

**CIENCIAS NATURALES, MEDICINA
Y PSICOLOGIA**

“NIAARA”

Un veneno de flecha

Primer estudio farmacodinámico

Prof. Dr. C. URIBE P. y Prof. Dr. KALMAN MEZEY

Director del Laboratorio CUP

Director del Depto. de Farmacodinamia

del Laboratorio CUP

INTRODUCCION

Después de 25 años, cuando Uribe (1920) bosquejó en su Tesis de Grado de doctor en Medicina un trabajo toxicológico sobre un veneno, desconocido en los círculos científicos, usado por algunas tribus indígenas, en regiones aledañas a algunos afluentes del río Cauca en las vecindades de las poblaciones de Puerto Valdivia, Cáceres, en el Departamento de Antioquia, se recomendó el trabajo en la Sección de Farmacodinamia del Laboratorio CUP, sección a cargo del doctor K. Mezey. Desde los primeros ensayos en 1920, Uribe sospechó una acción altamente tóxica e hizo notar los efectos cardio-respiratorios. En aquellas épocas no se hacían en Colombia trabajos de Farmacodinamia. El estudio de Uribe quedó desde entonces como un jalón olvidado.

Con la fundación de la Sección de Farmacodinamia del Laboratorio CUP, bajo la dirección del doctor K. Mezey, se emprendieron por primera vez en el país numerosos estudios de elementos vegetales o animales que pudieran presentar un interés terapéutico o simplemente científico.

Por las numerosas excursiones de Uribe a los bosques de la ribera izquierda del Cauca medio, en dirección a Urabá, se sabe que el árbol en cuestión es relativamente abundante y crece en partes secas, "mesones", nunca en los pantanos o terrenos cenagosos o inundables. El "Pacurú-Niaara" es un árbol corpulento, de madera dura, pero no se usa en construcciones porque es fácilmente atacable por insectos. Los nativos y moradores de esas comarcas usan los mástiles jóvenes y rectos para fabricar palancas o pértigas para impulsar las piraguas.

Los indígenas de la región mencionada pertenecen a la gran familia de los "Catíos" dividida en pequeñas familias como los Domicó, Casamá, etc. En el año de 1919 Uribe no encontró más de 400 "Catíos" en los inmensos bosques ribereños de los ríos Cauca, Tarazá, Man, San Jorge, etc.

Casi todos usaban escopeta y sólo algunos utilizaban la senciosa bodoquera "ugú" y los dardos "úquida" envenenados con veneno ("niaara") extraído de un árbol ("pacurú").

