
TOXICIDAD DEL CURARE DE LOS INDIOS TICUNAS

POR LOS

DRES. GUGLIELMETTI J. Y PACELLA G.

Trabajo del Laboratorio de Fisiología de la Escuela de Veterinaria
de la Universidad Nacional de La Plata

Próximos a dar término a una serie de investigaciones que realizábamos como contribución al estudio del mecanismo de la curarización, tropezamos con el inconveniente de la falta de curare activo y cuyo ensayo biológico conocido nos permitiera proseguir nuestras experiencias. Por sernos difícil conseguir del mismo curare con que las habíamos iniciado y que uno de nosotros había obtenido por la gentileza del Dr. Dominguez, Profesor de la Escuela de Farmacia de la Universidad de Buenos Aires, nos vimos obligados a utilizar una pequeña cantidad de curare de los indios Ticunas, enviada a este laboratorio hace más o menos dos años por el Jefe de la sección Etnográfica del Museo Nacional de Rio de Janeiro, envío que respondía a gestiones especiales del Dr. Octavio Carneiro, cuyo empeño nos hacemos un deber en agradecer.

Sometido dicho curare al ensayo biológico, hemos llegado a comprobar que es un producto muy activo cuyas constantes posológicas son las que motivan este trabajo.

No hubiéramos dado mayor trascendencia a estos ensayos, si la mala calidad de los productos que generalmente se encuentran en el comercio no hubiera sido la causa de que en nuestros laboratorios de fisiología se discutiera hasta hace poco la posibilidad de curarizar al *Leptodactylus Ocellatus*; animal que presenta una gran resistencia al curare si se le compara con la rana europea (*R. Esculenta* y *R. Fusca*) resistencia que se exagera

frente a productos poco activos y que ha hecho afirmar a algunos autores (Camis) (1), (2) y (5) que no es posible obtener la verdadera curarización en dicho animal, mientras que otros (Houssay y Hug) (4) sostienen lo contrario, es decir que utilizando buenos curares se comprueba invariablemente el fenómeno.

Nosotros no entraremos a esa polémica (aunque el presente trabajo es la constatación de una de las opiniones) porque creemos que el punto ya ha sido totalmente dilucidado. (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11) (12) y (13).

El curare del cual nos ocuparemos tiene el siguiente origen: Curare de los Indios Ticunas N.º 974 de la colección perteneciente a la sección Etnográfica del Museo Nacional de Rio de Janeiro.

Hemos utilizado el producto, triturando cuidadosamente en un mortero una cantidad variable a la que se agregaba Ringer Herlitzka (14) (pág. 444) en proporción conveniente al título de la solución que se deseaba obtener.

La disolución del producto se hacía con facilidad. Las soluciones eran transparentes de color ambarino más o menos acentuado según el título y dejaban en el fondo del recipiente un depósito marrón pulverulento muy escaso con relación al que queda en las soluciones de curares poco activos; hecho ya constatado por Houssay (12) (pág. 24).

Estas soluciones se preparaban en un principio en pequeñas cantidades para utilizarlas siempre en el día, pero algunas abandonadas por un tiempo relativamente largo (más de un mes) mostráronse invariables en sus propiedades posológicas. Esta circunstancia nos ha permitido no preocuparnos mayormente acerca del momento de su preparación y utilizar soluciones conservadas, las cuales, nunca fueron empleadas después de 20 días de preparadas. La conservación de las soluciones se hacía en frascos bien tapados a las que se añadía como antiséptico un pequeño trozo de alcanfor.

Se investigó el poder curarizante de estas soluciones en el *Leptodactylus Ocellatus* (R) Gir., en el Bufo

Marinus (L) Schneid. y en el cobayo. En general el título empleado fué del uno por mil.

La actividad de este curare con respecto a los otros que habíamos utilizado nos sugirió la conveniencia de eliminar algunas causas de error como ser, por ejemplo, la presencia de venenos de víboras que según algunos comentaristas (15) (pág. 332) los indios agregarían en ciertos momentos de la preparación del curare.

El ensayo se efectuó en el cobayo al cual se le inyectaba conjuntamente a 2 c. c. de suero antiofídico preparado por el Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene, un quinto más de la dosis paralizante preestablecida para un kilo de animal.

Se sabe que este suero neutraliza en grado variable a todos los venenos de serpientes sudamericanas con excepción al del Elaps. (16), (17), (18), (19), (20), (21) y (22).

Las siguientes experiencias demuestran la ausencia de venenos de ofidios por cuanto todos los animales sucumbieron. Por otra parte la ausencia de ponzoñas se sospechaba dado que estas son termolábiles y por lo tanto no podrían resistir el calor a que es sometido el curare durante su preparación.

	Numero del protocolo	Peso en gramos	Curare en gramos	Suero antiofídico	Parálisis	
Cobayo	382	660	0,0006	2 c ³	40'	Muere
"	383	425	0,0004	2 1/2 c ³	40'	Muere
"	384	570	0,00045	2 c ³	40'	Muere
"	385	525	0,0004	2 c ³	35"	Muere
"	386	585	0,0005	2 c ³	20'	Muere

Hemos vigilado el momento de muerte del animal y en cada caso se ponía a descubierto el ciático el cual se excitaba con una corriente inducida fuerte (1000 a 1500 unidades Kronecker (25) pág. 3. En todos los casos el músculo se mostró inexcitable por vía nerviosa mientras conservaba su excitabilidad directa.

