

## ACCION HIPOGLUCEMIANTE DE LA CYNARA SCOLYMUS OBTENCION DE SUS EXTRACTOS Y ACCION DE LOS MISMOS

*Por el Dr. E. Gastón DE IRIARTE Y SANCHIZ*

*Profesor Ayudante de la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Farmacia*

LEÍDO PARA SU INGRESO EN LA SESIÓN DEL 20 DE MAYO DE 1935

Señor Presidente. Señores Académicos. Señoras y señores :

Gran osadía supone en mí el levantarme a hablar en vuestra presencia. Creedme : Dudo si seguir adelante. Yo sé que por muchas disculpas que os pida nunca me perdonaréis el haber soportado atentamente esta modesta disertación ; pero es un deber presentarme ante vosotros después de la benévola acogida que la Academia me ha dispensado. Y he aquí al hombre, reo de sus culpas, sumido en la emoción del acto. Me asusta pensar que voy a disponer de vuestros minutos sin merecer esta atención ; pero aun temo más que a esto a los muros de la sala : En ellos palpitan discursos geniales que en todas las épocas me precedieron ; tengo el convencimiento de que en las paredes se alberga más ciencia que en mi cerebro ; ellas, con su aprendizaje de viva voz al escuchar la palabra de aquellos genios, podían contaros cosas de más substancia que las que yo voy a deciros. Vosotros, unos por deber, otros por amistad, y algunos por curiosidad simplemente, me escucharéis y hasta cuento con vuestros aplausos al final, palmas que yo no interpretaré vanidosamente, sino como elogio benévolo de mi trabajo.

El modesto trabajo que vais a escuchar es hijo de mis ansias experimentales, de mis desvelos frente a la ciencia. Mi fundamental propósito no fué nunca (como comprenderéis) el asombraros con ideas originales. En primer término, lo original no lo concibe uno voluntariamente, sino que surge como resultado de una labor conjunta de toda la vida del ser. Mal podría yo en estos primeros pasos aspirar a semejante cumbre. Por otra parte, estoy convencido de que, por muchos años que viva, jamás podré abrir ni una modesta puerta de escape

hacia lo genial. Claro que con estas ideas mi deber era recluirme en el laboratorio y no salir al proscenio, como hoy lo hago, desnudo de nuevas luces. Pero creo que todos los hombres tienen el deber de entregar todas sus modestas fuerzas al círculo especialista donde desenvuelven sus actividades; por eso yo vengo a ofrecirme como un adobe más en la gran fábrica del saber. Y si en ese edificio inmenso no puedo aspirar a ser la torre del homenaje, ni siquiera la almena airosa que se yergue en arquitectura destacada con garbo en la cresta de la muralla, sí aspiro a ser la piedra anónima perdida en la mole, pero que está ahí prestando sus fuerzas desinteresadamente.

Guiado por este acicate espiritual, hurgué repetidas veces en los rincones de mis escasos conocimientos en busca de un motivo eje para mi disertación, y al encontrarme limpio de autoridad y auténticos valores para emprender mi vuelo por las altas esferas de la ciencia pura, escogí un tema, quizá de sobra conocido por vosotros, pero interesante, a mi juicio, desde el punto de vista terapéutico y dietético.

La alcachofa, alimento que entra a formar parte de la alimentación normal y que se destaca también con preferencia en los regímenes de ciertos enfermos por su benéfica conducta en la dieta del paciente. Tiene este vegetal, de aglutinado y verde ropaje, un poder hipoglucémico en sus entrañas de cuyo valor voy a mostraros unos destellos.

Si en la elección no acerté, tened benevolencia con mi propósito. Persuadido estoy de que no sirvo a la docta Casa como ella se merece; mas, si antes se mostró piadosa al admitirme en su seno, ahora confío en que ha de perdonar las lagunas que aprecie en mi excursión farmacológica.

**Alcachofa. *Cynara Scolymus*.**—Esta planta, de la familia de las Compuestas, es una variedad, mejorada con el cultivo, del cardo silvestre *Cynara cardunculus*, tan extendida por toda la cuenca mediterránea. En el Norte de Africa, el cardo silvestre es utilizado en la alimentación de los indígenas, los cuales comen el receptáculo de la flor y la parte carnosa de las hojas.

En el Mediodía de Francia, en las regiones de Aviñón y Perpignan y en el Norte de Africa, las alcachofas se cultivan con miras a la exportación, y durante el invierno y primavera surten los mercados del Norte y principalmente las plazas de París.

**Terreno.**—Las alcachofas son exigentes en cuanto a la naturaleza del terreno, que ha de ser de consistencia media, fresco, sin humedad excesiva y rico; las tierras arcillo-silíceas, arcillo-calcáreas y las de aluvión ricas de las llanuras son las que les convienen. Son sensibles

al frío y por eso en el Mediodía de Francia se las protege contra las bajas temperaturas.

El terreno debe ser objeto de una labor de desfonde a unos 35 ó 40 centímetros de profundidad; después de esta primera labor debe darse otra más superficial, poco antes de la plantación. Se aprovechan estas labores para incorporar al suelo una abundante estercolación, completada con abonos químicos, principalmente fosfatos. Las alcachofas son plantas esquilmanes; según Zacharewicz, una cosecha mediana de las mismas (15.000 kilos), extraen del suelo, por hectárea, los siguientes elementos de fertilidad: ázoe, 120 kilos; potasa, 180 kilos; ácido fosfórico, 84 kilos. El terreno se dispone en planchas y en surcos separados por caballones bien nivelados que permitan el riego, pues éste es indispensable para la obtención de frutos primerizos.

