

FARMACOLOGIA

REGRESANDO A LA EXPEDICION BOTANICA 200 AÑOS DESPUES

Estudio de un extracto comercial y otro preparado en el laboratorio, a base de *Aristolochia* sp., sobre el veneno de serpientes de cascabel (*Crotalus*) y mapaná (*Bothrops*), inyectados vía subcutánea al ratón blanco, 1984.

Por Dr. José J. Escobar A.

Hoy 6 de agosto de 1984, hace precisamente 200 años, sucedió un episodio trascendental entre los miembros de la Expedición Botánica localizados en la población de Mariquita (Tolima-Col.). Un esclavo negro llamado Pío, se le presentó al más célebre pintor de la Expedición Botánica, Francisco Javier Matís, y le dijo que le traía muestras de una planta que había comido un águila llamada "guaco", para protegerse de las mordeduras de serpiente. Esta planta resultó ser la *Aristolochia cordiflora* (Mutis). Matís obtuvo semillas de ella y las cultivó en la casa de la Expedición, y le contó a Don José Celestino Mutis la entrevista con el negro Pío.

Algunos meses más tarde, Mutis y algunos miembros de la Expedición Botánica quisieron comprobar la eficacia de la *Aristolochia* en la prevención de las mordeduras de serpiente. Al efecto, el negro Pío les aplicó sobre escarificaciones hechas con navaja de afeitar, un producto hecho de hojas trituradas de *Aristolochia* de las que había sembrado Matís en la casa de la Expedición, y les dio a beber del mismo zumo de la planta. El negro, el Dr. Pedro Fermín de Vargas y Matís alzaron una culebra taya varias veces, sin que ella hiciera intento de morderlos. Inmediatamente después Matís la irritó frotándola con la mano y la culebra lo mordió en los dedos. El negro Pío que tenía en la boca machacado de hojas de *Aristolochia*, le chupó los dedos para extraer el veneno y le dio a beber más zumo y le curó las heridas con la planta que él llamaba guaco. Poco después los niños de Mariquita aprendieron el uso de la *Aristolochia* y jugaban en las calles con las serpientes sin sufrir accidentes de mordeduras.

Posteriormente Mutis estudió más a fondo el tratamiento.

99 años después, en 1883, el Dr. Andrés Posada Arango publicó en la revista de la Academia de Medicina de Medellín un estudio muy completo sobre las serpientes venenosas y su clasificación, determinando especies nuevas. Estudió la acción de sus venenos y sus tratamientos empíricos, entre ellos la aplicación de *Aristolochia*, para llegar a la conclusión de que ninguno es efectivo.

10 años después de Posada Arango, el Dr. Evaristo García publica en Boletín de Medicina del Cauca, editado en París/1893, la más completa monografía sobre los ofidios del Cauca y los diferentes tratamientos.

Hace un extenso estudio con muchas observaciones de los tratamientos hechos por los curanderos, para llegar a la conclusión de que ninguno es efectivo y terminar lamentándose de que cuando el mordido de serpiente acude al médico ya es tarde, porque ha estado en tratamiento con los curanderos, y ni el suero específico de Calmette ni las medidas complementarias logran atajar la muerte inminente.

100 años después de las publicaciones del brillante estudio del sabio Andrés Posada Arango, el Dr. Rodrigo Angel M., médico de la Universidad de Antioquia, miembro de la Academia de Medicina de Medellín, en junio de 1983, dedica todo el

No. 1 del Vol. 36 de la Revista de la Facultad Nacional de Agronomía a la publicación - patrocinada por el Fondo Colombiano de Investigaciones Científicas - de la mejor monografía aparecida hasta hoy en Colombia sobre serpientes y el tratamiento de sus mordeduras, bajo el nombre "SERPIENTES DE COLOMBIA: Guía práctica para su clasificación y tratamiento del envenenamiento causado por sus mordeduras". Es lástima, que por motivos económicos de la edición, que es muy costosa, por las magníficas ilustraciones que trae, el Dr. Angel hubiera elegido la Revista de la Facultad de Agronomía, de difusión restringida entre médicos y profesionales de la salud, y no hubiera aprovechado para celebrar, publicando en el BOLETIN DE LA ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN, a la cual él pertenece, **el primer centenario de la publicación de la más brillante y completa monografía sobre serpientes aparecida en el siglo pasado** o sea, el estudio del erudito Dr. Andrés Posada Arango, sobre las serpientes venenosas, publicado en el mismo Boletín de la Academia en el año de 1883. La monografía del Dr. Angel, una obra que por lo completa, detallada, exacta y actualizada en todos sus datos, es de gran valor didáctico, no debe quedarse casi inédita entre el cuerpo médico que rara vez consulta la Revista de la Facultad de Agronomía, y no circule más entre profesionales de la salud humana, y sea como se lo merece el libro de consulta "fácil, completo y exacto" en los hospitales y puestos de salud de ciudades y campos de Colombia y de otros países del trópico americano.