Los controles establecidos inyectando, la dosis curarizante por kilo de animal aumenta en un quinto, conjuntamente con suero normal de caballo dieron resultados análogos, es decir, la curarización y muerte de todos los cobayos.

	Número del protocolo	Peso en gramos	Curare en gramos	Suero normal de caballo	Parálisis	
Cobayo	367	685	0,0006	2 c ³	50'	Muere
"	368	620	0,0006	2 c ³	40'	Muere
"	369	610	0,0006	2 c ³	40'	Muere
"	370	635	0,0006	2 c ³	45'	Muere

En estas experiencias la investigación de la excitabilidad directa de los gastrocnemios y la indirecta por vía del ciático dió resultados análogos a los de la serie anterior.

La dosis paralizante por vía subcutánea oscila en el cobayo al rededor de medio milígramo por kilo de animal como pueden verse en las experiencias que siguen:

	Número del protocolo	Peso en gramos	Curare en gramos sub-cut.	Parálisis en:	Curare miligramos por kilo de Cobayo	
Cobayo	346	251	0,0003	50'	1.15	Muere
"	369	610	0,0006	95'	0.98	Muere
"	368	620	0,0006	95'	0.96	Muere
"	370	635	0,0006	95'	0.94	Muere
"	383	425	0,0004	50'	0.94	Muere
"	382	660	0,0006	55'	0.90	Muere
"	367	685	0,0006	105'	0.87	Muere
"	386	585	0,0005	25'	0.85	Muere
"	384	570	0,00045	60'	0.78	Muere
"	385	525	0,0004	40'	0.76	Muere
"	380	500	0,00025	75'	0.65	Muere
"	347	465	0,0003	45'	0.64	Ningún efecto
"	381	620	0,0004	—	0.64	Muere
"	379	577	0,0003	50'	0.51	Muere
"	360	402	0,0002	(?)	0.47	Muere
"	349	320	0,00015	—	0.46	Ningún efecto
"	359	430	0,0002	(?)	0.46	Muere
"	348	253	0,0001	paresia	0.39	Repuesto
"	362	517	0,0002	paresia	0.38	Repuesto
"	361	519	0,0002	(?)	0.38	Muere

Como se ve, en el cuadro que antecede, la parálisis sobreviene en un tiempo que generalmente no es mayor de una hora. Entre el momento en el cual el animal cae (*paresia*) y el de paralización total, inclusive la de los músculos respiratorios que es lo que determina la muerte, hemos observado en muchos casos un período de exagerada excitación, a veces con el aspecto de convulsiones, pero no podríamos afirmar si esto es debido a la presencia con el curare de productos convulsivantes o simplemente es la reacción del animal a la insuficiente ventilación pulmonar que se inicia con la curarización de los músculos respiratorios.

La dificultad para obtener, a veces, animales de experiencia, nos obligó a utilizar los que sobrevivían a la dosis paralizante en investigaciones análogas y este inconveniente circunstancial nos puso frente a un hecho que referimos al pasar y al que dedicaremos la atención que merece, es decir, a la conveniencia de desechar dichos animales pues parece existir sensibilización cuando se inyectan repetidamente dosis sub-paralizantes. El hecho es el siguiente:

El cobayo N° 347 de 320 gramos de peso que recibió el 25 de Febrero 15 diez miligramos de curare por vía sub-cutánea y que simplemente presentó una ligera paresia; se le inyectó el 25 del mismo mes una dosis análoga; el resultado fué idéntico, una paresia un poco más acentuada pero se restableció para amanecer muerto al día siguiente.

Repetida la experiencia con otros dos cobayos dió análogos resultados.

Cobayo N° 348, gr. 253.

Febrero 25 - 3.30 p. m., gr. 0,0001, Curare Ticuna sub-cutáneo
4.30 p. m., paresia.

5.30 p. m., repuesto dispnea.

Febrero 25 - 8.45 a. m., gr. 0,0001, Curare Ticuna sub-cutáneo.
Ningún efecto.

Febrero 27 - 8. a. m., gr. 0,0001, Curare Ticuna sub-cutáneo.
Ningún efecto.

- Marzo 1°—8. a. m., gr. 0,0001. Curare Ticuna sub-cutáneo.
Ningún efecto.
- Marzo 3—9. a. m., gr. 0,0001, Curare Ticuna sub-cutáneo.
Ningún efecto.
- Marzo 4—9. a. m., muerto.
Autopsia: solo se observan ligeros focos de congestión pulmonar.
Lo mismo sucede con:
Cobayo N° 362, gr. 517.
- Febrero 25—9.30 a.m., gr. 0,0002, Curare Ticuna sub-cutáneo.
Ningún efecto.
- Febrero 27—10. a. m. gr. 0,0002, Curare Ticuna sub-cutáneo.
11.15 a. m. paresia.
12.15 a. m. normal.
- Marzo 1°—8.35 a. m. gr. 0,0002, Curare Ticuna sub-cutáneo
9.05 a. m. paresia.
9.20 a. m. muerto.