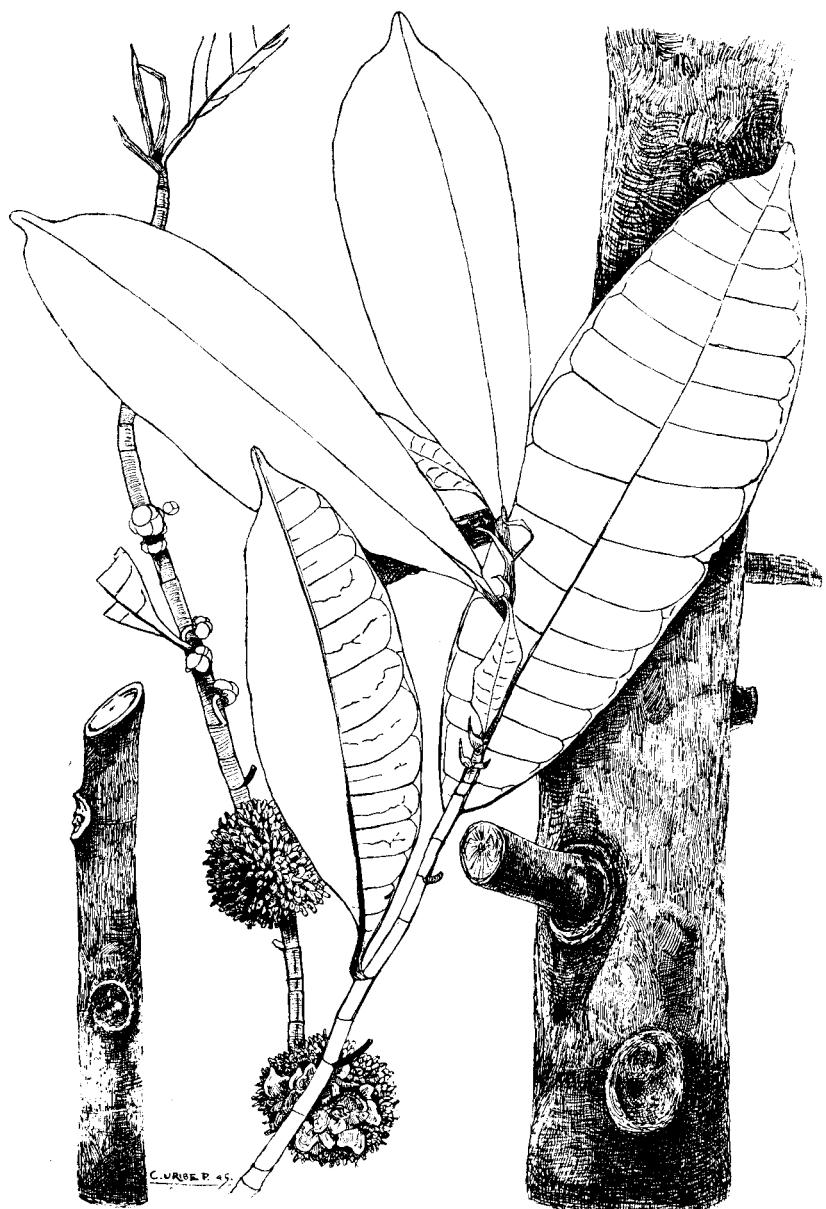
El jugo se extrae (como el de "Perillo" o falso chicle) picando la corteza a doble golpe de machete, formando así una canal que comienza desde la base del tronco y sube en espiral. El jugo no mana suficientemente de las incisiones practicadas con el filo o la punta de un cuchillo.

El jugo usado en nuestros experimentos es virgen, simplemente conservado con cloroformo para evitar la fermentación. Esta destruye en poco tiempo los efectos característicos del veneno. Los indígenas evitan la fermentación concentrando el jugo a fuego o calor indirecto hasta consistencia de miel o de cola de carpintero.

Estamos muy agradecidos a los señores doctores A. Dugand y H. García B., del Instituto de Ciencias Naturales de Bogotá; a los ingenieros Eduardo Montoya, Gabriel Gómez, E. Silvestre, a los señores Henao y Salazar y muy especialmente a don Octavio de Greiff, a su ayudante Cuesta y al indio Bailarín por las facilidades y atención con que rodearon nuestras actividades.

La tribu de los indios Catíos que vive en la ribera occidental del río San Jorge envenena sus dardos o virotes de caza con el jugo de la corteza de un árbol llamado en su lengua "pacurú-niaara". La primera descripción botánica y el estudio de los efectos tóxicos del jugo de la corteza de este árbol fue hecha por uno de nosotros. Dice el autor: "El árbol llamado por los indígenas "pacurú-niaara" (árbol venenoso) posee un tronco recto, el cual puede alcanzar una altura de 20 metros y un diámetro de 35 centímetros. El tronco es liso, la corteza generalmente de color verde claro grisoso, otras veces es de color oscuro, cubierta de manchas de líquenes planos, sin relieve. Madera blancusca, muy tenaz, por lo cual es estimada para hacer "palos de halar" (palancas para impulsar las piraguas). Las ramas nacen en ángulo casi recto; follaje no muy denso. Las ramas tienen cicatrices muy características (semejantes a las que presenta el *Antiaris Toxicaria*) producidas por la caída de las ramas secundarias. (Véase plancha). Tanto las ramas jóvenes, como las hojas, y todo el árbol, son completamente lampiñas. Las ramas delgadas son claramente articuladas o anilladas; anillos irregulares, unos largos, otros muy cortos; el extremo apical de cada uno es más ancho que el basal del siguiente, así parecen enchufados unos en otros. Estos anillos se borran a medida que engruesa la rama, hasta desaparecer completamente en las de grueso calibre. Las hojas nacen de la juntura de los anillos, irregularmente alternas, debido a la diferencia de tamaño de ellos, son subcoriáceas, de 25 centímetros de largo, por 7 a 8 centímetros de ancho; color verde oscuro, brillante por encima, glaucas por debajo; oblongas, alargadas, bruscamente acuminadas en el vértice, simplemente agudas en la base. Completamente lisas, integrísimas, nervaduras visibles, no salientes. El pecíolo corto, tiene tendencia a doblar sus bordes hacia arriba. Las estípulas amplexiformes caducas, envainan y protegen la yema terminal".