**Plantación.**—La plantación se hace por medio de renuevos escogidos en los pies más vigorosos, que se arrancan a mano, descalzando previamente los pies madres. No se dejan a éstos más que dos o tres tallos, los más bonitos, para la fructificación. Se plantan los pies a líneas, a una distancia de unos 0.75 a 0.80 milímetros; la línea se deja separada de 0.90 a un metro. Entre cada dos de ellas ha de haber un surco para el riego.

**Cuidados del cultivo.**—El cultivo consiste en labores de azada y esbiraduras. Durante la vegetación se arrancan los renuevos a medida que van apareciendo, no dejando más que tres a cada planta. En invierno se recalzan los pies para protegerlos contra el frío; esto se practica con el arado y se completa con la azada. En primavera se aparta la tierra, y después de la recolección, en verano, se cortan a ras del suelo los tallos con inflorescencias secas. En agosto se da otro riego, con lo cual se consigue que se active de nuevo la vegetación suspendida a causa de la sequía del verano.

**Producción.**—Las diversas regiones se suceden en el aprovisionamiento de los mercados, particularmente en el de París; en invierno los provee Argelia; en verano y otoño, la Bretaña; pero por lo que se refiere a las alcachofas primerizas, hay una viva competencia entre las regiones del Mediodía.

**Recolección.**—La recolección empieza entre fines de diciembre y primeros de enero y continúa hasta el mes de abril inclusive. La plantación dura de dos a tres años. Después de los riegos abundantes, a fines de junio o a primeros de agosto, cuando vuelve a activarse la vegetación, se abona intensamente con objeto de adelantar el crecimiento de la planta y obtener los primeros frutos desde últimos de octubre. Las alcachofas requieren mucha agua, por lo cual deben de

procurarse cuantos riegos sean posibles, sobre todo en época de sequía.

Las heladas hacen en ellas muchos estragos. Las alcachofas actualmente constituyen un gran recurso y exigen tierras menos cálidas que los tomates.

**Enfermedades y parásitos.**—En el Mediodía, las plantaciones son destruidas por los topos; también son de temer la *Peronospora gangli-formis*, semejante al *Mildeu* de la viña, y que pueden combatirse por los mismos procedimientos que éste. En Argelia hay una oruga, la *Gortyna flavago*, que roe el interior de los tallos; debe mencionarse como parásita criptogámica la *Ramularia cynaræ*.

A continuación del descubrimiento de la insulina, se planteó por varios investigadores el problema de si en la célula vegetal no se produciría también algún «insulinóide», algunas sustancias de poder análogo al de aquéllas, y fué el americano Collip el que primero nos habló de una «glicokinina» encontrada por él en los tejidos vegetales que presidiría el metabolismo de los hidratos de carbono (1).

Después de Collip, fueron Dubin y Cubitt los que lograron obtener un principio hipoglucemiante a partir de extractos de legumbres crudas, pero observaron que en tales extractos coexistían siempre sustancias hiper e hipoglucemiantes que se anulan recíprocamente.

Eisler y Porthevin (2) extrajeron de las judías (*Phaseolus vulgaris*) una sustancia que poseía una evidente acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, y sobre esas sustancias menudearon los trabajos en Alemania aun hasta nuestros días (Hartleb).

El japonés Shikinami, en la corteza de las hojas del *Taxus cuspidata* y del *Pinus densiflora*, encontró sustancias capaces de producir un descenso prolongado de la glucemia y del glucógeno contenido en el hígado y en los músculos.

Simola, en 1927, volvió a estudiar el problema de los «insulinoides» y obtuvo extractos de patata, avena, hojas de ruibarbo y de ciertas bacterias, preparados según el proceder que se sigue para la obtención de la insula pancreática. Los resultados sobre la glucemia fueron muy inconstantes y mejoraron algo, luego de someterlos a un pase por negro animal. Simola se inclina a pensar que los efectos hipoglucemiantes que se observaron se debían a compuestos guanídicos contenidos en los extractos.

Serio, ensayó con éxito los extractos de altramuces, cáñamo y rá-

ces de cebada, en los cuales demostró la presencia de una sustancia hipoglucemiante.

En la misma sesión en que lo hicieron Donard y Labbe comunicó Boucher a la Academia de Ciencias de París las propiedades que sobre la glucosuria poseían ciertas sustancias extraídas por él de cebada germinada. Los principios que empleó resisten el calor hasta 100° y su acción es nula «in vitro», siendo al parecer su acción solamente capaz de producirse en presencia de ciertas sustancias (diastasas) contenidas en el organismo.

Más interesantes fueron las comunicaciones que E. Donard y H. Labbe presentaron en 1932 sobre la existencia en las raicillas de cebada germinada de una sustancia que actuaba del modo que la insulina. La inyección de 0,20 ctgrs. del líquido obtenido provoca una hipoglucemia de 1,40 % bajo la inicial. En ciertos casos en que se forzó la dosis se produjeron en el conejo fenómenos semejantes al choque hipoglucémico insulínico.

En una segunda comunicación de Donard y Labbe se describe un procedimiento de purificación de los extractos eliminando azúcar, dextrinas fermentescibles. El extracto final contenía: nitrógeno, 5,1 %; cenizas, 18,1 %; acidez en sulfúrico, 4,1 %. En estos extractos, en los que se encontró un marcado efecto hiper glucémico, observaron que era debido a que en ellos abundaba la «Hodernina», cuyos efectos hiper glucemiantes fueron estudiados por Tanret. (E. R. de la So. de Biol. 1932, CXCIV, 271).