Las ideas anotadas por el Dr. Angel comprenden la clasificación de serpientes o parte taxonómica; el estudio de la composición y la acción farmacológica de los venenos de serpientes; el tratamiento de la mordedura de éstas. En ellas describe los últimos y más modernos avances de la ciencia.

El cuidado a los mordidos con tratamiento específico y las medidas complementarias de atención sintomática expuestas por el Dr. Angel y respaldadas en prestigiosas publicaciones, son medidas que deben tenerse en cuenta y seguirse en la atención y cuidado de los mordidos.

Casi un siglo después de la publicación del Dr. Evaristo García, no debe repetirse el espectáculo del cual este autor se lamenta, de que cuando el mordido de serpiente recurre al médico generalmente es tarde, porque ha estado en manos de los curanderos.

El Dr. Angel estudia la acción de otros productos como cortisona, etc. y llega a la conclusión de que son absolutamente inútiles y útiles la cortisona y los antialérgicos, solamente si el paciente está sensibilizado al suero; de lo contrario no debe agregarle al tóxico de la serpiente los problemas de una alergia o la intolerancia de un fármaco. Tampoco se muestra muy partidario del uso del torniquete, y solamente a la succión inmediata le concede algún valor.

ESTUDIO DE LA ACCION DE UN EXTRACTO COMERCIAL RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO DE MORDEDURAS DE SERPIENTE Y UN EXTRACTO DE *ARISTOLOCHIA* DE VARIAS ESPECIES

EXPERIMENTOS DR. JOSE ESCOBAR EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD.

Las anteriormente expuestas eran las ideas en el pasado respecto a la *Aristolochia* y al tratamiento de mordeduras de serpiente por medio de algunas plantas. En seguida, voy a presentar los estudios hechos en los últimos años (algunos de ellos fueron empezados en 1927), cuando el autor tuvo la oportunidad de manejar el serpentario del Instituto Nal. de Salud, situado en Apulo, con sucursal en Bogotá. Hoy está en la ciudad de Armero, vecina de Mariquita.

METODOS:

Para hacer este estudio se usaron:

VENENOS: Soluciones de veneno obtenido de las serpientes propias del serpentario.

1. Veneno de Cascabel (*Crotalus*). Se hizo una dilución de él en solución salina NaCl al 8 x 1000, amortiguada a pH:7 con fosfatos, aprox. 250mcg. x 1ml., de modo que al introducir subcutáneamente 1/10 de mililitro a ratones blancos de peso mediano, murieron 100% en el curso de 24 horas.
Dosis menores de 1/10 de ml. de esa misma dilución, no mataron el total, sino un 30%, 40%, 50% en el plazo mencionado.

- 1A. De igual manera se procedió con el veneno de Mapaná (*Bothrops*). Fue diluido aprpx. 220mcg. x 1ml. y arreglado por tanteos de concentración-dilución, de tal manera que una dosis de 0.1ml. matara en 24 horas el 100% de 10 ratoncitos blancos de peso medio, inoculados vía subcutánea en la región abdominal. Cuando se aplicaba media décima de mililitro de esta dilución, no moría el 100% en el curso de las 24 horas. Se tomó esta dosis de 0.1 ml. como dosis mínima letal (DML) para ambos venenos.

Se calcula que esta dosis mínima letal contenida en 1/10 de solución, contenía entre 15 y 25 microgramos de los respectivos venenos. Estas soluciones son los productos No. 1 y No. 1A que se ensayaron.

EXTRACTOS:

2. Un extracto vegetal alcohólico comercial de *Aristolochia*, aplicando 1ml. inyectado y 5ml. por vía oral, no produjo en 96 horas molestia a los animales.
- 2A. Extracto de *Aristolochia*: fue una maceración en frío de hojas, raíces y corteza del bejuco de la "aristoloquia" *A. cordiflora* (Mutis), *A. ringens* (Vahl.), preparado así:
100 gramos de hojas
10 gramos de raíces
10 gramos de corteza del bejuco.

