

**A. SEGUNDA CONTRIBUCION AL CONOCIMIENTO DEL
FAGARA COCO. (1)**

Bajo la dirección del

Prof. de Química Biológica Dr. Guillermo V. Stuckert

y en colaboración de los señores

Prof. de Química Analítica Dr. Federico Padula, Prof. Suplente de Fisiología Dr. Antonio Sartori, Prof. Suplente de Química Inorgánica Sr. Raúl Velo de Ipola, Prof. Suplente de Botánica Pedro E. Pasqualis, Jefe de Trabajos de Química Biológica D. Ricardo Fernández Búa, Jefe de Trabajos de Mineralogía de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Dr. Juan Olsacher, Ayudante, por concurso, del laboratorio de Fisiología, Sr. Mateo Carusillo; Agregado del Laboratorio de Química Biológica, Sr. Hernán López Balboa.

“Dotada de una rica y variada vegetación cuyas características responden a todas las formaciones fitogeográficas del orbe, casi virgen de investigaciones, y en condiciones de satisfacer ampliamente, recompensando generosamente el tiempo que a su estudio le dedique, tanto el que labore por una alta satisfacción del espíritu, como del que busque en ella solamente satisfacciones materiales, nuestra tierra argentina representa para las generaciones venideras, el campo más vasto y fértil que puede ambicionarse”.

Juan A. Domínguez. *Materia Médica Argentina*, pág. 78.

(1) La “Primera Contribución al Estudio del Fágara Coco” se encuentra publicado en las “Actas del Congreso Internacional de Biología de Montevideo”. *Archivos de Biología*. Tomo III, pág. 651 y sig., año 1931.

1°. INTRODUCCION AL ESTUDIO DEL FAGARA COCO (GILL.) ENGL.

POR EL

Dr. Guillermo V. Stuckert

Las plantas indígenas de la **República Argentina** ofrecen al investigador un excelente campo para la experimentación farmacológica. **Europa**, con su vieja civilización ya ha agotado, probablemente, el estudio de su flora; debemos tener presente que ya en la Antigüedad y Edad Media existieron experimentadores empíricos de las propiedades medicinales de sus vegetales y que en los últimos 150 años, con el progreso de la química y de la fisiología, se abordaron con mayor interés y mejor resultado la revisación de la farmacología causal de, quizás, toda la botánica.

En nuestro medio ambiente, o por lo menos en el continente americano, también existió en los pobladores primitivos un empirismo de la medicina, lo que llevó a varios descubrimientos tales como los alcaloides de la **coca**, de la **quina**, del **jaborandi** y otros; pero la exigua población de aquel entonces y su cultura reducida, fueron factores determinantes para que se aprovecharan muy poco esos conocimientos.

La investigación adecuada que se hizo en el siglo pasado de las plantas sudamericanas se debe, casi exclusivamente, a sabios europeos, como sucedió, por ejemplo, en el caso de los alcaloides del **quebracho blanco** (2), aunque industrialmente se conocía bien el **cauchú**, la **cocoa**, el tanino del **quebracho colorado**, etc.

Pedro N. Arata fué el iniciador de los estudios de fitoquími-

(2) **Husseman y Hilger**, 1882, citan en la pág. 1339 a **Schickendanz, Hardy, Harnack y Meyer** como descubridores de la **Aspidospermina, Quebrachina, Quebrachol**, etc.: del **Quebracho Blanco**. T. Stuckert. Rev. de la Univ. de Córdoba, Año 1926 N° 1—3, pág. 27, nos da la relación más detallada sobre el mismo tema.

ca argentina; sus trabajos sobre la **pillijanina** son universalmente conocidos.

Adolfo Doering ha estudiado varios principios activos de los vegetales argentinos (3), **Mainini** descubrió en la **Valesia glabra** un nuevo alcaloide (4), **Lavenir** y **Sanchez** encontraron en la **Nierembergia hippomania** otro alcaloide (5), y **Arreguine** describe en **Baccharis coridifolia** un resinoide tóxico (6), pero donde está reunida la mejor síntesis de la actual "**Farmacología Argentina**" es en el libro de **Juan A. Dominguez** (7). Efectivamente este autor prestigioso ha escudriñado mejor que nadie las grandes riquezas en principios activos de nuestros vegetales; en este sentido ha sido un verdadero pionner del conocimiento de nuestras plantas y ha abierto el camino para que muchos puedan seguir sus indicaciones.

Por nuestra parte, y siguiendo las inspiraciones de **Teodoro Stuckert** (7a) ligado íntimamente a la botánica argentina, habíamos estudiado anteriormente varias plantas en la parte que pudiera interesar la fisiología, la química o la industria (8).

Uno de estos trabajos se refiere a la fitoquímica del árbol conocido con el nombre científico de **Fágara Coco**.

Juan A. Dominguez (9), cita las siguientes especies de **Fágara** para la farmacología argentina:

- 1°. **Fágara Naranjillo**, contiene según **Parodi** y **Bocquillon Limousin** (10) alcaloides y según **Dominguez**, peroxidadas; su estudio es incompleto.

(3) **A. Doering**. Apuntes sobre la composición química de algunas plantas ricas en saponina de la flora argentina. Boletín de la Acad. Nac. de Córdoba. Tomo XX. (1915). Pág. 295.

(4) **Mainini**, Tesis doctoral. B. Aires. 1904.

(5) **Lavenir** y **Sanchez**. Contr. a l'etud. chim. du Chuschu. Trab. Inst. de Bot. y Farmacología. N° 11.

(6) **Arreguine**. Nota preliminar sobre el principio activo de *Bacch. coridifolia*. In. Rev. Inst. Bact. B. Aires (1918). N° 3.

(7) **J. A. Dominguez**. Trab. Inst. Bot. y Farmacol. N° 40 y 44.* (1928).

(7a) Padre del autor.

(8) a) **G. V. Stuckert**. Fibra Textil de *Stipa Ichu*. Rev. Centro Est. Farm. (año 1927) N° 9, pág. 72. b) **G. V. Stuckert** y **H. Bútori**, Fitoquímica del *Fágara Coco*, en Rev. Centro Est. Farm. (año 1926) N° 3, pág. 77. c) **G. V. Stuckert**, El *Palan-palan*. Act. del II Cong. de Química B. Aires. Tomo 4, pág. 247. d) Id. además hay trabajos iniciados e inéditos sobre: *Polylepis australis*, *Eugenia Mato*, *Lycium pruinatum* y *Schinus dependens*.

(9) **J. A. Dominguez**. Contr. Materia Médica Arg. Trab. Inst. Bot. y Farmacol. N° 44, año 1928.

(10) **Parodi**. An. Soc. Científ. Arg. año 1880. N° 10, pág. 224.

(10') **Bocquillon Limousin**. Etude bot. y pharmac. des Xanthoxylées. Paris 1901.

AÑO 19. N° 5-6 y 7-8. JULIO-OCTUBRE 1932



FAGARA COCO (GILL.) ENGL.

Fig. 1

(Arriba) Rama de coco con frutas del tipo sin espinas.

(A la izquierda) Corteza de coco, vista exterior.

Tamaño reducido, más o menos 1/2.

(Original de Amelia Nacim-Franco)

- 2°. **Fágara hiemalis**, contiene según **Dominguez** un cromógeno que se enrojece al aire ⁽¹¹⁾.
 3°. **Fágara Coco**, no está citado ningún estudio ⁽¹²⁾.
 4°. **Fágara sorbifolium**, tampoco parece que se hubiera estudiado ⁽¹³⁾.

Teodoro Stuckert cita 14 especies de **Fágara** bien determinadas, 4 dudosas y 3 variedades ⁽¹⁴⁾.

Este mismo autor da los siguientes datos bibliográficos referentes al **Fágara Coco**: ⁽¹⁵⁾.

Fágara Coco (Gill.) Engl. in **Engl. y Prantl.** Nat. Pflanz. Fam. III. 4. pág. 117, año 1895.

F. Kurtz. Collect. 7.... **O. Kuntze.** Rev. III. 2. 34.

Fries. Ark. f. Bot. VIII. 8, pág. 13 ... **Lillo.** Flor. Tuc. 66.

Lillo. Arb. Arg. 89. N° 293 y Fitogeografía Tuc. pág. 217...

Dominguez. Mat. Medic. Arg. pág. 100, año 1928.

Hans Seckt. Flora Cordob. pág. 315, año 1930.

Syn. Zanthoxylum Coco (Gill.) in Hook. Bot. Misc. III, 168. N° 207.

Griseb. Pl. Lorentz. N° 165. Symb. N° 136. — **Kurtz** Inf. prel. 5.

Niederlein. Riq. forest. N° 613. **Hieronymus.** Plant. diaph. pág. 50.

Syn. Zanthoxylum stipitatum. Engl. in Mart. Fl. bras. XIII. 2, pág. 161, tab. 34, fig. 2.

Rusby. Bol. pl. I, 13.

Nombre vulgar: Coco en las sierras de Córdoba. Saucó hediondo en Salta. Cochuchu en Tucumán.

Distribución geográfica: San Luis, Córdoba, Catamarca, Tucumán, Salta, Jujuy.

Variedad formosana. Lillo. Arb. arg. 89. N° 294, en Formosa.

Nombre vulgar de esta variedad: Curatú-rá.

El "Coco" era considerado por los antiguos indígenas, según escritos de los conquistadores españoles, como un árbol sagrado, que servía en ocasiones de lindero de sus propiedades. El mismo nombre de "coco", de probable etimología **comechingón**, no tiene explicación o traducción posible; quizás sea una repetición de la palabra "cro", que significa agua, y entonces este doble "cro-cro", podría atribuirse a sitios de abundante agua. En la adaptación al castellano habríase transformado en "coco" ⁽¹⁶⁾. Sin embargo el árbol "coco" no solamente crece en los valles

(11) **Dominguez.** Mat. Medic. Arg. Id. ant. pág. 196 y 197, pág. 100.

(12) **Dominguez.** Mat. Medic. Arg. pág. 100; sin embargo podemos citar la siguiente literatura anterior:

a). **Hartwich.** Arzneidrogen 1897, pág. 362.

b). **Harperath.** Zanthoxylum Coco. Comp. quím. y aplic. industrial. Córdoba. Tesis doct. 1891.

c). **Dominguez.** Datos Mat. Medic. Argent. 1903, pág. 68.

(13) **Dominguez.** Id. ant. pág. 100, 1928.

(14) **T. Stuckert.** Index botánico argentino, tomo VI, pág. 44 a 48. (inédito).

(15) **T. Stuckert.** Ind. anterior. VI, pág. 44.

(16) Según datos suministrados por Monseñor **Pablo Cabrera**.

ricos en agua, sinó en partes de nuestras sierras y de San Luis, etc. conocidas como de clima bien seco y de poca agua.

Rara vez se encuentra el "Coco" a menos de los 500 metros sobre el nivel de mar, ni a más de 1700 metros; en alturas semejantes sólo se encuentran arbustos raquíuticos de "coco"; tampoco prospera bien en las planicies serranas, probablemente por los vientos; así son pobres en "cocos" las **Pampas de "Olean"**, **"Los Reartes"**, **"San Luis"**, **"Pocho"** y **"Achala"**.

Las aplicaciones del "coco", según la literatura y datos recogidos por nosotros, son las siguientes:

La **madera** de color amarillo con vetas nacaradas, tiene según **Hieronimus**, empleo para la fabricación de muebles y construcciones, (17); sin embargo la consideramos demasiado blanda y de muy poca resistencia. Según el mismo autor la corteza sirve para curtir cueros.

Harperath hizo un estudio del leño del "coco", determinando especialmente su composición en cenizas y su contenido en tanino que oscila entre 4 y 6 por %. (18)

También se lo ha citado como empleado en **tintorería indígena**, extrayéndose de las hojas secas un colorante oscuro y del tronco otro, de un hermoso color amarillo.

Las **citas farmacológicas** del "coco" se encuentran en **Hieronimus** quien le atribuye propiedades sudoríficas, diuréticas y astringentes, (19); **Hartwich** dice que se emplea contra el "chuchu" (malaria) (20); mientras que **Teodoro Stuckert** hace mención de que sirve de antídoto en las intoxicaciones del "chuschu" (**Nierembergia hippomania**) (21).

Por nuestra parte hemos sabido que en las sierras se usa para curar la jaqueca, aplicándose en forma de emplastos de sus hojas trituradas o sinó aspirando sus flores machacadas o ingiriendo una infusión de sus hojas.

El interés que ofrece el estudio de este árbol es múltiple, resumiéndolo en los siguientes puntos dignos de tomarse en cuenta:

(17) **Hieronimus**. Plant. diaph. 1882, pág. 5.

(18) **Harperath**. cit. ant

(19) **Hieronimus**. cit. ant

(20) **Hartwich**. cit. ant.

(21) **Teodoro Stuckert**. Plantas Medic. Arg. (inédito)

- 1°. La parte **botánica, morfológica, fisiológica y microfítica**, que en parte ha realizado **Pedro E. Pasqualis** presentándolo como trabajo de adscripción a la cátedra de Botánica de la Escuela de Farmacia de Córdoba.
- 2°. La parte **industrial de la madera**, señalada en su tesis por **Harperath**, a pesar de que sus conclusiones son incompletas.
- 3°. Los **colorantes** de las distintas partes de la planta, ya empleados por los indígenas.
- 4°. Los **alcaloides de las hojas**, descubiertos por nosotros y estudiados en colaboración de **Velo de Ipola, Fernández Búa, Padula, Bútori y Olsacher**, como veremos más adelante.
- 5°. Los **alcaloides de la corteza**, cuyo estudio iniciado por nosotros es seguido por **Fernández Búa y Hernán López Balboa**.
- 6°. Las **esencias volátiles** de las hojas y en especial del fruto, cuyo estudio fuera encomendado a **Velo de Ipola**.
- 7°. El aceite de las semillas que investiga **Fernández Búa y Carusillo**.
- 8°. La **acción fisiológica y toxicológica** y la aplicación posible en **farmacología** de los alcaloides de las hojas realizada por nosotros, **A. Sartori y E. Merck** de **Darmstadt**.

Por el conjunto de estos trabajos hemos creído que su publicación debería realizarse en un solo volumen, que, al mismo tiempo de representar la "**Segunda contribución al conocimiento del Fágara Coco**", es la primera parte del tomo de "**las investigaciones del laboratorio de Química Biológica**" y la "**4ª publicación de la misma cátedra**", estando los anteriores trabajos dispersados en varias revistas. (22).

(22) Publicaciones del laboratorio de Química Biológica bajo la dirección del Dr. G. V. Stuckert:

- 1º tomo. 1º Observaciones experimentales sobre la eliminación del ácido úrico. Tesis, 1913.
- 2º. Disgresiones físico-químicas sobre la edad de los cuerpos vivientes, 1922.
- 3º. Consideraciones sobre la solubilidad de los fosfatidos del cerebro, año 1922.
- 4º. Consideraciones sobre la físico-química de la inflamación, 1922.
- 5º. Método para determinar la coagulabilidad de la sangre, 1922
- 6º. Algunos nuevos fenómenos físico-químicos en los geles, 1924. (con Alberto Marsal).
- 7º. Ueber rhythmische Reaktionen in U-Form. 1925.
- 8º. Sobre la acción de la insulina en el metabolismo carbohidrático, 1925.
- 9º. Cambios en el estado coloidal, 1925.
- 10º. La correlación electrónica y el cáncer. 1925.

Las investigaciones de algunas sustancias químicas del "coco" fueron iniciadas por **Stuckert** y **Butori** en el año 1926 y sus observaciones preliminares sobre el o los alcaloides encontrados, publicados ya entonces. (23).

Estos autores demostraron que existen en las hojas ciertas bases vegetales; para el caso se extrajo la droga seca con alcohol, se precipitó el extracto disuelto con agua ácida por medio del subacetato de plomo, se separó el plomo con hidrógeno sulfurado, se concentró y en el extracto se ensayó con los reactivos de los alcaloides con resultado positivo; además se dieron a conocer ciertas propiedades químicas y se demostró la toxicidad del producto.

En 1929 **Stuckert** inicia en colaboración con los señores **R. Velo de Ipola** y **R. Fernández Bua** nuevas investigaciones y presenta sus observaciones al **Congreso de Biología de Montevideo en Octubre de 1930**. (24). Estos trabajos fueron ampliados posteriormente, dándose un resumen sucinto a la Sociedad de Biología de esta ciudad en mayo de 1932. (25)

Algunas investigaciones se realizaron con la colaboración de otros profesores; así en la determinación de la fórmula y del peso molecular intervino el Dr. **Federico Padula**. **Velo de Ipola** presentó el año pasado un trabajo sobre las reacciones específicas de la β -fagarina que, por orden de la facultad, se publica en este volumen. La determinación de la cristalografía de los alcaloides encontrados fué realizado por el Dr. **J. Olsacher**, en el laboratorio

II. Tomo. 1º. Sobre la composición química del cerebro, 1926.

- 2º. Acción de las sales sobre los geles, 1926.
- 3º. Contribución experimental sobre la coagulabilidad sanguínea, 1926.
- 4º. Consideraciones sobre el Palan-Palan, 1927.
- 5º. Observaciones sobre el contenido del extracto alcohólico del páncreas, 1927.
- 6º. Los postulados bioquímicos, 1927.
- 7º. Imitaciones vitales basadas en ciertos fenómenos de difusión y tensión superficial, 1927.
- 8º. Observaciones preliminares sobre la fitoquímica del Fágara Coco, 1926. (con Hugo Butori)
- 9º. Posibilidad de obtener una fibra textil de la Paja blanca (*Stipa Ichu*), 1927.
- 10º. Sobre la formación de los cálculos biliares, 1928.
- 11º. Teoría sobre la osteogénesis, 1928.

III Tomo. Los factores físico-químicos de la Osteogénesis y Odontogénesis. (Año 1929).

(23) **G. V. Stuckert** y **Butori**. 1 cit. ant.

(24) Arch. Biol. Actas de Congreso Int. Biol. Montev. 1931. III, pág. 651.

(25) No publicado.

de mineralogía, pero por falta de material no pudo este señor concluir sus investigaciones.

Las primeras experimentaciones toxicológicas y farmacológicas fueron publicadas por **G. V. Stuckert** en sus observaciones presentadas al Congreso de Biología de Montevideo. (26)

Estas investigaciones se prosiguieron después en el laboratorio de fisiología junto con el Dr. **Antonio Sartori**, habiendo presentado este profesor sus observaciones ya el año pasado, (27) las que después fueron ampliadas por ambos y se publican en cinco diferentes capítulos.

Actualmente **E. Merck** ha preparado los alcaloides del Fá-gara Coco en escala mayor, para poder hacer la experimentación farmacológica en proporciones más vastas.

Córdoba, Abril de 1932.

(26) G. V. Stuckert. Arch. de la Soc. de Biol. Actas del Congr. Int. de Biol. Montevideo, Oct. 1930. Fasc. III, pág 651 y sig. publicado en 1931.

(27) **Antonio Sartori**. Concurso de la Suplencia de Cát. de Fisiología, año 1931, Conf. dada en el Circ. Médico, agosto 1932.

CONTRIBUCION AL ESTUDIO BOTANICO DEL FAGARA COCO (GILL.) ENGL.

POR EL

Sr. Pedro E. Pasqualis

Jefe de Trabajos Prácticos y Adscripto a la Cátedra de Botánica y Micrografía
Vegetal de la Escuela de Farmacia

A MANERA DE PROLOGO

El presente trabajo, de principiante, con el cual aspiro a optar al título de Profesor Suplente de Botánica y Micrografía Vegetal, de la Escuela de Farmacia; ha sido hecho, con la observación del material pertinente, contenido en los diferentes herbarios, existentes en el Museo de Botánica de la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, de nuestra Universidad; y con las observaciones realizadas sobre el terreno, en diferentes lugares de nuestras sierras.

A su orientación, han concurrido mis Profesores Dres. Carlos C. Hosseus y Guillermo V. Stuckert, quienes además, con el aporte de variado material y con el no menos valioso de sus observaciones personales, han contribuido a su realización.

La parte del laboratorio, vale decir, los cortes microscópicos han sido hechos por el suscripto, en el Gabinete de Botánica y Micrografía Vegetal, de nuestra Escuela de Farmacia; con el material de trabajo exiguo con que en él contamos.

Las microfotografías, han sido sacadas con la colaboración de mis colegas, Ricardo Fernández Búa y Raúl Velo de Ipola, en el laboratorio de Química Biológica.

Los dibujos y esquemas que acompañan al texto, han sido hechos también por el suscripto.

No pretendo haber hecho obra perfecta, ni mucho menos, sólo he trabajado y ésto, es ya un motivo de íntima satisfacción.

P. E. Pasqualis.

Córdoba, Abril 1932.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA FAMILIA DE LAS RUTACEAS

Las Rutáceas, son plantas propias de casi todas las regiones cálidas y templadas del globo. Sus representantes son por lo general árboles (*Xanthoxylum*, Fágara), arbustos (*Pilocarpus*) y excepcionalmente hierbas (*Monniera*). Sus hojas alternas u opuestas, pueden ser simples o compuestas, en este último caso pueden constar de tres folíolos o de un número grande de ellos (Fágara Coco (Gill.) Engl.). En algunos casos el peciolo es alado como ocurre en el *Citrus aurantium* (L.) o bien provisto de aguijones como en Fágara coco (Gill.) Engl.

Las flores, son por lo general hermafroditas, a veces polígamo-dioicas o bien unisexuales con monoecia (*Empleurum*) o dioecia (*Empleuridium*); regulares o a veces zigomorfas (*Dictamnus*, *Galipea*); reunidas en racimos simples o compuestos, espigas o cimas.

El cáliz y la corola son pentámeros, tetrámeros (*Empleurum*) o en algunos casos trímeros (*Rabelaisia*, *Triphasia*). Los sépalos son libres o concrecentes, a veces son nulos. Los pétalos pueden ser como los anteriores, libres entre sí (*Ruta*, *Pilocarpus*), concrecentes en un tubo (*Ticorea*) o bien nulos (*Empleurum*).

El androceo consta comúnmente de dos verticilos de estambres fértiles, en algunos casos los epipétalos se reducen a estaminodios y en otros casos (*Pilocarpus*, *Citrus*) abortan, en cuyo caso los episépalos se desdoblán hasta producir veinte, treinta y hasta sesenta estambres libres o concrecentes entre sí como ocurre en *Citrus*. Las anteras son por lo común intorsas, constan de cuatro sacos polénicos y son de dehiscencia longitudinal.

El pistilo se compone de carpelos cerrados que llevan en su ángulo interno, algunas veces dos hileras de óvulos anátropos horizontales, de rafe contiguo (*Ruta*, *Citrus*) o bien dos óvulos colgantes de rafe ventral, otras veces un solo óvulo colgante.

Los carpelos son a veces completamente separados, como ocurre en *Tetradiclis*. En otros casos sólo son concrecentes en la base (*Ruta*, etc.) y en otras, en fin, no solamente son concrecentes en el ovario, sino también en la región de los estilos. (*Citrus*).

El pistilo, puede ser isómero con el periantio, pero a veces el número de carpelos se reduce a 3 (*Xanthoxylum*), a dos, o a uno solo como ocurre en *Amyris*. A veces, por el contrario se eleva a 10 ó 20 (*Citrus*).

El fruto es muy variado; a veces está constituido por tantas cápsulas como carpelos (*Galipea*, *Diosma*); en otros casos es una cápsula plurilocular, con dehiscencia loculicida como en el caso de *Flindersia*. En *Toddalia* el fruto, es una drupa; y en *Spathelia*, esta drupa es alada. Finalmente en el género *Citrus*, el fruto es una baya especial, a la cual se le ha dado el nombre de "esperide" o "esperidio". Este fruto por cierto característico, tiene su exocarpio lleno de glándulas internas de esencia; y su endocarpio, provisto de pelos que al ingurgitarse de líquido, toman la forma de ampollitas, constituyendo ésta la parte comestible. Además el endocarpio se divide en lóculos o "cascos", cuyo número puede llegar hasta 12.

La semilla contiene un embrión derecho en *Dictamnus*, o curvo en *Ruta*; con un albúmen carnoso, o desprovista de él. En las semillas del género *Citrus*, se observa el fenómeno de la poliembriónía.

Un carácter histológico de importancia para esta familia, es la presencia en los tejidos fundamentales, de sus órganos vegetativos, de glándulas o reservorios internos de aceite esencial.

Este carácter, se observa en la mayoría de sus representantes, entre ellos el Fágara coco (*Gill.*) Engl. Su estudio se hace, al tratar en particular de esta planta.

Las propiedades de las Rutáceas, son muy variadas y ellas se deben a diversos principios que contienen.

El aceite esencial, es uno de los contenidos de mayor importancia. Así en el Género *Ruta*, existen varias especies, entre ellas la *Ruta graveolens* de aplicación en medicina por su esencia, de acción sobre el sistema nervioso y sobre el útero.

Los representantes del género *Citrus*, también son ricos en esencias y de ellos se emplean industrialmente los frutos del limonero o *Citrus médica* L. o *Citrus limonum* (*Risso*) Hook. F, para la extracción de la esencia de limón.

Las flores, frutos y hojas de *Citrus aurantium* L. var. *amara*, tienen también aplicación, por su contenido de esencia.



Otras especies de los géneros Diosmea y Galipea, deben emplearse al contenido de esencia.

El contenido de principios alcalóidicos, no es menos importante, en muchos representantes de esta familia. Así, en diversas especies del género *Pilocarpus*, existen alcaloides (*pilocarpina*, *jaborina*, etc.), que hacen que sus hojas se empleen, como sudoríficas y sialagogas.

En el género *Xanthoxylum*, también existen alcaloides; finalmente en *Fágara Naranjillo* (Griseb.) Engl. existe uno denominado **xanthoxylina** y en el *Fágara coco* (Gill.) Engl., objeto del presente trabajo, existen tres llamados **fagarinas**.

La madera de muchas especies, es también utilizada, así por ejemplo: la madera del *Fágara Pterota* L., llamada "madera-hierro de Jamaica"; la madera del *Amyris balsamífera*, llamada "leño-rosa de Jamaica" y en fin la madera del *Phellodendron amurense*, de las regiones de Amur, que es muy apreciada.

No finalizaremos estas líneas, sin agregar que los frutos de varias especies de esta familia, son comestibles. Bástenos citar los de los representantes del ya citado género *Citrus*.

Respecto a la ubicación de esta familia dentro del reino vegetal, ella varía según las diferentes clasificaciones.

Engler, según la octava edición del "Syllabus der Pflanzenfamilien". Engler-Gilg. Berlín 1919, coloca a esta familia en el orden de las Geraniales.

Wettstein, las agrupa en el Orden de las Terebintales, basándose en su morfología y en su estructura anatómica.

Hoeffgen, basándose en sus investigaciones sero-diagnósticas, las coloca al final del Orden de las Gruinales.

Finalmente Van Tieghem, las agrupa en la Alianza VIII o de las Geraniales.

Engler divide a las Rutáceas, en las Sub-familias siguientes:

- A. — Rutoideas.
- B. — Dietyolomoideas.
- C. — Flindersioideas.
- D. — Spathelioideas.
- E. — Toddalioideas.
- F. — Aurantioideas.

A nosotros interesa en este caso, solamente la primera sub-familia o sea la de las **Rutoideas**, cuyos caracteres principales son: Carpelos 4 a 5 por lo general, raras veces con 3—1 o más; con frecuencia unidos sólo en la parte de los pistilos y libres en la parte inferior. En la madurez se separan, abriéndose hacia adentro en forma locular. Por lo general el endocarpio se separa.

A esta sub-familia, divide Engler en tribus, de las cuales nos interesa la tribu de las **Xanthoxyleas**, cuyos caracteres en lo que se refiere a los carpelos, son los siguientes: Carpelos 4—5, rara vez 3—1 o más.

Dentro de esta tribu, Engler hace una nueva división en varios grupos, de los cuales nos interesa el denominado de las **Evo-dineas**.

A este grupo, divide nuevamente en dos partes, teniendo en cuenta lo que se relaciona con los carpelos, así:

A. — Carpelos con más de 2 semillas (con 3 géneros).

B. — Carpelos con 2 semillas a lo sumo, colocadas adyacentes o bien una sobre otra (con 11 géneros).

A la división B, subdivide en otras dos a saber:

Ba. — Con más carpelos (5—7) que pétalos (4).

Bb. — Con igual número de carpelos, o menos que los pétalos.

Dentro de este último grupo, está el género **Fágara**, que es el que por ahora directamente nos interesa.

Caracteres generales del Género **Fágara**.

El género **Fágara** (Syst. nat. X ed. II. 897. — **Curtisia** Schreb. **Ochroxylum** Schreb. **Langsdorfia** Leandro. — **Pohlana** Nees et Mart. — **Blackburnia** Forst. — **Kampmannia** Rafín. — **Rhetsa** Wight et Arn. — **Tobinia** Desv.), se caracteriza por sus flores hermafroditas o unisexuales. Hojas del cáliz 3 a 5, poco unidas, en el botón floral algo imbricadas, persistentes. Hojas de la corola 3 a 5, longitudinales, imbricadas o adyacentes.

Flores masculinas con 3 a 5 estambres, opositisépalo, con dos anteras arriñonadas o en forma de huevo; con 5—1 carpelos libres o unidos en un ovario rudimentario.

Flores femeninas, a veces con estaminodios escamosos, o sin ellos. Carpelos 5—1, generalmente con dos óvulos, colocados uno

al lado del otro, a veces separados por completo o bien, aproximados, rara vez unidos. Ovario algo lateral, libre o continuado hacia arriba, por un estigma en forma de cabezuela, con 2 a 5 anteras partidas.

Frutos, 5 a 1, generalmente divididos, secos o en forma de drupas, esféricos u ovoideos; en este caso con la parte ancha hacia arriba; bilobados, con endocarpio persistente o que se desprende, también bilobado. Semilla única, casi esférica o alargada longitudinalmente; con tegumento duro o coriáceo, negro brillante o azul-negruzco brillante y con tejido nutritivo. Embrión derecho o curvo, con pedúnculo muy corto. Cotiledones anchos, casi circulares.

Comprende este género árboles o arbustos, con ramas y hojas provistas de espinas, pequeñas o grandes; con hojas de formas variables, simples, tripartidas o multipartidas. Flores pequeñas, sésiles o sub-sésiles, generalmente reunidas en glomérulos, en racimos o raras veces en falsos racimos.

El citado género, comprende unas 130 especies diseminadas en los países tropicales.

UBICACION DEL FAGARA COCO (GILL.) ENGL. DENTRO DEL GENERO

Engler ha dividido el Género Fágara en 4 secciones, a saber: Sec. **Macqueria**, Sec. **Mayu**, Sec. **Tobinia** y Sec. **Blackburnia**.

La Sección Macqueria, ha sido ampliada como género y sus caracteres son: Cáliz 5—4. Corola 5—4. Estambres 5—4. Carpelos 5—1. Fruto con endocarpio que se desprende.

A esta Sección, divide Engler en 3 sub-secciones que son: Sub-sec. **Perijea**, Sub-sec. **Pterota**, Sub-sec. **Paniculatae**.

La Sub-sec. Perijea. Tul. Se caracteriza por sus mericarpios, generalmente unidos, exocarpio leñoso u espinoso.

La Sub-sec. Pterota. P. Browne, ha sido ampliada como género y sus caracteres son: Flores a menudo sésiles o sub-sésiles, en espigas o racimos compuestos. Cáliz 4. Corola 4, mucho más larga que el cáliz. Estambres 4. Carpelos 3—2. Hojas trifidas o multifidas, con el peciolo generalmente alado.

La Sub-sección Paniculatae. Engl., se caracteriza por sus flores sésiles o sub-sésiles, agrupadas en glomérulos, rara vez en falsos racimos. Cáliz 5—4. Corola 5—4, mucho más larga que el cáliz. Estambres 5—4. Carpelos 5—1.

A la Sub-sección Paniculatae, divide Engler en dos grupos, al primero de los cuales denomina: **Neogaeae.** En este grupo reúne las especies de Fágara, que crecen en la América Tropical y Sub-tropical; y lo sub-divide en varios otros, teniendo en cuenta una serie de caracteres que se refieren a las hojas. Esta sub-división, como él mismo lo reconoce es puramente artificial y agrega que para hacer una división natural, debe tenerse en cuenta el número de carpelos y relacionar esto con los caracteres anteriores.

Para comprender mejor, la división aludida, ya que ella es de importancia en lo que se refiere al Fágara Coco (Gill.) Engl., hacemos la sinopsis que sigue:

Sub-sec. Paniculatae

Neogaeae.

A. Hojuelas de la hoja, no crenuladas en el borde o poco en la punta.

Aa. Hojas no divididas.

Ab. Hojas digitadas con 3—5 hojuelas.

Ac. Hojas multífidas, rara vez trífidas.

Aca. Hojas de ambos lados glabras y a menudo brillantes.

Acb. Hojas con pelos en ambos lados o en uno solo.

AcbI. Ramas con espinas largas.

AcbII. Ramas sin espinas, pero a veces grandes en el tronco.

B. Hojuelas de la hoja con el borde más o menos aserrado o crenulado y con grandes glándulas en las partes del mismo.

Ba. Hojas generalmente compuestas y glabras.

Baa. Hojuelas sésiles.

Bab. Hojuelas pecioladas.

BabI. Hojas apenas crenuladas, con glándulas hundidas.

BabI1. Hojas delgadas.

BabI1°. Hojas con 2 ó 3 pares de foliolos.

BabI1°. Hojas con 3—5 pares de foliolos.

BabI2. Hojas gruesas y coriáceas.

BabII. Hojuelas bien aserradas o crenuladas, con glándulas transparentes entre los dientes.

BabII1. Hojas delgadas.

BabII2. Hojas coriáceas.

Bb. Hojas con pelos en ambas caras, pero a veces finalmente glabras.

Bba. Hojuelas con el borde mal crenulado.

Bbb. Hojuelas con el borde bien crenulado, con grandes glándulas entre los dientes.

Ahora bien, con respecto al Fágara Coco (Gill.) Engl., Engler lo coloca en el grupo Baa. o sea entre las especies de hojuelas sésiles.

La clasificación de la planta que nos ocupa, en lo que se refiere a este último punto, no es exacta, ya que ella no tiene sus hojas con los foliolos u hojuelas sésiles, como pretende el conocido sabio.

En efecto, he observado detenidamente, el material respectivo contenido en los herbarios existentes en el Museo de Botánica de la Facultad de Ingeniería; y no he podido en ningún caso llegar a tal conclusión.

El estudio del abundante material recogido por mí, así como el de las variadas muestras, que me han sido entregadas por los Profesores Dres. Carlos C. Hosseus y Guillermo V. Stuckert, tampoco me ha llevado a deducir lo que Engler dice.

A lo sumo en algunos casos, puede aceptarse que los foliolos sean sub-sésiles.

A título de comparación, he estudiado el material clásico ya citado, en relación a otras especies, entre ellas una: el **Fágara martinicensis** (Lam.) Krug et Urb., del cual existen en el herbario Kurtz (en la Facultad de Ingeniería) 3 ejemplares, clasificados por I. Urban; de uno de los cuales he dibujado parcialmente una de sus hojas. (Fig. N.º 1).

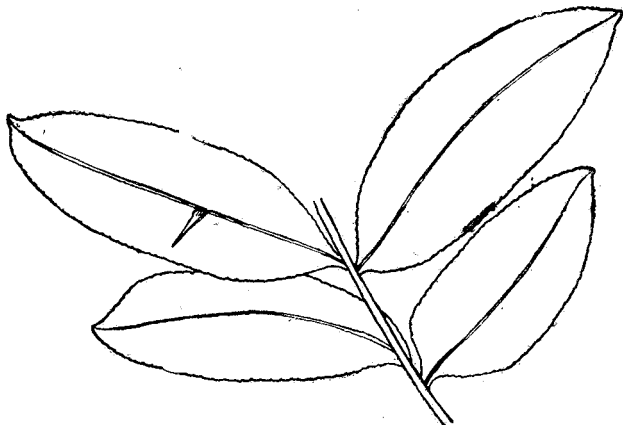


Fig. N.º 1. — Folíolos de una hoja de **Fágara martinicensis**, perteneciente a un ejemplar coleccionado por P. Sintenis, de las selvas del Cerro Bajaya en Puerto Rico; 30/IV/1886 — N.º. 4269; y clasificado por I. Urban. Del herbario Kurtz. (Reducido).

De este estudio, tampoco he podido llegar a una conclusión análoga a la de Engler. Por el contrario constato un nuevo error; la especie nombrada en último término, a la que el citado botánico clasifica en el grupo Bab. o sea entre las especies con hojuelas pecioladas, tiene sus folíolos sésiles (obsérvese el dibujo N.º 1).

FAGARA COCO (GILL.) ENGL.

Consideraciones generales

El Fágara Coco (Gill.) Engl., es un árbol de mediana estatura que puebla nuestras sierras y forma parte integrante de su abundante flora.

Observando el monte serrano, es fácil descubrir en él su presencia ya que el color verde brillante de su follaje y lo apretado.



Fig. N° 2 — Fotografía de Fágara Coco (Gill.). Engl. tomada en Achiras Prov. de Córdoba. Altura 8 metros.

de él hace que sus representantes se destaquen netamente del resto de la vegetación.

Con el único árbol que a la distancia suele confundirse, es

con el llamado "Molle de beber"; pero observados ambos desde menor distancia, se comprueba fácilmente que este último tiene sus hojas de color verde rojizo y su tronco de corteza negruzca.

Otra característica, quizás la principal, mediante la cual podemos deducir que nos encontramos en presencia de un ejemplar de Fágara Coco (Gill.) Engl. es el olor "sui generis" que despiden sus hojas al menor roce, a veces al solo soplo del viento, debido a la esencia que éstas y otros de sus órganos contienen.

Su nombre vulgar en Córdoba es "coco", en las provincias del Norte se le llama "sauco hediondo" o "cochucho"; finalmente en Formosa a una variedad de él le llaman "curatú-rá", acepción guaraní que quiere decir "parecido a comino" y que alude al olor que de él emana.

En nuestras sierras su altura rara vez sobrepasa los 12 mts. y en cuanto al grueso de su tronco alcanza de 40 a 80 cts. de diámetro. Ambas dimensiones varían en relación al lugar en el cual crece el árbol. En las provincias del Norte su altura sobrepasa los 15 mts. y el tronco llega a tener hasta 2 mts. de circunferencia.

Crece en nuestras sierras entre los 500 y 1800 mts. sobre el nivel del mar, pero su dispersión es mayor entre los 600 y 1500 mts. s. n. m. Prefiere los lugares resguardados y lo vemos abundar en valles, laderas y quebradas, al abrigo de los vientos y defendido de los rigores del invierno que no logra despojarle de sus hojas.

Es por eso que su presencia en las altiplanicies, es casi nula y reducida a unos pocos ejemplares raquíuticos. La prueba de lo que antecede, la tenemos en el hecho de que, en las llamadas "pampas" de nuestras sierras, tales como las de "Olean", "Achala", "Pocho", "San Luis", etc. su dispersión sea escasa o nula.

Esta planta, hasta hace poco tiempo desconocida farmacológicamente, era conocida por los indígenas, quienes a más de tenerla como planta sagrada, le daban diversos usos. Así, usaban sus hojas para teñir de obscuro y su madera para teñir de amarillo, los tejidos fabricados en sus telares primitivos. Su madera les sirvió para la construcción de utensilios y enseres domésticos, no tanto por su dureza que es escasa, sino por la facilidad con que puede trabajársele.

En el campo de la medicina indígena, su uso fué preconizado como sudorífico, astringente y diurético. Hoy se pretende que, sus hojas y flores, trituradas y luego aspiradas, curan la jaqueca.

Hartwich, sostiene que con él se combate y cura la malaria, afirmación que no se ha comprobado.

Stuckert (Teodoro), dice que las hojas sirven de antídoto a los animales envenenados con "chuchu" o "chuscho" (*Nierembergia hippománica*).

Finalmente otros autores contemporáneos, asignan a sus hojas propiedades febrífugas y sialagogas.

Hace algunos años, el Dr. Harperath recientemente fallecido, realizó un estudio somero de esta planta, desde el punto de vista químico, llegando a la conclusión de que su madera y su corteza contenían tanino.

En el año 1925, el Dr. Guillermo V. Stuckert, demostró la existencia de principios alcalóidicos en sus hojas. Estos principios al final de una larga tarea, han sido aislados y estudiados por el citado Profesor, en compañía de sus Jefes de Trabajos Prácticos, Farmacéuticos Ricardo Fernández Búa y Raúl Velo de Ipola. Estos trabajos fueron presentados en parte, al último Congreso de Biología de Montevideo y otra parte recientemente como comunicación, en una de las reuniones de la Sociedad de Biología de Córdoba.

Los alcaloides, aislados de la hoja de Fágara coco (Gill.) Engl., y estudiados por el Dr. Guillermo V. Stuckert y sus colaboradores antes mencionados, son tres. Estos alcaloides han recibido los siguientes nombres:

α -Fagarina.

β -Fagarina.

γ -Fagarina.

Además de los principios citados, el mismo Profesor ha extraído de la corteza del árbol que nos ocupa, una substancia análoga a la **Berberina**, y un colorante amarillo al cual ha llamado: **Xanto-fagarol**.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA

Ya hemos dicho que el Fágara coco (Gill.) Engl., es un árbol

que crece en nuestras sierras, desde los 500 mts. s. n. m. hasta los 1800 mts. s. n. m. En efecto aunque algunos autores pretenden que él también crece en nuestras llanuras, su dispersión en ellas es nula. Datos consignados por personas que han recorrido el territorio de nuestra provincia, abonan esta aseveración.

He viajado por varios de los departamentos llanos de nuestra provincia y en los densos montes que los pueblan, no he encontrado ejemplares de "coco". En los montes vecinos a la localidad de Río Tercero, tampoco he podido comprobar su existencia. Sólo en las proximidades del dique que se construye sobre el río del mismo nombre, cuya altura sobre el nivel del mar sobrepasa los 500 mts., se observan algunos ejemplares de la citada planta.

Respecto a su existencia en las sierras, que forman la cadena más Occidental de nuestra provincia, o sean las de Pocho y Guasapampa, no tengo datos seguros.

Antes de terminar con lo que se refiere al tópico de la distribución de esta planta en nuestras sierras, es necesario hacer la advertencia de que no se puede hablar de una distribución actual de ella, por cuanto la explotación irracional de sus montes, de los cuales el "coco" forma parte, ha traído con el andar de los años, un cambio radical en su fisonomía.

En las sierras de San Luis, también existe el "coco". Este hecho es perfectamente explicable, ya que las sierras citadas, no son sino la continuación de una de las cadenas nuestras.

Al respecto debemos anotar el dato erróneo de Hooker en **Bot. Mis. III. 168 N° 207 (2)**, cuando dice que el ejemplar estudiado, proviene de "Las Achiras, provincia de San Luis", pues esta localidad está en territorio de Córdoba. Posiblemente el error no es suyo, sino del Dr. Gillies.

A. Grisebach, en **Symbolae ad Floram Argentinam. 1879. Pág. 76 N° 436**, da como distribución geográfica de esta planta: Córdoba y Tucumán.

P. G. Lorentz, en **La vegetación del Nordeste de la Provincia de Entre Ríos**, Buenos Aires 1878. Pág. 114 y 131, dice del "coco", que él "falta en la flora entrerriana, existiendo en la flora del monte y en la flora subtropical".

O. Kuntze, en **Revisio Generum Plantarum, III. Pág. 34** dice:

F. coco. Engl. (Gill.) Argentina: Córdoba, Jujuy, Bolivia: Cochabamba.

Miguel Lillo en **Contribución al conocimiento de los Arboles de la Argentina**. 1910 — 89 — N°. 294, dice: Habita en Jujuy, Salta, Tucumán, Córdoba, Catamarca.

En la obra citada, el mismo autor consigna la existencia de una variedad, de la misma planta a la que llama "Formosana, Lillo"; habita en el territorio de Formosa, como su nombre lo indica y los nativos le llaman "Curutú-rá".

RAIZ

Posee el "coco" una raíz típica cuyo eje principal se introduce verticalmente en el suelo y del cual parten raíces secundarias que, naciendo a poca profundidad de su cuello, se extienden por varios metros, paralelamente a la superficie de aquél.

Tanto la raíz principal como las secundarias, adquieren un diámetro apreciable con relación al tamaño de la planta; esto hace que aquéllas le sirvan de seguro sostén.

La raíz está cubierta por una corteza de regular espesor. Esta última presenta una capa exterior de súber, la cual se exfolia longitudinalmente y es de un color marrón amarillento.

La parte interior de la corteza es de color amarillo oro, en estado fresco y amarillo marrón en estado seco.

El cilindro central o parte leñosa, es también de un color amarillo, pero menos intenso que el de la corteza.

Caracteres histológicos de la raíz.

En el corte transversal de la raíz; se observa:

- 1°. La capa exterior de súber, formada por varias capas de células planas de paredes delgadas.
- 2°. La corteza primaria, en la que se observan grupos de células pétreas, vecinos unos de otros y formando en conjunto algo así como un cordón circular.
- 3°. La corteza secundaria, en cuyo tejido se observan células con contenido de oxalato de calcio, en forma de cristales aislados.

En el límite interior de esta corteza, se observan grupos de fibras liberianas, de paredes engrosadas.

- 4°. El líber, separado del leño por un cambium bien aparente, y dividido en sectores por los radios medulares.
- 5°. El leño, de cuyo centro irradian los radios medulares, por ser esta raíz desprovista de médula.
- 6°. Los radios medulares formados por 2 ó 3 filas de células alargadas radialmente.

