

## PHYTOLACCA AUSTRALIS - "GUABA"

### ESTUDIO TOXICOLOGICO Y FARMACODINAMICO

Por el Profesor Dr. K. MEZEY (1)

Se debe el presente estudio al estímulo hecho por el distinguido médico veterinario Dr. Guillermo Maldonado, quien en el mes de mayo del presente año se dirigió a mí solicitando una investigación experimental acerca de la "Guaba". El me ha comunicado los siguientes datos: En los meses de marzo y abril del presente año se enfermaron en la finca "El Soche" (Municipio de Soacha) 27 reses, de las cuales murieron 24. Los síntomas de la enfermedad fueron: en un principio, los animales se muestran inapetentes, enflaquecen y demuestran en algunas partes despigmentadas como belfo y pezones y las mucosas ocular y bucal, una coloración de tinte violáceo. La temperatura es en el comienzo de la enfermedad, normal; con el decaimiento del animal se produce hipotermia. El pulso es de frecuencia normal pero filiforme. Los síntomas predominantes son los trastornos nerviosos: difícil reacción a los agentes externos; el animal se tira al suelo y permanece en el lugar con la cabeza y el cuello inclinados del lado derecho y al enderezárselos vuelven a tomar la mismo posición. Esto sucede a los 4 o 5 días después de las primeras manifestaciones de la enfermedad. A los 7 u 8 días se produce la muerte. A la autopsia se encontró en el cuajar una gran cantidad de semillas negras del fruto de la "Guaba". Los riñones y el hígado se hallaron ligeramente congestio-

nados. Al recorrer el potrero donde estaban los animales, el doctor Maldonado halló gran cantidad de la planta "Guaba", notándose que los animales la habían comido con profusión.

Al recibir tan valiosos datos clínicos, se impuso el problema de averiguar la naturaleza botánica de la planta, su toxicidad en animales de experimentación, el mecanismo de su acción en el animal intoxicado, la naturaleza química del factor tóxico de la planta y por fin el tratamiento de la intoxicación.

La planta "Guaba" es, según la determinación hecha por el ingeniero agrónomo G. Gutiérrez, idéntica con la especie *Phytolacca australis* Phill. de la familia de las *Phytolaccaceas*. Las características del género *Phytolacca* (phyton=planta; lacca=laca, porque los frutos contienen un tinte o "laca" violáceo) son las siguientes:

Arboles, arbustos o hierbas, algunas veces trepadoras, glabras o pubescentes, con ramas cilíndricas o angulosas, hojas alternas pecioladas o semi-sésiles simples, acuminadas o agudas y enteras, sin estípulas; inflorescencias terminales o semi-laterales en racimos, panículas o espigas, flores pediceladas o

(1) Trabajo realizado en colaboración con los alumnos del III año de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional.

sésiles, con brácteas y bracteolas. Flores hermafroditas o dióicas, periantio herbáceo o membranáceo coloreado y con 5 lóbulos semejales o algunas veces desiguales, obtusos o agudos, glabros o un poco pubescentes, persistentes o algunas veces acrescentes, abiertos o reflejados; estambres en número variable (6-33) en dos filas, los exteriores alternando los lóbulos del periantio, los interiores opuestos a ellos, muy frecuentemente geminados o ternados, insertos en la base del periantio generalmente sobre un disco hypogino un poco carnoso, estambres libres o un poco unidos en la base, anteras dorsifijas; ovario semi-globoso formado de 5-16 carpelos verticilados, los cuales son libres o unidos por la base, tienen un óvulo por carpelo, basifijo y campliotropo, y un estilo por carpelo, semi-terminal o sobre el ángulo ventral, pueden ser rectos o recurvados; frutos deprimidos, globosos, formados por carpelos libres o más o menos unidos, con pericarpio carnoso, granos comprimidos un poco reniformes y sin arillo, la testa es crustácea, embrión anular alrededor del albumen, el cual es harinoso; cotiledones semi-cilíndricos, radícula larga y ascendente.