Autopsia: congestión pulmonar.

Estas pocas experiencias no permiten por cierto sacar conclusiones y solamente nos limitamos a consignar el hecho, que será objeto en breve de un estudio especial tanto más que en los heterotermos parece producirse un fenómeno inverso.

El ensayo en animales heterotermos fué instituído con el propósito de determinar las dosis límites curarizante para *Leptodatylylus Ocellatus* y *Bufus Marinus*, utilizándose con ese fin la vía sub-cutánea y la endovenosa y completando este estudio con la determinación del tiempo de curarización en perfusiones del tren posterior con soluciones de distintos títulos.

VIA SUB-CUTÁNEA

La inyección se practicó en los sacos linfáticos laterales del abdomen con una jeringa Luer cargada con la solución de curare exatadamente titulada. Por lo general la cantidad de líquido inyectado fué menor de 2 c.c.

Los animales utilizados fueron de ambos sexos y

prácticamente bien alimentados, pues en ningún caso se operó con aquellos que hubieran llegado al laboratorio con más de diez días de anticipación. Por otra parte ni el sexo, ni la débil inanición nos ha permitido, en las numerosas experiencias, ver nada que pudiera representar una causa de error apreciable en nuestras conclusiones

En el sapo los resultados fueron los siguientes:

Bufo Marinus — Sub-cutánea

Número del protocolo	Sexo	Gramos	Temperatura	Curare en gramos	Paresia	Parálisis	Curarización	Curare por 100 g. de sapo en diez miligramos	
254	♂	156	24°	0,001	10' 15'	20'	6.4	Muere	
261	♂	32	25°	0,0001	30' 55'	70'	3.1	Muere	
251	♂	300	24°	0,0006	20' —	40'	2.	Muere	
262	♂	28	25°	0,00005	30' 50'	100'	1.7	Muere	
252	♂	180	24°	0,0005	30' —	80'	1.6	Muere	
265	♂	120	25°	0,0002	20' 35'	45'	1.6	Repuesto	
317	♂	250	22°5	0,0004	no no	no	1.6	Normal	
258	♂	131	25°	0,0002	30' 55'	140'	1.5	Muere	
321	♂	65	22°5	0,0001	5 h no	no	1.5	Repuesto	
268	♂	35	25°	0,00005	no no	no	1.4	Normal	
410	♂	135	20°5	0,0002	40' 20 h	no	1.4	Repuesto	
259	♂	145	25°	0,0002	30' 50'	120'	1.3	Muere	
260	♂	132	25°	0,0002	30' 50'	(?)	1.3	Repuesto	
266	♂	120	25°	0,00015	5 h no	no	1.2	Repuesto	
253	♂	135	24°	0,00015	4 h no	no	1.1	Repuesto	
267	♂	45	25°	0,00005	no no	no	1.1	Normal	
318	♂	155	22°5	0,00015	50' no	no	0.9	Repuesto	
319	♂	140	22°5	0,0005	50' no	no	0.7	Repuesto	

En todas estas experiencias como en las sucesivas el orden en que íbamos interpretando el fenómeno de la curarización en los animales de experiencias fué el siguiente: *Paresia*, al estado de incoordinación y dificultad para los movimientos. Se consideraba los animales en franca paresia cuando puestos sobre el dorso perdían la propiedad de darse vuelta. *Parálisis*, al momento en que desaparecían todos los reflejos, que se buscaban pinchando con una aguja al animal en diferentes partes. *Curarización*, para la determinación de este estado procedimos de la siguiente manera: Al animal paralizado se le ponía a

descubierto el ciático evitando cuidadosamente lesionar la arteria satélite. Cargado el ciático sobre un hilo se cerraba un nudo,—haciendo así la sección fisiológica del nervio—y si con esa mortificación del tronco nervioso no se observaba reacción por parte de los músculos correspondientes (*twitch*) lo cual indica según Lucas (24) (página 125) curarización, se procedía de inmediato a la sección del nervio entre el nudo y la médula. Sobre la porción periférica del nervio (que se apartaba en lo posible de la herida levantándola con el hilo) se estimulaba con corrientes inducidas fuertes, 1.000 a 1.500 unidades Kroecker. La sección del tronco nervioso se practicó en todos los casos para evitar los errores que las corrientes derivadas pueden introducir (25). Cuando el músculo gastronemio no reaccionaba al ser estimulado por vía indirecta y en cambio respondía a la excitación directa se daba el animal por curarizado.

La exactitud de este método, que fué empleado invariablemente en todas nuestras determinaciones, se controló repitiendo la experiencia clásica de Cludio Bernard (26) (pág. 176 y 248).

Todas las experiencias fueron efectuadas durante el mes de Abril y Mayo (otoño).

La temperatura que tiene su influencia sobre la marcha de la curarización (27) permaneció prácticamente constante, pues en las investigaciones osciló, entre 22.5° como mínimo y 25° como máximo.

Como se vé, por las experiencias más arriba indicadas, la dosis curarizante para el sapo, oscila alrededor de 1 $\frac{1}{2}$ diez miligramos para cien gramos de animal; a pesar de que en este grupo de animales como en los otros de las páginas siguientes se puede observar fácilmente que la sensibilidad al tóxico es más exacta referirla a sapos o ranas de cien o doscientos gramos que a cien o doscientos gramos de animal.

