y antagonistas. No es, pues, descarriarse, cuando apartándose de una tendencia dominante en determinada época, se va a buscar una acción conjunta de los principios que integran a los que la naturaleza nos ofrece.

Hemos querido, pues, regresar a épocas pretéritas, para conocer un poco más sobre las acciones fisiológicas de la daturina, alcaloide global de las daturas y que nosotros hemos obtenido de la *D. tatula* (Chamico); planta de alto valor histórico, por el inmemorial empleo de sus poderes tóxico y terapéutico y que se encuentra tan a la mano de un pueblo, que tiene más afianzado, en su espíritu, el conocimiento de sus acciones dañinas, que el de sus buenas aplicaciones terapéuticas.

Hay otra razón por la que nos detuvimos en el aislamiento global de los alcaloides daturínicos, y es la de que perseguíamos definir si son reales o imaginarias todas aquellas leyendas que se acumulan en tanta bibliografía acerca de los individuos «achamicados» con decocciones, infusiones, maceraciones, polvos etc. que no son sino drogas que arrastran los alcaloides integrales del chamico.

EXPERIMENTACION. —

Preparado de daturina.—En el curso de nuestra experimentación farmacodinámica hemos hecho uso, siempre, de una solución alcohólica madre de daturina que contenía 0.004 gr. de daturina por cc. Esta ha sido siempre diluída con solución fisiológica en proporciones adecuadas en el momento de inyectarla, con el objeto de dosificar mejor el alcaloide, evitando las acciones violentas.

Animales preferidos.—Hemos experimentado en perros y gatos, pues es conocida la sensibilidad de estos animales con respecto a la acción de los alcaloides midriáticos. Los herbívoros tienen una marcada tolerancia para estos alcaloides, habiéndose discutido sobre el mecanismo de ella; o «los herbívoros absorben lentamente el veneno, disimulado en medio de la masa a menudo enorme de los alimentos que llenan su tubo digestivo, de manera que la cantidad de veneno circulante con la sangre nunca es gran-

de; o bien eliminan activamente el principio activo de la datura, la daturina, lo que los preserva de la acción del alcaloide. Sería pueril admitir o invocar una idiosincracia particular a los herbívoros, en virtud de la cual estos animales estuvieran preservados de la acción venenosa de la datura». ¹

Efectos generales en perros sin anestesia y libres, producidos con muy pequeñas dosis de daturina:

Experiencia n.º 1.—Perro bien nutrido y sano, de 18½ kilogramos de peso. (Pulso y respiración).

El animal tenía 150 pulsaciones y 50 respiraciones por minuto cuando se le inyectó 0,0005 gr. de daturina. La observación minuciosa del pulso y de la respiración, verificada cada dos minutos, nos reveló las siguientes alteraciones: dentro de los 2 primeros minutos, el número de pulsaciones había bajado a 120 y el de respiraciones a 45. Dentro de los 2 minutos siguientes, manifestóse una tendencia al regreso a la normalidad (se contaron en este tiempo 140 pulsaciones y 48 respiraciones). Desde los 2 minutos subsiguientes o sea, a los 6 minutos después de la inyección, el pulso y la respiración comenzaron a sobrepasar las primitivas cifras normales; ascenso, que hizo su máximo a los 26 minutos, en cuyo momento se contaron 200 pulsaciones y 92 respiraciones.

Discusión.—La pequeña dosis de daturina ha actuado, en los 2 primeros minutos de la experiencia, disminuyendo el número de contracciones cardíacas y el de respiraciones; más tarde se ha invertido el sentido de la variación, acelerándose la respiración y aumentando la cifra del pulso. No es de extrañar la segunda fase de esta experiencia, más si es interesante discutir estas manifestaciones opuestas bajo la acción de un tóxico cuyos efectos paralizantes del vago son conocidos; de tal manera, que si es explicable dicha segunda fase, no está suficientemente clara la primera alteración.

Desde hace algún tiempo, Wood ² ha señalado, para la atropina, la acción experimental que comentamos y que hemos reproducido con la daturina; así mismo, Sollmann ³ y Stevens ⁴ explican este fenómeno, atribuyendo a la atropina una acción sobre el centro del vago o sobre el centro inhibitor de la médula, previa a su efecto paralizante de las terminaciones del vago. Igualmente Cushny, ⁵ ha anotado el fenómeno atribuyéndolo a una acción de la atropina sobre el sistema nervioso central.

Hugh Mc GUIGN⁶ de Chicago, ha sido el primero en señalar la acción única de la atropina, cuando se emplea en muy pequeñas dosis, como retardadora de las contracciones cardíacas. Si la dosis es de medio miligramo, esta acción se manifestaría tal cual; si es de un miligramo, aun se produciría el retardo de las pulsaciones cardíacas, pero manifestándose una tendencia a la irregularidad del pulso, es decir, que esta dosis marca el umbral entre la acción puramente estimulante de los centros y la acción paralizante de las terminaciones del vago. Mayores dosis pueden progresivamente, determinar, como en nuestro caso experimentado, la sucesión, aunque fugaz, de ambos fenómenos, y la acción pura de paralización.

Cuatro pueden ser las causas de la disminución del número de pulsaciones: el estímulo de las extremidades de los vagos; la excitación de los ganglios de estos nervios, como lo hace la nicotina; el estímulo del centro inhibitorio medular, y la acción depresiva directa del músculo cardíaco.

Son hechos definidos que la atropina no actúa directamente sobre el músculo cardíaco, ni sobre los ganglios intrínsecos, así como que no estimula las extremidades del neumogástrico. Sólo queda, como posible, la acción estimuladora de los centros inhibitorios. Esta última es la opinión de Mc GUIGAN, y se funda, para establecerla, en la teoría de CHILD, que dice, que la vida, en el animal, es una gradiente metabólica, y que el polo anterior del animal es más susceptible a las drogas que el polo caudal, y en la opinión de DIXON, acerca de que la acción de los anestésicos sobre el sistema nervioso se hace de acuerdo con la ley de la disolución, o sea, que las partes elevadas o aquellas desarrolladas, más tardíamente, en el sistema evolutivo, son las primeras atacadas. Dentro de estas hipótesis, dice, que si se anestesia un perro se le produce una depresión del centro del vago tan marcada, que la atropina, inyectada en muy pequeñas dosis, sólo paralizaría las terminaciones de este nervio, sin estimular su centro depresor; motivo por el cual, las pequeñas dosis de atropina no marcarán retardo del pulso en el animal anestesiado, mientras que sí lo haría en el animal normal.

HARRIS⁷ confirma los experimentos de Mc GUIGAN, estableciendo que las dosis de 0.00065 gr. de atropina, en el hombre, no son suficientemente fuertes para producir la parálisis de las

terminaciones del vago; pero que el retardo que ocasiona en el pulso es debido al estímulo del vago.

HEINEKAMP⁸, trabajando en perros e inyectando atropina en solución oleosa, para producir la absorción lenta del alcaloide, llega a conclusiones definidas, y, confirmando, a su vez, las experiencias de Mc GUITAN, concluye que el fenómeno de la disminución del número de pulsaciones, consecutivo a la acción de pequeñas dosis de atropina se debe a la estimulación directa del centro cardio-inhibidor.

Revisando nuestras experiencias, sólo hemos podido anotar la disminución de la cifra de pulsaciones en perros daturinizados cuando esto ha sido hecho con la mínima dosis de 0,0005 gr. En cambio, nunca hemos podido constatar fenómeno semejante en perros anestesiados y vagoseccionados, cualesquiera que hayan sido las dosis de daturina inyectadas. Estos hechos, unidos a aquellos otros experimentales, que conocemos, acerca de las acciones de los alcaloides midriáticos sobre el sistema nervioso autónomo, nos inclinan a participar de las ideas de Mc GUITAN y HEINEKAMP.