Las características de la especie *Phytolacca australis* Phill. o "Guaba", son las siguientes:

Planta rastrera con tallos inclinados y abundantes. Las hojas que tienen pecíolos largos y de color morado, son alternas, elípticas, con el ápice obtuso y un poco mucronado y la base aguda, los limbos son glabros tanto por el haz como por el envés, y tienen el nervio central y las venas principales notorias por el haz y muy prominentes y de color morado por el envés, el contorno limbar es de color morado y doblemente festoneado. Las flores que son de color morado, se

encuentran agrupadas en espigas y los pedúnculos de las flores son casi sésiles; las flores son con 5 sépalos y 5 pétalos de lóbulos obtusos, tienen 8 estambres con los filamentos separados y unidos en un disco hypogino que se encuentra en la base del ovario; el ovario es superior y tiene 8 estigmas un poco curvos y de color morado, y 3 carpelos unidos. El fruto es una baya carnosa con 8 lóculos en cada uno de los cuales se encuentra una semilla reniforme de color negro, con una carúncula de color blanco.

La "Guaba" se usa desde hace mucho tiempo empíricamente en el tratamiento local de estados inflamatorios; así por ejemplo, en Santander del Norte contra los granos de los niños o para desinflamar la hinchazón de las encías. En una mezcla con "Indio viejo" y "Zanca de Guacharaca" se usa la "Guaba" contra phlebitis. En los Estados Unidos se usa la especie *Phytolacca americana* Linn. en el tratamiento local de la mastitis, parotitis y en la orquitis metastásica de la parotitis. Como extracto fluido se usa la *Phytolacca* por la vía oral en pharingitis y tonsilitis. El uso principal, conocido por la población indígena de los Estados Unidos ya antes de la conquista, fue como emético o vomitivo. Ya entonces se han observado a consecuencia de dosis altas, estados convulsivos seguidos de postración grave (1).

Para los ensayos de **toxicidad** y de **farmacodinamia**, se secó la planta entera (hojas y talla), se pulverizó y se hizo su extracción acuosa. El extracto acuoso fue disuelto en solución isotónica y se inyectó en curies, conejos y perros. Después de haber determinado la naturaleza química del factor tóxi-

**"GUABA"**

*Phytolacca australis* Phill.



co de la planta, se hicieron algunos ensayos con el jugo de la planta fresca.

En **curiés** la dosis mínima letal del extracto acuoso de la planta es alrededor de 4.0 gramos de la planta seca por kg. animal, dada por la vía subcutánea o intraperitoneal. El jugo del tallo fresco de la planta mata, en dosis de 1-2 ccm, un curí de 500 gramos. El **cuadro de la intoxicación** por estas dosis empieza a manifestarse a las 20 horas después de las inyecciones: el animal se acuesta de lado, no se puede levantar, las extremidades se mueven pero son extremadamente flojas, sin ningún tono muscular; de la boca escurre saliva. Hay bradicardia y respiración lenta. Así permanece el animal hasta su muerte que sucede a las 22-24 horas después de la inyección. A la autopsia de los animales, llamó la atención el estado hemolítico de la sangre. No hubo otra alteración macroscópica en los órganos. El estudio histológico hecho por el doctor Albornoz reveló: congestión inter e intralobular del hígado; en el cerebelo, infiltración celular inflamatoria de la zona granulosa.

En el **conejo**, los síntomas de intoxicación se manifestaron unas 48 horas después de la inyección subcutánea de la dosis mínima tóxica de 2.5 - 3.0 gramos de la planta seca o de 3.0 ccm. del jugo de la planta fresca por kg. animal. La dosis mínima letal es de 3.5 gramos de planta seca por kg. animal, dada por la vía subcutánea. Por la vía intravenosa, bastan 2.0 ccm. del jugo del tallo fresco para producir la muerte instantánea de un conejo de 1.5 kg. Los síntomas de intoxicación fueron los siguientes: el animal se acuesta sobre un lado y permanece en completa inmovilidad; al tocarle no reacciona; cambiándolo sobre el otro costado, se queda en la nueva posición; demuestra movimientos incoordinados

de las extremidades; respiración y acción cardíaca lenta. La muerte sucede en estado comatoso. Autopsia; edema cerebral, petequias hemorrágicas en la superficie de las serosas, sobre todo de la pleura.

