



Año 1914.

Núm. 2769.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

# El HABA del CALABAR

ESTUDIO TOXICOLÓGICO, FISIOLÓGICO Y TERAPÉUTICO  
DE SU PRINCIPAL ALCALOIDE

## LA ESERINA



## TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

### MANUEL CASTIÑEIRAS

DISECTOR POR CONCURSO DEL INSTITUTO DE ANATOMÍA NORMAL DE LA FACULTAD  
DE BUENOS AIRES, DURANTE LOS AÑOS  
1909, 1910, 1911, 1912, 1913 Y 1914  
DEL SERVICIO DEL HOSPITAL ESPAÑOL DURANTE EL MISMO NÚMERO DE AÑOS  
PRACTICANTE INTERPO DEL HOSPITAL ALVEAR. SUPLENTE DE CLÍNICAS

LIBRERÍA "LAS CIENCIAS"

CASA EDITORA E IMPRENTA DE A. GUIDI BUFFARINI  
2070, CÓRDOBA, 2080 - BUENOS AIRES



*Man. B. 99.15*

# El HABA del CALABAR



Año 1914.

Núm. 2769.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

---

# El HABA del CALABAR

ESTUDIO TOXICOLÓGICO, FISIOLÓGICO Y TERAPÉUTICO  
DE SU PRINCIPAL ALCALOIDE

**LA ESERINA**

= - =

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

**MANUEL CASTIÑEIRAS**

DISECTOR POR CONCURSO DEL INSTITUTO DE ANATOMÍA NORMAL DE LA FACULTAD  
DE BUENOS AIRES, DURANTE LOS AÑOS  
1909, 1910, 1911, 1912, 1913 Y 1914

DEL SERVICIO DEL HOSPITAL ESPAÑOL DURANTE EL MISMO NÚMERO DE AÑOS  
PRACTICANTE INTERNO DEL HOSPITAL ALVEAR. SUPLENTE DE CLÍNICAS

- - -

LIBRERIA "LAS CIENCIAS"  
CASA EDITORA E IMPRENTA DE A. GUIDI BUFFARINI  
2070, CÓRDOBA, 2080 - BUENOS AIRES



*Handwritten scribbles and numbers, possibly '3.1.14'.*

---

La Facultad no se hace solidaria de las  
opiniones vertidas en las tesis.

*Artículo 162 del R. de la F.*

---

# FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

## ACADEMIA DE MEDICINA

### Presidente

DR. D. ANTONIO C. GANDOLFO

### Vice-Presidente

DR. D. LUIS GÜEMES

### Miembros titulares

1. DR. D. JOSÉ T. BACA
2. » » JACOB DE TEZANOS PINTO
3. » » EUFEMIO UBALLES
4. » » PEDRO N. ARATA
5. » » ROBERTO WERNICKE
6. » » PEDRO LAGLEYZE
7. » » JOSÉ PENNA
8. » » LUIS GÜEMES
9. » » ELISEO CANTÓN
10. » » ENRIQUE BAZTERRICA
11. » » ANTONIO C. GANDOLFO
12. » » JOSÉ M. RAMOS MEJÍA
13. » » DANIEL J. CRANWELL
14. » » HORACIO G. PIÑERO
15. » » JUAN A. BOERI
16. » » ANGEL GALLARDO
17. » » CARLOS MALBRAN
18. » » M. HERRERA VEGAS
19. » » ANGEL M. CENTENO
20. » » DIÓGENES DECOUD
21. » » BALDOMERO SOMMER
22. » » FRANCISCO A. SICARDI
23. » » DESIDERIO F. DAVEL
24. » » DOMINGO CABRED
25. » » GREGORIO ARAOZ ALFARO

### Secretarios

DR. D. DANIEL J. CRANWELL  
» » DESIDERIO F. DAVEL



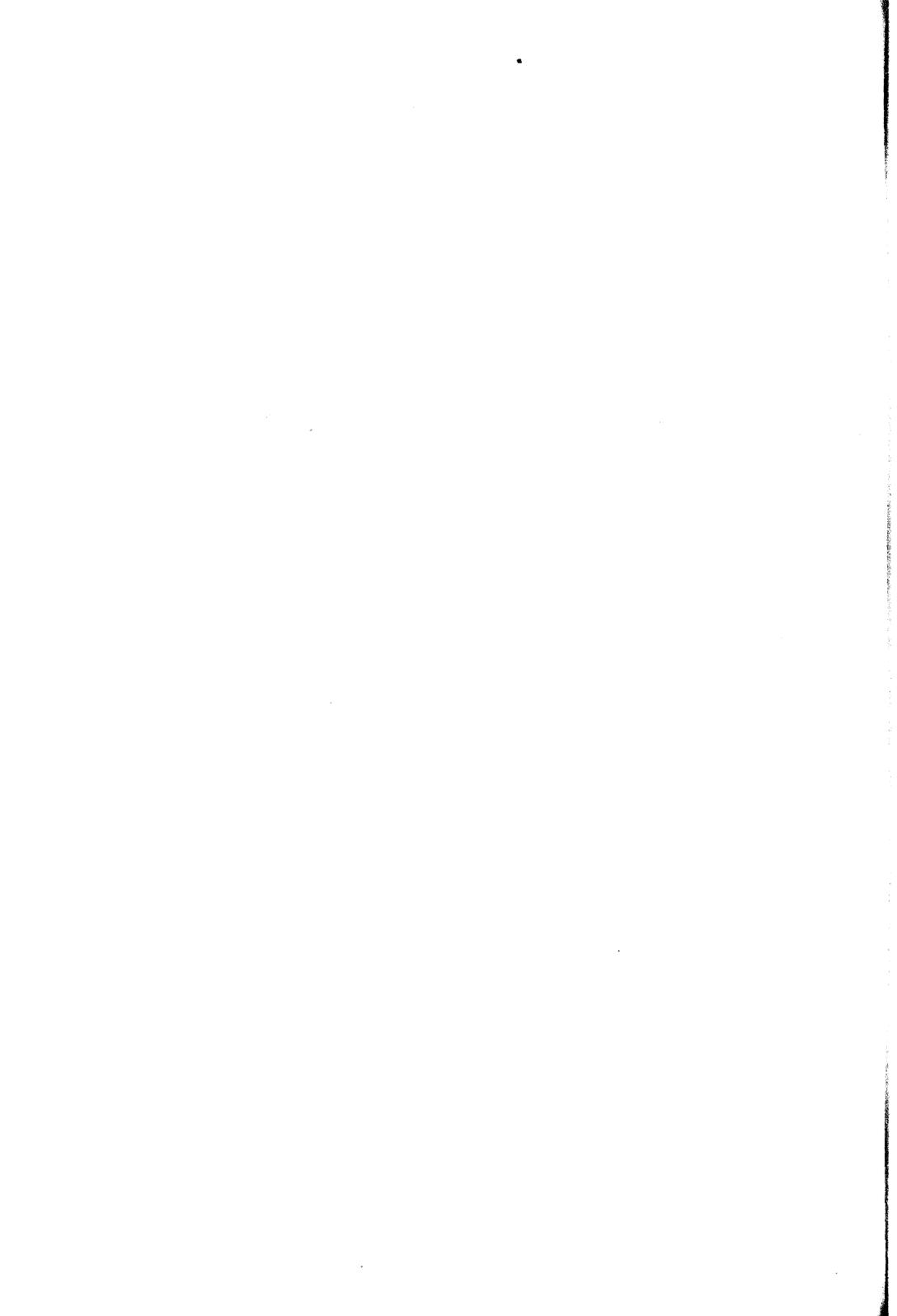
# FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

---

## ACADEMIA DE MEDICINA

### **Miembros Honorarios**

1. DR. D. EDUARDO WILDE
2. > > TELÉMACO SUSINI
3. > > EMILIO R. CONI
4. > > OLHINTO DE MAGALHAES
5. > > FERNANDO WIDAL



# FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

---

## **Decano**

DR. D. LUIS GÜEMES

## **Vice Decano**

DR. EDUARDO OBEJERO

## **Consejeros**

DR. D. ELISEO CANTÓN  
» » LUIS GÜEMES  
» » ENRIQUE BAZTERRICA  
» » DOMINGO CABRED  
» » ANGEL M. CENTENO  
» » MARCIAL V. QUIROGA  
» » ABEL AYERZA  
» » EUFEMIO UBALLES (con lic.)  
» » FRANCISCO SICARDI  
» » TELÉMACO SUSINI  
» » NICASIO FICHÉPAREBORDA  
» » EDUARDO OBEJERO  
» » J. A. BOERI (Suplente)  
» » ENRIQUE ZÁRATE  
» » PEDRO LACAVERA  
» » JOSÉ ARCE

## **Secretarios**

DR. P. CASTRO ESCALADA (Consejo directivo)  
» » JUAN A. GARASTOU (Escuela de **Medicina**)

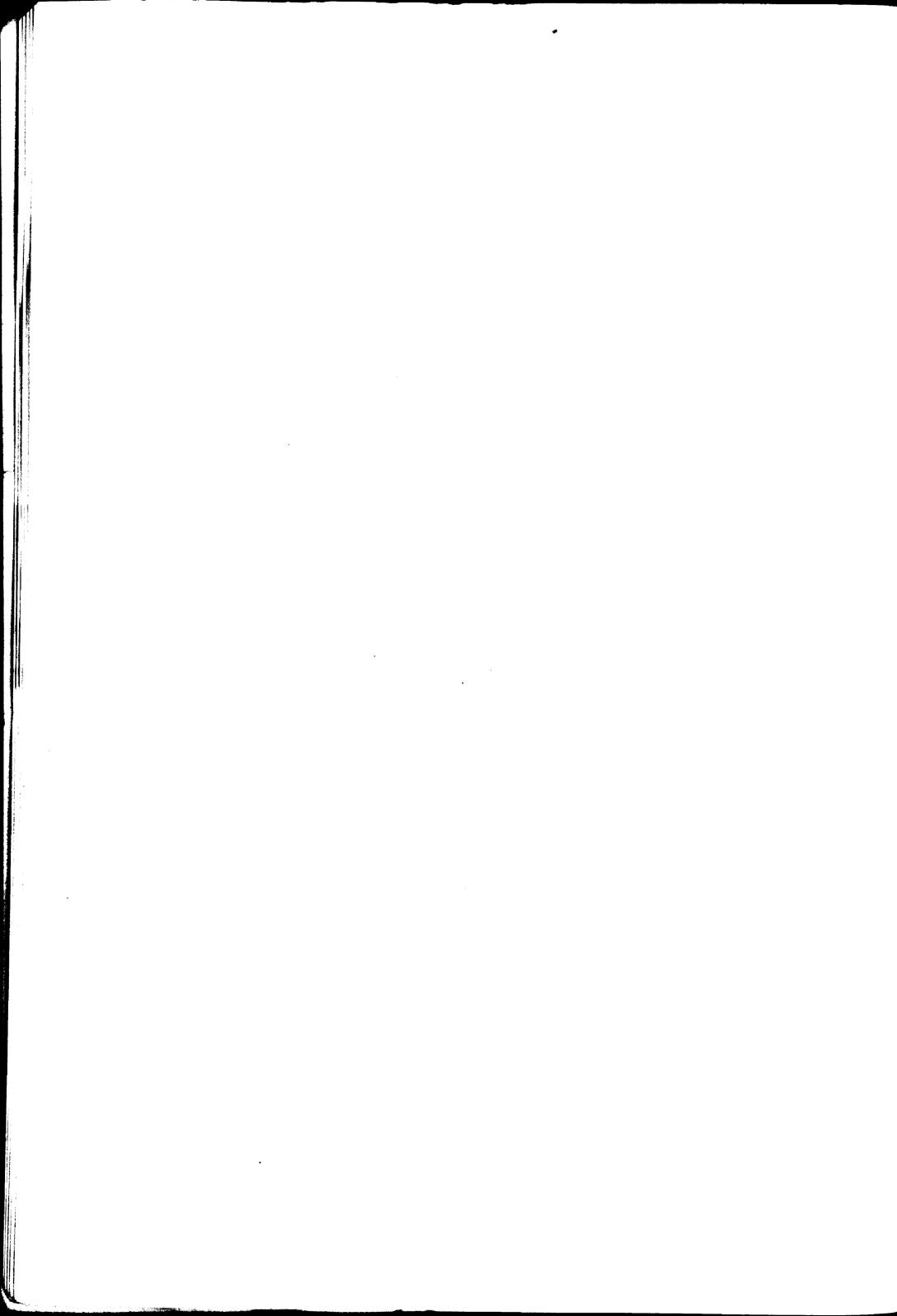


# ESCUELA DE MEDICINA

---

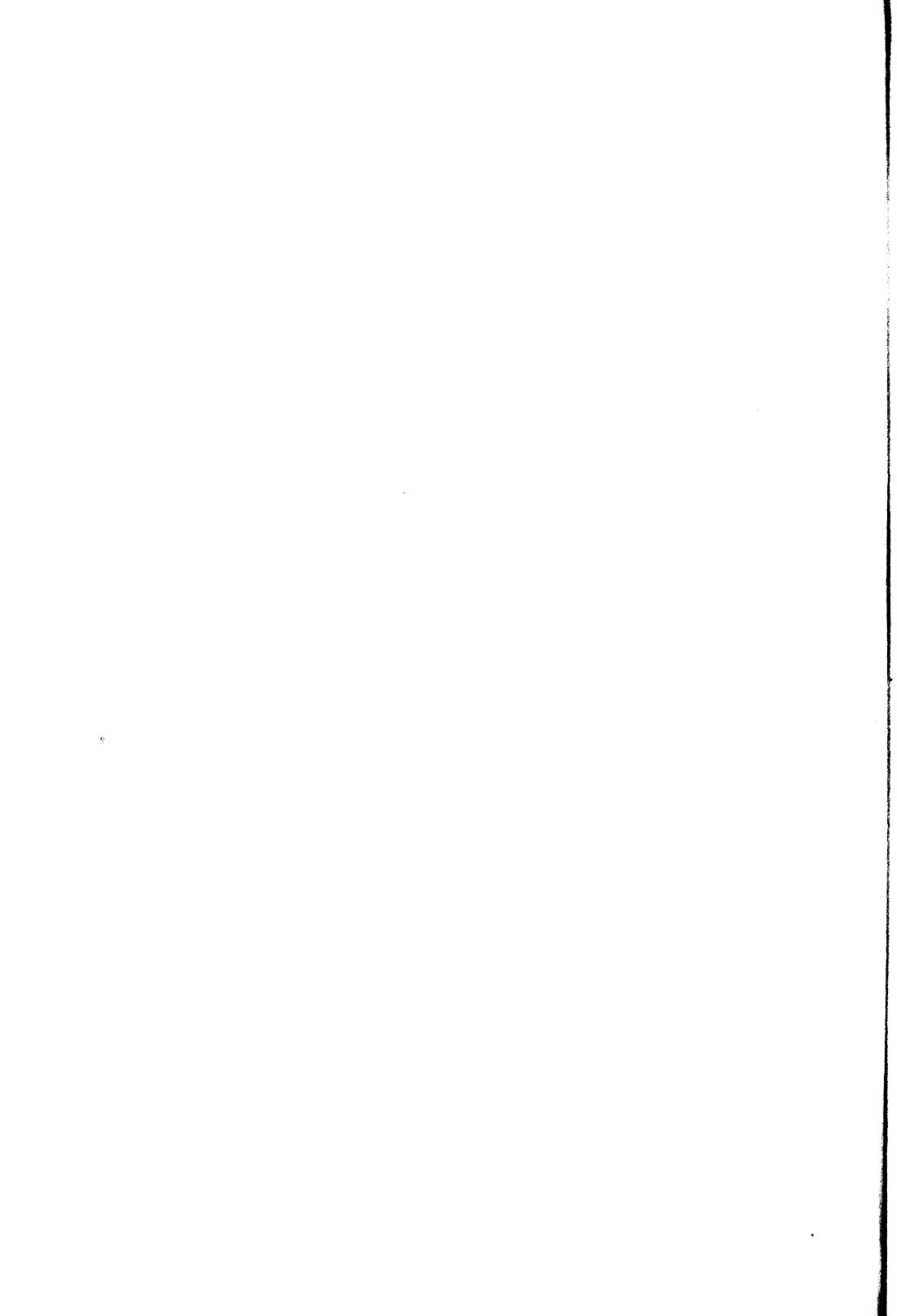
## PROFESORES HONORARIOS

- DR. ROBERTO WERNICKE  
\* JOSÉ T. BACA  
» JUVENCIO Z. ARCE  
» P. N. ARATA  
» F. DE VEYGA  
» ELISEO CANTON  
» JOSÉ MA. RAMOS MEJIA



## ESCUELA DE MEDICINA

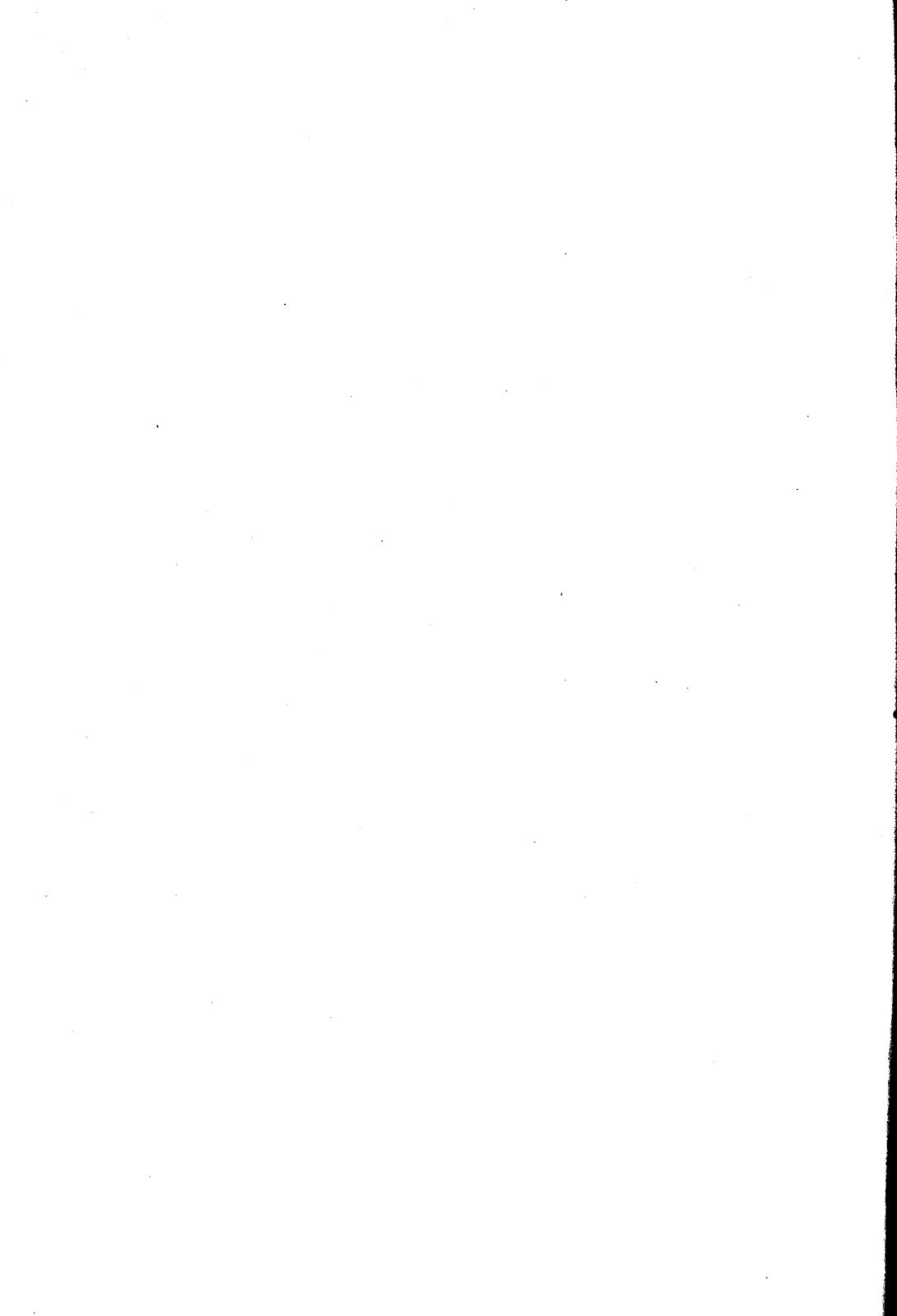
Asignaturas	Catedráticos Titulares
Zoología Médica.....	Dr. PEDRO LACAVERA
Botánica Médica.....	» LUCIO DERAÑONA
Anatomía Descriptiva.....	» RICARDO S. GÓMEZ
Anatomía Descriptiva.....	» JOAQUÍN LÓPEZ FIGUEROA
Química Médica.....	» ATANASIO QUIROGA
Histología.....	» RODOLFO DE GAINZA
Física Médica.....	» ALFREDO LANARI
Fisiología General y Humana.....	» HORACIO G. PIÑERO
Bacteriología.....	» CARLOS MALBRÁN
Química Médica y Biológica.....	» PEDRO J. PANDO
Higiene Pública y Privada.....	» RICARDO SCHATZ
Semiología y ejercicios clínicos.....	» GREGORIO ARAOZ ALFARO
	» DAVID SPERONI
Anatomía Topográfica.....	» AVELINO GUTIERREZ
Anatomía Patológica.....	» TELEMACO SUSINI
Materia Médica y Terapéutica.....	» JUSTINIANO LEDESMA
Patología Externa.....	» DANIEL J. GRANWELL
Medicina Operatoria.....	» LEANDRO VALLE
Clínica Dermato-Sifilográfica.....	» BALDOMERO SOMMER
» Génito-uritarias.....	» PEDRO BENEDIT
Toxicología Experimental.....	» JUAN B. SEÑORANS
Clínica Epidemiológica.....	» JOSÉ PENNA
» Oto-rino-laringológica.....	» EDUARDO OBEJERO
Patología Interna.....	» MARCIAL V. QUIROGA
Clínica Quirúrgica.....	» PASCUAL PALMA
» Oftalmológica.....	» PEDRO LAGLEYZE
» Quirúrgica.....	» DIÓGENES DECOUD
» Médica.....	» LUIS GUEMES
» Médica.....	» FRANCISCO A. SICARDI
» Médica.....	» IGNACIO ALLENDE
» Médica.....	» ABEL AYERZA
» Quirúrgica.....	» ANTONIO C. GANDOLFO
	» MARCELO T. VIÑAS
» Neurológica.....	» JOSÉ A. ESTEVES
» Psiquiátrica.....	» DOMINGO CABRED
» Obstétrica.....	» ENRIQUE ZARATE
» Obstétrica.....	» SAMUEL MOLINA
» Pediatría.....	» ÁNGEL M. CENTENO
Medicina Legal.....	» DOMINGO S. CAVIA
Clínica Ginecológica.....	» ENRIQUE BAZTERRICA