El jugo obtenido por incisiones hechas en el árbol se recibe en un tubo de bambú o de yarumo, el cual se acerca al fuego abierto hasta que tome un color moreno y en él se untan luégo los dardos o virotes. Estos son unos dardos de "macana" o de guadua de 25 centímetros de largo, 2,5 y 3,0 mm. de grueso; en un extremo son puntiagudos, en el otro se envuelven con algodón o "lana de balsó", fibra vegetal. Esta parte del dardo llena bien el calibre de la bodoquera.



La bodoquera es un tubo de madera de palma (Chonta) construido con dos astillas acanaladas —con piedras o hierros— y luégo adosadas y entorchadas con cuerdas o cortezas empapadas en cera de abejas salvajes. El calibre interior se pule con pedruscos o con balines modernos. El dardo o virote preparado especialmente se lanza soplando en el tubo, después de una inspiración profunda.

En cuanto a los efectos del jugo “pacurú-niaara”, C. Uribe (1920) hizo ensayos de toxicología en curíes, conejos y perros; dosis de 5 a 10 mgs. del jugo concentrado administrado por la vía subcutánea, en forma de extractos alcohólicos en medios ácidos o alcalinos, en cobayos de 500 gms. fueron letales a los cinco minutos después de la inyección. Los síntomas de intoxicación se manifestaron en forma de inquietud, dispnea, náuseas, vómito y contracciones musculares generalizadas con imposibilidad de andar. La dosis de 5 mgs. inyectada a un conejo de 1.600 gms. produjo dispnea fuerte y primero taquicardia, luégo bradicardia con ritmo intermitente, paresia muscular, abolición del reflejo de las patas y muerte a los cuarenta y ocho minutos después de la inyección. En el perro como también en el conejo se observó miosis en el estado final del experimento.

En 1942 emprendimos en el Laboratorio CUP, doctor César Uribe P., un nuevo estudio del veneno de “pacurú-niaara” y se planeó el siguiente programa:

- 1—Determinación botánica de la planta;
- 2—Efecto tóxico del jugo del árbol (“pacurú-niaara”) en diferentes animales de experimentación;
- 3—Análisis farmacodinámico de las acciones del veneno:
 - a) En el animal entero;
 - b) En órganos o sistemas aislados;
- 4—Naturaleza química de los principios activos del jugo de “pacurú-niaara”;
- 5—Estudio comparativo de los efectos del jugo y de las fracciones químicas aisladas, comparado con otras drogas.

En la presente publicación se tratarán los 3 primeros puntos del programa trazado. Los estudios a que se refieren los puntos 4 y 5 del programa están en elaboración y se publicarán más tarde.

1—DETERMINACION BOTANICA

El doctor A. Dugand, Director del Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia, estudió las hojas y el fruto del "pacurú-niaara" y resumió sus estudios en los siguientes párrafos: "El material botánico de "pacurú-niaara" pertenece a las Moráceas, Artocarpoideas, grupo de las Perebeae, y con absoluta certeza a uno de los géneros Naucleopsis u OPCODEIA". Como dicho investigador no tuvo a su disposición órganos florales se abstuvo de dar un juicio definitivo. Además, en su informe sugiere la posibilidad de que la planta sea una especie desconocida. Posteriormente el doctor C. V. Morton, del Smithsonian Institution, de Washington, determinó el "pacurú-niaara" después de recibir elementos florales, así: posiblemente *Ogcodeia ternstroemiiflora* Mildbr.

Es importante anotar que el género *Ogcodeia* pertenece a la misma familia (Morácea) subfamilia (Artocarpoidea) y tribu (Olmedieae) que otro veneno de flecha, el látex de *Antiaris toxicaria*, de Java y Borneo.

2—TOXICOLOGIA

Estos ensayos tuvieron por objeto determinar la dosis mínima letal del jugo fresco y los síntomas de intoxicación en ratas, conejos y perros.

I—Ensayos en ratas.

Material usado: jugo de la corteza de "pacurú-niaara".

Forma de administración: intraperitoneal.