Fueron molidas y repasadas varias veces en un molino de cocina cuidadosamente lavado con agua destilada y esterilizado.

Se diluyeron en 100ml. de NaCl al 0.8%. Este producto se filtró; el residuo que no pasaba por el filtro, se volvió a moler varias veces; se filtró; se suspendió en la solución salina amortiguada a pH:7; se filtró; se agregó al resto de filtrado y se completó este con H₂O a 100ml. El producto filtrado se denominó el "Extracto de Aristoloquia". Una pequeña porción de este filtrado se filtró por filtro Seitz estéril para obtener el extracto inyectable y se denominó "Extracto inyectable de Aristoloquia".

Las *Aristolochias* usadas para preparar los extractos fueron: Una cantidad obtenida en las vecindades de Honda y Mariquita (Tolima), remitida por el Dr. Carlos Posada, médico de Honda; otra cantidad fue de *Aristolochia ringens* (Vahl.) (gallito o canastica), enviada de Medellín.

Así, se tienen 4 productos: dos venenos y dos extractos.

1. Una dilución de **veneno de Cascabel** (*Crotalus*) cuya dosis mínima letal es 1/10 de mililitro (0.1ml.=DML.). (Arbitrariamente se denomina DML la misma cantidad de veneno suficiente para matar en 24 horas el 100% de 10 ratones blancos de peso medio, inyectados vía subcutánea en la pared abdominal).
- 1A. Una solución de **veneno de Mapaná** (*Bothrops*), cuya dosis mínima letal es 1/10 de mililitro (0.1ml.=DML.).

2. Un **extracto vegetal alcohólico comercial** de *Aristolochia*.
 2A. Un **extracto de *Aristolochia cordiflora* y *ringens*** preparado en el Laboratorio por maceración en frío de hojas, raíces y cortezas, en solución de NaCl al 0.8%, amortiguada y filtrada en trapo grueso y papel y en filtro Seitz para la inyección.

EXPERIENCIAS EN RATONES.

Se comprobó la tolerancia de los productos que se iban a examinar o sea del **extracto comercial y del extracto preparado en el laboratorio**.

Para esto a 20 ratones blancos de peso mediano, se les administró por **vía oral** a cada uno: **5ml. del extracto comercial** y por **vía subcutánea 1ml. del mismo extracto** filtrado por filtro Seitz.

Lo mismo a otros 20 ratones de peso mediano, se administraron **5ml. por vía oral** y **1 ml. de extracto de *Aristolochia*** en aplicación **subcutánea** en la región abdominal.

Estos animales fueron observados cuidadosamente durante las siguientes 96 horas. No se presentó reacción especial, ni hubo ningún fenómeno de intolerancia. Los animales estaban vivos y en buen estado de alerta 96 horas después; no hubo muertos, ni diarrea, ni edema en los tratados. Fue perfecta la tolerancia a las 96 horas.

A esa misma serie de ratoncitos inoculados y tratados oralmente con los extractos 2 y 2A. 96 horas antes y que permanecían sanos, se les aplicó a 20 veneno de cascabel (*Crotalus*) y a otros 20 también tratados 96 horas antes con los respectivos extractos, se les aplicó veneno de Mapaná (*Bothrops*). En estos la dosis usada fue también de 0.1ml. de veneno = 1DML. Además del veneno, se les aplicaron los correspondientes extractos oral y subcutáneo (aplicados con la misma aguja del veneno sin retirarla). Es decir, los animales recibieron: Extractos oral y subcutáneo; 96 horas después de esta aplicación recibieron veneno y una nueva dosis del respectivo extracto por las vías oral y subcutánea.

Los resultados de estos experimentos están condensados en el cuadro siguiente:

VENENOS EXTRACTOS			M O R T A L I D A D							
	2	2A	6 HORAS		12 HORAS		24 HORAS		48 HORAS	
	RATONES		RATONES	%	RATONES	%	RATONES	%	RATONES	%
1.	10		5	50	8	80	10	100		
CASCABEL		10	4	40	9	90	10	100		
1A	10		6	60	8	80	9	90	10	100
MAPANA		10	4	40	9	90	10	100		

He elegido para estos experimentos las *Aristolochia cordiflora* (Mutis) y *A. ringens* (Vahl.). 1o. Por tener la información de que el extracto comercial examinado, cuyo nombre de patente no puedo revelar por ética profesional, era preparado principalmente de varias especies de Aristoloquia, y 2o. para que sus resultados se asemejaran a los efectuados por Matís y posteriormente por Mutis, mediante escarificaciones.