## ESCUELA DE MEDICINA

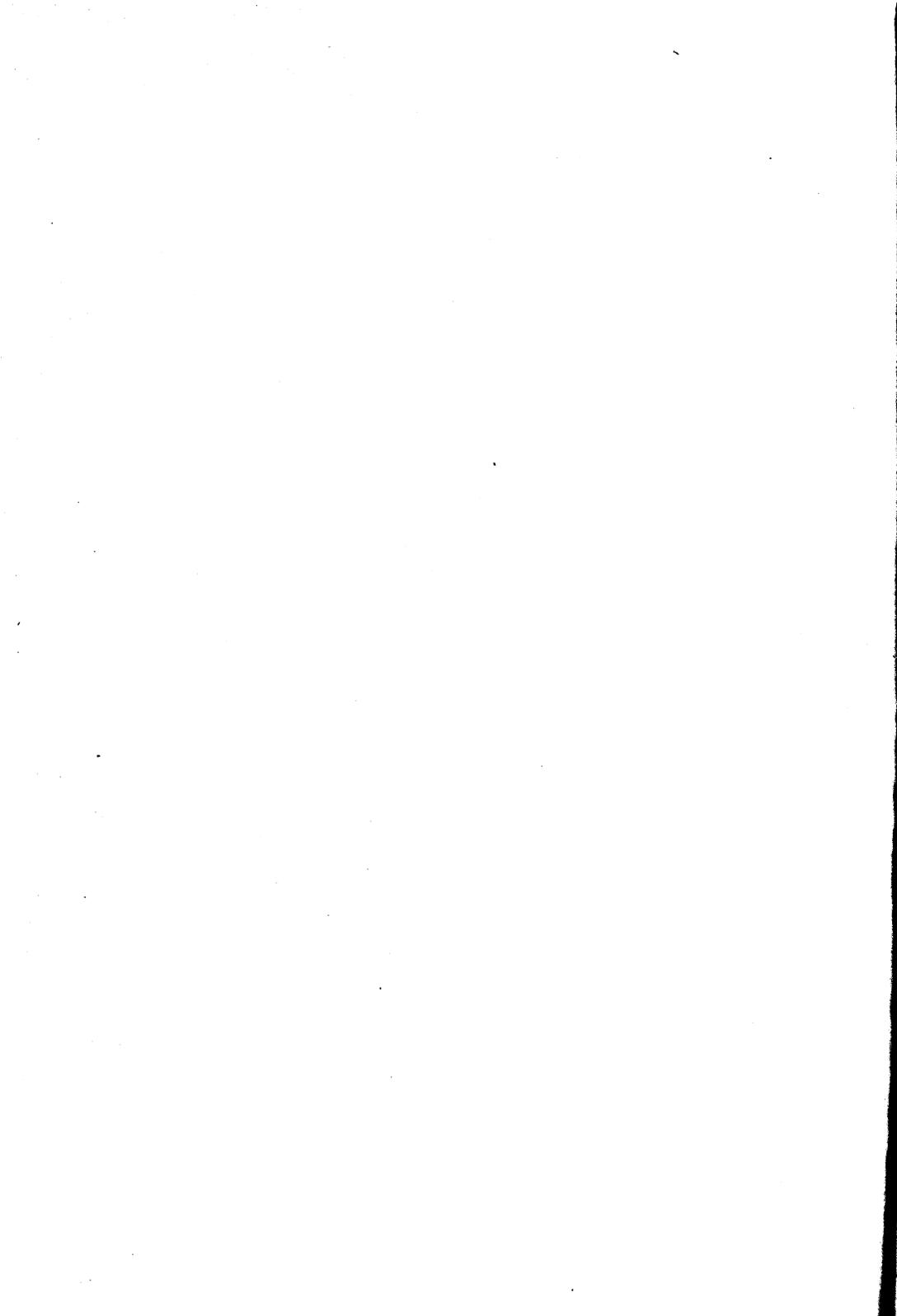
### PROFESORES EXTRAORDINARIOS

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos extraordinarios</b>
Zoología médica.....	DR. DANIEL J. GREENWAY
Física Médica.....	„ JUAN JOSÉ GALIANO
Bacteriología.....	„ JUAN CARLOS DELFINO
Anatomía Patológica.....	„ LEOPOLDO URIARTE
Clinica Ginecológica.....	„ JOSÉ BADIA
Clinica Médica.....	„ JOSÉ F. MOLINARI
Clinica Dermato-siflográfica.....	„ ENRIQUE ZARATE (en ejere).
Clinica Neurológica.....	„ PATRICIO FLEMING
Clinica Psiquiátrica.....	„ MAXIMILIANO ABERASTURY
Clinica Pediátrica.....	„ JOSÉ R. SEMPRUN
Clinica Quirúrgica.....	„ MARIANO ALURRALDE
Patología interna.....	„ BENJAMÍN T. SOLARI
Clinica oto-rino-laringológica.....	„ JOSÉ T. BORDA
	„ ANTONIO F. PIÑERO
	„ FRANCISCO LLOBET
	„ RICARDO COLON
	„ ELISEO V. SEGURA



# ESCUELA DE MEDICINA

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos sustitutos</b>
Zoología Médica.....	DR. GUILLERMO SEEBER
Anatomía Descriptiva.....	" PEDRO BELOU
Botánica Médica.....	" RODOLFO ENRIQUEZ
Histología.....	" JULIO G. FERNÁNDEZ
Fisiología.....	" FRANK L. SOLER
Bacteriología.....	" ALOIS BACHMANN
Higiene Médica.....	" FELIPE JUSTO
Semiología y ejercicios clínicos.....	" MANUEL V. CARBONELL
Anat. Topográfica.....	" CARLOS BONORINO UDAONDO
Anat. Patológica.....	" ROBERTO SOLÉ
Materia Médica y Terapéutica.....	" CARLOS R. CIRIO
Medicina Operatoria.....	" JOAQUÍN LLAMBIAS
Patología externa.....	" JOSÉ MORENO
» Dermato-sifilográfica.....	" PEDRO CHUTRO
» Genito-urinaria.....	" CARLOS ROBERTSON
Clínica Epidemiológica.....	" NICOLÁS V. GRECO
Patología interna.....	" PEDRO L. BALIÑA
Clínica Oftalmológica.....	" BERNARDINO MARAINI
» Quirúrgica.....	" JOAQUÍN NIN POSADAS
	" FERNANDO R. TORRES
	" PEDRO LABAQUI
	" JORGE L. FACIO
	" ENRIQUE B. DEMARIA
	" ADOLFO NOCETI
	" MARCELINO HERRERA VEGAS
	" JOSÉ ARCE
	" ARMANDO R. MAROTTA
	" LUIS A. TAMINI
	" JOSÉ MA. JORGE (hijo)
	" MIGUEL SUSSINI
	" LUIS AGOTE
	" JUAN JOSÉ VITÓN
	" PABLO MORSALINE
Clínica Médica.....	" RAFAEL BULLRICH
	" IGNACIO IMAZ
	" PEDRO ESCUDERO
	" MARIANO R. CASTEX
	" PEDRO J. GARCÍA
	" MANUEL A. SANTAS
Clínica Pediátrica.....	" MAMERTO ACUÑA
	" GENARO SISTO
	" PEDRO DE ELIZALDE
	" JAIME SALVADOR
Clínica Ginecológica.....	" TORIBIO PICCARDO
	" OSVALDO L. BOTTARO
	" ARTURO ENRIQUEZ
	" ALBERTO PERALTA RAMOS
Clínica Obstétrica.....	" FAUSTINO J. TRONGÉ
	" JUAN B. GONZÁLEZ
	" JUAN C. RISSO DOMÍNGUEZ
Medicina legal.....	" V. JOAQUÍN GNECCO



# ESCUELA DE FARMACIA

---

## Asignaturas

Zoología general: Anatomía, Fisiología comparada.....  
 Botánica y Mineralogía.....  
 Química inorgánica aplicada.....  
 Química orgánica aplicada.....  
 Farmacognosia y posología razonadas....  
 Física Farmacéutica.....  
 Química Analítica y Toxicológica (primer curso).....  
 Técnica farmacéutica.....  
 Química analítica y toxicológica (segundo curso) y ensayo y determinación de drogas.....  
 Higiene, legislación y ética farmacéuticas.....

## Catedráticos titulares

DR. ANGEL GALLARDO  
 \* ADOLFO MUJICA  
 \* MIGUEL PUIGGARI  
 \* FRANCISCO C. BARRAZA  
 \* JUAN A. BOERI  
 \* JULIO J. GATTI  
  
 \* FRANCISCO P. LAVALLE  
 \* J. MANUEL IRIZAR  
  
 \* FRANCISCO P. LAVALLE  
 \* RICARDO SCHATZ

## Asignatura

Farmacognosia.....

## Catedrático Extraordinario

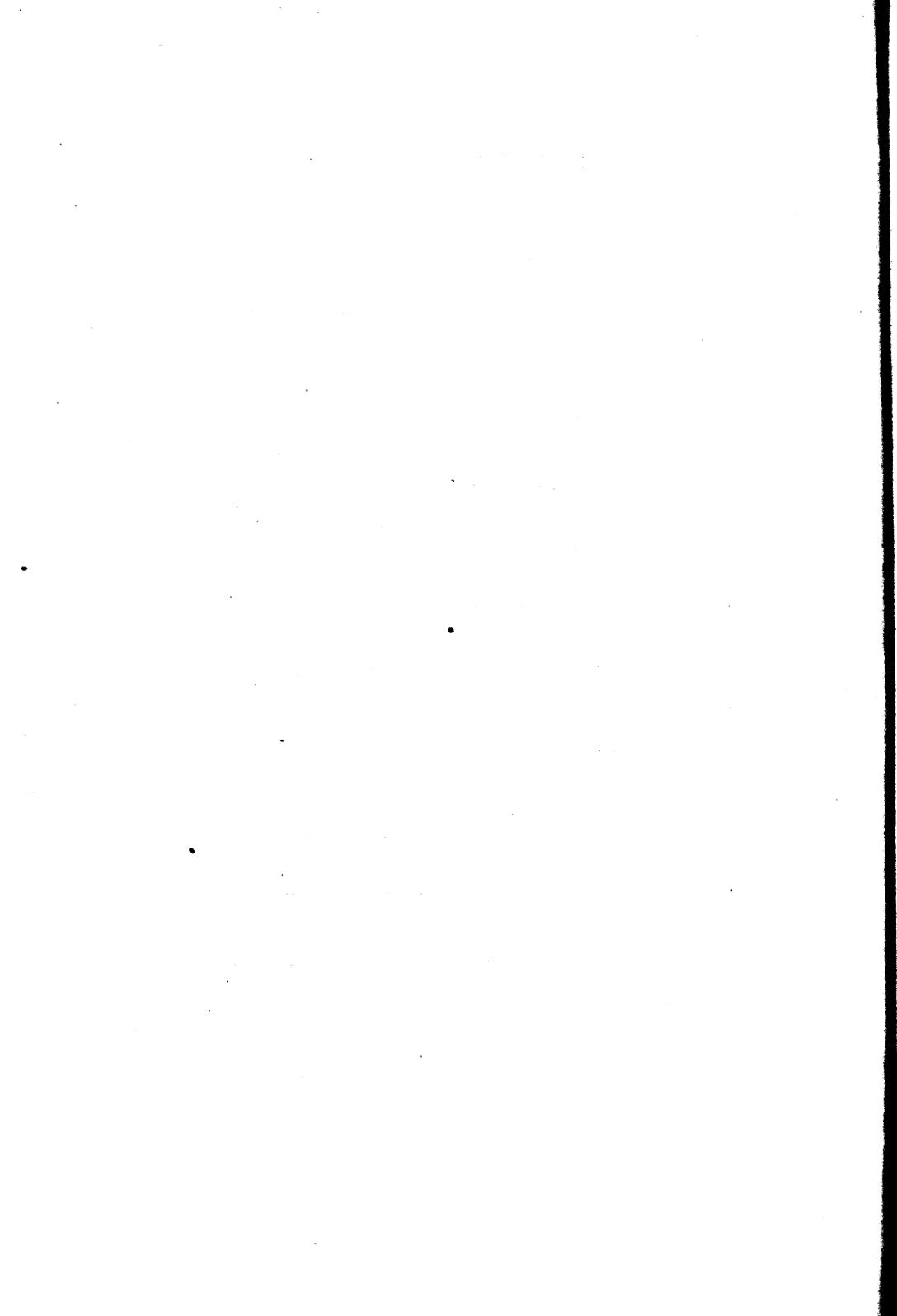
SR. JUAN A. DOMINGUEZ

## Asignaturas

Técnica farmacéutica.....  
 Farmacognosia y posología razonadas....  
 Física farmacéutica.....  
 Química orgánica.....  
 Química analítica.....  
 Química inorgánica.....

## Catedráticos sustitutos

SR. PASCUAL CORTI  
 ,, RICARDO ROCCATAGLIATA  
 ,, OSCAR MIALOCK  
 DR. TOMÁS J. RUMÍ  
 SR. PEDRO J. MESIGOS  
 ,, JUAN A. SANCHEZ  
 DR. ANGEL SABATINI



## ESCUELA DE PARTERAS

---

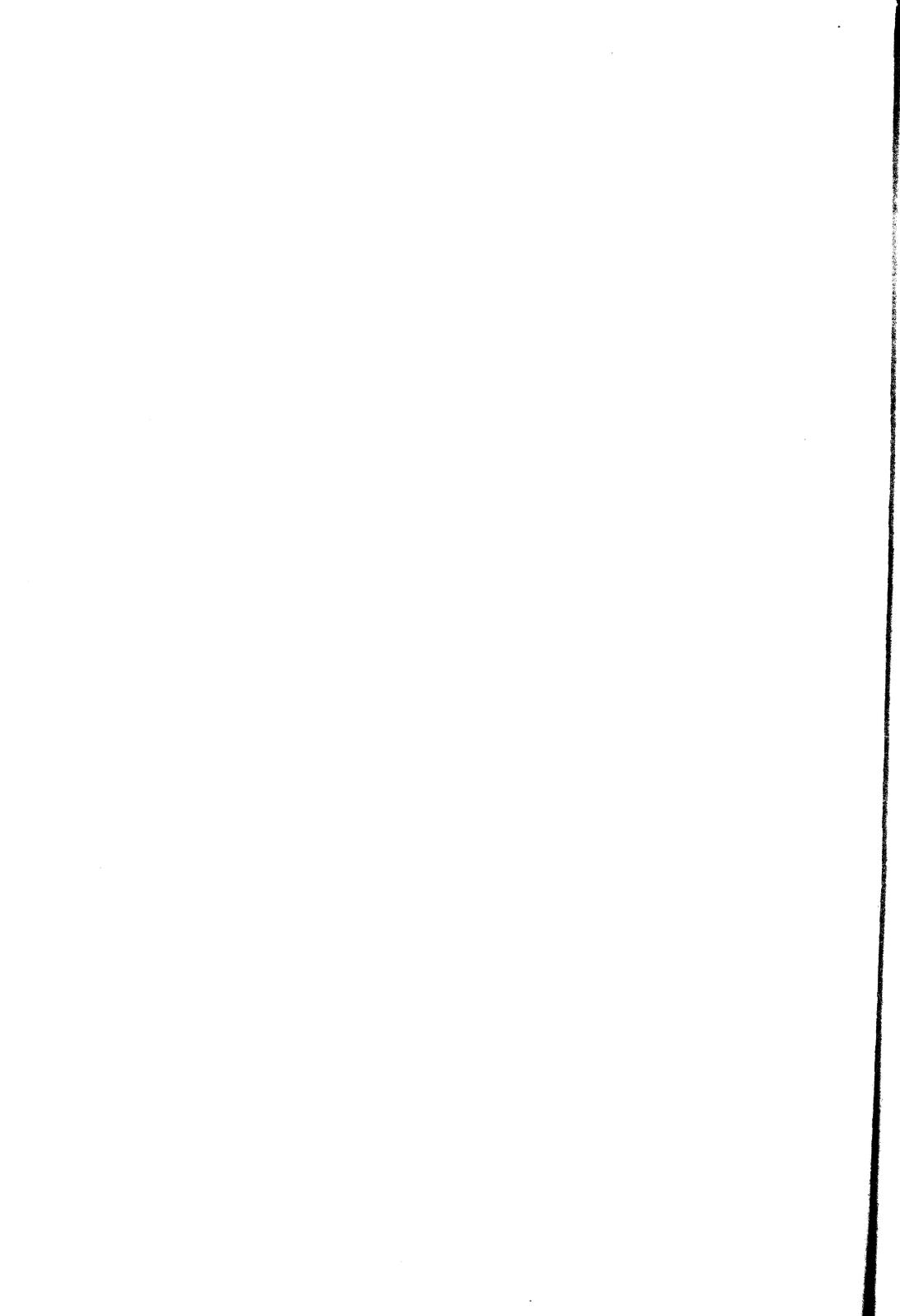
<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos titulares</b>
Parto fisiológico y Clínica Obstétrica.....	{ DR. MIGUEL Z. O'FARRELL
Parto distócico y Clínica Obstétrica.....	{ DR. FANOR VELARDE

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos sustitutos</b>
Parto fisiológico y Clínica Obstétrica.....	{ DR UBALDO FERNANDEZ
Parto distócico y Clínica Obstétrica.....	{ » J. C. LLAMES MASSINI

## ESCUELA DE ODONTOLOGIA

---

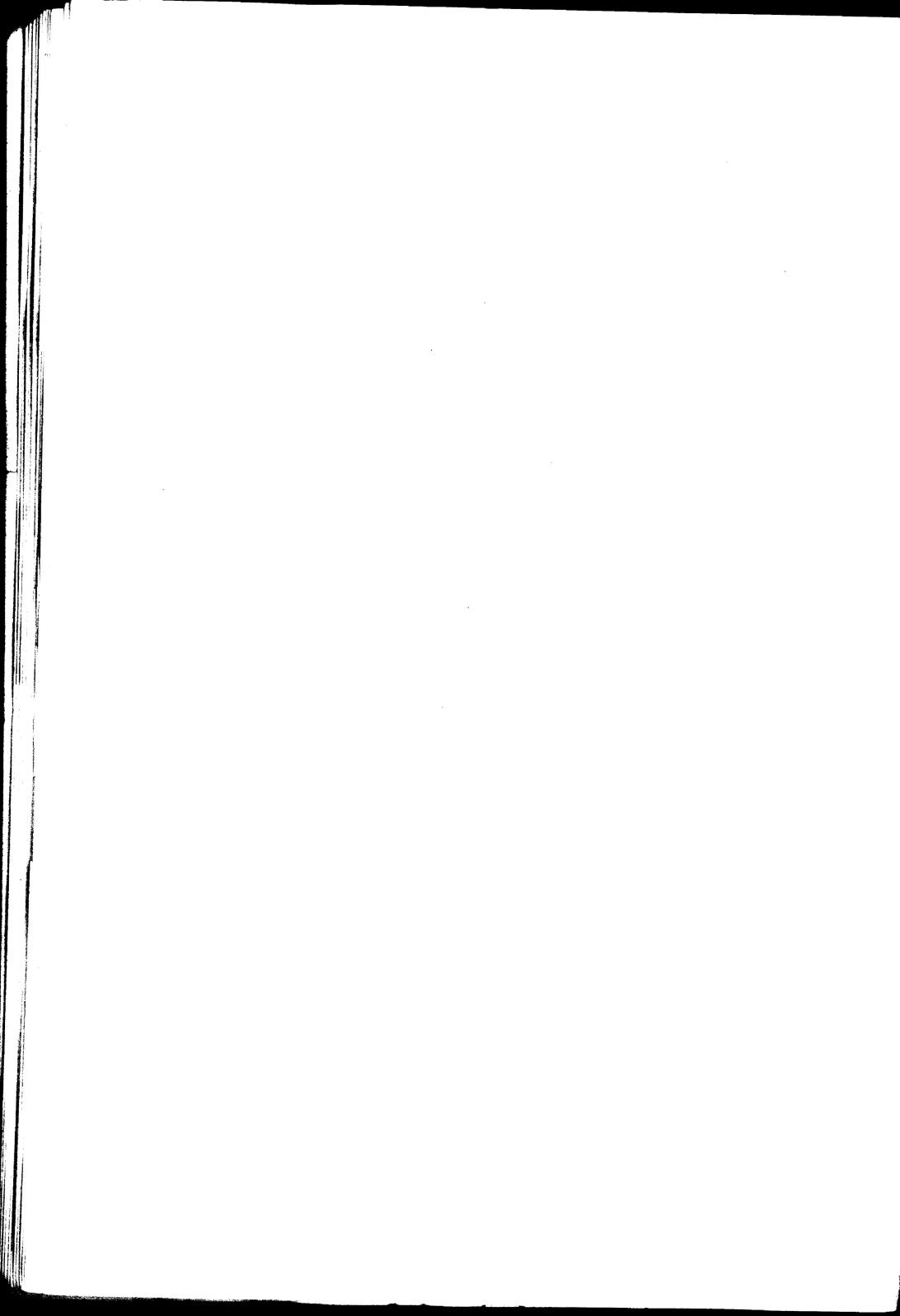
<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos titulares</b>
1er. año.....	DR. RODOLFO ERAUZQUIN
2º. año.....	» LEON PEREYRA
3er. año.....	» N. ETCHEPAREBORDA
Protesis Dental.....	Sr. ANTONIO J. GUARDO (int.)
Prof. suplente.....	DR. ALEJANDRO CABANNE