En **perros** la dosis intravenosa de 0.3 gramos de planta por kg. animal produce calambres, sacudidas musculares y a las 4-5 horas después de la inyección, muerte del animal en coma.

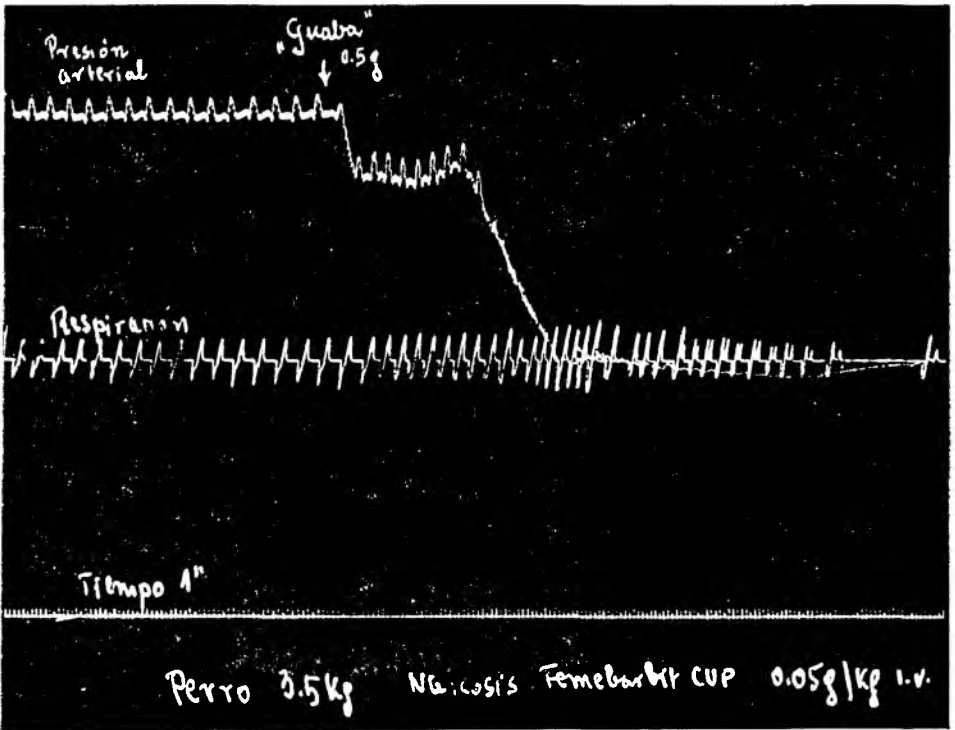
Para imitar la marcha habitual de las intoxicaciones se hicieron ensayos en conejos y ovejas administrando la infusión acuosa de la planta por **vía oral**. En conejos, las dosis capaces de matar al animal son excesivamente altas, llegando hasta la cantidad diaria de 30 gramos de planta seca administrada durante 4 días. Los conejos intoxicados tuvieron deposiciones muy blandas, hasta diarreas, demostraron hipodinamia, hasta somnolencia. La respiración fue muy superficial. En las autopsias de los animales intoxicados por la vía oral, se encontró inflamación de la mucosa gastro-intestinal. En ovejas no se han logrado reproducir los síntomas de intoxicación a pesar de que una oveja recibió durante 7 días la dosis diaria de 70 gramos de planta seca por la sonda gástrica.

**Ensayos de farmacodinamia:** En perros previamente anestesiados se han hecho las siguientes observaciones:

La dosis intravenosa de 0.1 - 0.2 gramos de la planta seca o de 0.5 ccm. del jugo del tallo fresco de la planta por kg. animal produce un descenso brusco y estable de la presión arterial (véase curvas números 1, 2 y 3). La respiración no se altera mucho; siempre hay taquípnea durante la inyección y a causa de la caída brusca de la presión arterial. Al establecerse la pre-