CUSHNY, SOLLMANN y HEINEKAMP, creen que la hioscina ejerce una acción similar a la citada para la atropina. No es, pues, de extrañar, conocidas las propiedades de estos alcaloides, que nosotros hayamos encontrado acciones iguales con un producto que sabemos los contienen, como es la daturina.

Otros efectos.—Las pequeñas dosis en perros normales no repercuten mayormente sobre el estado general. Apréciase sólo, después de trascurridos 10 minutos, ligera sequedad de la boca, midriasis moderada y muy ligera excitación. 12 a 24 horas después, el animal ha regresado a la normalidad.

Con dosis elevadas.—Experiencia n.º 2.—Perro de 10 kilogramos de peso, normal, bien nutrido. Temperatura 38,5° C; 120 pulsaciones; 70 respiraciones

3.25 p. m. : Inyección en la vena femoral de 0,010 gr. de daturina.

3.30 p. m. : Aceleración marcada del pulso y la respiración. Sequedad de la boca, de las conjuntivas y de la mucosa nasal. Dilatación pupilar máxima. Intranquilidad, e irritabilidad. Busca con insistencia la oscuridad; fotofobia. Pupilas insensibles a la acción luminosa.

3.35 p.m.: Los mismos fenómenos. Debilidad del tren posterior. Claudicaciones en la marcha. Ladra insensatamente y a gritos cortos. Hace esfuerzos por tenerse en pié y camina sin rumbo determinado, aunque con tendencia a escapar. Pérdida de la acomodación visual. Vómito, Sensibilidad obtusa.

3.43. p.m.: Los mismos trastornos. Rechaza el agua que se le acerca. No se orienta en su marcha y choca con los obstáculos que se le ponen en el camino. Parece sordo.

4. p.m.: Se acuesta por primera vez, cerrando los ojos como defensa contra la luz. Se levanta nuevamente y puede apreciarse la agravación de la inconsistencia de su marcha y de la debilidad del tren posterior.

4.15. p.m.: La respiración es menos agitada. El pulso continúa acelerado. Somnoliento, se acuesta; pero responde a estímulos repetidos, haciendo esfuerzos para levantarse y defenderse. El perro cae nuevamente adormecido.

4.30. p.m.: Se sienta. Nótase fibrilación muscular y ligeras convulsiones. La respiración se hace más calmada y profunda. El pulso más lento. Relajación muscular. Tendencia manifiesta al sueño. Continúa la incoordinación en sus movimientos.

4.45. p.m. El animal duerme aparentemente tranquilo.

5. p. n. El mismo estado. El sueño no es profundo, pues el animal responde a estimulaciones repetidas. No hay narcosis.

En estas condiciones el perro continúa por algunas horas. Al día siguiente, sólo persiste la midriasis. Las mucosas están húmedas y tiene disposición para alimentarse y beber.

Los exámenes físico-químicos de la sangre, no demostraron ninguna alteración digna de anotarse.

En la experiencia tipo que acabamos de relatar, verificada inyectando dosis altas de daturina, así como en las demás que hemos hecho en condiciones semejantes, han dominado, siempre, fenómenos que nos revelan que este principio activo reproduce, como no podía dejar de serlo, los fenómenos ya descritos desde antiguo, es decir: las consecuencias de la paralización de las terminaciones del sistema parasimpático, manifestadas principalmente por la frecuencia de los latidos cardíacos y de los movimientos respiratorios, así como por la repercusión sobre las secreciones. Igualmente, estas experiencias nos indicaron que existe excitación intensa del sistema nervioso central: temblores, convulsiones, y fenómenos paralíticos; manifestaciones que han

sidq ya anotadas e interpretadas en el sentido de una excitación de los centros bulbares. MARCO 1^o dice que es probable que la excitabilidad de la médula espinal aumente al paso que, por el contrario, disminuye la excitabilidad de las extremidades nerviosas sensitivas.

ACCION SOBRE EL VAGO

Las experiencias que vamos a relatar y que hemos realizado con el fin de determinar las acciones de la daturina sobre los campos de inervación del vago, han sido hechas en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina.

Los aparatos usados han sido los siguientes:

Registrador Eléctrico Universal, nuevo modelo de G. Boullitte. Cilindro de 30 centímetro de diámetro, en posición vertical, girando a mediana velocidad: 27 minutos por vuelta completa del cilindro y una velocidad circunferencial de 0,58 milímetro por segundo.

Manómetro de mercurio de Ludwig; solución anticoagulante de citrato de sodio al 8 %.

Cánulas arteriales de vidrio, modelo de François Franck.

Neumógrafo de Paul Bert.

Dispositivo de cánula intestinal para el registro de las contracciones intestinales.¹⁰

Tambores de Marey, con tornillos de desplazamiento.

Cronógrafo directo de Jaquet.

Señalador electro-magnético, simple, de Marcel Deprez.

Carrete inductor de Ranvier, modelo pequeño.

Excitadores de ebonita, simple y de gancho defendido, de Verdin.

Aparato de contención en gotiera, de Claude Bernard, con hociquera.

Interruptor de mercurio.

Técnica.—Los perros que han servido para nuestras experiencias han sido seleccionados en cuanto a su peso (10 a 20 kilogramos) y a su estado de nutrición y salud. Han sido llevados a la anestesia previo ayuno de 12 horas.

La *anestesia* ha sido hecha siempre al etil-uretano, en dosis de 2 gramos por kilogramo de animal, disuelto en agua y pasado al estómago mediante una sonda gástrica. El uretano es muy bien tolerado, no habiendo sido nunca vomitado por el animal. Se advierte, sólo, salivación espumosa y ligera excitación previa a la narcosis. Esta se produce, generalmente, a la hora de la administración de la droga. En algunos casos ha sido conveniente completar la anestesia, administrando algo de éter.

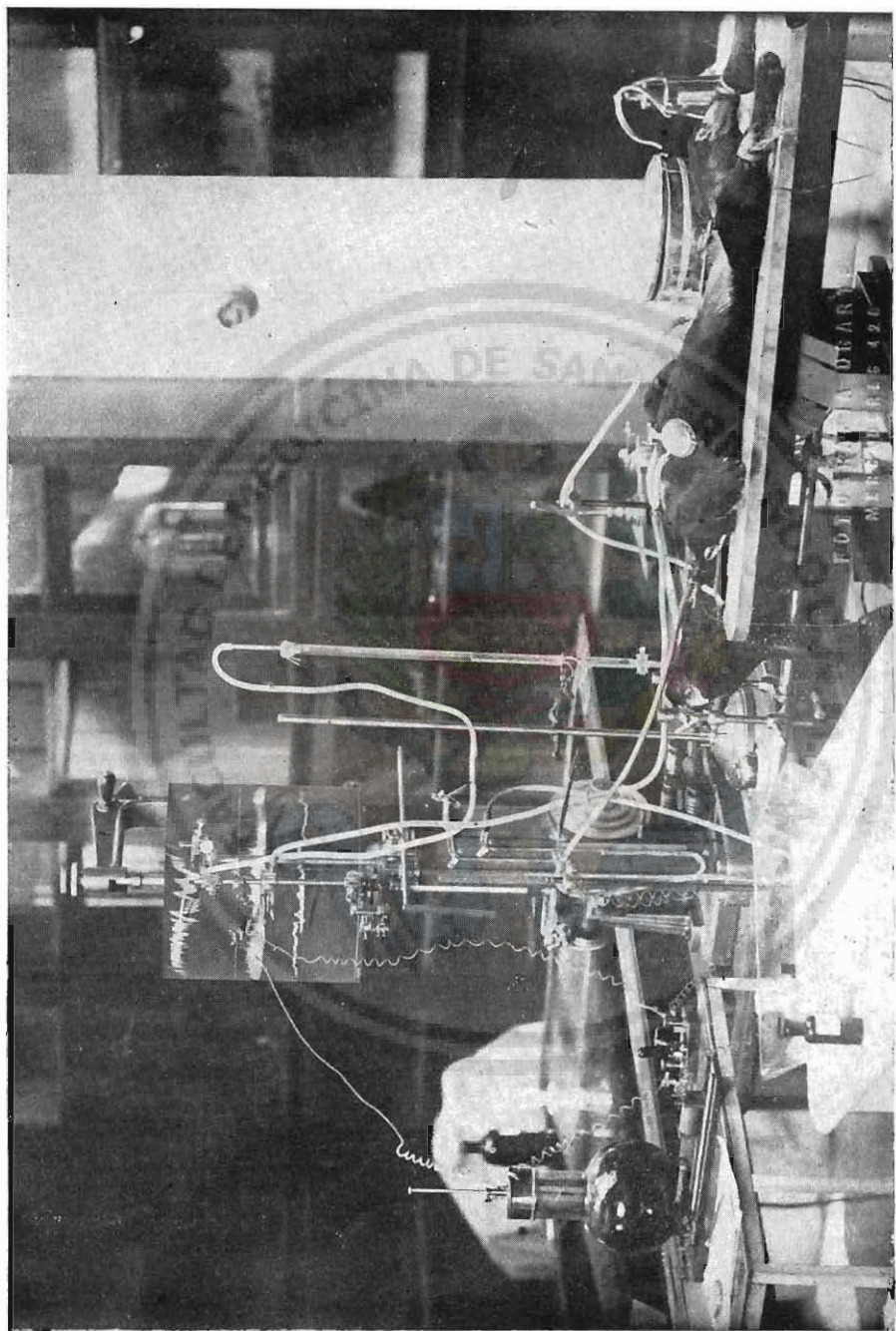
Descubierta la carótida derecha y los vagos, hemos conectado el manómetro de mercurio, en la primera, por intermedio de una cánula arterial y tubo de goma llenados, a presión de 12 centímetros de mercurio, con solución de citrato de sodio, al 8 por ciento, dejando interrumpida la conexión con el manómetro por una pinza de Pean hasta el momento de la inscripción.