Por último, Biery, Rathery y Levin, lo mismo que Binet, Fabre y Bargeton, obtuvieron efectos hipoglucemiantes con extractos de levadura de cerveza, y Fracke, Malczinski y otros obtuvieron idénticos resultados con unos extractos de zanahorias. De todo lo cual, reunido, parece deducirse que es en extremo abundante, en todo el reino vegetal, una sustancia que posee un evidente poder hipoglucemiante.

Ahora bien: dicho poder se enmascara por encontrarse a menudo unida dicha sustancia a otros principios que, como la maltosa o la hodernina, poseen un marcado efecto hiper glucémico. Se plantea, por tanto, en primer término, el aislamiento de tal sustancia, o cuando menos la obtención de extractos libres de principios hiper glucemiantes.

Es muy verosímil que la sustancia en cuestión sea un derivado guanídico que por los actuales trabajos se sabe se hallan bastante repartidos por el reino vegetal.

Diremos en forma de resumen que la opinión de los autores anteriormente citados sobre el empleo de los «insulinoides» o de los extractos por ellos preparados no es, por lo general, muy favorable a su empleo.

(1) Jour. Biol. Chemist., 1923, t. 96, 57 y 58.

(2) Biochem. Zeitsch., 1924, t. 148.

En la mayoría de los casos, tras unos días de mejoramiento notable, el enfermo vuelve a su estado primitivo por empeoramiento de su trastorno metabólico.

Es probable que siendo la insulina uno de los hidratos de carbono que menor efecto hiperglucemiante posee, la extracción de un principio hipoglucemiante a partir de las alcachofas presentara menores dificultades.

**Levulosa.**—La levulosa y su polisacárido, la inulina, han sido objeto de numerosas investigaciones, referentes a su especial acción sobre la glucemia, debido a que se trataría de hidratos de carbono, que serían utilizados por el organismo aun en los estados de acentuación metabólica.

**Inulina.**—La casi totalidad de los trabajos dedicados a la inulina, que versan sobre esta cuestión, se refieren a la inulina contenida en el *Helianthus tuberosus* (topinambur, alcachofa de Jerusalén, alcachofa de la tierra), y en la *Cynara scolymus* (alcachofa común, alcachucil).

Fué Bouchardat quien observó primero que la inulina aumentaba la glucosuria en mucho menor cuantía que el almidón (V. Noorden: «Tratado de la Diabetes», 1922). Strauss propuso sustituir la «cura de avena», de Noorden, y la «de patata», de Mossé, por la «cura de inulina» (Berliner Klin. Wochens. 1912. 26-49). Joselin dice que la inulina la empleó en forma de alcachofas y bulbo de dalia. A doce diabéticos les añadía a su ración normal 92 gramos de alcachofa por períodos de una semana a tres meses, sin que aumentara la glucosuria ya existente, mejorando, por el contrario, su estado general (Joselin. «Tratamiento de la diabetes sacarina», 1927, pág. 560-569). Piensa Joselin que es probable la conversión parcial de la levulosa en grasa en el organismo diabético.

Solarino observó que la inulina ejercía una acción inhibidora sobre la hiperglucemia o la ingestión de glucosa, y, según él, la levulosa, ya por vía oral o subcutánea, ejercía el mismo efecto. (Arch. Soc. Biol. 1929. 13. 31.)

**Levulosa.**—Ahora bien; según Külz y Komano (cit. por V. Noorden y Umber), la ventaja de la inulina sobre el almidón estaría en que la primera produce levulosa, la cual tarda en ser elaborada en el tubo digestivo y por esta razón el hígado no se halla nunca sobrecargado de los productos de transformación. Para Mendel (V. Noorden loc. cit., pág. 404), la mayor parte de la inulina ingerida es eliminada por las heces, lo cual es sostenido por Sandmeyer (Joselin, cit., pág. 446) y por Lewis, los cuales encuentran que la mayor parte de la inulina ingerida se destruye por fermentación en el tubo digestivo, con un gran

desprendimiento de gases (Archives of Internal. Medicine. 1931. 3-313)

A juicio de Umber, v. Noorden, Joselin, etc., los beneficios obtenidos por el empleo de la inulina en los diabéticos serían debidos a la producción de levulosa, y ésta ya fué seriamente preconizada en el tratamiento de diabetes por Külz en 1874 («Diabetes mellitus»). La levulosa aumenta el metabolismo en los diabéticos, y se ha observado que no se provoca la hiperglucemia en los diabéticos a los que se les administraban hasta 200 gramos de levulosa. (Folin y Berglund, citados por Joselin en cit. pág. 301.)

Según Umber, es la levulosa el mejor tolerado de todos los hidratos de carbono, y refiere que en la clínica de Nauyn se llevaron a cabo numerosas experiencias que demostraron que la ingestión de levulosa en una sola dosis, así como la de su polisacárido la inulina (contenida en la alcachofa) daba resultados favorables, pero que si se continúa la ingestión de tal azúcar o su polisacárido durante varios días ya no son asimilados con tanta facilidad, aumentando la glucosina y empeorando su intolerancia al quinto o sexto día de su ingestión. Umber concluye que no es partidario de su administración y que sólo la encontraría útil en las curas unilaterales de hidrocarbonados («Cura de Strauss»). (Umber. «Enfermedades de la nutrición». Montevideo, 1928, página 313.)