CURVA N° 1

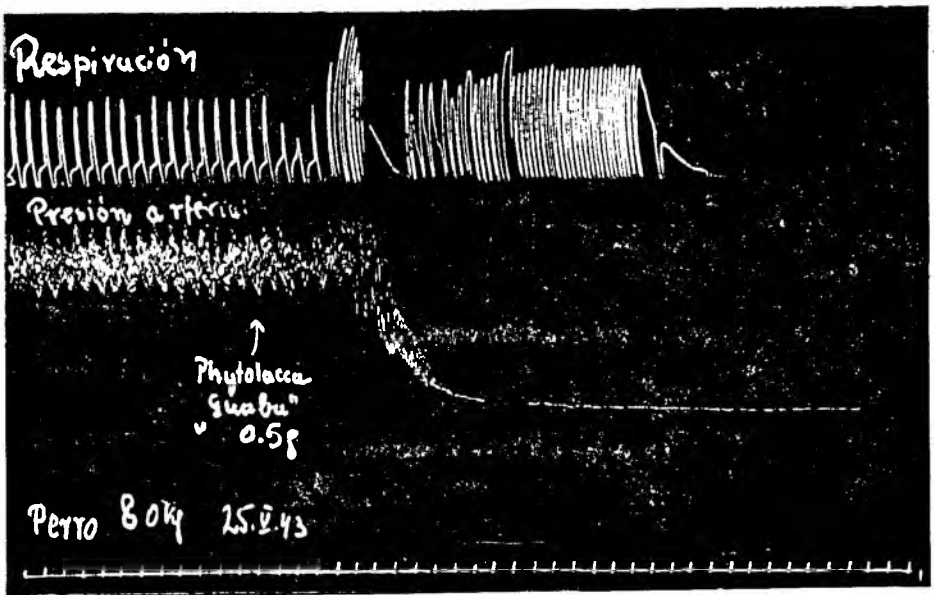
Efecto del extracto acuoso de la "Guaba" sobre la presión arterial y la respiración.



De arriba a abajo: presión arterial, respiración, tiempo = 1".

CURVA N° 2

Efecto del jugo del tallo de la "Guaba" sobre la presión arterial y la respiración:



sión arterial a un nivel más bajo, la respiración vuelve a su ritmo que tuvo antes de la intoxicación. La atropinización previa no inhibe la acción hipotensora de la "Guaba"; se debe ésta, pues, a acciones independientes del vago. Las inyecciones de Gluconato de Calcio, contrarrestan el efecto hipotensor de la "Guaba", restableciendo la presión normal. Curva N° 4

El mismo efecto se logra por inyección intravenosa de sulfato de estricnina en dosis de 0.00005 - 0.0001 grs. por kg. animal. Igualmente se ha logrado restablecer la

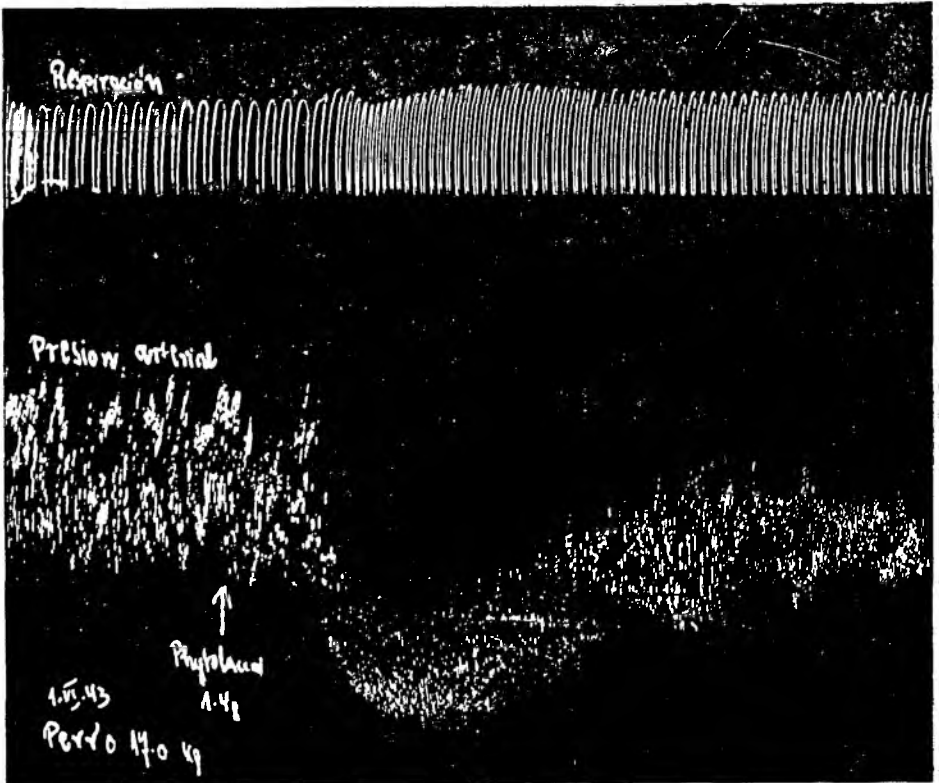
presión normal por la inyección intravenosa de cloruro de bario en dosis de 5 mg. por kg. animal.