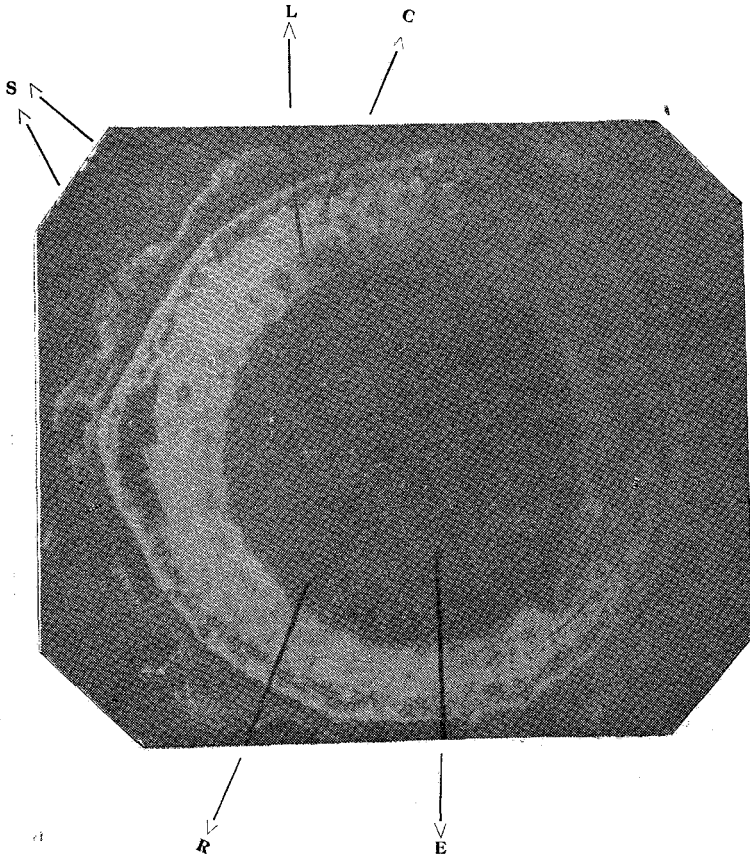


Fig. N° 3. — Corte transversal de la raíz de *Fagara coco* (Gill.) Engl. (Aumento 20 diámet.) — S) Capas de súber exfoliándose. C) Corteza. — L) Líber. — E) Leño. — R) Radios medulares.

TALLO

El tallo del *Fagara coco* (Gill.) Engl., está constituido por un tronco generalmente derecho, el que se ramifica en la parte supe-

rior, formando una copa redondeada. No obstante lo dicho, es frecuente observar ejemplares de esta planta, en los cuales el tallo apenas elevado del suelo, se ramifica en dos o más brazos; esto hace



Fig. N° 4. — Ejemplar de Fágara Coco (Gill) Engl., mostrando sobre su tronco y sus ramas, los aguijones correspondientes.

que aquellos cuando alcanzan poca altura, tengan aspecto arbus-tivo.

La corteza del tronco, se presenta de un color amarillo grisá- ceo o amarillo parduzco; está cubierta de aguijones y sólo en caso

de ejemplares muy viejos, presenta una capa rugosa y agrietada de súber.

En las ramas, esta corteza es de un color amarillo verdoso y finalmente en los tallos jóvenes adquiere un color francamente verde.

Sobre la corteza del tronco y sobre la de las ramas, se hallan diseminados los aguijones, que no observan ninguna regularidad en su disposición y que tienen en cada caso, formas y caracteres especiales.

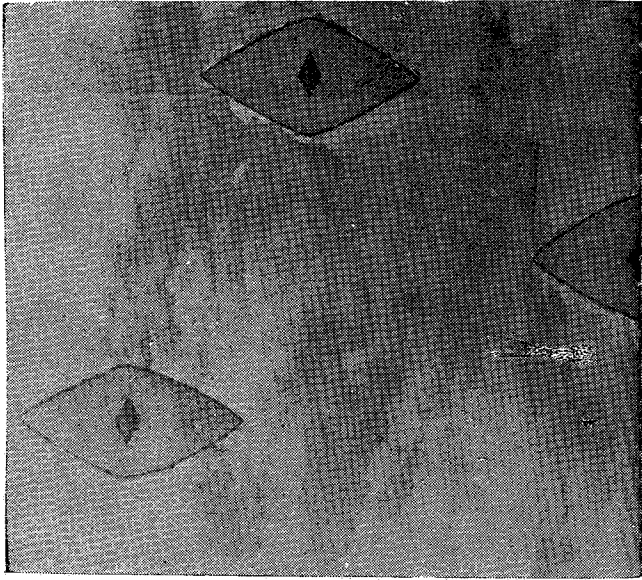


Fig. N° 5. — Porción superficial de la corteza de la parte inferior del tronco de *Fágara coco* (Gill.) Engl., mostrando la forma y disposición de los aguijones. (Esquemático).

Antes de pasar al estudio de los citados aguijones, debo decir que la denominación de "espinas" con que algunos autores los describen, es inadecuada por cuanto ellos son formaciones puramente exógenas y no endógenas, como ocurre en otras plantas de la misma familia, tales como las especies del género *Citrus*.

Los aguijones insertos sobre la corteza de la parte inferior del

tronco, tienen una conformación distinta, a la de los situados en la parte superior del mismo y a la de los que ostentan las ramas.

Los primeros están constituídos por un basamento en forma de cono truncado, de base oval y cuyo eje mayor está orientado en dirección transversal al eje del tronco. Sobre este basamento, es-

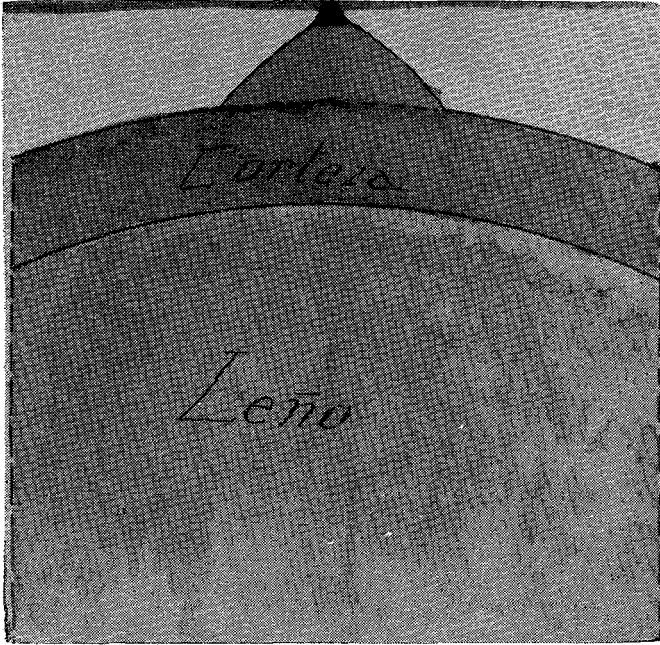


Fig. N° 6. — Corte transversal del tronco de Fágara coco (Gill.) Engl. mostrando la inserción de un aguijón, sobre su corteza. (Esquema).

tán situados los verdaderos aguijones, cortos, de punta fina y de base oval; pero con el eje mayor de ella orientado en la misma dirección del tronco.

El tamaño de las formaciones citadas, alcanza a unos 15 ó 30 mm. de largo, de los cuales sólo 4 ó 5 mm. corresponden al verdadero aguijón; por lo que éste aparece como un pequeño apéndice de aquellas. Los esquemas N° 5 y N° 6 ilustran respecto de lo dicho.

El color de los aguijones descritos, es el mismo de la corteza

en lo que se refiere a las formaciones basales; pero en lo referente a los verdaderos aguijones, ellos son de un color marrón obscuro o marrón rojizo.

Los aguijones de las ramas y de los tallos jóvenes, son cortos, de base oval; pero con el eje mayor de ella, dirigido en el mismo sentido de la dirección de la rama o tallo. El eje mayor de la base,

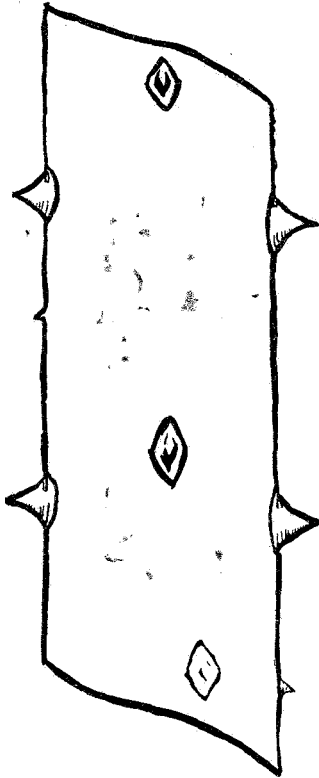


Fig. N° 7. — Tallo joven de *Fagara coco* (Gill.) Engl, mostrando la forma y disposición de los aguijones. (Esquemático).

es más largo que el aguijón en sí; y éste es de punta fina y encorvada hacia abajo, como ocurre con los aguijones de las rosas.

El color de estos aguijones es marrón rojizo, pero a veces adquieren un color violáceo o azulado, como ocurre en brotes y retoños nuevos.

El esquema N°. 7 representa un trozo de tallo joven, con sus correspondientes aguijones.

Sobre la corteza del tronco y de las ramas, se desarrollan además, diversos líquenes de los géneros *Parmelia*, *Ramalina*, etc.; musgos (en las partes de mayor humedad) y en forma epífita varias especies de *Tillandsia*, llamadas vulgarmente “flores del aire”.

La corteza del tronco alcanza un desarrollo de algunos centí-

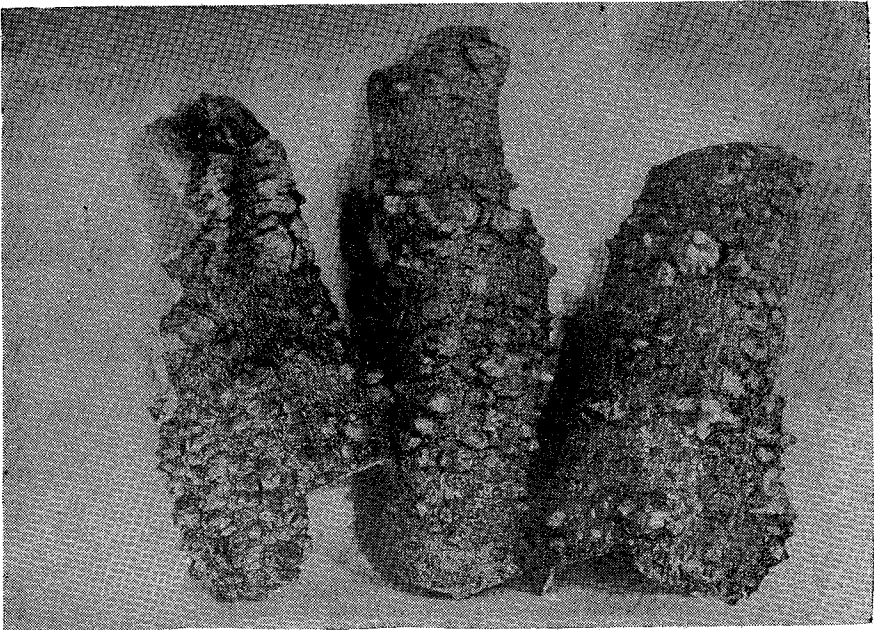


Fig. N°. 8. — Trozos de corteza de un ejemplar de *Fágara coco* (Gill.) Engl. de 5 mts. de altura por 80 ctms. de circunferencia, vistos por su cara externa.

metros. Así en los trozos de ella, que muestran las fotografías N°. 8 y N°. 9 y que fueron extraídas de un árbol de 5 mts. de alto por 80 ctms. de grueso; su espesor alcanza a 20 mm.

Observada la corteza por su cara interna, presenta un color amarillo canario cuando fresca, el cual cambia a marrón cuando ella está seca.

La madera es de un color amarillo, presenta algunas vetas, es blanda, liviana y poco resistente a los agentes exteriores.

En uno y otro caso, el color amarillo se debe al contenido de berberina o xantofagorol, como lo han probado las extracciones de este alcaloide, realizadas en el laboratorio de Química Biológica de nuestra Facultad.

Antes de pasar a otro estudio, debo agregar respecto a los agujijones, que existen ejemplares de Fágara coco (Gill.) Engl., en los cuales su presencia es casi nula, fenómeno que se observa también con los agujijones situados sobre el raquis de las hojas, y del cual hablamos con más detenimiento al tratar este último punto.

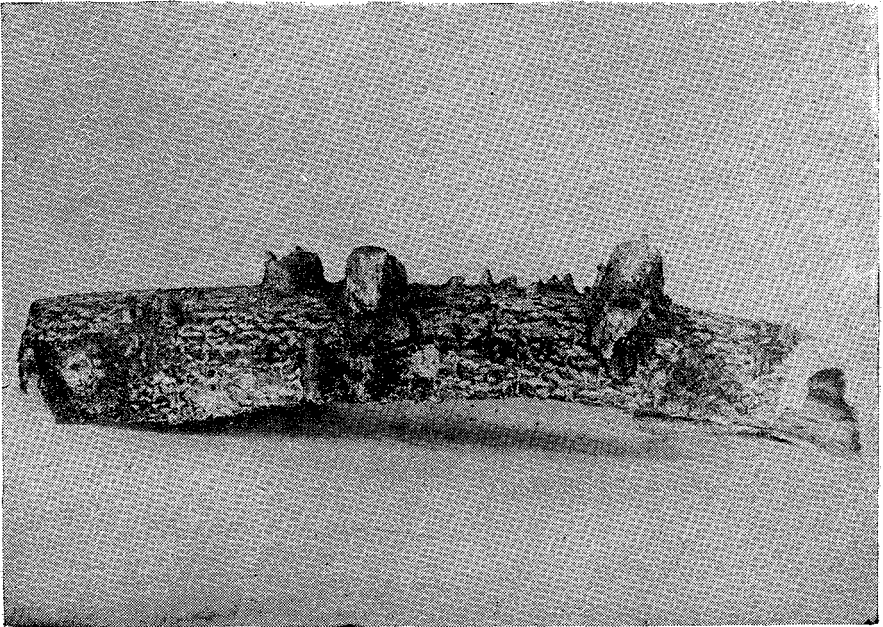


Fig. N° 9. — Trozo de corteza visto lateralmente.

En los brotes o retoños nuevos así como en las inflorescencias, el tallo toma a veces un color rojo violáceo o azul violáceo característico, debido seguramente a influencias antociánicas.

Caracteres histológicos del tallo.

Si observamos el corte transversal de un tallo del primer año, podemos anotar los detalles siguientes:

- 1°. La epidermis constituída por una capa de células.
- 2°. Por debajo de la epidermis y abarcando varias capas de células corticales, los depósitos o reservorios internos de aceite esencial, bastantes voluminosos y que se pueden apreciar casi a simple vista.
- 3°. La corteza primaria, en cuyas células alargadas tangencialmente, se observan cristales de oxalato de calcio en forma de drusas.

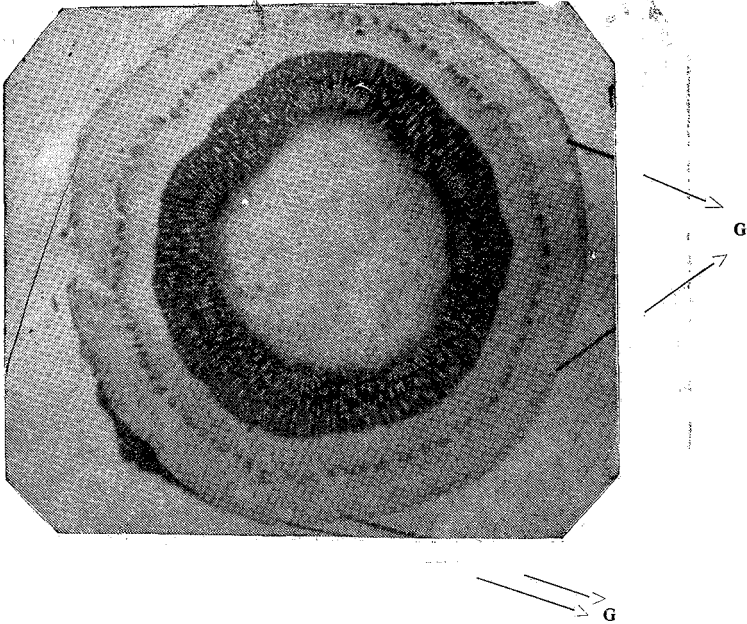


Figura N°. 10. — Corte transversal de un tallo nuevo de *Fá-gara coco* (Gill.) Engl., mostrando la posición de las glán-dulas de esencia. Aumento 20 diám. — G) Glándulas de de esencia.

- 4°. A la corteza primaria, limitan hacia adentro, grupos de fibras liberianas compuestos de un número variable de ellas y formando en conjunto como un rosario de cuentas.
- 5°. Un parénquima pericíclico, formado por células irregulares.
- 6°. El líber, poco aparente y separado en grupos por la terminación de los radios medulares.

- 7°. El leño, formado por sectores circulares, entre los cuales pasan los radios medulares, formados por 2 ó 3 filas de células alargadas radialmente.
- 8°. La médula, en forma de una superficie casi circular, que representa la mitad del corte; y en cuyas células se observan nuevamente cristales de oxalato de calcio en forma de drusas.

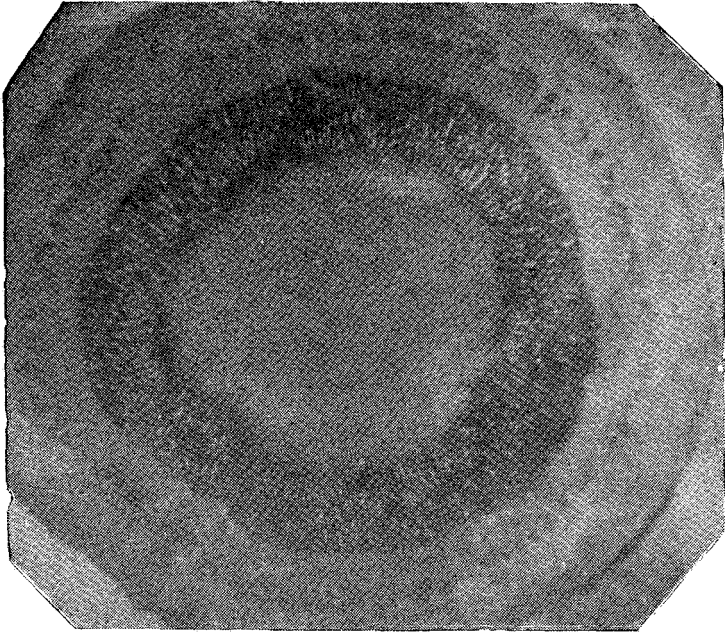


Figura N°. 11. — El mismo corte, con aumento de 30 diámetros.

Respecto al cambium, que separa al liber del leño, en nuestro caso se observaba un poco confuso.

Las fotografías N°. 9, 10 y 11 representan el corte transversal de un tallo del primer año, observado con diferentes aumentos.

Caracteres histológicos de la corteza.

Corte transversal. Observado al microscopio, el corte trans-

versal de la corteza, podemos anotar los detalles de importancia, siguientes:

- 1°. El felógeno que forma hacia afuera, una delgada capa de súber, de células aplanadas.
- 2°. La corteza primaria, cuyo parénquima está constituido por células con contenido de oxalato de calcio. Este tejido se

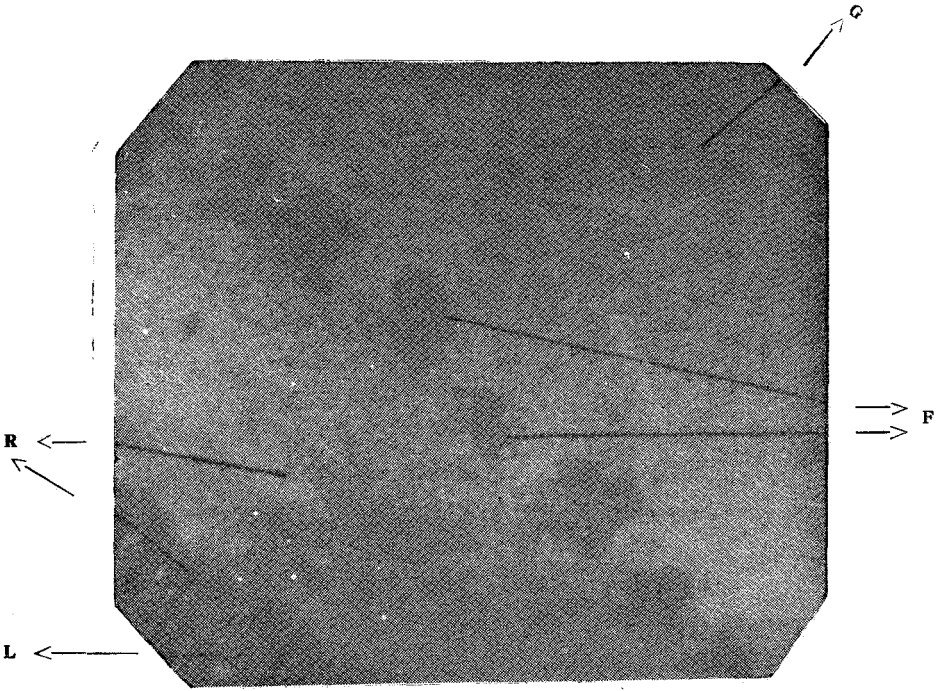


Figura N°. 12. — Corte transversal de un tallo del primer año, de *Fagara coco* (Gill.) Engl. (Aumento 100 diám.)
 G — Glándula de esencia. F — Fibras liberianas. L — Leño.
 R — Radios medulares.

halla interrumpido por la presencia de grupos de células pétreas o esclereidos, de tamaño variable y cuyo número va disminuyendo, a medida que se adentran en la corteza secundaria.

Los esclereidos o células pétreas, se hallan rodeados por un anillo de células, ocupadas por cristales de oxalato de calcio, en forma de tablas rómbicas.

- 3°. La corteza secundaria, que representa las 2/3 partes del espesor total del corte, dividida en sectores por las terminaciones de los radios medulares y en cuyo tejido se observan células con cristales. En esta parte, el número de células pétreas es menor que en la corteza primaria.
- 4°. Los radios medulares, cuyas terminaciones se internan en la corteza secundaria; formados por 2 ó 3 filas de células alargadas longitudinalmente. En estas células es menos abundante el contenido de cristales.

Corte longitudinal.

En el corte longitudinal de la corteza, se observa:

- 1°. La capa suberosa, formada por varias capas de células.

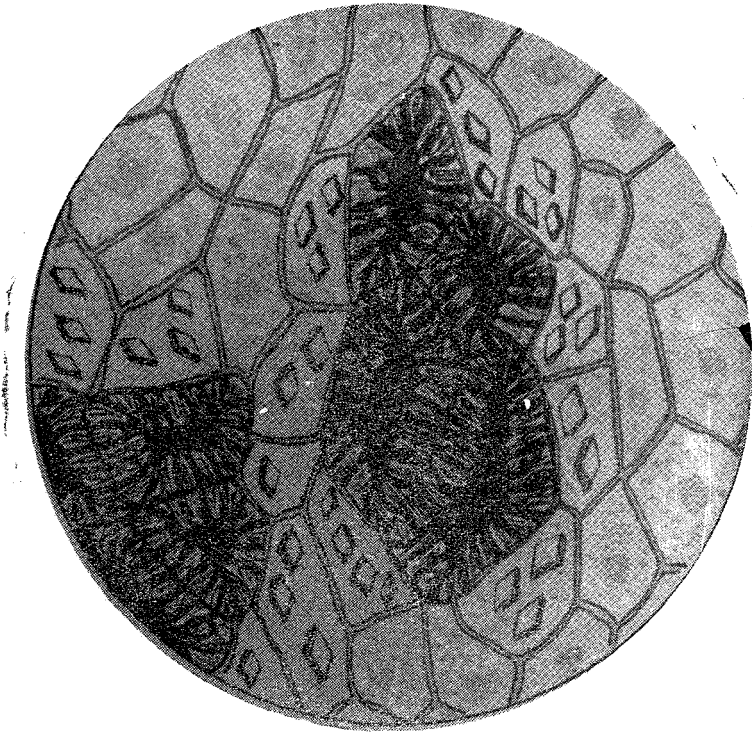


Figura N°. 13. — Esclereidos o células pétreas de la corteza, rodeada por la vaina de células cristalígenas. (Original muy aumentado).

- 2°. La corteza primaria, cuyo tejido se observa como en el caso anterior, interrumpido por los esclereidos.

Las células cristalígenas, se observan en este caso de forma alargada longitudinalmente y colocadas unas a continuación de las otras, formando así verdaderas fibras cristalígenas. Estas fibras cristalígenas, acompañan a los esclereidos.

- 3°. La corteza secundaria, con pocos esclereidos y entre cuyas células se insinúan transversalmente los radios medulares.

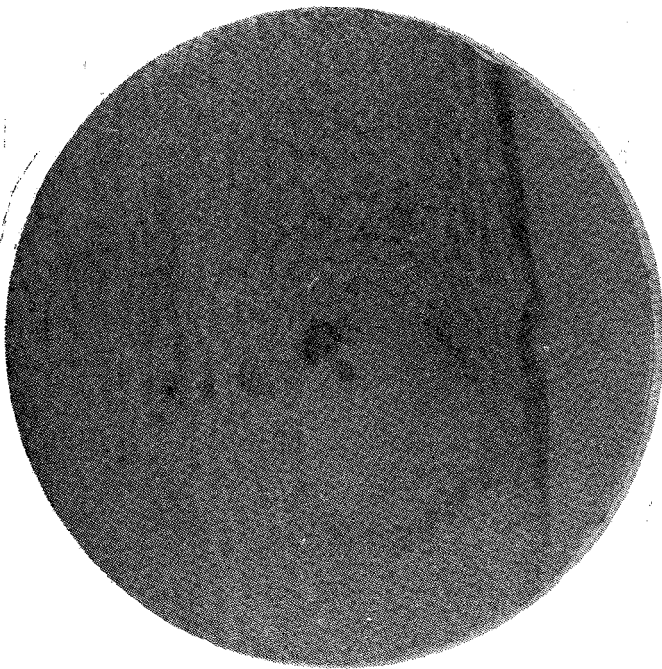


Figura N°. 14. — Corte transversal de un tallo del primer año, mostrando una glándula interna de aceite esencial.
Aumento 100 D.



Figura N°. 15. — Corte longitudinal de un tallo del primer año, mostrando una glándula interna de aceite esencial.
Aumento 100 D.

HOJAS

Caracteres morfológicos. — Las hojas del Fágara coco (Gill.) Engl., son hojas alternas, compuestas, oposito-imparipinadas. El número de foliolos de que ellas constan es variable y diferente según sea la edad de la planta. Así, en las plantas ya adultas, las hojas de las ramas superiores constan comúnmente de 3 a 6 pares de foliolos; en las plantas jóvenes su número alcanza a 10 y 12 pares y finalmente en brotes o retoños nuevos este alcanza hasta 14 y 15 pares.

El largo total de las hojas puede variar entre 15 y 60 centímetros, desde su inserción sobre el tallo hasta el ápice del foliolo impar.

Los foliolos son peciolados, llegando a tener dicho peciolo hasta 10 mm. de largo; en otros casos son sub-sésiles, pero nunca sésiles como erróneamente sostienen algunos botánicos. En todas las muestras por mí recolectadas, así como en todas las contenidas en los diversos herbarios estudiados, los foliolos son peciolados. Por otra parte, he comparado las hojas del Fágara coco (Gill.) Engl. con las de otras especies del mismo género, en las cuales los foliolos son sésiles y no he podido en ningún caso llegar a una conclusión de tal naturaleza.

Engler, como ya lo hemos dicho en otro lugar, clasifica al Fágara coco (Gill.) Engl., entre las especies que poseen foliolos sésiles; sin embargo sostengo que sólo una confusión con otras especies, puede haber llevado al conocido sabio a sostener tal cosa.

Las fotografías y dibujos de hojas, que acompañan a este trabajo, prueban bien a las claras lo dicho.

La forma de los foliolos es elíptico u oval-lanceolada, siendo los bordes del limbo finamente crenulados. A veces tienen la forma de una hoz, como ocurre en Eucaliptus. El tamaño de ellos varía según la edad de la planta y la clase de hojas de que se trate. Los foliolos de las hojas de las plantas viejas, así como los de las hojas de las ramas floríferas, tienen un tamaño que oscila entre 15 y 20 mm. de ancho por 40 ó 50 de largo, en cambio en las hojas de las plantas nuevas así como en las de los brotes y retoños, los foliolos alcanzan a 30 mm. de ancho por 70 y 80 mm. de largo. En otros



Figura N° 16. — Hojas de la parte terminal de un retoño de Fágara coco (Gill.) Engl., mostrando los aguijones de su raquis.



Figura N° 17. — Las mismas vistas desde menor distancia.

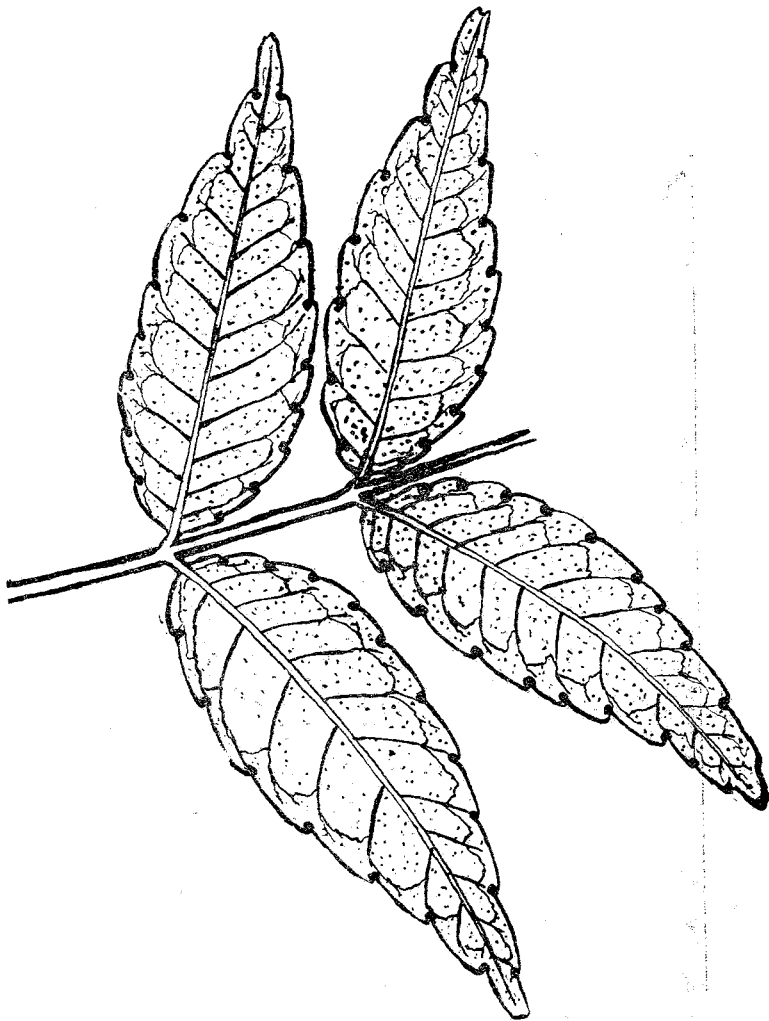


Figura N° 18. — Foliolos de una hoja de *Fagara coco* (Gill.) Engl., mostrando sus nervaduras y sus glándulas. (Tamaño natural. Original).

casos como el que ilustra la figura N° 18, los foliolos son muy delgados y bastante largos.

El limbo de los foliolos, es más brillante en su cara superior que en la inferior, lampiño y lleno de puntuaciones transparentes en ambas caras. Estas puntuaciones son debidas a las innumera-

bles glándulas de aceite esencial, diseminadas sobre ambas epidermis.

En el fondo de las crenuladuras del borde del limbo, se no-



Figura N° 19. — Hoja de Fágara coco (Gill.) Engl., totalmente desprovista de aguijones.

tan puntuaciones transparentes, más grandes que las ya citadas, las cuales corresponden a otras tantas glándulas de aceite esencial, más voluminosas que las anteriores.

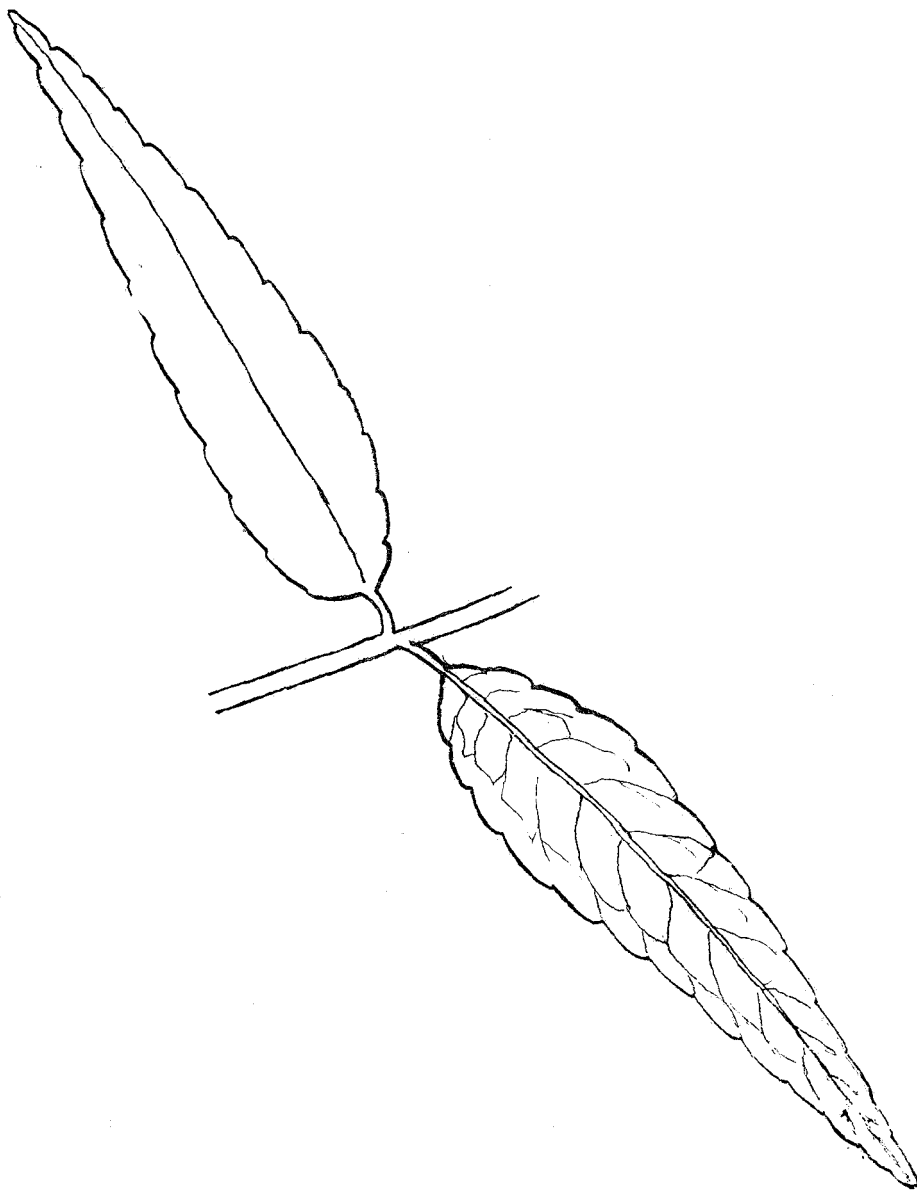


Figura N°. 20. — Foliolos de una hoja de Fágara coco (Gill.) Engl., perteneciente a una muestra del herbario de G. Hieronymus, existente en el Museo de Botánica de la Facultad de Ingeniería de nuestra Universidad. (Tamaño natural, original).

Los foliolos poseen una nervadura central bien pronunciada en la cara posterior, de la cual parten nervaduras secundarias que llegan casi hasta las crenuladuras, sin que toquen sin embargo el borde. Estas nervaduras secundarias se unen entre sí por medio de otras mucho más finas.

El raquis de las hojas es redondeado y a veces presenta un color azulado o rojo violáceo, especialmente en las hojas vecinas a las inflorescencias. A menudo se presenta provisto de aguijones,

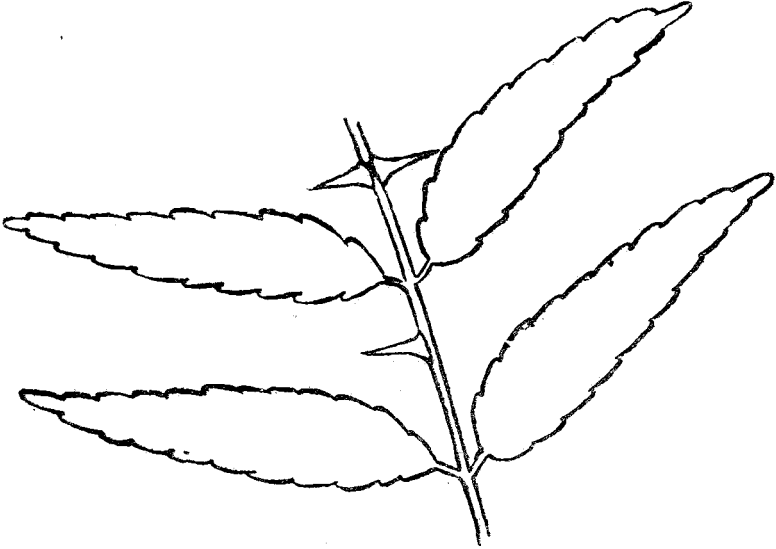


Figura N°. 21. — Parte de una hoja de *Fagara coco* (Gill.) Engl., mostrando la posición de los aguijones sobre su ráquis. (Tam. nat. Original).

lo mismo que los tallos, pero de diferente tamaño y conformación.

Estos aguijones alternan con los foliolos y pueden ser aislados o bien estar dispuestos por pares, uno frente al otro, en el mismo o en diferente plano. A veces forman entre ellos un ángulo muy abierto. Las figuras N°. 19 y 20 ilustran sobre lo dicho al respecto.

Los aguijones citados son de base oval, con el eje mayor dispuesto en la misma dirección del raquis, de cuerpo fino y punta afilada. Su color es amarillento blanquecino en la base y amari-

llo anaranjado en la parte terminal. Su tamaño no pasa de 15 mm. de largo.

En las hojas de brotes y retoños nuevos, existen otros aguijones, situados en forma apretada a uno y otro lado de la base del raquis. Son muy delgados, de color amarillo blanquecino y su

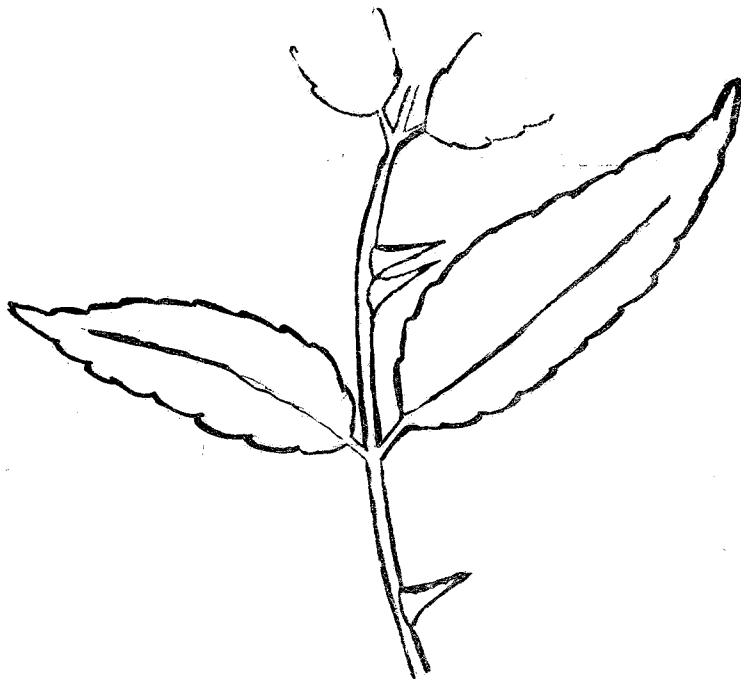


Figura N° 22. — Parte de una hoja de Fágara coco (Gill.) Engl., mostrando otra posición de los aguijones sobre su raquis. (Tam. nat. Original).

número varía entre 3 y 6 pares, siendo más numerosos a medida que las correspondientes hojas, se acercan al extremo del brote o retoño.

Las hojas vecinas a las inflorescencias, generalmente no poseen aguijones sobre su raquis. Este hecho lo he comprobado con la observación de las correspondientes muestras recolectadas por mí; y con las contenidas en los herbarios pertenecientes a los alumnos de Botánica de nuestra Escuela de Farmacia.

Antes de terminar con lo referente a los agujijones, debo agregar que existen ejemplares de Fágara coco (Gill.) Engl., en los cuales aquéllos faltan por completo y otros en los cuales su número es escaso. La constatación antes mencionada me conduce a la enunciación de dos hipótesis a saber:

- 1º. ¿Se trata de una variedad de Fágara dentro de la misma especie?
- 2º. ¿Se trata de un fenómeno puramente ecológico?

Ambas hipótesis son aceptables, pero para sentar la tesis correspondiente a cada uno de ellas, son necesarias las pruebas concluyentes al respecto, las cuales no poseo en el momento de dar término a este trabajo.

Caracteres anatómicos. — Las hojas del Fágara coco (Gill.) Engl., pertenecen por su estructura interna, al tipo de hojas llamadas de “parénquima asimétrico” o de “tipo dorsiventral”, que es el tipo característico de las Dicotiledóneas.

En el corte transversal de una hoja de Fágara coco (Gill.) Engl., se observa:

1º. — La epidermis superior, constituida por células rectangulares, cuyas membranas exteriores se hallan cubiertas por una capa cuticular de mediano espesor. Esta epidermis forma depresiones bruceas, en las cuales se observan empotradas las glándulas de aceite esencial.

2º. — El mesófilo formado por un parénquima en empalizada, constituido por una sola capa de células y que no se interrumpe a la altura de la nervadura principal. Al parénquima en empalizada, sigue hacia abajo el parénquima esponjoso, constituido por varias filas de células irregulares, que dejan entre sí vacíos y que a medida que se van acercando a la epidermis inferior, se hacen más regulares y más apretadas.

El parénquima en empalizada, se observa a menudo interrumpido por la presencia de glándulas o reservorios internos de aceite esencial, de constitución anatómica similar a los que se observan en otros órganos de la planta. Estos reservorios suelen abarcar también parte del parénquima esponjoso.

Entre ambos parénquimas y alternando con las nervaduras se

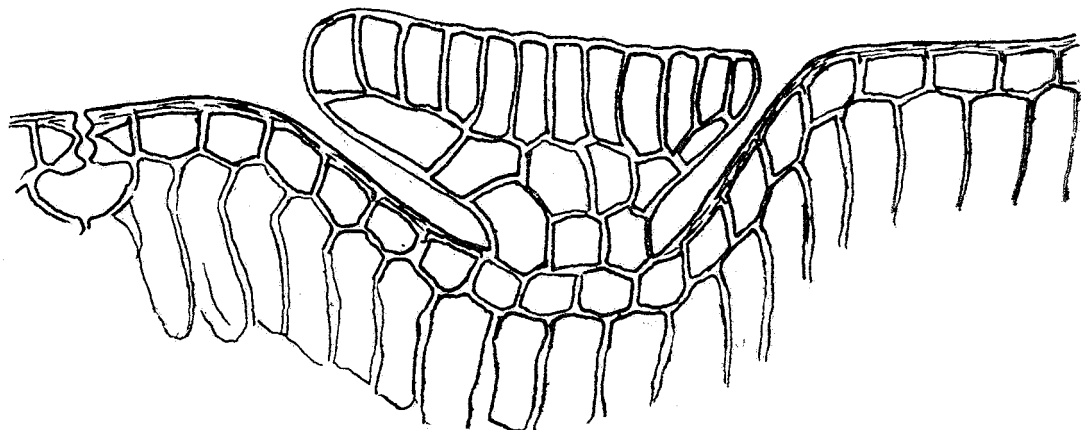


Figura N° 23. — Glándulas de esencia, de un foliolo de Fágara coco (Gill) Engl., vista en un corte transversal del mismo. (Esquemático. Muy aumentado. Original).

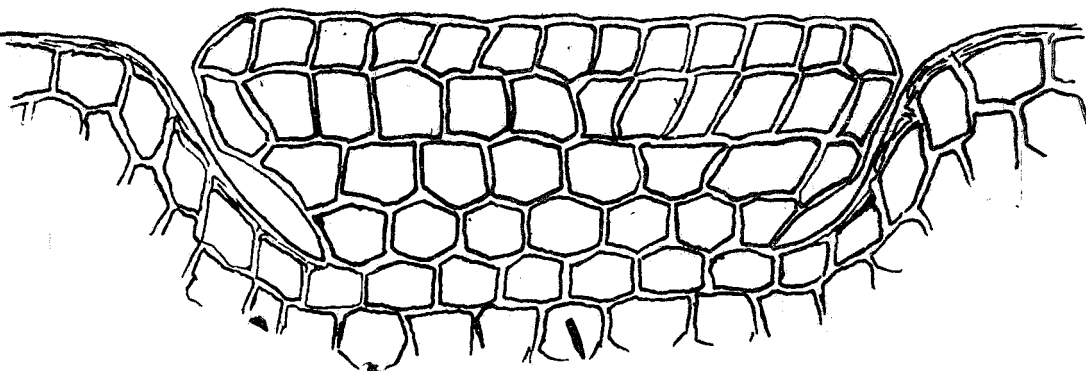


Figura N° 24. — Glándulas de esencia, del borde de un foliolo de la misma planta, vista en un corte transversal de aquél. (Esquemático. Muy aumentado. Original).

cundarias, se observan manojos de vasos espiralados en corte longitudinal y en dirección paralela a la epidermis.