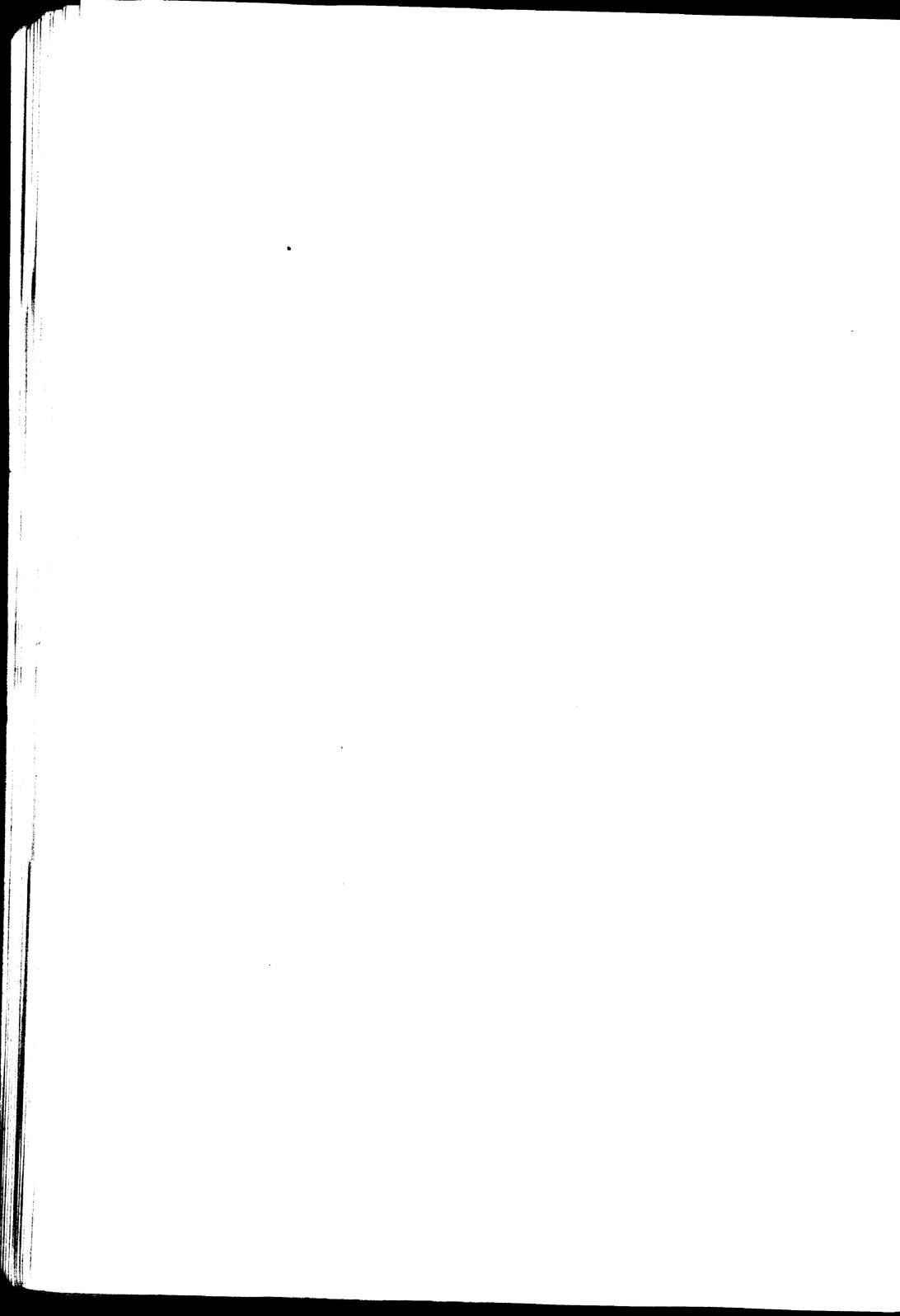
**PADRINO DE TESIS:**

Doctor **IGNACIO IMAZ**

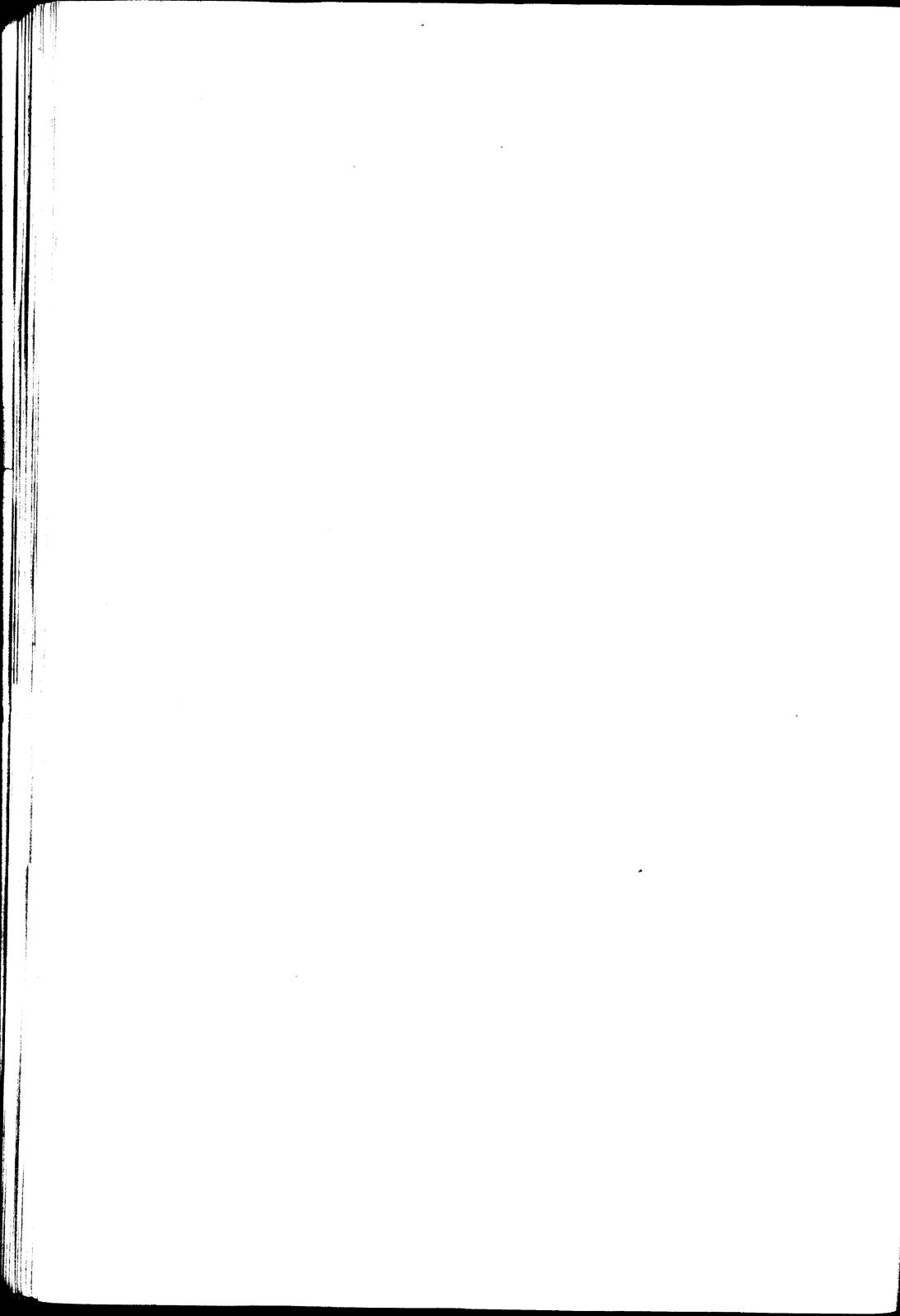
PROFESOR SUPLENTE DE CLÍNICA MÉDICA



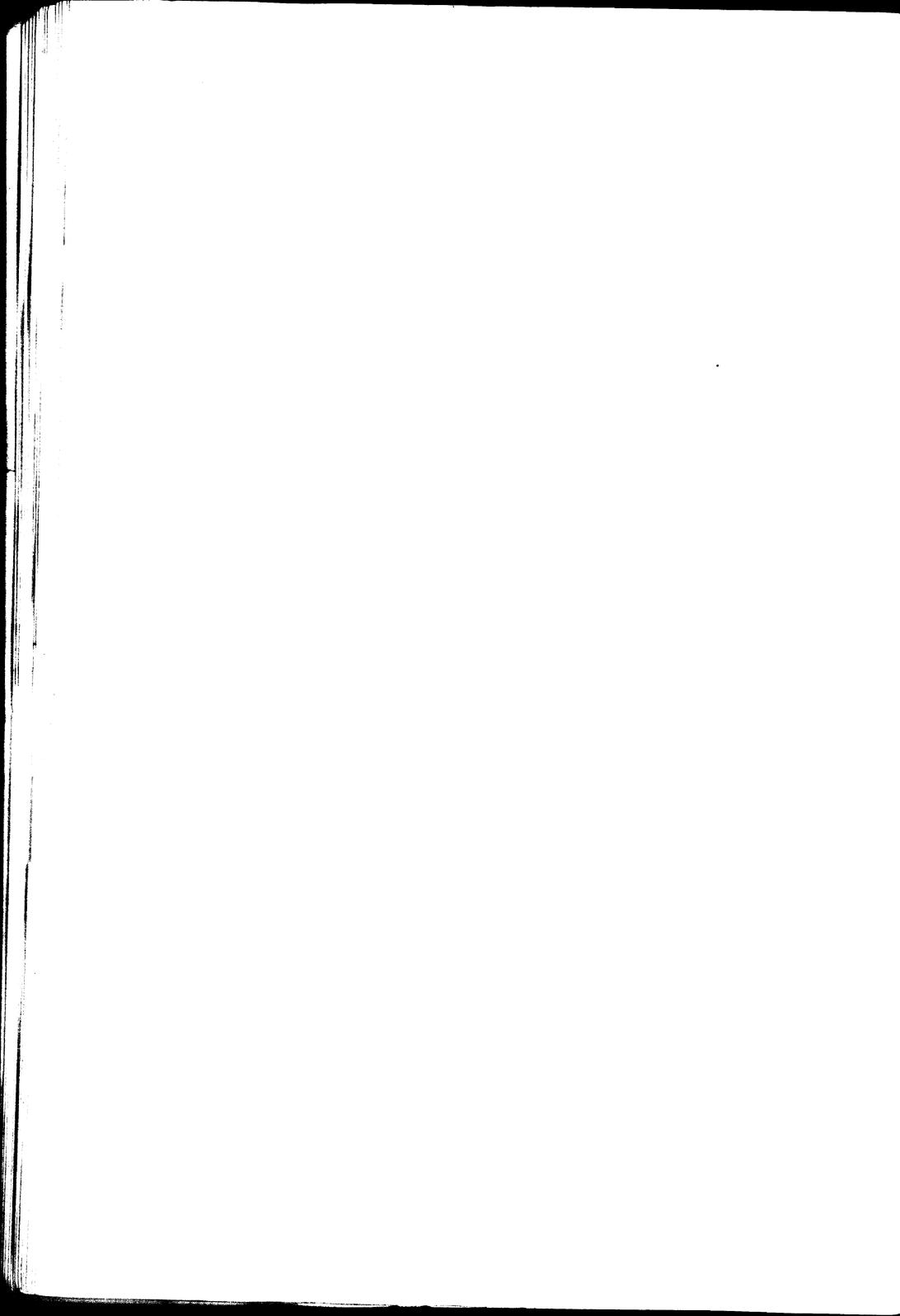
Á LA MEMORIA DE MI PADRE



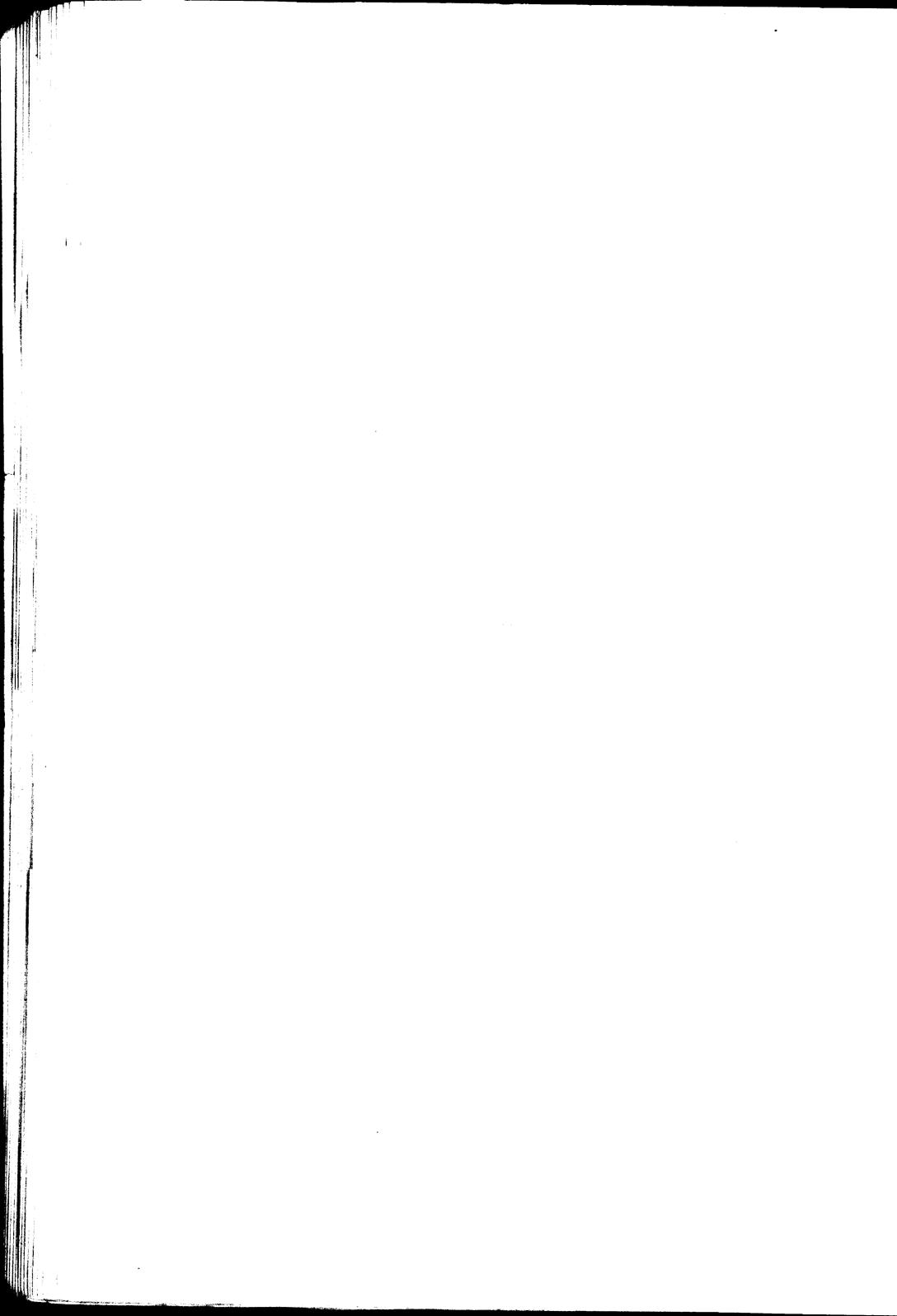
Á MI MADRE



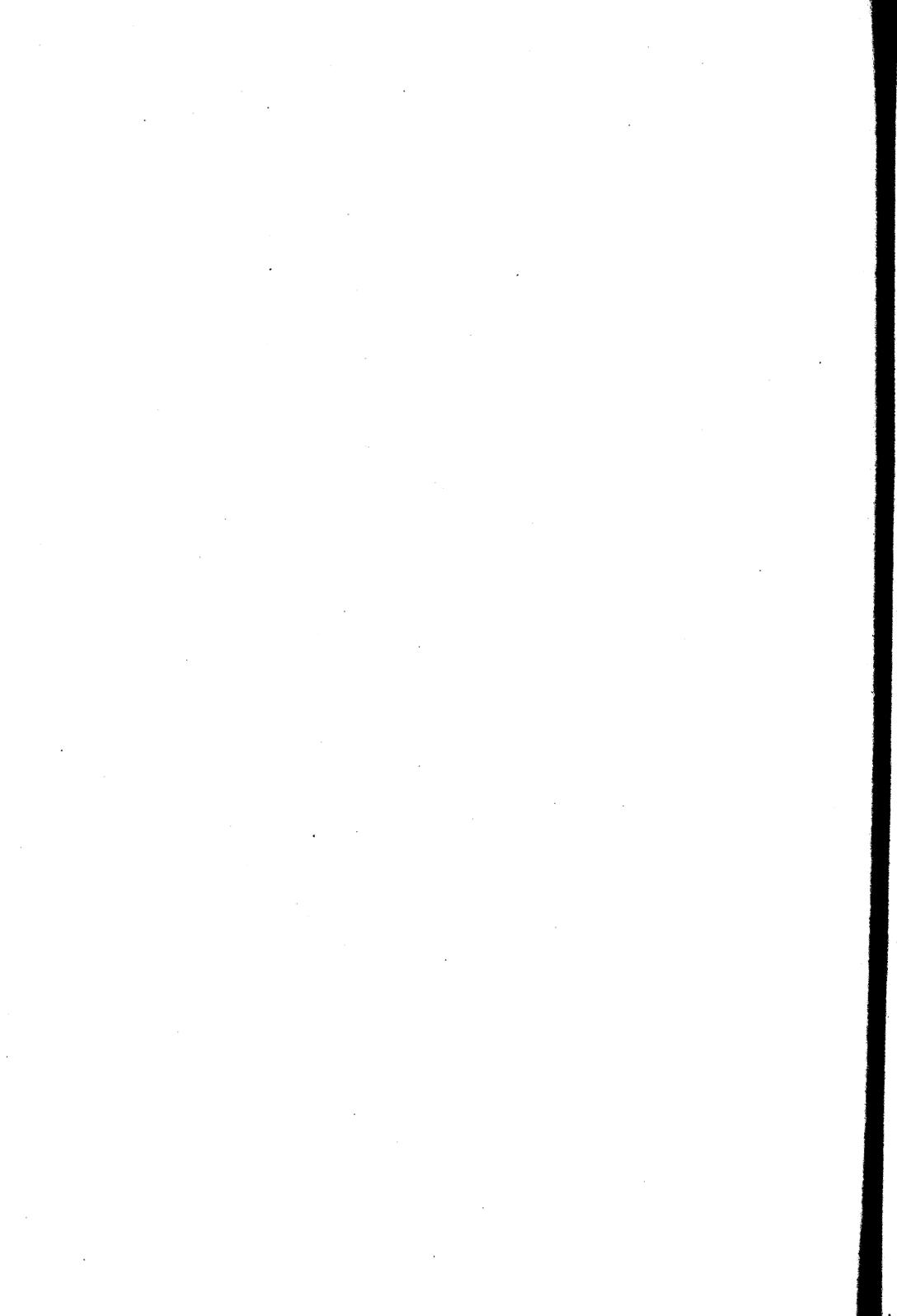
A MI ESPOSA



Á MIS HERMANOS

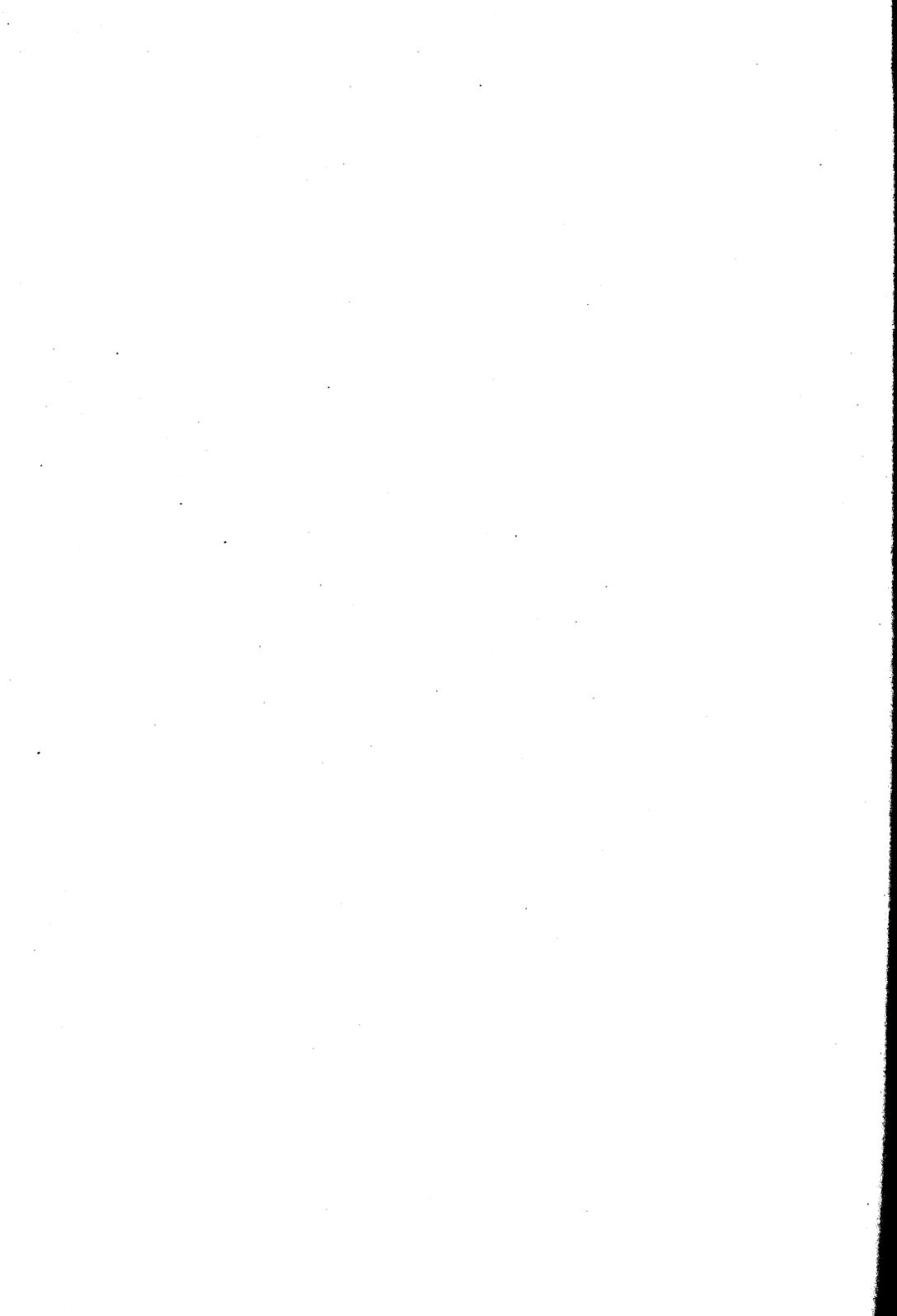


A MIS TIOS Y PRIMOS



AL SEÑOR HIPOLITO REY

MI MEJOR AMIGO



**A LOS DOCTORES:**

**AVELINO GUTIERREZ**

Catedrático de Anatomía Topográfica

**JOSE BADIA**

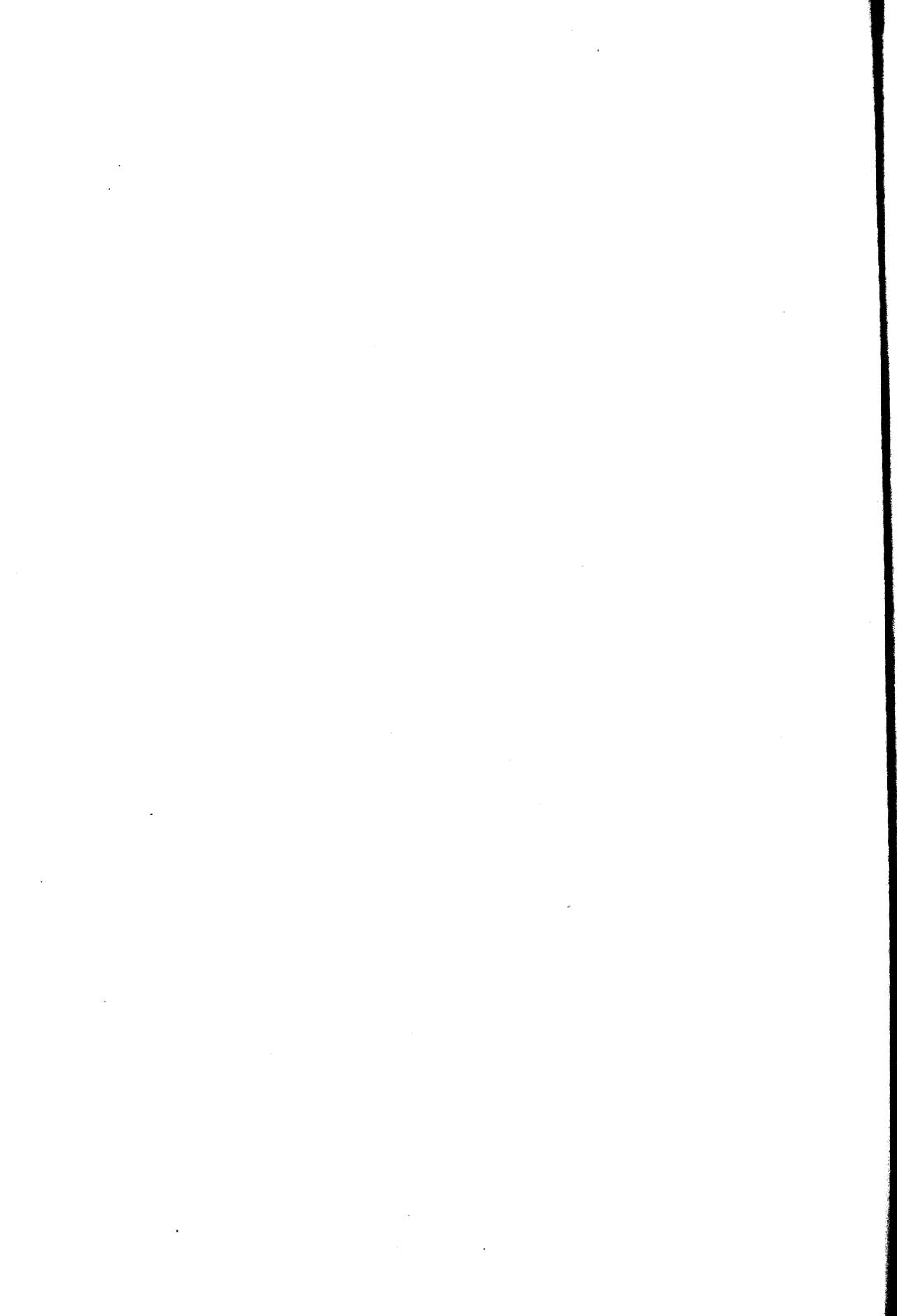
Director del Hospital Español y Catedrático extraordinario de Anatomía Patológica.

**JUAN JOSÉ CIRIO**

Jefe de trabajos prácticos de Anatomía Descriptiva.

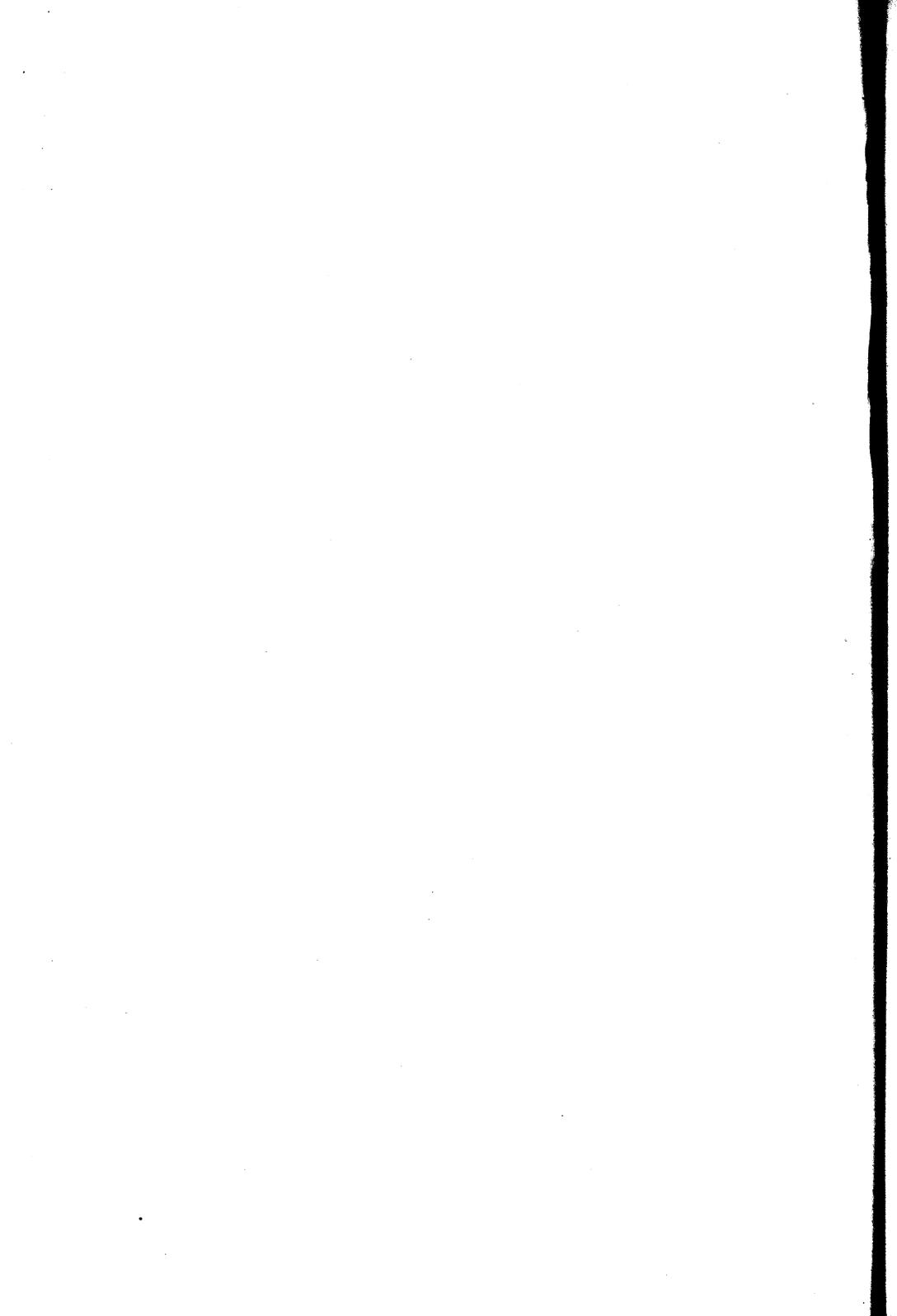
**GUILLERMO VALDÉS**

Jefe de trabajos prácticos de Anatomía Topográfica.



A MIS COMPAÑEROS DEL HOSPITAL ESPAÑOL

A MIS AMIGOS DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS

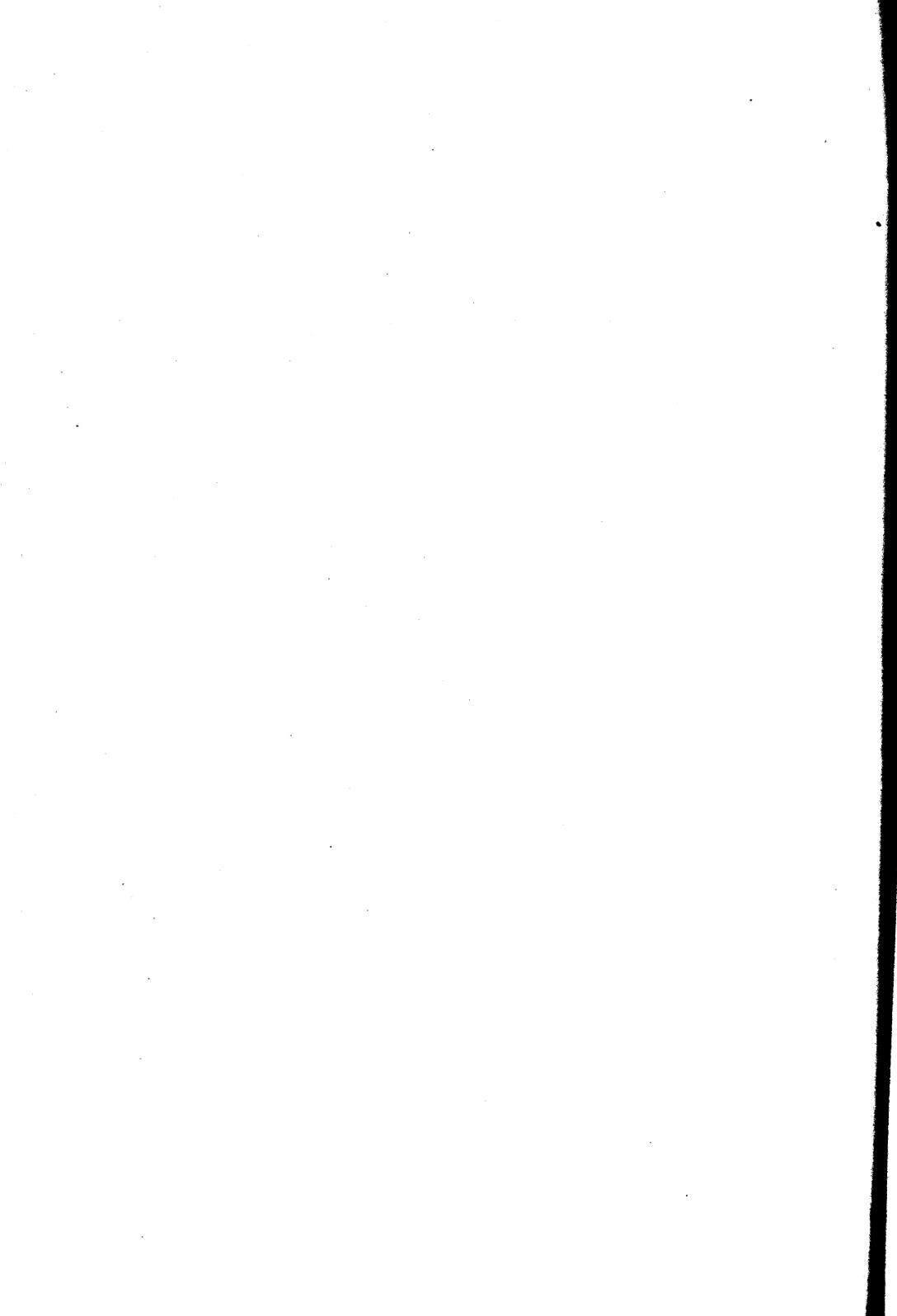


A MI PADRINO DE TESIS :

### **Doctor IGNACIO IMAZ**

Al cursar los primeros años de mi carrera, tuve oportunidad de conocerlos : siempre recordaré con placer ese momento que me ha proporcionado un amigo de vuestras condiciones ; más tarde, con todo desinterés, me ayudásteis con vuestra ciencia y hasta, si mal no recuerdo, en ocasión de un primer trabajo mío, que sometí á vuestro juicio, me aconsejásteis dando á vuestra palabra toda la expresión sincera del hombre de saber. Ahora, extremando vuestra modestia, no tenéis reparo en apadrinar mi tesis y acompañarme en éste, mi último examen.

No puedo permanecer indiferente á tan señalados beneficios : recibid, pues, mis más repetidas gracias por vuestras atenciones y estad seguro de que mi ambición no es otra que la de llegar á ser mañana un hombre útil para poderos brindar, junto con el agradecimiento que os anticipo, todo el fruto de mi inteligencia.



## PREFACIO

Yo creo, y presumo que esta será la opinión que prevalecerá entre los señores académicos, consejeros y profesores, que el mejor exponente de la preparación de un alumno que abandona las aulas de la Facultad para continuar la obra humanitaria de sus maestros, es la labor ejecutada espontáneamente en el transcurso de los siete años de su carrera.

Ahora bien, ninguna oportunidad encontrará el estudiante más propicia para demostrar su amor al estudio, que la que le ofrecen los trabajos prácticos escalonados en los diversos años que cada cual debe cursar. Por eso yo he elegido como tema de mi tesis, entre otros que he ido publicando, un asunto relacionado con uno de los citados trabajos y desarrollado en el curso del mismo. Con él quiero coronar mi vida de estudiante é iniciar la de,..... no digo de médico, porque alguien podría tomarlo por petulan-

cia,..... la de estudiante todavía, la de estudiante graduado, si se quiere, desde que al fin y al cabo todos continuamos siendo estudiantes por más que ostentemos un hermoso diploma colocado en la parte más visible del consultorio para recreo de nuestra familia y asombro de nuestros amigos.

Y no puede ser de de otro modo, estudiantes tenemos que ser, pese á nuestra ambición y orgullo, porque á medida que avanzamos, no ya en el campo, sino en el cultivado jardín de la ciencia, los conocimientos aumentan con pasmosa rapidez, los descubrimientos se suceden á cada instante y las nuevas teorías se zurcen, complican y multiplican hasta el infinito..... Pero el cerebro es siempre el mismo y, aunque no lo fuera, aunque lográramos acrecentar su potencia con el estímulo del estudio, este beneficio, si así puede llamarse, se obtendría en menoscabo de la vida que se agotaría prematuramente perdiendo por una parte lo que por otra hubiéramos ganado. Porque está fuera de duda que hoy pensamos más y vivimos menos y aún cuando el cerebro nos permite asimilar todo lo que leemos, la muerte nos arrebatara siempre en la mitad del camino. ¡Tanto, de tanta utilidad y tan necesario es lo que se ha escrito en Medicina que la vida del hombre no alcanza á compendiar !

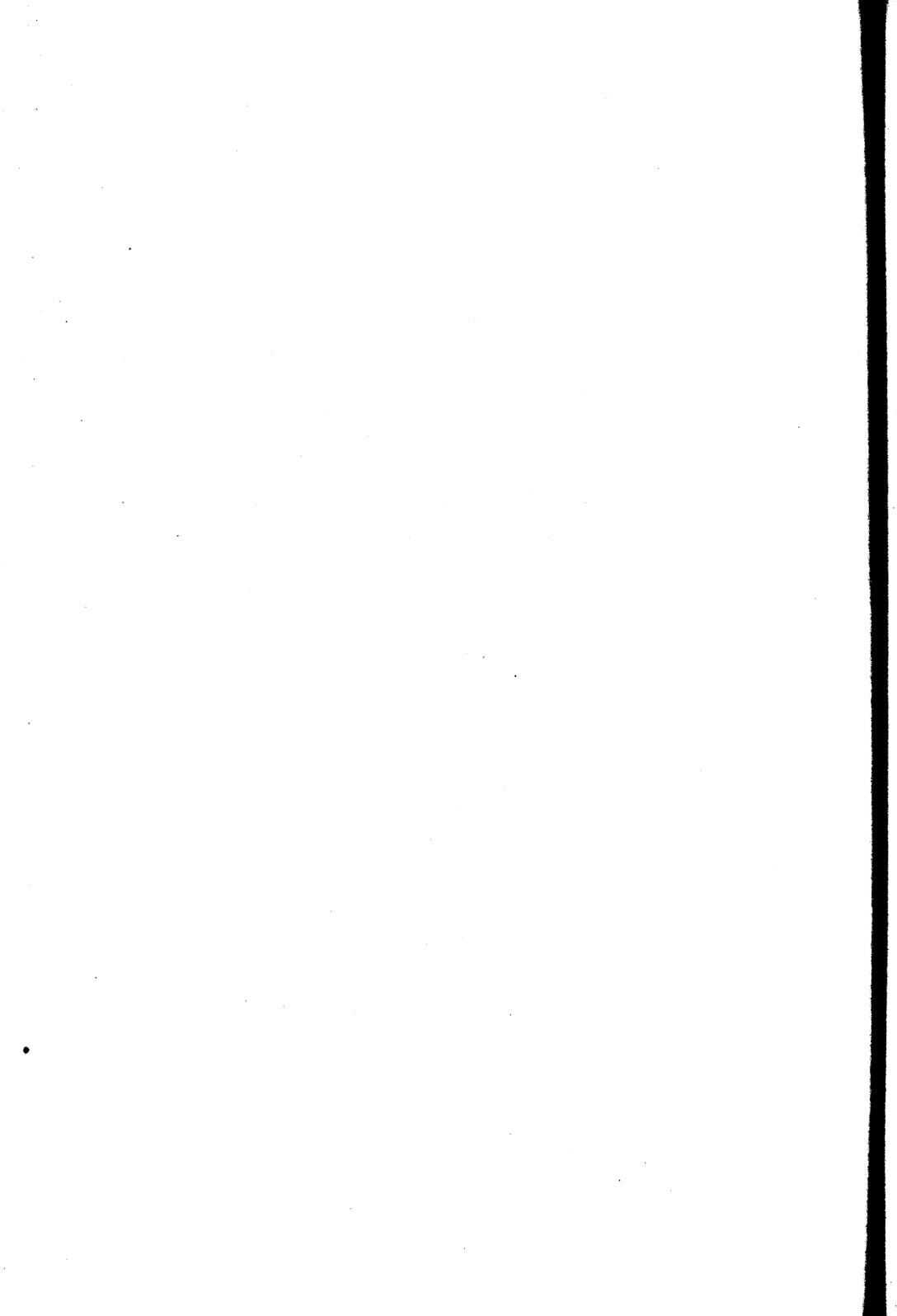