El neumógrafo de Paul Bert era adaptado al tórax y en conexión con un tambor de Marey de mediana sensibilidad.

Para el registro de las contracciones intestinales hemos dispuesto el siguiente aparato recomendado por Jackson ¹¹: una bureta de 25 cc de capacidad sin llave, conectada por su extremidad inferior a un tubo de goma que enchufa en su otro extremo a una sonda metálica recta cuya mitad inferior está recubierta por un dedo de guante. Media bureta, el tubo de goma, la sonda rígida y el dedo de guante, están llenos de agua. La extremidad superior de la bureta está provista de un tapón de goma que da paso a un tubo de vidrio que conecta al tubo de goma que va al tambor de Marey. La presión ejercida sobre el dedo de guante lleno de agua, se trasmite a la columna de agua de la bureta y, por su intermedio, al aire que llena el tubo que conecta con el tambor de Marey.

Hecha la laparotomía, se extrae una asa de intestino delgado, en las mejores condiciones posibles, la misma que se incinde y en la que se introduce la extremidad del cateter que tiene el dedo de guante, hasta unos 12 o 15 centímetros en la luz del intestino; luego se cierra en boisa, estrechando la incisión del intestino contra dicho cateter. Se regresa el intestino operado al abdomen y se cierra la pared del vientre.

Estando el cilindro del aparato registrador en la posición vertical y arreglado éste a una velocidad media circunferencial de 0.58 milímetros por segundo, y después de correr la línea de 0, se disponen las agujas inscriptoras, como puede verse en nuestro



LAMINA N.º. 6

Dispositivo del aparato registrador usado para la experimentación farmacodinámica en el estudio de las acciones producidas por la *daturina*, sobre la presión sanguínea, la respiración y los movimientos intestinales

grabado número 6, en el siguiente orden, iendo de abajo arriba: la del cronógrafo, la del manómetro de mercurio, elevada a una presión de 12 centímetros, la del marcador electromagnético, la del tambor de Marey conectado al neumógrafo y la del tambor de Marey conectado al intestino por intermedio del cateter.

Antes de poner en movimiento el cilindro del registrador, se quita la pinza de presión que intercepta al manómetro y se observa, por un tiempo, las oscilaciones de todas las agujas inscriptoras, regulando si es necesario, las presiones en los tambores, para que la amplitud de la oscilación en cada una de las agujas sea la apropiada para el estudio que se hace. Generalmente se recomienda, por ejemplo, para el registro de la respiración, una amplitud de una pulgada, más o menos.

Todo arreglado, se pone en movimiento el cilindro registrador, recubierto de antemano por el papel ahumado, dejando inscribir los trazos normales en una extensión aproximada de 5 centímetros. De esta manera se está ya en condiciones de iniciar la experimentación farmacológica.

Experiencia n.º 3.--Lámina n.º 7.--(Presión sanguínea, respiración, movimiento intestinal).

Perro normal, bien nutrido, doce kilogramos de peso.

Anestesia: al etil-uretano, 2 gramos por kilogramo de animal. Prodújose la narcosis a la hora y 10 minutos.

Los trazos previos corresponden a la perfecta normalidad. A los estímulos intensos, eléctrico y mecánico, reaccionan los vagos produciendo las clásicas alteraciones en las gráficas.

Seccionados ambos vagos, márcanse, en todos los trazos, las alteraciones típicas derivadas de la falta de su control.

La excitación eléctrica intensa del extremo periférico del vago derecho, responde de igual manera que en las anteriores excitaciones: pulsaciones cardíacas menos frecuentes, baja notable de las presiones sanguínea y arterial, tendencia a la parálisis cardíaca, aumento de la amplitud respiratoria y reactivación de los movimientos intestinales que se habían paralizado después de la vagotomía.

Se inyecta 0,012 gr. de daturina, diluidos en 5 cc. de solución fisiológica. La presión sanguínea aumenta ligeramente, la presión arterial no se altera, la respiración se hace un tanto irregular y el intestino continúa paralizado. En este momento, o sea, después de la inyección de daturina, las únicas modificaciones

en los trazos, ya alterados por la sección de los vagos- modificaciones que son, por lo demás, insignificantes- deben interpretarse como derivadas de la injuria común que todos los tóxicos provocan en el organismo, independientemente a la acción fisiológica electiva.

En esta situación se ha excitado eléctricamente al cabo periférico del vago derecho, sin que en esta oportunidad haya habido ninguna respuesta registrable. Nuevas excitaciones, progresivamente crecientes, alternándolas sobre ambos vagos, no producen tampoco ninguna respuesta; mas, después de transcurrido algún tiempo de la inyección de daturina, las nuevas estimulaciones de los extremos periféricos van ocasionando pequeñas respuestas, primero por parte del intestino, el que llega a recobrar sus movimientos, pero con un ritmo distinto al normal; luego por parte del corazón y bronquios. Ha transcurrido, pues, algún tiempo para que vuelvan a ser excitables las terminaciones neuromusculares del parasimpático.

Experiencia n.º 5.—Lámina n.º 8--(Presión sanguínea y respiración).

Perro bien nutrido, de 14½ kilogramos de peso.

Anestesia: al etil-uretano, 2 gramos por kilogramo de animal.

El objeto de esta experiencia es de registrar el antagonismo de la pilocarpina con respecto a la daturina.

Se inyecta 0,001 gr. de pilocarpina en la vena femoral. Inmediatamente, se produce, una baja típica de la presión sanguínea y del número de las pulsaciones cardíacas, así como una broncoconstricción y disminución del número de respiraciones. Restablecida la normalidad, se hace una inyección de 0,010 gr. de daturina que produce fenómenos completamente inversos, pero no tan marcados: aumento de la presión sanguínea, baja de la presión arterial, frecuencia de la respiración y menor amplitud respiratoria.