Número de animales usados en esta serie: 30.

Dosis mínima letal: 1,0 a 1,1 c.c. de jugo por kg. animal.

Los síntomas de intoxicación son los siguientes: la intoxicación no letal (0, 6 a 0, 9 c.c. por kg.) se manifiesta por agitación transitoria, seguida por lentitud de los movimientos, respiración irregular, aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la frecuencia. Estos síntomas desaparecen después de una o dos horas de aplicada la inyección. La intoxicación letal se manifiesta así: 5 minutos después de la inyección, el animal tiene una marcha atáxica, paresia de las extremidades posteriores, bradicardia, disnea, cianosis de las mucosas y muerte entre 5 y 25 minutos después de la inyección. En el último período se observan convulsiones asfíxicas.

II—*Ensayos en conejos.*

Administración: inyección intramuscular.

Número de animales usados: 10.

Dosis mínima letal: 0,08 c.c. por kilogramo animal.

Los síntomas dominantes de la intoxicación no letal y letal son: bradicardia y disnea. La muerte del animal letalmente intoxicado con dosis mínimas letales sucede entre 8 y 14 horas después de la inyección.

2)—Material usado: jugo de “pacurú-niaara”.

Forma de administración: oral.

Número de animales usados: 8.

Dosis mínima letal: 6 a 8 c.c. por kg. animal.

Los animales así intoxicados mueren según la cantidad del veneno administrado de 3 a 15 horas después de la administración. Parece, pues, que el veneno se absorbe con bastante rapidez.

Dosis de 0,6 a 5 c.c. de jugo por kg. de peso no causaron ningún síntoma de intoxicación, por lo cual se concluye que los conejos soportan por la vía oral, dosis 65 veces superiores a las dosis mínimas letales por administración intramuscular. Esta actitud hace pensar en la posibilidad de que el veneno activo se destruye por los jugos gastro-intestinales.

III—*Ensayos en perros.*

1)—Material usado: jugo de “pacurú-niaara”.

Manera de administración: intramuscular.

Número de animales usados: 10.

Dosis mínima letal: 0,05 c.c. por kg. animal.

Dosis de 0,015 c.c. de jugo por kg. animal no producen sino ligera y transitoria inquietud. En estos animales, la toxicidad del jugo se manifiesta aun con dosis de 0,025 c.c. por kg. animal por vómitos abundantes, que cuando el animal estaba en ayunas consistían en un jugo mucoso amarillento. El vómito se produce después de la administración de dosis mínimas tóxicas, 20 a 30 minutos después de la inyección y se repite con intervalos de 5 a 10 minutos. El efecto vomitivo de la droga se suprime temporalmente inyectando intravenosamente “Barbisedán” (Fenilmetilbutil-barbiturato de sodio) en dosis de 0,04 gms. por kg. animal, pero cuando pasa el efecto hipnótico del barbitúrico, vuelve a aparecer el vómito. En uno de los ensayos la dosis de 0,02 c.c. por kg. de peso de jugo de “niaara” introducida por vía intra-

muscular en un perro previamente anestesiado con "barbisedán" produjo el primer vómito 240 minutos después de la inyección. La dosis de 0,05 c.c. de jugo por kg. animal administrada por vía intramuscular produce vómito exactamente media hora después; más tarde produce diarreas abundantes. Hora y media después de la inyección se observa hipodinamia, tambaleo y salivación abundante. Con estos síntomas sigue el animal durante 3 horas y media, luégo se acuesta y muere 4 y media horas después de la inyección.

La dosis de 0,1 c.c. por kg. animal produce 17 minutos después de la inyección vómito de un líquido amarillento y espumoso, seguido de defecación. A los 20 minutos el animal empieza a tambalear, en seguida se tumba, aúlla y continúa vomitando. Una hora después de la inyección, la frecuencia respiratoria se disminuye de 40 a 11 por minuto, la frecuencia del pulso se disminuye de 105 a 70 y a los 75 minutos después de la inyección, el animal muere en paro cardíaco presentando, después de la asistolia completa, algunas respiraciones profundas.

Dosis más altas producen los mismos efectos pero con un ritmo más acelerado. Así, las dosis de 0,25 c.c. de jugo por kg. de peso producen 5 minutos después de la inyección vómitos y diarrea y muerte a los 25 minutos después. Parece que la absorción de la droga por el tejido muscular se realiza muy rápidamente.