Apuntamos este error al parecer insignificante, pues trabajando con dosis límites y especialmente por vía venosa sucede que al referir la dosis de cien gramos a

animales de doscientos o de cincuenta el cálculo falla y se sobrepasa o no se alcanza el resultado que se obtiene casi constantemente cuando se trabaja con ranas o sapos de peso uniforme.

La paresia es franca después de treinta minutos, entre esta y la parálisis transcurren un tiempo más o menos igual pero el intervalo se ensancha entre esta última y la verdadera curarización. El acercamiento de los períodos de franca parálisis y curarización parece, por otra parte, ser directamente proporcional al exceso de curare inyectado.

Leptodactylus Ocellatus

En el *Leptodactylus Ocellatus* sucede algo análogo. La dosis límite curarizante para cien gramos de animal oscila al rededor un miligramo para una temperatura de 22,5° a 24°.

Leptodactylus sub-cutánea

Número del protocolo	Sexo	Gramos	Temperatura	Curare en gramos	Paresia	Parálisis	Curarización	Curare en miligramos por 100 gramos	
257	♂	120	24°	0,005	25'	—	1h	2.50	Muere
256	♂	110	24°	0,002	50'	—	2h20'	1.81	Muere
303	♂	170	22°5	0,002	40'	1h10'	1h50'	1.18	Muere
304	♂	86	22°5	0,001	20'	1h5'	3h50'	1.18	Muere
307	♂	145	22°5	0,0015	40'	1h	1h40'	1.03	Muere
270	♂	150	22°5	0,0015	h 5'	—	4h40'	1.—	Muere
273	♂	110	22°5	0,001	11 h	—	2h30'	0.95	Muere
306	♂	110	22°5	0,001	40'	1h10'	3h40'	0.95	Muere
272	♂	106	22°5	0,001	1 h	—	4h	0.94	Muere
271	♂	112	22°5	0,001	1 h	—	4h	0.89	Muere
255	♂	120	24°	0,001	50'	1h20'	7h	0.85	Muere
275	♂	60	22°5	0,0005	no	no	no	0.85	Normal
305	♂	120	22°5	0,001	50'	1h20'	3h50'	0.85	Muere
302	♂	125	22°5	0,001	20'	55'	2h	0.80	Muere
274	♂	135	22°5	0,001	no	no	no	0.74	Normal

Entre el momento de la inyección y la franca paresia transcurre un intervalo de tiempo que parece depender de la cantidad de tóxico que se inyecta y que en general no

es superior a una hora. La parálisis se establece generalmente treinta minutos después y entre ésta y la verdadera curarización se interpone un tiempo que, como en los sapos, es tanto más breve cuanto más se sobrepase la dosis curarizante límite.

Entre las dos dosis límites: 1 1/2 diez miligramos para 100 gramos de sapo y un miligramo para cien gramos de rana, aparece bien visible la mayor resistencia de esta última a la curarización.

Nos detenemos sobre este detalle pues a pesar de no ser los primeros en ponerlo en evidencia (ya había sido establecido por Camis (1) (pág. 82) y (9) (pág. 4) y Houssay y Hug (4) (pág. 260-61) es la confirmación de trabajos anteriores efectuados sobre el *Leptodactylus*. El mecanismo de esta resistencia no es posible explicarlo como pretende Lopicque con su teoría fundada sobre la característica de exitabilidad que nosotros hemos determinado en ambos animales (28), (29) y (30) y cuyo análisis haremos en un trabajo especial que aparecerá en breve.

VIA VENOSA

Para el ensayo del curare por esta vía se siguió utilizando en un todo la técnica indicada en páginas anteriores.

La vena de elección fué la abdominal que se presta muy bien a este fin.

Hemos procurado controlar en todos los casos si la vena había sido hallada para lo cual una vez introducida la aguja se efectuaba una ligera aspiración y si con esto se determinaba el aflujo de sangre en la jeringa se procedía a la inyección obrando lentamente y evitando la entrada de aire. Terminada la inyección se repetía la prueba confirmando así que se estaba aún en la vena.

Retirada la aguja se colocaba en el punto de la inyección una pinza hemostática para evitar la hemorragia que a menudo se produce y el posible reflujo del líquido inyectado. La pinza se retiraba a los pocos minutos.

La contención del animal la hacía un ayudante tomando el animal por la cabeza y las patas tratando de tocarlo

lo menos posible. Apuntamos este detalle pues sucede a veces, como es sabido, que si se toma el animal en la mano y se lo retiene durante un tiempo, se corre el peligro de determinar en él un principio de parálisis que es conveniente evitar para no confundir después este estado debido al calor de la mano con la paresia que origina la inyección del cuerpo activo.

La marcha del fenómeno de la curarización se seguía en la forma que hemos dejado establecido.

En *Leptodactylus* curarizados por esta vía con dosis elevadas hemos observado con cierta frecuencia (10 a 12 veces sobre un total de 40 experiencias) contracciones tónicas de los músculos de los miembros acompañadas de fenómenos que creemos son convulsivos, que aparecen entre el momento de la inyección y comienzo de la paresia.