Con razón se ha dicho y se seguirá diciendo mientras haya quien esté habituado á expresar con sinceridad sus ideas, que el que ambicione dominar por entero la ciencia médica le pasará lo que á ciertos exploradores poco acostumbrados á medir con la vista la inmensidad de lo que tienen delante : que al contemplar en el horizonte, semicubiertas por las brumas de la tarde, las blancas cumbres de las cordilleras, consideran fácil empresa trasponerlas é inician la jornada con muchos bríos y muchas esperanzas de salir victoriosos de la prueba ; pero á medida que avanzan por el sendero que se han trazado, la verdad desnuda se muestra ante sus ojos : lo que suponían simples altitudes se transforman en montañas formidables, donde creían encontrar plácidos valles aparecen enormes precipicios.... y allí, en lucha con lo invencible, parecen envueltos en sus propios despojos, crispadas las manos por la impotencia y la ansiedad pintada en el rostro.

Pero en fin, sea como fuere, he llegado al término de mi viaje : este es el hecho de importancia ante los ojos del mundo, aunque para mí no deba serlo ; he llegado y rindo con esta tesis mi último tributo oficial á la Facultad de Medicina. Pero como mi conciencia, á la cual procuro siempre mantener á buena altura, debe intervenir en este acto, tal vez el más solemne de mi vida, quiero dejar constancia

de que, aunque presento este trabajo como lo presentan todos, con entusiasmo, no creo como creen muchos, que su aceptación signifique una garantía de autoridad y sabiduría, sino un certificado de competencia que me acredita como capaz de desempeñarme mañana, cuando en realidad pueda titularme médico, con acierto, dignidad y conciencia.

No pretendo haber encontrado, porque no lo he buscado, precisamente, un tema de esos cuyo título solamente infunde respeto y supone una sólida preparación de quien lo desarrolla : mi tesis es el resultado de un trabajo práctico ; por consiguiente, no busquéis en sus páginas nada que no sea un afán de hacer las cosas bien y metódicamente y, aunque me esté mal el decirlo, un amor muy grande al estudio. Pero al lado de esas cualidades, observad asimismo en ella que, entre lo mucho leído y mucho recopilado, quizás haya también mucho pensado porque siempre he querido que lo que pasara por mis ojos tuviera la sanción de mi cerebro y cuando ésto no ha podido ser, ó por no entenderlo yo, que es lo más probable, ó por no expresarlo el autor con la claridad necesaria, me he esforzado en interpretar las cosas á mi modo, de acuerdo con mi criterio y teniendo siempre en cuenta la palabra autorizada de los que saben más que yo.

Señores Académicos, señores consejeros, señores profesores : no me resta más que suplicar vuestra benevolencia para juzgar la obra que tenéis delante y que á vosotros dedido de todo corazón ; algo más merecéis, sin duda, ya que me habéis ilustrado con vuestra palabra y animado con vuestro ejemplo ; pero considerad que nadie puede dar más de lo que tiene y que esta os doy, aunque no vaya acompañada de la última palabra de la ciencia ni acuse en sus líneas el criterio independiente del hombre de saber, lleva envuelto en sus páginas un tesoro de cariño y gratitud.



## EL HABA DEL CALABAR

### ORIGEN

El Haba del Calabar es la semilla del *Physostigma Venenosum* planta que crece en los alrededores de la costa occidental del Africa y muy en particular del llamado Viejo Calabar y de Guinea, puntos de donde se exporta con fines industriales y terapéuticos á los mercados europeos. Como se ve, es un vegetal que se desarrolla en climas cálidos y poco irrigados, circunstancias que no impiden que llegue á adquirir dimensiones bastante pronunciadas.

### CARACTERES BOTANICOS

Pertenece á la familia de las Leguminosas, suborden de las Papilionáceas y tribu de las Eufaseoladas. Puede clasificarse entre las lianas, es decir, entre las plantas de tallo rastrero. Sus hojas son

ovales, agudas, compuestas y del tipo pinado ; tienen siempre estípulas y son pecioladas. Sus bordes son lisos y su lámina retinerveada con una nervadura principal longitudinal de la cual parten, á modo de barbas de pluma, varias nervaduras secundarias.

