

TOXICIDAD DE LA FAGARINA I—MERCK

POR EL

Dr. E. Moisset de Espanés

(Trabajo del Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de Córdoba, R. Argentina)

La Fagarina I—Merck, es uno de los alcaloides aislados por Stuckert de las hojas del Fágara-coco (Gill) Engl.

La escasa cantidad de droga pura de que disponemos nos ha obligado a limitar nuestras investigaciones de toxicidad, a sapos, conejos y perros.

Ya Stuckert (1930-1931) realizó un estudio en ranas, cuyos resultados, en general, aunque con ligeras variantes, coinciden con los nuestros en sapos. Es menester tener en cuenta que en ese entonces se trabajó con droga impura.

DETERMINACIONES EN SAPOS

Administramos la droga por vía linfática dorsal, preparando 1 gramo de Fagarina en 100 cc. de suero fisiológico al 7 ‰. Utilizamos el sapo *Bufo arenarum* (Hensel).

Entre los cinco y diez minutos posteriores a la inyección el animal comienza a presentar aceleración de los movimientos cardíacos e hipotonía, más marcada en los miembros posteriores, sus movimientos son menos vivos y la agilidad disminuye. Si las dosis no pasan de 0,050 gramos por Kilogramo de peso (gr/Kg), esta sintomatología cede poco a poco y al cabo de una a dos horas el animal está repuesto.

Aumentando la dosis la hipotenía es más manifiesta: el ani-

mal queda sobre el dorso en apnea y sólo intenta reincorporarse cuando se lo excita. La miosis es más frecuente, pero puede haber también midriasis; la frecuencia cardíaca está disminuída. Con dosis hasta de 0,250 gr/Kg, el animal se reconstituye en 24 a 36 horas.

Si las dosis sobrepasan los 0,300 gr/Kg., el animal, presentando el mismo cuadro sintomatológico, muere entre 1 á 2 horas.

Practicada la autopsia se encuentra latiendo el corazón a frecuencias bajas.

Si la substancia se inyecta en la vena cutáneo abdominal, el cuadro toxicológico es idéntico, variando únicamente en lo que respecta a tiempo y dosis. Comienza ya en el primer minuto subsiguiente a la inyección y 0,200 gr/Kg; son suficientes para matar al animal en una o dos horas.

RESULTADOS. — La dosis mortal en el sapo, por vía linfática es de 0,300 a 0,400 gr/Kg; y por vía endovenosa, de 0,200 gr/Kg.

Con 0,050 gr/Kg por vía linfática comienzan a aparecer trastornos tóxicos que desaparecen al poco tiempo.

Después de la muerte del animal el corazón sigue latiendo

TOXICIDAD EN CONEJOS

La aplicación del alcaloide se hizo por la vena marginal de la oreja, empleando la misma solución ya citada.

0,005 gr/Kg, son perfectamente tolerados y provocan únicamente aumento de la frecuencia cardíaca y respiraciones más frecuentes y amplias. Cuatro o cinco horas después puede repetirse la dosis con el mismo resultado.

Una inyección de 0,010 gr/Kg, mata el 50 % de los animales, entre la 2ª y 5ª hora subsiguiente. A los pocos segundos de la inyección el animal se encuentra inquieto y agitado, tiene movimientos poco armónicos, pupila inestable y respiración frecuente y difícil. Entre los quince a cuarenta minutos la mirada queda fija, la

cabeza es llevada hacia atrás y aparecen convulsiones tónicas y clónicas; el animal da algunos saltos y cae sobre un costado en convulsiones. Durante este intervalo no se ven movimientos respiratorios y el animal se pone cianótico. Cuando cesa el ataque, puede quedar echado con la cabeza en extensión y miembros algo rígidos o temblorosos; o bien puede quedar flácido, como muerto, con los ojos cerrados y tener defecación y micción. En seguida comienzan a aparecer movimientos respiratorios de irregular amplitud y duración; la fase de apnea es más duradera. Después de algunos minutos el animal se para y queda quieto y disneico, respondiendo poco a los agentes exteriores.