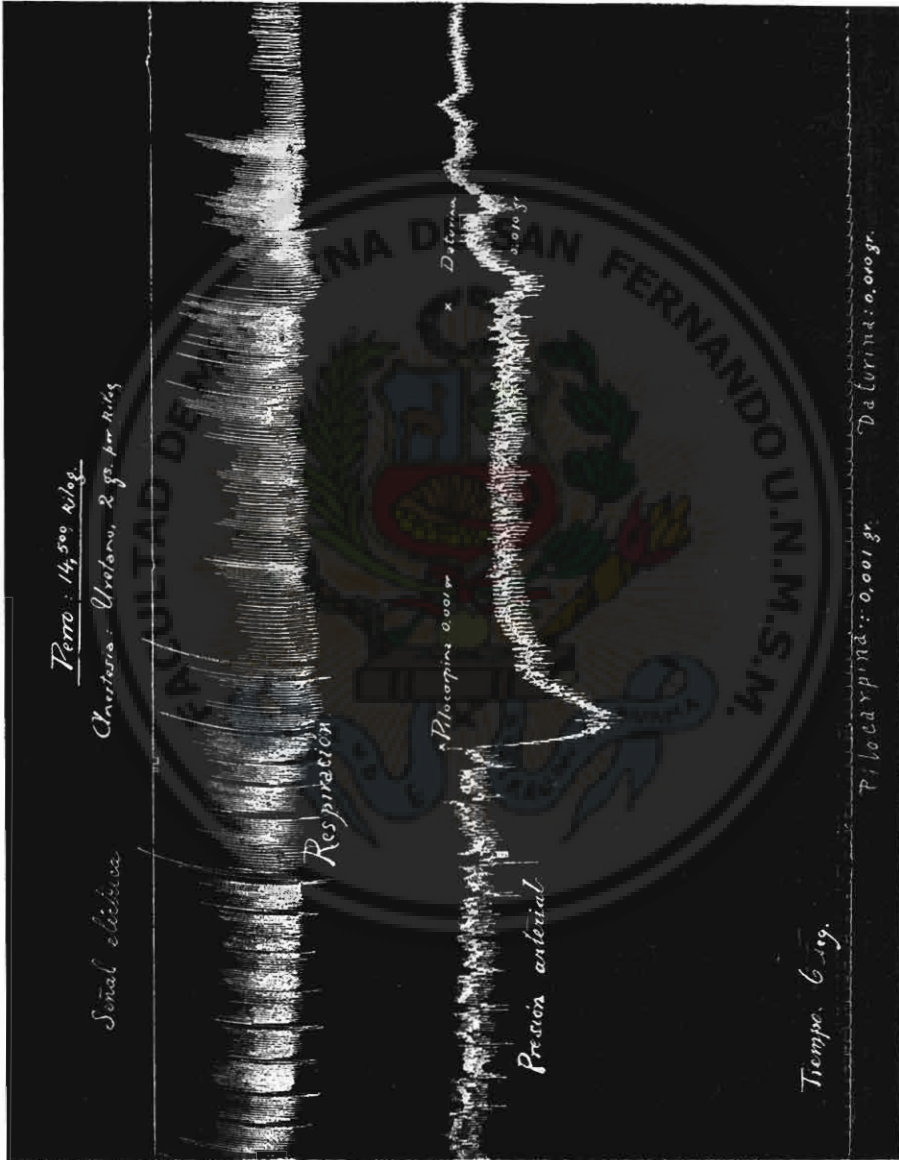
Experiencia n.º 6.—Lámina n.º 9 ---(Presión sanguínea y contracciones intestinales).

Anestesia al uretano, en la misma proporción que en las otras experiencias.

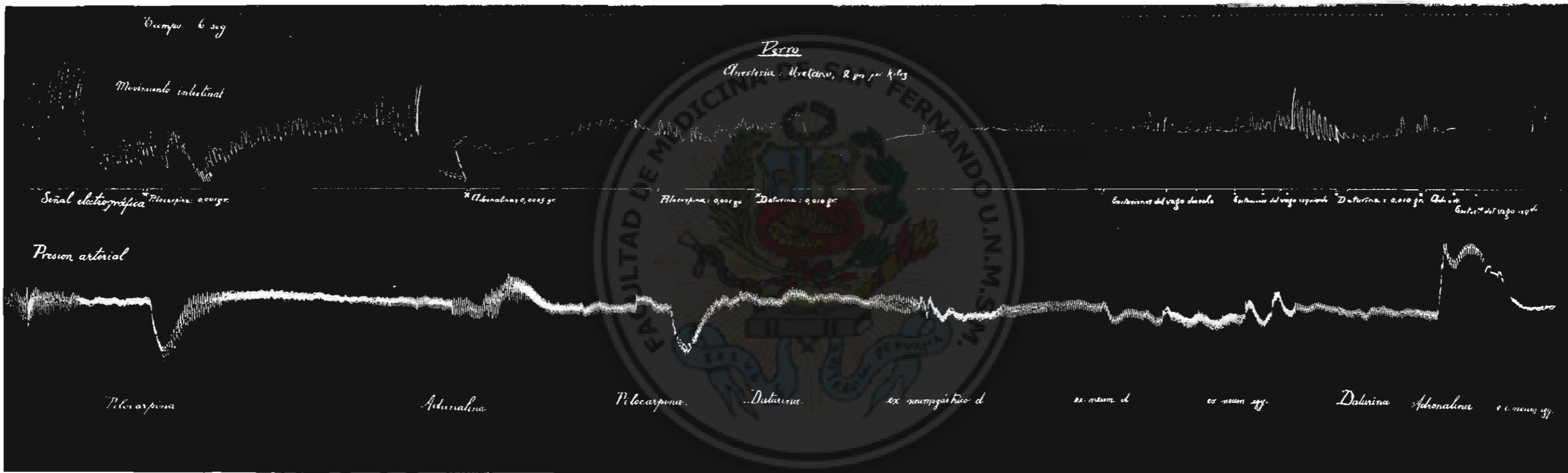
El estudio de esta gráfica tiene bastante interés, porque ella nos demuestra las acciones farmacodinámicas comparadas de la pilocarpina, de la adrenalina y de la daturina.

"EL CHAMICO"

DR. G. ALMENARA



LAMINA N.º 8. — Experiencia N.º 5



Por la inyección de 0,001 gr. de pilocarpina hemos obtenido la excitación de las terminaciones parasimpáticas y con ella, naturalmente, la baja de la presión sanguínea, la disminución del número de pulsaciones, el alza de la presión arterial y mayor actividad en las contracciones intestinales. Pasados los efectos resultantes de la pilocarpina y restablecida la normalidad, hemos excitado las terminaciones del simpático por una inyección intravenosa de 0,0005 gr. de adrenalina, lo que produce, inmediatamente, un aumento *moderado* de la presión sanguínea, y supresión de los movimientos del intestino.

Otra inyección de pilocarpina, después de restablecida la normalidad, excita nuevamente las terminaciones del vago, que luego son paralizadas, ostensiblemente, por la inyección de 0.010 gr. de daturina que se introduce en la vena femoral. Sobreviene la parálisis intestinal y élévase, muy ligeramente, la presión sanguínea. La excitación eléctrica del vago, no seccionado en este caso, no produce ninguna influencia sobre sus cabos intestinales, mas sí una alteración irregular en el trazo arterial. Nuevas excitaciones van progresivamente influenciando el vago intestinal, primero, y luego acentuando su acción sobre el cardíaco.

Una segunda inyección de 0,0005 gr. de adrenalina hecha a los 10 minutos de la anterior de daturina, produce, en esta vez, una alza violenta y crecida de la presión sanguínea, así como nueva paralización del intestino. La excitación del simpático por la adrenalina, no ha tenido el freno del vago que estaba paralizado por la daturina.