3—ANALISIS FARMACODINAMICO DEL EFECTO DEL JUGO DE "PACURU-NIAARA":

a) *Ensayos en el animal entero:* A) en perros.

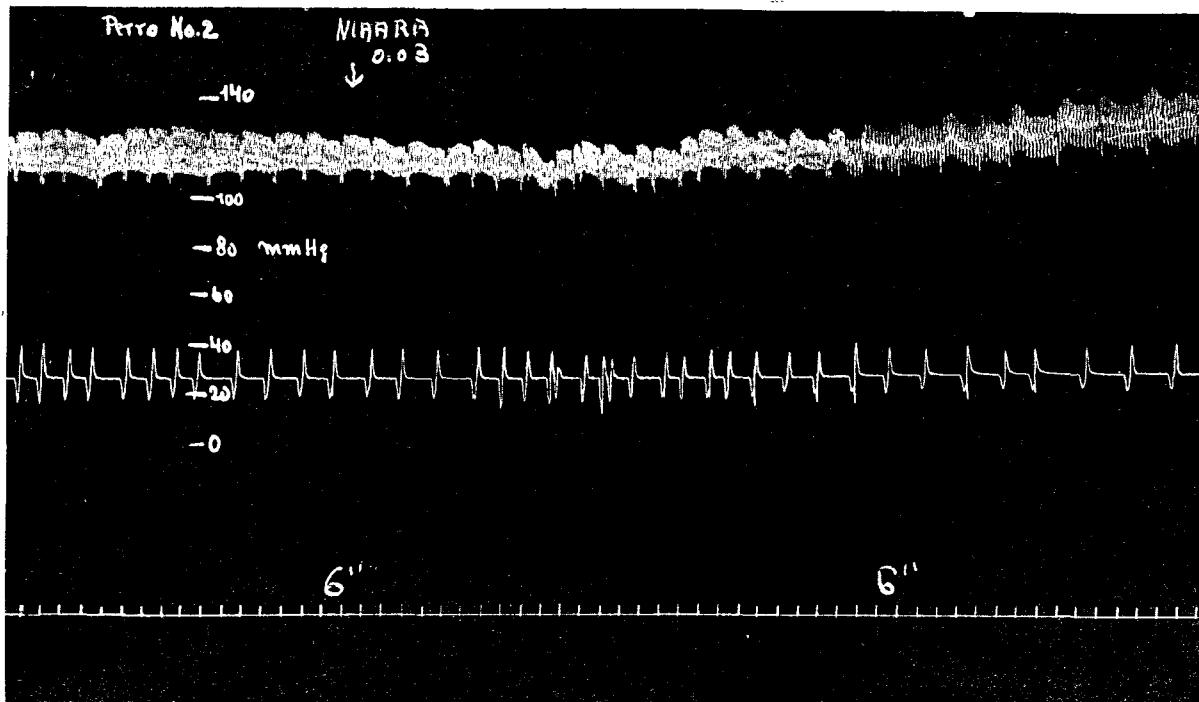
Material usado: jugo de "pacurú-niaara".

Número de animales: 46.

Dispositivo de experimentación: los animales entre 5, 8 y 16 kilogramos se narcotizaron con Barbisedán en dosis de 0,04 gramos por kg. animal por inyección intravenosa. Excepción hecha de algunos experimentos (véase después) en todos los animales se ha registrado la respiración por medio de una cánula nasal conectada con un tambor inscriptor de Marey; la presión sanguínea por medio de una cánula colocada en la arteria carótida primitiva. La droga examinada se inyectó por vía intravenosa.