En los cortes frescos, suele observarse en ambos parénquimas, cristales de oxalato de calcio en forma de drusas; pero éstos no son muy frecuentes y desaparecen al tratar los cortes con los diferentes reactivos usados en la técnica histológica.

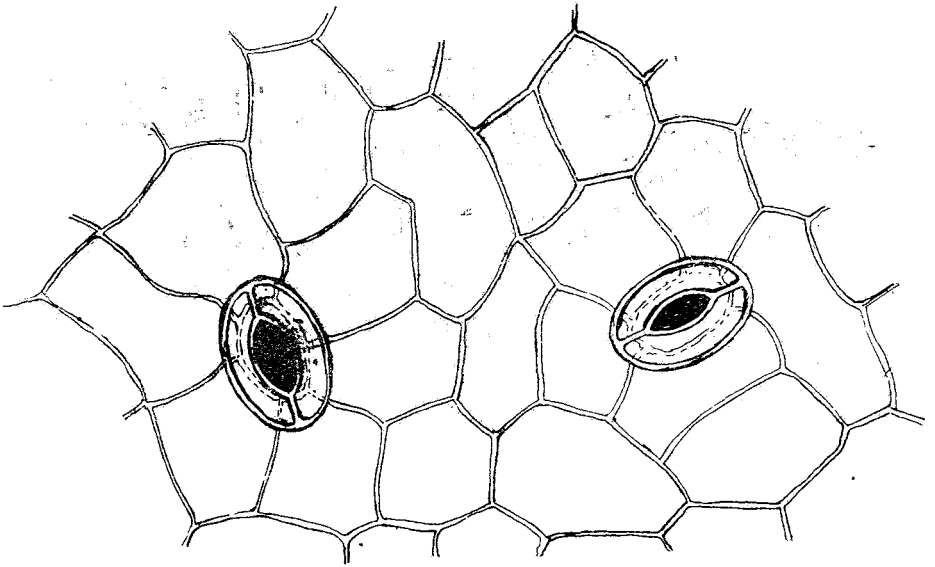


Figura N° 25. — Epidermis del envés de una hoja de Fágara coco (Gill.) Engl., mostrando la forma de sus células y sus estomas. (Muy aumentado Original).

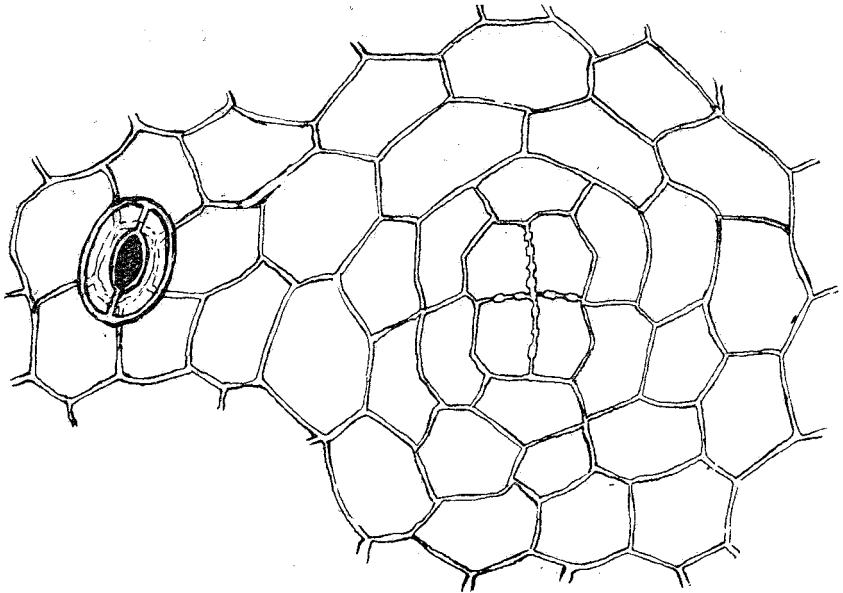


Figura N° 26. — Epidermis del envés de una hoja de Fágara coco (Gill.) Engl., mostrando el esbozo de una glándula. (Muy aumentado. Original).

3°. — La nervadura principal, en forma de un círculo más o menos perfecto, en la parte superior del cual se observan los vasos leñosos, agrupados formando una V o un triángulo de lados curvos y con su vértice en la parte inferior. Ocupando el resto del círculo se encuentran los vasos liberianos y rodeando al todo una fila de células parenquemáticas.

4°. — La epidermis inferior, formada por células rectangulares e interrumpida de trecho en trecho, por las células de cierre de los estomas. A la altura de la nervadura principal, las células de esta epidermis, son de forma papilar, lo que hace que aquella presente en esta parte pequeñas entrantes y salientes.

Esta epidermis como la superior, presenta también depresiones bruscas en las cuales aparecen empotradas las glándulas de aceite esencial.

Las glándulas epidérmicas observadas en el corte anterior, pertenecen a dos tipos diferentes. Unas son acabezueladas, sésiles o sub-sésiles, en cuyo caso el corto pie aparece formado por 3 ó 4 células adyacentes, a las cuales siguen hacia arriba otras células más o menos irregulares y que van ensanchando el cuerpo glandular. Las células terminales son un poco alargadas verticalmente y presentan sus membranas exteriores levantadas por efecto de la presión del aceite esencial que la glándula va almacenando, adquiriendo ésta una forma parecida a la de las glándulas de lúpulo. Estas glándulas son las que ocupan los espacios del limbo, libres de nervaduras.

Otras glándulas epidérmicas, se presentan al corte, de forma achatada, rectangular, sésiles y formadas por 4 ó 5 filas superpuestas de células irregulares. Estas son las que ocupan el fondo de las crenuladuras del borde foliolar.

Vista al microscopio la epidermis inferior de una hoja de *Fá-gara coco* (Gill.) Engl., aparece formada por células más o menos irregulares entre las cuales se encuentran los estomas, dispuestos sin orientación alguna, como ocurre en las Dicotiledóneas. (Figura N°. 25).

El esbozo epidérmico de las glándulas antes estudiadas, aparece formado por un núcleo central de 4 células poligonales, alrededor de las cuales se disponen otras formando círculo. (Figura N°. 26).

FLORES

Las flores del Fágara coco (Gill.) Engl., son flores unisexuales con dicoecia.

Las flores masculinas, poseen 5 sépalos pequeños, triangulares, apenas visibles y de color verde. Los pétalos son 5, mucho más largos que los sépalos, de forma oval acuminada u oval lanceolada; su color es verde por la cara externa y blanco o amarillento por la cara interna. Alternan con los sépalos y su tamaño varía entre 2 y 3 mm. de largo.

Los pétalos poseen una nervadura central, bien visible y de la cual parten en forma alterna, nervaduras secundarias. En su mesófilo se observan reservorios de aceite esencial.

Los estambres en número de 5, son opositisépalos y están dispuestos alrededor de un disco o basamento central, del cual emerge un pistilo rudimentario.

El largo total de los estambres, es casi el mismo que el de los pétalos o bien alcanza a las 2/3 partes del de éstos. El filamento es bastante grueso y las anteras en número de dos, para cada estambres, son ovoideas o arriñonadas, introrsas y de dehiscencia longitudinal.

Los granos de polen, observados al microscopio, son redondeados y no presentan en su membrana exterior, ningún accidente digno de mención; vale decir que ella es completamente lisa.

La fotografía N°. 26 representa una flor masculina, vista desde arriba. Las flores femeninas, poseen 5 sépalos de la misma forma que en el caso anterior. Los pétalos son 5, con las mismas características de color y de tamaño, que los de las flores masculinas.

El gineceo, está formado por un ovario globuloso, de estigma sentado o sub-sésil y de forma acabezuelada.

El ovario es monocarpelar y uniovulado; pero a veces suele producirse el caso anormal, de la existencia de dos carpelos cerrados, provisto cada uno de un óvulo; con lo cual en la madurez del ovario, nos encontramos con dos frutos unidos por su cara interna, en parte o en toda su extensión. Este caso lo he comprobado en ejemplares de Fágara coco (Gill.) Engl., contenidos en el herbario de G. Hieronymus, existente en el museo de Botánica de la Facultad de Ingeniería de nuestra Universidad.

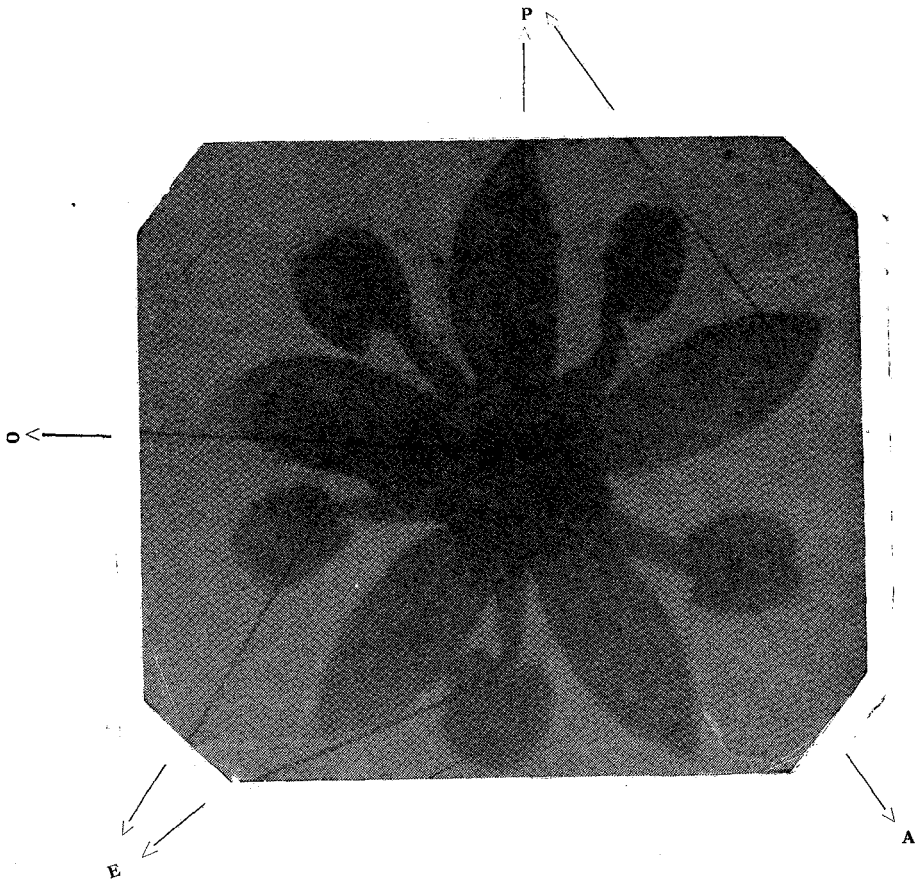


Figura N° 27. — Flor masculina de Fágara coco (Gill.) Engl., aumentada 20 veces. — P) pétalos. E) estambres. A) anteras. O) parte superior del pistilo rudimentario.

Los dibujos Nos. 29 y 30 ilustran lo dicho.

En estado de botón, las flores del Fágara coco (Gill.) Engl., tienen una forma parecida a la del llamado vulgarmente “clavo de olor”; con la diferencia de que en este caso, la parte inferior de ellas, no es tan engrosada como ocurre en el citado “clavo de olor”; a consecuencia de la constitución propia de estas flores.

Tanto las flores masculinas como las femeninas, son pequeñas, poco vistosas y se agrupan en racimos compuestos, que por su tamaño son bien aparentes. Las inflorescencias, ocupan las ra-

mas terminales y nacen de la axila de las hojas. Sus ejes poseen generalmente, un color rojo violáceo o bien azulado.

Épocas de floración. — La época de floración del Fágara coco (Gill.) Engl., no es fija y podemos decir que él florece durante todo el año.

En excursiones realizadas durante el mes de Julio, por diferentes lugares de nuestras sierras, he podido comprobar que la mayoría de los ejemplares de Fágara coco (Gill.) Engl., estaban en plena floración. Algunos ostentaban ya sus frutos y sólo algunos con signos evidentes de haber sufrido en su vitalidad, no presentaban ninguna de las dos cosas.

Las comprobaciones anteriores, las he llevado a cabo en los lugares y fechas siguientes:

Pan de Azúcar	12 — VII — 931
La Falda	12 — VII — 931
Río Ceballos	12 — VII — 931
La Calera	18 — VII — 931

Igual constatación he hecho en material fresco, traído por el



Figura N° 28. — Botón de una flor femenina de Fágara coco (Gill.) Engl. (Muy aument. Origin.)

Figura N° 29. — Flor femenina de Fágara coco (Gill.) Engl. (Muy aument. Origin.)

Dr. Guillermo V. Stuekert, en fecha próxima a las anteriores, de "El Durazno", lugar situado sobre el camino de Tanti a Musi, un poco más arriba de la localidad nombrada en primer término.

A la misma constatación ha llegado el Dr. Carlos C. Hosseus,

en fecha próxima a las anteriores, en las cercanías de Ascochinga.

Posteriormente, en Setiembre y Octubre, en paseos realizados por los mismos lugares enumerados en primer término, he constatado la existencia de flores y frutos, en ejemplares de Fágara coco (Gill.) Engl.

Durante el mes de Febrero del corriente año, he comprobado en los alrededores de La Falda y Huerta Grande, la existencia de ejemplares de Fágara coco (Gill.) Engl., con flores.

En el mes de Marzo, en las cercanías de "Los Cocos", el Dr. Hosseus ha constatado la existencia de ejemplares de Fágara coco ((Gill.) Engl., también en flor.

Finalmente, de un paseo por "Los Puentes", sobre el camino a "Mina Clavero" realizado en los últimos días de Marzo, por



Figura N° 30. — Fruto de Fágara coco (Gill.) Engl., en formación. (Muy aument. Original).

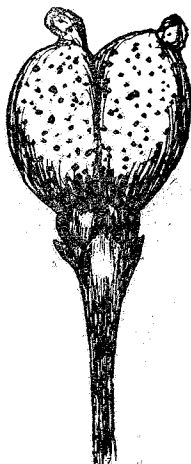


Figura N° 31. — Caso anormal de dos frutos unidos. (Muy aument. Original)

el Dr. Hosseus, he obtenido material fresco de Fágara coco (Gill.) Engl., con flores y frutos en abundancia.

En un viaje realizado a fines del mes de Julio del presente año, a la localidad de Achiras, donde en las calles y propiedades particulares existen abundantes ejemplares de "Coco", he tenido oportunidad de observar a muchos de ellos en plena floración. El

Sr. Juan B. Bertoni, quien gentilmente ha tomado en esa localidad alguna de las fotos que aparecen en el presente trabajo, en el mes de Noviembre, me hace presente que en esa fecha algunos de los ejemplares fotografiados estaban en flor, otros con frutos.

Como se comprueba por los abundantes datos anteriores, no es posible aceptar la aseveración que con respecto al mismo hecho, hace el Dr. Seekt en su "Flora Cordobensis", cuando dice que el Fágara coco (Gill.) Engl. florece de Setiembre a Noviembre.

FRUTOS

Los frutos del Fágara Coco (Gill.) Engl., son frutos drupaceos.

Su forma es redondeada, pero son más largos que anchos y algo achatados lateralmente. En la parte inferior, muestran un

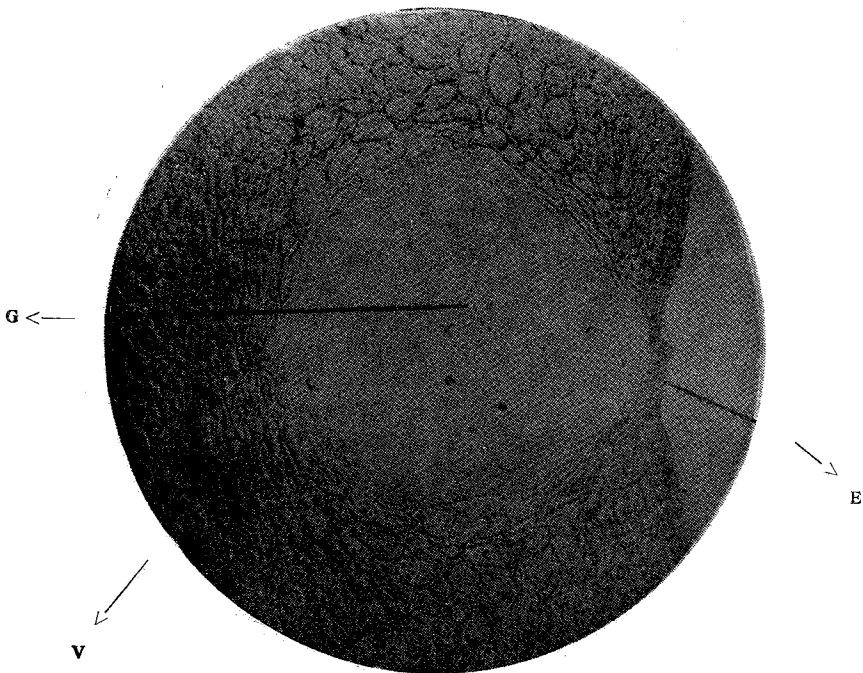


Figura Nº. 32. — Corte transversal del pericarpio de un fruto de Fágara Coco (Gill.) Engl., mostrando una de sus glándulas sub-epidérmicas de aceite esencial. — G) glándula. E) epidermis. V) vasos espirolados. (A. 100 D)

alargamiento, en forma de pedicelo; y en la parte superior, terminan en una pequeña prominencia.

El tamaño de estos frutos, es de 3 a 4 mm. en su eje transversal y de 5 a 6 mm. en su eje mayor.

El epicarpio, muestra en su exterior, al igual que el del fruto de una naranja o de un limón, pequeñas prominencias y depresiones. En el fondo de éstas últimas, se encuentran las glándulas sub-epidérmicas de aceite esencial. La existencia de estas glándulas, con su correspondiente contenido de esencia, hace que al tomar un fruto entre los dedos, ésta fluya y nos dé una sensación de untuosidad característica.

La fotografía N° 32 muestra el corte transversal del pericar-

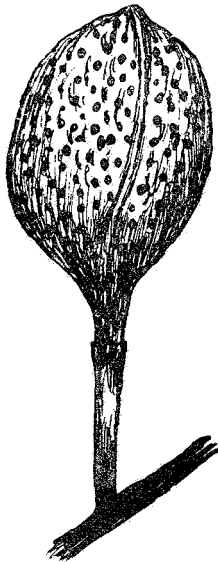


Figura N° 33. — Fruto de Fágara Coco (Gill.) Engl. aun no maduro, mostrando la sutura carpelar. (Muy aumentado. Original).

pio de un fruto de Fágara Coco (Gill.) Engl., con una glándula sub-epidérmica de esencia. Cuando los frutos llegan a su madurez, toman un color violáceo o violáceo-azulado.

Al secarse estos frutos, se produce su dehiscencia, siguiendo

la línea de sutura carpelar. Esta sutura, se presenta en forma de una línea prominente que recorre una de las caras del fruto, desde la base al ápice.

Los dibujos N.º. 33 y 34 representan dos estados, en el desarrollo de un fruto de Fágara Coco (Gill.) Engl.

Producida la dehiscencia y caída la semilla, podemos ver el endocarpio, de naturaleza coriacea y apergaminado, el cual a veces suele separarse del resto del pericarpio.

SEMILLA

Los frutos de Fágara Coco (Gill.) Engl., contienen una sola semilla. Esta es de forma arriñonada y de cubierta lisa, brillante y de color negro o negro azulado. La mencionada cubierta, se desprende en escamas, al tomar la semilla entre los dedos.



Figura N.º. 34. — Fruto de Fágara Coco (Gill.) Engl. aumentado de madurez, mostrando la semilla. (Muy aumentado. Original).

Debajo de la citada cubierta, existe otra de color marrón y de una consistencia tal que para destruirla, es menester hacerlo con algún objeto adecuado, ya que con los dedos es difícil.

La semilla encierra dos cotiledones, provistos de abundante reserva oleosa. El embrión es lateral, respecto de los anteriores.

GLANDULAS DE ACEITE ESENCIAL

Al comienzo de este trabajo, hemos dicho que una de las características del Fágara Coco (Gill.) Engl. era el olor "sui generis" que de él emanaba; y que era debido al aceite esencial que aquél contiene en diversos órganos.

Hemos dicho también que dicho aceite esencial, se encuentra alojado en reservorios o glándulas internas y además en glándulas epidérmicas.

Sobre las últimas, hemos hablado al tratar de las hojas, así es que acá no volveremos sobre lo mismo. Sólo nos ocuparemos de los reservorios o glándulas internas.

Estas glándulas internas, se encuentran en los órganos siguientes:

- a) tallos nuevos;
- b) hojas (foliolos y ráquis);
- c) pétalos;
- d) frutos.

En los tallos nuevos, ocupan la parte cortical externa, abarcando varias capas de células; y no guardan entre sí ninguna relación de simetría.

En el ráquis de las hojas, su posición es la misma que en los tallos.

En los foliolos, ocupan la parte del mesófilo, formado por el parénquima en empalizada; abarcando muchas veces, parte del parénquima esponjoso.

En los pétalos ocupan el mesófilo.

En los frutos, ocupan la parte sub-epidérmica del pericarpio, no guardando entre sí ninguna relación de simetría, como ocurre también en el citado caso de los tallos.

Observadas al microscopio, estas glándulas aparecen por lo menos en su completo desarrollo, de naturaleza **lisígena**, vale decir formadas por el espacio que se origina, al destruirse o resolverse las células secretoras de la substancia que dichas glándulas contienen.

Ahora bien, hemos hecho la salvedad de que esto ocurre en las glándulas, que se observan ya formadas; porque bien puede ocurrir, como lo ha probado Haberlandt, que ellas sean de origen **esquizógeno** y luego su proceso de crecimiento sea **lisígeno**.

Si observamos las fotografías que se refieren a las citadas glándulas, veremos que las células que las rodean, tienen sus membranas destruidas; vale decir que las respectivas células se resuelven para ir agrandando dichas glándulas.

Respecto a lo observado por Haberlandt, no podemos en este caso agregar nada, por cuanto no hemos hecho el estudio correspondiente.

BIBLIOGRAFIA

- Engler-Prantl.** — Natürliche Pflanzenfamilien. III. 4.
Hooker. — Bot. Mis. III Pág. 168 — N° 207 (2).
Bentham et Hooker. — Genera Plantarum. I, 1 (1862—67). Pág. 297-98.
O. Kuntze. — Revisio Generum Plantarum. III. 2. Pág. 34.
Fries. — Arch. f. Bot. VIII. — N° 8. Pág. 13.
A. Grisebach. — Plantae Lorentzianae. (1874). Pág. 59 — N° 165.
A. Grisebach. — Symbolae ad Floram Argentinam. 1879. Pág. 76 — N° 436.
P. G. Lorentz. — La vegetación del Nordeste de la provincia de Entre Ríos. Buenos Aires 1878. Págs. 114 y 131.
P. G. Lorentz. — Op. cit. Pág. 124.
Miguel Lillo. — Contribución al conocimiento de los árboles de la Argentina. 1910. Pág. 89 — N° 293.
Miguel Lillo. — Segunda contribución al conocimiento de los árboles de la Argentina. 1917. Pág. 43.
F. Kurtz. — Informe Preliminar. Pág. 5.
G. Hieronymus. — Plantae Diaphorae. Pág. 50.
Hartwich. — Arzneidrog. Pág. 362.
Hans Seckt. — Flora Cordobensis. Córdoba 1930. Pág. 315.

- Parodi.** — “Nuevo alcaloide hallado en el Naranjillo de Jujuy (*Zanthoxylum Naranjillo*). Anales de la Sociedad Científica Argentina. Buenos Aires. 1880. Págs. 224 y 225.
- Guillermo V. Stuckert y Hugo Bútori.** — “Observaciones preliminares sobre la fitoquímica del Fágara Coco. Investigaciones de laboratorio”. Revista del Centro Estudiantes de Farmacia. Córdoba 1926.
- Durañona y Domínguez.** — Botánica Médica.
- Van Tieghem.** — Elements de Botanique.
- Ricardo Wettstein.** — Botánica Sistemática.
- Instituto Galach de Publicaciones.** — Botánica.
- E. Gilg. — W. Brandt.** — Farmacognosia.
- J. Pujiula.** — Histología, Embriología y Anatomía, microscópica, vegetales.
-

AÑO 19. N° 5-6 y 7-8. JULIO-OCTUBRE 1932

3º. LOS ALCALOIDES DEL FAGARA COCO (GILL.) ENGL.

POR EL

Dr. Guillermo V. Stuckert.

(Presentado a la Sociedad de Biología)

La familia de las **rutáceas** tiene muchas especies en las cuales se ha observado la presencia de alcaloides; algunos de éstos tienen uso corriente en la farmacología.

El **Pilocarpus pennatifolius** (Lam.) o jaborandi por ej. contiene los siguientes alcaloides (28):

Nombre	Forma	Fórmula	Peso mol.	P. Fus.
Pilocarpina	semilíquido o crist.	$C_{11}H_{16}N_2O_2$	208	34°
Pilocarpidina	líquido	$C_{10}H_{14}N_2O_2$	194	—
Isopilocarpina	líquido	$C_{11}H_{16}N_2O_2$	208	—
Pilosina (Carpilina)	crist.	$C_{16}H_{18}N_2O_3$	286	187°

La **Cusparia trifoliata** (Engl.) o **Galipea officinalis** (Hancock), vulgarmente llamada **angostura**, contiene en su corteza, por lo menos cinco alcaloides, que enumeramos a continuación (29):

Nombre	Fórmula	Peso mol.	P. Fus.
Cusparina	$C_{20}H_{19}NO_3$	321	90°
Cusparidina	$C_{19}H_{17}NO_3$	307	79°
Galipina	$C_{20}H_{21}NO_3$	323	115°
Galipidina	$C_{19}H_{19}NO_3$	309	—
Cuspareina	$C_{34}H_{36}N_2O$	486	—

(28) Tabulae Biologicae III, p 317.

(29) Id. ant. 318 y Abderhalden. Bioch. Handlexik. V. pág 418.

La familia vecina de las **Zygoñiláceas** tiene en **Peganum harmala** un representante con alcaloides enumerados a continuación ⁽³⁰⁾:

Nombre	Fórmula	Peso mol.	P. Fus.
Harmina	$C_{13}H_{12}N_2O$	212	256°
Harmalina	$C_{13}H_{14}N_2O$	214	238°
Harmalol	$C_{12}H_{12}N_2O$	200	desc. 212°

Entre las rutáceas observamos que las tribus de las **Xanthoxy-leas**, **Evodineas** y **Lunasineas** tienen alcaloides; así **Evodia glauca** y **Orixa japónica** ⁽³¹⁾ contienen **berberina** y **Melicope erythrococca** un alcaloide particular, ⁽³²⁾ mientras que **Lunasia philippinensis** contiene otro que es tan tóxico que los **negritos** de **Luzon** (Filipinas) lo emplean para el envenenamiento de sus flechas ⁽³³⁾.

El género **Xanthoxylum**, separado por **Engler** del de **Fágara** ⁽³⁴⁾, no parece tener representantes con alcaloides, aunque contienen sus especies, muchos aceites esenciales, como las de **Fágara** y otras **rutáceas**.

En cuanto a este último género **Fágara** hay algunas especies cuyos alcaloides se conocen bien, mientras que en otras apenas se ha observado su presencia.

La siguiente lista enumera los alcaloides conocidos o citados. En general son poco o mal estudiados, lo que estriba especialmente en su reducido valor farmacológico, por lo menos hasta ahora.

En nuestras sierras existe una rutácea arbórea, llamada "**Coco**", cuyo nombre científico de **Xanthoxylum Coco** impuso **John Gillies**, siendo luego modificado por **Engler** en **Fágara Coco**. Su estudio es el objeto de estas páginas.

(30) Tabulae Biologicae. III, pá. 318.

(31) Hartwich. Arzneidrogen, pág. 151 y 236.

(32) Id. pág. 209.

(33) Id. ant. pág. 201 y Engl. y Prantl. Natürliche Pflanz Fam III 4. p. 123.

(34) Engl. y P. Nat. Pf. Fam III. 4, pág. 115

Especie	Procedencia	Alcaloide	Fórmula
F. Caribaea (Krug y Urban)	Colombia	sí	? (35)
F. Carolineana (Lam.) y Engl.	Florida. E. U.	sí	? (36)
F. Naranjillo (Griseb.) y Engl.	Norte Argent.	xantoxilina	? (37)
F. ó X. Pentanome (D. C.)	Méjico	sí	? (38)
F. xanthoxiloide (Lam.) ó X. senegalense	Africa. Senegal	} artarina y otro no estudiado	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ (39)
F. macrophyllum (Engl.)	Africa. Senegal		} fagaramida
F. flava (Krug y Urban)	Antillas	} fagarina	C ₂₂ H ₂₃ NO ₇ (41)
X. cribosum (Sprengel)	„		

EXTRACCION Y SEPARACION DE LOS ALCALOIDES DEL COCO.

A. — Extracción y purificación de la cocoberberina de la corteza.

1er. Procedimiento. — La corteza del coco se tritura y pulveriza, se extrae con agua acidulada con ácido clorhídrico, dejando en maceración varios días; el extracto ácido, se filtra, se evapora a sequedad y se trata con cloroformo que disuelve una parte. La parte soluble (A) se separa de la insoluble (B); se evapora (A), se extrae con alcohol absoluto y se agrega igual cantidad de éter, con lo cual se obtiene una separación de una parte soluble (A—1) de otra insoluble (A—2). A—1 se evapora, se disuelve en agua y se neutraliza, obteniéndose un precipitado que se disuelve parcialmente en el cloroformo; se evapora, se disuelve con alcohol y la solución alcohólica deja por evaporación un residuo amarillo amorfo, que da las reacciones de los alcaloides y es parecido a la ber-

(35) Hartwich. Arzneidrogen 1897. pág. 361 y Engl. Prantl. Nat. Pfl. Fam. III 4 pág. 115.

(36) Hartwich. Arzneidrogen 1897. pág. 361 y Engl. Prantl. Nat. Pfl. Fam. III 4, pág. 115.

(37) Hartwich. Arzneidrogen 1897, pág. 363 id. ant. y Parodi D. An. Soc. Cient. Arg. X. 224/1880.

(38) I. ant., pág. 363.

(39) Id. ante. 364 y Abd. Bioch. Handl. V. pág. 426.

(40 y 41) Chem. Berichte 44. 1911, p. 3717; Czapeh III 266. Biochem. Journ 15 (1921), p. 123. Deutsch. Mediz. Woch. 35 (1909), p. 1390, (citado en Mercks Index 1930).

berina, pero por no ser idéntica la hemos denominado **cocoberberina**.

El residuo (B) forma con agua alcalina y éter sulfúrico una emulsión gelatinosa, que no contiene alcaloides.

(A—2) puede separar por neutralización de su solución alcalina y por tratamiento con éter y cloroformo una nueva porción de **cocoberberina**. Existe en la corteza más de 1 por mil de alcaloide.

2º. Procedimiento. — Se ha ensayado extraer a la cocoberberina del extracto acuoso-alcalino con el cloroformo; se evapora y se trata el residuo con éter que lava el alcaloide. Así fué posible aislar también un colorante amarillo no nitrogenado, tratándose en este caso el residuo de la extracción clorofórmica con agua sulfúrica, cristalizando de la solución concentrada el colorante, que hemos denominado **Xantofagorol**.

3er. Procedimiento. — El mejor método para el aislamiento de la **cocoberberina** se basa en el procedimiento de Stass-Otto; para el caso se agota la corteza con alcohol tartárico, se evapora el extracto, se disuelve en agua y se filtra; se calienta el filtrado ácido, alcalinizándolo después con óxido de bario. El líquido filtrado se evapora a sequedad y se agota el residuo con cloroformo, se evapora este disolvente hasta alta concentración, y se agrega éter sulfúrico, precipitando entonces el alcaloide; se decanta, se lava con éter varias veces, obteniéndose por desecación la **cocoberberina amorfa**.

B. — Extracción y separación de las fagarinas de las hojas.

Para la extracción de los diferentes alcaloides del **coco** se emplearon varios métodos, de los cuales damos algunos procedimientos, operando siempre con hojas desecadas a la sombra.

1er. Método. — Extracción con alcohol tartárico o clorhídrico, filtrado del extracto y evaporación; el residuo se disuelve en agua, se filtran las sales de los alcaloides solubles, se alcaliniza el líquido hasta precipitación, y se extrae con éter sulfúrico; luego se purifica con nueva transformación en su sal clorhídrica o tartárica, se precipita con álcali, repitiéndose esto por lo menos dos veces; se extrae con éter, quedando en este disolvente la **α -fagarina**.

La parte insoluble es una mezcla de β y γ -fagarina con muchas resinas.

Se lava varias veces con alcohol y éter y se transforman los alcaloides en sus clorhidratos en solución muy ácida, se precipita con soda cáustica y se extrae con cloroformo del precipitado. Por diferencia de la solubilidad en el agua y en el alcohol se pueden separar los dos alcaloides, según veremos mejor en el procedimiento N° 4.

2° Método. — Se extraen las hojas secas con cloroformo y el extracto seco muy abundante se trata con agua o alcohol ácido; de la solución ácida se precipitan los alcaloides con soda cáustica y se extrae así varias veces con cloroformo; la separación se realiza según el método N° 4.

3er. Método. — Se maceran las hojas secas con una solución alcohólica alcalina, se filtra, se evapora y trata el extracto desecado con ácido clorhídrico diluído, se alcaliniza y el precipitado se extrae con cloroformo; se destila a éste y el residuo se trata como en el N° 4.

4° Método. — Se tratan las hojas secas con agua alcalinizada y en presencia de petróleo; se hierve luego durante varias horas.

El extracto de petróleo se trata con agua clorhídrica, y así se extraen casi todos los alcaloides juntos, lo que sí, en la solución clorhídrica los alcaloides son muy impuros; éstos se precipitan con soda cáustica. Se extrae el precipitado con cloroformo o mezcla de cloroformo y éter, se destilan los líquidos, se vuelve a repetir la extracción clorhídrica y precipitación con álcali, hasta obtener la mezcla de todos los alcaloides bastante decolorada. Se disuelve el residuo seco en un poco de alcohol; de esta manera queda la β -fagarina sin disolverse; la solución alcohólica se evapora casi a sequedad y se agrega agua, se hierve, se filtra en caliente, se deja enfriar, y así precipita la γ -fagarina, que luego se separa por filtración; en la solución queda la α -fagarina, que se extrae en medio alealino por el cloroformo.

Así extraídos los tres alcaloides aún son algo impuros y pueden purificarse con alcohol, éter, y cristalización en el cloroformo; o sino pueden transformarse en sus sales clorhídricas y precipitar con álcali.

El aprovechamiento por este método es de un 70 % de los alcaloides totales. La cantidad de cada alcaloide varía según la época de recolección y según el lugar de crecimiento del árbol; se han obtenido desde 0.1 hasta 1 % de la droga seca.

De la cáscara de frutos verdes recogidos en el mes de Julio, hemos obtenido cuantitativamente 0.13 ‰ de α -fagarina, 1.79 ‰ de β -fagarina y 0.40 ‰ de γ -fagarina.

5° Método. — También se pueden extraer los alcaloides con alcohol diluído en caliente, pero el resultado es mediocre.

6° Método. — La extracción con agua clorhídrica o sulfúrica da pocos alcaloides.

En todas las extracciones queda aún un residuo amarillo pastoso, soluble en agua clorhídrica que precipita con los álcalis, que por extracción con el cloroformo y evaporación de éste, deja un residuo parcialmente soluble en agua. Parece ser una mezcla de α y γ -fagarina, pero contiene también otro alcaloide soluble en el éter, que sin caracterizarlo bien denominamos δ -fagarina. A este alcaloide lo hemos obtenido una vez en forma cristalizada, pero creemos que se trata de una γ -fagarina impura o de una combinación de ésta con algún disolvente.

Otra vez obtuvimos un alcaloide cristalizado amarillo oscuro y brillante, cuyas propiedades damos también más adelante, denominándolo **X-fagarina**.

α -Fagarina

El primer alcaloide aislado en estado puro fué denominado α -fagarina; su caracterización fué fácil, porque dió con el ácido sulfúrico una hermosa coloración violeta.

Cuantitativamente éste es el alcaloide menos abundante; a veces hemos encontrado muestras de hojas de las cuales apenas pudimos sacar unos centigramos por kilogramo de hojas secas.

Sin embargo, creemos que esta sustancia es la más interesante por sus reacciones químicas, por su solubilidad mayor y por su acción fisiológica.

En su preparación, según el procedimiento N° 4, fué difícil aislarlo por completo de la γ -fagarina, que la impurifica a menudo.

Peso molecular y composición elemental.

Se determinó el peso molecular de esta sustancia por **crioscopia** de su solución bencénica con los siguientes resultados. ⁽⁴²⁾

1er. Ensayo: sustancia empleada (p) = 0.0953 gr.

D = 0,110°. Peso del disolvente (P) = 13.353 grs. K = 51.2

$$M = \frac{K \times 100 \times p}{P \times D} = 51.2 \times \frac{100 \times 0.0953}{13.353 \times 0.110} = 332$$

2º Ensayo. Sustancia empleada (p) = 0.0566 gr.

D = 0.068° P = 13.353 grs.

$$M = \frac{51.2 \times 100 \times 0.0566}{13.353 \times 0.068} = 319.2$$

3er. Ensayo. Sustancia empleada (p) = 0.0537 gr.

D = 0.055° P = 14.400 grs.

$$M = \frac{51.2 \times 100 \times 0.0537}{14.400 \times 0.055} = 347.1$$

Las cifras obtenidas dan un promedio de **peso molecular de 332.8.**

Esto coincide con el peso molecular obtenido por cálculo de la proporción atómica mínima, con el nitrógeno como base. Efectivamente la cantidad de nitrógeno por % es según el método de **Kjeldahl** en nuestras determinaciones igual a **4.22 %**. De aquí se puede calcular el peso molecular mínimo, según la fórmula ⁽⁴³⁾:

$$M = \frac{n \times A \times 100}{x \%} = \frac{14.01 \times 100}{4.22} = 332.$$

La determinación del **carbono** y del **hidrógeno** se realizó según el método de **Liebig** modificado por **Simonis**, ⁽⁴⁴⁾ y la com-

(42) Abderhalden. Handb. d. biol. Arb. meth III/ A. 1/ pág. 674 y sig. escrito por Otto Liesche.

(43) Abderhalden. l. c. pág. 570 y sig.

(44) Simonis en Abderhalden l. c. I 3/ 432 y siguientes

bustión se verificó en horno eléctrico de **Heraeus** ⁽⁴⁵⁾. Obtuvimos el siguiente resultado: H_2O hallada = 0.0858 gr. **H** de la sustancia empleada = 0.0096 gr.

Sustancia empleada = 0.1450 gr., entonces el **H** = 6.62 %. CO_2 hallado = 0.3763 gr., sustancia empleada = 0.1450 gr. y **C** de la sustancia empleada = 0.1026 gr.; lo que corresponde a **C** = 70.77 %.

Por consiguiente el porcentaje de los diferentes elementos es el siguiente:

C = 70.77 %; **H** = 6.62 %; **N** = 4.22 %; **O** = 18.39 %.

De aquí se deduce la siguiente fórmula de la α -fagarina:

$C_{19}H_{22}NO_4$ y su peso molecular sería de 328 lo que concuerda muy bien con el 332 hallado por crioscopia.

Propiedades de la α -Fagarina

La α -fagarina se presenta en cristales incoloros o blancos, es amarga; su punto de fusión es de 169°; en algunos disolventes es fluorescente. Cristaliza del alcohol en prismas hexagonales con absorción de alcohol; del éter cristaliza en agujas, del cloroformo cristaliza solamente cuando se halla pura en forma de tablas hexagonales ⁽⁴⁶⁾; impura forma una masa resinosa incolora. Los cristales del cloroformo pueden ser hexagonales de 5 mm. de largo; con la acetona parece que se combina la α -fagarina. (Véase fig. 1 — 7).

La α -fagarina casi no se disuelve en agua fría; pero una solución alcohólica puede disolverse en el agua y se mantiene en ella después de separar el alcohol, aun cuando la solución sea alcalina. Es soluble en agua caliente, alcohol, acetona, sulfuro de carbono, benzol; es muy soluble en el cloroformo y poco soluble en el éter; es insoluble en el éter de petróleo; se disuelve en aguas ácidas.

La α -fagarina precipita por el tanino, y por todos los reactivos de precipitación de los alcaloides. Tiene función isoquinoléica grupos acetílicos y dos grupos metoxílicos. Con el ácido sulfúrico y cloro da un color amarillo claro. A mayor temperatura de su punto

(45) Simonis en id. ant. pág. 445.

(46) Véase "Estudio cristalográfico" de Juan Olsacher (pág....)

los reactivos de **Erdmann, Froehde** y **Wenzel** da hermosos colores violetas, con el **R. de Marquis** da color azul claro, con el ácido nítrico da tardíamente un color amarillo. Con el ácido clorhídrico y el agua de fusión se colorea en amarillo, luego en rojo y al descomponerse desprende vapores picantes y desagradables.

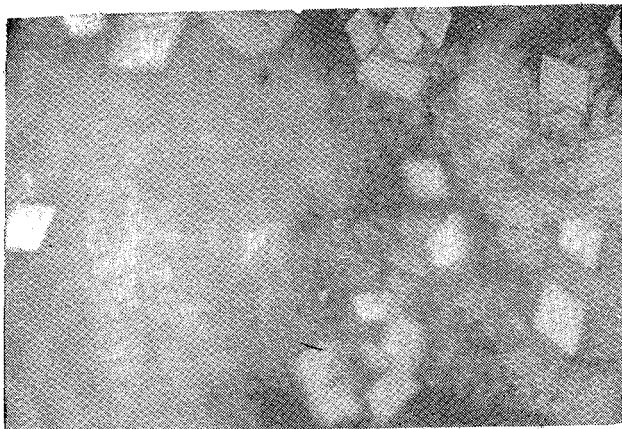


Figura 1
 α -fagarina. Aumento 1×50 (cristalizado del cloroformo)

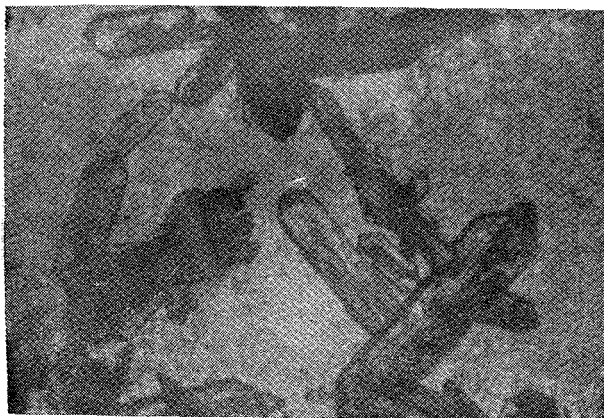


Figura 2
 α -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado lentamente del cloroformo)

Las sales clorhídricas, sulfúricas, nítricas y tartáricas de la α -fagarina son solubles en el agua, pero se hidrolizan lentamente.

La α -fagarina no tiene acción sobre la luz polarizada. (racémica?).

Adjunto encontrará el lector las fotografías microscópicas de algunas formas de cristalización.