Experiencia n.º 8.--Lámina n.º 10.—(Presión sanguínea y respiración).

Perro de 14½ kilogramos de peso, *previamente daturinizado*.
Anestesia: al uretano con la dosis *standard*.

La inyección intravenosa de 0,0005 gr. de adrenalina produce inmediatamente un aumento exagerado de la presión sanguínea por la vasoconstricción periférica que se sabe ocasiona; obsérvase, además, disminución en la amplitud del pulso con aumento de su frecuencia y bronquioconstricción; fenómenos todos exagerados, y no comparables a los que se observan con la misma dosis inyectada a perros sanos.

Restablecida la normalidad, se inyecta 0,001 gr. de pilocarpina que no ocasiona mayor alteración comparable a la que esta droga da origen en perros no daturinizados.

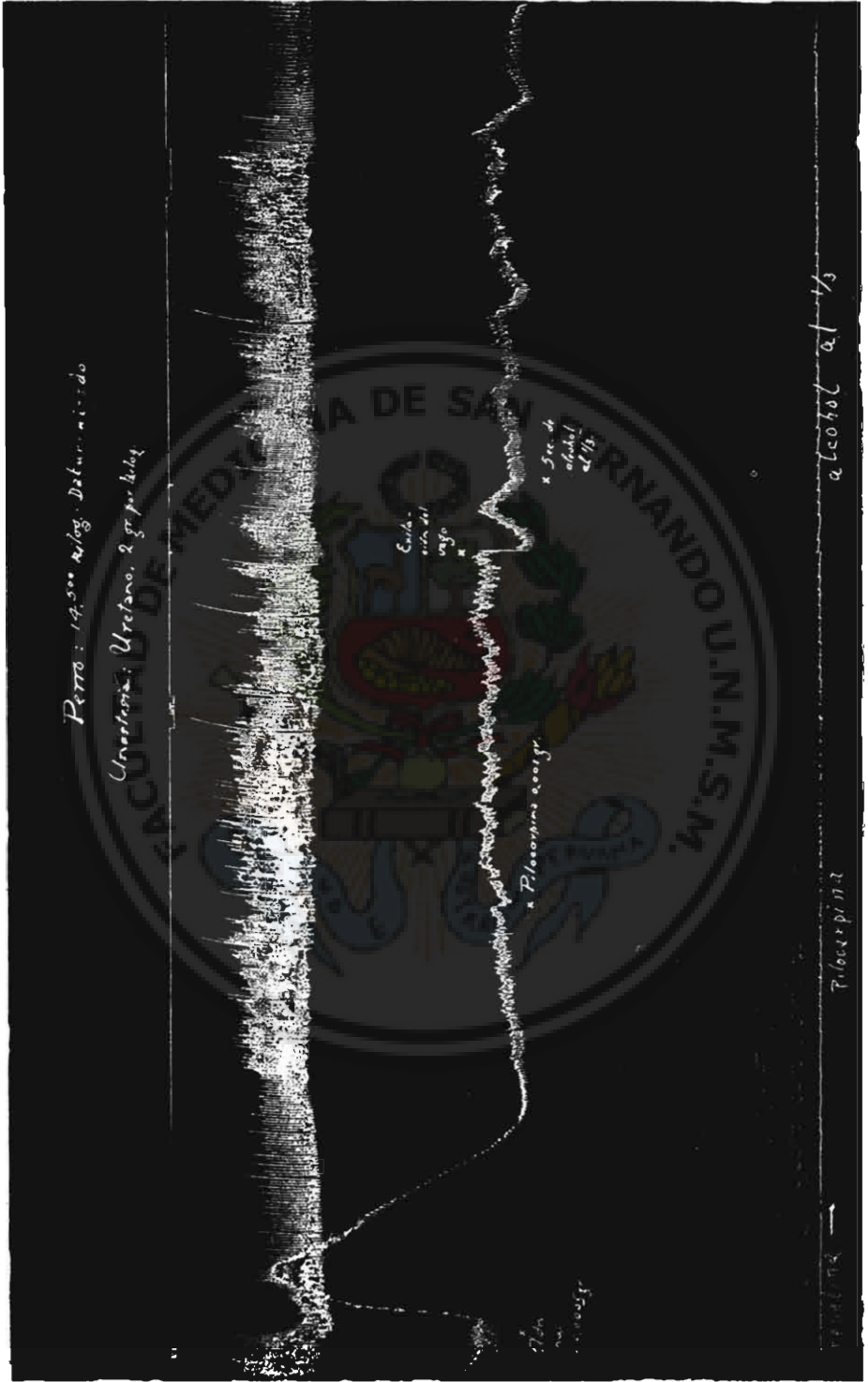
La excitación intensa y rápida del vago hecha a los 18 minutos de la daturinización y a los 5 de la inyección de pilocarpina, apenas produce efectos estimulantes registrables.

Por último, inyectamos 5 cc. de alcohol, al tercio, con el objeto de discriminar la intervención de esta sustancia sobre las funciones estudiadas; alcohol, que hemos empleado como disolvente y vehículo de la daturina en todas nuestras experiencias. Como puede verse en la gráfica de la lámina 10, las alteraciones producidas son las propias del alcohol en pequeñas dosis y que ya habíamos tenido en cuenta durante el estudio de las acciones fisiológicas de la daturina en solución alcohólica.

DISCUSION:

Acción sobre el vago cardíaco: La daturina ha producido en todos los casos experimentados, fenómenos idénticos a los que se señalan en la experimentación con atropina. Paraliza, evidentemente, las extremidades neuro-musculares del vago cardíaco, dando lugar a manifestaciones creadas por falta de la acción inhibitoria que ejerce este nervio sobre el corazón: aumento de la presión sanguínea, aumento del número de contracciones cardíacas y disminución de la presión del pulso. En efecto, después de seccionados los vagos, e inyectada la daturina, no se ha obtenido respuesta, dentro del tiempo de acción paralizante, a las excitaciones nerviosas, aún tetanizadoras, ejercidas sobre los cables periféricos. Sólo cuando ha comenzado la eliminación del tóxico, es que han ido manifestándose, gradualmente, las respuestas a los estímulos. Es de notar, como veremos después, el hecho de que trascurrido un tiempo (10 minutos más o menos) de la inyección de daturina, el primer órgano que reacciona al estímulo, es el intestino, y sólo, más tarde, es que el corazón y los bronquios responden.

El estudio de las acciones farmacodinámicas antagonistas de la pilocarpina, que es estimuladora de las extremidades neuro-musculares del vago y de la adrenalina que lo es de las terminaciones neuromusculares del simpático, ha permitido hacer resaltar la parálisis daturínica: la pilocarpina no ha sido capaz de vencer, en dosis iguales a las que ordinariamente accionan sobre el vago cardíaco, los efectos de la daturinización previa; así como la adrenalina, que tiene su acción electiva sobre el simpático, ha



producido, por el contrario, un mayor acento en las alteraciones sobre la presión sanguínea y el pulso, dado la falta de dicho control inhibitorio parasimpático que se encontraba paralizado por la daturina.

Produce, pues, la daturina, como la atropina, que es el alcaloide que la integra principalmente, una acción electiva paralizante de los cabos neuro-musculares del vago cardíaco.

Las alteraciones anotadas han sido ya descritas desde antiguo, aunque su interpretación exacta sólo data de los trabajos experimentales hechos a propósito de la atropina aislada de la belladona. GARCÍA y GUEVARA ¹², experimentando con extractos de *D. alba*, han obtenido idénticos resultados.

Aparte del resultado de la paralización del vago, el corazón se comporta, por lo demás, como otro corazón normal. La parálisis desaparece más o menos rápidamente, como hemos expuesto al relatar nuestras experiencias en perros no anestesiados y la velocidad de esta desaparición, depende de la eliminación o destrucción, más o menos rápida, de los alcaloides, por el suero sanguíneo.