En el intestino aislado, los extractos de "Guaba" no produjeron ningún efecto hasta concentraciones altas de 1:500. Al aumentar la concentración, se ve un debilitamiento del tono muscular y del peristaltismo.

Resumiendo estos datos, se puede decir que los ensayos experimentales verificaron y comprobaron la observación empírica de la toxicidad

### CURVA N° 3

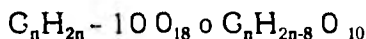
Efecto de 0.08 g. "Guaba" por kg. animal sobre la respiración y la presión arterial.



De arriba a abajo: respiración, presión arterial.

dad de la "Guaba". En cuanto a las sustancias químicas contenidas en la planta, según los datos de la literatura (2), se sabe que el género *Phytolacca* contiene saponinas, una sustancia tóxica la *Phytolaccina*, un ácido, el ácido *phytolaccico*, mucho potasio y poco aceite de mostaza. No hay ningún dato sobre el análisis químico de la planta examinada en este estudio ni de su acción en seres vivos. Siempre nos llamó la atención, que el género a que pertenece la planta contiene saponinas, porque el cuadro de la intoxicación parece en sus síntomas a una intoxicación con sapo-

ninas. Estas son sustancias químicas de carácter de los glucósidos, es decir, compuestos estéricos o etéricos de un azúcar con un aglutón o genina; tienen la fórmula general