Las inflorescencias son en racimo y sus flores, de un bello color violado, descansan sobre un cáliz gamosépalo. La corola es típica de la familia ; su eflorescencia es descendente : aparecen primero un pétalo superior, luego dos laterales y, por último, dos inferiores é internos cubiertos por los precedentes. El androceo está formado por seis ó siete estambres ; es diadelfo formado por dos grupos, uno superior de un estambre y otro inferior de seis cerrado á modo de tubo.

El Gineceo, constituido por un solo carpelo, termina por un estilo apendiculado ; su sutura mira hacia el plano dorsal de la flor. El ovario, cerrado como se ha dicho por detrás, contiene adheridos á este nivel cuatro óvulos dispuestos en dos series, dependientes cada una de ellas, de los bordes correspondientes del carpelo suturado. Uno de estos óvulos suele generalmente abortar.

El fruto es una vaina que mide alrededor de quince centímetros de longitud y encierra en su in-

terior dos ó tres habas de dos ó tres centímetros de longitud por uno ó dos de ancho.

La Eserina y la Calabarina, dos alcaloides que han sido aislados en 1876, se encuentran con más abundancia en estas habas que en el resto del vegetal y de ella, precisamente, se extrae, por los procedimientos que más tarde señalaremos.

### HISTORIA

Los primeros que dieron á conocer las propiedades tóxicas de este vegetal fueron los misioneros escoceses en 1546, quienes, en sus continuos viajes por esas tierras, observaron los usos que acostumbraban los indios á dar á este producto.

Recién en 1855, Christison estudió formalmente su acción fisiológica en experiencias sobre animales, estudios que fueron proseguídos más tarde por Scharpey y Fraser en orden cronológico, hasta que este último descubrió su acción constrictiva sobre la pupila.

Detalle tan útil como el descubierto por Fraser, despertó el espíritu investigador de sus sucesores y así vemos que desde esa época hasta la actualidad, numerosos médicos y fisiólogos como Argil Robertson, Giraldés, Neil, Laborde y muchos otros,

tijan su atención en este tema para ofrecernos un estudio bastante interesante al respecto.

### Usos

El Haba del Calabar no se utiliza entre nosotros con fin terapéutico alguno ; no sucede lo mismo con uno de sus principios activos, la Eserina, de la que los oftalmólogos no pueden prescindir en sus clínicas.

Rabuteau, refiriéndose á publicaciones hechas por James Irvine y otros, cuenta que las autoridades de la patria de origen del Haba, suelen administrarlo como veneno de prueba á los indígenas acusados de hechicería. La dosis comunmente empleada con este objeto llega á 20 ó 30 habas que deben ingerirse bien sea en infusión, bien al estado natural, en grano. Los pobres indios mueren á la hora, más ó menos, de haberlas ingerido ; pero un detalle singular y, por otra parte, fácilmente explicable, viene á favorecer á algunos de estos desgraciados y es que, según lo advierte el mismo Rabuteau, cuantas más habas ingieran tantas menos probabilidades tienen de morir intoxicados.

La explicación de este fenómeno estriba en que á grandes dosis, este tóxico provoca diarrea y vó-

mitos por un mecanismo que más tarde estudiaremos, accidentes éstos que determinan, como se comprende, la eliminación de una gran parte de la sustancia tóxica ingerida.

No deja de ser curiosa también la idea que han tenido los habitantes de estos pueblos de emplear las semillas de este vegetal como arma de combate en los duelos suscitados entre ellos. El provocador secciona en dos un haba con sus dientes y, ante el público reunido, ofrece á su contrincante una mitad que, lo mismo que él la otra, debe ingerirla ipso facto. Este mismo acto puede repetirse varias veces en un mismo duelo y sale vencedor, si sale vivo de la prueba, el que haya sido capaz de brindar más habas á su estómago.

Convengamos en que la idea, á pesar de ser peregrina es también salvaje, pero convengamos asimismo en que si nuestros duelistas la apoptaran para dirimir sus cuestiones sobre el campo del honor, el número de los adeptos á este sanguinario deporte quedaría considerablemente reducido.

#### ENVENENAMIENTOS A QUE HA DADO LUGAR

Los envenenamientos accidentales producidos por el haba son raros y se explica el hecho por la

doble circunstancia de que su consistencia dura y su sabor amargo no la hacen fácilmente tolerable.

Rabuteau, sin embargo, cuenta un caso aecido en el año 1864 en el puerto de Liverpool en donde varias criaturas recogieron é ingirieron de un buque anclado en el puerto, un cierto número de estas semillas.

Transportados en número de sesenta á los hospitales de la ciudad, fueron convenientemente atendidos y salvados, excepto uno de ellos que murió á pesar de haber ingerido una sola haba y que sirvió para ilustrar con sus síntomas una historia completa de la intoxicación por esta sustancia. La describiremos en su lugar oportuno.

## ESERINA

### ORIGEN

El Haba del Calabar contiene dos alcaloides : la Eserina ó Physostigmina y la Calabarina. Ambas han sido aisladas por procedimientos químicos, la primera por Vee y Leven en 1868 y la segunda por Harnack y Witkowsky en 1876.

Como de estos dos alcaloides sólo la Eserina tiene importancia bajo el punto de vista médico, únicamente ocupará nuestra atención esta sustancia.

### CONSTITUCION

La Eserina,  $C^{15}H^{21}N^2O^2$ , es un compuesto sólido, nitrogenado, de la serie aromática y de derivación quinoléica ; es, por consiguiente, un alcaloide fijo y oxigenado como lo son generalmente los compuestos sólidos de este grupo. Tiene la propie-

dad de combinarse con los ácidos dando una sal cristalizada y de caracteres perfectamente definidos.

### EXTRACCION

Se toman las habas, que son las partes del vegetal más ricas en alcaloide, y se trituran en un mortero en seco hasta reducirlas á polvo grueso. El producto obtenido por esta operación mecánica se coloca en un recipiente que contenga una solución de ácido clorhídrico en agua destilada al 10 por ciento y se hierve durante media hora.

El alcaloide; bajo la acción del ácido clorhídrico, se disuelve en el líquido de donde, después de filtrado éste, se precipita por la cal. El precipitado obtenido se separa por filtración del líquido restante y se trata con alcohol hirviendo que disuelve el alcaloide. No resta más que purificarlo evaporando el alcohol y permitiendo de este modo que la sal alcaloídica cristalice. Esta última operación puede repetirse varias veces volviendo á disolver con alcohol la sal y á evaporar después el líquido resultante.

El procedimiento que acabo de exponer puede modificarse en su segunda parte, es decir, á partir de la precipitación por la cal, siguiendo los métodos

de Stas ó Dragendorff mucho más exactos y seguros. Estos dos métodos serán descritos más adelante.

### PROPIEDADES FISICAS

*Caracteres organolépticos* — Cristaliza en prismas triangulares, aplastados, incoloros, grandes y transparentes. Desvía á la izquierda el plano de la luz polarizada y su poder rotatorio oscila entre 120 grados en solución bencínica y 82 en solución clorofórmica.

Sus cristales son inodoros y de un sabor amargo bastante pronunciado.

### PROPIEDADES QUIMICAS

Es poco soluble en el agua ;mucho más en el alcohol, éter, sulfuro de carbono, cloroformo, bencina y alcohol amílico.

Como todos los alcaloides, se conduce como verdadera base : azulea la tintura de tornasol, enverdece el jarabe de violeta y se combina con los ácidos

para formar sales cristalizadas solubles y de sabor amargo.

Cuando el cloro, bromo ó yodo actúan sobre este cuerpo, lo transforman en productos de sustitución clorados, bromados ó yodados, así como también es descompuesto en una base volátil no oxigenada, si se hace actuar sobre él la potasa en caliente.

Las soluciones de Eserina en medios acuosos ligeramente ácidos, precipitan por los álcalis, en general : la cal, los yoduros de potasio y de mercurio y, en último término, por los ácidos pícrico, tánico y fosfomolibdico.

Con los ácidos extendidos y con los líquidos alcalinos forma soluciones que se enrojecen tardíamente y cuya coloración desaparece bajo la acción del hidrógeno sulfurado, sulfhidrato de amonio, ácido sulfúrico é hiposulfito de soda.

Las soluciones de este alcaloide en ácido acético extendido, se precipitan poniéndolo en libertad si se neutraliza el líquido con bicarbonato de sodio.

Además de estas propiedades generales, muchas de ellas aplicables á otros alcaloides, la Eserina tiene otras que le son propias y que permiten caracterizarla con alguna precisión : tales son las reacciones que ofrece esta sustancia al estado cristalizado en presencia del ácido sulfúrico merced á cuyo con-

tacto sus cristales se colorean en rojo moreno ; y tales son también las transformaciones de coloración que sufren sus sales al contacto del aire, de la potasa ó de la cal, adquiriendo un tinte rojo que pasa al amarillo, verde y azul para desaparecer cuando se hace actuar el cloroformo sobre ellas.

En realidad, no debiera terminar aquí el estudio de las propiedades químicas de la Eserina porque, como se verá más tarde, solamente estas propiedades, una vez aislado el tóxico de la sustancia en examen, nos permitirán diferenciarla de los demás alcaloides y precisar con más ó menos exactitud su presencia. Con todo, como este punto queda mejor encuadrado en el capítulo del diagnóstico, dejo para transcribir á ese lugar las reacciones químicas particulares de este cuerpo.

#### CLASIFICACION TOXICOLÓGICA

De acuerdo con la clasificación de Rabuteau, que es la que se adopta entre nosotros y que agrupa los venenos según su acción íntima sobre nuestro organismo, la Eserina debe colocarse entre los venenos neuróticos paraliso-motores, es decir, entre los venenos que neutralizan las funciones de los nervios motores.

## ENVENENAMIENTOS PRODUCIDOS POR LA ESERINA

La estadística no cuenta ningún caso de intoxicación por esta sustancia capaz de haber producido la muerte accidental ó voluntariamente. Dos factores principales entran en juego como causas probables de esta ausencia y explican satisfactoriamente el hecho. La primera estriba en que la mayor parte de los desgraciados que voluntariamente pretenden concluir con su vida, desconocen en absoluto el alcaloide y sus efectos, y por eso eligen para conseguir sus fines otros productos cuyo nombre les es más familiar y sus consecuencias más conocidas por haberlas experimentado sus predecesores. La segunda se refiere á los envenenamientos accidentales, y se justifica por la circunstancia de que, siendo la Eserina una substancia de uso externo, puesto que se aplica en instilaciones sobre la conjuntiva, nunca da lugar, al título en que se emplean sus soluciones, á accidentes generales graves y sí sólo á locales fáciles de combatir.

Pero si los envenenamientos directos por la Eserina no nos ofrecen en el hombre un cuadro sintomatológico completo donde poder estudiar los efectos del tóxico, los indirectos por el Haba del Calabar

y la experimentación sobre animales de laboratorio, vienen á ilustrarnos eficazmente sobre el punto.

### Usos

La Eserina no se administra habitualmente por vía interna ; Fonssagrives, sin embargo, y con él muchos otros, han utilizado el extracto alcohólico del Haba del Calabar á la dosis de 5 miligramos á dos centigramos al día en afecciones del sistema nervioso cuyo principal síntoma se manifestaba en el enfermo por convulsiones ó excitaciones de distinta especie. Y así vemos á Eben, Watson y Giralvés aplicar este tratamiento en la epilepsia y el tétanos con resultado positivo terapéutica y fisiológicamente, puesto que el modo de acción del medicamento está de acuerdo con el síntoma que se quiere combatir.

Por su parte, Harley, Ogle y Bouchout instituyen la misma medicación en el corea para regularizar la acción muscular por intermedio del sistema nervioso al cual deprimen con esta substancia.

Charcot y Liebermeister, dos eminencias que enaltecen la lista de neurólogos que poseemos, no han escapado tampoco á la tentación de utilizar las propiedades terapéuticas de la Eserina, y tanto el

uno como el otro la han empleado en la parálisis agitante con provechosos resultados.

Schaefer también recomienda su empleo en la astricción habitual de los ancianos, en las dispepsias atónicas y en el desarrollo de gases consiguiente, pero parece aplicarlo empíricamente y desconocer su acción puesto que pretende atribuir su eficacia á la acción excitadora que, según él, este agente posee sobre las fibras musculares intestinales.

Ciertamente, no es posible dudar de los beneficios de este medicamento en las afecciones citadas por Schaefer; pero no es por el mecanismo que él declara por el que se obtienen tales beneficios, sino por otro completamente opuesto que va expuesto en otro lugar. La Eserina es un agente paráliso-motor y de ningún modo un excitador del sistema nervioso.

Los partidarios del método antagónico proclaman la bondad de este alcaloide en el estricnismo donde combaten con él las convulsiones que son uno de los síntomas más culminantes. Keyworth la prescribe con frecuencia en esos enfermos, viejos polineuríticos, que, después de haber estado largo tiempo en cama usando y abusando de la estricnina para remediar sus males, presentan síntomas de estricnismo.

Con los mismos fines, y siempre dentro del círcu-

lo de ciertas afecciones del sistema nervioso, Fonsagrives aprovechó la vía subcutánea para introducir este medicamento en el organismo. La dosis por él empleada era de un milígramo por inyección pudiéndose repetir la dosis dos ó tres veces en el transcurso del día.

Pero donde la Eserina tiene una aplicación constante, diaria é imprescindible, es en la terapéutica oftalmológica. Se ha dicho que la Atropina es el primero de los midriáticos ; se puede también decir que la Eserina es el primero de los mióticos.

Su acción sobre el globo ocular es doble : á los pocos minutos de instilada se obtiene una miosis y un espasmo de la acomodación seguidos, á veces, por un espasmo clónico del bulbo, por un oscurecimiento de los objetos próximos, un enturbiamiento de los lejanos y un agrandamiento de ambos ; más tarde se observa una acción secundaria sobre la circulación y sobre las secreciones oculares que determina una activa hiperemia y una pronunciada hipotonía.

Por la primera de sus propiedades se recomienda en la parálisis del motor ocular común para corregir la midriasis consecutiva ; con el mismo fin se usa en las heridas traumáticas de la córnea para impedir la salida de una hernia del iris á través de la córnea lesionada y aún después de la operación



de la catarata para evitar la proyección del mismo iris sobre la incisión operatoria de la córnea.

Alternativamente con la Atropina, de efectos inversos, su indicación está aconsejada en la iritis y en las sinequias posteriores como tratamiento preventivo.

Después de un uso prolongado de la Atropina, se acostumbra igualmente á recurrir á la Eserina para atenuar la midriasis permanente determinada por aquélla.

Por la segunda de sus propiedades, y aprovechando la modificación favorable provocada en el intercambio nutritivo intersticial por la hiperemia é hipotonía, se adopta siempre en el glaucoma como medio paliativo, en los variados procesos ulcerosos de la córnea sin irritación ciliar como curativo y en los diversos estados de hipertensión.

La duración de los efectos de la Eserina, tanto primitivos como secundarios, es, á lo sumo, de tres días ; son, pues, menos duraderos que los de la Atropina y, á la vez, menos intensos, desde que no es posible neutralizar por completo la midriasis producida por ésta última, sino á costa de frecuentes instilaciones de la primera.

En cuanto á la naturaleza y al título de las soluciones habitualmente empleadas para los fines expuestos, las sales y las fórmulas varían según el

práctico que las prescribe : Fonssagrives preparaba un colirio de 5 centigramos de sulfato de eserina por 10 gramos de agua destilada ; muchos otros, entre ellos May y Ovio, llegan á aumentar la proporción hasta 1 centígramo por gramo de disolvente, y, por el contrario, otros la disminuyen hasta reducirla á 8 centigramos por cada 10 de vehículo.

En lo que están todos los autores de acuerdo, es en no usar la Eserina al estado puro á causa de su poca solubilidad en el agua : recurren al Sulfato neutro ó al Salicilato de Eserina y las cifras apuntadas, dicho sea de paso, se refieren á estas sales.

Debido á su rápida alteración al contacto del aire y de la luz, las soluciones de las sales de Eserina deben ser recientemente preparadas y conservadas en un recipiente de vidrio de color obscuro ; pero si, á falta de otra, fuera preciso instilar una de procedencia dudosa, sería necesario vertir previamente unas gotas de cocaína para evitar el ardor que determinaría una solución vieja.

#### VIAS DE ABSORCION

Vía digestiva, hipodérmica, endovenosa y conjuntival. He aquí las cuatro vías por las cuales la Eserina puede ser introducida en nuestro organismo.

La vía digestiva es la que, al menos en los casos casos de envenenamiento por el Haba, se presta comúnmente á la absorción del tóxico á través de la mucosa que recubre la porción subdiafragmática del aparato. Las redes linfáticas anexas y, muy posiblemente, las mismas redes capilares sanguíneas, serían luego las encargadas de transportarlo al torrente circulatorio y de ahí al organismo por entero.

Las vías hipodérmicas y endovenosa son las vías experimentales, es decir, las consagradas á los trabajos de laboratorio. En ambas, pero más en la endovenosa que en la hipodérmica, la absorción se hace directamente por vía sanguínea. De acción rápida y eficaz, ellas nos ahorran las observaciones á largos plazos y nos ofrecen, en un breve espacio de tiempo, el síndrome completo de la intoxicación por esta substancia.

Por último, nos queda la vía conjuntival, la vía terapéutica por excelencia, á la que el oculista recurre frecuentemente para obtener de un modo seguro la retracción de la pupila en las diversas afecciones del globo ocular. Y decimos de un modo seguro, porque por otra vía que no sea la conjuntival, puede no presentarse este fenómeno como tendremos ocasión de manifestar nuevamente al ocuparnos de la sintomatología.

## DOSIS MORTALES Y TOXICAS

Teniendo por base los estudios de Frasser y, sobre todo, los de Nothnagel y Rossbach, que aseguran que una dosis de un milígramo es suficiente para producir accidentes tóxicos en el hombre, y que dosis mayores de dos y cuatro miligramos son capaces de determinar la muerte de un gato y un perro respectivamente, procuramos fijar la dosis tóxica y mortal por kilo de animal, operando sobre cuatro conejos de un peso aproximado de dos kilos y doscientos cincuenta gramos cada uno, con diferencia máxima entre uno y otro de cuarenta y cinco gramos.

Para dosar la cantidad de alcaloide inyectada á cada animal, preparamos una solución madre de veinte centigramos de Sulfato de Eserina en veinte centímetros cúbicos de agua destilada. De esta solución al centésimo, extrajimos con una pipeta un centímetro cúbico para extenderlo en diez centímetros cúbicos del mismo vehículo. Cada centímetro cúbico de ésta última solución contenía, pues, en su seno un milígramo de Sulfato de Eserina.

Considerando que debíamos operar con dosis mínimas para ascender gradualmente hasta llegar á

las dosis tóxicas y mortales, creímos necesaria una nueva dilución, la que obtuvimos extendiendo un centímetro cúbico de la solución precedente en diez centímetros cúbicos de agua.

En resumen, nuestras experiencias fueron realizadas con tres soluciones tituladas en la forma siguiente :

Un centímetro cúbico :

de la primera	contenía	10	milig.	de Sulf.	de Eserina
de la segunda	»	1	»	»	»
de la tercera	»	$\frac{1}{10}$	»	»	»

Para simplificar los términos y evitar repeticiones inútiles, llamaremos á la primer solución, la solución A, á la segunda B y á la tercera C.

Dispuestos los preliminares de la experiencia de la manera expresada, procedimos á la inoculación subcutánea de tres conejos con la solución C :

Al primero	le inyectamos	1	centímetro cúbico
Al segundo	»	2	»
Al tercero	»	3	»

Los dos primeros, si bien demostraron no hallarse en estado normal por los síntomas que ofrecieron y que describiremos en su oportuno lugar, no presentaron el síndrome completo de la intoxicación ; el tercero los presentó más acentuados y com-

pletos al extremo de que, á nuestro juicio, á partir de esta cifra, puede considerarse tóxica la dosis.

Calculada de este modo la dosis tóxica, y previo descanso de una semana hasta restablecimiento de los animales, procuramos determinar la mortal con el conejo sano y con los dos primeros de la experiencia pasada. Inyectamos al efecto : al primero, 5 centímetros cúbicos de la solución C, y al segundo y tercero, 1 y 2 centímetros cúbicos respectivamente de la solución B.

Sólo el tercero murió á los veinte minutos de inoculado quedando vivos los dos restantes pero claramente paralizados de sus dos patas traseras. El segundo, que parecía que no podría sobrevivir á la prueba por los trastornos que ofrecía, logró escapar con vida después de algunos días de lucha.

Dejamos la descripción de su estado y de la evolución de sus síntomas para tratarlos en otro lugar.

De todo lo dicho, corroborado por una experimentación encuadrada dentro de los límites de nuestra práctica en el laboratorio, se desprende, que tres diez miligramos de Sulfato de Eserina administrados por vía subcutánea, son capaces de producir fenómenos tóxicos en dos kilos y cuatro de animal y que dos miligramos inoculados por la misma vía, bastan para matar el mismo peso de conejo.

Un sencillo cálculo nos permitirá ahora precisar los coeficientes tóxicos y mortal de esta substancia. En efecto ; si dos kilos y doscientos cincuenta gramos de animal son intoxicados por tres diez miligramos de Sulfato de Eserina, un kilo lo será por trece cien miligramos.

De donde : coeficiente tóxico igual á trece cien miligramos (0,00013 gramos).

La misma proporción puede plantearse para determinar el coeficiente mortal : si dos kilos y doscientos cincuenta gramos de animal son muertos por dos miligramos de tóxico, un kilo lo será por ochenta y ocho cien miligramos.

Luego : coeficiente mortal igual á ochenta y ocho cien miligramos (0,00088 gramos).

Si quisiéramos ahora deducir teóricamente, puesto que prácticamente la suceptibilidad puede no ser igual en ambas especies, las dosis mortal y tóxica humanas, bastaría multiplicar estos coeficientes por 65 que es, en kilos, el peso del hombre normal y dríamos como resultados, que ocho miligramos es la dosis tóxica y cinco centigramos la mortal.

Como se vé, nuestras conclusiones difieren enormemente de las admitidas por Rossbach y Nothnagel respecto al hombre. No debemos creer que estos autores han efectuado mal sus cálculos ; nos atribuimos el error á nosotros mismos, pero trata-

remos de salir airosos del trance justificando de algún modo nuestro fracaso.