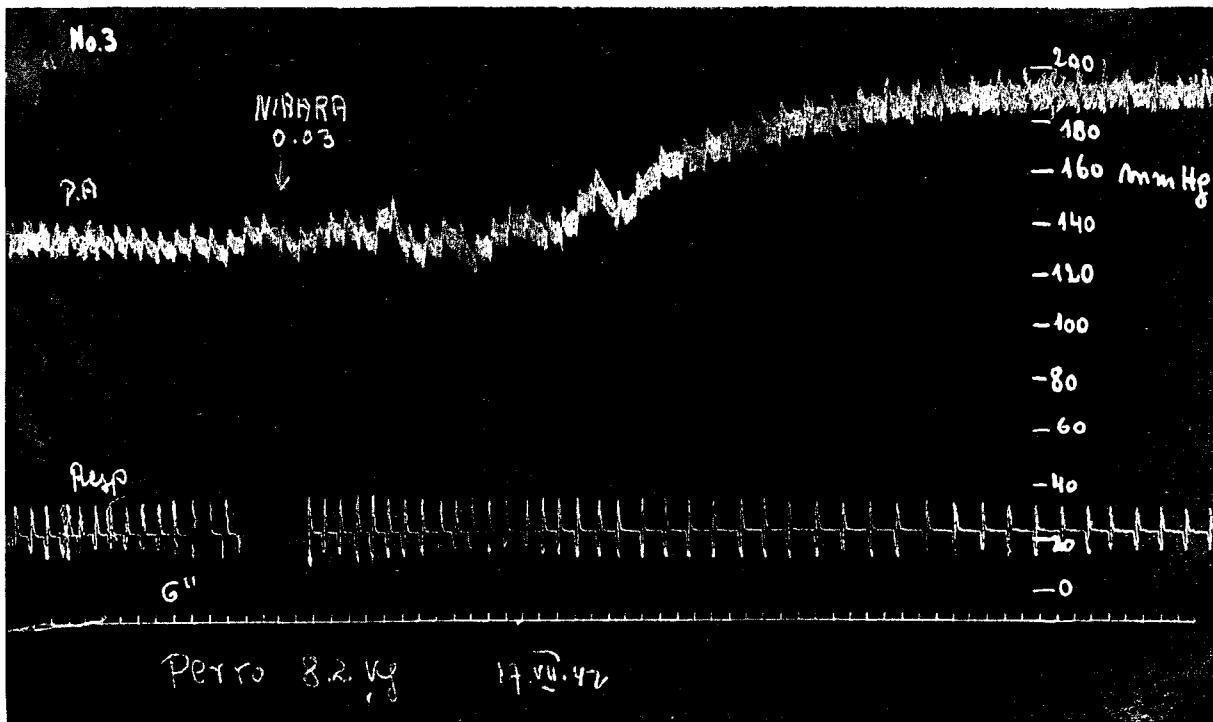
Gráfica N° 1

Efecto de 0.005 c.c./kg. de "miaara" sobre la presión sanguínea y la respiración.



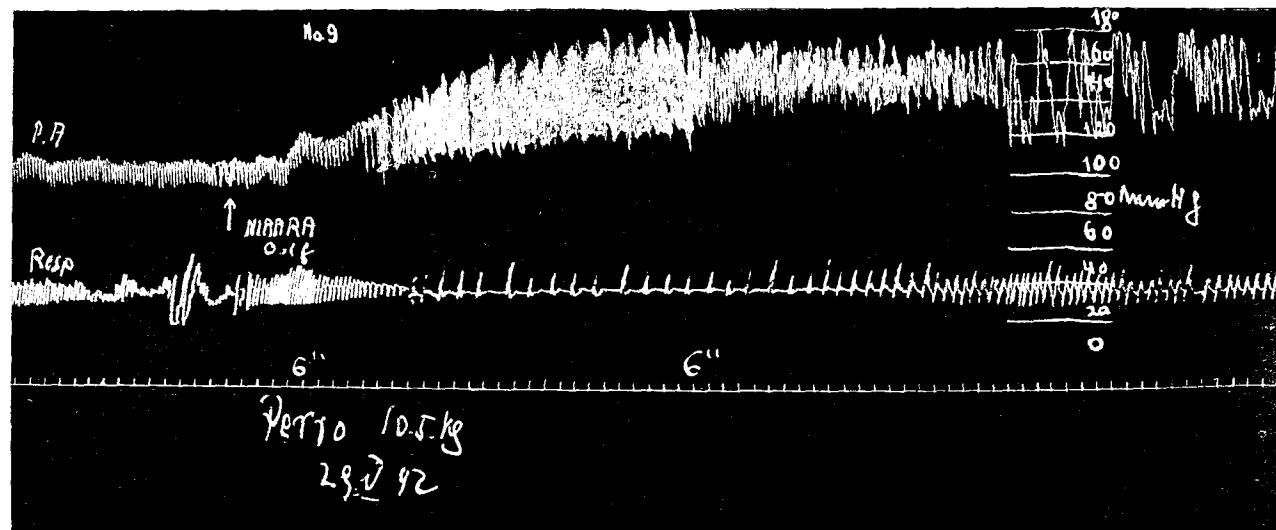
Gráfica N° 2

Efecto de 0,0036 c.c./kg. de "niaara" sobre presión sanguínea y respiración.