Figura 3
 α -fagarina. Aumento 1×50 (cristalizado del benzol)

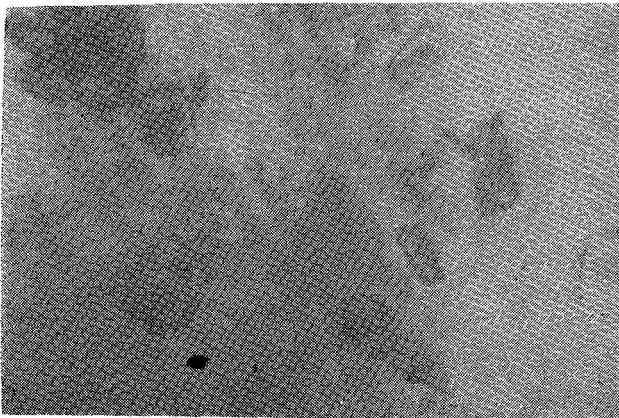


Figura 4
 α -fagarina. Aumento 1×50 (cristalizado del éter sulfúrico)

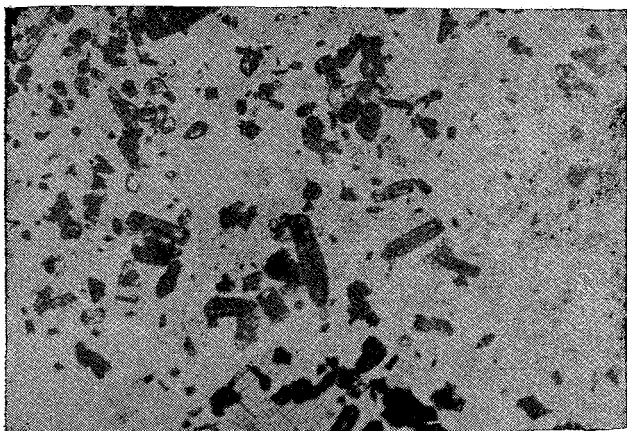


Figura 5
 α -fagarina. Aumento 1×50 (cristalizado del alcohol etílico)

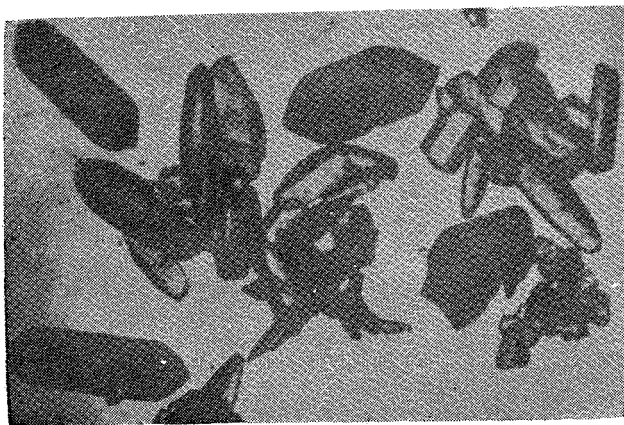


Figura 6
 α -fagarina. Aumento 1×10 (cristalizado del alcohol etílico)

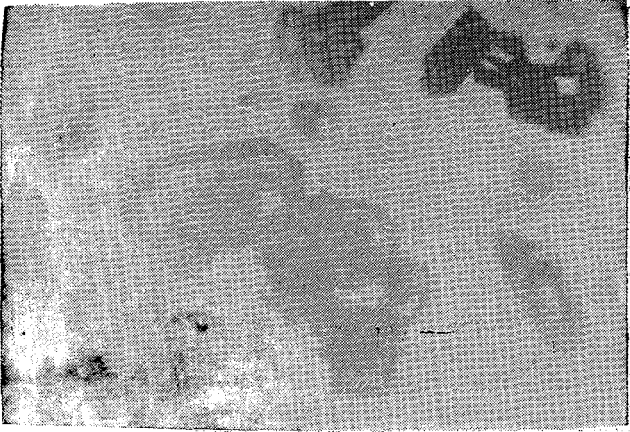


Figura 7
 α -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del alcohol etílico)

β -fagarina

Este alcaloide es el más abundante en las hojas del Coco, y es fácilmente aislable en su estado de pureza. Su insolubilidad grande en el alcohol absoluto, permite que se separe bien de los otros alcaloides y de las resinas que acompañan los productos de extracción del conjunto.

Pero su insolubilidad, aún en soluciones muy ácidas de sus sales, es un gran inconveniente para su estudio fisiológico y aprovechamiento farmacológico, que, seguramente será reducido.

La reacción análoga de la **brucina** con el ácido nítrico, es muy característica; por eso mismo creímos algún momento que podría tratarse del alcaloide encontrado por **Kosteletzky** en el **Fágara caribea** (Lam.), pero no da color azul con el bromo y el ácido sulfúrico, ni posee sus demás propiedades (47).

Peso molecular y fórmula.

La β -fagarina no es soluble en el benceno; la determinación de su peso molecular se hizo dos veces con anilina en la cual es

(47) Hartwich, *Arzneidrogen.* p. 361 y *Compt. rendu CXVIII* p. 996.

relativamente bien soluble y dos veces con el ácido acético en el cual se disuelve con formación de acetato.

1er. Ensayo con anilina. Sustancia empleada (p) = 0.1757 gr.

$$D = 0.335, \text{ peso del disolvente (P) = 14.3686, } K = 58.7$$

$$M = \frac{K \times 100 \times p}{D \times P} = \frac{58.7 \times 100 \times 0.1757}{14.3686 \times 0.335} = 213.1$$

2º Ensayo con anilina. Sustancia empleada (p) = 0.2082 gr.

$$D = 0.380 \qquad P = 14.666$$

$$M = \frac{58.7 \times 100 \times 0.2082}{14.666 \times 0.380} = 219.2$$

3er. Ensayo con ácido acético. Sustancia empl. (p) = 0.2181 gr.

$$D = 0.218 \qquad P = 14.32 \qquad K = 39.$$

$$M = \frac{39 \times 100 \times 0.2181}{14.32 \times 0.218} = 272.6$$

Descontando por el peso molecular del ácido acético, 60, tendríamos un peso de **212.6**.

4º Ensayo con ácido acético. Sustancia empl. (p) = 0.238 gr.

$$D = 0.227 \qquad P = 14.2852 \text{ grs.} \qquad K = 39$$

$$M = \frac{39 \times 100 \times 0.238}{14.2852 \times 0.227} = 286.4 \text{ menos } 60, \text{ sería un pe-}$$

so molecular de **226.4**.

Estas cuatro determinaciones dan por consiguiente un término de **peso molecular de = 217.8**.

Sin embargo este peso molecular no corresponde al que se obtiene por el cálculo de la proporción mínima del nitrógeno.

Tres determinaciones de nitrógeno con **Kjeldahl** dieron los resultados siguientes:

$$1^\circ. N = 3.51 \% \qquad 2^\circ. N = 3.91 \% \qquad 3^\circ. N = 4.35 \%$$

Lo que corresponde según la fórmula $M = \frac{n \times A \times 100}{x \%}$ a los pesos moleculares de **400**, de **358** y de **320**.

Como estas cifras son demasiado diferentes entre sí y aún más con las obtenidas por crioscopia, hemos pensado que debe tratarse de un error en la determinación del peso molecular por el método crioscópico debido a una posible combinación que forma la sustancia con los disolventes, o sino en los cálculos basados en la cantidad de nitrógeno por Kjeldahl ó quizá que las sustancias en el N° 2 y 3 no fueron del todo puras.

La determinación del **C** y del **H** por combustión dió estos resultados:

H_2O hallada = 0.1237 gr. **H** de la sustancia empleada = 0.0138 gr., sustancia empleada = 0.2072 gr., entonces el **H** era de **6.68 %**.

CO_2 hallado = 0.5096 gr. **C** de la sustancia empleada = 0.1389 gr., sustancia empleada = 0.2072 gr., lo que da para el **C** = **67.08 %**

Si tomamos el porcentaje de elementos:

C = 67.08 %; **H** = 6.68 %; **N** = 3.51 %; **O** = 22.73 %, entonces correspondería a la fórmula $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ y cuyo peso molecular sería **400**.

No tomamos en cuenta las otras determinaciones del nitrógeno que naturalmente nos darían otros datos.

Ahora bien, si el peso molecular fuera alrededor de **217**, entonces la fórmula sería $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$.

Será necesario realizar nuevas determinaciones con producto bien puro y con algún solubilizante con el cual estemos seguros no se formen combinaciones.

Propiedades de la β -fagarina

La β -fagarina es un alcaloide cristalizable, blanco, eflorescente, insípido, que funde a **178°**; no desvía la luz polarizada (racemica ?). Sus cristales sólo son transparentes mientras permanecen con sus disolventes. Cristaliza del cloroformo en prismas monoclinicos (48), hasta de 3 mm. de largo (véase Fig. 8—11). Del alcohol se obtiene como polvo amorfo, es insoluble en el agua, alcohol frío, éter sulfúrico, benzol, éter de petróleo; es soluble en

(48) Véase trabajo de Olsacher (pág. 100).

el alcohol caliente, cloroformo, sulfuro de carbono y anilina; parece que se combina con la acetona. Sus sales sulfúricas y clorhídricas se vuelven débilmente amarillas y se hidrolizan en solución. En general sus sales son muy poco solubles o se hidrolizan inmediatamente; sólo se disuelve en ácidos muy concentrados; los mejores disolventes son el ácido láctico, acético y sulfúrico (10 %).

La β -fagarina precipita con los reactivos ordinarios de los alcaloides; con el ácido sulfúrico da lentamente un color amarillo claro o verdoso (piedra de toque). Con el ácido nítrico da un fuerte color rojo anaranjado que recuerda la reacción de la brucina, pero es más lenta.

Contiene grupos **isoquinoléicos**, **metoxílicos** y **acetílicos**.

Con el R. de **Marquis** da color verde, con el R. de **Schaerr** café rojizo, con R. de **Mandelin** y **Wenzel** color amarillo verdoso, con ácido clorhídrico y agua de cloro, anaranjado; reduce una solución de permanganato de potasio al n/10 sobre la piedra de toque.

No se ha encontrado hasta ahora ninguna sustancia que aumente la solubilidad de este producto.

Las figuras que siguen son microfotografías de algunas formas de cristalización de la β -fagarina.

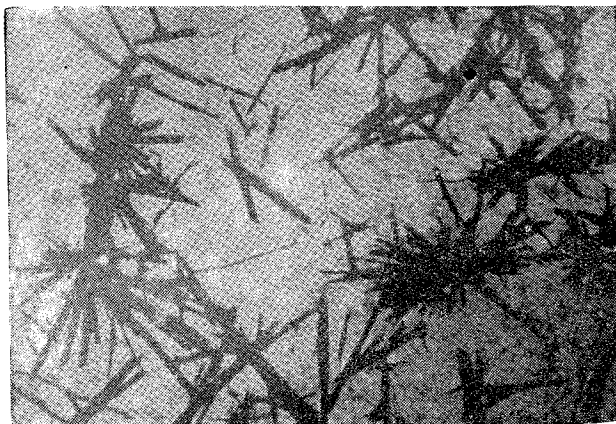


Figura 5
 α -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del cloroformo)

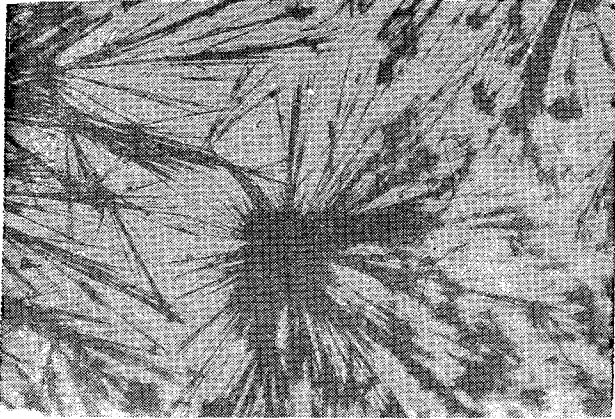


Figura 9
Clorhidrato de β -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del agua)

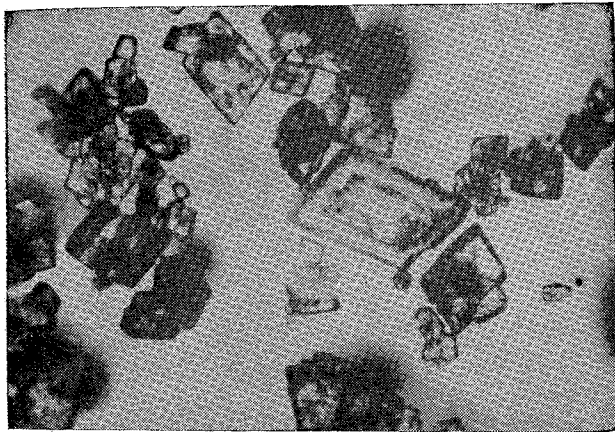


Figura 10
 β -fagarina. Aumento 1×50 (cristalizado del cloroformo lentamente)

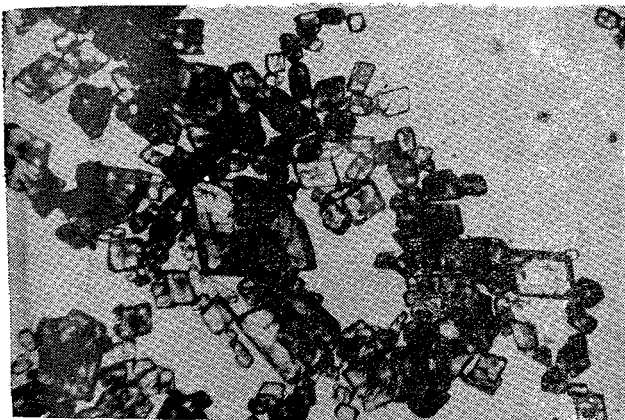


Figura 11
 β -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del cloroformo lentamente)

γ -fagarina

Peso molecular y composición elemental.

La γ -fagarina tiene la siguiente composición elemental:
 C = 69.40 %; H = 5.89 %; N = 5.45 %; O = 19.26 %.
 Calculando sobre el nitrógeno su fórmula mínima tendría un peso molecular igual a 257 y sería $C_{15}H_{15}NO_3$. Sin embargo la determinación **crioscópica** nos dió un peso molecular de un promedio de tres determinaciones hechas con bencene igual a 209.7 y entonces su fórmula tendría que ser $C_{12}H_{12}NO_2$ o sea de peso molecular igual a 202.

Repetiremos estos ensayos con un producto purificado.

Propiedades de la γ -fagarina.

La γ -fagarina se obtiene por enfriamiento de su solución acuosa, en forma de finas agujas largas, blancas, insípidas, livianas como algodón, mientras que del cloroformo cristaliza en tablas triclinicas (49) que se eflorescen al aire; del alcohol cristaliza en

(49) Véase Olsacher (pág. 104).

prismas largos (véase fig. 12 — 19). Funde entre 139° y 140° , no tiene acción sobre la luz polarizada, ni es fluorescente. Es insoluble en el agua fría, soluble en caliente, poco soluble en el alcohol, éter y éter de petróleo, se disuelve bien en el cloroformo, alcohol caliente, benzol y anilina; es insoluble en el sulfuro de carbono. La mayor parte de sus sales son poco solubles, así también el oxalato y el citrato.

La γ -fagarina da casi todas las reacciones de precipitación de los alcaloides. Con el ácido sulfúrico da un débil color amarillo; con el ácido nítrico no se colorea, con el R. de **Wenzel** da un color violeta fugaz y se carboniza; con R. de **Marquis** da verde, después azul y por último café oscuro; con R. de **Schaerr** da color verde oliva; con **Erdmann** rosa; con **Mandelin** café; reduce tardíamente el MnO_4K ; no se colorea con el ácido clorhídrico y el agua de cloro.

La γ -fagarina, por sus propiedades y su fórmula, recuerda en algo a la hidrastinina.

Las microfotografías siguientes muestran algunas de sus formas de cristalización. En la fig. 18 parecería que dos diferentes sustancias hubieran cristalizado.



Figura 12
 γ -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del agua)

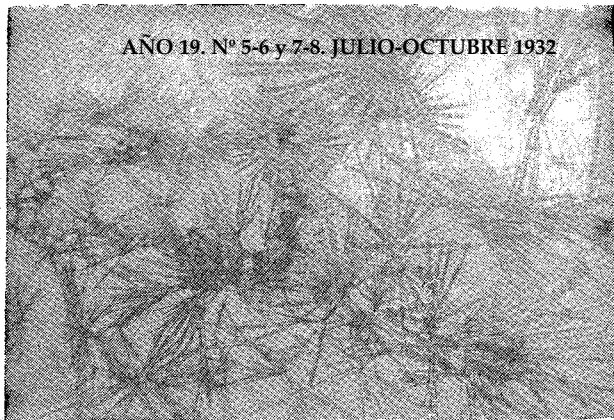


Figura 13
 γ -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del sulfuro de carbono)



Figura 14
 γ -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del alcohol metilico)

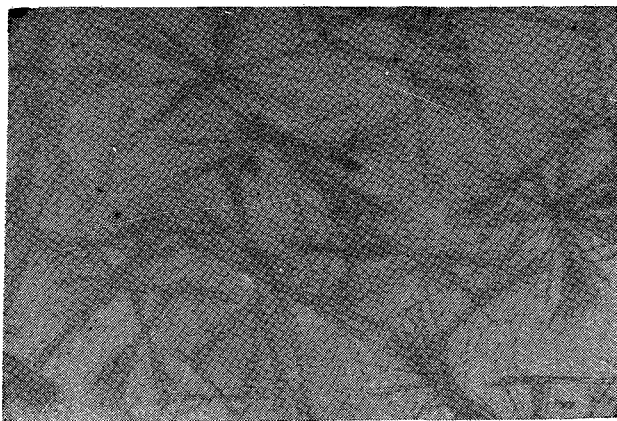


Figura 15
 γ -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del benzol)



Figura 16
γ-fagarina. Aumento 1×10 (cristalizado del cloroformo)

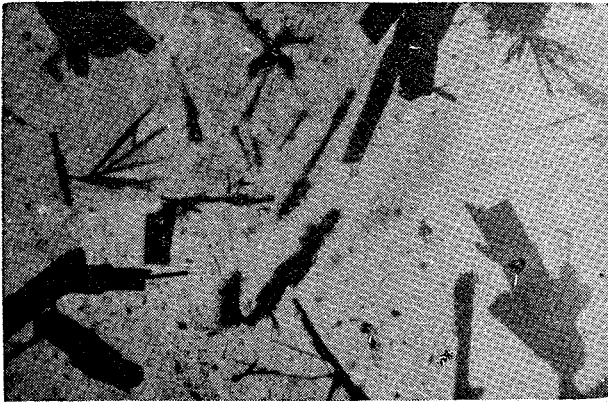


Figura 17
γ-fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del cloroformo)

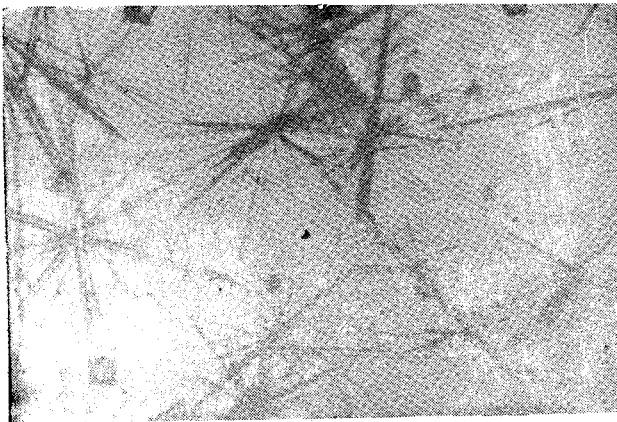


Figura 18
γ-fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del éter sulfúrico)

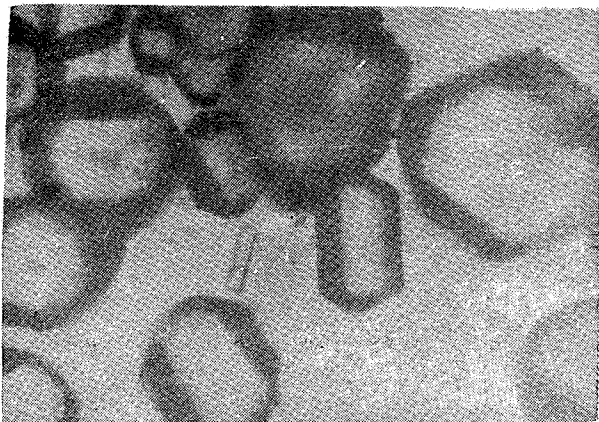


Figura 19
 γ -fagarina. Aumento 1×30 (cristalizado del alcohol etílico)

Cocoberberina

Aunque esta sustancia se encuentra todavía en estudio, **por** lo cual no podemos asegurar si se trata de una sustancia nueva o combinada, damos sus propiedades a continuación.

La **cocoberberina** es de color amarillo, amorfa, amarga, soluble en el agua, alcohol y cloroformo; no se combina con este último como la berberina; es insoluble en el éter sulfúrico y el éter de petróleo.

Sobre la piedra de toque da con el ácido sulfúrico y también con el R. de **Wenzel** un color verde oliva; con el ácido nítrico se colorea en caoba; con el agua de cloro en solución ácida da color rojo, pero menos intenso que la **berberina**.

El siguiente cuadro muestra las reacciones iguales y diferentes de la **cocoberberina** y de la **berberina**.

Pensamos que la cocoberberina podría ser un derivado de la misma berberina, probablemente con un grupo aldéhico más activo por el hecho de que reduce al cloruro de oro, aún en frío, inmediatamente.

DIFERENCIAS DE LA BERBERINA (Merck) Y DE LA COCOBERBERINA

Reactivos, reacciones y propiedades	Solución de cocoberberina	Solución de carbonato de berberina
Solubilidad en el agua	buena	buena
Solubilidad en solución potásica	buena	buena
Color	amarillo claro	anaranjado
Espuma	blanca	amarilla
Acido sulfúrico conc.	se aclara	se oscurece
Acido sulfúrico dil.	incoloro	amarillo, se enturbia
Acido clorh. conc.	se aclara	precipita
Acido clorh. dil.	se aclara	se oscurece
Acido clorh. y agua de cloro	rojizo cloro, poco persistente	rojo pardo, persistente
Reactivo de Wenzel	amarillo rojizo	rojo-anaranjado
Permanganato de potasio	verde, luego rojizo	verde, luego rojo
Acido pícrico	no precipita	precipitado amarillo
R. de Marmé	precipitado blanco	precipitado amarillo
R. de Mayer	precipitado blanco	precipitado amarillo
Solución de tanino	precipitado rojo-café	precipitado rojo-café
Reactivo de Wagner	precipitado rojo-café	precipitado rojo-café
Acido nítrico	color rojo caoba	color rojo-cereza
Cloruro de oro (solue.)	precipitado negro	precipitado amarillo

δ -fagarina

Este alcaloide aún no está bien caracterizado.

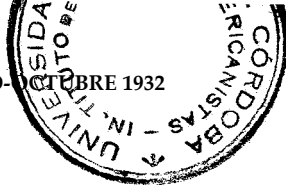
La δ -fagarina cristaliza del cloroformo en cristales blancos eflorescentes, que funden a 136° — 137°, comportándose de una manera parecida a la γ -fagarina. Podría ser un derivado de esta última o un producto impuro, que quizás contenga un poco de α -fagarina.

Da con el ácido sulfúrico un color rosa que luego se vuelve verde; con el ácido nítrico da un color rojizo y con el R. de Wenzel da primero color café, luego verde y por último violeta oscuro.

X-fagarina

Hemos llamado así un producto nitrogenado que obtuvimos muy raras veces en forma de cristales amarillos, a veces grandes, reunidos en haces o sino en agujas muy finas y brillantes.

La X-fagarina da casi todas las reacciones de la β -fagarina. Quizá se trata de un derivado de esta última.



A COCO

Producto y peso molecular	de coloración		Reacciones específicas o de diferenciación
	Fórmula	R. de Wenzel	
α fagarina 328	$C_{19}H_2$	violeta	{ H_2SO_4 — violeta R. Marquis — púrpura MnO_4K — no se reduce
β fagarina 400 ?	$C_{22}H_{2n}j$	am. verde	{ HNO_3 — rojo R. Marquis — verde esmer. MnO_4K — se reduce
γ fagarina 257 ?	$C_{15}H_{11}$	viol. pardo	{ H_2SO_4 ó HNO_3 — incol. R. Marquis — azul MnO_4K — se reduce lentam.
δ fagarina	?	→ amar.	
X-fagarina	?	café → verde → rosa viol.	{ H_2SO_4 — rojo → verde Marquis — incol. MnO_4K — no se reduce
Cocoberberina	?	amar. verd.	{ como β -fagarina
	?	verdoso	{ H_2SO_4 — verdoso Mayer — pp. blanco Cl_2 Au — pp. negro

CUADRO SINOPTI

Producto y peso molecular	Fórmula	P. F.	Forma y color	Sabor
α fagarina 328	$C_{19}H_{22}N O_4$	169°	Crist. blanc.	amarg.
β fagarina 400 ?	$C_{22}H_{26}N O_6$	178°	Crist. eflor.	insíp.
γ fagarina 257 ?	$C_{15}H_{15}N O_3$	139°	Crist. eflor.	insíp.
δ fagarina	?	136°	Crist. eflor.	insíp.
X-fagarina	?	?	Crist. amarillos	insíp.
Cocoberberina	?	?	Amorfo amarillo	amarg.



PROPIEDADES DE LOS ALCALOIDES DEL FAGABA COCO

SOLUBILIDADES						Reacciones de coloración			Reacciones específicas o de diferenciación
Eter sulfúrico	Cloroformo	Benzol	Acetona	Sulfuro de carbono	Sus sales en agua	Acido sulfúr.	Acido nítrico	R. de Wenzel	
sol.	m. sol.	sol.	sol.	sol.	sol.	violeta	amar.	violeta	{ H ₂ SO ₄ — violeta R. Marquis — púrpura Mn O ₄ K — no se reduce
ins.	sol.	ins.	sol.	sol.	ins.	incol.	anaranj. rojo	am. verde	{ HNO ₃ — rojo R. Marquis — verde esmer. Mn O ₄ K — se reduce
sol.	m. sol.	sol.	sol.	ins.	ins.	incol. → am. verd.	incol. → am. débil	viol. pardo → amar.	{ H ₂ SO ₄ ó HNO ₃ — incol. R. Marquis — azul Mn O ₄ K — se reduce lentam.
sol.	sol.	sol.	—	—	—	rosa → verde	rojizo	café → verde → rosa viol.	{ H ₂ SO ₄ — rojo → verde Marquis — incol. Mn O ₄ K — no se reduce
ins.	sol.	ins.	—	sol.	ins.	am. verd.	rojo	amar. verd.	{ como β-fagarina
ins.	sol.	—	p. sol.	sol.	sol.	verdoso	rojizo	verdoso	{ H ₂ SO ₄ — verdoso Mayer — pp. blanco Cl ₂ Au — pp. negro

DIFEREN

Reactivo
pr

Solubilidad
Solubilidad
potásica

Color

Espuma

Acido sulf

Acido sulf

Acido clor

Acido clor

Acido clo

cloro

Reactivo c

Permangan

Acido pícr

R. de Mar

R. de May

Solución d

Reactivo d

Acido nítri

Cloruro de

Este a

La 8-1

eflorescenti

manera pa

última o t

a-fagarina.

Da cor

verde; con

zel da prim

Hemos

muy raras

reunidos en

La X-fi

Quizá s

Los alcaloides del **Coco** y sus semejantes ya conocidos

Las fagarinas descritas como α , β y γ no son iguales a otros alcaloides ya conocidos. Nada tienen de parecido con la **artarina**, con la **fagaramida**, o con la **fagarina** del Fágara flava o cribosa; tampoco corresponden a alguno de los alcaloides de la corteza de **angostura**; nada tienen que ver con la **pilocarpina** o la **harmina**.

La α -**fagarina** posee ciertas reacciones análogas de la **criptopina** del opio.

La β -**fagarina** tiene semejanza con la **tebaína** o mejor con la **papaverina**. En algunas otras reacciones recuerda a la **berberina**, e indudablemente es muy semejante en su composición, como lo demuestra el hecho de encontrarse en las hojas junto con la **coco-berberina**, tan parecida a la berberina.

En el cuadro siguiente se han dispuesto los alcaloides del coco con sus propiedades sobresalientes; pero debemos advertir de nuevo que los tres últimos alcaloides no puede afirmarse aún sean especies propias o nuevas.

Córdoba, Abril 1931.

4° — REACCIONES CROMATICAS Y ENSAYO DE DIFERENCIACION DE UNO DE LOS ALCALOIDES DEL FAGARA COCO

POR EL.

Sr. Raúl Velo de Ipola

(Trabajo presentado a la Facultad de Ciencias Médicas para optar a la suplencia de cátedra de Química Inorgánica de la Escuela de Farmacia)

En el año 1925 el Profesor Dr. Guillermo V. Stuckert, comprobó la existencia de sustancias de naturaleza alcalóidica en las hojas del Fágara Coco ("Rutácea").

En el año 1930 Stuckert y colaboradores comprobaron la existencia de alcaloide en la corteza del mismo árbol, alcaloide que aislado y estudiado resultó ser berberina.

En el mismo año, trabajando nuevamente sobre hojas de Fágara Coco se aislaron varios alcaloides, uno de los cuales, llamado β -fagarina por su descubridor, es objeto del presente trabajo.

La β -fagarina se puede extraer agotando las hojas molidas de Fágara Coco mediante alcohol tártrico, destilación del alcohol y agotamiento del extracto alcohólico por el agua. El extracto acuoso ácido se alcaliniza con legía de soda y se agita repetidas veces con cloroformo.

El residuo que queda después de separar el cloroformo por destilación, es una mezcla impura de los alcaloides que contienen las hojas del Fágara Coco. Tratando este residuo repetidas veces por alcohol-éter, queda la β -fagarina casi pura como porción insoluble.

Finalmente se disuelve la β -fagarina en poco cloroformo y se abandona a la evaporación para que cristalice.

La β -fagarina cristalizada del cloroformo se presenta en cristales blancos, monoclinicos, insolubles en el agua, difícilmente so-

luble en éter y en alcohol frío, solubles en alcohol hirviendo, fácilmente solubles en cloroformo.

a) COMPORTAMIENTO DE LA β -FAGARINA FRENTE A LOS REACTIVOS GENERALES DE PRECIPITACION

Para estos ensayos he utilizado una solución diluída débilmente clorhídrica (grs. 0.01 de alcaloide por %).

Los resultados obtenidos los resumo así:

Solución de yoduro mercuríco potásico (Mayer): Precipitado blanco cristalino.

Solución de yoduro bismútico potásico (Dragendorff): Precipitado rojo cinabrio.

Solución de yoduro potásico yodada (Wagner): Precipitado pardo.

Acido pírlico (1 en 100): Precipitado amarillo cristalino.

Cloruro mercuríco (5 en 100): Precipitado blanco micro-cristalino.

Acido cloro-áurico (1 en 100): Precipitado blanco amarillento cristalino.

Solución de cloruro platínico (1 en 20): No precipita.

Con respecto a la sensibilidad de la β -fagarina para los precedentes reactivos he llegado hasta los siguientes límites:

Con el reactivo de Mayer se nota opalescencia en dilución de 1 en 80.000.

Con los reactivos de Dragendorff y de Wagner se notan enturbamientos apreciables aún a diluciones de 1 en 90.000.

Para las soluciones de cloruro mercuríco (5 por 100) y ácido cloro-áurico (1 %) la sensibilidad es menor, siendo apreciable aún en diluciones de 1 en 60.000 y de 1 en 40.000, respectivamente.

b.) ALGUNAS REACCIONES CROMATICAS DE LA β -FAGARINA

En el siguiente cuadro resumo el comportamiento de la β -fagarina frente a los reactivos de coloración más comúnmente empleados:

REACTIVO	COLORACION	OBSERVACIONES
Acido sulfúrico concentrado	Incoloro-tono rosa
Formalin-sulfúrico (Marquis)	Amar. pardo ligero	Juego a baño maría, verde malaquita
Molibdeno-sulfúrico (Froehde)	Verde esmeralda
Vanadín-sulfúrico (Mandelin)	Verde oliva
Nítrico-sulfúrico (Erdmann)	Tono rosa	Pasa a amarillo
Acido nítrico D. 1,4	Amarillo fugaz, rojo intenso	Con el tiempo o calentado a amarillo
Reacción de Vitali	Rojo sangre-residuo KOH: Verde oliva	Anaranjado

De todas estas reacciones la que me ha parecido más útil destacar para un estudio comparativo con otros alcaloides, es la que presenta la β -fagarina frente al reactivo de Marquis (ácido formalín-sulfúrico) tanto en frío como al baño maría hirviendo.

Resumo en el cuadro siguiente los resultados obtenidos con la totalidad de alcaloides que he tenido a mi alcance.

ALCALOIDE	REACTIVO DE MARQUIS EN FRIO	AL BAÑO MARIA HIRVIENDO
Acónitina	Amarillo rojizo	Pardo rojizo
Apomorfina	Violáceo	Negro azulado
Atropina sulf.	Incoloro, tono amarillento	Tono pardo
Berberina	Verde amarillento	Persiste
Brucina	Incoloro, tono rosa	Tono amarillento
Cineonina sulf.	Incoloro	Amarillo canario
Cocaína clorh.	Incoloro	Incoloro
Colchicina	Amarillo pardo	Caoba
Egonina	Incoloro	Incoloro
Emetina	Amarillo parduzco	Marrón claro
Esparteína sulf.	Incoloro	Incoloro
Estrienina sulf.	Incoloro	Incoloro
Hyoseciamina	Ligeramente amarillenta	Marrón claro
Morfina sulf.	Rojo lila	Violeta azulado
Narceína	Rojo pardo	Pardo lila
Narcotina	Violeta	Pardo-amar.; pardo-rojo
Papaverina	Lila	Se hace más intenso
Pilocarpina sulf.	Incoloro	Incoloro
Piperina	Rojo	Pardo obscuro
Quinidina sulf.	Fluorescencia azul clara	Id. amaril. canario por transp.
Quinina sulf.	" " "	Id. id. verde por transp.
Solanina	Caoba	Más intenso
Tebaina tartrato	Rojo	Pardo amarillento

Es decir, que salvo la berberina, ninguno de los alcaloides examinados presenta comportamiento semejante a la β -fagarina con el reactivo de Marquis al baño-maría hirviendo.

Respecto a la berberina la diferencia es nítida con la β -fagarina, frente ambas al ácido formalin-sulfúrico: la berberina presenta ya en frío con el mencionado reactivo una coloración intensa verde amarillenta (olivácea) que no cambia sensiblemente al baño maría hirviendo; en cambio la β -fagarina da en frío una coloración amarilla, ligeramente parda, que pasa rápidamente al verde malaquita al baño maría hirviendo.

Finalmente quiero hacer notar algunas semejanzas y diferencias de comportamiento de la brucina y de la β -fagarina:

Con el ácido sulfúrico puro y concentrado, la brucina y la β -fagarina, presentan el mismo comportamiento.

Añadiendo ácido nítrico (densidad 1,4) sobre brucina se presenta una coloración rojo sangre que pasa con el tiempo o calentando, a naranja y por último a amarillo.

Realizando el mismo ensayo con β -fagarina aparece primero un amarillo fugaz, que pasa rápidamente al rojo sangre y con el tiempo o calentando, a anaranjado, y por último a amarillo.

Si la solución de brucina en ácido nítrico, después que ha pasado a amarillo se diluye con agua y se le añade un poco de cloruro estannoso, pasa el color amarillo a violeta intenso. Haciendo este mismo ensayo con β -fagarina, al añadir el cloruro estannoso no se observa cambio en el color amarillo del líquido.

El ácido sulfúrico concentrado disuelve a la brucina y también a la β -fagarina sin teñirse, pero dejando caer en estas soluciones una cantidad muy pequeña de ácido nítrico, se presenta en ambas una zona de color rojo sangre que pasa pronto a amarillo. El mismo fenómeno se presenta disolviendo la brucina o la β -fagarina en un poco de ácido nítrico "diluído" y añadiendo luego a la solución ácido sulfúrico concentrado de modo que queden en capas separadas.

Hago constar estas semejanzas porque por su sensibilidad esta reacción sirve para reconocer vestigios de brucina.

Córdoba, Marzo de 1931.

5°. — FAGARIDINA

El estudio de los alcaloides de la corteza del coco nos indujo a pesar que la coco-berberina descrita ya por nosotros en las págs. 71 y 90, no fuera el único ahí existente o por lo menos que esa sustancia aislada no fuera sino una mezcla de dos o más alcaloides.

En el mes de Mayo de este año habíamos encomendado al señor R. Fernández Búa su aislamiento y estudio en nuestro laboratorio.

Sus conclusiones todavía no nos fueron entregadas.

Hemos podido utilizar, sin embargo, una pequeña cantidad de una solución de un alcaloide que hemos de llamar, fagaridina, pero sobre cuya extracción y propiedades aun nada adelantaremos (1).

Con la solución suministrada realizó el señor Mateo Carusillo algunos ensayos farmacológicos, los que se citan en los capítulos 14 y 15.

Córdoba, Noviembre 1932. (G. V. S.).

6°. — ESENCIA DE LA CASCARA DEL FRUTO DEL FAGARA COCO.

(Datos preliminares)

El señor R. Velo de Ipola inició en el mes de Junio del corriente el estudio de esta esencia; pero hasta la fecha sólo podemos adelantar los datos siguientes:

Esencia etérea, volátil, de color débilmente amarilla, de olor particular parecida a la esencia de la cáscara de naranja, deja en reposo y después de mucho tiempo un depósito blanco (alcanfor?).

Su densidad es de 0.824. Desvía la luz polarizada a $[D]^{20} = + 62.75^\circ$.

Córdoba, Noviembre 1932. (G. V. S.).

(1) Durante la corrección de esta publicación hemos recibido un folleto del Sr. Ricardo Fernández Búa sobre la "fagaridina", cuya inclusión en este volumen no fué posible conseguir. (G. V. S.).

7°. — ACEITE DE LAS SEMILLAS DEL FAGARA COCO

(Datos preliminares)

Los señores Fernández Búa y Mateo Carusillo pensaban realizar el estudio de este producto.

Se ha podido extraer por medio del éter de petróleo un 34 % de aceite de las semillas.

Este aceite es de color amarillo, sin olor, de sabor agradable a aceite de nuez. Su índice de saponificación es de 185. Su índice de iodo es de 76 — 78. La densidad a 15° es de 0.9175.

Se ha comprobado que el aceite no contiene alcaloide.

Con el ácido sulfúrico da una mezcla color rojo caramelo intenso. Con el ácido nítrico no se colorea, ni se mezcla, pero el aceite se vuelve de color más oscuro.

Córdoba, Noviembre 1932. (G. V. S.).

8°.— ESTUDIO CRISTALOGRAFICO DE LAS FAGARINAS

POR EL

Dr. Juan Olsacher

El estudio goniométrico de los tres alcaloides "fagarina" se ha visto rodeado de grandes dificultades, derivadas de la naturaleza de las sustancias que los constituyen y que son muy eflorescentes. Inmediatamente de ser retirados los cristales del cloroformo, que es su medio de conservación, y de ser fijados en el goniómetro, se obtienen excelentes y nítidos reflejos, pero al poco tiempo transcurrido los cristales comienzan a hacerse opacos y la superficie se torna rugosa, lo que se va acentuando paulatinamente. Las caras de los cristales dan reflejos cada vez más desfavorables y muchas caras ya no dan reflejos identificables sino un resplandor producido por la sucesión de muchos reflejos contiguos y borrosos. Otra circunstancia desfavorable es la motivada por el hecho de que los cristales se vuelven muy frágiles al eflorescer y al desprenderlos del instrumento para volverlos a fijar y medir las caras de una zona siguiente se pulverizan entre los dedos debiéndose comenzar de nuevo la operación con otro cristal.

Por todas estas circunstancias el estudio goniométrico de estos cristales no podía prometer grandes éxitos. No obstante, el estudio de la β -fagarina ha dado resultados bastante satisfactorios.

α -FAGARINA

El estudio goniométrico de los cristales de esta fagarina no pudo terminarse por ser esta sustancia extraordinariamente eflorescente.

Los cristales son de hábito pronunciadamente tabular y miden hasta tres milímetros. Pertenecen al sistema hexagonal, clase ditrigonal-escalenoédrica. Están constituídos por una combinación de las siguientes formas:

P (0001)

\bar{r} ($\bar{1011}$)

\bar{r} (0111)

Propiedades ópticas: Sobre el pinacoide y a nicoles cruzados se obtiene una obscuridad absoluta.

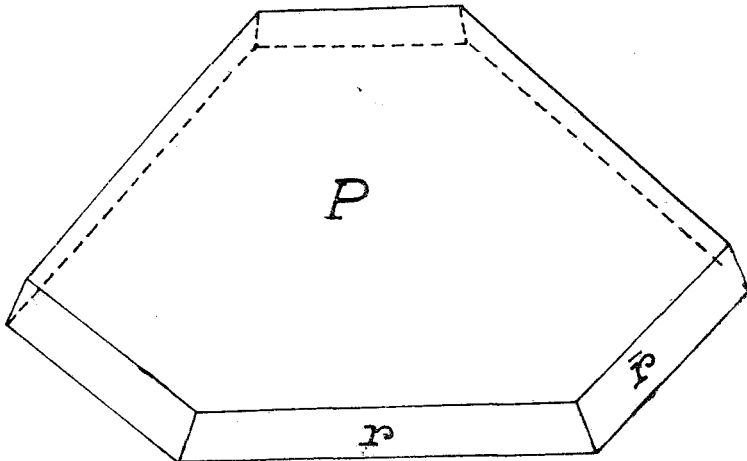


Fig. 1. — Dibujo perspectivo de un cristal de α -Fagarina

β -FAGARINA

Los cristales de β -fagarina, de hábito prismático, alcanzan dimensiones máximas de tres milímetros.

Las caras que los limitan han dado reflejos de diversa calidad y las que han dado los mejores resultados y que por ello llamaremos de primer orden han sido:

K (100)

T (110)

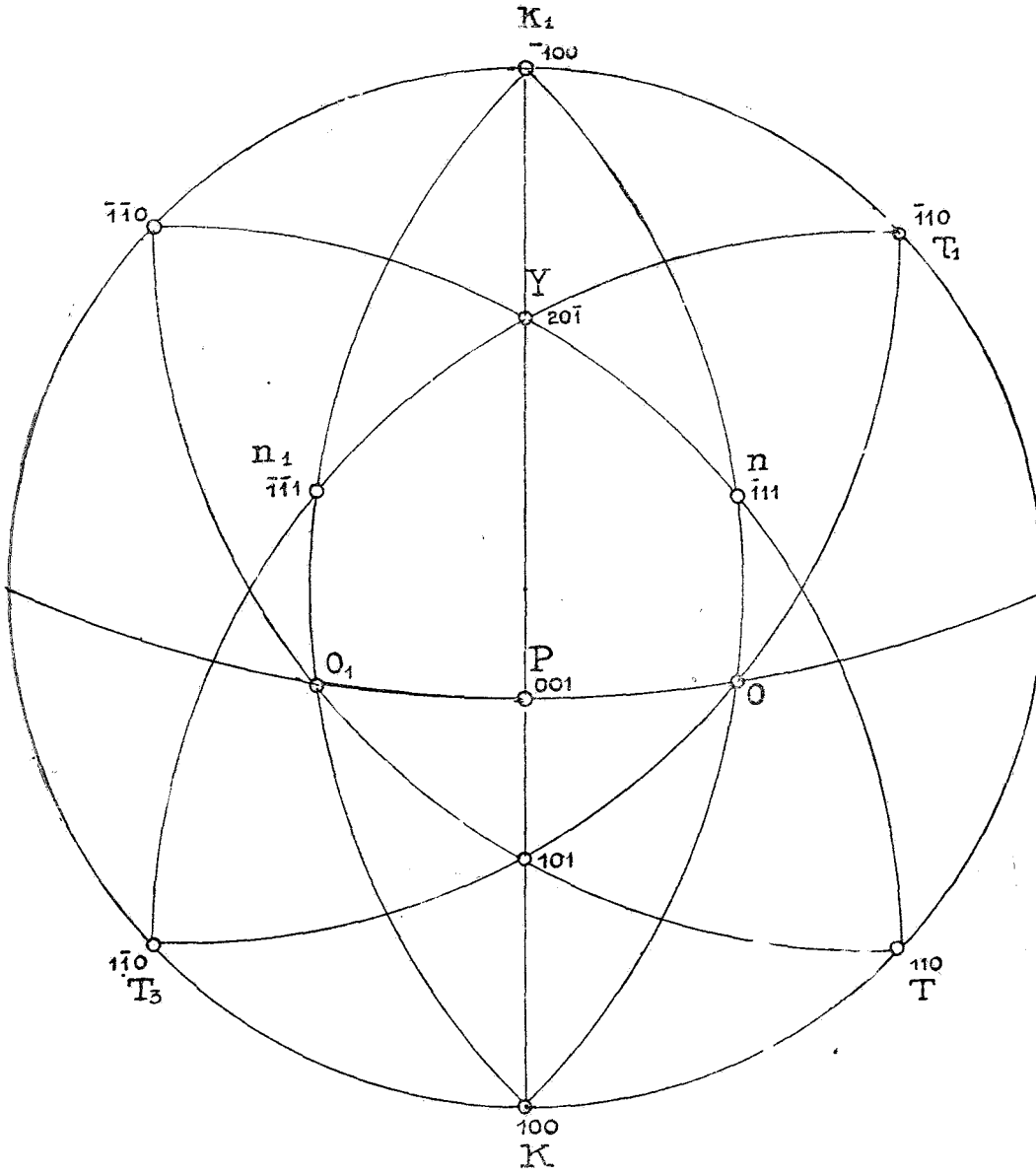
Las que le siguen en ese concepto y por eso de segundo orden son:

P (001)

Y ($\bar{201}$)

Y, finalmente, las que han dado los reflejos más desfavorables han sido:

O ($\bar{111}$)



Proyeccion estereografica. de un cristal de FAGARINA- β

Fig. 2. —

Pero es preciso advertir que esta diversidad en la calidad de los reflejos puede depender también del orden en que han sido consideradas las diversas caras, pues a medida que transeurre el tiempo la calidad de los reflejos se reduce considerablemente por las circunstancias anteriormente mencionadas.