Comencemos por advertir que nuestras experiencias han sido hechas con sulfato de eserina cuyo tenor en alcaloide no conocemos y que convendría conocer para hacer un estudio comparativo de ambos.

Otra razón que puede haber contribuído á favorecer esta divergencia, es la distinta susceptibilidad de recepción entre ambas especies. Landouzy ya esbozó con el nombre de coeficiente de toxicidad personal, esta diferencia entre animales de la misma especie; con mayores fundamentos podremos admitirla nosotros entre animales de especie diferente.

Por último, quizás no esté agena á estos resultados, la naturaleza misma del producto empleado, variable en alto grado según su procedencia y el esmero con que se ha procedido á su fabricación.

#### SINTOMATOLOGIA

Gracias á Frasser que sacrificó su salud en beneficio de la ciencia experimentando en sí mismo la acción del tóxico, y al caso fortuito ocurrido en Liverpool con los niños citados páginas atrás, podemos trazar un cuadro sintomatológico de la intoxicación por este producto en el hombre. La experimentación

sobre animales viene luego á completar este trazado con los estudios de Sharpey y Christison.

Según Frasser, los primeros síntomas se traducen en dolores abdominales, cólicos, vómitos y diarrea, medios mecánicos de que se vale el organismo para eliminar el tóxico ; luego aparecen los trastornos nerviosos : vértigos, resolución y laxitud muscular, impotencia funcional de los miembros inferiores ; y por último los fenómenos asfíxicos : disnea superficial y aumento del número de inspiraciones.

A estas manifestaciones, de acuerdo con la observación de Liverpool, hay que agregar los síntomas generales, los circulatorios y los pupilares á los cuales se ha dado, con justa razón, gran importancia.

Los trastornos generales son casi todos objetivos : el paciente tiene la mirada estúpida, dice Rabuteau, sus músculos, vencidos por la postración, dejan de obedecer á la voluntad, marcha como el ebrio, tambaleando y dejando escapar de entre sus labios cantidades exageradas de saliva ; por último, su cuerpo se cubre de un sudor frío y viscoso y, agotado por la debilidad, muere, al parecer sin grandes sufrimientos.

Los fenómenos circulatorios consisten en una disminución del número de contracciones cardíacas,

las que débiles y raras, comunican al pulso estas mismas manifestaciones.

Pero el síntoma que ha llamado más la atención de los observadores, es la contracción de la pupila, constante según algunos cuando el tóxico ha sido aplicado sobre el globo ocular, pero variable hasta el extremo de no presentarse más que en las dos terceras partes de los casos, cuando la sustancia ha sido ingerida ó inyectada. Nosotros podemos asegurar, de acuerdo con Rabuteau y con nuestras propias experiencias, que la miosis aparece siempre que la dosis inyectada ó ingerida sobrepase los límites de la dosis terapéutica y entre en los de la tóxica.

Lo que hay de cierto al respecto, es que la Eserina obra á cualquier dosis, por mínima que sea, sobre el músculo ciliar cuando se administra como tópico sobre la conjuntiva, mientras que es indispensable una dosis mayor para obtener los mismos resultados por otra vía.

Pasando á otra característica de la intoxicación, conviene mencionar la modificación que sufre en su funcionamiento el aparato respiratorio desde que este asunto ha suscitado largas polémicas tendientes á dilucidar cuál es la verdadera causa de la muerte : si es síncope cardíaco por parálisis del simpático ó

la cesación de los movimientos respiratorios por asfixia.

Lo único que anticiparemos al respecto es que la dispnea, aumentando gradualmente de intensidad, es una de las últimas manifestaciones del proceso, que siempre es posterior ó, cuando menos, simultánea á los accidentes nerviosos, y que, si sobreviene una reacción favorable, es la primera en desaparecer. Tenemos, pues, bastantes elementos para poder sospechar que la muerte se produce por asfixia.

Resumiendo los datos sustanciales que venimos de relatar en este capítulo, podemos decir que los trastornos nerviosos con su cortejo de síntomas paráliso-motores, la contracción de la pupila y los fenómenos respiratorios, bastan por sí solos para formular un diagnóstico acertado.

Alguien ha añadido que al período paralítico precede otro más corto convulsivo; Rabuteau apoya esta opinión por más que no haya sido notada en los casos de Liverpool; nosotros, sin profundizar el punto, advertimos que la admisión de tal hecho significaría reconocer, cuando menos en los primeros momentos, una acción excitante al tóxico, acción que, aunque aceptada en parte por Rossbach y Nothnagel, es todavía discutida. Pensamos que podría atribuirse la presencia de este síntoma, á la actuación de la

Calabarina, excitante nervioso que se encuentra también en el Haba del Calabar.

Tales son, á grandes rasgos, los síntomas que ofrece en el hombre la intoxicación por este alcaloide. Veamos ahora si la experimentación reproduce síntomas parecidos en los animales de laboratorio.

Tomando como tipo de estudio el conejo que, según referencias anteriores, murió al ser inoculado con dos miligramos de Sulfato de Eserina, analicemos los accidentes que ofreció durante el curso de la intoxicación.

A los ocho minutos de inyectado, su marcha se hace perezosa é indecisa cualidades que obedecen á un comienzo de parálisis de los dos miembros traseros ; los miembros anteriores, todavía ágiles, le permiten responder á nuestras provocaciones con cambios de posición y lugar que el animal ejecuta casi arrastrando la parte posterior de su cuerpo. A los veinte minutos, las patas delanteras parecen también haber sufrido el proceso paralítico : procuran ensanchar el plano de sustentación entreabiéndose entre sí lo que no logran á pesar de sus esfuerzos y el animal cae como impotente. Los trastornos respiratorios, ya iniciados en el precedente período, se acentúan ahora con más intensidad que nunca : su respiración se hace fatigosa, anhelante, superficial

y acelerada ; los circulatorios, que apreciamos palpando la región precordial, se traducen en contracciones débiles y espaciadas hasta el extremo de hacerse intangible. A los veinticinco minutos, cuando ya la muerte se aproxima, el número de inspiraciones decae notablemente, los miembros están en resolución, los reflejos y la sensibilidad abolidos ; sin embargo, el corazón late, y tan es así, que, aún después de haber cesado el funcionamiento del aparato respiratorio, pueden percibirse sus movimientos introduciendo una aguja en la región precordial.

La pupila, entre tanto, ha marchado paralelamente á la evolución del proceso : su contracción, nula al principio, ha ido aumentando en el período dispneico para aparecer con todos sus caracteres en el agónico. Un hecho muy singular y de significación muy discutida es de notar aquí, sin embargo : el reflejo foto-motor, aun cuando haya miosis, se conserva lo suficiente para hacerse perceptible á nuestra vista. Ya veremos después como este simple hecho ha servido de base á un hermoso estudio sobre la génesis del fenómeno de la contracción pupilar.

Vemos, pues, que los síntomas de la intoxicación experimental concuerdan en términos generales con los observados en la humana. Hagamos ahora un análisis fisiológico de los mismos.

### MODO DE ACCION

La Eserina, lo mismo que el Curare, es un agente paráliso-motor : así al menos lo han probado las investigaciones de Sharpey y Harley quienes han afirmado que su influencia no se manifiesta sobre la irritabilidad muscular, ni sobre los nervios sensitivos, sino sobre los nervios motores exclusivamente. Se trata ahora de precisar en qué parte de su trayecto son interrumpidos estos nervios en sus funciones, y aquí las magistrales experiencias de Claudio Bernard han dado la última palabra.

Claudio Bernard, refiriéndose al Curare, tóxico del mismo grupo, dice : « el Curare paraliza los nervios del movimiento actuando sobre sus extremidades, sobre sus placas motrices terminales ». Nosotros, haciendo extensiva esta afirmación, podemos añadir que la Eserina se comporta de la misma manera que el Curare y, repitiendo sus ingeniosas experiencias, dejar probada esta verdad para el cuerpo que nos ocupa.

Con el objeto de dejar fundada prácticamente su afirmación, Claudio Bernard, refiriéndose siempre al Curare, raciocina del siguiente modo : Si se inyecta una solución de Curare (ó de Eserina en el

caso presente) bajo la piel de una rana, el animal pasado un tiempo variable, es atacado de una parálisis que no es modificada por agente físico alguno, ni cáustico, ni mecánico. Este resultado puede obedecer á tres causas : ó bien á la abolición de la contractilidad muscular, ó á la pérdida de la sensibilidad, ó á la parálisis de los nervios motores.

La abolición de la contractilidad muscular queda de suyo descartada porque si, recurriendo al procedimiento de este autor, se electrizan directamente los músculos de la rana puestos al descubierto, ellos responden á la excitación. Luego : el tóxico no actúa sobre el sistema muscular.

El fácil convencerse, por otra parte, y así lo demuestra el mismo observador, que el tóxico no determina la pérdida de la sensibilidad. Si á una rana, en la que se han incluído en una ligadura al nivel del sacro todos los troncos arteriales y venosos que pasan á esta altura de modo que solamente los nervios lumbares establezcan una comunicación entre la parte anterior y la parte posterior del cuerpo, se inoculara una dosis de alcaloide, el veneno absorbido no circulará más que por la parte anterior del cuerpo del animal y ésta quedará paralizada ; la posterior permanecerá indemne y exenta de toda parálisis.

Dispuestas las cosas de este modo, si nosotros con una aguja provocamos una excitación mecánica

fuerte sobre la mitad paralizada, el animal, si no ha perdido su sensibilidad, responderá á nuestra excitación con movimientos de defensa ejecutados en su tren posterior normal. Y, en efecto, esto es lo que sucede; luego: el tóxico tampoco actúa sobre los nervios sensitivos.

Excluidas estas dos causas, sólo queda subsistente la de la parálisis de los nervios motores y ésta es la que debemos aceptar como única cierta.

Pero aún falta probar que el veneno, actuando sobre los nervios motores, solamente limita su acción á las placas terminales de los mismos. Claudio Bernard resuelve también el punto con las siguientes experiencias:

Dispone, dos á dos, cuatro vidrios de reloj (AB y CD). Los del primer par (AB) se llenan, el primero (el A) con una solución de Curare (ó de Eserina en el caso presente), y el segundo (el B) con suero fisiológico. Aisla entonces los gastrocnemios de una rana con su respectivo nervio y los sumerge en ambos recipientes de modo que el nervio quede introducido en la solución del tóxico en experiencia (en la solución del vidrio A entonces) y el músculo en el suero fisiológico (en el vidrio B por consiguiente).

Los dos del segundo par (CD) son llenados en la misma forma, y en ellos, de igual modo que en la operación precedente pero á la inversa, se colo-

can los gastrocnemios aislados, de manera que, si en el vidrio C se ha depositado el tóxico, en él deberá sumergirse el músculo y en el D, con la solución fisiológica, el nervio ; ó viceversa si se ha invertido la disposición de los líquidos.

Hechos estos preparativos en la forma que queda explicada, observaremos que la excitación galvánica dirigida sobre el nervio bañado en la solución tóxica, determina en el músculo unido á él é impregnado en la solución clorurada, una evidente contracción que pone de relieve su perfecta conductibilidad. Luego : el veneno no actúa sobre la porción del nervio en experiencia.

Excitemos ahora con la misma corriente el nervio que, introducido en el suero fisiológico, mantiene aún su continuidad con el músculo sumergido en la solución alcaloídica ; éste permanecerá inmóvil y no responderá á la excitación eléctrica. De donde podemos deducir que, si el músculo no es modificado en su funcionamiento por el tóxico como hemos probado párrafos atrás, ni lo es el nervio de acuerdo con la experiencia pasada, claro está que, ante la prueba presente, deba serlo necesariamente la placa terminal. Y así es, en efecto.

En la técnica de estas operaciones, el experimentador deberá ser muy prolijo porque, al menor descuido, el líquido tóxico de un recipiente pasa por

capilaridad á través del nervio al recipiente opuesto y las conclusiones se falsean con suma facilidad. Es menester, pues, suprimir esta causa de error poniendo el mayor empeño en evitar estos accidentes.

Como podrá apreciarse por la breve reseña que venimos de formular, la acción de la Eserina sobre el sistema nervioso de la vida de relación, ha quedado cimentada de tal modo con las admirables experiencias de Claudio Bernard aplicadas á este cuerpo, que el silencio elocuente de un asunto resuelto y terminado ha sucedido á su última palabra sobre el punto. Desgraciadamente, no pasa lo mismo cuando se quieren uniformar ideas acerca de la acción de este alcaloide sobre el sistema de la vida vegetativa; aquí las ideas divergen: mientras que Rabuteau, haciéndose solidario de las opiniones de Legrós y Rouget en cuanto á los síntomas pupilares se refiera y de las de Frasser y Watson relativas á los fenómenos gastro-intestinales, pregona una acción paralizante sobre la pupila y sobre el elemento contráctil del intestino, Rossbach y Nothnagel sostienen con experiencias, á su juicio, terminantes, que obra, no paralizando, sino tetanizando el músculo ciliar y las fibras lisas entéricas. Lo que, en resumen, significa reconocer, en lo que respecta á los trastornos oculares, para Rabuteau, que el motor ocular común por entero, incluso sus fibras simpá-

ticas, está paralizado y para Rossbach y Nothnagel que no lo está.

Ciertamente, si hemos de dar mayor crédito á quien con pruebas más fehacientes nos demuestre parcial ó totalmente el fundamento de su afirmación, Rossbach y Nothnagel nos las ofrecen convincentes y nos obligan á aceptar, por lo menos, que las placas terminales del simpático no están paralizadas.

Rabuteau, sin echar de ver que su tesis sólo descansa en hipótesis muy aceptables, muy lógicas, pero, al fin, hipótesis, y como tal teóricas, no titubea en declarar inadmisibile la doctrina de Rossbach y Nothnagel tachándola de injustificada.

Vamos por partes : si estos calificativos recaen únicamente sobre la opinión de sus contrarios de que el tóxico excita la placas terminales de los filetes simpáticos que inervan el músculo ciliar, convenimos en que así sea ; pero si estos mismos calificativos se extienden de un modo más general hasta el extremo de atacar su creencia de que el simpático no está paralizado, forzoso nos es consignar que nada hay más injustificada que esta declaración. Rossbach ha probado con las experiencias que vamos á relatar y que nosotros hemos repetido, que las placas terminales del simpático (al menos las que inervan el músculo ciliar) no están paralizadas. ¿ En qué se funda, pues

Rabuteau para rechazar en absoluto esta doctrina ?  
¿ En que no es posible que un veneno paralice todos los nervios motores y deje intacto el motor ocular común que anima las fibras circulares del iris ? Ciertamente, es ésta una razón muy poderosa, pero no basta para negar sin salvedades la afirmación de Rosbach, porque ¿ no puede admitirse que las placas terminales del sistema nervioso de la vida de relación estén paralizadas y las correspondientes al de la vida vegetativa, ya que no tetanizadas, por lo menos intactas ?

La explicación á la que Rabuteau atribuye el mérito de justificar el mecanismo de la contracción pupilar, es la siguiente : « Se sabe, dice, que las arterias ciliares atraviesan el músculo ciliar mientras que las venas de este nombre no lo atraviesan. Por consiguiente, si el músculo está relajado merced á la parálisis de los ramos del simpático que lo inervan, las arterias se dilatan, la sangre afluye en mayor cantidad á los anchos capilares del iris, y la pupila se contrae ».

A su vez, Rosbach y Nothnagel manifiestan que no hay tal parálisis del músculo ni de los filetes que lo animan : que el fenómeno obedece más bien á una excitación por entero de las placas terminales nerviosas. Y en apoyo de su tesis ejecutan las experiencias que siguen :

Toman un conejo é instilan en su conjuntiva una dosis de Eserina suficiente para producir una intensa contracción del músculo ciliar. Al cabo de media hora, cuando la acción de tóxico está en su momento álgido, provocan el reflejo foto-motor acercando una luz muy viva. Ellos obtienen, según lo manifiestan en sus escritos, una contracción más pronunciada de la pupila. Y de acuerdo con esta experiencia, deducen una conclusión que, á nuestro juicio, no debe ser aceptada : dicen, en efecto, que si el reflejo pupilar ha podido realizarse, es señal evidente de que la innervación del aparato ciliar no está paralizada. Esta declaración, hecha así, de un modo tan general, no puede satisfacer á quien conozca que existen estudios experimentales de Fisiología que prueban que las fibras simpáticas del motor ocular común son dilatadoras de la pupila, mientras que los restantes del mismo nervio, constrictoras. La única conclusión exacta que debe desprenderse de la experiencia, y que tampoco aceptamos porque la palabra autorizada de Bernad no nos permite hacer tal conclusión, es que las fibras del motor ocular común no están paralizadas.

Además, si hemos de ser francos, nosotros, al repetir la experiencia, no hemos observado la contracción más pronunciada á que ellos aluden ; hemos notado, sí, una oscilación del reborde pupilar, una

dilatación seguida de una retracción del músculo ciliar, pero de ningún modo una modificación del diámetro de la pupila que queda reducida como en el primer momento. Este fenómeno puede ser la consecuencia de una excitación momentánea del simpático despojado de la acción compensadora de su antagonista el motor ocular común.

Pero no es ésta la experiencia de mayor importancia de estos autores ; tiene mucho más interés la que, ideada con el mismo objeto, tiende á probar la ausencia de esta discutida parálisis. Veamos como pretenden llegar á estos resultados : El simpático cervical, previamente aislado de un conejo sano, es excitado por una corriente tetanizante : una intensa midriasis pupilar es la consecuencia de esta excitación. Instilan luego sobre la conjuntiva ocular una solución de Eserina, y excitando nuevamente el tronco nervioso aludido con la misma corriente, obtienen una dilatación idéntica á la observada en el caso primero. De esto infieren, como en la experiencia anterior, que no hay parálisis ; pero agregan otro hecho que no puede ser admitido por nosotros ; á saber : que desde que la pupila ha respondido á esta excitación y no está paralizada, el tóxico debe obrar por el mismo mecanismo determinando el espasmo del músculo ciliar y la contracción subsiguiente.

A esta deducción, en extremo aventurada, preguntamos nosotros : ¿ Si tanto la corriente eléctrica como el tóxico en estudio son excitantes del aparato nervioso de la pupila, cómo es que la primera produce midriasis y el segundo miosis ?

La conclusión verdaderamente útil que parece desprenderse de esta experiencia, no es que la parálisis del músculo ciliar no exista, ni que la excitación de los filetes que lo inervan favorezcan la aparición del fenómeno, no, sino que las fibras del simpático permanecen normalmente intactas desde que son capaces de transmitir la corriente nerviosa.

No contentos con los dos estudios experimentales que acabamos de señalar, añaden todavía un tercero que practican instilando en el ojo de un conejo, primero una dosis de Eserina, y luego, al cabo de un tiempo variable según el efecto obtenido, otra de Atropina, de efectos inversos, como se sabe. La miosis provocada por la primer sustancia es transformada en una midriasis por la segunda, lo que prueba, como en el caso precedente, que el simpático se conserva normal.

Aquí conviene indicar la existencia de un fenómeno de muy significativa importancia : aún cuando el músculo ciliar reaccione á la excitación eléctrica ó á la tóxica de la Atropina, la dilatación observada en la pupila es siempre fugaz, al extremo

de que, una vez disminuída la actuación de los excitantes, vuelve al estado contractural determinado por la Eserina. La presencia de este detalle nos conduce á creer que las fibras musculares del iris, aunque respondan parcialmente á las excitaciones dirigidas sobre sus nervios, no se mantienen en su integridad normal.

Planteada la cuestión en la forma expuesta en el transcurso de este escrito, habremos notado que el fenómeno de la contracción pupilar está todavía muy lejos de ser resuelto de una manera satisfactoria. Séanos permitido ahora, ya que nos hemos envuelto en este cúmulo de ideas, emitir una opinión propia que tal vez concilie estas divergencias con resultado beneficioso para nosotros que hemos de interpretarlas y estudiarlas.

Ya desde el año 1851 un gran número de anatómicos, entre ellos Henle, Kolliker, Iwanoff y Merkel, se han esforzado en demostrar que en el iris, además de las fibras musculares circulares, del esfínter pupilar en una palabra, existen otras radiadas que unen las dos circunferencias concéntricas que lo delimitan y que han denominado músculo dilatador de la pupila.

Esta opinión, como siempre sucede, ha encontrado adversarios y ha sido combatida en su primera época con gran encarnizamiento por Grünhagen ;

pero, á pesar de todo y, gracias á la última intervención en el asunto de Gabrielides y Vialleton, ha logrado orientarse por el camino de la verdad y recoger partidarios en el trayecto.

Basados en estos datos anatómicos debemos admitir, pues, dos músculos en el iris : uno constrictor y otro dilatador de la pupila.

La fisiología experimental, por otra parte, nos enseña que la excitación del simpático, determina la dilatación del orificio pupilar, mientras que la del motor ocular común, la estrechez del mismo.

Luego : es muy lógico reconocer que el esfínter pupilar esté inervado por el motor ocular común y el dilatador por el simpático .

Enunciado así el asunto, el fenómeno de la contracción pupilar en la intoxicación por la Eserina, quedaría resuelto de tal modo, que el principio de Claudio Bernard quedaría incólume y las teorías de Rabuteau y Rossbach en gran parte conciliadas.

*Aceptemos, pues, con Rabuteau que la miosis es la consecuencia del aflujo arterial sanguíneo determinado por el relajamiento del músculo ciliar y de las fibras circulares del iris ;pero no aceptemos como él que la causa de este relajamiento sea una parálisis por entero del motor ocular común y del simpático, sino del motor ocular solamente. La ingur-*

*gitación sanguínea y el relajamiento del músculo pueden por sí solos justificar la aparición del síntoma.*

*Acompañaremos igualmente á Rossbach en la creencia de que no hay parálisis del simpático en el síndrome pupilar; pero no pensemos como él en la ausencia de la parálisis del motor ocular común; ni en la necesidad de que una excitación dirigida sobre el primer nervio sea imprescindible para la producción del fenómeno.*

Y tendremos que, concibiendo las cosas de esta manera, las interesantes experiencias practicadas por unos y otros en la aclaración del punto, están en perfecta armonía con nuestro modo de pensar.

Tócanos ahora tratar en breves palabras del mecanismo por intermedio del cual se producen los trastornos gastro-intestinales y cardíacos. Los primeros no se observan más que cuando el veneno ha sido ingerido, los segundos aún cuando se haya administrado por vía subcutánea.

La interpretación de los síntomas gastrointestinales, vómitos y diarreas, ha dado márgen, como la de los pupilares, á grandes discrepancias entre los observadores.