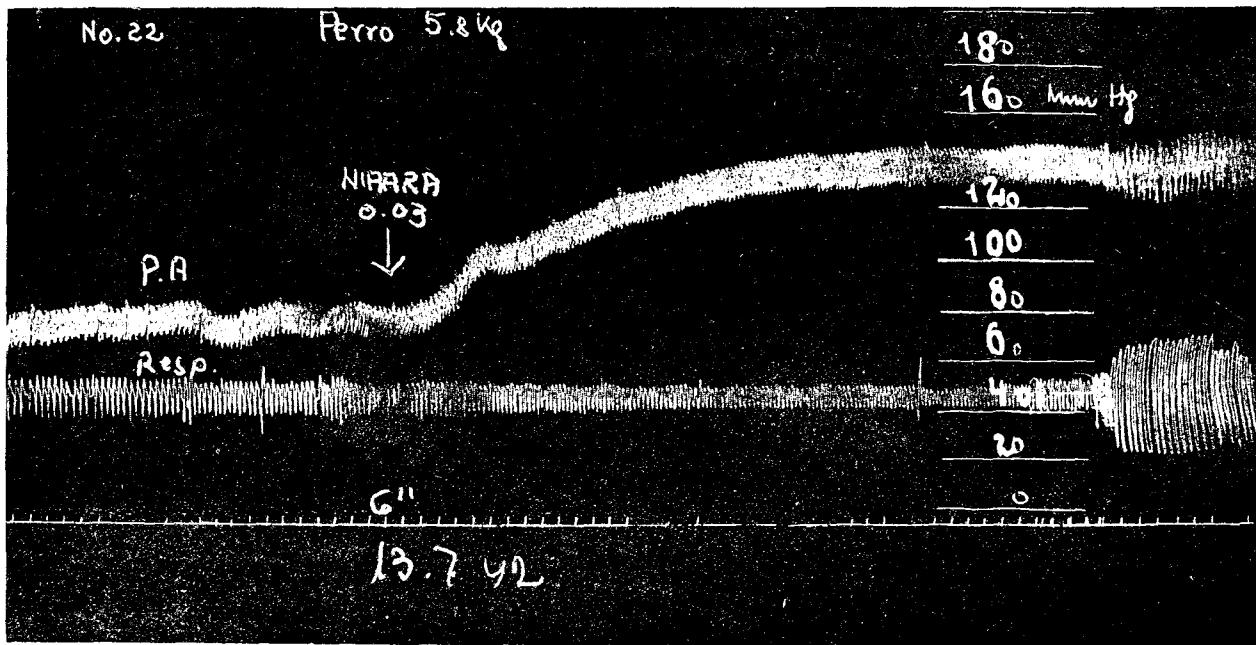
Gráfica N° 3

Efecto de 0,0097 c.c./kg. de "niaara" sobre presión sanguínea y la respiración.



Gráfica N° 3-A.

Efecto de "niaara" 0.0051 c.c./kg. sobre la presión sanguínea y la respiración.