Bufo Marinus

La dosis límite es de un décimo de milígramo para cien gramos de animal. La franca paresia y la parálisis se suceden a cortos intervalos y entre esta y la curarización el tiempo es muy breve.

En el cuadro adjunto puede verse la marcha de algunas de nuestras experiencias.

Bufo Marinus — Endo-venosa

Número del protocolo	Sexo	Gramos	Temperatura	Curare por gramos	Paresia	Parálisis	Curarización	Curare en diez milig. por 100 gramos	
331	♂	147	22°5	0,0002	5'	5'	9'	1.56	Muere
330	♂	170	22°5	0,0002	2'	4'	5'	1.18	Muere
397	♂	245	22°5	0,00025	1'	4'	7'	1.02	Repuesto
398	♂	150	22°5	0,00015	2'	4'	30'	1. —	Muere
399	♂	200	22°5	0,0002	—	—	7'	1. —	Muere
328	♂	150	22°5	0,00015	2'	4'	9'	1. —	Muere
326	♂	104	22°5	0,0001	1'	3'	no ²	0.96	Repuesto
332	♂	219	22°5	0,0002	3'	—	15'	0.91	Repuesto
329	♂	155	22°5	0,0001	no	no	no	0.74	Normal
327	♂	162	22°5	0,0001	4'	no	no	0.61	Repuesto
393	♂	165	22°5	0,0001	3'	—	15'	0.60	Repuesto
395	♂	185	22°5	0,0001	4'	—	16'	0.54	Repuesto

Leptodactylus endo-venosa

La dosis límite es de cuatro décimos de milígramo para cien gramos de animal. Como para el Bufo a la parálisis sigue el período de franca curarización a corto intervalo de tiempo.

He aquí algunas experiencias:

Número del protocolo	Sexo	Gramos	Temperatura	Curare en gramos	Paresia	Parálisis	Curarización	Curare por 100 gramos en milig.	
353	♂	135	22°5	0,00015	1/2'	2'	3'	1.11	Muere
354	♂	108	22°5	0,001	1/4'	2'	2'	0.92	Muere
356	♂	105	24°	0,0006	1'	2'	8'	0.57	Muere
391	♂	70	21°5	0,0004	5'	10'	15'	0.57	Muere
377	♂	80	22°	0,0004	1'	4'	16'	0.50	Repuesto
375	♂	185	22°	0,0008	1'	2'	22'	0.48	Repuesto
372	♂	148	22°	0,0007	2'	4'	18'	0.47	Repuesto
374	♂	105	22°	0,0004	5'	8'	21'	0.38	Repuesto
387	♂	90	22°	0,00035	2'	3'	17'	0.38	Repuesto
388	♂	105	22°	0,0004	5'	30'	50'	0.38	Repuesto
395	♂	107	21°5	0,0004	3'	30'	40'	0.38	Repuesto
390	♂	110	22°	0,0004	10'	20'	50'	0.36	Repuesto
357	♂	195	21°5	0,0007	4'	10'	no	0.35	No se curarizó
376	♂	88	22°	0,0005	2,	7'	21'	0.34	Repuesto
389	♂	115	22°	0,0004	5'	—	30'	0.34	Repuesto
392	♂	120	21°5	0,0004	2'	4'	30'	0.33	Repuesto
358	♂	152	21°5	0,0005	2'	4'	no	0.32	No se curarizó
355	♂	165	24°5	0,0005	1'	2'	no	0.30	No se curarizó

Una vez establecida la curarización en nuestros batracios y principalmente en la rana la muerte es la regla, posiblemente por la acción del tóxico sobre el miocardio (8) (pág. 1017), (12) (pág. 45), (15) (pág. 47), (31) y (32). Pero si la dosis es próxima a la límite curarizante estos animales se reponen.

Esta reversividad del fenómeno de la curarización es relativamente facil en el Bufo tanto por via subcutánea, como por via venosa y esto ha sido establecido en trabajos anteriores a los nuestros. En cambio la reversividad en el Leptodactylus es rara. Houssay la observó en un número muy escaso de experiencias (4) (pág. 260-61) y

(12) (pág. 47). Camis sostiene que no se consigue (1) (pág. 37) y (9) (pág. 4). Por nuestra parte hemos constatado este fenómeno con mucha frecuencia y tenemos actualmente en ejecución algunas experiencias que parecen demostrar que dicha reversibilidad se obtiene en un gran porcentaje de casos si se emplean dosis convenientes de curare. Sobre esto nos ocuparemos oportunamente.

PERFUSIONES

Hemos preferido el método de irrigación continua de los elementos constitutivos del músculo por su vía normal, como es la arteria, al de inmersión de preparados aislado en soluciones de curare de distinto título, primero porque el contacto entre el líquido y el músculo es más exacto y luego porque se evita al órgano toda una serie de manipulaciones que contribuyen a alejarlo de sus condiciones fisiológicas habituales.

La técnica usada ha sido idéntica a la establecida por Loewen-Trendelemburg (55); es decir, hemos irrigado de una manera continua el tren posterior de batráquidos eviserados introduciendo la solución por una cánula colocada en la aorta y recogiendo el líquido perfundido por otra puesta en la vena abdominal; las soluciones de curare fueron hechas en todos los casos con Ringer Herlitzka (14) que en investigaciones anteriores se mostró excelente para esta clase de experiencias.