Rabuteau, aferrado á la parálisis del simpático, explica las cosas de acuerdo con su creencia atribuyendo á la dilatación de las arteriolas del intestino, á la afluencia de sangre en las glándulas y á la

hipersecreción consecutiva de las mismas, todo el peso de la culpa en la génesis del fenómeno. Getz y Bezold se han opuesto á este modo de ver de Rabuteau y opinan que una excitación de los plexos de Auerbach y Meissner no sería una causa del todo despreciable en la producción de él. Harnack, por su parte, hace entrar en juego en este tema, no la excitación de los plexos ó nervios que animan el sistema muscular del intestino, sino la excitación directa de los mismos músculos. Por último, Rossbach y Nothnagel, sin mostrar preferencia alguna por las doctrinas expuestas ni presentar pruebas experimentales que acrediten la suya, no titubean en considerar como causa del fenómeno á un espasmo tetánico de los músculos del intestino provocado por la excitación del simpático.

Basándonos en las conclusiones que á propósito del síndrome ocular venimos de trazar párrafos arriba, nos vemos en la imperiosa necesidad de sostener que el simpático no está tampoco paralizado en el síndrome que nos ocupa. Aquí, repitiendo el razonamiento que Rabuteau enunció al defender su opinión sobre la contracción pupilar, podemos decir : ¿Cómo es posible que un tóxico actúe sobre un mismo sistema paralizándolo ó excitándolo en ciertos puntos y dejándolo intacto en otros ?

Hemos de admitir, pues, de acuerdo con este

precepto, que el simpático no está alterado en su funcionamiento; veamos ahora como la Fisiología acude á nuestro auxilio para explicarnos el mecanismo de este síntoma.

Se puede reconocer desde luego, como fruto de numerosos estudios experimentales, que cada territorio vascular se encuentra dotado de nervios constrictores y de nervios dilatadores. Schiff primero y Claudio Bernard después, nos han ilustrado al respecto con notables escritos que no reproducimos aquí porque estarían fuera de lugar, pero que invitamos á quien se interese sobre el punto y quiera leerlos, á consultar la interesante obra de Luciani donde están expuestos de un modo claro y detallado.

Por su lado, Ludwig, Cyon, Von Bezold, Cohnheim y Roy, sobre todo éstos dos últimos, han establecido de una manera categórica que el esplácnico mayor bajo cuyo dominio se efectúan las funciones gastrointestinales, está constituido por dos órdenes de fibras nerviosas, unas desprendidas del simpático, las dilatadoras, otras de las ramas anteriores de los tres últimos pares dorsales y de los dos primeros lumbares, las constrictoras.

Finalmente, Von Frey, Morat y Dastre, prosiguiendo los trabajos de Claudio Bernard, llegan á la conclusión de que la sección de los filetes constrictores, determina la atomía vascular con la hi-

peremia consiguiente, y su excitación, por el contrario, la hipertonia é isquemia consecutiva.

Como se vé, colocándonos en un terreno estrictamente científico y apoyados siempre por la palabra acreditada de estos observadores, estamos autorizados á afirmar que la parálisis de los constrictores ó, de un modo más general, la parálisis de los nervios motores del sistema de la vida de relación, basta por sí sola, sin que ni la excitación ni la parálisis del simpático intervengan para nada, para producir ese estado de hipersecreción de las glándulas intestinales que Rabuteau considera indispensable en la generación del síntoma.

Y decimos así, porque entendemos que la sección de un nervio significa la parálisis del mismo por debajo del punto seccionado.

*Aceptemos, pues, con Rabuteau que la causa inmediata de los vómitos y la diarrea sea esa hiperemia de los vasos y esa hipersecreción consecutiva de las glándulas, pero no busquémos en la parálisis ni en la excitación del simpático, sino en el desequilibrio funcional del antagonismo entre los vaso constrictores, paralizados y los vaso dilatadores intactos, el origen de este estado congestivo y tendremos aclarado en asunto de un modo sencillo y conciliador.*

Las mismas consideraciones pueden hacerse para explicar el mecanismo por intermedio del cual

las glándulas salivares, lagrimales y sudoríparas, se hipemian y favorecen la aparición del estado hipersecretorio observado en los intoxicados por esta sustancia.

Quisiéramos ocuparnos con algún detalle, antes de dar por terminado este capítulo, de la interpretación de los trastornos cardíacos; desgraciadamente y muy á pesar nuestro, no vamos á poder realizar sino á medias nuestro plan: la discordancia que reina entre las opiniones de los fisiologistas á propósito de la inervación del músculo cardíaco, es tan completa y de tan difícil avenencia, que sólo en el estudio analítico de cada una de estas opiniones invertiríamos un gasto de tiempo que bien lo necesitamos para la terminación de este trabajo.

Con todo, no nos parece propio dejar trunca la tarea que nos hemos impuesto; daremos, pues, por recordados los detalles fisiológicos de referencia y nos limitaremos á consignar el hecho siguiente:

La lentitud de las contracciones cardíacas y el descenso de la presión sanguínea provocados por la acción del tóxico sobre el aparato circulatorio, son accidentes que ajustados á su verdadera causa, una vaso dilatación engendrada por la falta de compensación entre los nervios constrictores y los dilatadores, pueden perfectamente adaptarse á la tesis que venimos sosteniendo desde un principio, á saber:

*Que la parálisis del sistema nervioso de la vida de relación, aun cuando el de la vida vegetativa se conserve normal, es capaz de originar por sí sola los fenómenos circulatorios aludidos.*

#### VIAS DE ELIMINACION

La Escerina, como, en general, todas las bases orgánicas de origen vegetal, se elimina en substancia, es decir, sin haber sufrido en el organismo modificación de ninguna especie.

Las vías que ordinariamente sigue para llegar al exterior son las secretoras y excretoras y, entre éstas, muy en particular la vía renal y la digestiva.

Algunos autores, entre ellos Frasser y Watson, atribuyen también un rol importante en este acto á las glándulas salivares, lagrimales y sudoríparas, y, ciertamente, el estado hipersecretorio de estos órganos que se observa en los intoxicados por este alcaloide, así lo demuestra.

La vía hepática, dada la acción antitóxica del hígado, no dejaría tampoco de tomar una participación activa en la eliminación del veneno y así lo dan á entender ciertos investigadores al acusar á la bilis de un aumento de toxicidad y de una ri-

queza en alcaloide más señalada que en otros líquidos de la economía.

Pero, indudablemente, es al emunctorio renal al que hay que atribuir con preferencia la misión á que aludimos. Ya Claudio Bernard, con la admirable precisión experimental que lo caracteriza, demostró para el Curare la veracidad de esta afirmación; nosotros, repitiendo sus experiencias, hemos ligado los uréteres de un conejo y, como él, pudimos comprobar, que un animal colocado en estas condiciones, muere mucho más rápidamente que uno sano al inyectársele una dosis mortal de Sulfato de Escrina. La supresión de esta vía eliminatoria es la causa de esta muerte prematura.

Los vómitos y las diarreas son asimismo dos fuentes de eliminación no despreciables cuando el tóxico ha sido ingerido á grandes dosis; cuando lo ha sido á pequeñas ó se ha introducido por otras vías en el organismo, el fenómeno no se presenta. Es necesario, pues, que el veneno tenga una actuación directa é intensa sobre la mucosa gastro intestinal para que sobrevenga este beneficioso accidente.

Por último, conviene citar el estudio de un notable toxicólogo alemán cuyo nombre no recordamos ahora, relacionado con la mayor ó menor toxicidad de los distintos órganos de un animal intoxicado por la Escrina. Dicho autor reserva de las

vísceras extraídas durante la autopsia, varios fragmentos de igual peso de cada uno de los órganos considerados ordinariamente como evacuadores del veneno y de los que no se suponen como tales. De estas porciones aisla por separado el alcaloide que ellas encierran siguiendo para ello cualesquiera de los métodos habituales, Stas ó Dragendorff ; el residuo sólido obtenido de cada fragmento, diluido en una misma cantidad; bien sea de agua, bien de alcohol, lo administra por distintas vías y á dosis volumétricamente iguales á ranas de peso aproximado.

Los efectos tóxicos producidos así sobre cada rana, variarán según el tenor de alcaloide de la solución empleada. De esta manera el citado autor ha logrado establecer con más ó menos precisión, que las soluciones preparadas con los residuos cristalizados del hígado, riñón, glándulas salivares y glándulas lagrimales, son más tóxicas que las de los órganos restantes. Lo cual nos prueba que la Eserina, al menos en el último período de la vida, se encuentra más acumulada en estos puntos que en los demás de la economía.

Estas conclusiones, como se ve, armonizan en todas sus partes con el estudio que hemos hecho al respecto

## DIAGNÓSTICO

De todos los temas que venimos de tratar en el transcurso de este trabajo, el que va á ocupar nuestra atención ahora es, sin disputa, el que más importancia tiene bajo el punto de vista médico y legal. Bajo el punto de vista médico, porque no es posible aplicar un tratamiento adecuado y eficaz, ya sea para provocar la eliminación, ya para neutralizar sus efectos, sin conocer previamente cuál ha sido el tóxico introducido en nuestro organismo y cuales sus síntomas culminantes ; y bajo el punto de vista legal, porque él nos permite decidir, en beneficio de la justicia y en el supuesto de un atentado criminal, cual ha sido la causa capaz de producir la muerte del sujeto que se nos remite con estos fines y determinar, en consecuencia, la culpabilidad ó inocencia del acusado.

De acuerdo, pues, con la magnitud del asunto, anticiparemos que el diagnóstico puede ser formu-

lado *in vivo* y *port-mortem* y que, para deducirlo de una manera correcta, segura y terminante, es prudente no concretarse á analizar sólo y aisladamente tal ó cual indicio de orden químico, fisiológico ó sintomático, sino imponerse la obligación de interpretar cada uno de ellos en su respectivo rango, asociarlos y compararlos todos con acertado criterio, y, vista su concordancia, afirmar recién la presencia del tóxico, causa del accidente.

Por consiguiente, nuestra norma de conducta queda ya trazada con las líneas que preceden : Al diagnóstico sintomatológico, cuando es posible formularlo por tener referencias del sujeto intoxicado, deben suceder los diagnósticos experimental, anátomo-patológico y químico. La simple enunciación de estos términos, nos está indicando ya la naturaleza de las investigaciones ú operaciones que debemos realizar para conducir á buen fin el asunto.

*In vivo*, exceptuando el anátomo-patológico, todos estos diagnósticos son factibles :el sintomatológico nos será dado por los accidentes tóxicos que hemos señalado en otro lugar ; el fisiológico ó experimental, por la acción consecutiva á la inoculación de las secreciones del paciente, sobre animales elegidos al efecto ; y el químico, por último. por el aislamiento y caracterización del tóxico en los pro-

ductos vomitados, excretados ó segregados del organismo enfermo.

*Port-mortem*, el diagnóstico sintomatológico se hace más obscuro ; las personas que rodeaban al envenenado en vida, no pueden, como profanos que son en estas cuestiones, ofrecernos el dato verdaderamente útil que necesitamos nosotros y nos ilustran en cambio con otros á los que ellos atribuyen gran importancia y que, en realidad, no la tienen bajo el punto de vista clínico. Por esta circunstancia el diagnóstico aludido ha sido, con justa razón, abandonado en estos casos. El mismo fin, aunque por razones de otra índole, puede decirse que ha llevado el diagnóstico anátomo-patológico. En efecto, las lesiones de este orden, no existen en las vísceras de los intoxicados por la Eserina y, por consiguiente, estas últimas no tienen ningún carácter especial que las diferencie de las normales ; hay simplemente una congestión que lo mismo puede achacarse á una afección orgánica, que á una intoxicación cualquiera.

Pero si estos medios de investigación no nos suministran la luz que buscamos, vienen en nuestra ayuda los diagnósticos experimental y químico : éstos, lo mismo *in vivo* que *post-mortem*, son los recursos más seguros de que podemos valernos para

obtener resultados precisos. Ocupémosnos, pues, de ellos con detención.

*Diagnóstico experimental* — La materia, sólida ó líquida, que ha de servirnos para preparar las soluciones á inyectar, variará según se trate de un caso *in vivo* ó de uno *post-mortem*; en el primero, ya que no es posible operar con las vísceras del intoxicado, nos valdremos de los líquidos secretados ó excretados por las distintas vías de eliminación: saliva, lágrimas, orina, vómitos y deposiciones diarréicas; en el segundo, utilizaremos, además de los líquidos expresados, las maceraciones de los órganos encargados ordinariamente de contribuir á la expulsión de todo tóxico: hígado, riñones, glándulas, estómago, intestino, etc.

Las manipulaciones que deben sufrir estos diversos productos antes de ser utilizados con fines experimentales, es igualmente variable, aunque la exactitud del diagnóstico varíe también á la par de ellas.

Para algunos, la inoculación directa, después de filtrados los líquidos glandulares, bastaría para obtener resultados positivos y exactos sobre los animales en experiencia; para otros es necesario dializar previamente, no sólo estos líquidos, sino también los extraídos por maceramiento y expresión de los

órganos eliminadores ; algunos, por fin, consideran indispensable (y estos son los que llevan las investigaciones á su más alto grado de perfección) el aislamiento del tóxico de las sustancias que nos proporcionan *el* material inoculable.

Fuerza es declarar que de estos tres procedimientos, el que más se ajusta á las reglas de la experimentación, es el último puesto que él nos evita las causas de error que pudieran traer aparejadas la septicidad del producto y la presencia de otras materias igualmente tóxicas.

Pero puede presentarse el caso, raro, por cierto, de que el envenenamiento haya sido provocado por una asociación de alcaloides todos aislables por los métodos habituales de Stas y Draggendorff ; ante estas circunstancias imprevistas, claro está que el diagnóstico fisiológico no podrá por sí sólo cumplir la misión que le está encomendada : el análisis morfológico de los residuos cristalizados, deberá preceder entonces á la preparación de las soluciones, y la mayor ó menor homogeneidad de los cristales, dilucidará el problema de un modo bastante aproximado.

Llenados estos requisitos, no queda más que administrar á los animales por una de las vías ordinarias el tóxico preparado y observar las consecuencias de su administración ; del conjunto de sínto-

mas que aparezcan :parálisis, dispnea y, sobre todo, contracción de la pupila, deduciremos la presencia del cuerpo que nos ocupa.

*Diagnóstico químico* — Comprende dos partes : el aislamiento y la caracterización del veneno. Por intermedio de la primera se logra separar el principio tóxico alcalóidico de las demás sustancias inocuas ó mismo activas de otros grupos ; por medio de la segunda se llega á reconocer, gracias á sus caracteres químicos, morfológicos, espectroscópicos ó cromógenos, la naturaleza del cuerpo aislado.

*Aislamiento por tóxico* — Los métodos de que disponemos para estos fines, pueden reducirse á tres : el de la diálisis, el de Stas y el de Dragendorff.

El método dialítico tiene en su favor ciertas ventajas que lo hacen preferible cuando el diagnóstico es de urgencia : la rapidez y la facilidad de ejecución. Se funda en el principio ya establecido por Graham cuando por primera vez lo dió á conocer, es decir, en la propiedad que tienen las soluciones de sustancias cristaloides de atravesar las membranas permeables en oposición á la que poseen las coloides de no atravesarlas.

Si basados en este hecho disponemos, pues, un recipiente con agua destilada y en él colocamos un dializador que contenga los vómitos, las deyecciones, la orina ó los líquidos obtenidos por la maceración de las vísceras de un intoxicado por la Eserina, el alcaloide, que es un cuerpo cristalizable, aparecerá aislado en el agua del recipiente, mientras que los productos restantes, por ser coloides, permanecerán congregados en el dializador. No queda, entonces, más que caracterizar el tóxico por los procedimientos que indicaremos dentro de poco.

El método de Stas, de ejecución más complicada, pero de más perfecta exactitud, descansa en las bases siguientes : Primera : Las soluciones de los alcaloides en los ácidos en general, y en particular de los ácidos tártrico y oxálico, son descompuestas por las soluciones acuosas de los álcalis y de los carbonatos alcalinos. Segunda : Los alcaloides puestos así en libertad en un medio acuoso, conservan una cierta cantidad de guaa combinada que les trasmite la propiedad de disolverse, después de desecados, en el éter aun cuando no sean habitualmente solubles en él. Este último líquido los deja luego cristalizar previa evaporación.

En cuanto á la técnica que debemos seguir para llevar á buen término nuestra investigación por el expresado método, dejamos la palabra á nuestro dis-

tinguido maestro doctor Cremona, de cuyos apuntes trasladamos textualmente los detalles que siguen :

Primera parte : 1º Se pesa la materia orgánica y se divide en pequeños fragmentos. 2º Se mezcla con el doble de su peso de alcohol á 95 grados. 3º Se disuelven uno á dos gramos de ácido tártrico en una pequeña cantidad de dicho alcohol. 4º Se mezcla esta disolución á la primera mezcla. 5º Se introduce el todo en un balón que debe colocarse en un baño maría durante media hora á la temperatura de 60 á 75 grados. 6º Se deja enfriar y se filtra en un papel Berzelius. 7º El residuo del filtro se lava varias veces con alcohol á 95 grados. 8º Se mezclan los números 6º 7º. 9º Estos líquidos alcohólicos se evaporan en el vacío producido por la máquina pneumática ó por una corriente de aire á una temperatura que no debe pasar de 35 grados.

Segunda parte : Cuando la mayor parte del alcohol se ha evaporado, si queda grasa ú otros residuos : 1º Se filtra de nuevo sobre un papel mojado en agua destilada. 2º Se lava cuidadosamente el filtro. 3º El líquido acuoso resultante se evapora con precaución en el vacío ó en cal viva ó en ácido sulfúrico. 4º El residuo sólido vuelve á tratarse y á agotarse por el alcohol absoluto frío. 5º Este se hace evaporar lentamente al aire libre ó en el vacío.

Tercera parte : 1º El nuevo residuo ácido se disuelve en la menor cantidad de agua destilada fría. 2º Dicha solución se introduce inmediatamente en un frasco de boca ancha largo como una probeta ; la solución debe ocupar la quinta parte de la capacidad del frasco.

Cuarta parte : Echense por pequeñas cantidades bicarbonato de sodio ó potasio, puros y bien pulverizados, hasta que no se produzca efervescencia.

Quinta parte : 1º Por último, se echa éter puro hasta llenar el frasco en la proporción de 1 á 4 ó de 1 á 5. 2º Agítese enérgicamente por algunos minutos. 3º Déjese reposar.

Sexta parte : 1º Cuando el éter que sobrenada está perfectamente claro, se toma una pequeña cantidad en una cápsula ó vidrio de reloj. 2º Se le abandona en lugar seco á la evaporación espontánea. 3º Después de la evaporación, si el alcaloide causa de la intoxicación es la Eserina, debe quedar un residuo sólido fijo que se procurará obtenerlo cristalizado y transparente, recurriendo á las operaciones siguientes :

1º Se echan algunas gotas de alcohol en la cápsula. 2º Se abandona la solución á la evaporación espontánea. 3º Se añaden algunas gotas de agua acidulada por el Acido Sulfúrico. Se observa que el líquido ácido no moja las paredes de la cápsula. La

materia que existe en ésta se divide en dos partes : una adherente á las paredes y está formada por la grasa, otra alcalina que se disuelve y se transforma en Sulfato ácido. 4º Se decanta con precaución el líquido ácido. 5º Se lava la cápsula con algunas gotas de agua acidulada y el líquido del lavado se añade al primer líquido. 6º Se evapora el todo hasta los tres cuartos en el vacío ó bien en una campana con ácido Sulfúrico. 7º Se vierte en el residuo una solución muy concentrada de carbonato de potasio puro. 8º Se trata el todo por el alcohol anhidro. 9º La evaporación de la solución alcohólica, suministra el alcaloide cristalizado en el cual se pueden constatar sus reacciones.

Nos queda por describir el procedimiento de Draggendorff que es el de elección para este género de estudios y que especialmente tiene su aplicación en el aislamiento del alcaloide que nos ocupa. Como ya lo hemos dicho al referirnos al método de Stas, creemos que ninguna descripción supera en pormenores á la publicada por el Doctor Cremona, catedrático suplente de Toxicología, y en tal sentido á ella nos atenemos copiándola íntegramente de su texto :

Primera parte : 1º Se dividen finamente las materias orgánicas. 2º Se mezclan con agua destilada cargada de Acido Sulfúrico hasta que la mezcla ten-

ga reacción claramente ácida (á 100 cts.<sup>3</sup> de la mezcla se añaden 15 cts.<sup>3</sup> de Acido Sulfúrico al quinto). 3° Digestión durante cuatro horas á 50 grados. 4° Expresión (máquinas especiales ó bien por medio de un lienzo blanco fino y limpio. 5° Se vuelve á comenzar el mismo tratamiento con otros 100 cts.<sup>3</sup> de agua. 6° Se reúnen los dos líquidos. 7° Se evapora hasta ligera consistencia siruposa. 8° Se introduce el todo en un balón. 9° Se agrega un volumen triple ó cuádruple de alcohol á 95 grados. 10° Digestión durante 24 horas. 11° Filtración de los materiales que han sedimentado. 12° Evaporación del alcohol en una retorta. 13° Se diluye el residuo con agua hasta formar un volumen de 50 cts.<sup>3</sup>. 14° Agítese la solución con 20 ó 30 cts.<sup>3</sup> de bencina. 15° Separación de la bencina por decantación. 16° Se vuelven á emplear 20 ó 30 cts.<sup>3</sup> de bencina. 17° Decantación. 18° Se reúnen todos los líquidos bencínicos.

Aquí conviene advertir que algunos alcaloides son solubles en la bencina en medio ácido y otros, la Eserina entre ellos, lo son, en el mismo disolvente, en medio alcalino. En el supuesto de que el cuerpo en estudio perteneciera al primer grupo, podríamos obtenerlo cristalizado y aislado en los líquidos bencínicos del inciso 18°, previa evaporación; si se tratara, como en el caso presente de uno correspon-

diente al segundo, tendríamos que continuar las operaciones de la manera siguiente :

Segunda parte : El residuo acuoso que queda en el inciso 17° : 1° Se alcaliniza con un ligero exceso de amoniaco. 2° Se calienta á 40 ó 50 grados. Se agregan 30 cts<sup>3</sup> de bencina y se agita. 4° Se decanta. 5° Se agregan nuevamente 20 ó 30 cts<sup>3</sup> de bencina. 6° Se decanta. 7° Se reúnen los dos líquidos bencínicos.