LAGENDORFF cree deducir de sus experiencias que las grandes dosis de atropina poseen, además de la acción paralizante sobre las terminaciones nerviosas inhibitorias, propiedades excitantes de los elementos motores del corazón, pero en dosis mucho mayores a las suficientes para obtener únicamente la parálisis de aquellas terminaciones nerviosas ¹³

Acción sobre el vago respiratorio: No es constante, ni muy apreciable la influencia que tiene la daturina sobre la respiración.

En los perros no anestesiados se ha podido observar, mejor que en aquellos anestesiados por el uretano, las variaciones en el ritmo y en la amplitud respiratorias. En los primeros, ha habido siempre, en el inicio de la acción daturínica, aceleración del ritmo y aumento de la amplitud.

En los perros anestesiados ha podido apreciarse los mismos fenómenos, y las gráficas nos los muestran. Las excitaciones eléctricas sobre los vagos normales, haciendo aumentar la amplitud y disminuyendo la frecuencia de los movimientos respiratorios, nos hacen preveer los resultados que han de obtenerse en caso de que la daturina actuara con respecto al vago respiratorio, en la misma forma que lo hace sobre el vago cardíaco, o sea, paralizando sus terminaciones. En efecto, después de las

inyecciones de daturina a perros con sus vagos normales se producen precisamente los fenómenos inversos: disminución de la amplitud respiratoria y aceleración respiratoria. En perros vagotomizados y daturinizados, las estimulaciones eléctricas, sobre los cabos periféricos, no producen reacción. Existe, pues, efectivamente, un influjo paralizante de la daturina sobre las fibrocélulas de los bronquios y de las terminaciones diafragmáticas.

Acción sobre el vago intestinal: las observaciones experimentales respecto de la acción de la daturina sobre el tubo intestinal, son uniformes en el sentido de atenuación y detención de los movimientos del intestino; fenómenos derivados, evidentemente, de la influencia depresora que ejerce la daturina sobre las terminaciones excito-motoras. Pero lo que ha caracterizado especialmente a esta acción sobre el intestino, ha sido la corta duración de los efectos y, naturalmente, la escasa intensidad de ellos; a diferencia de lo que sucede con respecto a las ramas parasimpáticas del corazón y bronquios. La acción farmacodinámica de otras drogas, directa o indirectamente antagonistas, así como las excitaciones aunque débiles, rompen, con relativa facilidad, el desequilibrio nervioso vegetativo producido por la daturina en la inervación intestinal.

A pesar de haber seguido siempre la misma técnica y observado con la mayor prolijidad los detalles, en el curso de nuestra intervención en el abdomen de los perros experimentados, hemos obtenido, en alguno de ellos, gráficas demostrativas de deficiente actividad contraccional del intestino, anteriores, naturalmente, a la inyección daturínica, al punto de no sernos posible descubrir, en dichas gráficas, la acción electiva del alcaloide sobre la inervación del intestino. En este perro, las contracciones intestinales eran pequeñísimas, rítmicas, como correspondiendo a la actividad de un órgano que encontramos completamente vacío, sin estímulos mecánicos ni químicos. Pues bien, en este caso nos ha parecido que la daturina inyectada, en lugar de deprimir aún más, el movimiento, lo ha despertado hasta hacerlo más distinguible en el trazo.

Esta falta de constancia en los efectos del alcaloide vagotrópico paralizante, ha sido ya constatada, de un modo especial con respecto de la atropina. Este alcaloide, que constituye casi

el íntegro de la daturina, excita unas veces y paraliza otras, el intestino, pues su acción se ejerce, directa o indirectamente ya sobre los nervios inhibidores, ya sobre los motores (terminaciones exito-motoras del vago, Jacobi, 1891), dependiendo todo, del estado previo de excitación o de depresión en que se encuentren los componentes del sistema nervioso intestinal (ganglios del plexo de AUERBACH, terminaciones nerviosas del vago, plexo hipogástrico y los inhibidores simpáticos).

Pueden dejarse de producir, normalmente, las contracciones cuando el intestino está flácido y distendido, o cuando se produce muy gradualmente esta distensión, y serán más rápidas, estas contracciones, mientras más elevado esté el tono inicial de los músculos circulares y de la excitación producida por el aumento del contenido (distensión) (TRENDELEMBURG)¹⁴; efectos a los cuales se unen la acción fisiológica hiperexcitante de las terminaciones del vago, de los ganglios motores automáticos del plexo de AUERBACH, que producen las hormonas, como la pilocarpina y la colina y la que ocasiona la neurina que es normal en los tejidos (suprarrenales, Lohmann¹⁵). La neurina es un derivado de la colina por fermentaciones intestinales y es asimilada por Le HEUX al hormón intestinal de WEILAND.

H. MEYER, explicando el aparente antagonismo de la acción de la atropina sobre el intestino y haciendo referencia a los trabajos de LE HEUX, dice:¹⁶ «el automatismo normal está mantenido normalmente además de por la acción de la colina, por las de otras hormonas (hormonas del bazo, de la hipófisis ?). En los casos en que la influencia de la colina es muy escasa o nula, la atropina no actúa paralizando sino que ejerce su acción excitante *directa*, contribuyendo también, quizás a la producción de sus efectos en los casos de administración de grandes dosis la suspensión que éstas producen de los impulsos inhibitorios del simpático. Pero en los casos en los que la colina actúa como hormón intestinal tiene que hacerse ostensible la acción *antagonista paralizante* de la atropina».

Nuestras gráficas intestinales nos dicen sobre la paralización de los movimientos merced a la influencia de la daturina. Estos han sido los casos más frecuentes; sin embargo, en el caso citado de inactividad contraccional, previa a toda acción farmacológica (que no sea la del etil-uretano), nos ha parecido que la daturina ha despertado un tanto los movimientos, aunque nunca con el

carácter de movimientos derivados de fuerte estimulación nerviosa, sino más bien, pequeños movimientos, casi imperceptibles, rítmicos, que serían explicables por una escasa excitación del sistema autónomo de AUERBACH o sistema visceral o entérico, como lo llama LANGLEY, que mantiene el automatismo reflejo de las contracciones intestinales; asunto que, por lo demás, ha sido ya definido en la experimentación hecha sobre la acción de la atropina, en pequeñas dosis, en gatos y en conejos. Estos hechos contradictorios han sido hallados y comentados por R. MAGNUS¹⁷, KATSCH¹⁸ y TRENDELEMBURG¹⁹.

Recalcamos, pues, que el antagonismo de la inervación que rige en sus funciones, a la musculatura intestinal, es factor que debe considerarse cuando se estudia la acción de los tóxicos intestinales, los cuales actuarían de distinta manera, según si existe un relajamiento o una contracción producidas, ya por acción directa de un tono exaltado del nervio inhibitor y estimulador correspondiente, ya por acción indirecta de un tono deprimido que permita la supeditación del antagonista normal. La daturina como la atropina, actuaría, pues, más eficazmente en el caso de una contracción espástica intestinal por fuertes impulsos vagotónicos, que en el caso de una contracción moderada consecutiva a crecidos impulsos simpaticotónicos.

Acción sobre los vasos y la temperatura: Dos hechos de observación más, que concuerdan con nuestros anteriores experimentos, son los que se manifiestan en la circulación periférica y en la temperatura: el enrojecimiento que hemos observado siempre en la conjuntiva a raíz de la aplicación de la daturina y el aumento de la temperatura del cuerpo. La parálisis de las terminaciones parasimpáticas producen una relajación de las paredes musculares de los vasos y un sobrecargo sanguíneo consecutivo, baja natural de la presión del pulso y aumento de la temperatura del cuerpo; todo lo que ha sido ya comprobado, también, como producido por la atropina (MILLER F. R.²⁰ y MORAT y DOYEN²¹).

Acción sobre la pupila y sobre la acomodación visual: Hemos observado la midriasis que produce la daturina en gatos y en perros.