En contra del hecho de la conversión de la inulina en levulosa, está el que en el tubo digestivo no existan fermentos capaces de desdoblar la inulina en levulosa, aunque según algunos la acidez normal del jugo gástrico puede producir una hidrólisis parcial de la inulina en levulosa. La masa total de inulina se descompone en el tubo gastro-intestinal en productos no hidrocarbonados. Lewis demostró que se absorbe la inulina en muy escasa cantidad, y para Sandmeyer (ya citado) sólo se utilizaría en el 43,5 %.

Al parecer de Camerer W., el niño posee cierta tolerancia a la inulina y a la levulosa (Pfaundler y Schlossmann. «Trata. E. de Enf. de la Inf.», Barcelona, 1934. T. O., pág. 738.)

Los mismos Stein, Longwell y Lewis, que Soskin, Biswanger y Strousse, niegan recientemente toda acción de las alcachofas sobre la glucemia y no encuentran que los hidratos de carbono de topinambur y alcachofa sean mejor tolerados que los procedentes de otros vegetales.

Opinan que el reputado valor en la diabetes de las plantas mencionadas se basa solamente en observaciones no controladas debidamente. En el segundo de los trabajos mencionados los enfermos recibían más del 50 % de sus hidratos de carbono en la forma de alcachofas.

manteniedno siempre igual la proporción de proteínas y grasas. Observaron Stein, etc., que los hidratos de carbono de estas plantas eran utilizados por los diabéticos ligeros y de mediana intensidad, pero no mejor que otros hidratos de carbono.

Estos mismos observaron en la dieta de alcachofas la formación de gran cantidad de gases intestinales procedentes de la fermentación bacteriana. A consecuencia de esto tendría lugar una reducción simultánea en la cantidad de hidratos de carbono asimilables, responsable de la disminución del azúcar eliminada.

La actividad de la planta suponen se halla relacionada con su riqueza en sales de potasio, magnesio, níquel y cobalto, según Brel; esto lo rechazan varios autores, entre ellos Violle, los cuales ensayan el mismo extracto en estado fresco y previamente calcinado; las cenizas de esta segunda porción habían sido disueltas en ácido clorhídrico y neutralizadas.

Para Morellet, el principio activo sería un glucosido oxiantraquinónico, vecino cercano de la aloína y que da la reacción Bornträger. Esto tampoco lo comprueban Violle y sus colaboradores.

Buscando por otro lado estos autores, recurren a la precipitación, por el acetato neutro de plomo, para disociar el principio activo y los constituyentes indiferentes de la alcachofa. Partiendo de un extracto acuoso de hojas, han separado una fracción que precipita con el acetato neutro de plomo y un residuo no precipitable (ambos se purificaron del plomo); la primera se mostró activa y el residuo resultó inactivo. Estos autores piensan que se trata de un compuesto cíclico de función fenólica que se halla muy difundido en el reino vegetal.

Ensayan también estos autores las infusiones de cebada; en ellas observan la presencia de una sustancia hipoglucemiante, tanto para el conejo como para el hombre.

Estas acciones que presentan esas sustancias no poseen acción alguna sobre la glucosa *in vitro*.

Sicard y Maisin observaron lesiones anatómo-patológicas ocasionadas por la absorción de cinco días de la infusión de semillas de cebada, estando localizadas principalmente en el hígado. Se caracterizan por la necrosis del parénquima hepático, degeneración grasosa periportal y depósito abundante de glucógeno en protoplasma de las células hepáticas.

Fundado en las observaciones hechas en la clínica del doctor Marañón sobre los efectos tan beneficiosos obtenidos en los enfermos diabéticos en que se les administraba una cierta cantidad de alcachofas

cocidas, y observaron la dificultad con que tomaban los 500 gramos de las mismas, que en ayunas se las tenían que administrar, para ver los efectos hipoglucemiantes, su acción en la curva de glucemia, se nos ocurrió ver si conseguíamos aislar el principio a que se debía.

Para ello lo primero que tratamos fué de ver la manera de reducir al mínimo el volumen, para lo cual vimos si en el caldo procedente de la cocción de los 500 gramos de alcachofas, según se condimentan corrientemente, quedaba algún principio con acción hipoglucemiante. Empezamos a preparar distintos extractos acuosos, primeramente todo el líquido procedente de la cocción durante un tiempo aproximadamente igual al que empleaban para la condimentación de las alcachofas cuando éstas las tomaban directamente, y observamos que, efectivamente, descendía también la curva de glucemia en los perros a los que se lo administrábamos, aunque no con tanta intensidad como con las mismas alcachofas. En vista de esto, preparamos otros extractos en los que tuvimos cociendo un tiempo doble al que corrientemente se emplea, y observamos que el descenso era muy análogo (unas veces más, otras menos) al que obteníamos con las alcachofas mismas. En vista de lo cual preparamos otros extractos acuosos teniendo mucho más tiempo, ocho horas, o sea cuatro veces más que el corrientemente empleado; el resultado que obtuvimos fué que no tenía casi modificación la curva.

\* En los extractos que obtuvimos cociéndolas durante doce horas, no tan solo no bajaron la curva, sino que, al contrario, la subían.

Esto nos hizo suponer si sería debido a una vitamina, la vitamina B, de acción hipoglucemiante, a la que algunos autores se lo atribuyen; pero esto comprobamos que no, ya que en las alcachofas la vitamina B se destruye casi totalmente por la simple cocción durante dos horas y media, puesto que nosotros observamos que tenían efectos hipoglucemiantes incluso aquellos extractos obtenidos después de una cocción de cuatro horas.