Por lo general, estas últimas soluciones bencínicas de los alcaloides, son incoloras y contienen el cuerpo investigado en tal estado de pureza, que después de : 1° Lavarlas con agua destilada. 2° Eliminar ésta última. 3° Clasificarlas por inmersión en agua fría. 4° Filtrarlas y 5° Evaporarlas ; se puede obtener un residuo examinable por los diferentes reactivos.

Sin embargo, en mucho mejor hacer sufrir al líquido bencínico, las siguientes manipulaciones con el fin de evitar errores : 1° Evaporar la bencina. 2° El residuo que queda disolverlo en agua acidulada con ácido Sulfúrico al uno por ciento. 3° Sobresaturar esta solución con amoniaco. 4° Añaa 30 cts<sup>3</sup> de bencina. 5° Agitar la mezcla. 6° Lavar la solución bencínica con agua destilada. 7° Filtrar. 8° Evaporar en vidrio de reloj á 40 grados.

En este bencínico y alcalino, es donde debe buscarse la Eserina para ser reconocida luego por los caracteres especiales que señalaremos en seguida.

*Caracterización del tóxico* — Llegaremos á lograr este propósito con grandes probabilidades de acierto cuando, conociendo la existencia de ciertos caracteres constantes y especiales de cada alcaloide, procuremos ponerlos de manifiesto por medio de operaciones adecuadas.

Al referirnos á la Eserina, que es el cuerpo cuya presencia queremos determinar, conviene que le distingamos dos órdenes de propiedades: unas químicas propiamente dichas y otras físicas. Las primeras se hacen aparentes por medio de reactivos de distinta composición y son debidas á alteraciones que sufre la substancia examinada al ser puesta en contacto con el reactivo; las segundas, sin modificar para nada la constitución del alcaloide, dejan descubrir su naturaleza por la forma que éste presenta al estado cristalizado y por las desviaciones ó transformaciones que sufren respectivamente la luz polarizada y el espectro, al someter sus soluciones al examen.

Es de la mayor importancia conocer que no deberemos dar por terminada la investigación sino cuando, una por una, hayamos analizado todas las

propiedades del tóxico en estudio. Del conjunto de caracteres es de donde debemos inferir la naturaleza del veneno y no de un carácter aislado.

En efecto, los métodos de Stas y Dragendorff aíslan, no sólo la Eserina, sino en general todos los alcaloides y una gran parte de las ptomaínas, y nadie se atreverá á negar que es perfectamente factible el hecho de que en una misma solución coexistan la Eserina y otro alcaloides, ó una mezcla de aquél y una ptomaína ; y en estos casos, ya que las reacciones químicas no nos pueden dar más que resultados incompletos ó ambignos, es necesario que recurramos á los análisis espectroscópico, cromogénico ó morfológico con la seguridad de que, sino todos, al menos alguno de ellos, nos ilustrará con la clave del enigma.

*Caracteres y reacciones químicas de la Eserina*

—Caracteres : Poco soluble en el agua fría, algo más en la caliente ; soluble en el alcohol, en el éter, la bencina, el cloroformo y en el alcohol amílico.

Los medios ácidos obstaculizan, en cierto modo, su solubilidad, los alcalinos, al contrario, la favorecen : por eso Dragendorff aconseja que los líquidos bencínicos donde la Eserina deba disolverse, sean previamente alcalinizados con amoníaco.

Las soluciones débilmente ácidas de este alcaloide y las soluciones alcalinas, se transforman de incoloras en rojizas por la acción prolongada del aire ; la coloración roja desaparece si se hace actuar sobre ellas una corriente de hidrógeno sulfurado ó algunas gotas de sulfidrato de amonio, ácido sulfúrico ó hipo-sulfito de soda.

Las soluciones de Eserina en ácido acético extendido, dejan precipitar el alcaloide en gotitas aceitosas, cuando su acidez se neutraliza con bicarbonato de sodio.

*Reacciones* — Estas deberán ser practicadas, no con soluciones de Eserina pura, sino con las soluciones de sus sales. Con este objeto, una vez aislado el tóxico por uno de los métodos indicados, será necesario transformar el alcaloide en sulfato disolviéndolo en una pequeña cantidad de una dilución acuosa de ácido sulfúrico al uno por ciento. Se añadirá luego agua destilada hasta completar un volumen de 15 cts<sup>3</sup>.

En cuanto á la acción de los reactivos, ésta puede ser general y extenderse á todos los alcaloides ó particular y limitarse únicamente á la Eserina. Los reactivos generales más seguros son : el de Boucharlat (yoduro de potasio yodurado) y el de Mayer (yoduro doble de potasio y mercurio). A estos

pueden agregarse el tanino, el bicloruro de mercurio, el ácido pícrico y muchos otros. Todos obran por precipitación y sus precipitados responden á las coloraciones siguientes :

Reactivo de Bouchardat : precipitado kermes (café obscuro); Reactivo de Mayer : precipitado blanco; Tanino : precipitado transparente como de tapioca cocida; Bicloruro de mercurio : precipitado blanco.

Cuando las soluciones preparadas para el examen precipitan por cualesquiera de los reactivos apuntados, pero sobre todo por los dos primeros, puede admitirse casi con certeza que en ellas existe algún alcaloide; sólo falta establecer su naturaleza y ésta se determina por los reactivos particulares.

Al contrario de los precedentes, estos reactivos obran modificando la coloración del líquido examinado ó de sus propios cristales; la Eserina puede ser reconocida por medio de ellos de acuerdo con las siguientes transformaciones :

1ª La Eserina cristalizada es teñida en rojo moreno por el ácido sulfúrico. La Eserina libre ó sus sales, según Vee, se colorea en rojo por la acción del aire ó por la adición de una pequeña cantidad de potasa ó de cal; su tinte, que pasa sucesivamente al verde, amarillo y azul, desaparece si se agota con cloroformo la substancia en examen. 3º Las solu-

ciones de Eserina tratadas por el ácido sulfúrico concentrado toman una coloración amarilla que pasa al rojo al cabo de 24 á 36 horas. 4° La coloración amarilla provocada en el inciso anterior pasa al rojo escarlata bajo la acción del agua clorada ó bromada. 5° Calentada una solución de Eserina con agua de cloro hasta desaparición de ésta última, queda un residuo rojo soluble en alcohol. 6° Unos cuantos cristales de Eserina disueltos por una cantidad mínima de amoníaco dentro de una cápsula, y evaporado á sequedad el contenido total, dejan en el fondo del recipiente un residuo de anillos concéntricos que van adquiriendo del centro á la periferia una coloración azul intensa. 7° Reacción de Ferreyra da Silva : la solución amarilla obtenida por la disolución de la Eserina en ácido nítrico fumante, deja, después de evaporada á sequedad en una cápsula, un residuo amarillo oscuro que pasa lentamente al verde neto cuando la desecación es completa. La materia verde es soluble en el agua y sus soluciones observadas al espectroscopio, ofrecen dos bandas de absorción una en rojo y otra más ancha y menos clara en el índigo violeta.

La técnica de estas dos últimas reacciones exige el cumplimiento de una serie de requisitos que es menester no descuidar si se quieren obtener resul-

tados bien manifiestos. Tanto en la una como en la otra la evaporación no debe apresurarse; cuando no se tiene á mano un dispositivo especial para baño de arena que es el procedimiento de elección, puede recurrirse al baño maría y aún á la evaporación á fuego directo con la condición de que la llama sea débil y la cápsula colocada á cierta distancia del mechero.

En la reacción del amoníaco, el líquido resultante de la solución de la Eserina con el reactivo citado, toma una coloración ligeramente violada; á medida que el calor evapora á dicho líquido, ésta va transformándose en azul de la periferia al centro. Cuando se ha logrado la aparición de un anillo perfectamente azul, la acción del calor debe ser suspendida porque si esperamos que este tinte se extienda hasta el centro, de ordinario violado, veremos que, mientras éste queda intacto ó poco menos, el anillo periférico ha virado al pardo rojizo.

En la reacción de Ferreyra da Silva, es posible conseguir un color verde homogéneo mediante la sola precaución de dar á la cápsula diferentes posiciones durante la evaporación. Se verá, entonces, que la solución amarillo-clara de la Eserina en ácido nítrico, se convierte por el calor en amarillo obscura y más tarde en verde, también obscuro, si la desecación es completa.

*Caracteres físicos de la Eserina* — Cristalografía : La Eserina al estado cristalizado puede ser observada al microscopio bien sea pura bien bajo la forma de sal pícrica con arreglo al método de Popoff. Pura, los caracteres morfológicos de sus cristales corresponden á prismas aplastados, grandes, transparentes, incoloros y modificados sobre sus ángulos obtusos ; al estado de picrato no hemos podido ó no hemos sabido reconocer los cristales á pesar de haber seguido fielmente la técnica de esta investigación : acidificación clorhídrica de la solución alcalóidica, colocación de una gota sobre el portaobjeto, adición de una solución concentrada y acuosa de ácido pícrico, evaporación por el calor. etc.

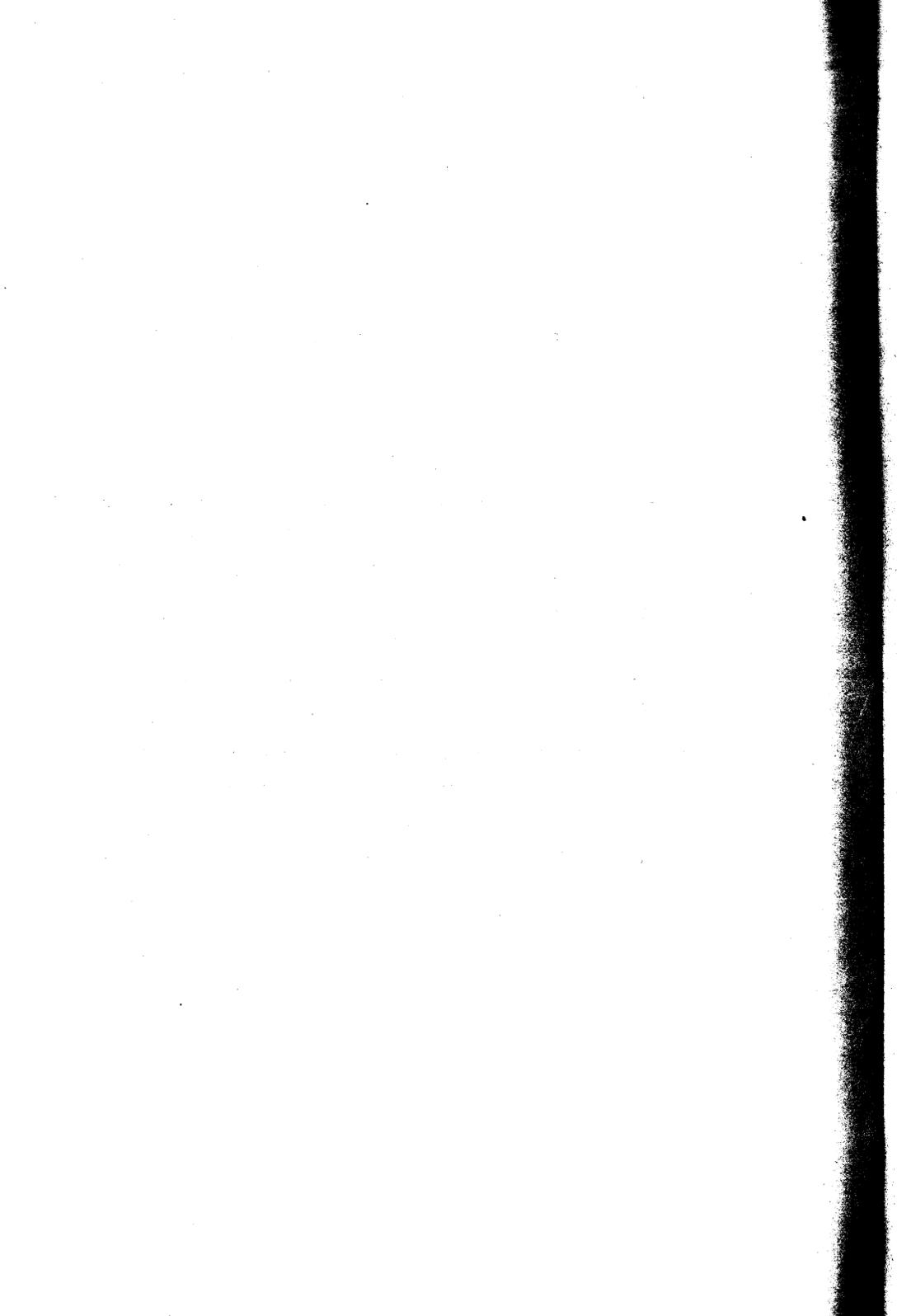
*Espectroscopía* — La Eserina pura en solución, no ofrece al espectroscopio ninguna propiedad especial que la distinga de los demás alcaloides ; por medio de la reacción de Ferreira da Silva pueden apreciarse las modificaciones que van anotadas en otro lugar.

*Acción sobre la luz polarizada* — Como casi todos los alcaloides, excepto la quinidina, la cinconina y la pilocarpina, la Eserina desvía hacia la

izquierda el plano de la luz polarizada. Su poder rotatorio en solución benéfica es de 120 grados, en solución clorofórmica de 82 y en alcohólica de 89.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Este cuerpo, en los animales intoxicados por él, no determina lesiones que acrediten de una manera eficaz su pasaje á través de los órganos de la economía. Las únicas vísceras que comúnmente se muestran afectadas de una hiperemia bastante visible, son las que desempeñan funciones eliminadoras. De ellas ya hemos hablado en su lugar correspondiente, no tenemos, pues, porque insistir ahora; lo que, sobre todo, conviene recordar es que, ocurriendo la muerte por asfixia, los pulmones y el corazón izquierdo aparecen ingurgitados de sangre después de la autopsia.



## PRONOSTICO

Depende de la dosis administrada y de la mayor ó menor receptibilidad del organismo ; pero es preciso también tener en cuenta la naturaleza del producto y su procedencia desde que sabemos que su acción varía notablemente según el esmero con que se ha procedido á su fabricación, es decir, según la elección de la planta, la época en que se ha verificado su recolección y las partes del vegetal utilizadas con este objeto.

Los síntomas paralíticos son, en general, de pronóstico grave, no tanto por las consecuencias fatales que pudieran traer consigo, sino por su duración : son accidentes que perduran largo tiempo aún cuando el paciente conserve la vida. Bajo este punto de vista, los fenómenos nerviosos determinados por los tóxicos éxcito-motores son más fugaces que los producidos por los paráliso-motores.

Los trastornos gastro-intestinales, vómitos y diarreas, ya lo hemos dicho antes de ahora, son signos de buen presagio y nos permiten augurar una reacción benigna en el desarrollo de la enfermedad.

## TRATAMIENTO

La Eserina no tiene antídoto : las propiedades antidóticas atribuídas al tanino son demasiado transitorias é inseguras para poder identificarlo como un verdadero agente de este orden ; sin embargo, suele administrarse como neutralizante, sea sólo en la proporción de 5 gramos por 1000 de agua, sea asociado á una pequeña cantidad de acetato ó carbonato de soda que hace más estable el precipitado alcalóidico obtenido por el tanino solo. La dosis aconsejada es de una cucharada por hora.

La solución acuosa de yoduro de potasio yodurada (iodo : 0,30 gramos, yoduro de potasio : 0,40 gramos ; agua destilada 1000 gramos) se aplica con los mismos fines á la dosis también de una cucharada por hora. Conviene que esta porción sea ingerida junto con un agua alcalina cualesquiera : Vichy, Vals ú otras ó, en su defecto, con una solución apropiada de bicarbonato de sodio. Lo mismo que

en el caso anterior, la adición de éstos últimos compuestos tiene por objeto mantener estable el precipitado alcalóidico.

Por lo demás, el tratamiento de la intoxicación por la Eserina, de igual modo que el de otra cualesquier intoxicación, debe ser seguido racional y metódicamente de acuerdo con la oportunidad del momento y la gravedad del caso que tengamos delante. Considerado bajo este aspecto, es posible dividirlo en tratamiento inmediato y tratamiento consecutivo. El primero, aplicable en el primer período del envenenamiento, comprende á su vez, dos indicaciones : favorecer la expulsión del tóxico y combatir los síntomas ; el segundo tiende á restablecer el funcionamiento de los órganos comprometidos (el sistema nervioso en el caso presente) y á levantar las fuerzas del paciente : su indicación se limita, pues, á una época en que el peligro inminente ha desaparecido.

*Tratamiento inmediato* -- Eliminatorio. Lavaje estomacal por medio de la bomba de Señorans, con una solución acuosa al 5 por mil de tanino. Si por el estado del paciente no es posible esta maniobra, recurrir á los vómitos inyectando hasta un centígramo de apomorfina bajo la piel. Conseguido ó no el vómito, nuestra atención debe fijarse en el

intestino por si el tóxico ha franqueado ya la primer porción del aparato digestivo: la utilidad de los purgantes en estos casos es notoria (30 ó 40 gramos de aceite de ricino) y lo es doblemente cuando, á la ingestión del purgante se asocia la acción benéfica de un lavaje del colon por medio de un enema con la solución de tanino señalada.

Conociendo como conocemos las vías de eliminación del veneno, no sería prudente interrumpir nuestra intervención aquí: los diuréticos y diaforéticos vendrían á completar en cierto modo el tratamiento eliminatorio favoreciendo la diuresis y diaforesis. La leche, el agua de estigmas de maíz, las bebidas calientes y, sobre todo la teobromina (0,30 gramos cada 3 horas), el jaborandi (jarabe de jaborandi, 50 gramos por día en 3 dosis) y la pilocarpina (2 ó 3 centígramos en 3 dosis al día), encontrarían aquí un yasto campo de acción donde ejercer sus propiedades. Lo mismo puede decirse respecto á los baños calientes.

Cuando todos estos recursos fallan y no conseguimos mejorar al paciente, la sangría (200 á 300 gramos de sangre) seguida de una inyección endovenosa ó subcutánea de suero artificial (500 centímetros cúbicos á 1 litro por vía venosa y 200 á 300 centímetros cúbicos por vía hipodérmica) tendrían

una aplicación oportuna que no nos es permitida despreciar.

La primer parte de este tratamiento, cuando el veneno ha sido inoculado y no ingerido, claro está que puede ser modificada suprimiendo toda intervención en el aparato digestivo y dirigiendo en cambio nuestra acción hacia el punto inoculado : la ligadura por encima del lugar de la inyección, la incisión precoz y el lavaje con el preparado tánico-descripto, serían los únicos substitutos en esta emergencia.

*Sintomático* -- Cumplidas estas atenciones del primer momento y sobrevenga ó no la mejoría esperada, debemos ocuparnos de combatir los síntomas ; ya sabemos cuales son : dispnea, atonía cardíaca y parálisis.

Los fenómenos dispnéicos pueden moderarse por las inhalaciones de nitrito de amilo (algunas gotas en un pequeño fragmento de algodón hidrófilo), las intermitentes de éter sulfúrico y las de oxígeno puro ; cuando con estos medios no se obtiene reacción alguna, no hay más remedio que acudir enérgica y persistentemente á la respiración artificial de Silvester y Pacini y á las tracciones rítmicas de la lengua de Laborde, éstas últimas prácticas, dado que la muerte ocurre siempre por asfixia, han dado lugar á verdaderas resurrecciones.

Los trastornos circulatorios se corrigen ordinariamente con inyecciones de éter (4 ó 5 centímetros cúbicos en 4 ó 5 dosis de 1 centímetro cúbico cada una, con intervalo entre una y otra de una hora), de aceite alcanforado (1 á 4 centímetros cúbicos al 1 por 10 en otras tantas dosis) y de cafeína (2 á 4 decigramos por inyección dada cada 3 horas). Como coadyuvantes pueden darse fuertes infusiones de café al enfermo, bien sea bebido, bien en enemas repetidos cada hora.

En cuanto á los síntomas paralíticos, deben combatirse estimulando el sistema nervioso con corrientes eléctricas ó con sustancias excitantes que, como la atropina á la dosis de 0,0002 á 0,0005 gramos en inyecciones, tienen una acción inversa á la del alcaloide causa del envenenamiento.

*Tratamiento consecutivo Restablecimiento junctional del sistema nervioso.* Pasada la fase aguda del proceso y persistiendo aún la parálisis, se ha pensado en atenuarla utilizando con este objeto el método antagónico preconizado por algunos y desechado por otros. No entraremos en consideraciones sobre estas divergencias, pero creemos que, siempre que no se empleen cantidades exageradas de otros alcaloides de acción inversa á la de la Eserina,

ninguna consecuencia grave puede traer su aplicación.

La atropina, bajo este punto de vista, es la que mejor conviene á los fines expresados. Debe administrarse por vía hipodérmica á la dosis de 0,0005 gramos cada 48 horas durante 8 días consecutivos. Aunque el antagonismo no es completo, como bien lo afirma y prueba Rabuteau, lo cierto es que la reacción sobreviene por un mecanismo difícil de explicar.

La estricnina ha sido también usada á las mismas dosis y en igual forma que la precedente, pero con resultados menos positivos.

*Reconstitución del estado general* — Como en todo estado de convalecencia, el paciente necesita recobrar sus fuerzas después de haber sufrido las consecuencias de una intoxicación: una corta estancia al aire libre, una alimentación nutritiva y un ejercicio moderado, serán, pues, los complementos indispensables del tratamiento.

*Manuel Castiñeiras.*



Buenos Aires, Marzo 21 de 1914.

Nómbrese al señor consejero doctor Angel M. Centeno, al profesor titular doctor Juan B. Señorans y al profesor suplente doctor José Moreno para que, constituidos en comisión revisora, dictaminen respecto de la idmisibilidad de la presente tesis, de acuerdo con el art. 4º de la « Ordenanza sobre exámenes ».

L. GÜEMES.

*J. A. Gabastou.*  
Secretario.

Buenos Aires, Abril 21 de 1914.

Habiendo la comisión precedente aconsejado la aceptación de la presente tesis, según consta en el acta N° 2769 del libro respectivo, entréguese al interesado para su impresión de acuerdo con la ordenanza vigente.

EDUARDO OBEJERO

*J. A. Gabastou.*  
Secretario



PROPOSICIONES ACCESORIAS

I

Acción de la Eserina sobre la presión intra-ocular.

*Centeno.*

II

¿Los alcaloides producen una vez inyectados en el organismo anti-cuerpos ?

*J. B. Señorans.*

III

Indicación de la Adrenalina en la intoxicación por la Eserina.

*J. Moreno.*

30597