Estos ataques pueden repetirse dos o tres veces. Cuando la muerte se produce sobreviene entre 1 ½ a 3 horas después de la inyección, concluyendo con uno de estos ataques. Cuando el animal no muere, queda abatido y cianótico, y poco a poco comienza a mejorar; al cabo de cinco o seis horas acepta la comida, y después de 18 o 24 horas parece normal.

Con dosis de 0,015 a 0,020 gr/Kg, la muerte se produce en todos los casos, siempre como terminación de un ataque convulsivo, y entre los 3 a 15 minutos subsiguientes. El cuadro tóxico es idéntico al descripto para las dosis de 0,010 gr/Kg, y puede aparecer de primera intención o después de un período de hipotensión manifiesta.

La autopsia nos muestra tegumentos cianóticos, músculos esqueléticos relajados, sangre líquida y oscura, vísceras ligeramente congestionadas y pulmones con poco aire. Los ventrículos continúan latiendo en la gran mayoría de los casos, y las aurículas siempre. Una vez encontramos disociación aurículo-ventricular; aurícula 110 y ventrículo 64 latidos por minuto. En muchos casos con la corriente farádica no se consigue fibrilar los ventrículos.

Intoxicación crónica. — En una serie de animales hemos realizado un tratamiento prolongado, usando la droga en inyección endovenosa al 1 %.

La administración de 0,005 gr/Kg durante 45 días es bien tolerada; al principio puede haber disminución de peso que luego se recupera y sobrepasa. Dos días después de cesar el tratamiento,

la droga ya no se encuentra en la orina. Una solución de Fagarina al 1 ‰ da una coloración violeta con el ácido sulfúrico puro.

En dos casos, uno después de la segunda y otro, de la sexta inyección, encontramos el animal muerto con el estómago desgarrado y su contenido en la cavidad abdominal. Los demás animales fueron sacrificados y presentaron su estómago normal.

RESULTADOS. — Los conejos por vía endovenosa, toleran bien la dosis de 0,005 gr/Kg. hecha una sola vez, dos al día, o cuotidianamente durante 45 días. Con 0,010 gr/Kg. mueren al 50 %, entre 1 ½ a 3 horas. La cantidad de 0,020 gr/kg. mata siempre entre 3 a 15 minutos.

TOXICIDAD EN PERROS

Los ensayos se realizaron en perros cuyo peso oscilaba entre 5 y 8 kilos, por inyección endovenosa de la solución mencionada.

Las dosis de 0,005 gr/Kg. son perfectamente toleradas; puede haber aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria que cede en poco tiempo.

Administrando 0,010 gr/kg. a los 30 segundos el animal se encuentra agitado, da saltos, amenaza, aulla, grita, tiene el pelo erizado y sus miembros algo hipertónicos. A los 15 minutos, más o menos, aparece un cuadro de convulsiones tónicas y clónicas idéntico al presentado por los conejos. Poco a poco el animal se tranquiliza, se incorpora y trata de esconderse; su respiración continúa frecuente, amplia y difícil. A las 18 o 24 horas se encuentra re-
puesto.

En la autopsia encontramos los tegumentos cianóticos, sangre líquida y oscura y vísceras ligeramente congestionadas. El corazón algunas veces continúa latiendo y otras está flácido y distendido.

RESULTADOS. — Los perros, por vía endovenosa, toleran bien las dosis de 0,005 gr/kg; presentan fenómenos tóxicos con 0,010 gr/kg, que cesan en 24 horas, muere un 25 % con 0,015 gr/kg y todos cuando se administran 0,020 gr/kg.

	Dosis por kilo	
	Tóxica	Mortal
(Vía linfática)	0,050 gr.	0,300 gr.
Sapos		
(Vía venosa)		0,200 gr.
Perros (Vía venosa)	0,010 gr.	0,015 gr.
Conejos (Vía venosa)		0,010 gr.

BIBLIOGRAFIA

- STUCKERT, Guillermo V.: Investigaciones del Laboratorio de química biológica. 2ª. Contribución al conocimiento del Fágara coco (Gill.) Engl. Imprenta de la Universidad Nacional de Córdoba. 1933.