En el gato: la acción es rápida y completa, con mínimas dosis de daturina aplicadas directamente en la conjuntiva. Una gota de una solución al 0,5 por ciento, ha ocasionado una

dilatación máxima al cabo de 20 minutos; dilatación que se mantuvo, aún después de las 24 horas, para disminuir gradualmente en el curso de varios días.

En el perro hemos experimentado aplicando la daturina localmente e inyectándola por vía endovenosa. En ambos casos se ha producido la dilatación pupilar, pero en forma más rápida en el segundo, que en el primero. Hemos de anotar que la acción de la daturina sobre la pupila del perro es menor que la que ejerce sobre la pupila del gato, en igualdad de condiciones. En los ensayos sobre la acción midriática de la *D. tatula* nuestros resultados se acercan a los obtenidos por García y GUEVARA en la *D. alba*.

Por lo que tenemos dicho hasta el momento creemos ya comprobada y definida la acción electiva que tiene la *D. tatula* sobre el sistema parasimpático; cosa que no es de extrañar desde que ya sabemos que esta planta tiene los mismos principios activos que las otras daturas ya estudiadas. Por esta razón no nos ha parecido indispensable, para los fines del ensayo que hacemos, profundizar más en el estudio de la acción de la daturina sobre los elementos musculares y nervioso que integran el aparato ocular. Sólo nos queda decir que las experiencias de GARCÍA y GUEVARA hechas con *D. alba* los llevan a la conclusión de que sus alcaloides actúan sobre las terminaciones mioneurales del motor-ocular común; es decir, la misma acción que tiene la atropina. El nervio motor-ocular común inerva las fibras musculares lisas circulares de la pupila; el gran simpático inerva las fibras radiadas, de tal manera que, debilitado o paralizado el aparato terminal del motor-ocular común parasimpático, quedará la pupila sólo bajo la acción de las fibras musculares radiadas dilatadoras animadas por el gran simpático.

Ya hemos descrito en nuestras experiencias en perros sin anestesia, inyectados con daturina, los trastornos que denotaban la falta de *acomodación visual*. Estos animales no podían precisar los objetos a corta distancia y tropezaban repetidas veces con los que encontraban en su camino. La causa de la pérdida de la acomodación visual sería la misma que la de la midriátesis, o sea, la parálisis del motor-ocular común que inerva el músculo ciliar, el cual en estado de desinervación, se relaja, dejando que la zónula comprima al cristalino en sentido antero-posterior y que dis-

minuya, por consiguiente, la convexidad de su cara anterior hasta el punto de inhabilitar al ojo para la visión de los objetos cercanos y sólo dejarlo en disposición relativa de verlo que se encuentra más allá del campo de la acomodación.

Acción sobre la cuerda del tímpano y sobre el nervio aurículo-temporal: Esta acción que es bien conocida como ocasionada por la atropina, se manifestó claramente, también, en nuestras experiencias con la daturina inhibiendo la secreción de la saliva segregada por las glándulas submaxilar y parotídea.

La sequedad de la boca, junto con la midriasis, la pérdida de la acomodación visual y la aceleración del pulso, son los trastornos constantes, apreciables por medios ordinarios que nos revelan casi inmediatamente la acción violenta de la daturina, o, lo que es casi lo mismo, de la atropina y de los alcaloides vecinos de ésta.

Un dato de observación que debemos consignar es el relativo al refuerzo narcótico que tiene la daturina sobre la acción del uretano. Nuestros perros anestesiados con etil-uretano (2 gramos por kilogramo de animal) demoraban más o menos una hora para dormirse, produciéndose esta narcoſis después de un rápido período de excitación cerebral, manifestado principalmente por ladridos continuados, ligero temblor, agitación, y aceleración respiratoria y conservación de la sensibilidad ocular; pues bien, la administración endovenosa de la daturina, acortaba siempre este período preanestésico total y definía la completa anestesia.

Siendo conocido ya el sinergismo de la escopolamina y el uretano, es posible que, el que nosotros señalamos, tenga alguna relación con aquel.

Nuestras investigaciones experimentales en el sentido de establecer una relación entre los efectos de la daturina con los de otros elementos farmacodinámicos, ratifican el concepto pre-

vio de la similitud de acciones del alcaloide total de la *D. tatula* y de los alcaloides midriáticos aislados y puros; cosa que nos autoriza a suponer que sean válidos para la daturina todos los sinergismos, antagonismos y antidotismos de la atropina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Dictionnaire Encyclopédique de Sciences Médicales*, t. XXVI, 3me serie, directeur: A. DECHAMBRE, P. ASSELIN et G. MASSON. Paris.
- 2.—WOOD.—*Therapeutics its Principles and Praticce*, ed 14, 1908.
- 3.—SOLLMANN, TORALD: *Manual of Pharmacology*, 1917.
- 4.—STEVENS: *Modern Materia Medica and Therapeutics*, 1913.
- 5.—COGHNY, ARTHUR R., *A Text book of Pharmacology and Therapeutics*. Lea et Febiger, Phil an N. Y., p. 341, 1918.
- 6.—MCGUIGAN, HUGH: *The Effect of small Doses of Atropine on the Heart Ratz*, Jour. of the Am. Med. Assoc. LXXVI. p. 1338. 1921.
- 7.—TRENDELENBURG, P. *Arch für Exp. Path un Pharm.* t. 81, 1917.
- 8.—HEINERAMP, W. J. R. *The central influence of atropine and hyoscine on the Heart Ratz*, Jour. of Lab. and Cl. Med., t. VI11, p. 104, 1923.
- 9.—MARFORI, Prof. PIO. *Tratado de Farmacología y Terapéutica* (Toxicología y Farmacognosia), 2ª. ed. ital., trad. de FRANCISCO T. BIAGGI, ed. española, Manuel Marín, Barcelona, 1923.
- 10.—JACKSON, DENNIS E., *Experimental Pharmacology*, St. Louis, C. V. Mosby Co. 1917.
- 11.—JACKSON, loc. cit.
- 12.—GARCÍA F. y GUEVARA R., *Phil. Jour of Sc.*, p. 599, vol. 20, 1922.
- 13.—MEYER H., GOTTLIEB, *Lu Farmacologia Experimental*, trad. de la 5ª. ed. alemana por J. PLANELLES y RIPOLL. 1924, Sat. Calleja, Madrid.
- 14.—TRENDELENBURG loc. cit.
- 15.—MAGNUS, R., *Ergebn de Phys.*, 1903, t. 2 y 1908, t. 7; citado por MEYER, GOTTLIEB, loc. cit.
- 16.—MEYER, GOTTLIEB, loc. cit., p. 252; citado por MEYER, GOTTLIEB; loc. cit.
- 17.—MAGNUS R., loc. cit
- 18.—KATSCH, Z., *Exp. Path. u Therp.* 1912, t. 12., citado por MEYER, GOTTLIEB, loc. cit.
- 19.—REICHER, F., *The Therp. Monthly, Phil.* 1901.
- 20.—MÜLLER, Fr., *Arch. für Anat. und Physiol.*, 1906 Suppl., p. 411, citado por MEYER G., loc. cit.
- 21.—MORAT et DOYON, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, 1892.

OTRAS OBRAS CONSULTADAS

- TAVERA T. H. PARDO. *Th Medicinal Plants of the Philippines*, P. BLAKISTON'S Son, and Co. Philad. 1901
- ABDERHALDEN, Prof. Dr. E., *Prácticas de Fisiología. Métodos físicos y químicos* 1912.
- WALL, *Handbook of Pharmacognosy*, C. V. Mosby, St. Louis, 1917.
- HERAUD, Dr. A., *Nuevo Diccionario de las Plantas Medicinales*; trad. del Dr. HIDALGO MOYA y PLAZA, ed., Madrid, 1876.