En todas las experiencias los animales eran muertos por destrucción de la médula y no hemos vacilado en utilizar este método, pues es un hecho ya establecido por Busquet que en la perfusión no implica una causa de error (34) (pág. 707).

Para cerciorarnos de que el Ringer no originaba ninguna causa de error en nuestras experiencias, especialmente modificaciones en la excitabilidad del nervio o de los músculos sobre los cuales tendríamos que buscar más tarde la acción del curare, hemos efectuado algunos controles para ver dentro de qué límites variaba la cronaxia de estos órganos en función del tiempo. La técnica es la

misma que hemos usado en trabajos anteriores (28) (pág. 29).
Transcribimos algunos resultados:

Constancia de la cronaxia en músculos

EXPERIENCIA N.º 131.

RANA (Leptodactylus Ocellatus)

Septiembre 29/1918.

Temperatura ambiente 10.5°C.

Hora	βm . en unidades arbitrarias	τm . en segundos
9.15 a. m.	Se perfunde Ringer Herlitzka	
9.25	1	0,00038
9.50	2 1/4	0,00058
10.25	2	0,00038
10.55	2 1/2	0,00033
11.30	2	0,00058
2.30 p. m.	2 1/2	0,00043

βm = reobase del músculo. — τm = cronaxia del músculo

EXPERIENCIA N.º 119.

SAPO (Bufo Marinus)

Septiembre 24/1918.

Temperatura ambiente 14°C.

Hora	βm ., en unidades arbitrarias	τm . en segundos
8.— a. m.	Se colocan electrodos	
8.15	1 1/4	0,00030
8.25	1 1/4	0,00023
8.30	Se perfunde Ringer Herlizka	
8.55	2	0,00030
9.30	2	0,00023
10.40	3	0,00038
11.10	3	0,00030
1.40 p. m.	2 1/2	0,00046

βm = reobase del músculo. — τm = cronaxia del músculo

La cronaxia de nervio tampoco experimenta variaciones de importancia. Las dos experiencias que van a continuación como las anteriores las entresacamos de un buen número que omitimos por razones de espacio.

Constancia de la cronaxia en nervio

EXPERIENCIA N.º 87.

RANA (*Leptodactylus Ocellatus*)

Agosto 15/1918.

Temperatura ambiente 10,2°C.

Hora	β_n , en unidades arbitrarias	τ_n , en segundos
9.— a. m.	Se perfunde Ringer Herlizka	
9.30	25	0,00043
10.—	20	0,00038
10.15	20	0,00054
10.45	40	0,00058
11.15	40	0,00045
2.— p. m.	40	0,00045
2.—	55	0,00045

β_n = reobase del nervio. — τ_n = cronaxia del nervio

EXPERIENCIA N.º 477.

SAPO (*Bufo Marinus*)

Mayo 4/1919.

Temperatura ambiente 17°C.

Hora	β_n , en unidades arbitrarias	τ_n , en segundos
5.45 p. m.	1 3/4	0,00030
5.50	1 3/4	0,00030
4.—	1 3/4	0,00030
4.—	Se perfunde Ringer Herlizka	
4.15	1 3/4	0,00030
4.30	2	0,00030
4.45	2	0,00033
5.—	1 3/4	0,00030
5.30	1 5/4	0,00030
5.45	2	0,00038
6.—	2	0,00030
6.50	2	0,00030
7.—	2	0,00030
7.50	2	0,00030

β_n = reobase del nervio. — τ_n = cronaxia del nervio.

Los resultados que obtuvimos en las perfusiones efectuadas en *Leptodactylus* son las siguientes:

Número del protocolo	Temperatura	Titulo de la solución	Curarizado en		Líquido perfundido
			P D	P I	
264	25°	1: 80.000	10'	10'	30 c ³
425	18°5	1:1.000.000	100'	100'	190 c ³
424	18°5	1:1.000.000	90'	90'	250 c ³
425	18°5	1:1.000.000	45'	45'	280 c ³
426	18°5	1:1.000.000	70'	70'	110 c ³
428	20°	1:1.000.000	75'	75'	320 c ³
429	20°	1:1.000.000	60'	60'	200 c ³
453	18°	1:1.500.000	145'	160'	350 c ³
434	18°	1:1.500.000	100'	110'	420 c ³
435	18°	1:1.500.000	200'	200'	490 c ³
472	17°5	1:1.500.000	80'	80'	250 c ³
475	17°5	1:1.500.000	50'	50'	250 c ³
474	17°5	1:2.000.000	95'	115'	320 c ³
476	17°	1:2.000.000	60'	60'	300 c ³
478	17°	1:2.000.000	60'	60'	250 c ³
427	18°5	1:2.000.000	no	no	660 c ³ en 6 h.
475	17°	1:2.000.000	no	no	750 c ³ en 3 h.

Mientras el *Leptodactylus* es practicamente insensible a soluciones de curare más diluidas del 1/200.000, en el Bufo esta sensibilidad es mucho mayor y es bien visible para concentraciones al 1/1.500.000.