Como podría ser que actuase como coadyuvante la acción hipoglucemiante que a la vitamina B atribuyen algunos investigadores, preparamos un zumo a partir de frutos frescos, con objeto de que no se perdiese la vitamina B, para lo cual colocamos en maceración alcachofas picadas con unos dos c. c. de ácido acético; y después de esta simple maceración, las prensamos y vimos que no tan solo no la modificaban en sentido de descenso, sino que tenían una acción francamente hiperglucemiante.

Más tarde, pensamos si sería debida la acción hipoglucemiante a la inulina que en gran cantidad se presenta en las alcachofas, cuya

presencia observamos por la multitud de esfero-cristales de inulina que vimos en los repetidos cortes que se hicieron, para lo cual tratamos de ver la manera de darles extractos desinulinizados; para ello preparamos unos extractos alcohólicos en los que, debida a la casi insolubilidad de la inulina en el alcohol, no contendrían casi nada, y observamos que con estos extractos el descenso era menor en la curva de glucemia. Y para asegurarnos de que este descenso no sería debido exclusivamente a la pequeñísima cantidad de inulina que pudiesen contener, preparamos unos extractos etéreos en los que, por ser la inulina totalmente insoluble en el éter, obtendríamos unos extractos de alcachofas completamente desinulinizados, los cuales, administrados a perros y determinadas sus curvas de glucemia, observamos que también continuaban teniendo acción hipoglucemiante, aunque el descenso era pequeño. Pero, a nuestro juicio, suficiente para considerar que la acción no sería debida únicamente a la inulina, sino que ésta podría actuar como un elemento más de la acción hipoglucemiante de las alcachofas.

Tenemos que considerar que el solo hecho de que no eleve la curva en la proporción que corresponde a la cantidad de hidratos de carbono que ingiere el enfermo al administrársele los extractos de alcachofas es lo suficientemente interesante para tenerlo en consideración, ya que el no subir la curva de glucemia es que tiene que haber algún principio en tal proporción que unas veces, no solamente contrarresta la cantidad de hidratos de carbono ingeridos, sino que produce un descenso en la curva de glucemia. Acción que consideramos de gran interés desde el punto de vista clínico, ya que sería un alimento más de los que podrían administrarse a los diabéticos, sin temor de que su glucemia fuese aumentada.

También hemos tratado de ver si en las cenizas obtenidas por incineración del polvo de alcachofas estabilizadas conseguíamos aislar o identificar sales de níquel y cobalto, ya que a estas sales se les atribuye por algunos investigadores, tales como Noorden y Umber, etc., cierta acción hipoglucemiante; no consiguiendo identificarlas por ninguno de los reactivos que las ponen de manifiesto, por lo que tampoco estamos de acuerdo con otros autores que atribuyen la acción hipoglucemiante de las alcachofas a las citadas sales en cierto modo.

Como estas experiencias las llevamos casi todas en perros no diabéticos, y por otro lado observamos que en los individuos diabéticos, en unos, precisamente en aquellos en que su diabetes no era muy pronunciada, tenían cierta acción en sentido de descenso de la curva de glucemia, mientras que en otros vimos en aquellos que teniendo una glucemia inicial, por encima de 2,00 gramos de glucosa por mil, no

se modificaba su curva; en cambio en aquellos otros en que la glucemia inicial pasaba de esta cifra, de más de 2,00 gramos por mil, no tan sólo no descendía, sino que aumentaba *precisamente en proporción a la cantidad de hidratos de carbono que ingerían*.

Hicimos las siguientes pruebas, primero en uno de los perros en que habíamos visto la acción de los extractos acuosos y alcohólicos preparados; le operamos inutilizándole una parte nada más del páncreas, viendo que administrándole nuevos extractos seguía descendiendo su curva; en vista de esto, le operamos nuevamente, inutilizándole la cuarta parte del páncreas y observamos que seguía teniendo acción hipoglucemiante.

A otro perro le operamos de casi todo el páncreas, pues sólo le dejamos una cuarta parte aproximadamente, y vimos que en éste no tenía acción hipoglucemiante ninguna los extractos que le administramos, sino todo lo contrario, ya que elevaban la curva de glucemia, *precisamente en una proporción igual a la cantidad de hidratos de carbono que ingería*.

**Estabilización.**—Para evitar las alteraciones que pudiesen sufrir las alcachofas a causa de sus fermentos, practicamos la estabilización, puesto que así conservarían íntegramente sus propiedades medicinales.

La estabilización la practicamos con dos kilos de alcachofas previamente picadas, las cuales se colocaron en el cestillo del estabilizador a la acción del vapor de alcohol a una presión de un cuarto de atmósfera, durante cinco minutos.

Una vez estabilizadas, las extendimos en unas bandejas que colocamos en la estufa de aire seco, a 50°, para desecarlas totalmente.

Una vez secas, se pulverizaron, reduciéndose a un polvo fino por molienda.

Se obtuvieron 320 gramos de polvo, dividiéndose en cuatro lotes de 80 gramos, que son los correspondientes a 500 gramos de alcachofas.