La tabla siguiente consigna los valores relativos a los ángulos de las caras entre sí y como ya advertimos esos valores no pueden pretender una exactitud elevada:

K : T	(100)	(110)	45°54'
P : O	(001)	(111)	60°30'
J : K	(201)	(111)	36°5'
	(101)	(001)	38°21'
K : S	(100)	(101)	42°18'

Se ha determinado el valor de los ángulos de los ejes cristalográficos obteniéndose los siguientes resultados:

$$\begin{aligned} \alpha &= 90^\circ \\ \beta &= 104^\circ 25' \\ \gamma &= 90^\circ \end{aligned}$$

El cálculo de los parámetros ha dado la siguiente relación:

$$a : b : c = 0.9319 : 1 : 1.3307$$

Como puede verse en las figuras 2 y 3 estos cristales que pertenecen a la clase prismática del sistema monoclinico están constituidos por la combinación de las siguientes formas:

P	(001)
K	(100)
T	(110)
S	(101)
O	(111)
Y	(201)

Proyección ortogonal de un cristal FAGARINA β

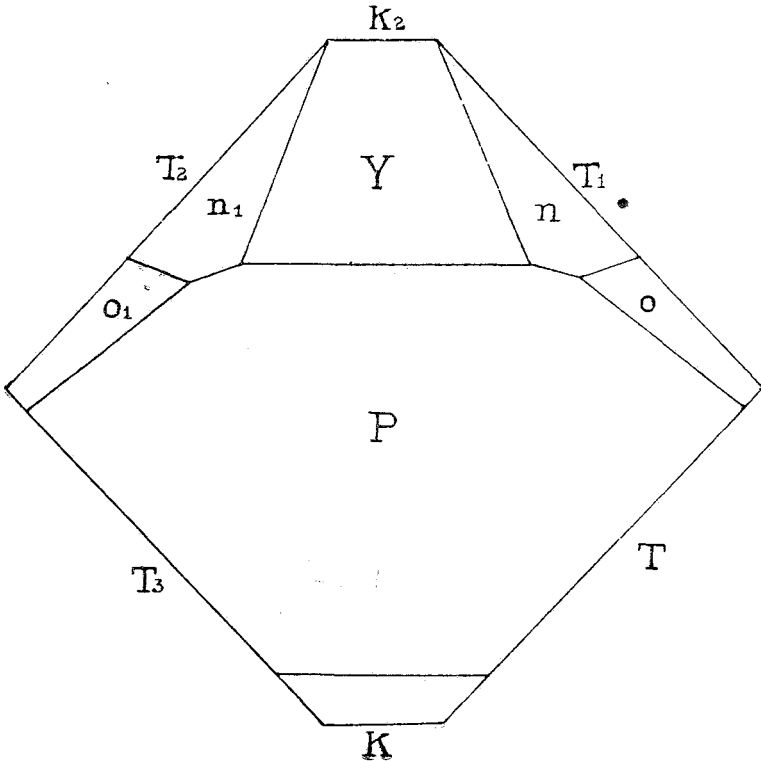


Fig. 3. —

γ -FAGARINA

Estos cristales son también extraordinariamente eflorescentes lo que ha impedido terminar su estudio goniométrico completo.

Son de hábito tabular. Pertenecen a la clase pinacoidal del sistema triclinico. Representan combinaciones de las siguientes formas:

(010) (100) (110) ($\bar{1}\bar{1}\bar{1}$)

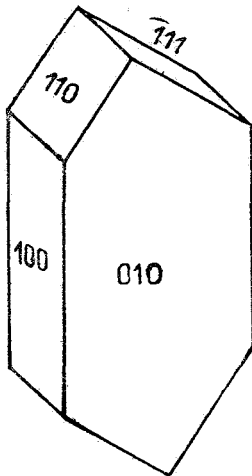


Fig. 4. — Dibujo perspectivo de un cristal de γ -Pagarina

Córdoba, Agosto 1932.

9°.— CONSIDERACIONES SOBRE LA FARMACOLOGIA Y LA TOXICOLOGIA DE LOS ALCALOIDES DEL FAGARA COCO.

(Ensayos preliminares)

POR EL

Dr. Guillermo V. Stuckert

Los resultados de estas investigaciones fueron en parte publicadas en los Archivos de Biología de Montevideo. Suplemento. Actas del Congreso Internacional de Biología del 7 al 12 de Octubre de 1930. Fascículo III, pág. 661 y siguientes.

Esta segunda publicación y la del siguiente capítulo no es solamente una modificación en su manera de presentar el asunto, sino que es una corrección y ampliación de lo tratado.

A. — Experimentos con la α -fagarina.

Se empleó una solución de clorhidrato de α -fagarina algo impura al 5 %, que demostró reacción casi neutra o ligeramente ácida y que no se hidrolizó, ni después de mucho tiempo.

I. — Ensayos en ranas (*Leptodaetylus ocellatus*) L.

1°. — Rana de 73.5 grs.; se le inyectan 2 miligramos de clorhidrato de α -fagarina en el saco linfático dorsal. A los cinco minutos se comprueba cierta lentitud de los movimientos voluntarios; la respiración se hace profundamente y con dificultad; luego se normaliza todo.

2°. — Rana de 65 grs.; se le inyectan 5 miligramos de clorhidrato de α -fagarina en el saco linfático dorsal y se observa, a los cinco minutos abolición de los movimientos voluntarios, a los ocho minutos respiración lenta y en forma de accesos, reflejos lentos y algo de insensibilidad; después sobreviene parálisis respiratoria, mientras que el corazón sigue latiendo. A los veinte minutos reaparecen algunos movimientos respiratorios, el animal recobra su sensibilidad y luego poco a poco se va normalizando.

3º. — Rana de 75 grs.; se le practica una inyección de 5 milígrs. de clorhidrato de α -fagarina en las mismas condiciones anteriores. A los dos minutos los movimientos voluntarios se hacen lentos; a los seis minutos el animal no se da vuelta si se le pone de espalda; hay insensibilidad en el tren posterior, y la respiración es irregular; más tarde desaparece todo movimiento voluntario, la respiración es honda y dificultosa, hay relajamiento de las extremidades. A los veinte y cinco minutos empieza a recobrar su agilidad primitiva.

4º. — Rana de 65 grs.; se le inyecta en el saco linfático ventral una solución conteniendo 15 miligramos de clorhidrato de α -fagarina. A los tres minutos el animal vuelve con dificultad a su posición normal y la respiración se paraliza; a los seis minutos hay abolición de todo movimiento voluntario, permaneciendo con la boca abierta; a los diez minutos no vuelve a su posición normal, hay abolición de los reflejos e insensibilidad a las quemaduras; a los 15 minutos aparecen de nuevo los movimientos respiratorios y esfuerzos para incorporarse. Más tarde se normaliza lentamente.

5º. — Rana de 75 grs.; se le practica una inyección de 15 miligramos de la misma sal en el saco ventral y se nota: a los tres minutos respiración difícil, disminución de la sensibilidad; a los cinco minutos parálisis respiratoria, imposibilidad de volver a su posición normal, reflejos palpebrales abolidos; a los diez minutos muerte aparente; pero a los quince minutos se nota reacción al dolor y se inician algunos movimientos respiratorios; más tarde se normaliza todo.

6º. — Rana de 65 grs.; como en el caso anterior se le inyecta 20 miligramos y se observan: a los cuatro minutos parálisis respiratoria, abolición de los reflejos, insensibilidad y enseguida muerte aparente; a los diez minutos contracciones tetánicas de las extremidades, sin que el animal vuelva después a reaccionar. El corazón aun late a los 40 minutos.

Conclusiones:

Las acciones fisiológicas y tóxicas que se observan en las ranas normales después de inyecciones de clorhidrato de α -fagarina son con dosis progresivas las siguientes:

1°. dosis, de 2 milígrs., producen abolición de los movimientos voluntarios, como si el animal estuviera descerebrado.

2°. dosis, de 5 milígrs. provocan falta de coordinación de los músculos, saltos torpes; parecería como si al animal le hubieran extirpado los tubérculos cuadrigéminos.

3°. dosis, de 10 y 15 milígrs. producen la imposibilidad de saltar, pero recupera su posición normal si se lo pone de espaldas; el efecto es análogo a la extirpación del cerebelo.

4°. dosis mayores de 20 milígrs. son mortales, observándose desaparición de los reflejos e imposibilidad de volver a su posición normal, tal como si se hubiera extirpado la médula espinal.

En el segundo y tercer efecto suelen encontrarse a veces contracciones tetánicas de los miembros y respiración espasmódica; con dosis progresivas aumenta cada vez más la insensibilidad.

II. Ensayos en conejos.

Se inyecta por vía intravenosa una solución de clorhidrato de α -fagarina algo impura; las cantidades se calculan en alcaloide y no en forma de su sal y se determina por kilogramo de animal.

1°. Con 5 milígrs. de alcaloide se observa mayor amplitud respiratoria y luego cierta dificultad para respirar; en lo demás parece normal; el efecto dura pocos minutos.

2°. Con 1 centígramo del alcaloide por kilogramo se nota agitación respiratoria y dificultad en los movimientos voluntarios; pero el animal no demuestra otra alteración.

3°. Con una dosis de 1.5 hasta 2 centigramos se produce a los pocos segundos parálisis respiratoria, abolición de los reflejos, dilatación pupilar e insensibilidad, luego sobreviene la muerte rápidamente, aunque el corazón sigue latiendo durante mucho tiempo.

III. Ensayos en perros.

1°. Las inyecciones de α -fagarina en las mismas condiciones anteriores, en dosis de 1 a 4 milígrs. por kilogramo de animal, son

seguidas de dilatación pupilar, salivación, cierta dificultad respiratoria y mayor amplitud, taquicardia y movimientos tetánicos de las extremidades.

2°. La dosis de más de 1 centígr. por kilogramo de animal producen la muerte por parálisis respiratoria.

B. — Experimentos con la δ -fagarina.

Las soluciones de alcaloide que denominamos δ -fagarina, no corresponden al producto que hemos descrito en otra oportunidad como tal, sino que representa una mezcla de varios alcaloides del Fágara, con preferencia de α y γ -fagarina, de color café y de buena solubilidad en el agua clorhídrica débil. Estas soluciones no son nocivas por su p. H. algo bajo; la estabilidad es buena; pero será difícil obtener el mismo producto en iguales condiciones o actividad.

I. Acción de la δ -fagarina sobre la función cardíaca.

Ensayos en ranas (*Leptodactylus*) (L). Registrado gráfico por el método de suspensión. (Cerebro y médula destruída). Las medidas de amplitud son relativas a cada ensayo.

1°. Inyección de $\frac{1}{2}$ milígr. en la vena umbilical.

Antes de la inyección se observan 24 contracciones por minuto y una amplitud de las contracciones cardíacas de 3 milímetros.

Después de la inyección la amplitud disminuye a 0.4 milímetros, es decir que apenas se nota una ligera ondulación, pero este efecto es corto, puesto que la amplitud vuelve a los 3 minutos a ser de 2 milímetros y a los 5 minutos es mayor que lo normal, es decir, 5 milímetros; la frecuencia no ha variado, pero se nota una ligera arritmia; además la contracción sistólica es al principio lenta y difícil y la diástole es prolongada. A los 15 minutos todo se ha normalizado. (Ver gráfica Fig. 1).

Una nueva inyección de 1 milígr. de δ -fagarina, produce disminución de la amplitud y de la frecuencia, de tal manera que ya al medio minuto se paraliza el corazón en diástole. Muerte.

Resultado de este ensayo: Ritmo; al principio poca arritmia.
 (primera dosis) Frecuencia; disminución (retardo).
 Amplitud o energía, al principio menor, después un ligero aumento.
 Sístole; lenta al principio, después muy acentuada.
 Diástole; prolongada.
 Pausa diastólica; poca.
 (segunda dosis) Tremulación en los movimientos cardíacos y parálisis en diástole.
 Muerte.

2°. Inyección de 1 milígr. de δ -fagarina en la vena umbilical. Antes de la inyección se observa ritmo regular, amplitud 5 mm., frecuencia 30 contracciones por minuto.

A los 10 segundos después de la inyección se nota ya el efecto, con el cambio de frecuencia, que llega a 42 por minuto; la amplitud no varía.

A los 30 segundos la frecuencia disminuye otra vez y llega a 24 por minuto.

Al minuto se cuentan 18 contracciones en el mismo tiempo.

A las 2 minutos son 12 y a los 3 minutos sólo se cuentan 6 contracciones por minuto. La amplitud se hace cada vez menor, la sístole es más acentuada y la diástole se prolonga y termina en una larga pausa diastólica.

A los 4 minutos hay una parálisis de más de uno.

Se practica entonces una excitación eléctrica y responde con una contracción cada 10 segundos, aumentando éstas hasta llegar a 3 por 10 segundos, con una amplitud grande, es decir el doble de lo normal (1 cm.), pero que luego disminuyen. El total de contracciones es de 14.

Las siguientes excitaciones mecánicas no producen ningún efecto (véase gráfica Fig. 2).

Las excitaciones eléctricas repetidas producen desde 1 a 5 contracciones lentas; pero a los 8 minutos se nota que sin excitación alguna vuelven a aparecer pequeños movimientos ondulatorios de amplitud entre 2 y 4 milímetros y cuya frecuencia es de 7 por minuto; estos movimientos se prolongan por dos minu-

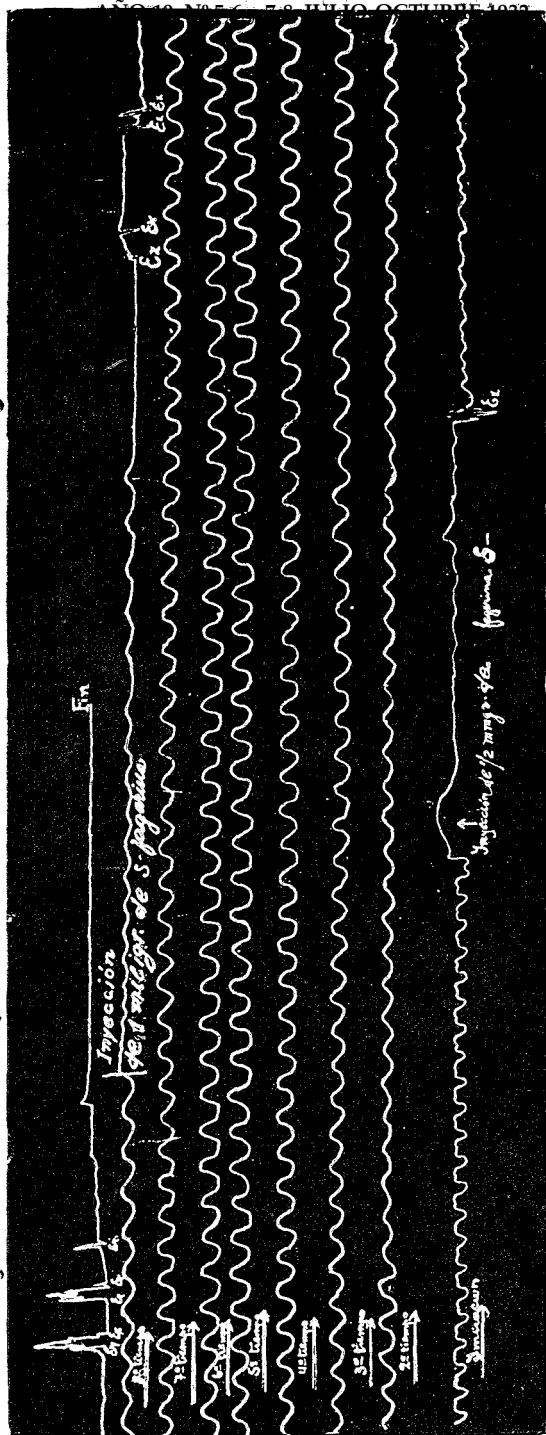


Figura 1 (Gráfica de tamaño reducido).

tos y luego se paraliza el corazón por completo en diástole. Muerte.

Conclusiones provisionarias de la acción de la δ -fagarina sobre el ventrículo del corazón de la rana:

1°. No se ha podido determinar alteración tonótrópica, ni inótropa.

2°. Las funciones cronótropas son: con dosis pequeñas, poca arritmia y poco cambio de la frecuencia; mientras que dosis mortales provocan arritmia y disminución de la frecuencia hasta llegar a la parálisis.

3°. La excitabilidad (mecánica o eléctrica) o sean las propiedades batmótropas, son disminuídas o anuladas.

Comparando las gráficas obtenidas con las de otras sustancias, llama la atención el gran parecido a las que se obtienen por las inyecciones de la cafeína.

II. Acción toxicológica general de la δ -fagarina.

1. Ensayos en conejos.

a) Si se inyecta en la vena marginal de la oreja de un conejo una dosis de 1 centígr. de δ -fagarina por kilógr. de animal, se producen primero temblor muscular y luego convulsiones de los miembros, pero el animal vuelve pronto a la normalidad.

b) Las dosis de 6 centígrs. de δ -fagarina por kilógr. de animal por vía endovenosa provocan insensibilidad, relajamiento muscular, pero ningún efecto sobre la pupila; luego sobreviene la muerte por parálisis respiratoria.

2. Ensayos en perros.

La inyección endovenosa de δ -fagarina en los perros a la dosis de 1 centígr. por kilógr. de animal es seguida de excitación respiratoria, taquicardia, insensibilidad, relajamiento muscular, y la muerte se produce por parálisis respiratoria. Durante esta intoxicación no se ha observado dilatación pupilar, ni salivación, ni convulsiones.

Experimentos en animales con β y γ -fagarina.

Estos dos alcaloides del coco son muy poco solubles y sus sales se hidrolizan casi inmediatamente; sólo son estables soluciones muy ácidas.

Hemos ensayado estas soluciones por vía endovenosa en conejos y perros, más las alteraciones atribuibles a la acidez de la inyección fueron tan manifiestas que sería imposible basarse en estos ensayos para sacar alguna conclusión. Estamos ensayando la forma de establecer una acción farmacológica del alcaloide de un modo indiscutible.

Montevideo, Octubre 1930 y Córdoba, Junio 1931.

**10°. — ACCION DE LA α -FAGARINA SOBRE EL CORAZON
DE LA RANA**

POR EL

Dr. Guillermo V. Stuckert.

Los experimentos siguientes se han hecho sobre ranas (*Leptodactylus ocellatus*) (L.) con el registrado gráfico de los movimientos cardíacos por el método de suspensión según Fühner (1).

A. — Se ha inyectado en el seno venoso la solución de clorhidrato de α -fagarina de concentración diferente, pero cuyo líquido no excedía de $\frac{1}{4}$ de c. c. El peso de las ranas era entre 58 y 75 grs. Sólo consignamos los ensayos más característicos con sus curvas cardiográficas respectivas.

N° 1. — Inyección de 6 milígrs. de α -fagarina, instantáneamente se paraliza el corazón. Muerte.



Figura 1

N° 2. — Inyección de 4 milígrs. de α -fagarina. Se observa una sola contracción cardíaca de amplitud menor que lo normal, enseguida parálisis y muerte.

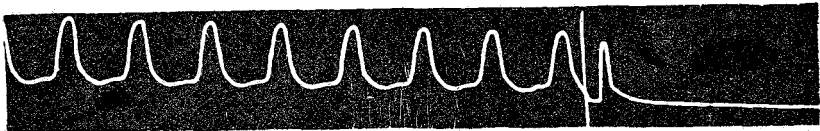


Figura 2

(1) Fühner, en Abderhalden, *Biologische Arbeitsmethoden*. Abt. IV. 7. I. 1. pág. 515 y sig.

N° 3. — Inyección de 4 milígrs. de α -fagarina. Después de la inyección se observan aun cinco contracciones cada vez de menor amplitud, de diástole prolongada y de mayor pausa diastólica; después sobreviene parálisis en diástole. Muerte.



Figura 3

N° 4. — Inyección de 4 milígrs. de α -fagarina. Puede notarse después de la inyección tres contracciones con amplitud disminuída y luego parálisis en diástole. Muerte.



Figura 4

N° 5. — Inyección de 3 milígrs. de α -fagarina. Se observan sólo dos contracciones de menor amplitud, con grandes pausas diastólicas intermedias y luego parálisis en diástole. Muerte.

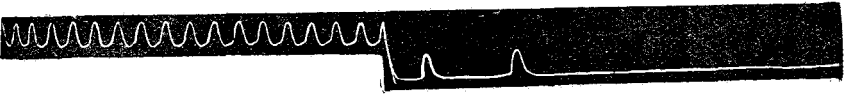


Figura 5

N° 6. — Inyección de 3 milígrs. de α -fagarina. Después de la inyección pueden contarse todavía siete contracciones de menor amplitud y frecuencia, con grandes pausas diastólicas y parálisis diastólica. Muerte.



Figura 6

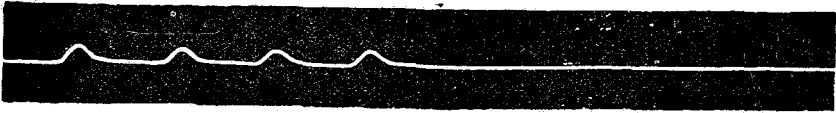


Figura 6 bis

N° 7. — Inyección de 2.5 milígrs. de α -fagarina. Observamos después de la inyección trece contracciones cardíacas, de amplitud al principio igual y luego aumentada, de frecuencia cada vez menor y de pausas diastólicas progresivas; el ritmo es irregular y la parálisis sobreviene en diástole. Muerte.



Figura 7

N° 8. — Inyección de 1.25 milígrs. de α -fagarina. Al principio contracciones irregulares y arrítmicas, luego amplitud igual y frecuencia menor, más tarde se normaliza todo.



Figura 8

N° 9. — Inyección de 1.25 milígrs. de α -fagarina. Al principio arrítmica, mayor amplitud de las contracciones, grandes pausas diastólicas y por fin normalización.

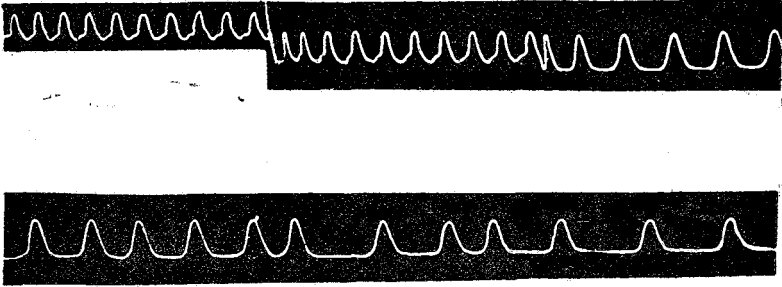


Figura 9

B. — En vez de inyectarse el líquido con el alcaloide en el seno venoso, se ha probado el efecto a través de la bolsa linfática del muslo, y entonces hemos obtenido cardiogramas en forma de siluetas (2) con los siguientes resultados:

1°. — Inyecciones de 2 a 6 milígrs. no surten efectos aparentes.

2°. — Inyecciones de 10 milígrs. producen después de unos 12 minutos, disminución de la amplitud en el cardiograma.

3°. — Las soluciones de 15 milígrs. de α -fagarina en sal clorhídrica provocan a los 10 minutos una disminución de la amplitud, la que se acentúa cada vez más hasta llegar a la parálisis en diástole a los 25 minutos. Si entonces se excita el corazón mecánicamente o eléctricamente, se observan algunas contracciones, pero sin volver a su funcionamiento normal. Antes de paralizarse el corazón, la respiración cesó definitivamente.

(2) Mangold, en Abderhalden, Biologische Arbeitsmethoden. Abt. V. 4 I 1. pág. 560.

CONCLUSIONES

1°. — La α -fagarina produce por inyecciones en el seno venoso a dosis de 3 a 6 milígrs. una parálisis instantánea, o casi instantánea en diástole.

2°. — Las dosis de 2 a 3 milígrs. también paralizan el corazón en diástole, después de cierto número de contracciones, cuya amplitud es variable, y cuya frecuencia es mucho menor que normalmente.

3°. — Las inyecciones de 1.25 milígrs. y menores producen arritmia, menor frecuencia, mientras que la amplitud varía poco, pero no se observa la muerte.

Estos experimentos no se han seguido mucho tiempo y por lo mismo veremos en otros ensayos que la parálisis y muerte han sido en algunos casos sólo aparentes, puesto que el funcionamiento cardíaco puede volver espontáneamente, o por medio de excitaciones eléctricas o mecánicas.

4°. — La introducción del alcaloide por vía linfática es de efecto mucho menor, necesitándose unos 15 milígrs. para matar al animal.

Montevideo, Octubre 1930 y Córdoba, Julio 1931.

11°. — ACCION FISIOLÓGICA DE LA α -FAGARINA SOBRE LA RESPIRACION

POR EL

Dr. Antonio Sartori

Prof. Suplente de Fisiología a cargo de la cátedra

(Trabajo de adscripción a la suplencia, realizado en el Laboratorio de Fisiología)

Generalidades. — El Fágara-Coco, planta de la cual uno de sus alcaloides es la α -fagarina, pertenece a la familia de las rutáceas, y es un árbol que crece y es común en las sierras de Córdoba como también, en Salta, Catamarca y Tucumán (R. Argentina), el tronco y las ramas están cubiertos de espinas, sus hojas son perennes, abundantes, de color verde obscuro y despiden un olor fuerte y desagradable.

En la obra de Juan A. Domínbuez, “Contribución a la materia Médica Argentina”, figura entre las rutáceas, el Fágara-Coco (coco, cochucho, sauco hediondo).

Los primeros ensayos encaminados a obtener algún producto químico del Fágara Coco, fueron realizados en Córdoba por el Prof. Guillermo V. Stuckert, quien publicó en el año 1926 “Algunas observaciones preliminares sobre la fitoquímica del Fágara-Coco”. Los extractos obtenidos por Stuckert en esa oportunidad dieron resultados positivos en casi todas las reacciones de alcaloides practicadas.

Este fué el punto de partida de ulteriores investigaciones, que dieron por resultado, la obtención de varios alcaloides de la planta en estudio.

Es así como en las últimas investigaciones de Stuckert en colaboración con Velo de Ipola y Fernández Búa, llegan a obtener tres alcaloides del Fágara Coco y que llevan los nombres de α , β y γ -fagarina.

La α -fagarina, alcaloide que hemos usado en nuestras investigaciones, tiene las siguientes propiedades:

Es una substancia blanca, amarga tardíamente, que cristaliza en varios sistemas según el líquido del cual se le separe; del cloroformo por evaporación rápida se obtienen pequeños cristales prismáticos exagonales. Por evaporación lenta los cristales son más grandes. Del alcohol cristaliza en agujas. Del benzol en grandes cristales en forma de tapa de ataúd. Del éter en el cual es poco soluble se obtienen grandes cristales. El clorhidrato de α -fagarina cristaliza en forma de agujas prismáticas.

La α -fagarina es insoluble en el agua y sólo acidulando se disuelve completamente. Es poco soluble en el alcohol absoluto, metílico y amílico. Es menos soluble en el éter. Es muy soluble en el cloroformo, benzol y sulfuro de carbono. Es insoluble en el éter de petróleo.

Por la índole de nuestro trabajo creemos innecesarios más detalles referentes a la química de la α -fagarina; por otra parte en el último Congreso médico reunido en Montevideo el 8 de Octubre de 1930, Stuckert presentó un extenso trabajo sobre el Fágara Coco y sus alcaloides, donde el lector podrá encontrar detalles sobre el particular.

Nuestras investigaciones fisiológicas han sido dirigidas casi exclusivamente al estudio de la acción de la α -Fagarina sobre la respiración; pero como en nuesctros trazados hemos inscripto simultáneamente al neumograma, la curva de la presión arterial, estamos en condiciones de adelantar modificaciones de ésta, producida por el alcaloide.

Método: Hemos usado en nuestro trabajo únicamente conejos, tratando en lo posible de colocarnos siempre en las mismas condiciones experimentales, para evitar errores.

Al principio utilizamos animales sin anestesia y después con diferentes tipos de ésta; pero como comprobamos que los resultados eran idénticos, optamos por la anestesia etérea, que sin producir una anestesia completa, es suficiente para poder manipular sin que el animal sufra y sobre todo sin que se mueva.

En estas condiciones preparamos la tráquea, colocándole una

cánula de vidrio, la cual comunica con un tubo de goma en conexión con una cápsula de Marey; por un tubo lateral proveemos de aire, sin lo cual se moriría asfixiado. De esta manera la palanca de la cápsula de Marey nos inscribe sobre el cilindro recubierto de papel ahumado los movimientos respiratorios.

Con objeto de registrar la presión arterial, comunicamos una de las carótidas con un manómetro a mercurio de Ludwig que inscribe sobre el mismo cilindro las oscilaciones de la presión. Preparamos además la yugular externa por donde haremos la inyección del alcaloide. Una señal electromagnética nos inscribe el principio y el final de la inyección. Un reloj marca el tiempo en segundos.

Las inyecciones se efectuaron siempre en la vena yugular, mezclando la solución neutra de α -fagarina al 1 % con 2 cc. de suero fisiológico.

Experiencias realizadas: Hemos realizado 3 series de experiencias, utilizando 20 conejos en las dos primeras y 15 en la tercera. en la 1ª y 2ª serie anestesiados con éter, los disponemos, como queda dicho más arriba. En lo que respecta a la anestesia etérea no creemos altere en nada los resultados de nuestras experiencias; en primer lugar porque la empleamos solamente al principio de la intervención para preparar la tráquea y los vasos del cuello y además porque usamos el éter a dosis muy pequeña, incapaz de producir por sí sola una aceleración y amplitud de los movimientos respiratorios.

Primera serie: Empezamos por pequeñas dosis de alcaloide, 0,005 gr. por kg. de animal y observamos en el neumograma una aceleración del ritmo respiratorio acompañado de un aumento de la amplitud de las inspiraciones y espiraciones; este efecto se ve claramente en la curva N° 1.

Las acciones anotadas aumentan proporcionalmente con la dosis de alcaloide inyectado. Cuando, aumentando progresivamente se llega a la dosis de 0,056 gr. por kg. de animal, la α -fagarina impura resulta tóxico y mata al animal más o menos en un minuto, como puede verse en la curva N° 2.

En algunos animales de esta serie, para hacer más evidentes

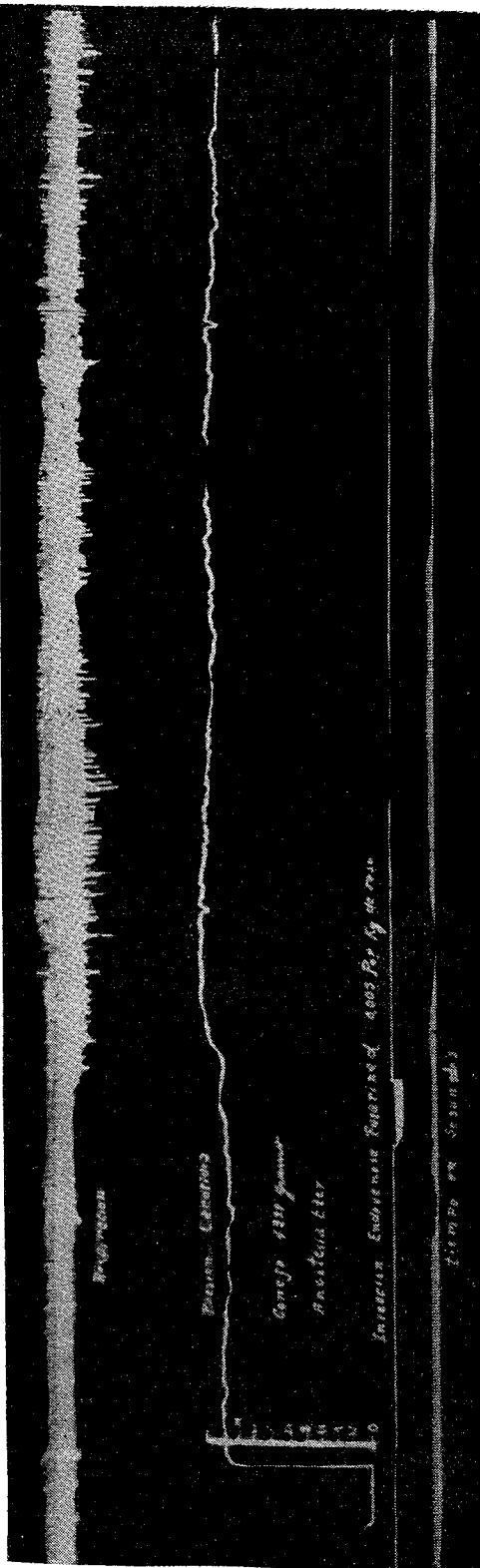


Figura 1

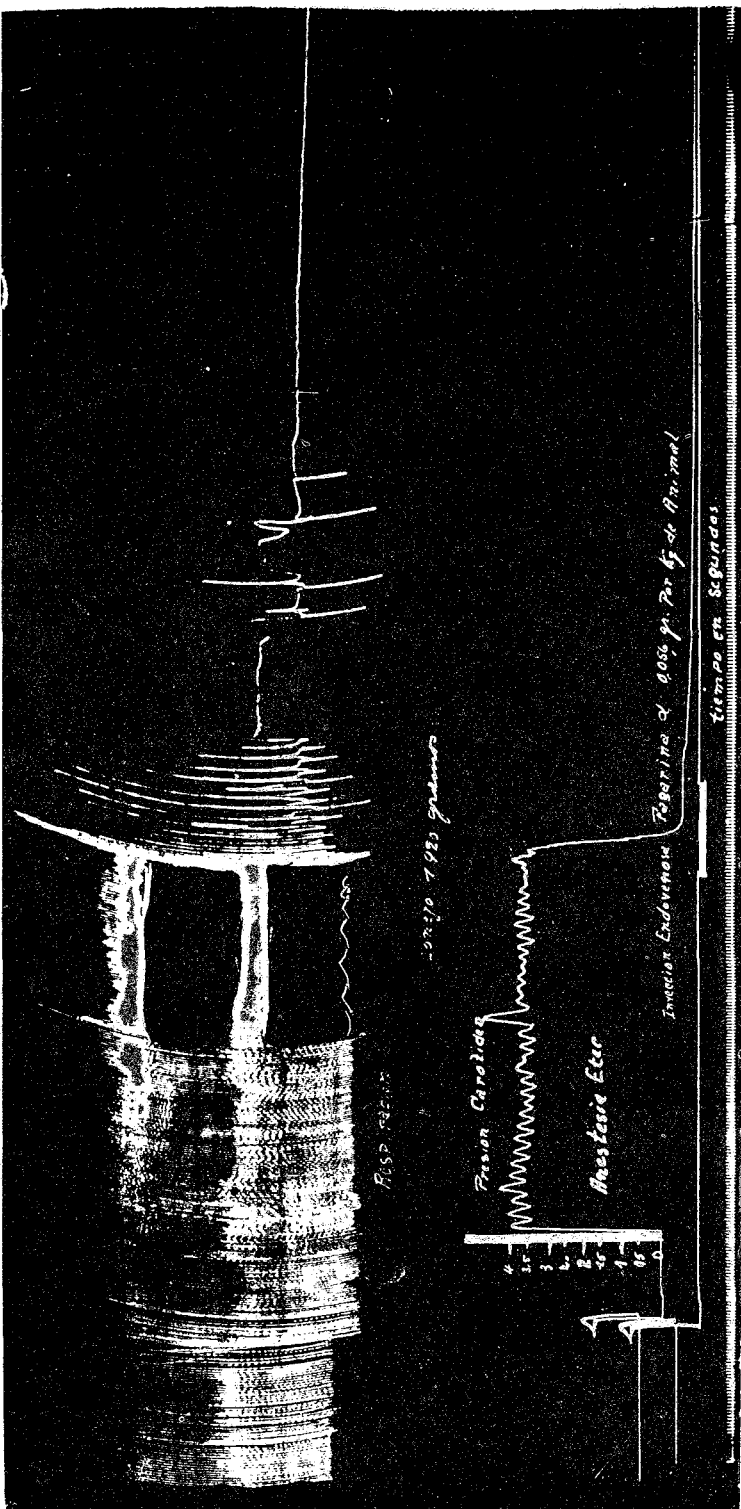


Figura 2

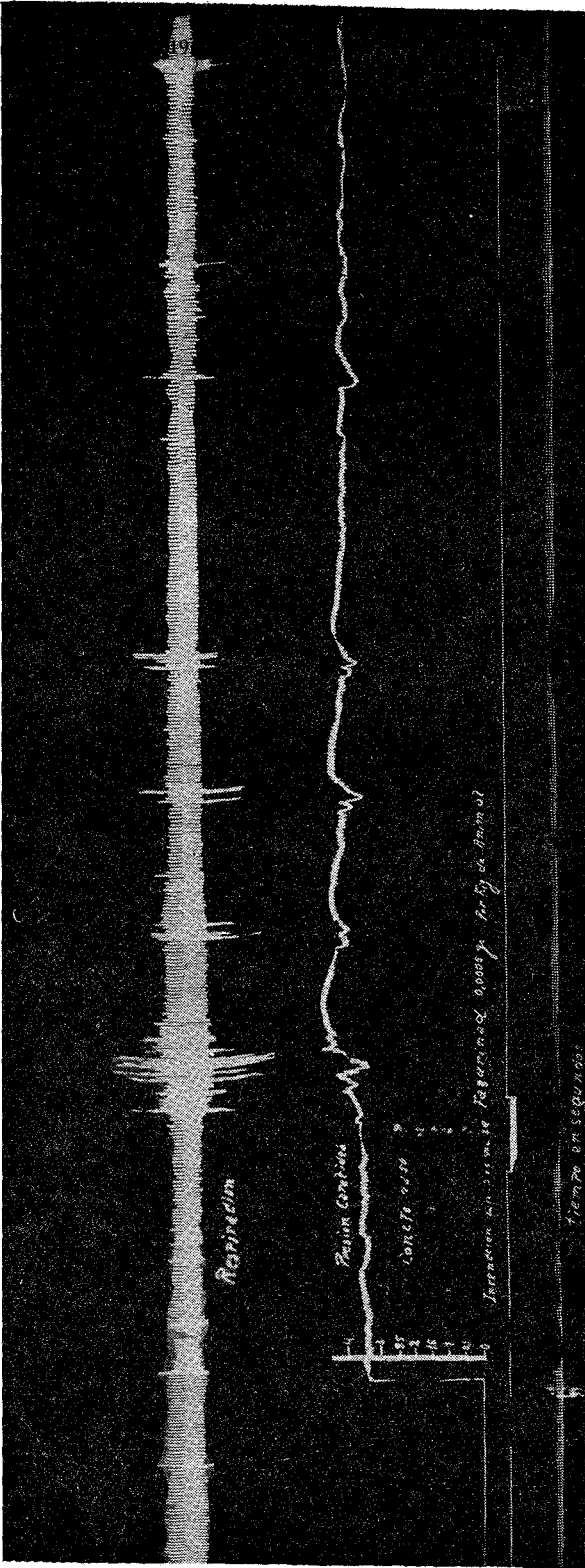


Figura 3

AÑO 19. N° 5-6 y 7-8. JULIO-OCTUBRE 1932

Respiracion

Presion Capilar

Concepto 1730 *fenomeno*

Anestesia Etc

Inyeccion Endovenosa Injccion de 0.0035 gr. Por kg. de Animal

tiempo en segundos

Figura 4

Respiracion

conejo 1400 gramos

Presion Carotida

Anestesia Eter

Inyeccion Endovenosa Eterina 0.007 g. Por Kg de Animal

Tiempo en Segundos



Figura 5

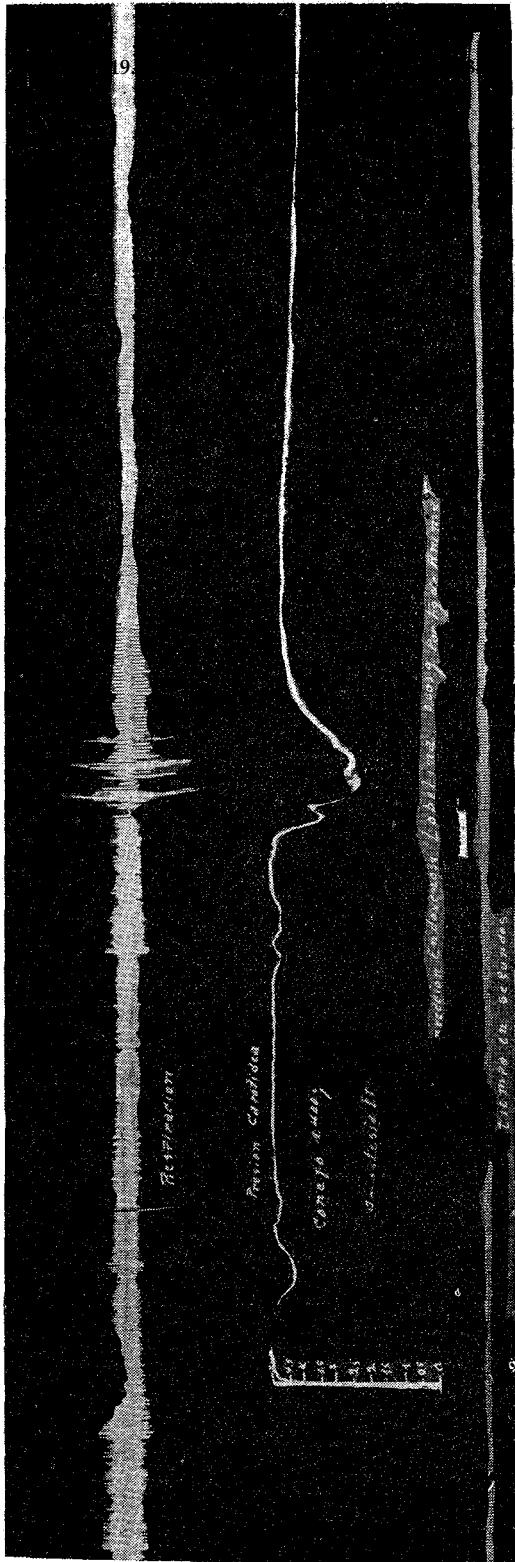


Figura 6

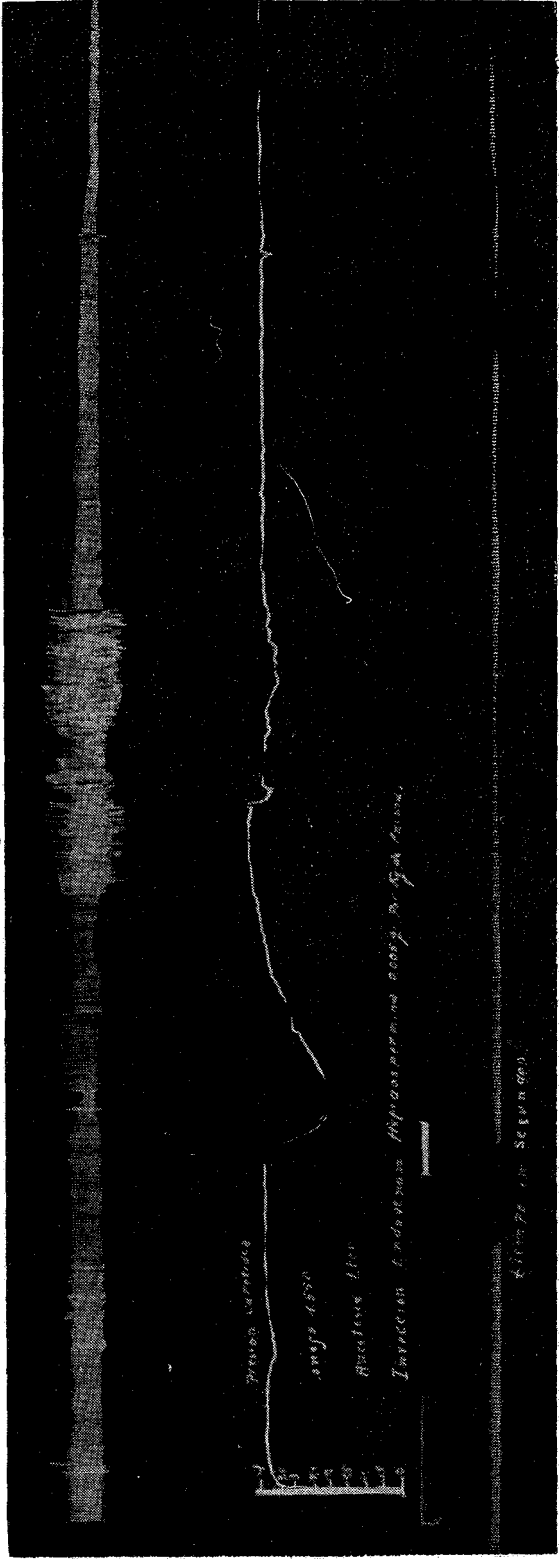


Figure 7

los efectos apuntados, les seccionamos ambos vagos previamente y entonces, como es sabido, se produce un retardo del ritmo respiratorio y al hacer la inyección obtenemos la aceleración del ritmo, que resulta mucho más evidente por el hecho de haber estado retardado antes de la inyección.

Como surgieran algunas dudas sobre la pureza del producto empleado en esta primera serie, es que el Prof. Stuckert nos entregó otra solución neutro de α -Fagarina al 1 %, con la que iniciamos la segunda serie de experiencias.

Segunda serie: En esta serie empleamos, como dijimos, 20 conejos y nos colocamos estrictamente en las mismas condiciones experimentales; y los resultados obtenidos fueron exactamente iguales a los de la primera, en lo que se refiere a aceleración del ritmo y amplitud de los movimientos respiratorios.

Pero con este producto, la dosificación cambia, y tenemos que la dosis mínima eficaz es de 0,0005 gr. por kg. de animal y la dosis tóxica mortal es de 0,022 gr. por kg. de animal. Las curvas de las figuras 3, 4 y 5 muestran los resultados de la segunda serie.