Transcribimos algunas experiencias:

Número del protocolo	Temperatura	Titulo de la solución	Curarizado en		Líquido perfundido
			P D	P I	
278	23°	1: 10.000	15'	15'	25 c ³
280	23°	1: 10.000	20'	20'	30 c ³
287	23°	1: 20.000	20'	20'	55 c ³
284	19°5	1: 20.000	20'	40'	45 c ³
290	23°	1: 20.000	25'	70'	65 c ³
344	23°5	1: 50.000	45'	45'	90 c ³
276	20°	1: 50.000	70'	90'	80 c ³
337	23°	1: 100.000	45'	45'	65 c ³
388	19°	1: 100.000	150'	—	105 c ³
338	19°	1: 100.000	150'	300'	105 c ³
430	20°	1: 150.000	125'	no	600 c ³
431	18°	1: 200.000	90'	no	300 c ³
432	18°	1: 200.000	70'	70'	220 c ³

Como se vé en las experiencias de perfusión que anteceden la curarización de los músculos de Bufo se obtiene con diluciones alrededor de diez veces superiores a las necesarias para curarizar idénticos preparados de *Leptodactylus*. Por otra parte la temperatura parece favorecer la curarización y finalmente ella se obtiene tanto más rápidamente cuanto mayor es la velocidad de irrigación del preparado.

Hemos observado con este método que el flujo del líquido disminuye a medida que la curarización avanza, a pesar de estar sometido a presión constante, y que en general los preparados se edematizan con tanta más facilidad cuanto mayor es la concentración de la solución de curare. Sobre este punto no podemos por ahora abrir opinión, pues, no podríamos decir si la disminución del número de gotas es debido a una acción vasoconstrictora del curare o a la dificultad de circulación ocasionada por la producción del edema.

Podemos sin embargo anticipar que el Ringuer que hemos utilizado no determina estos fenómenos vaso-motores. Véase al respecto las dos experiencias siguientes que indican las variaciones del número de gotas en dos preparados del *Leptodactylus* durante la perfusión:

Rana N° 322.	8 35 a. m.	—22 gotas t.	— 22,5°
	9.50 a. m.	—22 »	
	11.20 a. m.	—20 »	
Rana N° 324.	1.50 p. m.	—33 »	t. = 24.5°
	2.45 p. m.	—33 »	
	4.00 p. m.	—33 »	

CONCLUSIONES

El curare de los indios Ticunas N° 974 es un producto activo que determina fácilmente la curarización en el *Leptodactylus Ocellatus*, en el *Bufus Marinus* y en el Cobayo con las siguientes dosis:

VIA SUB-CUTÁNEA.—

Leptodactylus, gr 0,001 por 100 grs. de animal en cuatro horas.

Bufo, gr. 0,00015 por 100 grs. de animal en dos horas.

Cobayo, gr. 0,0005 por 1000 gramos de animal en una hora.

VIA ENDO-VENOSA.—

Leptodactylus, gr. 0,0004 por 100 gramos de animal en treinta minutos.

Bufo, gr. 0,0001 por 100 gramos de animal en treinta minutos.

PERFUSIONES.—

La curarización se obtiene con las siguientes diluciones:

Leptodactylus, 1:200.000 en una hora y treinta minutos.

Bufo, 1:2.000.000 en una hora y treinta minutos.

Con diluciones mayores (1:2.000.000) la curarización es inconstante verificándose en el 50 % de los casos.

Este curare no contiene principios ponzoñosos.



BIBLIOGRAFÍA

- (1)—**Camis M.**—Sobre la resistencia del *Leptodactylus Ocellatus* (rana argentina) hacia el curare y sobre otros puntos de la fisiología general de los músculos.
Revista de la Facultad de Agronomía y Veterinaria de la Universidad Nacional de La Plata XI. (2ª época) 1915.
- (1) **Camis M.**—Idem, idem.
Archiv. di Farmacologia sperimentale e scienze affini XXI—1916.
- (3)—**Camis M.**—idem, idem.
Archiv. Italiennes de Biologie. LXVI—1916.
- (4)—**Houssay B. A. y Hug E.**—Toxicidad del curare para la rana y sapo comunes del país y para el cobayo.
La Semana Médica. XXIII. N° 37—1916.
- (5)—**Houssay B. A. y Hug E.**—La curarización del *Leptodactylus Ocellatus* (L) Gir.
La Semana Médica. XXIII. N° 37—1916.
- (6)—**Houssay B. A. y Hug E.**—Idem, idem.
Actos del 1er. Congreso Nacional de Medicina. IV—1916.
- (7)—**Houssay B. A. y Hug E.**—Idem, idem.
C. R. de la Soc. de Biologie. LXXIX—1916.
- (8)—**Lapicque L.**—Observation sur le note de M. M. B. A. Houssay et Hug E., relative a la curarization de deux batraciens d'Amerique.
C. R. de la Soc. de Biologie. LXXIX—1916.
- (9) **Camis M.**—Sobre la curarización del *Leptodactylus Ocellatus*.
Revista de la Facultad de Agronomía y Veterinaria de la Universidad Nacional de La Plata. XII. (2ª época) 1917.