**Extracto acuoso número 1.**—Tomamos 500 gramos de alcachofas picadas, se lavaron con agua para quitar la tierra y demás impurezas, se pusieron a cocer con 500 gramos de agua, con un poco de cloruro sódico, durante hora y media. Pasada la cual se pasó por una crucera con un lienzo fino, a continuación se prensó; el líquido obtenido del prensado se unió al líquido obtenido de la crucera y dió un total de 295 centímetros cúbicos, los cuales se pusieron en una cápsula de porcelana de gran superficie (para favorecer la evaporación), a fuego lento. Se evaporó hasta reducir el volumen a 175 centímetros cúbicos y se administró a un perro de 12,575 kilos, por vía oral con sonda.

**Extracto acuoso número 2.**—Igual método operatorio: 500 gramos de alcachofas, 500 gramos de agua ligeramente salada; cocción cuatro horas y media; líquido obtenido, 350 c. c., reducido a 106 c. c.

**Extracto acuoso número 3.**—Igual método operatorio: 500 gramos de alcachofas, 500 gramos de agua ligeramente salada; cocción, ocho horas; líquido obtenido, 225 c. c., reducido a 80 c. c.

**Extracto acuoso número 4.**—Igual método operatorio: 500 gramos de alcachofas, 1.000 c. c. de agua con un poco de cloruro sódico y 10 c. c. de ácido acético al uno por ciento; cocción, una hora; líquido obtenido, 726 c. c., reducido a 430 c. c.

**Extracto acuoso número 5.**—500 gramos de alcachofa se pusieron en maceración con 500 gramos de agua ligeramente salada y 10 centímetros cúbicos de ácido acético al uno por ciento, durante veinticuatro horas, pasadas las cuales se hirvió durante dos horas. Líquido obtenido, 263 c. c., que se redujo a 120 c. c.

**Extracto acuoso número 6.**—500 gramos de alcachofa se cubrieron con agua acidulada con 2 c. c. de ácido acético. Se dejó en maceración veinticuatro horas, se exprimió y prensó y se obtuvo un zumo de color verde parduzco y dió un volumen de 200 c. c.

**Extracto acuoso número 7.**—500 gramos de alcachofa se cubrieron con agua acidulada con 2 c. c. de ácido acético. Se dejó en maceración veinticuatro horas; se decantó y añadió 500 c. c. de agua y 2 centímetros cúbicos de ácido acético. Se calentó a b. m. a 80° una hora; exprimido y prensado, se redujo el líquido a 255 c. c. por evaporación.

**Extracto acuoso número 8.**—500 gramos de alcachofa se cubrieron con agua y 2 c. c. de ácido acético; maceración 48. Pasadas, se puso al b. m. dos horas a 80°; exprimido y prensado, el líquido se llevó a una estufa de vacío dos días a 60° y a una atmósfera de presión, con objeto de que la temperatura fuese moderada y la evaporación más rápida.

**Extracto acuoso estabilizado número 1.**—Coloçamos en una cápsula de porcelana 80 gramos de polvo de alcachofas estabilizadas, con 500 gramos de agua; se añadió cinco centímetros cúbicos de ácido acético, se dejó en maceración durante veinticuatro horas, pasadas las cuales se calentó muy lentamente, sin que llegase a hervir, durante tres cuartos de hora. Se pasó por una cruceta con lienzo fino, se prensó y se unió el líquido obtenido del prensado por el de la cruceta.

Se colocó en una cápsula de porcelana a evaporar en baño de marie en vacío, hasta reducirlo a un volumen de 185 centímetros cúbicos.

**Extracto acuoso estabilizado número 2.**—80 gramos de polvo de alcachofas estabilizadas (correspondiente a 500 gramos de alcachofas

frescas), con 500 gramos de agua; en maceración durante veinticuatro horas, con cinco centímetros cúbicos de ácido acético. Al cabo de las veinticuatro horas se calentó a fuego lento, durante cuatro horas, pasadas las cuales se exprimió y prensó. El líquido obtenido se redujo a 300 centímetros cúbicos.

**Extracto alcohólico con material estabilizado número 1.**—Se tomaron 80 gramos de polvo estabilizado, correspondiente a 500 gramos de alcachofas frescas, colocándolo en una cápsula de porcelana, humedeciéndolo con alcohol de 60°. Se preparó el lixiviador y se cargó con el producto, añadiendo el alcohol suficiente, dejándolo veinticuatro horas en reposo. Obteniéndose 230 centímetros cúbicos de extracto alcohólico fluido.

**Extracto alcohólico con material estabilizado número 2.**—Se tomaron 80 gramos de material estabilizado, correspondiente a 500 gramos de material fresco, colocándolo en una cápsula de porcelana que se humedecieron con alcohol de 60°. Se preparó el lixiviador con el producto, añadiendo el alcohol suficiente, y se dejó veinticuatro horas en reposo. Pasadas las cuales se obtuvo 230 c. c. de extracto alcohólico fluido, los cuales se colocaron en un Elermayer y se evaporó con refrigerante de Liebig, hasta consistencia siruposa, y después se trasladó a una capsulita para continuar la evaporación y llegar a la consistencia pilular, preparándose ocho píldoras.