Hay que hacer notar la rapidez con que obra la inyección de α -Fagarina, ya que después de contados segundos se obtiene el efecto.

En lo que respecta a la presión arterial, que como dijimos, hemos inscripto simultáneamente con el neumograma, debemos hacer notar que inmediatamente después de hecha la inyección se produce un descenso de la presión que dura muy pocos segundos y va seguida de un ascenso de la misma que se mantiene durante algunos segundos.

Con el objeto de comparar la acción de la α -Fagarina con otros alcaloides que estimulan el centro respiratorio, hemos obtenido gráficos usando la Lobelina (1) en algunos casos y en otros la Aspidospermina (2) remitimos a las figuras 6 y 7 donde podrá apreciarse la acción de estas sustancias sobre la respiración y sobre la presión arterial en comparación con la α -Fagarina.

(1) Lobelina, alcaloide de la Lobelina inflata.

(2) Aspidospermina, alcaloide del Aspidosperma Quebracho.

Tercera serie: En esta serie nos proponemos determinar el grado de toxicidad del alcaloide y para ello utilizamos 15 conejos normales sin previa vivisección. La inyección se hace en la vena marginal de la oreja y se observa los trastornos que el alcaloide produce en el animal.

Empezamos las observaciones inyectando 0,012 gr. de α -Fagarina por kg. de animal y continuamos con dosis progresivas, aumentando en cada nueva observación 0,002 gr. hasta llegar a una dosis máxima de 0,032 gr. por kg. de animal.

Describimos a continuación la sintomatología y el resultado de algunas de las experiencias para que sean, así, más fácilmente interpretadas las conclusiones.

Conejo N° 3. — Normal. Peso: 1150 gramos, inyección en la vena marginal de la oreja de 0.016 gr. de α -Fagarina por kg. de animal. Inmediatamente de terminada la inyección, se observan: aceleración de los movimientos respiratorios, tendencia a caer, elevación de la cabeza y aspecto ansioso. Pasado un minuto, toda esta sintomatología desaparece y el animal continúa aparentemente normal.

Conejo N° 6. — Normal. Peso 1460 grs., inyección endovenosa de 0.022 gr. de α -Fagarina. Terminada la inyección se presenta la misma sintomatología que en los anteriores, a lo que hay que agregar impotencia muscular, el animal queda echado con respiración dificultosa y todo pasa en tres minutos; a los 8 minutos el aspecto es normal.

Conejo N° 9. — Normal. Peso 1160 gramos; se le inyecta en las mismas condiciones que los anteriores 0,026 gr. de α -Fagarina por kg. de animal, presentando más exagerada la misma sintomatología que los anteriores, luego cae sobre un lado, notándose convulsiones tónicas y clónicas; todo termina en 30 segundos con la muerte del animal.

En las observaciones siguientes seguimos aumentando la dosis en la forma propuesta y la muerte se presenta en la misma forma.

Podemos decir, entonces, que la dosis tóxica mortal está entre 0,022 y 0,026 gr. de α -Fagarina por kg. de animal.

Conclusiones:

- 1°. La α -Fagarina en inyección endovenosa, produce en los conejos una acción rápida sobre la respiración, haciendo más amplios sus movimientos y acelerando el ritmo.
- 2°. La dosis mínima eficaz es de 0,0005 gr. y la dosis tóxica mortal de 0,026 gr. por kg. de animal.
- 3°. Sobre la presión arterial la α -Fagarina produce una breve depresión, seguida de un efecto presor evidente y duradero.

Córdoba, Marzo 1931.

BIBLIOGRAFIA

- Guillermo V. Stuckert y Butori:** Algunas observaciones preliminares sobre la fitoquímica del Fágara-Coco. R. Centro E. de Farmacia, año 1926.
- Juan A. Dominguez:** Contribuciones a la Materia Médica Argentina, año 1928.
- H. Meyer y R. Gottlieb:** Farmacología experimental, año 1924.
-

12°. — ALGUNAS MODIFICACIONES DE LA FUNCION CARDIACA PRODUCIDAS POR LAS INYECCIONES ENDOVENOSAS DE α -FAGARINA

POR LOS DRES.

Guillermo V. Stuckert

y

Antonio Sartori

(Trabajo realizado en el Laboratorio de Fisiología)

Los ensayos efectuados para determinar la acción de la α -fagarina sobre el corazón fueron practicados en ranas (*Leptodactylus ocellatus*) y en conejos. Hemos tenido a mano una solución de clorhidrato de α -fagarina perfectamente pura, de reacción apenas ácida y no hidrolizable.

En las ranas los movimientos cardíacos fueron registrados gráficamente, según el método de suspensión de Engelmann: en el ventrículo y seno venoso; y en los conejos en el ventrículo solo, o sino en el ventrículo y la aurícula izquierdos. Las medidas de amplitud son relativas a cada ensayo, y se refieren a las distintas curvas obtenidas; no tienen por eso ningún valor comparativo entre los distintos experimentos.

Las ranas se inmovilizaron mediante destrucción del sistema nervioso central (cerebro y médula) y los conejos, anestesiándolos con uretano inyectado en una vena. La inyección del alcaloide se efectuó en las ranas, por la vena abdominal, y en los conejos por la vena marginal de la oreja y en algunos casos aislados, en el tejido celular subcutáneo.

De los cuarenta experimentos, solamente referiremos a continuación los protocolos de nueve, efectuados en ranas; en lo que respecta a los ensayos efectuados en conejos nos conformaremos por ahora, en señalar únicamente algunas acciones bien constatadas.

A. EXPERIMENTOS EN RANAS

Ensayo N° 1. — Rana de 100 grs.

VENTRICULO: amplitud 13 mm. ⁽⁵²⁾ frecuencia 33 contracciones por minuto.

SENO VENOSO: amplitud 3 mm. frecuencia 33 contracciones por minuto.

Duración de la inyección: 10 segundos.

Cantidad de alcaloide: 0,0025 gr. endovenosa.

a) **Efectos sobre el ventrículo:**

Instantáneamente aumento del tono cardíaco; a los 20 segundos las contracciones ventriculares se hacen a partir de una abscisa a 5 mm. superiores a la normal. Disminución de la frecuencia a 13 contracciones por minuto y disminución de la amplitud a 8 mm.

Sobreviene después una pausa diastólica de 15 segundos y una contracción aislada de 9 mm. de amplitud; posteriormente se observan en 6 minutos sólo 8 contracciones, correspondiendo al segundo tiempo.

En un tercer tiempo, el corazón empieza a latir lentamente con sístoles y diástoles algo prolongadas; al principio se cuentan 2 contracciones por minuto, después llegan hasta seis; a los 15 minutos después de la inyección los movimientos cardíacos se regularizan, previo un período donde se observan extrasístoles que dan ritmo bi, tri y tetracoplado. Las contracciones son al terminar, 21 por minuto y de una amplitud de 6,5 mm. (Véase Fig. 1).

b) **Efectos sobre el seno venoso:**

Inmediatamente después de la inyección disminuye la amplitud de 3 mm. a 0,5 y la frecuencia de 33 a 24 y más tarde a 18 contracciones por minuto. Hasta los 25 minutos después de la inyección y análogamente con el ventrículo, late el seno regularmente, pero con menor amplitud.

(52) Las amplitudes son relativas a sí mismo en cada ensayo, es decir que se refieren a la magnitud de la curva dibujada por la inscripción de la palanca en relación con el movimiento cardíaco.

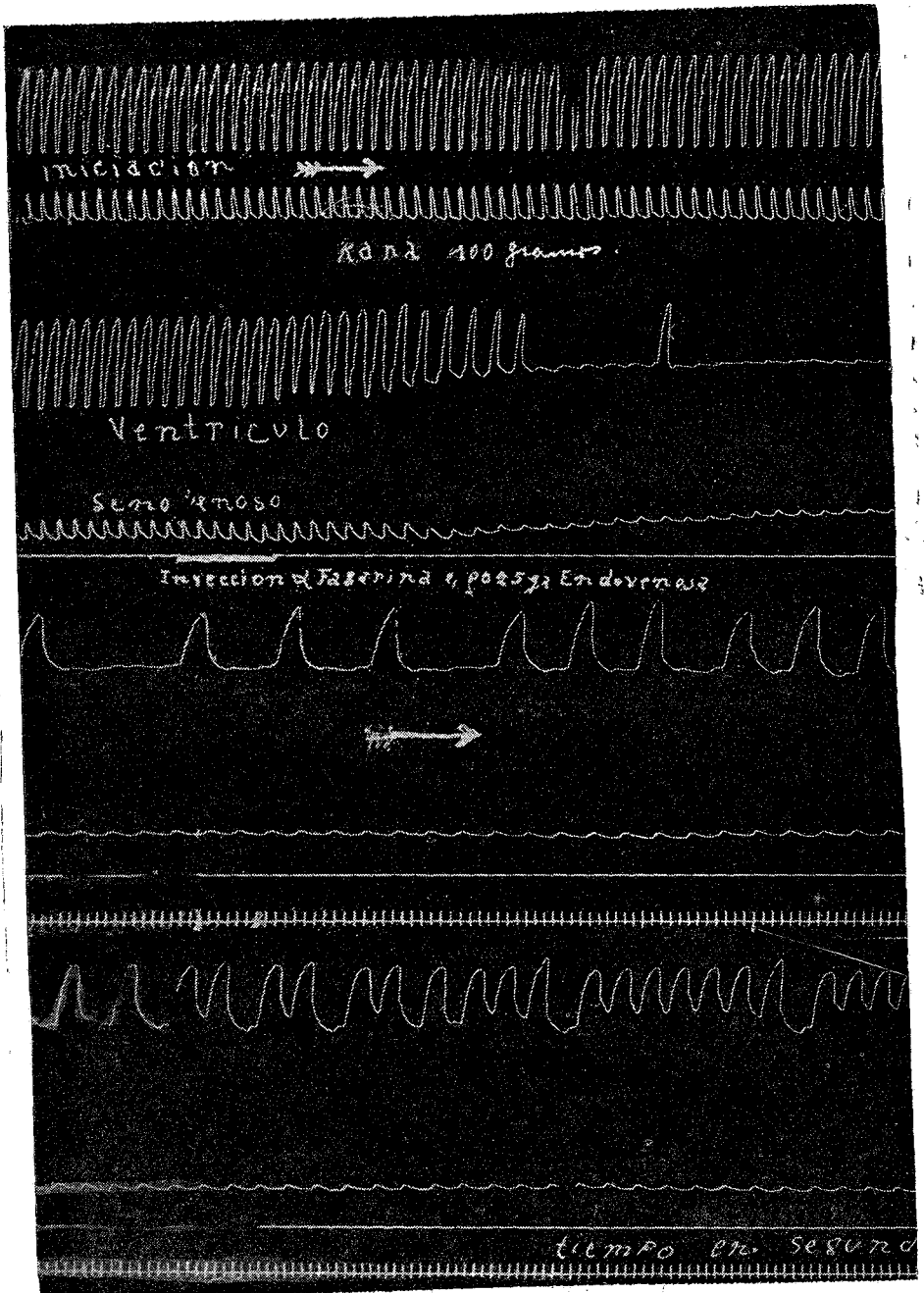


Figura 1. (Tamaño reducido)

c) **Resultados del primer ensayo:**

VENTRICULO	SENO VENOSO
Ritmo: Primero parálisis, luego arritmia, después ritmo bi, tri y tetracoplado hasta regularización completa.	Ritmo regular; frecuencia al principio sin modificación, después disminuída.
Amplitud: Mientras hay contracciones poca disminución, al final disminuída.	Amplitud disminuída.
Sístole: Prolongada, sobre todo en el 2° y 3er. tiempo.	_____
Diástole: En el 2° y 3er. tiempo prolongada.	_____
Tono: Aumentado.	_____

Conductibilidad: La conducción seno-ventricular está bloqueada totalmente al principio y parcialmente después. Primero late el seno solo, luego sobreviene un ritmo seno-ventricular 3/1 más tarde 2/1 y después se regulariza.

Ensayo N° 2. — Rana de 40 grs.

VENTRICULO: Amplitud 9 mm. Frecuencia 30 contracciones por minuto.

SENO VENOSO: Amplitud 2 mm. Frecuencia 30 contracciones por minuto.

Cantidad de alcaloide: 0,0025 gr. en el tejido celular.

a) **Efectos sobre el ventrículo:**

A los 10 segundos aumenta la amplitud a 11 mm. y disminuye la frecuencia a 15 contracciones por minuto. Diástoles prolongadas, ritmo regular.

b) **Efectos sobre el seno venoso:**

La amplitud no varía, la frecuencia disminuye a 15 contracciones por minuto, durando este efecto 6 minutos.

Una nueva inyección en las mismas condiciones anteriores, no produce ninguna acción visible ni registrable, aún 20 minutos después de la inyección.

c) **Resultados del 2° ensayo:**

Produce un corto período de mayor amplitud y menor frecuencia de los movimientos cardíacos, pero que bien pronto se regulariza.

Ensayo N° 3. — Rana de 85 grs.

VENTRICULO: Amplitud 10,5 mm. Frecuencia 30 contracciones por minuto.

SENO VENOSO: Amplitud 1 mm. Frecuencia 30 contracciones por minuto.

Duración de la inyección, 15 segundos.

Cantidad de alcaloide 0,0025 gr. endovenosa.

a) **Efectos sobre el ventrículo:**

Aún antes de terminar la inyección, se observan de inmediato tres contracciones ventriculares completas cada vez de menor amplitud, con el tono sumamente aumentado; después dos ondulaciones terminales y a los 10 segundos **parálisis en sístole**. Posteriormente el tono disminuye para llegar a los 6 minutos a la abscisa normal. Color del ventrículo, intensamente pálido. Durante la parálisis se nota una ligera ondulación en la gráfica del ventrículo, que no es más que una propagación mecánica de las contracciones del seno venoso.

En un segundo tiempo el ventrículo inicia a los tres minutos de la inyección algunas contracciones aisladas, tres por minuto, las que se hacen cada vez más acentuadas y de mayor amplitud; de tal manera que a los 7 minutos, se cuentan 7 contracciones por minuto de una amplitud de 5 mm.

En el tercer y cuarto tiempo, el número de contracciones y la amplitud aumenta; así a los 12 minutos hay 8 contracciones por minuto y la amplitud es de 10 mm. Se observa también que las sístoles son algo prolongadas, lo mismo que las diástoles. A los 18 minutos hay extrasístoles que dan ritmos bi- y tricoplados que se prolongan hasta el final de la observación. (Véase Fig. 2).

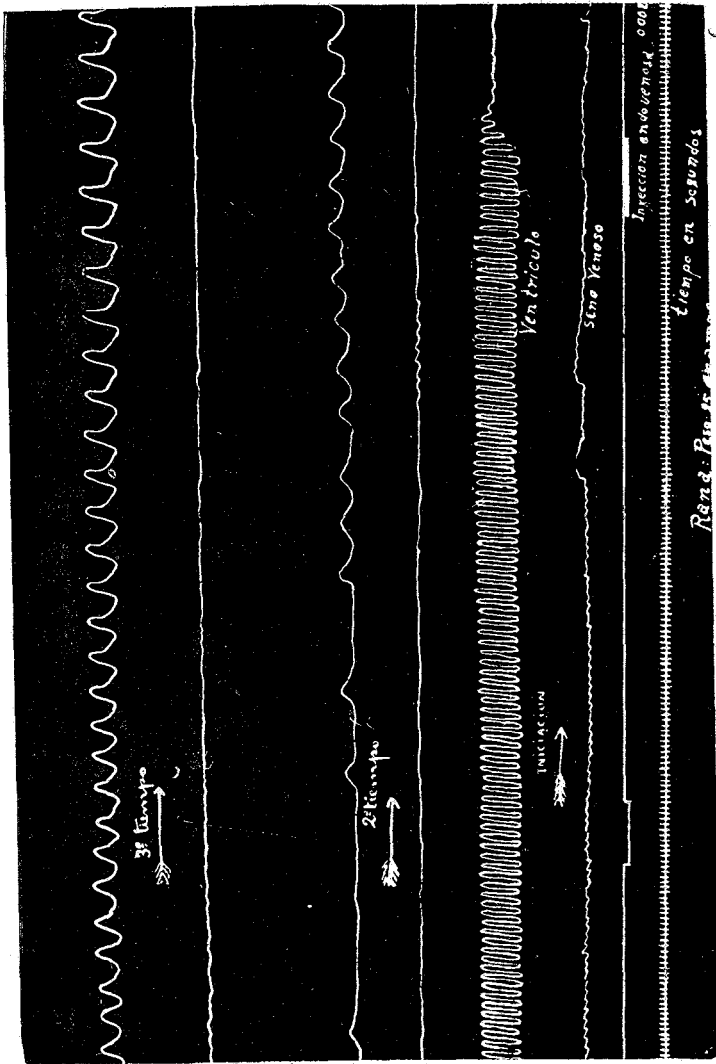


Figura 2. (Tamaño reducido)

b) Efectos sobre el seno venoso:

Inmediatamente después de la inyección la amplitud aumenta hasta 2 mm., la frecuencia disminuye a 12 contracciones por minuto y el ritmo se hace muy irregular. A los dos minutos la amplitud disminuye más y la frecuencia aumenta algo. En un se-

gundó tiempo sobrevienen contracciones del seno apenas perceptibles y algo irregulares. Los latidos del seno no corresponden en este tiempo a los del ventrículo, hay bloqueo parcial. En el tercer y cuarto tiempo el ritmo del seno se regulariza, aunque su amplitud y frecuencia son menores que antes de la inyección.

c) **Resultados del tercer ensayo:**

VENTRICULO	SENO VENOSO
Ritmo: Al principio parálisis, después regular, más tarde bi- y tricoplado.	Ritmo regular todo el tiempo
Frecuencia: Después de la parálisis aumenta cada vez más, pero es siempre menos que antes de la inyección.	La frecuencia disminuye, pero queda al final menor que al principio.
Amplitud: Después de la parálisis aumenta paulatinamente y al final resulta mayor que antes de la inyección.	La amplitud aumenta primero; después, disminuye.
Sístoles: Después de la parálisis, prolongadas	_____
Diástoles: Después de la parálisis, prolongadas	_____
Tono: Aumentado al principio, después normal	_____

Conductibilidad: Al regularizarse el corazón, hay bloqueo parcial, ritmo 3/1, 2/1, luego regular.

Ensayo N° 4. — Rana 80 grs.

VENTRICULO: Amplitud 7,5 mm. Frecuencia 42 contracciones por minuto.

SENO VENOSO: Amplitud 2,5 mm. Frecuencia 42 contracciones por minuto.



Figura 3. (Tamaño reducido)

Duración de la inyección: 23 segundos.

Cantidad de alcaloide 0,0025 gr. endovenoso; pero una parte subcutánea.

a y b) **Efectos sobre el ventrículo y seno venoso:**

A los 10 segundos: Ventrículo, amplitud 9 mm., frecuencia 36 por minuto. Seno venoso, amplitud 1,5 mm., frecuencia 36 por minuto.

A los 90 segundos: Ventrículo, amplitud 9 mm., frecuencia 12 contracciones por minuto.

Seno venoso, amplitud 0,8 mm., frecuencia 12 contracciones por minuto.

A los 150 segundos: Ventrículo, amplitud 9 mm., frecuencia 6 por minuto.

Seno venoso, amplitud 0,7 mm., frecuencia 14 por minuto.

Ritmo algo irregular.

A los 5 minutos: Ventrículo, amplitud 7 mm., frecuencia 4 por minuto.

Seno venoso, amplitud 0,7 mm., frecuencia 22 por minuto.

A los 8 minutos: Ventrículo, amplitud 8 mm., frecuencia 8 por minuto.

Seno venoso, amplitud 1 mm., algo irregular, frecuencia 24 por minuto.

A los 10 minutos: Ventrículo, amplitud 8,5 mm., frecuencia 14 por minuto, ritmo bi, tri y tetracoplado.

Seno venoso, amplitud 2 mm., frecuencia 22 por minuto.

A los 15 minutos: Ventrículo, amplitud 8,5 mm., frecuencia 24 por minuto.

Seno venoso, amplitud 2,5 mm., frecuencia 24 por minuto.

A los 20 minutos: Ventrículo, amplitud 8,5 mm., frecuencia 30 por minuto.

Seno venoso, amplitud 3,5 mm., frecuencia 30 por minuto.

Después sigue en esta forma normalizado, hasta los 30 minutos, que dura la observación. (Véase Fig. 3).

c) **Resultados del 4° ensayo:**

VENTRICULO	SENO VENOSO
Ritmo: Primero irregular; luego bi y tricoplado, más tarde regularización.	Regular todo el tiempo.
Frecuencia: Al principio disminuída, después aumenta paulatinamente, pero sin llegar a la normal.	Algo disminuída.
Amplitud: Algo aumentada al principio, después disminuída; al final muy poco mayor que en la iniciación.	Disminuída al principio, luego aumentada hasta quedar casi igual a la normal.
Sístoles: Algo prolongadas al principio (1er. y 2° tiempo), luego normal.	_____
Diástoles: Algo prolongadas en el 1er. y 2° tiempo, luego normal.	_____
Tono: Poco aumento al principio	_____
Conductibilidad: Bloqueo seno ventricular 2/1 al principio, después aumenta hasta llegar a 6/1, luego decrece en la misma forma hasta llegar a 2/1 nuevamente y al final en el 3er. y 4° tiempo, regularización.	

Ensayo N° 5. — Rana de 100 grs.

VENTRICULO: amplitud 11,5 mm. Frecuencia 30 contracciones por minuto.

SENO VENOSO: amplitud 1,5 mm. Frecuencia 30 contracciones por minuto.

Cantidad de alcaloide 0,0025 gr. endovenosa.

a y b) **Efectos sobre el ventrículo y el seno venoso.**

Inmediatamente aumenta el tono del ventrículo. La amplitud aumenta poco al principio, luego disminuye rápidamente. A los 25 segundos después de la inyección pueden contarse toda-

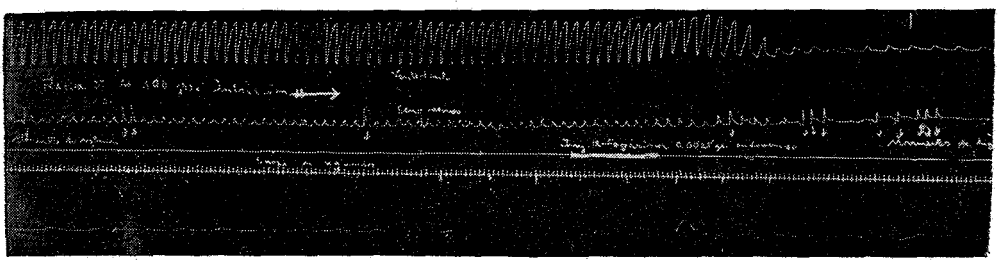


Figura 4. (Tamaño reducido)

vía 8 contracciones irregulares. Más tarde no se notan contracciones propias del ventrículo (parálisis en diástole), sino ondas de propagación mecánica del seno venoso.

En todo el tiempo que dura la experiencia después de la inyección, se nota cada 3 ó 4 minutos una contracción ventricular aislada. (Véase Fig. 4).

En la curva correspondiente al seno venoso se notan contracciones apenas perceptibles; más bien son fibrilaciones. En el 3er. y 4º tiempo aumentan un poco de amplitud, pero resultan siempre semejantes a fibrilaciones terminales del seno venoso.

c) **Resultados del 5º. ensayo:**

VENTRICULO	SENO VENOSO
Ritmo: Irregular, luego parálisis incompleta y después parálisis completa.	Irregular, después parálisis.
Frecuencia: Primero disminución, luego parálisis.	Disminución, que se acentúa cada vez más, hasta parálisis.
Amplitud: Disminución.	Disminución hasta fibrilación.
Conductibilidad: Bloqueo completo seno-ventricular.	

Ensayo N° 6. — Rana de 100 grs.

VENTRICULO: amplitud 13,5 mm. Frecuencia 24 contracciones por minuto.

SENO VENOSO: amplitud 5,5 mm. Frecuencia 24 contraccio-

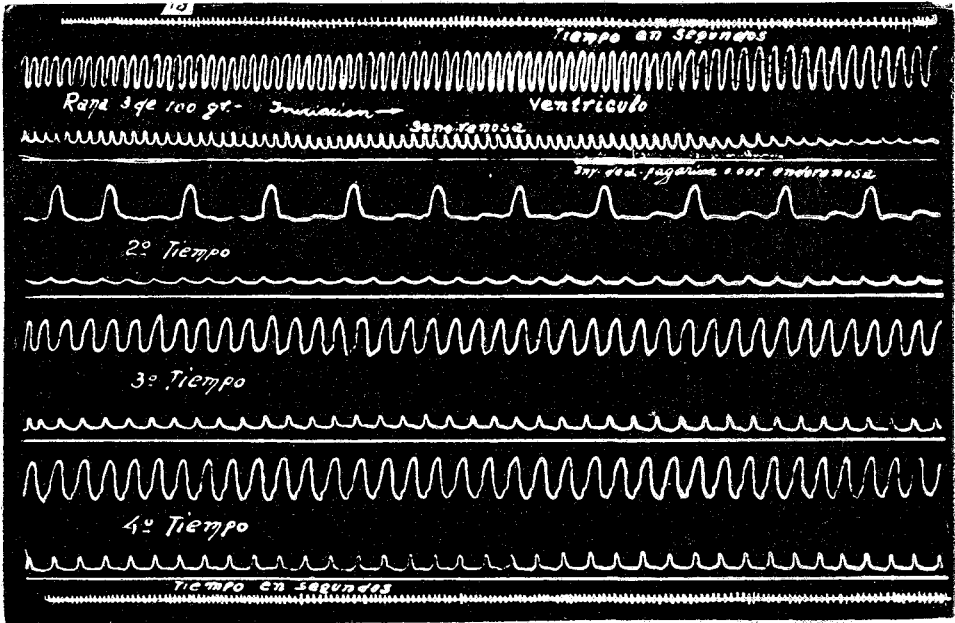


Figura 5. (Tamaño reducido)

nes por minuto.

Duración de la inyección: 30 segundos.

Cantidad de alcaloide 0.005 gr.

a) Efectos sobre el ventrículo.

Inmediatamente la amplitud aumenta a 15,5 mm. y la frecuencia disminuye a 14 contracciones por minuto.

A los 2 minutos: amplitud aumentada, sístoles y diástoles prolongadas, frecuencia disminuída; sólo 5 por minuto.

A los 8 minutos: amplitud 11 mm.; frecuencia 3 por minuto; entre las contracciones propias del ventrículo, se notan pequeñas

ondas que resultan de la propagación mecánica de las contracciones del seno. (Véase Fig. 5).

Es dable observar el bloqueo seno-ventricular 2/1 que aumenta a 3/1 en el segundo tiempo.

A los 15 minutos: amplitud 11 mm., frecuencia 10 contracciones por minuto.

Más tarde queda regularizada la conductibilidad seno-ventricular y sigue así todo el tiempo que dura el ensayo.

b) **Efectos sobre el seno venoso:**

Al principio la disminución de la frecuencia a 14 contracciones por minuto; siguen disminuyendo hasta los 15 minutos, donde se observan sólo 9 contracciones por minuto. La amplitud que había disminuído hasta 1 mm, aumenta progresivamente hasta 5 mm. para terminar en esa forma.

c) **Resultados del 6° ensayo:**

VENTRICULO	SENO VENOSO
Ritmo: Regular al principio, luego irregular, al final regularizado completamente.	Regular.
Frecuencia: Disminuye en el 1er. y 2° tiempo, después aumenta, pero sin llegar a la normal	Disminuye.
Amplitud: Disminuye primero, aumenta después algo, para llegar en el 4° tiempo a ser casi igual a la normal.	Disminuye, después aumenta.
Sístoles: Prolongadas.	_____
Diástoles: Prolongadas.	_____

Conductibilidad: Bloqueo 2/1, luego 3/1 para volver a 2/1 en el tercer tiempo y para regularizarse en el cuarto tiempo.

Ensayo N° 7. — Rana de 85 grs.

VENTRICULO: amplitud 12 mm. Frecuencia 24 contracciones por minuto.

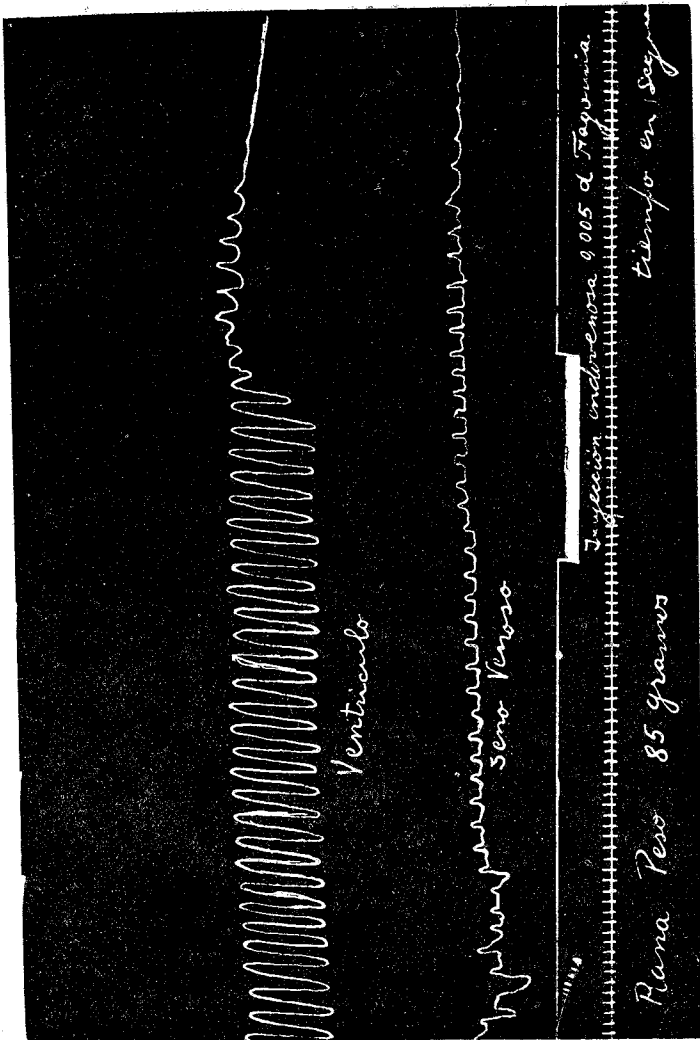


Figura 6. (Tamaño reducido)

SENO VENOSO: amplitud 2 mm. Frecuencia 24 contracciones por minuto.

Duración de la inyección: 20 segundos.

Cantidad de alcaloide: 0,005 gr.

a y b) **Efectos sobre el ventrículo y el seno venoso:**

Inmediatamente, al poner la mitad de la dosis, el tono del ventrículo aumenta considerablemente; pueden contarse todavía 10 contracciones en 25 segundos, la amplitud es cada vez menor, luego sobreviene parálisis en sístole. El color del ventrículo es intensamente pálido.

El seno late aún 20 segundos y después se paraliza igualmente; no se observa ninguna contracción aún después de 25 minutos, a no ser algunas fibrilaciones del seno venoso. (Véase Fig. 6).

c) **Resultados del 7° ensayo:**

VENTRICULO	SENO VENOSO
Ritmo: Irregular hasta la parálisis.	Fibrilaciones.
Frecuencia: Disminuída hasta parálisis completa.	Disminuída.
Amplitud: Disminución, luego parálisis.	Disminuída.

Ensayo N° 8. — Rana de 78 grs.

VENTRICULO: amplitud 6,5 mm. Frecuencia 19 contracciones por minuto.

SENO VENOSO: amplitud 1 mm. Frecuencia 19 contracciones por minuto.

Duración de la inyección: 20 segundos.

Cantidad de alcaloide: 0,005 gr.

a) **Efectos sobre el ventrículo.**

Inmediatamente aumenta el tono, ritmo irregular. Se cuentan 10 contracciones después de la inyección, cada vez de menor amplitud hasta la parálisis completa en diástole. Las excitaciones mecánicas practicadas después no surten efecto alguno, igualmente se comportan las excitaciones eléctricas. Se pueden observar

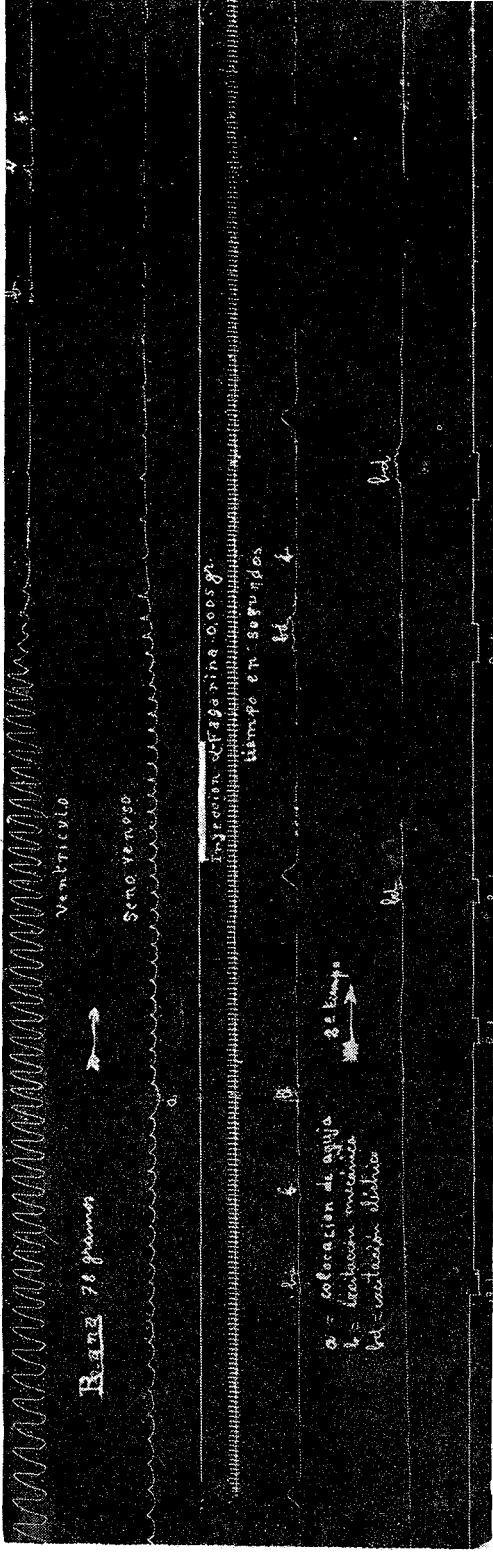


Figura 7. (Tamaño reducido)

aún contracciones ventriculares aisladas a los 4, 5, 6, 8, 9, 11 minutos, observándose la última a los 13 minutos. La amplitud de estas contracciones es cada vez de menor amplitud, llegando la última a ser de 2 mm. (Véase Fig. 7).

b) **Efectos sobre el seno venoso:**

Ritmo irregular, frecuencia cada vez menor, amplitud disminuída, hasta llegar a 0,3 mm. y por último es una débil ondulación irregular. Las excitaciones eléctricas producen débil fibrilación.

c) **Resultados del 8º. ensayo:**

VENTRICULO	SENO VENOSO
Ritmo: Irregular, enseguida parálisis.	Irregular.
Frecuencia: Disminuída, hasta parálisis.	Disminuída.
Amplitud: Disminución.	Disminuída, después apenas perceptible.

Ensayo N° 9. — Rana de 80 grs.

VENTRICULO: amplitud 8 mm. Frecuencia 30 contracciones por minuto.

SENO VENOSO: amplitud 1,5 mm. Frecuencia 30 contracciones por minuto.

Duración de la inyección: 25 segundos.

Cantidad de alcaloide: 0,005 gr.

a y b) **Efectos sobre el ventrículo y el seno venoso:**

Inmediatamente aumenta el tono ventricular; en 36 segundos hay 11 contracciones cada vez de menor amplitud hasta la parálisis; después se notan pequeñas ondulaciones de propagación mecánica del seno. El tono cardíaco ha ido aumentando cada vez más.

En los siguientes tiempos se observan contracciones aisladas

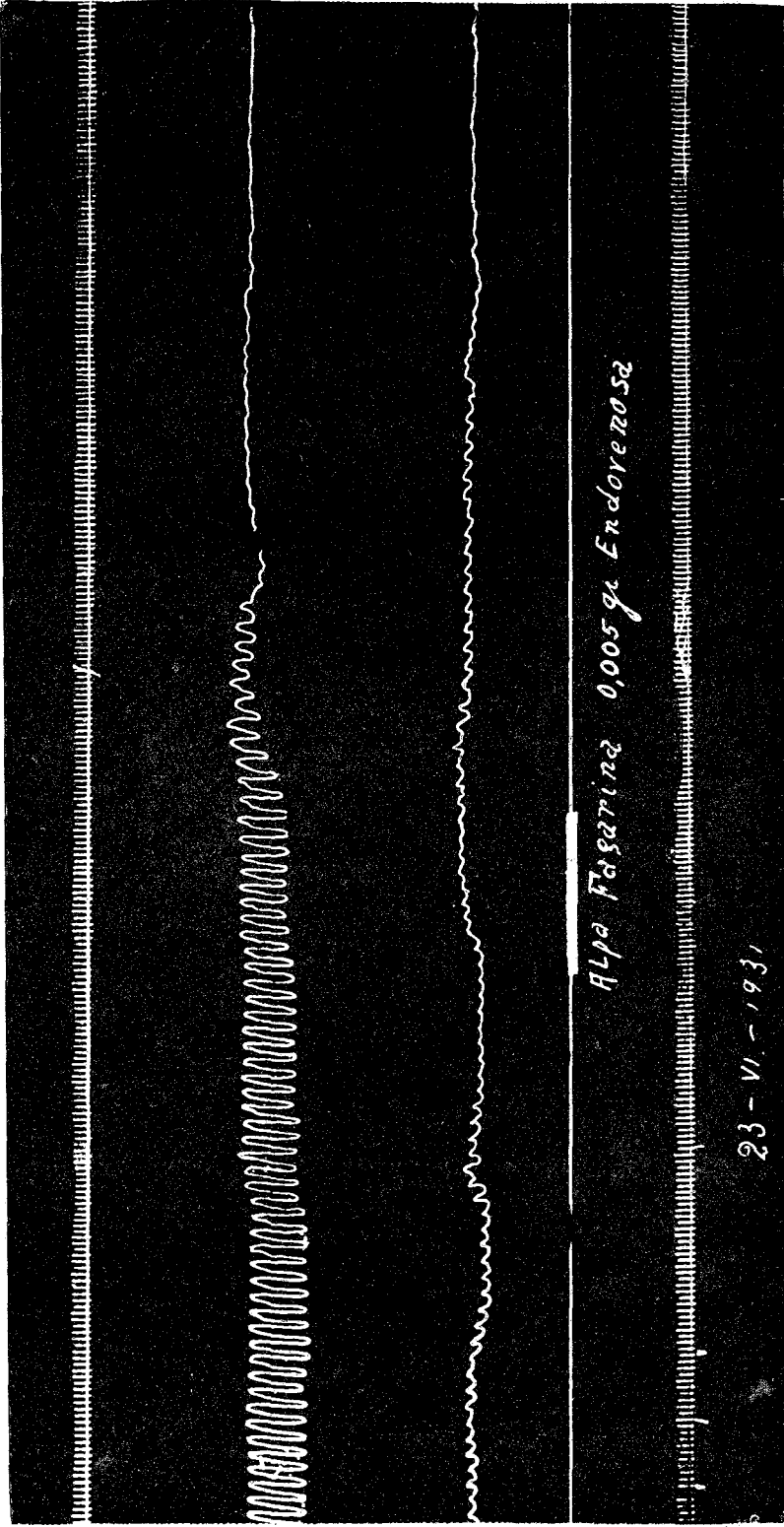


Figura 8. (Tamaño reducido)

del ventrículo: 10, 12, 13,5, 14,5 y 15 minutos, luego estas contracciones se hacen cada vez más frecuentes, de tal manera que a los 30 minutos se cuentan 10 contracciones en un minuto y de amplitud cada vez mayor. Posteriormente todo queda normalizado.

Las contracciones del seno que al principio disminuyen de amplitud y frecuencia hasta hacerse casi imperceptibles; aumentan luego progresivamente en el 2° y 3er. tiempo para quedar regularizadas al final. (Véase Fig. 8).

c) **Resultados del 9° ensayo:**

VENTRICULO	SENO VENOSO
Ritmo: Primero irregular hasta parálisis, después algo irregular hasta regularización final.	Al principio fibrilación irregular para regularizarse al final.
Frecuencia: Disminuída, después de la parálisis, queda menor que al principio.	Disminuída.
Amplitud: Disminuída, y después de la parálisis como la frecuencia.	Disminuída.
Sístoles: En un tercer tiempo prolongadas.	_____
Diástoles: En un tercer grupo prolongadas.	_____
Conductibilidad: Al principio parálisis, después bloqueo total, enseguida bloqueo parcial ritmo 2/1 y finalmente regularización completa.	

Resumimos a continuación, en un cuadro, el resultado de estas nueve experiencias, en el que se pueden ver las modificaciones que nuestro alcaloide produce sobre las cuatro propiedades fundamentales del músculo cardíaco, según Engelmann, a saber crotropismo, dromotropismo, badmotropismo e iotropismo.

Experiencia	Dosis de Fagarina Inyectada	Peso en gramos	Cronotropismo	Badmotropismo	Dromotropismo	Inotropismo	
						Amplitud	Tono
1	gr. 0,0025	100	Arritmia frecuencia disminuída	Extrasistolia en el 3er. tiempo	Bloqueo total al principio, después parcial 3/1 — 2/1	disminuída al principio, muy disminuída al final	aumento
2	0,0025	40	Frecuencia disminuída	nada	nada	aumentada	nada
3	0,0025	85	Frecuencia disminuída	Extrasistolia en el 3er. tiempo	Bloqueo total al principio. Parcial luego. 3/1, 2/1	disminuída en el 2° y 3er. tiempo.	muy aumentado
4	0,0025	80	Frecuencia disminuída	Extrasistolia en 2° tiempo	Bloqueo parcial 2/1, 3/1, etc.	poco aumento	poco aumento
5	0,0025	100	Frecuencia disminuída	nada	Bloqueo total	nada	aumento
6	0,005	100	Frecuencia disminuída	nada	Bloqueo parcial 2/1 y 3/1	poco aumento	poco aumento
7	0,005	85	Frecuencia disminuída	nada	nada	nada	muy aumentado
8	0,005	78	Frecuencia disminuída	nada	nada	nada	aumentado
9	0,005	80	Frecuencia disminuída	nada	Bloqueo total luego parcial 2/1	disminuída	aumentado

B. EXPERIMENTOS EN CONEJOS

En lo que se refiere a las experiencias efectuadas en conejos, las conclusiones no pueden ser de ningún modo definitivas; pues debido a la falta de alcaloide no hemos podido hacer un número suficiente, cuyos resultados hubieran sido de gran utilidad; sin embargo, estamos en condiciones de decir algunas palabras, sobre el efecto que la α -Fagarina produce en el corazón de este mamífero.

A) ENSAYOS EFECTUADOS.

El peso de los conejos utilizados en estos ensayos varía entre 1000 y 1800 gramos y las dosis de alcaloide inyectado, entre 0,02 y 0,005 grs. por kgr. de animal. Las inyecciones fueron efectuadas siempre en la vena marginal de la oreja y el anestésico fué el uretano endovenoso.

Ensayo N° 1. — Conejo de 1720 grs.

(Nota: en el gráfico aparecen las contracciones del ventrículo, por un defecto de las palancas, de menor amplitud que las de la aurícula).

VENTRICULO: amplitud 9 mm.; frecuencia 178 contracciones por minuto.

AURICULA: amplitud 17 mm.; frecuencia id. como el ventrículo.

Duración de la inyección: 20 segundos.

Cantidad de alcaloide: 0,005 gr.

a) Efectos sobre el ventrículo:

A los 15 segundos se empieza a notar la disminución en la amplitud, la que es de 4 mm. a los 20 segundos, sin que se note variación en la frecuencia.

A los 3 minutos la amplitud ha aumentado algo, es decir, es de 4,5 mm. y la frecuencia está disminuída llegando a 108 contracciones por minuto. Esta frecuencia disminuye todavía más para llegar a su mínimo con 54 contracciones por minuto; pero vuelve a aumentar y es a los 6 minutos de 78 contracciones; la amplitud no sufre mayormente alteraciones. A los 40 minutos la frecuencia ha experimentado tal aumento que queda muy por

arriba del que tenía al iniciarse el experimento contándose entonces 282 contracciones por minuto.

b) **Efectos sobre la aurícula:**

En la amplitud de la aurícula se nota al principio un leve ascenso, manteniéndose después normalmente; la frecuencia sigue las mismas alternativas que en el ventrículo.

Segunda inyección de 0.01 gr. de clorhidrato de α -fagarina en 18 segundos.

Ventrículo: amplitud 18 mm., frecuencia 282 contracciones por minuto.

Aurícula: amplitud 17 mm., frecuencia 282 contracciones por minuto.

a) **Efectos sobre el ventrículo:**

El ritmo sigue regularmente, la frecuencia disminuye hasta 174 contracciones por minuto y la amplitud disminuye hasta 11 mm.

b) **Efectos sobre la aurícula:**

La frecuencia y el ritmo siguen en la misma forma como en el ventrículo y la amplitud disminuye hasta llegar a 11 mm.