- (10) **Houssay B. A.**—Réplica a los comentarios hechos al trabajo de Houssay y Hug, «La curarización del *Leptodactylus Ocellatus* (L) Gir.
La Semana Médica. XXIV. N° 10—1917.
- (11) **Houssay B. A.**—Idem, idem.
Revista de la Facultad de Agronomía y Veterinaria de la Universidad Nacional de La Plata.
(2ª época) 1918.
- (12)—**Houssay B. A.** y **Hug E.**—Estudios sobre la curarización del *Leptodactylus Ocellatus* (L) Gir.
Revista del Circulo Médico Argentino y C. de Estudiantes de Medicina. XIX. N° 209—1919.
- (13)—**Houssay B. A.** y **Hug E.**—Idem, idem.
Journal de Physiologie et de Pathologie Générale. XVII. N° 1—1919.
- (14)—**Herlitzka A.**—Sui liquidi atti a conservare la funzione de tessuti sopravviventi. ,
(Nota 1.ª)—Archivio di Fisiologia. VI. fasc. V. —1919.
- (15)—**Girard Maurice.**—«Le Curare».
«Le Nature», 1878.
- (16)—**Houssay B. A.**—Nociones acerca de las serpientes venenosas de la República Argentina y el suero antiofídico.
La Prensa Médica Argentina, 1916, III, N° 2. 19.
- (17)—**Houssay B. A.** y **Negrete J.**—Propiedades precipitantes específicas de los sueros antiofídicos.
Revista del Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene, 1917 N° 1, 15 an. in Bull. de l'Inst. Pasteur, 1918, XV, N° 11, 366. an. in Physiol. Abstr. 1918, III, N° 8-9.
- (18)—**Houssay B. A.** y **Negrete J.**—Estudios sobre venenos de serpientes. III. Acción de los venenos de serpientes sobre las substancias proteicas.
Revista del Instituto Bacteriológico del Dep. Nacional de Higiene, 1918, I, N° 4, 461.
- (19)—**Houssay B. A.** y **Negrete J.**—Estudios sobre venenos de serpientes. IV. Datos complementarios sobre algunas acciones de los venenos de serpientes.
Revista del Instituto Bacteriológico del Dep. Nacional de Higiene, 1918, I, N° 4, 461.

- (20)—**Houssay B. A.** y **Sordelli A.**—Estudios sobre venenos de serpientes. IV. Influencia de los venenos de serpientes sobre la coagulación de la sangre. I. Acción sobre el proceso de la coagulación sanguínea «in vitro».

Revista del Instituto Bacteriológico del Dep. Nacional de Higiene, 1918, I, N° 5, 485.

- (21)—**Houssay B. A.**, **Sordelli A.** y **Negrete J.**—Estudios sobre los venenos de serpientes. V. Influencia de los venenos de serpientes sobre la coagulación de la sangre. II. Acción de los venenos coagulantes.

Revista del Instituto Bacteriológico del Dep. Nacional de Higiene, 1918, I, N° 5, 566.

- (22)—**Houssay B. A.** y **Sordelli A.**—Estudios sobre los venenos de serpientes. V. Influencia de los venenos de serpientes sobre la coagulación de la sangre. III. Acción *in vivo*.

Revista del Instituto Bacteriológico del Dep. Nacional de Higiene.

- (23)—**Kronecher H.**—Methodisches über Reizung mit inductionströmen.

Zentralblatt für Physiol. XIX—1905.

- (24)—**Lucas K.**—The excitable substances in amphybian muscle.

Jour. of. Physiol (London) 1907-8.

- (25)—**Guglielmetti J.**—Error producido por las corrientes derivadas al estudiar la curarización del *Leptodactylus Ocellatus* (L) Gir y del Bufo Marinus.

La Prensa Médica Argentina, 30 Agosto, 1917.

- (26)—**Bernard Cl.**—Lecciones sobre las propiedades de los tejidos vivos (traducción por R. Ibañez Abellan). Madrid 1880, página 176 y 248.

- (27) **Tarchameff.**—Articles «Curare» Dictionaire de Physiologie Richet, Paris 1900.

- (28)—**Guglielmetti J.** y **Pacella G.**—Característica de la excitabilidad del *Leptodactylus Ocellatus* (L) Gir y del Bufo Marius (L) Schneid.

Revista de la Facultad de Agronomía y Veterinaria de la Universidad Nacional de La Plata, T. XIV, (2ª época), 1918.

- (29)— **Guglielmetti J.** y **Pacella G.**—Idem, idem.
Journal de Physiologie et de Pathologie générale, XVII, 1919.
- (30)— **Guglielmetti J.** y **Pacella G.**—Idem, idem.
La Prensa Médica Argentina, 10 Abril, 1919.
- (31)— **Vulpian.**—Lecons sur l'effet physiologique des substances toxiques et medicamentuses. 1882.
- (32)— **Bochefontaine.**—Note sur un curare curarisant et produisant en même temps l'arrêt systolique du coeur.
C. R. de la Soc. de Biologie, 1884.
- (33)— **Biedl A.**—Innere Sekretion—Urban Schwarzenberg, Berlfn. 1913
Band 1. S. 436.
- (34)— **Busquet E.**—Cause du retard de la curarization chez les grenouilles a moelle detruite et chez les grenouilles en etat de choc.
C. R. de la Soc. de Biologie, II, 1909.