#### Extracto acuoso número 1.

|                                       | Total | A la media hora de tomar el mismo | A la hora | A la hora y media | A las dos horas | A las dos horas y media | A las tres horas |
|---------------------------------------|-------|-----------------------------------|-----------|-------------------|-----------------|-------------------------|------------------|
| Perro de 12,575 k.....                | 1,03  | 0,68                              | 0,75      | 0,77              | 0,68            |                         |                  |
| El mismo perro a los cinco días ..... | 1,12  | 0,55                              | 0,62      | 0,77              | 0,68            |                         |                  |
| Perro de 5,840 k.....                 | 1,10  | 1,10                              | 1,07      | 0,99              | 1,10            |                         |                  |
| Enfermo M. C. Sala 47, causa 5 .....  | 4,30  | 1,68                              | 1,78      | 1,40              | 1,40            | 1,40                    | 1,78             |
| Perra 5,840 k.....                    | 1,13  | 1,10                              | 1,02      | 1,11              | 1,12            |                         |                  |
| Perra 5,840 k.....                    | 1,12  | 1,12                              | 0,99      | 0,99              | 0,99            |                         |                  |
| Perro 12,575 k.....                   | 1,20  | 1,16                              | 1,13      | 1,12              | 1,12            |                         |                  |
| Idem .....                            | 1,17  | 1,15                              | 1,17      | 1,17              | 1,15            |                         |                  |

#### Extracto acuoso número 2.

|                    |      |      |      |      |      |
|--------------------|------|------|------|------|------|
| Perra 5,840 k..... | 1,15 | 1,12 | 0,99 | 0,93 | 0,90 |
| Perro 5,750 k..... | 1,17 | 1,07 | 1,11 | 1,17 | 1,02 |
| Perra 5,840 k..... | 1,19 | 0,99 | 0,92 | 1,17 | 0,99 |

|                     | Inicial | A la media hora de tomar extracto | A la hora | A la hora y media | A las dos horas | A las dos horas y media | A las tres horas |
|---------------------|---------|-----------------------------------|-----------|-------------------|-----------------|-------------------------|------------------|
| Perro 12,575 k..... | 1,21    | 0,99                              | 0,97      | 0,96              | 0,89            |                         |                  |
| Perro 12,575 k..... | 1,10    | 1,07                              | 1,01      | 1,01              | 0,96            |                         |                  |
| Perro 5,750 k.....  | 1,21    | 1,09                              | 1,15      | 1,18              | 1,07            |                         |                  |

**Extracto acuoso número 3.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perra 5,840 k.....  | 1,17 | 1,15 | 1,15 | 1,17 | 1,17 |  |  |
| Perra 5,840 k.....  | 1,19 | 1,13 | 1,12 | 1,18 | 1,21 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,21 | 1,19 | 1,20 | 1,21 | 1,21 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,06 | 1,03 | 1,02 | 1,02 | 1,07 |  |  |

**Extracto acuoso número 4.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perra 5,840 k.....  | 1,09 | 1,07 | 1,02 | 1,09 | 1,11 |  |  |
| Perra 5,840 k.....  | 1,13 | 1,10 | 1,10 | 1,12 | 1,13 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,03 | 1,01 | 1,01 | 1,03 | 1,03 |  |  |

**Extracto acuoso número 5.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perra 5,840 k.....  | 1,03 | 0,99 | 0,63 | 0,30 | 0,39 |  |  |
| Perra 5,840 k.....  | 1,17 | 0,92 | 0,70 | 0,31 | 0,30 |  |  |
| Perra 5,840 k.....  | 1,00 | 0,91 | 0,67 | 0,49 | 0,49 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,21 | 1,02 | 0,92 | 0,56 | 0,69 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,13 | 1,00 | 0,81 | 0,77 | 0,72 |  |  |

**Extracto acuoso número 6.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perra 5,840 k.....  | 1,03 | 1,10 | 1,10 | 1,15 | 1,12 |  |  |
| Perra 5,840 k.....  | 1,17 | 1,19 | 1,19 | 1,21 | 1,23 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,20 | 1,50 | 1,53 | 1,48 | 1,49 |  |  |

**Extracto acuoso número 7.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perra 5,840 k.....  | 1,15 | 1,11 | 1,12 | 1,06 | 0,92 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,07 | 1,00 | 0,79 | 0,79 | 0,62 |  |  |

**Extracto acuoso número 8.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perra 5,840 k.....  | 1,11 | 1,09 | 1,02 | 1,10 | 1,11 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,11 | 1,11 | 1,09 | 1,10 | 1,08 |  |  |

**Extracto acuoso estabilizado número 1.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perro 5,840 k.....  | 1,11 | 1,10 | 1,08 | 1,07 | 1,11 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,14 | 0,59 | 0,66 | 0,81 | 0,84 |  |  |

**Extracto acuoso estabilizado número 2.**

|                    |      |      |      |      |      |  |  |
|--------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perra 5,840 k..... | 1,13 | 1,00 | 0,89 | 0,92 | 0,77 |  |  |
|--------------------|------|------|------|------|------|--|--|

**Extracto alcohólico con material estabilizado número 1.**

|                    | Inicial | A la media hora de tomar extracto | A la hora | A la hora y media | A las dos horas | A las dos horas y media | A las tres horas |
|--------------------|---------|-----------------------------------|-----------|-------------------|-----------------|-------------------------|------------------|
| Perra 5,840 k..... | 1,17    | 1,00                              | 0,83      | 0,80              | 0,80            |                         |                  |

**Extracto alcohólico con material estabilizado número 2.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perra 5,840 k.....  | 1,12 | 0,82 | 0,47 | 0,47 | 0,31 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,00 | 0,67 | 0,46 | 0,40 | 0,53 |  |  |

**Extracto etéreo con material estabilizado número 1.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perra 5,840 k.....  | 1,19 | 1,17 | 1,00 | 0,82 | 1,11 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,11 | 1,00 | 0,92 | 0,74 | 0,99 |  |  |