- DUPUY B., *Alcaloides*, G. RONGIER y CIA., París 1880, 2 tomos.
- STARLING, ERNEST H., *Fisiología Humana*, trad. de la 3ª. ed. inglesa, Editorial Pubul, 1926, Barcelona.
- BAYLISS Sir W. M., *Principles of General Physiology, Fourth edition* Longman, Green and Co. Londres 1924.
- LANESSAN, J. de, *La botanique*.
- THOMS, HERMANN. *Química Aplicada a la Farmacia*. Trad. de la 7ª. edición alemana. Editorial Labor, Barcelona 1926.
- SABALITSCHKA, T., *Análisis químico-toxicológico*. Trad. de la 2ª. edición alemana. Editorial Labor, Barcelona 1926.
- GILG E., *Botánica Aplicada a la Farmacia*. Trad. de la 6ª. edición alemana. Editorial Labor, Barcelona. 1926.
- GILG E. y BRANDT G., *Farmacognosia (Materia Farmacéutica vegetal y animal)* Trad. de la 3ra. edición alemana. Editorial Labor. (Barcelona. 1926.)
- LAIGNEL-LAVASTINE, MAXIME. *Pathologie du Sympathique*. París 1924.
- LITRE F. et ROBIN Ch. *Dictionnaire de Médecine*, 12ª. édition BALLIERE et FILS. París 1865.
- BOUCHU et DESPRES. *Dictionnaire de Thérapeutiques*. Balliere. París 1867.
- GIACOSA PIERO. *Trattato di Materia Médica* 2ª. edición. Fratelli Bocca. Torino 1901.
- EULENBURG, A. *Diccionario Enciclopédico de Medicina y Cirugía Prácticas*. Jubera Madrid, 1887.
- CHABRIE M. C. directeur de publication de le Encyclopédie de Science Chimique Appliquée aux arts industriels. Ch. Béranger, París et Liège. 1914.



CAPITULO V

TOXICOLOGIA Y APLICACIONES TERAPEUTICAS

Los resultados a que hemos llegado en el curso de nuestros trabajos químicos y experimentales, no pueden ser más reveladores de las acciones fisiológicas que deben derivarse de la introducción en el organismo humano de la *D. tatula*: por la naturaleza de los alcaloides que integran a la daturina — atropina, hiosciamina, hioscina — aisladamente reconocidos y estudiados, por sus efectos paralizantes de las terminaciones parasimpáticas del sistema nervioso autónomo que rige las funciones de la vida vegetativa y por su acción excitante de los centros encéfalo-medulares.

Como sucede con casi todas las drogas conocidas en farmacología y principalmente con aquellas llamadas heroicas, las acciones fisiológicas de la daturina se presentarán recorriendo una gama de manifestaciones progresivamente incrementadas desde el efecto suave y electivo, utilizado en terapéutica, hasta el brusco y grave de la intoxicación masiva.

Las intoxicaciones producidas por el chamico pueden ser, como todas las intoxicaciones, de dos tipos: la aguda y la crónica. De la primera nada tenemos que agregar a lo que ya se ha escrito acerca de los efectos que produce la absorción de las semillas o polvo de hojas o de sus infusiones, maceraciones o decocciones; efectos completamente semejantes a los que se observan en los envenenamientos agudos por el estramonio y la belladona.

Nuestras investigaciones concuerdan perfectamente con dichos efectos, así como concuerdan y nos explican los relatos so-

bre envenenamientos que llenan gran parte de la bibliografía antigua nacional.

Queda, mientras tanto, sin esclarecerse la naturaleza de los efectos permanentes, las secuelas, diremos, de esas intoxicaciones que refieren las leyendas y que se manifestarían por trastornos de la voluntad, de la memoria, etc.; es decir, por verdadera decadencia mental y psíquica del individuo. Es posible que en el caso del Chamico, se repita el mecanismo que ocasiona trastornos crónicos, por efecto de otras intoxicaciones semejantes, lentas, pero continuadas: alcohólica, morfínica, cocaínica, etc.; procesos contra los que el medio orgánico vivo reacciona favorablemente al principio; pero cuya continuidad llega á vulnerar los tejidos nobles que s n reemplazados por otros incapaces de cumplir las funciones de las células desaparecidas. Es este, un tema, para el caso del Chamico, todavía virgen y que merece delicada investigación.

En cuanto a las aplicaciones terapéuticas de la *D. tatula*, ellas deben derivarse del conocimiento que ya tenemos de sus acciones farmacodinámicas y que, por lo demás, coinciden con las del estramonio, con las de la belladona y con las del beleño; de donde debemos concluir, que la *D. tatula* puede reemplazar a las plantas citadas, en todas y cada una de sus indicaciones médicas; sin que esto signifique que no tengan aplicación los alcaloides puros que se aíslan de esas plantas y que son los mismos en todas ellas.

Existiendo, pues, en el Perú, gran cantidad de Chamico, debe aprovecharse como sucedáneo del estramonio, del hiosciammo y del beleño que se importan; todavía más, si tiene, como algunos creen, mayor riqueza en principios activos.

Hemos preparado un extracto Fluido de *D. tatula* (que podría llamarse con toda justicia, Extracto Fluido de Chamico), perfectamente normalizado, es decir, definida su riqueza en principios activos, y que ponemos a disposición de quien quiera experimentar en el Laboratorio o en la Clínica.

La normalización del Extracto ha sido hecha titulado los alcaloides y expresando su riqueza alcaloídica en atropina; de tal manera, que puede hacerse la posología del Chamico con toda facilidad.



CONCLUSIONES

1^a.—Existen datos históricos suficientes para sospechar, con fundamento—por la clase de síntomas descritos en los casos de envenenamiento que relatan—que los indios usaban desde antes de la conquista algunas plantas que contienen alcaloides midriáticos con fines maliciosos y para usos medicinales. Y siendo tan repartida por todo el Perú la planta conocida las propiedades del Chamico, es lo más posible que haya sido, ésta, la planta más usada para dichos fines.

2^a. — Es nuestra opinión que el Chamico a que se refieren las leyendas nacionales, es la *D. tatula*.

3^a. — Nuestras investigaciones por los alrededores de Lima y las informaciones que hemos recogido de otras partes del Perú, nos hacen pensar que es posible que la especie de *Datura* que está más repartida en nuestro territorio, es la *Datura tatula*.

4^a. — El Chamico, *D. tatula*, contiene, como casi todas las *Daturas* vecinas, principios extractivos alcaloidicos del tipo midriático, en cantidad aprovechable.

5^a. — La riqueza en alcaloides de la *D. tatula* es variable y depende de las condiciones del suelo, cultivo y época de vida de la planta.

6^a.—De las partes de la planta, la que contiene mayor cantidad de alcaloides, es la semilla, luego la hoja, después la flor, enseguida el tallo y por último. la raíz.

7^a.— La semilla contiene un aceite con caracteres definidos que lo acercan, por su índice de yodo, al grupo de los aceites no secantes.

8^a.—Los caracteres reaccionales químicos de la Daturina son muy semejantes a los conocidos de la atropina.

10. — El estudio farmacodinámico comprueba la anterior conclusión, pues la Daturina se comporta en la experimentación de igual manera, aunque con mayor poder, en ciertos casos, de lo que lo hace la atropina; es decir, como tóxico paralizante de las terminaciones neuro-musculares del sistema nervioso para-simpático.

11°. — La dosis tóxica mortal de daturina para el perro, se encuentra por encima de 0,001 gr. por kilo de animal.

12. — Dada la riqueza en principios extractivos alcaloidicos de nuestra *D. tatula*, es posible preparar un Extracto Fluido de *D. tatula* (Chamico), *normalizado*, que puede sustituir, sin inconvenientes, a los Ext. Fluidos de estramonio, hiosciamo y duboisia, y en ciertos casos, aún, sustituir a la atropina pura.