Resultados del primer ensayo en conejos:

	VENTRICULO	AURICULA
Ritmo:	siempre regular	regular
Frecuencia:	disminuye con la primera inyección durante cierto tiempo y luego aumenta considerablemente. La segunda inyección provoca nueva disminución	como en el ventrículo
Amplitud:	disminuye	disminuye
Sístoles:	al poco tiempo, prolongadas	_____
Diástoles:	bruscas	_____
Conductibilidad:	ninguna particularidad digna de mención.	

Ensayo N° 2. — Conejo de 1830 grs.

Ventrículo amplitud 15,5 mm., frecuencia 246 contracciones por minuto.

Duración de la inyección: 10 segundos. Cantidad de alcaloide: 0.005 gr.

Efectos sobre el ventrículo.

A los 15 segundos se empieza a notar el efecto en la disminución de la frecuencia que llega hasta 186 contracciones por minuto, la amplitud se hace muy variable, pero en general disminuye, el ritmo es regular. A los cuatro minutos la frecuencia es de 168 contracciones y la amplitud oscila entre 8 y 22 mm.

Segunda inyección de 0.01 gr. de alcaloide.

La amplitud disminuye y oscila entre 6 y 12 mm., mientras que la frecuencia poco se altera; queda en 180 contracciones por minuto.

Tercera inyección de 0,005 gr. de α -fagarina.

La amplitud aumenta algo y oscila entre 7 y 19 mm.; la frecuencia es de 192 contracciones; el ritmo completamente regular. Esta última inyección no produce mayormente efecto.

Resultado del 2° ensayo en conejo:

	VENTRÍCULO	AURÍCULA
Ritmo:	siempre regular	no observado
Frecuencia:	disminuye	” ”
Amplitud:	disminuye	” ”
Conductibilidad:	no fué observada	” ”

Ensayo N° 3. — Conejo de 1400 grs.

Ventrículo: amplitud variable entre 15 y 21 mm.; frecuencia 132 contracciones por minuto.

Cantidad de alcaloide: 0.01 gr. Duración de la inyección: 10 segundos.

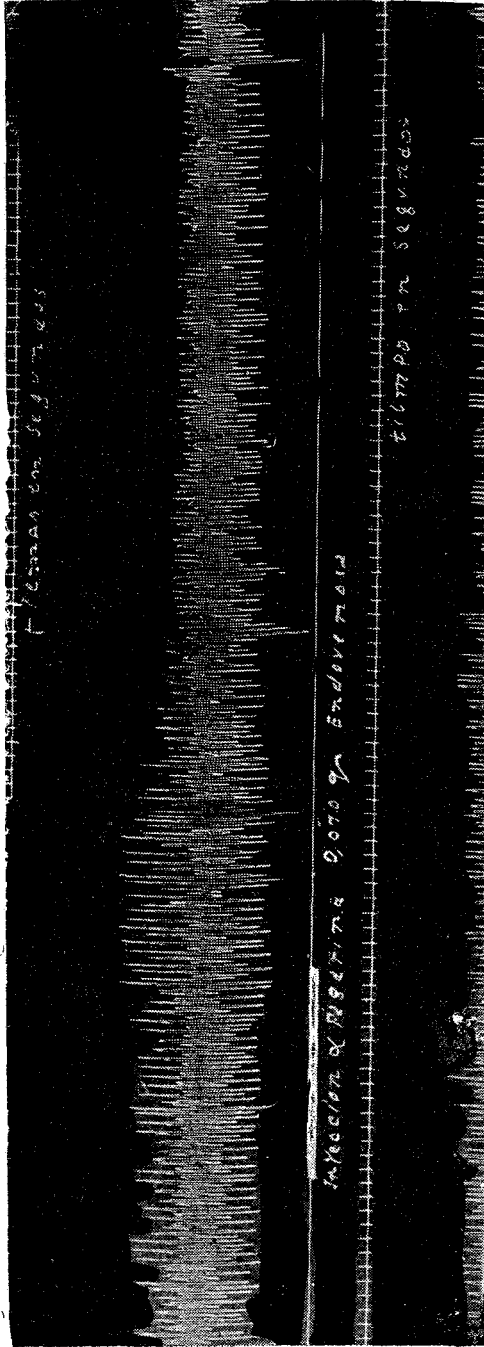


Figura 9. (Tamaño reducido)

Efectos sobre el ventrículo:

A los 15 segundos la amplitud disminuye y oscila entre 10 y 14 mm.; la frecuencia no varía mucho, quedando en 126 contracciones por minuto. (Véase Fig. 9).

A los 15 minutos todo se encuentra normalizado.

Resultado del 3er. ensayo:

VENTRICULO	
Ritmo:	poca variación.
Frecuencia:	muy poco influenciada.
Amplitud:	disminuída.

Ensayo N° 4. Conejo de 1070 grs.

Ventrículo: Amplitud entre 9 y 12 mm., frecuencia 222 contracciones por minuto.

Aurícula: Amplitud entre 8 y 14 mm., frecuencia 222 contracciones por minuto.

Cantidad de alcaloide: 0.01 gr. Duración de la inyección, 10 segundos.

a) Efectos sobre el ventrículo:

A los 10 segundos se observa el ritmo regular, la amplitud es alrededor de 7 mm., la frecuencia ha disminuído a 144 contracciones por minuto. La curva de ascensión sistólica se prolonga mucho. En esta forma se mantiene más allá de los tres minutos.

b) Efectos sobre la aurícula:

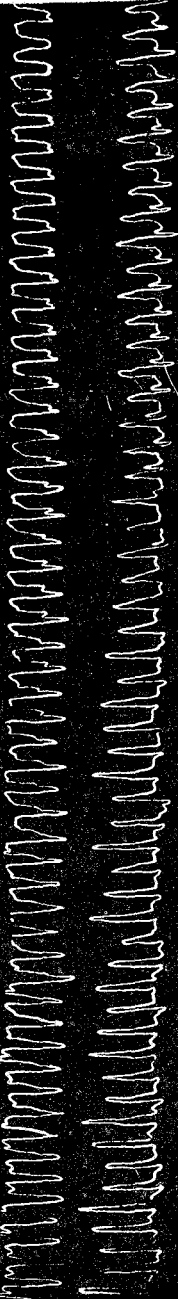
La amplitud de la aurícula varía poco. La frecuencia sigue las mismas alteraciones del ventrículo. (Véase Fig. 10).

2ª. **inyección** de 0.005 gr. de clorhidrato de α -fagarina.

Efectos sobre el ventrículo:

La amplitud disminuye, mientras que la frecuencia no varía, la sístole se prolonga mucho; a las 10 minutos todo está regularizado.

19 años. Anestesia Ureteral.

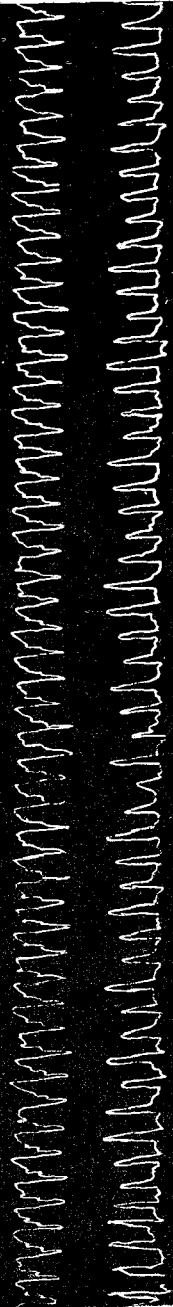


1

20 años. Anestesia Ureteral.



2



3

19 años. Anestesia Ureteral.

Efectos sobre la aurícula: poco acentuado.

Resultados del 4° ensayo:

	VENTRÍCULO	AURÍCULA
Ritmo:	regular	regular
Amplitud:	disminuída	muy poco disminuída
Frecuencia:	disminuída	disminuída
Sístoles:	prolongadas	_____
Diástoles:	bruseas	_____
Conductibilidad:	buena	_____

Ensayo N° 5. Conejo de 1200 grs.

Se prepara el animal con una cánula en tráquea para la respiración artificial.

Ventrículo: amplitud entre 11 y 14 mm., frecuencia 376 contracciones por minuto.

Aurícula: amplitud entre 9 y 12 mm., frecuencia 376 contracciones por minuto.

Cantidad de clorhidrato de α -fagarina: 0.015 gr.

Duración de la inyección: 13 segundos.

Inmediatamente sobreviene parálisis respiratoria, que se combate con respiración artificial. Durante el tiempo de la respiración artificial, no es posible observar la amplitud, mientras que la frecuencia varía poco, es decir, sólo disminuye a 360 contracciones por minuto.

A los 100 segundos se interrumpe la respiración artificial y se observa que la frecuencia no varía, la amplitud del ventrículo ha disminuído a 10 mm., mientras que la amplitud auricular varía poco; la conductibilidad ventrículo-auricular es buena y la sístole ventricular se prolonga bastante. Estos mismos síntomas se pueden observar aun a los 3 minutos.

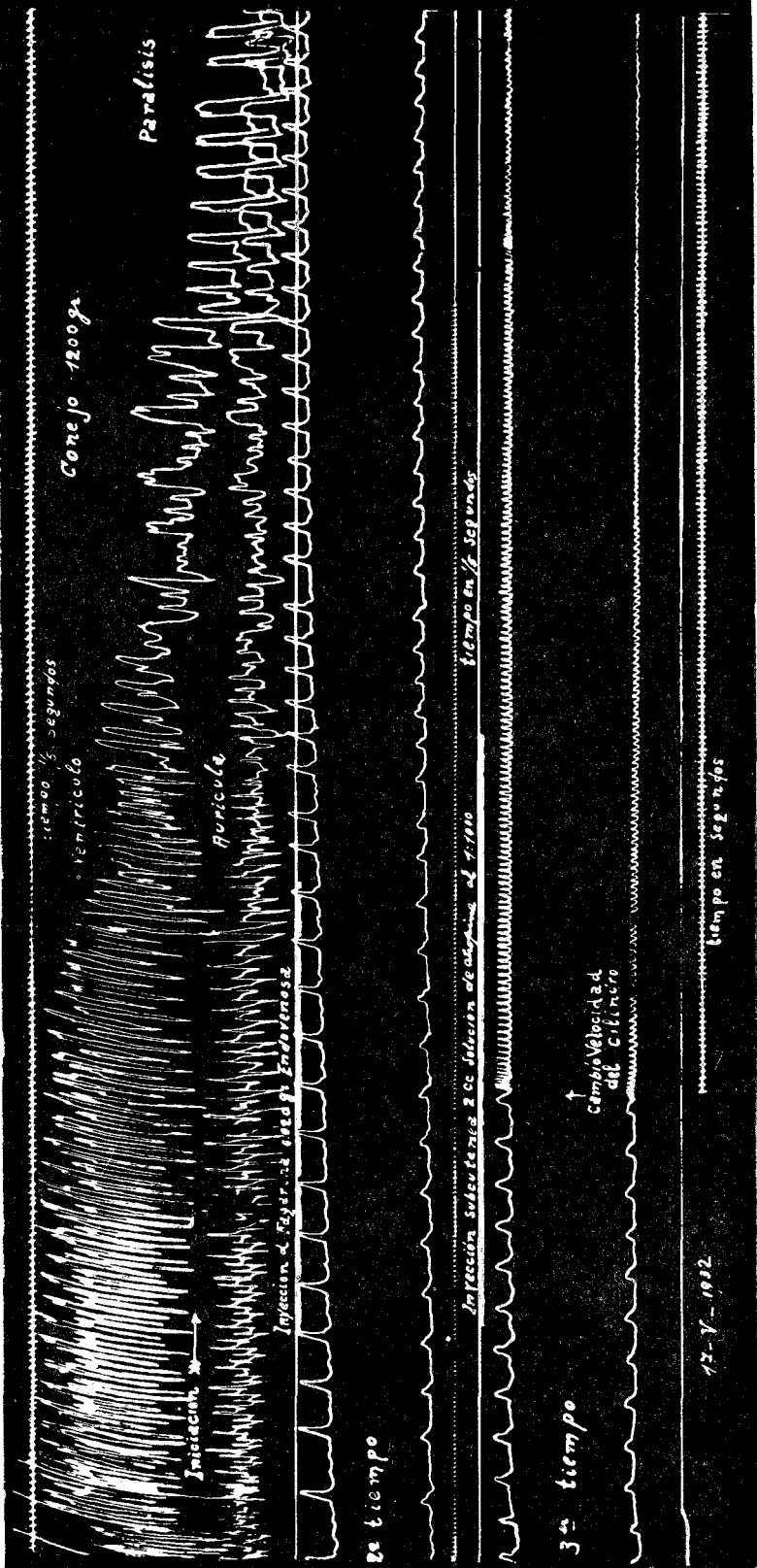


Figura 11. (Tamaño reducido)

Resultados del 5° ensayo:

	VENTRICULO	AURICULA
Ritmo:	regular	regular
Frecuencia:	no varía	no varía
Amplitud:	disminuída	no varía
Tono:	disminuído	_____
Sístoles:	algo prolongadas	_____
Diástoles:	bruscas	_____
Conductibilidad:	buenas	_____

Ensayo N°. 6. Conejo de 1200 grs.

Ventrículo: frecuencia, 264 contracciones por minuto, amplitud 30 mm.

Aurícula: frecuencia, 264 contracciones por minuto, amplitud 15 mm.

Cantidad de alcaloide: 0.02 gr. Tiempo de la inyección, 12 segundos.

Efectos sobre la respiración: a los 15 segundos sobreviene la parálisis respiratoria.

Efectos sobre el ventrículo: gran disminución del tono, ritmo irregular; se notan muchas sístoles abortadas; amplitud muy variable, pero en general muy disminuída; frecuencia disminuída. Estos síntomas se acentúan cada vez más hasta una fibrilación que tiende a desaparecer. (Véase Fig. 11).

La conductibilidad es siempre buena. Puede considerarse la muerte del corazón muy posterior a la parálisis respiratoria.

Efectos sobre la aurícula: el tono no se disminuye como en el ventrículo; ritmo irregular, amplitud muy disminuída, sístoles abortadas, frecuencia disminuída; también se nota más tarde fibrilación que cada vez es menor.

Resultado del 6° ensayo:

	VENTRICULO	AURICULA
Ritmo:	irregular	irregular
Frecuencia:	disminuída	disminuída
Amplitud:	disminuída y variable	disminuída y variable
Tono:	disminuído	no cambia
Sístoles:	abortadas, bruscas	_____
Diástoles:	bruscas	_____
Conductibilidad:	buena	_____

B) RESULTADOS DE ESTOS ENSAYOS.

En lo que respecta a los resultados de nuestras experiencias en conejos y tomando en cuenta las acciones que el alcaloide produce sobre las cuatro propiedades fundamentales del músculo cardíaco, podemos decir lo siguiente:

El batmotropismo y el dromotropismo no lo hemos visto modificado de ningún modo por las inyecciones de α -fagarina.

En cambio el cromotropismo ha sido siempre influenciado de un modo negativo; es decir hemos constatado que el ritmo cardíaco se hacía más raro después de la inyección de α -fagarina.

De la misma manera, en lo que respecta a la acción sobre el inotropismo, hemos constatado una acción bien manifiesta y que se traduce en las curvas por la disminución evidente de la amplitud de las contracciones.

Resumiendo: la α -fagarina en inyección endovenosa tiene en los conejos una acción cronótropa e inótropa negativa. Esto es cuanto podemos decir sobre nuestras experiencias en conejos, que como expresamos más arriba debimos suspender por falta de alcaloide.

CONCLUSIONES

- 1°. La α -fagarina en inyección endovenosa, modifica evidentemente algunas de las propiedades fundamentales del músculo cardíaco en las ranas y en los conejos.

- 2°. Hemos constatado una acción cronótropa negativa en todas las experiencias realizadas, tanto en ranas como en conejos.
- 3°. La acción sobre el dromotropismo ha sido bien manifiesta en los ensayos en ranas, caracterizadas por bloqueo total o parcial.
- 4°. En cuanto a las otras propiedades, el badmotropismo y el inotropismo, la acción de nuestro alcaloide ha sido a veces negativa, a veces positiva; pero el tono cardíaco aumentó siempre en todas las experiencias, tanto en ranas como en conejos.

Córdoba, Julio 1932.

BIBLIOGRAFIA

- Meyer y Gottlieb.** — Farmacología Experimental. 1924.
- G. Pouchet.** — Leçons de Pharmacodynamie. 1904.
- Italo Simon.** — Farmacología. 1930.
- Fühner,** en Abderhalden, Biologische Arbeitsmethoden. Abt. IV. Teil 4. I. 1. pág. 508, año 1923.
- Mangold,** en id. ant. Abt. V. Teil 7. I. 1, pág. 421, año 1923.
- Tigerstedt.** — Handbuch der physiologischen Methodik.
- Luciani.** — Fisiología Humana I. pág. 160 y 265.
- C. Mainini.** — Valesia glabra. Tesis. Buenos Aires.
- H. Zwaardemaker.** — Onde zoekingen gedaan in het Physiologisch Laboratorium. deel VII, VIII año 1927 y 1928.
-

13°. — ACCION DE LAS α Y β -FAGARINAS SOBRE LA RESPIRACION Y LA PRESION ARTERIAL EN LOS ANIMALES HOMEOTERMOS

POR LOS DRES.

Guillermo V. Stuckert y **Antonio Sartori**

(Trabajo realizado en el Laboratorio de Fisiología)

Los experimentos sobre lo que el título indica, se iniciaron ya en el año 1930, pero no se dieron a conocer entonces, porque creíamos que la presentación del trabajo de la misma índole, (pero con sustancia pura de α -fagarina, por el Dr. A. Sartori), era lo suficientemente concluyente para determinar la acción de esta sustancia.

La revisión posterior de las gráficas obtenidas, nos demostró que existían diferencias grandes en la acción de la sustancia pura y del producto impuro, sobre todo en lo referente a dosificación y por consiguiente hemos creído conveniente hacer conocer los resultados, como una derivación de la publicación del Dr. Sartori, que se puede seguir en la pág....

Para estas investigaciones hemos tenido a disposición una solución de clorhidrato de fagarinas, que dió las reacciones de la α - y β -fagarina; pero, que por su color y manera de prepararse no podían considerarse como puras, sino como una mezcla de varias sustancias con preferencia de α -fagarina. La solución tenía un porcentaje de 1 por ciento de sustancia sólida y era ligeramente ácida, no se hidrolizaba, ni aun después de mucho tiempo. Se comprobó en algunos ensayos que las soluciones de la misma acidez, pero sin fagarinas, no eran activas.

En la mayoría de los experimentos se ha dispuesto de la gráfica conjunta con los movimientos de la respiración y de la presión carotídea.

El método gráfico de la respiración fué con cánula traqueal y el método gráfico de la determinación de la presión carotídea fué por intermedio de un manómetro de Ludwig conectado directamente a una de las arterias carótidas.

Para inmovilizar al animal se procedía con anestesia de éter o cloroformo, que se comprobó anteriormente no alteraban los resultados.

En dos ensayos se efectuó la vagotomía previa doble para hacer más evidente la acción del alcaloide.

Las inyecciones se aplicaron por vía endovenosa, ya sea en la vena marginal de la oreja, o en la yugular externa.

Las medidas de amplitud respiratoria, expresadas en milímetros son relativas al mismo ensayo en que se realizan y sólo sirven por eso como una forma de comparación bastante defectuosa, pero que podrían tener su importancia para las conclusiones finales.

1er. ensayo. — Conejo de 1255 grs.

Respiración normal antes de la inyección: frecuencia, 92 por minuto.

Inyección de 0.0025 gr. de α -fagarina impura.

Efecto a los 30 segundos después de la inyección: disminución de la frecuencia a 80 por minuto, la amplitud aumenta un 25 % durante un minuto, luego disminuye y queda como antes de la inyección. Ritmo regular.

Se observa muy poco cambio en la presión carotídea. (Fig. 1).

A los 3 minutos de la primera inyección se practica una segunda de 0.002 gr. de α -fagarina impura y se observa inmediatamente después de la inyección una disminución pequeña en la curva de la presión y enseguida normalización.

La respiración se hace con una frecuencia de 84 por minuto, y la amplitud respectiva aumenta entre un 25 a un 40 %. El tiempo de este efecto no es posible seguir por la interrupción del experimento.

2º. ensayo. — Conejo de 1250 grs.

La frecuencia de la respiración normal antes de la inyección es de 40 por minuto.

Inyección de 0.005 gr. de α -fagarina impura por vía endovenosa.

A los 20 segundos ya se observa el efecto sobre la respiración y la presión.

La amplitud respiratoria aumenta entre un 20 a 30 %, la frecuencia no varía y el ritmo es como antes de la inyección.

La presión carotídea sufre una baja muy brusca y enseguida un aumento considerable por encima de la abscisa normal, pero al poco tiempo (más o menos al minuto después de la inyección, la presión se ha normalizado. (Fig. 1).

3er. ensayo. — Conejo de 1150 grs. Se ha practicado la vagotomía doble previa a la experimentación.

Respiración normal antes de la inyección: frecuencia 56 por minuto; amplitud 22 mm., ritmo regular.

Inyección de 0.005 gr. de α -fagarina impura en 5 c. c. de solución de cloruro de sodio al 9 por mil, por vía endovenosa.

Efecto inmediato aun durante la inyección: La frecuencia disminuye a 52 por minuto, la amplitud aumenta a 39 mm. y el ritmo se hace algo irregular.

A los 4 minutos se ha regularizado casi todo, menos la amplitud, que ha quedado algo más alta que normalmente, o sea a 30 mm.

Enseguida se practica **una segunda inyección** sin fagarina, pero de la misma acidez clorhídrica que, según se demuestra, no influye sobre la presión ni sobre la respiración.

4º. ensayo. — Conejo de 1400 grs. Vagotomía doble previa.

La frecuencia de la respiración normal antes de la inyección es de 31 por minuto, la amplitud es de 40 mm. término medio, y el ritmo es regular.

Se inyecta una solución de clorhidrato de α -fagarina impura con 5 c. c. de cloruro de sodio al 9 por mil por vía endovenosa y se observa que la amplitud aumenta a 90 mm., es decir más del 100 por %; la frecuencia aumenta a 36 respiraciones por minuto y el ritmo señala algunas irregularidades.

En esta misma forma sigue más de siete minutos, interrumpiéndose entonces el ensayo.

En este experimento no se determinó la presión arterial.

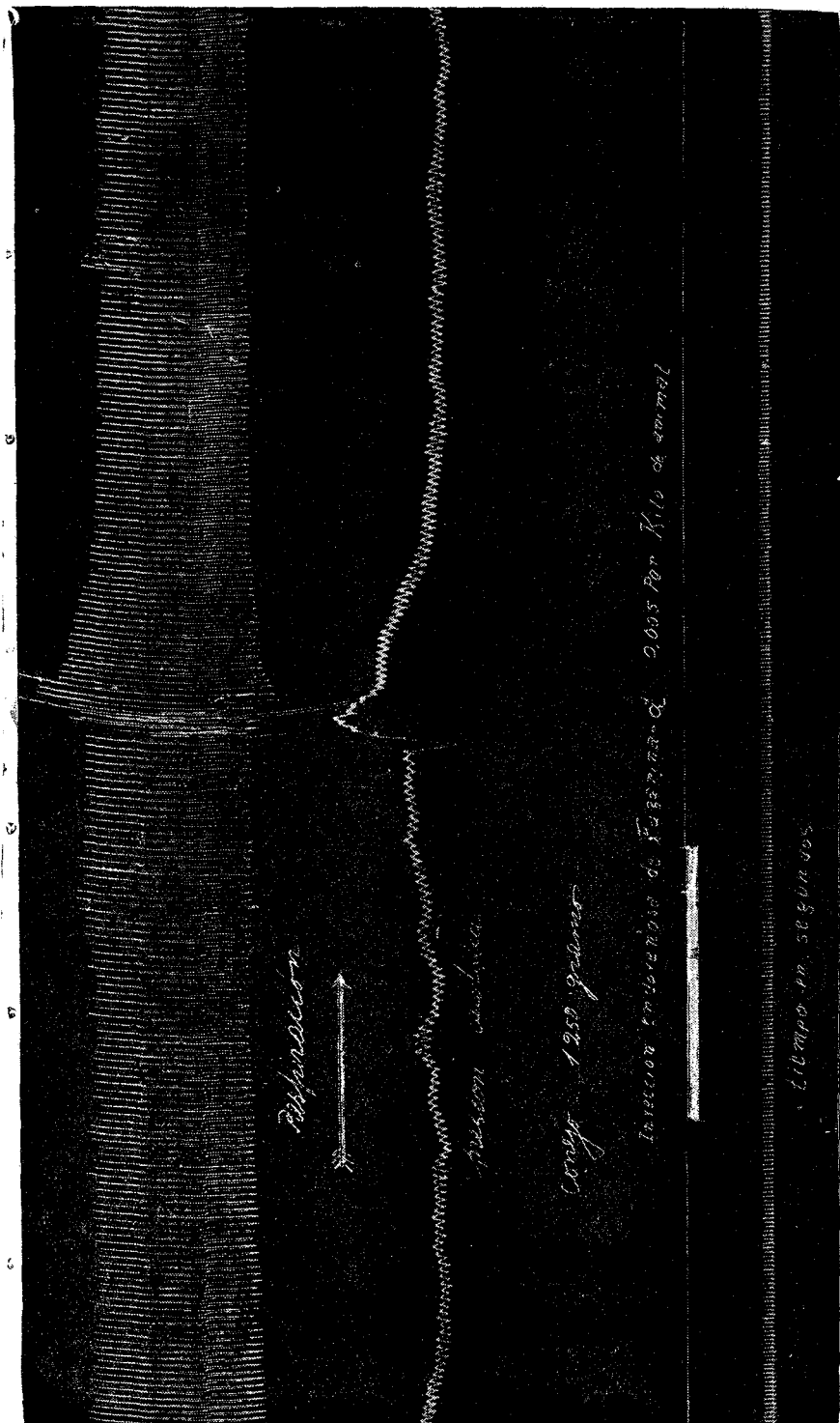


Figura 1. (Tamaño reducido)

5°. **ensayo.** — Conejo de 1450 grs.

Respiración normal **antes de la inyección**: frecuencia 88, ritmo regular, amplitud 13 mm.

Se inyecta por vía endovenosa una solución de 5 c. c. de cloruro de sodio con ácido clorhídrico de la misma acidez que la inyección siguiente con fagarina y se nota que esta inyección casi no provoca reacción alguna; tan es así que la frecuencia es de 96 en un minuto, el ritmo es regular y la amplitud apenas aumenta a 16 mm.

Posteriormente se inyecta una solución que contiene en la misma forma 0.01 gr. de α -fagarina y se observa un efecto inmediato.

La frecuencia sólo aumenta a 102 por minuto, el ritmo se mantiene regular, pero la amplitud aumenta a 32 mm., es decir que se duplica.

Después de 2 minutos disminuye la amplitud y a los 5 minutos es de 17 mm., es decir casi como antes de la inyección.

6°. **ensayo.** — Conejo de 1160 grs.

La respiración **antes de la inyección** demuestra una frecuencia de 96 por minuto, una amplitud de 20 mm. y un ritmo regular.

Se inyecta por vía endovenosa una solución de α -fagarina que contiene 0.01 gr. por kilogramo de animal. Se encuentra que inmediatamente la amplitud aumenta a 25 mm., el ritmo es algo irregular, pero la frecuencia casi no varía, quedando en 98 respiraciones por minuto.

La presión carotídea aumenta sobre la abscisa normal unos 9 mm., siendo ese efecto sólo de 80 segundos, y normalizándose posteriormente por completo.

7°. **ensayo.** — Conejo de 1060 grs.

Respiración **antes de la inyección** con una frecuencia de 31 por minuto, ritmo regular y amplitud relativa de 18 mm.

Se practica la inyección endovenosa de α -fagarina en la proporción de 0.01 gr. por kilogramo de animal y enseguida se altera la curva gráfica.

Antes de terminar la inyección se nota que la respiración es de mayor amplitud, es decir de 45 mm., que la frecuencia aumen-

ta algo, a 38 respiraciones por minuto y el ritmo se hace irregular.

La presión aumenta ligeramente a los 15 segundos de iniciada la inyección; a los 20 segundos se produce una caída brusca y al terminar la inyección la presión es casi normal. A los 20 segundos de terminada la inyección aumenta y a los 12 minutos ha llegado a la cifra anterior a la inyección.

8° ensayo. — Conejo de 1330 grs.

Respiración normal; amplitud de 24 mm., frecuencia 96 y ritmo regular.

Inyección de 0.01 gr. de α -fagarina en las condiciones anteriores.

La frecuencia y el ritmo son poco influenciados, pero la amplitud sufre enseguida una variación, aumentando a 40 mm. con un poco de arritmia; dura este período unos 90 segundos, a los 3 minutos la amplitud desciende a 25 mm., pero posteriormente a los 5 minutos la amplitud aumenta a 52 mm.; ésta disminuye poco a poco para quedar a los 10 minutos en 30 mm.

9° ensayo. — Conejo de 1100 grs.

Respiración **antes de la inyección**; frecuencia 58 por minuto, amplitud 30 mm., algo irregular; lo mismo el ritmo no es completamente regular.

Se inyecta una solución de 0.02 gr. de α -fagarina en una solución de cloruro de sodio al 9 por mil por vía endovenosa.

Acción inmediata, ritmo regular, frecuencia aumenta a 80, y la amplitud asciende a 42 mm. El efecto sobre la amplitud dura apenas 90 segundos, volviendo después a su forma anterior, pero con mayor regularidad.

Se practica **una inyección de comprobación** de la misma cantidad de solución de cloruro de sodio y no se nota efecto apreciable.

Más tarde se hace **una nueva inyección** de 0.005 gr. α -fagarina en una solución de cloruro de sodio y se aprecia una acción inmediata con aumento de la amplitud a 42 mm.; pero ni el ritmo, ni la frecuencia varía.

10° ensayo. — Se inyecta en un conejo de 1370 grs. una so-

lución de 0.02 gr. de *a*-fagarina por vía intramuscular y se observa que recién a los 10 minutos hay variación en la amplitud que aumenta de 20 mm. a 52 mm., prolongándose este efecto por 10 minutos; después se normaliza. La frecuencia y el ritmo no ofrecen cambio alguno.

11º ensayo. — Conejo de 1150 grs.

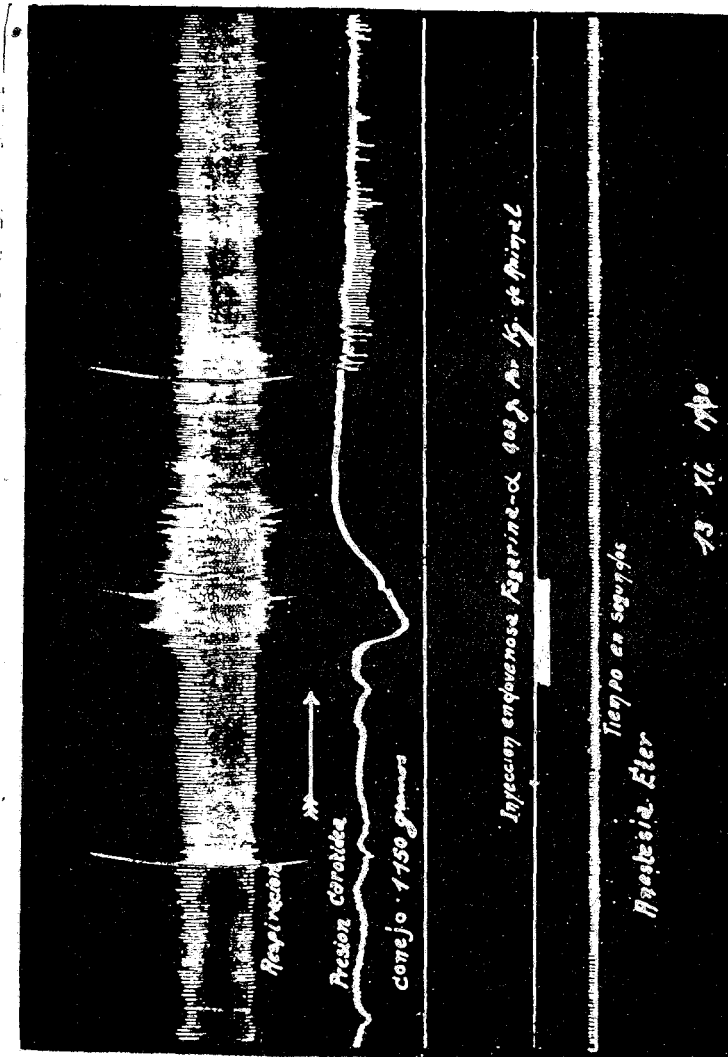


Figura 2. (Tamaño reducido)

Respiración antes de la inyección, amplitud 20 mm.; ritmo regular, frecuencia 52.

Inyección de una solución de α -fagarina con 0.03 gr. por kilogramo de animal por vía endovenosa y en un tiempo de 40 segundos.

Efecto inmediato a los 20 segundos de iniciada la inyección, primero disminuye mucho la presión y luego se eleva para quedar durante cierto tiempo superior a la que teníamos antes de la inyección.

En la respiración se nota ritmo regular, aumento de la amplitud a 29, y aumento de la frecuencia a 88; a los 3 minutos la amplitud se ha normalizado en 20 mm. y el ritmo en 58. (Fig. 2).

12° ensayo. — Conejo de 1300 grs.

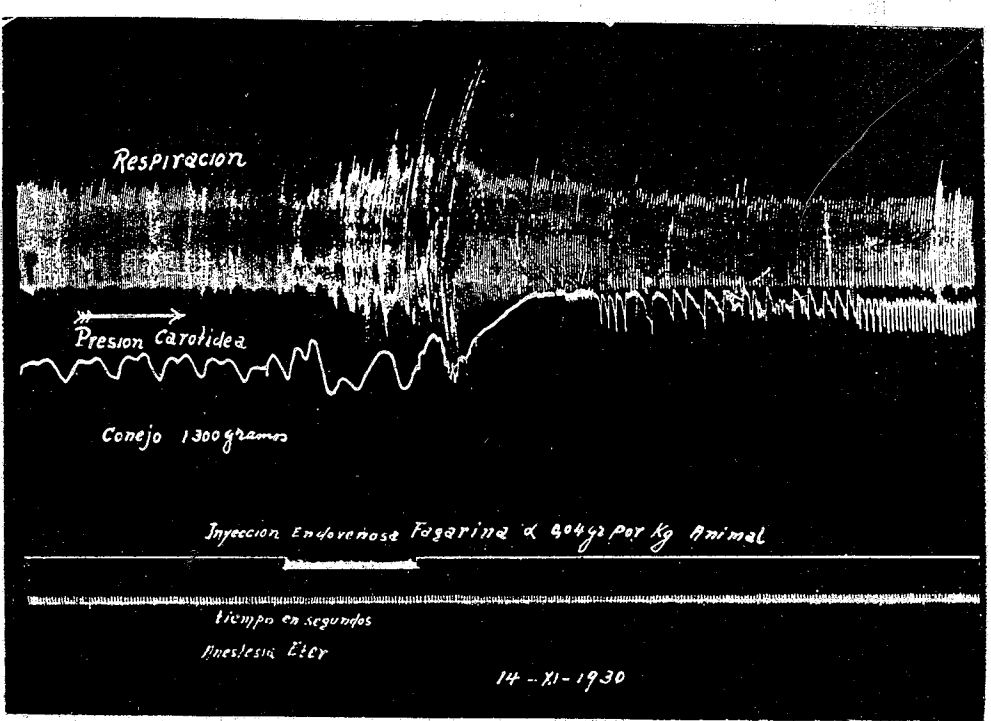


Figura 3. (Tamaño reducido)

Respiración normal: amplitud de 30 mm. ritmo regular y frecuencia de 102.

Inyección de 0.04 gr. de α -fagarina por kilogramo de animal.

Efecto inmediato: La respiración sufre en su amplitud oscilante un aumento que término medio llega a 70 mm. al acabar la inyección; después disminuye hasta 25 mm. a los 90 segundos. La frecuencia disminuye hasta 70 por minuto, después aumenta un poco y es a los 5 minutos de 76. El ritmo es siempre regular.

La presión disminuye durante la inyección y aumenta definitivamente después de la misma, siguiendo aun a los 10 minutos muy alta. (Fig. 3).

13° ensayo. — Conejo de 830 grs. Anestesia con cloral y morfina.

Respiración normal antes de la inyección, ritmo regular, frecuencia 80, y amplitud 16 mm.

Se inyecta 0.10 gr. de α -fagarina por kilogramo de animal en 30 segundos y se nota un efecto inmediato; así la amplitud respiratoria es de 60 mm. a los 30 segundos, la frecuencia de 84 y el ritmo se hace irregular. Sobreviene después un período de convulsiones, parálisis respiratoria, asfixia y muerte a los 10 minutos de terminada la inyección.

14° ensayo. — Perro de 8450 grs.

Antes de la inyección: respiración normal; amplitud 33 mm., ritmo regular, frecuencia 22 por minuto.

Presión carotídea variable.

Inyección de 0.01 gr. de α -fagarina por kilogramo de animal por vía endovenosa en 17 segundos.

A los 20 segundos de terminada la inyección se nota el efecto.

A los 2 minutos la respiración tiene una amplitud de 30 mm., la frecuencia es de 42 y el ritmo es irregular.

La presión carotídea aumenta un 80 %, quedando así por más de 10 minutos, sin que en la gráfica pueda verse una disminución, por haber terminado el ensayo. (Fig. 4).

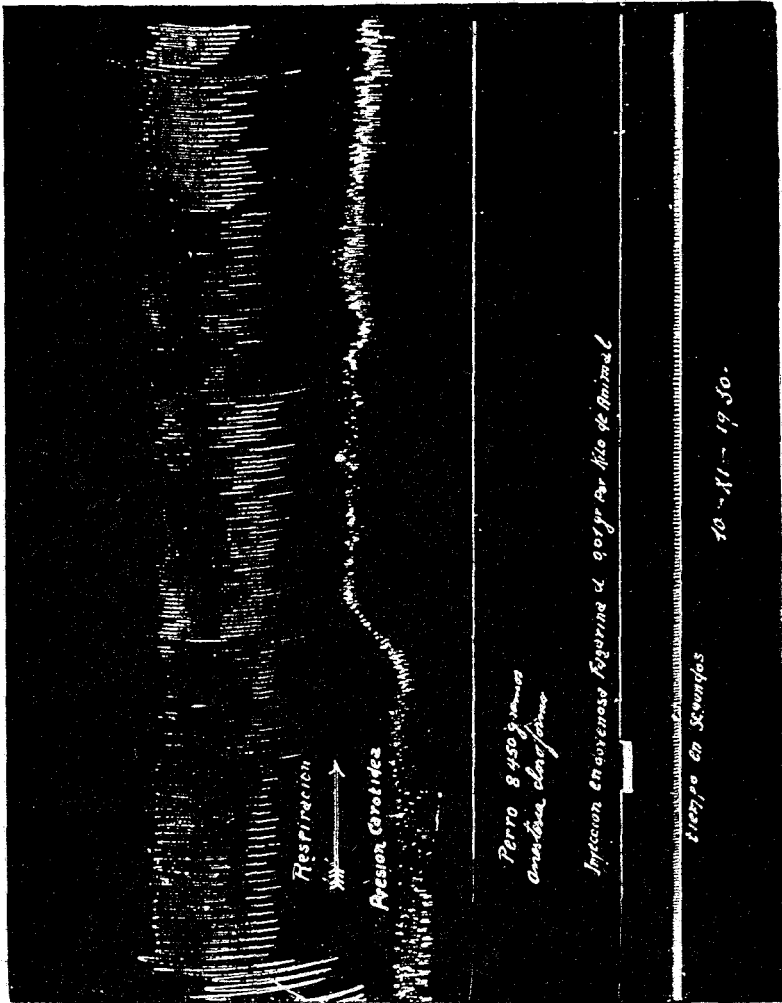


Figura 4. (Tamaño reducido)

CUADRO RESUMEN DE LAS ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA α FAGARINA

N°.	Animal	Peso	Cant. iny. por kg.	Acción sobre respiración				Acción sobre presión			
				grs.	α -fag.	Amplitud	Ritmo	Frecuenc.	Durac. del efecto	1er. Efecto	2º. Efecto
1	Conejo	1255	0.0025 gr.	+ 25 %	regular	- 13 %	1'	—	—	—	—
2	"	1250	0.02 gr.	+ 25 á - 40 %	"	- 10 %	1'	<	<	0	2'
3	"	1150	0.005 gr.	+ 20 á - 30 %	"	sin camb.	1'	<	>	0	1½'
4	vagot. doble Conejo	1400	0.005 gr.	+ 74 %	"	- 5 %	1'	—	—	—	—
5	vagot. doble Conejo	1400	0.01 gr.	+ 125 %	p. irreg.	+ 16 %	7'	—	—	—	—
6	"	1450	0.01 gr.	+ 100 %	regular	+ 15 %	2-5'	—	—	—	—
7	"	1160	0.01 gr.	+ 25 %	p. irreg.	+ 2 %	2'	>	>	0	1 ½'
8	"	1060	0.01 gr.	+ 150 %	"	+ 22 %	2'	> + 20 %	< - 25 %	>	2'
9	"	1330	0.01 gr.	+ 65 %	regular	- 6 %	5'	—	—	+ 25 %	—
10	"	1100	0.02 gr.	variable	"	+ 38 %	5'	—	—	—	—
11	"	1150	0.005 gr.	+ 40 %	"	+ 31 %	2'	—	—	—	—
12	"	1300	0.03 gr.	+ 39 %	"	+ 70 %	2'	< - 65 %	> + 60 %	< - 0	3'
13	"	830	0.04 gr.	+ 45 %	"	- 46 %	2'	variable	> + 92 %	>	5' y más
14	Perro	8450	0.10 gr.	+ 133 %	irregular	+ 5 %	20' +	>	>	>	8'
15	"	8450	0.01 gr.	+ 275 %	"	+ 90 %	?	>	>	>	—

CONCLUSIONES DE LA ACCION DE LA α -FAGARINA IMPURA SOBRE LA RESPIRACION Y LA PRESION ARTERIAL EN ALGUNOS EXPERIMENTOS DE CONEJOS Y PERROS CON DOSIS VARIABLES.

Dosis de 0.0025 gr. por kilógramo de animal: Respiración; aumento de la amplitud a un 25 por % de lo normal, disminución de la frecuencia hasta un 13 %, el ritmo no cambia. Sin efecto sobre la presión arterial.

Dosis de 0.005 gr. (3 observaciones): Respiración, aumenta un 43 %, la frecuencia aumenta apenas un 7 % y el ritmo se mantiene normal. La presión disminuye primero, luego aumenta, pero el efecto es muy fugaz.

Dosis de 0.01 gr. (5 observaciones):

En la respiración se observa aumento de la amplitud a 93 %, la frecuencia a un 10 % y el ritmo es algo irregular.

La presión sufre primero un ligero aumento (20 %), después disminuye a menos de 25 %, para aumentar luego a un 25 % por encima de lo normal; el efecto sobre la presión es de unos 2 minutos.

Dosis de 0.02 gr. (2 observaciones):

La respiración tiene un aumento en su amplitud de un 35 %, mientras que la frecuencia es variable, el ritmo no cambia.

La presión disminuye algunos minutos.

Dosis de 0.03 gr. (1 observación). En la respiración la amplitud aumenta 45 %, y la frecuencia un 70 %, el ritmo se mantiene regular. En la presión hay un brusco declive (65 %) y más tarde un aumento 60 % por encima de lo normal), normalizándose en un tercer tiempo por completo.

Dosis de 0.04 gr. (1 observación).

La respiración aumenta hasta un 133 %, el ritmo se mantiene normal, y la frecuencia disminuye hasta un 46 %.

La presión carotídea aumenta un 90 % durante más de 5 minutos.

Dosis de 0.10 gr. (1 observación).

La respiración sufre en su amplitud un aumento de un 275 %,

ritmo irregular, la frecuencia varía poco (aumenta un 5 %), más tarde sobreviene la muerte por parálisis respiratoria.

En el perro se ha hecho sólo una observación con 0.01 gr. de sustancia por kilogramo de animal, se nota una disminución en la amplitud (10 %), un aumento de la frecuencia (90 %), y un ritmo irregular.

Resumen :

En general podemos afirmar que la α -fagarina impura empleada en estos ensayos provoca sobre la respiración, un aumento de la amplitud, siempre evidente en las gráficas y también un aumento marcado de la frecuencia que crece con las dosis inyectadas, mientras tanto el ritmo es poco influenciado. La duración de estos efectos con las inyecciones intravenosas es muy corto.

La acción sobre la presión arterial es variable; si la dosis es suficiente se nota una brusca disminución, seguida de un ascenso variable en proporción y tiempo. Sólo en el ensayo con perros hemos notado un aumento uniforme de la presión hasta el final del experimento.

Córdoba, Setiembre 1932.

14. — ALGUNOS ENSAYOS SOBRE LA ACCION FISIOLÓGICA DE LA FAGARIDINA (1)

POR EL

Sr. Mateo Carusillo

Ante todo debemos significar la distinción que para nosotros representa el habérsenos encomendado este trabajo, pues hubiéranse podido encargar de él personas consagradas que habrían dado más realce a lo que en nuestras manos ha de resultar, seguramente, un modesto trabajo de investigación.