**Extracto acuoso estabilizado.**

|                     |      |      |      |      |      |  |  |
|---------------------|------|------|------|------|------|--|--|
| Perro 12,575 k..... | 1,89 | 1,30 | 1,00 | 1,12 | 1,12 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 2,60 | 1,01 | 0,87 | 0,69 | 1,05 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 1,72 | 0,92 | 0,97 | 1,00 | 1,30 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 2,10 | 1,69 | 1,67 | 1,32 | 1,97 |  |  |
| Perro 12,575 k..... | 2,30 | 1,12 | 1,25 | 1,90 | 2,13 |  |  |
| Perra 5,840 k.....  | 2,80 | 3,10 | 3,25 | 3,70 | 3,77 |  |  |
| Perra 5,840 k.....  | 3,03 | 3,45 | 3,67 | 3,50 | 3,15 |  |  |

**Extracto etéreo con material estabilizado número 1.**—Se tomaron 80 gramos de polvos de material estabilizado correspondiente a 500 gramos de material fresco. Con el lixiviador de Soxhlet se extrajo, en ocho veces, un extracto etéreo de 120 centímetros cúbicos, que evaporados al baño de María se redujeron a consistencia siruposa, continuando a la consistencia pilular, haciéndose de ello cuatro píldoras.

Por cuanto acabamos de exponer, creemos sacar las siguientes conclusiones:

1.ª Que el principio a que se debe la acción hipoglucemiante de las alcachofas es termolabil, ya que en aquellos extractos obtenidos por una cocción mayor de doce horas no tiene ninguna acción hipoglucemiante.

2.ª Que la acción hipoglucemiante de las alcachofas no es debida, en modo alguno, a las sales de níquel y cobalto que se supone contengan las alcachofas, ya que nosotros no hemos conseguido identificarlas.

3.ª Que la acción hipoglucemiante que tienen los extractos de alcachofas no será debido únicamente a la vitamina B, ya que nosotros

hemos comprobado que extractos desprovistos de esta vitamina continuaban teniendo acción hipoglucemiante.

4.ª Que la acción hipoglucemiante de las alcachofas no será debido a la gran cantidad de inulina que contienen, ya que nosotros hemos observado que extractos desprovistos totalmente de inulina continuaban teniendo acción hipoglucemiante.

En consecuencia, nosotros pensamos o creemos que la acción hipoglucemiante de las alcachofas y de los extractos de ellas obtenidos es debida únicamente a la excitación que sobre el páncreas ejercen, y que debido a esta excitación estimulan una hipersecreción de insulina, a la que será debida la acción hipoglucemiante.

Y sean mis últimas palabras de agradecimiento por la indulgente atención que me habéis dispensado y de disculpa si no supe dejar en el debido lugar y altura el puesto que acabo de ocupar.

Madrid, 20 de mayo de 1935.

*NOTA.—Consultados los trabajos publicados hasta la fecha, no rectifican las conclusiones por nosotros obtenidas, por lo que no consideramos necesario cambiar la redacción de este trabajo, que no pudo publicarse a su debida fecha por motivo de la guerra.*

*Madrid, enero de 1944.*

## BIBLIOGRAFIA

- Zachatewidz: «Revue de viticulture», 1902. T. I., pág. 521.  
 De Saint Foix: «Bulletin de la Société des Agriculteurs d'Algérie», 15 octobre 1902.  
 Sahilling: «Bulletin de la Direction de l'Agriculture», de Tunis. Octobre 1900.  
 Husard: «Encyclopedye Agricole».  
 Leonardon: «Revue Agricole de l'Afrique du Nord», 1912.  
 Casarini: «La Vie Agricole», 28 de Sep. 1912.  
 Tixier y Mareel: «La alcachofa», Journal des Practiciens, 17 Jun. 1935.  
 Stein, Langwell y Lewis: «The role of artichokes in the diet of the diabetic patient», Arch. of Inter. Med., 1931.  
 Soskin, Blawanger, Strouse: «Las alcachofa de Jerusalén y el hígado en el tratamiento de la diabetes azucarada», Amer. Jour. Assoc. 1931.  
 Rathery y Levine: «La galegine dans le traitement de la diabète», Pres. Medical, 1928. 75, 1481.  
 Sanmartino: «Sobre el significado de la acción hipoglucemiante de algunos extractos alcohólicos vegetales», Arch. Farm. 1928. XLV. 7 R. Arch. Ital. Soc. Biol., 1932.

Miles, C. A.: «Tratamiento de la diabetes por un extracto ácido alcohólico vegetal rico en vitaminas B», Amer. Jour. Med. Sc. 1928, 376.

Fichera, Bottino: «Acciones hipoglucemiantes delle vitamine», Il Morgagni, 1933, 24, 739.

Hartlebo: «Investigaciones experimentales y clínicas sobre la cuestión de la terapia de la diabetes por vía oral mediante sustancias vegetales parecidas a la insulina», München Med. Wochens. 1932. Núm. 53.

Laland y Hærevold, O. W.: «Hypoglycemic principle of Allium sativum effectiveness when administered perorally», Zeitschr. für physiol. Chem. 1933. 321, 180.

Rathery y Levine: «Mittelle et diabète», Presse Medicale, 1928. 97, 1551.

Leclerc: «La feuille d'Artichaut, Cynara Scolymus, dans le traitement des affections du foie», Pres. Med. 1928. 96, 1540.

Riel, A.: «Investigaciones biológicas sobre la acción hipoglucémica de las oxidasas de la Cynara Scolymus en la hiperglucemia experimental», Rassenga di terapia a patologia clinica, 1933. Mayo, 3.297.