Las experiencias hechas con *Mikania* llamada también guaco, fueron posteriores a las de *Aristolochia* (Humboldt y Zea) y no se usaron para estos experimentos.

OBSERVACION POST MORTEM

Los ratones muertos durante este experimento, fueron examinados por la incisión ventral, que exponía las cavidades torácica y abdominal. En todos ellos se observó: derrame seroso hemático torácico; abundante derrame hemático de la cavidad abdominal, congestión y hemorragia en todas las vísceras, presencia de algunos coágulos, especialmente en los que recibieron veneno de Cascabel. Fue notable especialmente el enrojecimiento de hígado y pulmones por punteado hemorrágico. No se hicieron cortes de vísceras ni ningún otro estudio adicional.

EXPERIENCIAS EN CONEJOS

2 conejos entre 1300 - 1500 gramos de peso recibieron por vía subcutánea en la región abdominal 1 cmt. de c/u de los extractos y por vía oral 10ml. de cada uno de los mismos extractos. A estos 2 conejos se les aplicó 1.5ml. (15 dosis mínima letal de ratón), de veneno de Cascabel.

A otros 2 conejos tratados con extractos en la misma forma de los anteriores, se les aplicó 1.5ml. de veneno de Mapaná.

Después de la aplicación los animales estaban inquietos, adoloridos; daban grandes brinco.

A las 2 horas los conejos tratados con veneno de Cascabel mostraron en la sangre periférica marcada esferocitosis; el tiempo de coagulación estaba prolongado a 20 minutos, y la sangre extraída de la vena de la oreja recolectada con anticoagulante dejaba un plasma rojizo con gran cantidad de hemoglobina libre, señal inequívoca de fuerte hemólisis intravascular. Presentaron parálisis flácida, acostados de lado, con miembros delanteros y traseros extendidos.

Los animales con aplicación de veneno de Mapaná presentaron a las 2 horas, tiempo de coagulación de 30 minutos, presencia de esferocitosis y de plasma hemático con mayor cantidad de hemoglobina que los que recibieron veneno de Cascabel. En el curso de las 4 horas siguientes a la aplicación de los venenos murieron los 4 conejos.

Las autopsias revelaron presencia de punteado hemorrágico en todas las vísceras abdominales y torácicas, ventrículos llenos de sangre no coagulada.

En los conejos de ambos experimentos se presenta un cuadro de micro-coagulación intravascular y posiblemente un cuadro equivalente a una coagulopatía de consumo.

CONCLUSIONES

- 1o. Los extractos fueron bien tolerados por los ratones y los conejos.
- 2o. Los extractos aplicados 2 veces, no protegieron a los ratones, ni a los conejos contra 1 dosis mínima letal (IDML.).

Esta ligera revisión bibliográfica y la publicación de algunos experimentos practicados por mí hace más de 50 años, son mi modesto aporte a los estudios del "Regreso a la Expedición Botánica", promovidos por el Sr. Dr. Belisario Betancur, Presidente de la República, que ha querido que el año de 1984 sea el año del retorno a la Expedición Botánica.

Otros estudios que he adelantado sobre el veneno de serpientes quedarán para próxima oportunidad.

JOSE J. ESCOBAR A.

Cali, agosto 6 de 1984

BIBLIOGRAFIA

1. MEMORIA SOBRE LAS SERPIENTES, y plan de observaciones para aclarar la historia natural de las que habitan en el Nuevo Reino de Granada, y para cerciorarse de los verdaderos remedios capaces de favorecer a los que han sido mordidos por las venenosas; por Don JORGE TADEO LOZANO MALDONADO DE MENDOZA (1808), individuo de la real Expedición Botánica de Santa Fé de Bogotá, y encargado, con real aprobación, de su parte zoológica. Publicado en SEMANARIO DE LA NUEVA GRANADA de Francisco José de Caldas. Edición hecha en París por Joaquín Acosta 1849, Librería Castellana, págs. 87-108.
2. POSADA ARANGO ANDRES
Estudios Científicos. **Las Serpientes**. Edición Carlos A. Molina, 1909, págs. 252 - 284.
3. VEZGA FLORENTINO
La Expedición Botánica. Edición Carvajal & Cía. 1971, págs. 61 - 71.
4. ANGEL M. RODRIGO
Serpientes de Colombia. Revista Nacional de Agronomía 1983, Vol. 36 No. 1, págs. 1 - 171.