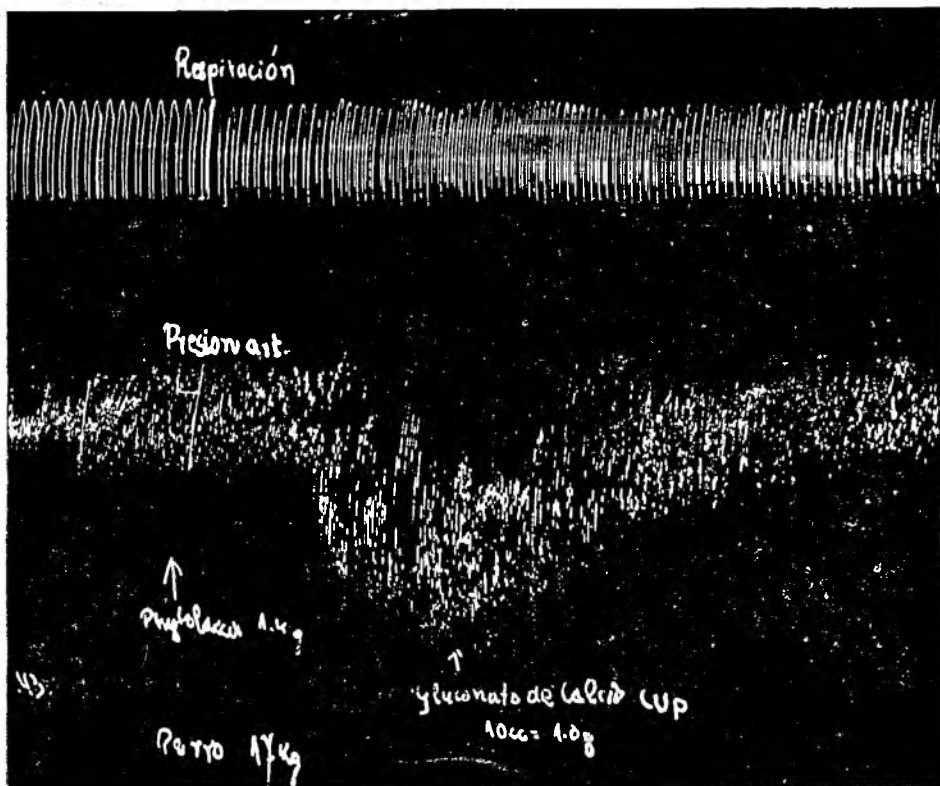


Al calentarlos con ácidos diluidos, se desdoblan en sus compuestos, es decir, en azúcar, que es generalmente una hexosa, y una genina llamada también "sapogenina". Para averiguar si los posibles factores químicos de la intoxicación con "Guaba" se puedan reducir a la

#### CURVA Nº 4

**Acción del Gluconato de Calcio en un animal intoxicado con la "Guaba".**

Se trata del mismo animal y la misma dosis de "Guaba" que en la curva Nº 3.



De arriba a abajo: respiración, presión arterial.

presencia de saponinas, se han hecho algunas pruebas químicas cuyo resultado se resume así: la prueba con los reactivos de alcaloides dio un resultado negativo; el extracto acuoso y sobre todo el jugo fresco de la planta da con ácido sulfúrico concentrado, después de algún tiempo, una coloración rojo-violeta; la solución de ácido sulfúrico concentrado con alcohol, más una gota de una solución diluída de cloruro de hierro ( $FeCl_3$ ), da con el jugo fresco del tallo de la planta una coloración verdoso-azul. Estas pruebas verifican la presencia de saponinas. Para ver si además de éstas había otras que obraran junto con las saponinas, se hizo la eliminación de estas últimas por precipitación con acetato de plomo. El filtrado, libre de saponinas, se inyectó en cobayos y conejos hasta dosis altísimas, de 8.0 y 10.0 gramos planta por kg. animal, por la vía subcutánea, sin haber podido observar algún síntoma de intoxicación.

Queda, pues, definido, que la sustancia activa y tóxica de la "Guaba" es una saponina o sapotoxina. Con esto se explica también la discordancia aparente que hubo entre la gran toxicidad del jugo de la planta fresca o de los extractos inyectados y la tolerancia relativa por la administración oral. Se sabe, pues, que la mayor parte de las saponinas se destruyen por la acción hidrolítica del jugo gástrico y por los otros fermentos del canal gastro intestinal. Según Kofler y Wolkenberg (3) hay saponinas cuya dosis letal es 300 veces mayor por la vía oral que por la intravenosa, pero hay también otras cuya dosis letal

por la vía oral es solamente 3 veces mayor que por la vía intravenosa. En el caso de la "Guaba", según los ensayos citados, parece ser esta relación de 1:15. Corresponden además a la acción de saponinas los síntomas de intoxicación, especialmente en cuanto éstos se refieren al sistema nervioso: la gran hipodinamia y estado comatoso se deben a la afinidad de las saponinas con los lipoides (lecitina, colessterina) del sistema nervioso central, que se destruyen bajo su acción. Igualmente se debe a este mecanismo la hemolisis por la destrucción de la estructura lipóidica de la membrana de los glóbulos rojos por las saponinas.

#### RESUMEN:

Se ha comprobado experimentalmente, que la "Guaba" o *Phytolacca australis* Phill. es una planta tóxica.

La sustancia tóxica es una saponina.

Para el tratamiento de la intoxicación se recomiendan: Gluconato de Calcio, Sulfato de Estricnina o Cloruro de Bario en dosis terapéuticas y administrados por la vía intravenosa.

#### BIBLIOGRAFIA:

- (1) United States Dispensatory, XXII, pág. 840.
- (2) Wehmer, Die Pflanzenstoffe, I, pág. 300, 1929.
- (3) Kofler y Wolkenberg, Biochem. Ztschr. 168, 398, 1925.