La premura con que ha de hacerse esta publicación y el poco material de que hemos dispuesto, nos ha impedido hacer un trabajo siquiera meditado, por lo que sólo hemos realizado algunas investigaciones, que más que tales, son el bosquejo de un plan de labor a desarrollar, para así, entonces, con más elementos de juicio, insinuar la interpretación de la acción farmacológica de esta droga, pues creemos que nuestra tarea no debe reducirse a la simple descriptiva.

I. — **Experiencias en ranas.** (*Leptodactylus ocellatus*)

Como debimos forzosamente seguir algún plan, iniciamos nuestras experiencias en ranas. Aprovechando la gran solubilidad del alcaloide libre, en el agua, usamos una solución acuosa, en un principio al 5 %.

Practicamos inyecciones en el saco dorsal, sin obtener ningún resultado manifiesto; dosis relativamente grandes, pues luego veremos su toxicidad en otras especies, no produjeron aparentemente ningún efecto.

En cambio, estudiando la gráfica de la revolución cardíaca por el método de suspensión de Engelmann, y con el cual obtuvimos los trazados de las Figs. 1, 2 y 3, hemos comprobado, que si bien las dosis no influyen en cuanto a su magnitud, la gráfica ha sido modificada siempre en el mismo sentido.

(1) Véase pág. 98.

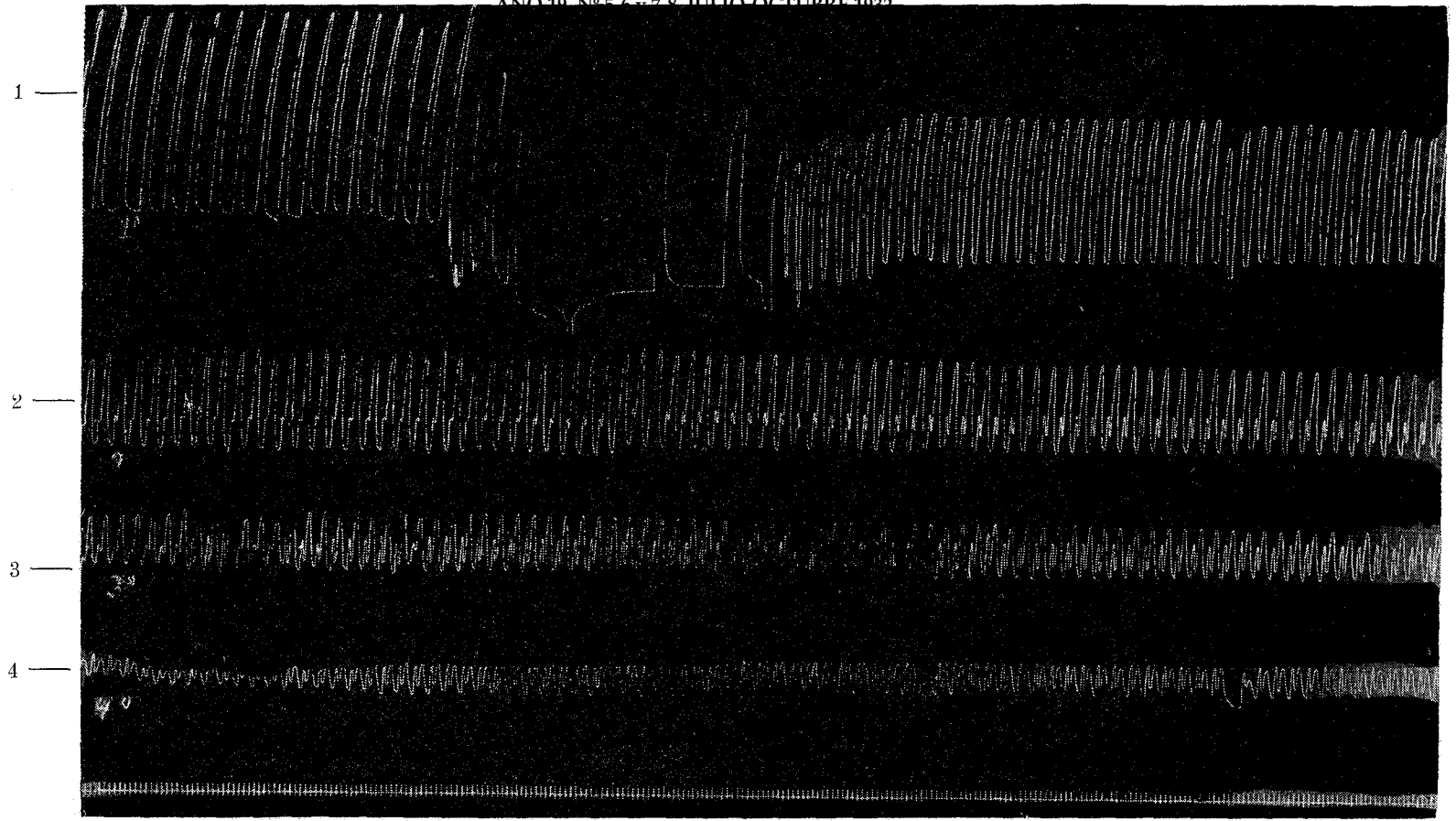


Figura 1. (Tamaño reducido)

Corazón de rana suspendido. — 1, normal e inyección de la fagaridina; 2, 3 y 4 trazados tomados con 10 minutos de intervalo.

Inyección

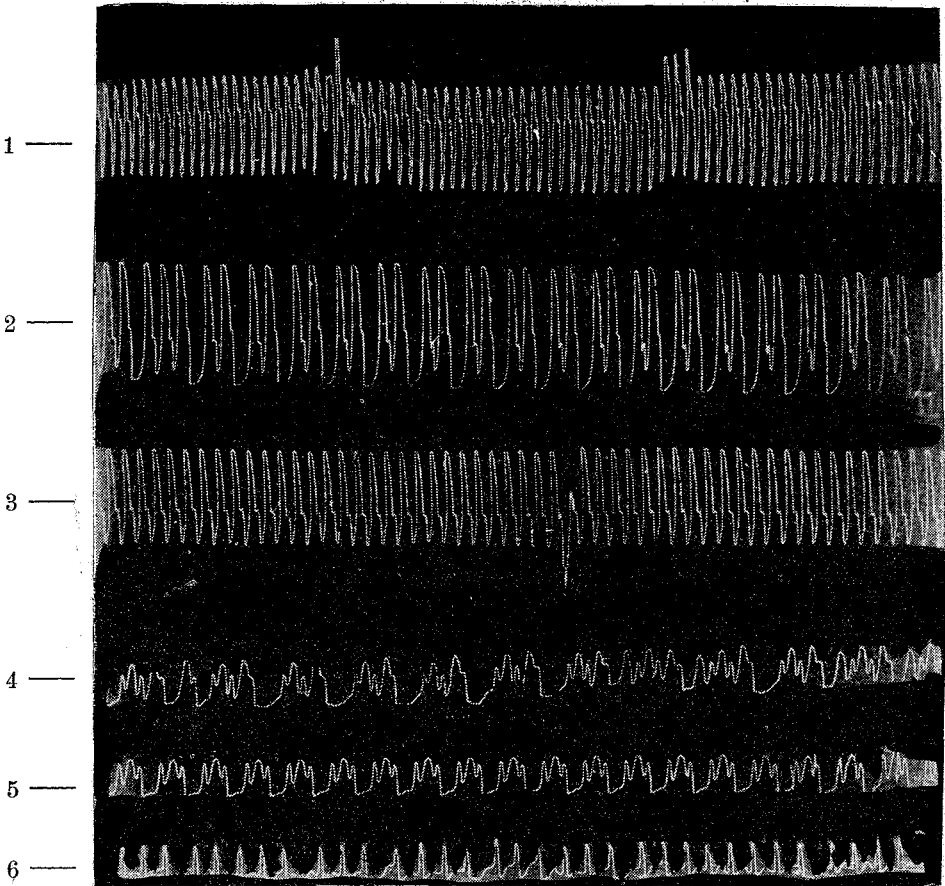


Figura 2. (Tamaño reducido)

Corazón de rana. — 1, normal e inyección de fagaridina. — 2, 3, 4, 5 y 6, trazados obtenidos con 10 minutos de intervalo.

Inyección

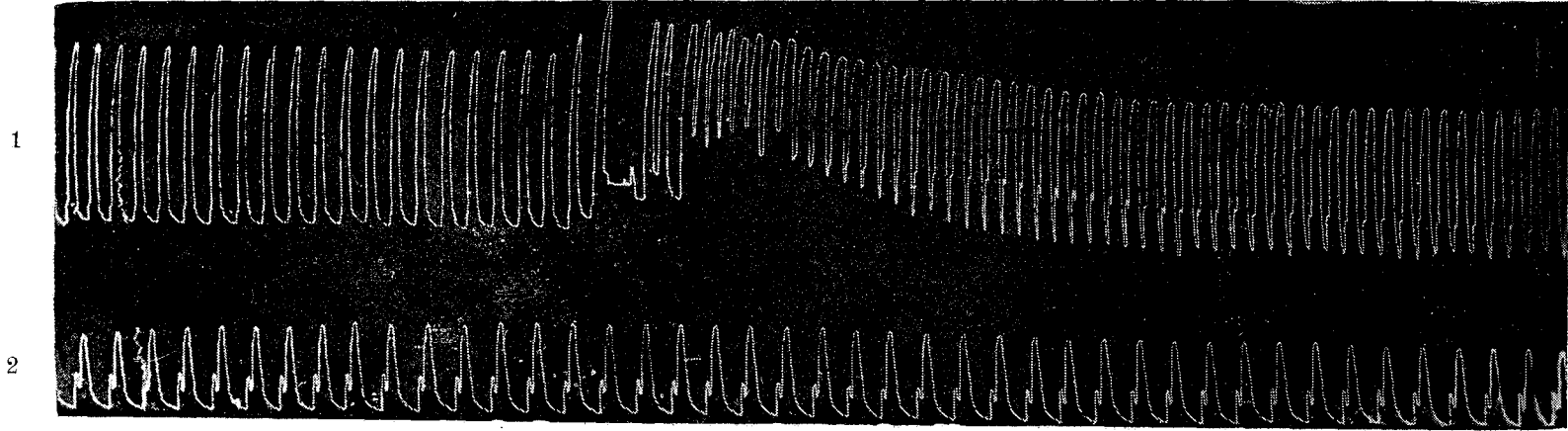


Figura 3. (Tamaño reducido)

Corazón de rana. — 1, normal e inyección de fagaridina. — 2, trazado obtenido a los 10 minutos.

Practicamos la inyección en el seno venoso, que puncionábamos antes de iniciar la experiencia y así obteníamos la parte que llamamos normal, y luego hacíamos la inyección de la solución antedicha, que producía la bien apreciable modificación que puede verse en las gráficas. Parecería que la fagaridina, produjera un retardo en la conducción, pues el movimiento de ascenso correspondiente a la sístole, se desdobra, haciéndose en forma de una curva con escalón. Como dijimos, el aumento de la dosis no modificó, en líneas generales, este trazado que nos resulta típico. Cantidades aún mayores no produjeron la muerte por efecto inmediato y siempre el corazón siguió latiendo por espacio de unos treinta minutos, al cabo de los cuales moría exangüe, sin que ello signifique para nosotros una acción especial del alcaloide, ya que debemos considerar las condiciones del trauma en que se realizaron las experiencias.

Aparentemente la sístole va perdiendo mucho en intensidad, pero en realidad no es así, puesto que la sístole ventricular se inicia muy por debajo del punto donde termina la seno auricular, y si sumáramos las dos porciones sistólicas, no tendríamos mucha diferencia. Instilaciones sobre el corazón descubierto no produjeron ninguna modificación; tampoco obtuvimos alteración de la conducción en el nervio ciático embebido en solución del alcaloide.

Podemos sentar las siguientes conclusiones:

1°. — La dosis tóxica no la encontramos, y tal vez la muerte se produzca con dosis muy grandes.

2°. — Con las inyecciones en el saco dorsal y con instilaciones en el corazón descubierto no obtuvimos modificaciones apreciables.

3°. — Las inyecciones en el seno venoso influyen el dromotropismo, haciendo que entre la sístole seno-auricular y la ventricular se establezca una pausa, que va acentuándose hasta los treinta minutos de practicada la inyección. Conceptuamos que esta última propiedad, de comprobarse en especies superiores, podría resultar objeto de un interesante estudio.

4°. — La fagaridina no altera la conducción del nervio ciático.

Como a los resultados obtenidos en ranas no los juzgamos de gran importancia por la distancia de la especie que nos interesa, no insistimos, y preferimos seguir nuestras experiencias en conejos.

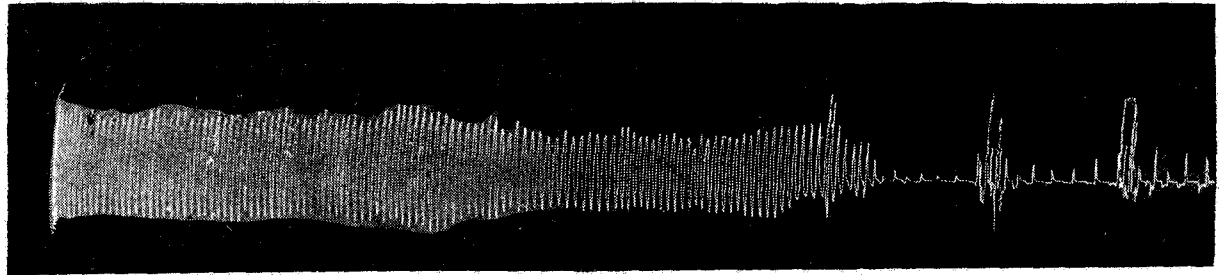
II. — Experiencias en conejos.

Usamos el alcaloide en solución acuosa al 1 %, ensayando las vías de administración subcutánea y endovenosa; no hemos probado la vía oral.

a) **Vía subcutánea.** — Lo que primeramente llama la atención, es la gran toxicidad de la fagaridina en el conejo, comparando con la rana. Después de varios ensayos hemos constatado que dosis muy cercanas a grs. 0.01 por kgr. de animal, lo matan en un tiempo casi regular de media hora. Dosis menores producen, aparentemente, ligeros trastornos que se acentúan al promediar los 30 minutos, pero el animal se repone, e impresiona bien pronto como normal.

Cuando empleamos dosis mortales, esto es de 0.01 gr. por kgr. de animal, o muy poco más, es dable observar un complejo sintomático, que nos hace pensar en que compleja debe ser también la manera de obrar del alcaloide.

Practicamos la inyección en la región abdominal y en los primeros instantes no notamos nada de anormal; pero ya a los 5 minutos parecería que hubiera cierta torpeza al caminar, sobre todo en el tren posterior, que, cuando ahuyentamos al animal para que camine, produce al asentarse en el suelo un ruido como de "trote". Además ya empieza a notarse, y esto sigue acentuándose después, una como inquietud en el animal; contracciones pronunciadas en los músculos de la nariz y de la boca. Los movimientos respiratorios han disminuído mucho en número. Ya entre los 15 y 20 minutos se puede observar que al conejo le cuesta mantener la cabeza en su posición normal, le asienta en el suelo, pronto esto se acentúa e, indiferente, como masa inerte, la cabeza cae pesadamente entre sus patas delanteras; algunos temblores generalizados que antes se esbozaban, se hacen más manifiestos; el animal quiere defenderse, grita, quiere caminar, pero se lo impide la cabeza que parecería adherida al suelo, quiere saltar y sólo consigue caminar para atrás, arrastrando la cabeza que sigue siempre



Inyección

Figura 4. (Tamaño reducido)
Respiración del conejo después de la inyección de una dosis no mortal de fagaridina. — La flecha señala el momento de la inyección.

inyección

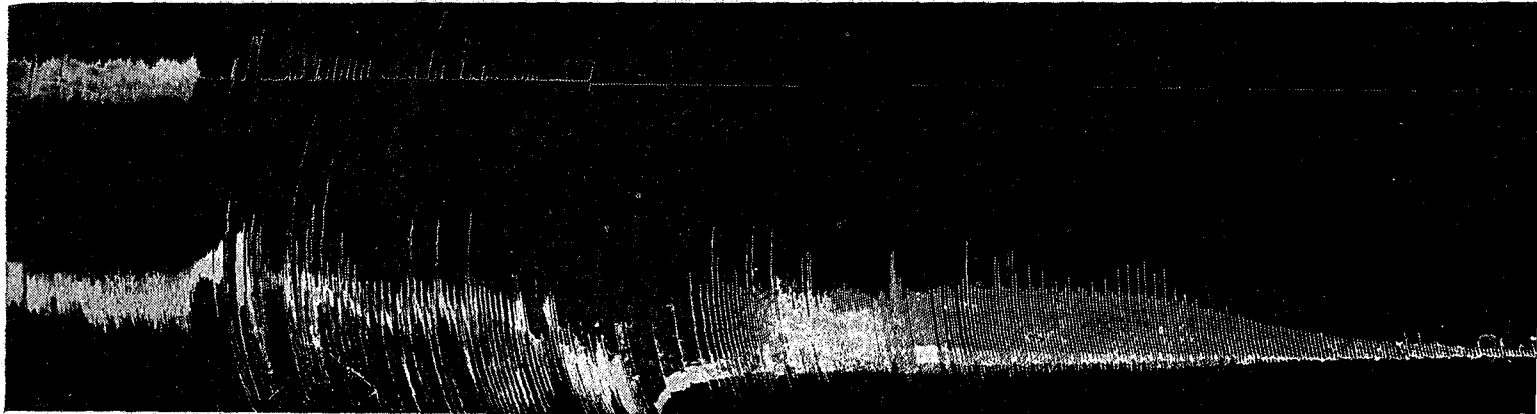


Figura 5. (Tamaño reducido)

Respiración y corazón suspendido de conejo. — La flecha indica el momento de la inyección endovenosa de la dosis mortal de fagaridina. Obsérvase cómo el corazón sigue latiendo mucho tiempo después de paralizarse la respiración. (Arriba = respiración; abajo = movimiento cardíaco).



Figura 6. (a, b y c). (Tamaño reducido)

Esfigmogramas de la femoral del perro; (a) normal, (b) después de 10 minutos de inyección subcutánea no mortal de extracto de corteza de Coco, (c) después de la inyección endovenosa de la dosis mortal de extracto de corteza de Coco.

como masa indiferente. Algunos otros temblores y sacudidas, y el animal muere.

En la autopsia encontramos, ligera exoftalmía, pupilas aparentemente normales, mucosas muy pálidas; en el lugar de la inyección ligero edema. Abrimos el tórax, sin herir las pleuras, y nos llama la atención, que el corazón siga latiendo por espacio de varios minutos; al principio sístoles ventriculares débiles, que pronto desaparecen y sólo siguen latiendo las aurículas. Estos detalles pueden apreciarse bien en la gráfica N°. 5. Los pulmones vistos a través de las pleuras parecen normales.

Es notable la gran plenitud de los troncos venosos: yugulares, cava y porta, además el corazón se encuentra muy dilatado y lleno de sangre, principalmente el derecho. Talvez haya aumento del peristaltismo intestinal. El cerebro impresiona como anémico. Ningún otro detalle aparente se nota.

Vías de eliminación. — Del conejo muerto en las condiciones anteriores extraemos orina de la vejiga, que nos da las reacciones generales de alcaloides y el color caoba de la reacción específica con el ácido nítrico, previa desalcalinización con el ácido sulfúrico. No investigamos otra vía de eliminación.

b) **Vía endovenosa:** Por vía endovenosa la dosis tóxica es mucho menor, aunque no la pudimos determinar con precisión, es probable que oscile en cifras muy cercanas a 0.003 gr. por kgr. de animal. Las dosis tóxicas matan al conejo por parálisis respiratoria (Fig. 5), aunque el corazón siga latiendo. Inferimos de esto, una probable acción del alcaloide sobre el bulbo.

III. — Acción sobre la respiración y la presión arterial. — Hemos visto que dosis mortales producían la parálisis brusca de los movimientos respiratorios; dosis endovenosas no mortales (Fig. 4) también producen una parálisis respiratoria, pero interrumpida al principio por ligeros movimientos sobre todo expiratorios, a los que se suman pronto inspiraciones, que hacen recobrar ritmo, pero no el mismo que había antes de la inyección, pues hay disminución de frecuencia y en la línea correspondiente a la inspiración subsiste por varios minutos una interrupción, como si hubiera una dificultad inspiratoria; las oscilaciones son también de mayor amplitud.

En cuanto a la presión, en el momento de la inyección sufre una gran baja, que de los 9 centímetros normales llega hasta 2 cms. y pronto sube para sobrepasar a la normal y luego bajar de nuevo, manteniéndose por mucho tiempo algo por debajo, sin alcanzar la altura de la iniciación.

IV. — Ensayos con extracto total de corteza de Coco. Suponiendo que el extracto total de la corteza, pudiese tener alguna acción especial, diferente a la fagaridina, ensayamos un extracto acuoso en que 1 c. c. correspondía a 3 grs. de corteza. 1 c. c. inyectado por vía subcutánea, a un conejo de 1300 grs. de peso, le produjo la muerte a los 10 minutos con una sintomatología general parecida a la que produce la fagaridina pura. De esto deducimos que la actividad del extracto de la corteza se debe principalmente a la fagaridina y no a la cocoberberina u otras sustancias que ese extracto pudiera contener; además, es probable que con la cantidad inyectada hayamos introducido una dosis de fagaridina muy por encima de la mortal mínima.

Un perro de 18 kgs. de peso, sucumbió pocos segundos después de la inyección endovenosa de 1 c. c. de este mismo extracto, permitiéndonos, sí, obtener el trazado (c) de la Fig. 6, después de haberse detenido la respiración.

V. — Conclusiones. — 1°. Por vía subcutánea la dosis mínima mortal de fagaridina es de 0.01 grs. por kgr. de animal. Por vía endovenosa es, probablemente, de 0.003 gr. por kgr. de animal.

2°. — La muerte se produce por parálisis respiratoria debida a una probable acción del alcaloide sobre el bulbo.

3°. — Las dosis no mortales producen modificaciones del ritmo respiratorio; disminución de frecuencia y aumento de amplitud de los movimientos, con dificultad inspiratoria.

4°. — Con inyecciones endovenosas, de dosis no mortales, la tensión sufre bruscas oscilaciones por debajo y encima de la normal para estabilizarse por debajo de ella durante bastante tiempo.

5°. — El extracto total de corteza de Fágara Coco tiene, en líneas generales, la misma acción de la fagaridina.

Córdoba, Diciembre 1932.

15° — ACCION DE ALGUNOS ALCALOIDES DEL FAGARA
COCO EN LA GLICEMIA NORMAL

POR LOS SRRES.

Mateo Carusillo y Hernán López Balboa

La sintomatología de la intoxicación provocada por algunos alcaloides del coco hace pensar en cierto modo en el complejo hipoglicémico provocado por exceso de insulina; en efecto, se observa además de convulsiones, postración, tendencia a agacharse y colocación de la cabeza entre las patas, trastornos respiratorios, pérdida de sensibilidad y coma.

Esto nos indujo a ensayar la acción sobre la glicemia normal en algunos animales.

Collip (1) buscó alguna sustancia del reino vegetal que pudiera sustituir con ventaja a la insulina.

Lang y Vás (2) habían comprobado una hipoglicemia con pequeñas dosis de ciertos tóxicos parasimpáticos; en este sentido ensayaron la **pilocarpina**, la **fisostigmina**, la **muscarina**, la **colina** y la **atropina**. Stasiak (3) encontró que las dosis prolongadas y altas de **santonina** también producían hipoglicemia y hasta coma parecido al de la insulina. Underhill (4), mencionado por el anterior, comprueba hipoglicemia con la hidrazina; lo mismo encuentra Watanabe (5) con guanidina, sin que en estos últimos casos haya manifestaciones del síndrome insulínico.

Desde el descubrimiento de la insulina se ha buscado inútilmente una sustancia que tuviera las propiedades de la misma sobre la glicemia, sin los inconvenientes de su preparación delicada y su descomposición fácil por los fermentos digestivos, de tal

(1) Collip. — J. biol. Chem. 57/ 65. 1925.

(2) Lang y Vás. — Bioch. Zeitschr. 192/ 137. 1928.

(3) Stasiak. — Bioch. Zeitsch. 160/ 298. 1925.

(4) Underhill. — J. biol. Chem. 10/159.

(5) Watanabe. — J. biol. Chem. 33. 253. 1918.

manera que pudiera administrarse por vía bucal. Ya se sabe que el glucocohormón y la sintalina tienen sus inconvenientes.

Así los experimentos con raíz de *Polygonatum* no han dado resultado (6). Como en las investigaciones farmacológicas de los alcaloides del coco se observó cierta semejanza con la sintomatología del coma insulínico, podría ser, que obrasen a la manera de la pilocarpina o de los venenos parasimpáticos probados por Lang y Vás.

Los ensayos siguientes demuestran el comportamiento glicémico de los animales normales con las inyecciones de fagaridina y de I-fagarina. (7).

Algunos experimentos se realizaron después de colocar al animal en condiciones de una glicemia constante según Schwarz (8), y en otros se consideró como normal la muestra de sangre extraída antes de inyectarse el alcaloide.

Las determinaciones de glucosa se han hecho en estos ensayos previos con el método de Folin y Wu, pero seguiremos usando el método de Hagedorn Jenssen (9).

No hemos contado con tiempo, ni con material suficiente, por lo que sólo adelantaremos estos ensayos preliminares.

Como debíamos hacer varias extracciones de sangre y para evitar inconvenientes, preferimos operar sin anestesia previa, practicando una pequeña incisión en el cuello por la que descubríamos la yugular y de ella sacábamos en cada toma aproximadamente 1.5 cc. de sangre, recibida en una jeringa con un pequeño cristal de oxalato de potasio. Los resultados obtenidos los resumimos en los siguientes cuadros.

(6) Langerecker. — Bioch. Zeitsch. 222/ 173. 1930.

(7) I-fagarina, preparada por Merck y cuyas propiedades están citadas en la pág. 196 del último trabajo sobre el coco.

(8) Schwarz. — Bioch. Zeitsch. 194/ 335. 1928.

(9) Hagedorn y Jenssen. — Bioch. Zeitsch. 135/ 46. 1923.

ACCION DE LA FAGARIDINA SOBRE LA GLICEMIA NORMAL DEL CONEJO

N°.	Peso en Gramos	Glicemia normal ‰	Dosis inyectada y vía	Glicemia ‰ después de la inyec.					OBSERVACIONES
				15 m'	30 m'	1 h.	2 hs.	24 hs.	
1	1600	1,17	grs. 0,03 subcut.	—	0,79	—	—	—	Muerte a los 30'
2	1420	1,05	„ 0,03 „	—	0,81	—	—	—	„ „ „ 30'
3	1000	0,89	„ 0,01 „	0,88	0,69	0,61	0,55	—	en ayunas 5 hs.
4	1500	1,10	„ 0,01 „	1,14	1,26	1,16	1,03	1,23	„ „ 24 „
5	1570	1,33	„ 0,01 „	1,00	0,80	0,74	0,87	0,91	
6	1800	0,83	„ 0,01 „	0,715	0,66	0,61	0,75	—	
7	900	0,87	„ 0,009 „	0,88	0,80	0,71	—	—	Muerte a los 65'
8	1750	1,12	„ 0,01 „	1,10	1,01	0,94	0,95	—	
9	1320	1,07	„ 0,01 „	1,03	0,71	0,69	0,66	—	

ACCION DE LA I-FAGARINA SOBRE LA GLICEMIA NORMAL DEL CONEJO

N°.	Peso en Gramos	Glicemia normal ‰	Dosis inyectada y vía	Glicemia ‰ después de la inyec.					OBSERVACIONES
				15 m'	30 m'	1 h.	2 hs.	24 hs.	
1	1390	1,11	grs. 0,014 endov.	1,21	1,25	1,48	1,90	1,25	Murió en ataques tetaniformes a las 48 hs.
2	1300	0,74	„ 0,02 subcut.	0,74	0,71	0,66	0,81	—	24 hs. en ayunas
3	1250	0,95	„ 0,005 endov.	0,93	1,22	1,27	—	—	
4	1520	1,28	„ 0,01 „	1,33	1,25 ⁽¹⁾	—	—	—	(¹) muerte

Como podrá apreciarse, hemos obtenido resultados favorables a la hipoglicemia con la fagaridina, no así con la I-fagarina que, en términos generales, no la influencia.

Si de las determinaciones hechas, tomamos la cifra de la glicemia normal en cada caso, comparando con la mayor baja obtenida, tendremos que la fagaridina produce una disminución de la glicemia de una 28 por % término medio y una máxima de baja correspondiente a un 44 por % (ver conejo N° 5). La hipoglicemia más acentuada es casi siempre a la hora después de la inyección de la fagaridina.

Es indudable que estas determinaciones son insuficientes para sentar conclusiones, pero si con dosis más alejadas de las tóxicas y en experiencias más minuciosas y repetidas obtuviéramos los mismos resultados, habríamos descubierto una interesante propiedad de la fagaridina y de posible aplicación terapéutica.

Córdoba, Diciembre 1932.

16°. — ULTIMOS COMENTARIOS SOBRE LOS ALCALOIDES DEL FAGARA COCO

POR EL

Dr. Guillermo V. Stuckert

A fines del año pasado enviamos a **E. Merck, de Darmstadt**, unas pequeñas muestras de los tres alcaloides aislados por nosotros y más tarde se ofreció la misma casa a realizar la extracción de los alcaloides en una escala mayor que la que nosotros en nuestro medio y con los costosos disolventes podíamos producir. **Merck** pondría, además, no sólo los alcaloides extraídos a nuestra disposición, sino que haría por su lado, algunos ensayos farmacológicos.

Ya con nuestras pequeñas muestras, **Merck** inició algunos experimentos sobre su acción, pero nos advirtió que la insolubilidad de la β y γ -fagarina serían probablemente insalvables para aplicarlos en alguna forma.

Merck, después de estar en posesión de una cantidad grande de la droga (50 kilos), trabajó con ella y nos envió a su respecto una carta de fecha 1° de septiembre, que traducida, dice lo siguiente:

“Después de haber terminado nuestra investigación sobre los alcaloides del Fágara Coco, envió a usted sus resultados:

“Las hojas de la droga fueron trabajadas en nuestro laboratorio para la experimentación alcalóidica”.

“Lo más adecuado resultó la percolación de la droga humedecida con una solución de la mitad de su peso de soda cáustica al 10 % con cloruro de metileno. De la solución concentrada se extrajeron los alcaloides por agitación con ácido sulfúrico diluído. La solución de sulfatos se alcalinizó nuevamente con soda, y se agitó otra vez con cloruro de metileno. Al destilarse el disolvente se obtuvo un 0.1 % de todos los alcaloides. Por cristalización frac-

cionada en alcohol, se obtuvo la separación en dos diferentes partes.

“**Fágara-alcaloide I**, o alcaloide principal, de punto de fusión 162—163° (corr.), ha dado por análisis, cifras que corresponden a la fórmula — $C_{19}H_{22}O_4N$. Las sales son bastante solubles en agua. La base es ópticamente inactiva, si se investiga en una solución clorofórmica.

“**Fágara-alcaloide II**, o alcaloide secundario, de punto de fusión 201 a 202°, tiene probablemente la fórmula $C_{18}H_{20}O_4N$. Es también ópticamente inactiva. Sus sales son difícilmente solubles en el agua.

“La investigación farmacológica de los dos alcaloides dió los siguientes resultados; un resumen sobre esto daremos, quizá, en los Anales de 1932”.

“Respecto a la toxicidad general, la α -fagarina y el alcaloide principal (I) se comportan casi de la misma manera. El alcaloide secundario (II) actúa en otra forma y es menos tóxico. El efecto anestésico local es más acentuado en α -fagarina, después viene el alcaloide I y más débil actúa el alcaloide II.

“La influencia sobre la respiración es en los tres alcaloides diferente: α -fagarina paraliza pasajeramente y retarda luego la frecuencia con aumento del volumen de la respiración. I-alcaloide acelera la respiración y provoca convulsiones, mientras que II-alcaloide retarda la respiración.

“La presión arterial disminuye con α -fagarina, con (I) es poco influenciada, y con (II) se disminuye pasajeramente.

“No se ha notado con ninguno de los tres acción analgésica.

“De estos experimentos no se obtiene **hasta ahora** ninguna deducción sobre la utilidad posible en medicina de los tres alcaloides”.

Sigue la carta comunicándonos el envío de 20 grs. de clorhidrato del alcaloide principal, de 2 grs. de ese mismo alcaloide como base libre y de 4 grs. de la base libre del alcaloide secundario. Estos productos llegaron bien a nuestro poder.

La α -fagarina que **Merck** menciona en su carta es el producto que fuera enviado por nosotros el año pasado.

Inmediatamente de recibir la comunicación mencionada, nos pusimos a utilizar los datos suministrados y probar los alcaloides recibidos.

La comparación química de todos los alcaloides hasta ahora mencionados del Fágara Coco se encuentran en un cuadro resumen adjunto (véase cuadro).

Alcaloides del Fágara Coco	Fórmula	P. F.	Solubilidad de sales	Color con lámpara cuarzo	Reacciones con	
					H ₂ SO ₄	H N O ₃
α-Fagarina (Stuckert)	C ₁₉ H ₂₂ NO ₄	169°	buena	amarillo débil	violeta-rojizo	amarillo débil
I-Fagarina (Merck)	C ₁₉ H ₂₂ NO ₄	163°	buena	blanco	violeta-rojizo	amaril-anaranjado
β-Fagarina (Stuckert)	C ₂₂ H ₂₆ NO ₅ ?	176°	muy poca	azul-violeta	tard. amarillo	rojo-anaranjado
γ-Fagarina (Stuckert)	C ₁₅ H ₁₈ NO ₃ ?	139°	poca	azul-violeta	amarillo-verdoso	amarillo
δ-Fagarina (Stuckert)	?	137°	regular	—	verdoso	rojo-anaranjado
II-Fagarina (Merck)	C ₁₈ H ₂₀ NO ₄	202°	poca	amarillo	violeta-oscuro	verde-accituna
X-Fagarina (Stuckert)	?	?	poca	—	verdosa	rojo
Coco-berberina (Stuckert) (1)	?	?	muy buena	—	verdosa	caoba

(1) Nota durante la corrección de las pruebas: R. Fernández Búa no cita en su trabajo sobre la fagaridina la presencia de la coco-berberina en la corteza del "Coco", sin embargo mantenemos la individualidad de esta especie, hasta la comprobación de la existencia o no de un alcaloide amarillo parecido a la berberina y que pudiera acompañar a la fagaridina. La presencia de este último alcaloide ya lo supusimos en otro lugar y es según el investigador nombrado indiscutible.

En el caso de la fagaridina, tratase de un producto nitrogenado, que podemos suponer mejor, una base amoniacal cuaternaria; primero, por su gran solubilidad en el agua, por su difícil aislamiento empleando los métodos generales de los alcaloides, por la fácil obtención de su iodhidrato casi insoluble, y también, por las reacciones características de estas bases que da la fagaridina. Ulteriores comprobaciones está efectuándolas el señor H. López Balboa.

Cotejando los datos obtenidos por Merck y nosotros, podríamos intentar una explicación sobre las diferencias halladas.

1°. α -fagarina (Stuckert) y I-fagarina (Merck) son idénticas o muy parecidas, aunque su acción farmacológica parece, según Merck, algo distinta; ¿habría que atribuir esto a alguna isomería de posición molecular?

2°. Los alcaloides β y γ no fueron encontrados por Merck y (II) no se halló por nosotros. ¿Cómo interpretar esto?

a) ¿El método que Merck preconiza por medio de la extracción con cloruro de metileno no es adecuado para obtener β y γ ? No hemos podido comprobar este punto por falta de ese disolvente; además, la cantidad tan reducida de un 0.1 % de alcaloides totales que encuentra Merck, sería un indicio que β y γ no fueron extraídos.

b) ¿Sería que el alcaloide (II) es un producto que fácilmente se desdobra en condiciones determinadas en β y γ ? ¿Tendría que ver algo en esto la coincidencia, que la suma de las fórmulas de β y γ dividido por dos es igual a la fórmula de alcaloide (II)? $C_{22}H_{26}NO_6 + C_{15}H_{13}NO_3 = C_{37}H_{41}N_2O_9 : 2 = C_{18}H_{20}NO_4$ (aproximadamente).

Es cierto que ninguna de estas tres fórmulas, ni las de Merck ni las nuestras pueden considerarse como definitivas.

c) Hemos probado si alguno de los alcaloides de Merck se descompone por nuestro tratamiento químico (soda cáustica y cloroformo), y debemos negar esta posibilidad.

También podría ser, que por nuestro tratamiento de la droga podría descomponerse alguno de los alcaloides primitivos en β y γ . Para el caso realizamos una nueva extracción con polvo de cáscara de fruta, tratando la droga en frío con la mitad de su peso de soda al 10 % y luego extrayendo con una mezcla de alcohol, éter y cloroformo, después se agitó con ácido sulfúrico diluido y la solución de sulfato se precipitó con álcali y se extrajo con cloroformo; así obtuvimos nuevamente los tres alcaloides y en escala decreciente desde β a γ a α . Las cantidades totales son superiores a Merck, 3 a 6 por mil.

d) ¿Que β o γ fueran combinaciones con algún disolvente? Tuvimos que desechar también esta teoría.

e) Queda por último la hipótesis que los alcaloides no se encuentran en la misma proporción o forma en los distintos lugares o épocas en que se obtuvo la droga.

Las hojas secas enviadas a Merck eran de Casa Bamba, recogidas en el mes de marzo; mientras que nuestras muestras eran de Tanti y San Roque y fueron cosechadas en la primavera. Ya habíamos comprobado que en las hojas recogidas en el camino de Pan de Azúcar, y que fueron trabajadas al principio en cantidades pequeñas para la presentación del trabajo al Congreso de Biología de Montevideo, prevalece α , sobre los otros alcaloides.

Al volver la estación propicia trataremos de dilucidar la cuestión.

En la parte farmacológica de estas experimentaciones estamos de acuerdo con E. Merck, no encontrando aun una aplicación útil de los alcaloides en Medicina. Mientras tanto proseguiremos nuestros ensayos químicos y fisiológicos.

Según la carta de E. Merck las acciones farmacológicas de la α -fagarina (Stückert) y de la I-fagarina (Merck) son distintas: esta conclusión no nos convenció sin embargo, porque habíamos encontrado en ambos productos propiedades químicas análogas de tal manera que podíamos sostener se tratara de un mismo producto. Hemos querido comprobar las diferencias en su acción fisiológica, para lo cual obtuvimos algunas gráficas sobre la acción de la I-fagarina en la respiración y la presión carotídea. (Véase Fig. 1).

La comparación de esta gráfica con otras de la acción de la α -fagarina nos demuestra lo siguiente:

Con 0.01 gr. de clorhidrato de I-fagarina por vía endovenosa se obtiene una disminución inmediata de **la presión**, la que permanece así durante algunos minutos, más tarde se eleva, pero permaneciendo siempre muy por debajo de la normal.

La curva de **la respiración** tiene en a y b accidentes debidos a la intervención quirúrgica o a la inyección, mientras que en c se nota el efecto manifiesto del alcaloide. Según vemos, la I-fagarina modifica la respiración, distinguiéndose tres períodos: el primero es muy pasajero (acompañado a veces de convulsiones y ligeras interrupciones de la respiración), se manifiesta por un aumento de la amplitud y frecuencia respiratoria; sigue el segundo

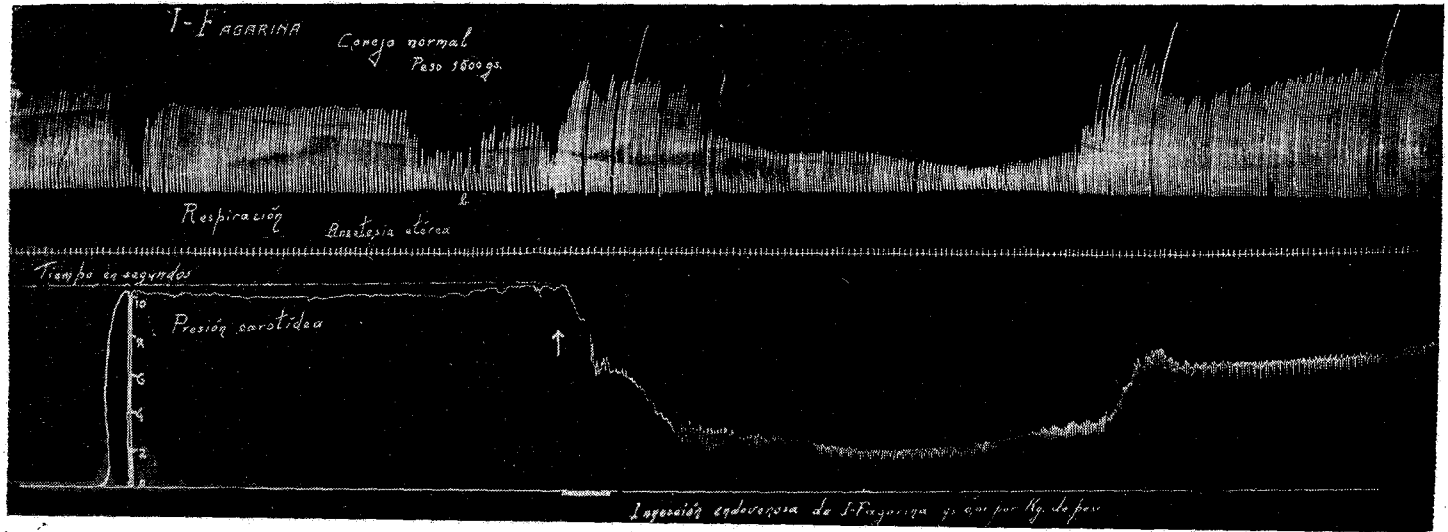


Figura 1. (Tamaño reducido)
Acción de la I-fagarina sobre el corazón del conejo suspendido y la presión carotídea.

período también corto, que es de disminución de ambos factores; y por último viene un tiempo duradero de mayor amplitud y frecuencia. Así que el efecto principal de la I-fagarina es de aceleración respiratoria y aumento del volumen torácico, coincidiendo entonces la acción fisiológica de la I-fagarina con la que se observa en la α -fagarina según los trabajos N° 11 y 13 y cuadro siguiente.

COMPARACION DE LA ACCION FISIOLÓGICA DE LA α Y I-FAGARINA EN LA RESPIRACION

	Base investigada por	Primera acción	Segunda acción		Observac.
			frecuencia	amplitud	
α -fagarina	Stuckert →	parálisis	variable según dosis, generalm. aumento	aumento	—
	Merck →	parálisis	retardo	aumento	—
I-fagarina	Stuckert →	parálisis	aumento	aumento	convulsiones
	Merck →	?	aumento	aumento	convulsiones

COMPARACION DE LA α Y I-FAGARINA EN SU ACCION SOBRE LA PRESION CAROTIDEA

α -fagarina	{	Stuckert	depresión pasajera
		Merck	depresión
I-fagarina	{	Stuckert	depresión pasajera
		Merck	poco influenciada

Según éste la α -fagarina (Stuckert) y I-fagarina (Merck) serían química y farmacológicamente idénticos, (2)

Córdoba, Diciembre 1932.

(2) Nota durante la corrección de las pruebas: Lo anterior ha confirmado el mismo Merck en una carta recibida a último momento. En la misma da una fórmula de esta fagarina parecida a la ya indicada, sería $C_{19}H_{23}O_5N$, con dos grupos metoxílicos (OCH_3), es decir que tendría un grupo oxhidrilo más, de lo que suponíamos.

Cree Merck, que podría tratarse de un alcaloide análogo a la β -homoquelonidina = α -alocriptina, lo que por nuestra parte fuera discutido en la pág. 93.

Merck admite también la presencia de varios alcaloides, de difícil separación y que él, por falta de tiempo, no habría aislado.

BIBLIOGRAFIA GENERAL

- Abderhalden, E.** — Biologische Arbeitsmethoden.
Abderhalden, E. — Biochemisches Handlexikon.
Arata, Pedro. — Apuntes de Química.
Denigés, G. — Précis de Chimie Analytique. 1920.
Domínguez, J. A. — Publicaciones del Instituto de Botánica y Farmacología, desde el N°. 1 al 48.
Engler und Prantl. — Natürliche Pflanzenfamilie.
Fresenius. — Análisis Químico cuantitativo. 6ª. edición (castellano).
Gröth, P. — Elemente der physikalischen und chemischen Kristallographie. 1921.
Guareschi, I. — Enciclopedia Chimica. 1920.
Hartwich, C. — Die neuen Arzneidrogen aus dem Pflanzenreich. 1897.
Husemann und Hilger. — Die Pflanzenstoffe. 1884.
Imbert, H. — Précis de Chimie Organique. 1909.
Issoglio, G. — La Chimica degli Alimenti. 1927.
Junck. — Tabulae Biologicae. 1930.
Meyer y Gottlieb. — Farmacología Experimental. 1925 (castellano).
Niggli, P. — Lehrbuch der Mineralogie. 1926.
Ogier, J. — Traité de Chimie toxicologique. 1924.
Roche, R. — Formulaire General des Reactions et Reactifs. 1905.
Roger. — Traité de Physiologie.
Tigerstedt. — Handbuch der physiologischen Methodik.
Sánchez, J. A. — Curso de Química Analítica Orgánica. 1924.
Simón I. — Farmacología. 1930.
Soave, M. — Chimica Vegetale. 1921.
Treadwell et Boll. — Analyse Quantitative. 1920.
Villavecchio, V. — Traité de Chimie Analytique Appliqué. 1923.
-