Perro Nº	Peso del animal en kgs.	Dosis "niaara" e.c.	Dosis e.c. kg.	Efectos.
1	6,1	0,024	0,0039	Ligero aumento de la presión sanguínea.
2	6,0	0,03	0,005	Ligera hipertensión.
3	8,2	0,03	0,0036	Fuerte aumento de la presión sanguínea.
4	10,0	0,0264	0,0026	Ligera hipertensión arterial, Inhibición respiratoria.
5	6,4	0,05	0,0078	Hipertensión arterial (también en el animal atropinizado).
6	9,0	0,06	0,0066	Hipertensión arterial; disminución de la frecuencia respiratoria.
7	10,0	0,0936	0,0093	Aumento de la presión sanguínea.
8	9,0	0,06	0,0066	Hipertensión e inhibición respiratoria (también previa atropinización).
8	9,0	0,1	0,011	id. id. id.
9	10,5	0,1	0,0097	Hipertensión arterial e inhibición de la frecuencia respiratoria.
10	10,1	1,0	0,0098	Aumento de la presión sanguínea.
11	16,0	0,1	0,0062	Aumento duradero de la presión sanguínea.
12	6,1	0,012	0,0020	Ningún efecto.
13	7,0	0,06	0,0085	Aumento fuerte de la presión sanguínea.
14	16,0	0,05	0,0031	El efecto hipertensor se contrarresta por 0,0005 gs. de arecolina inyectada simultáneamente con el "niaara".
15	7,4	0,06	0,0081	Primero, aumento de la presión, luego muerte del animal por caída vertical de la presión.
16	6,3	0,05	0,0079	Ligero aumento de la presión.
17	10,0	0,01	0,0010	Ligero aumento de la presión y disminución de la frecuencia respiratoria.
18	9,0	0,06	0,0066	Primero, aumento de la presión, luego caída brusca y muerte del animal.
19	16,0	0,1	0,0062	Durante la inyección, caída transitoria, luego aumento fuerte de la tensión y muerte del animal 3 minutos después.
20	8,0	0,01	0,0012	Aumento uniforme de la presión y ligera disminución de la frecuencia respiratoria.
20	8,0	0,02	0,0024	id. id. id.
21	7,9	0,1	0,012	18 minutos después de la inyección, muerte del animal por caída brusca de la presión sanguínea.
22	5,8	0,03	0,0051	Aumento fuerte de la presión sanguínea.
23	10,0	0,06	0,006	Aumento fuerte de la presión sanguínea, este efecto se contrarresta por 0,002 gs. de arecolina .
24	7,8	0,02	0,0025	Aumento transitorio de la presión sanguínea.
25	6,7	0,02	0,003	Aumento de la presión sanguínea.
26	7,4	0,06	0,0081	Aumento de la presión sanguínea.

Perro Nº	Peso del animal en kgs.	Dosis "niaara" c.c.	Dosis c.c. kg.	
27	10,8	1,0	0,092	Después de un aumento ligero y transitorio de la presión se produce la caída y la disminución de la frecuencia respiratoria.
28	8,8	0,1	0,011	Aumento duradero de la presión y disminución de la frecuencia respiratoria.
29	6,0	0,01	0,0016	Muy ligera hipertensión arterial.
30	10,0	0,2	0,02	Muerte del animal, 40 segundos después de la inyección, por caída brusca de la presión sanguínea y paro respiratorio.
31	9,0	0,06	0,0066	Ligero aumento de la presión y disminución de la frecuencia respiratoria.
32	7,0	0,12	0,017	La presión sube primero a un valor de 50 mms. más del que tenía antes para bajar luego bruscamente; el animal muere 110 segundos después de la inyección.
33	10,0	0,1	0,01	Primer, aumento de la presión de 130 a 240 mm. Hg., pero al cabo de 9 min. la presión vuelve a su valor anterior y la frecuencia respirat. se aumenta.

Resulta de estos ensayos que el jugo de "pacurú-niaara" introducido por la vía intravenosa produce en perros en las cantidades mínimas eficaces de 0,001 c.c. por kg. animal un ligero aumento de la presión sanguínea. A partir de dosis de 0,0015 a 0,002 c.c. por kg. este efecto es más claro, al mismo tiempo se produce inhibición de la frecuencia respiratoria. El efecto hipertensor es aún más fuerte y de más larga duración con dosis de 0,002-0,01 c.c. por kg. Estas dosis y dosis más altas, después de haber producido un aumento de la presión sanguínea de 30 hasta 60 mm. Hg. causan bradicardia, contracciones cardíacas arrítmicas y de muy grande amplitud, una especie de "delirium cordis" semejante al que se observa por intoxicación con cuerpos digitálicos. Es importante anotar que en los casos de intoxicación letal, simultáneamente con el aumento de la presión sanguínea hay inhibición de la respiración hasta el paro total. En el comienzo de la disminución de la presión hay hipernea, la cual se mantiene unos pocos segundos después del paro cardíaco.

Con el fin de reproducir en la forma natural la intoxicación por la penetración de los dardos envenenados se estudió (simu-

lando con la inyección intramuscular el método original de intoxicación por medio de dardos) el efecto del veneno inyectado por la vía intramuscular, sobre la presión sanguínea, frecuencia de pulsaciones y frecuencia respiratoria.

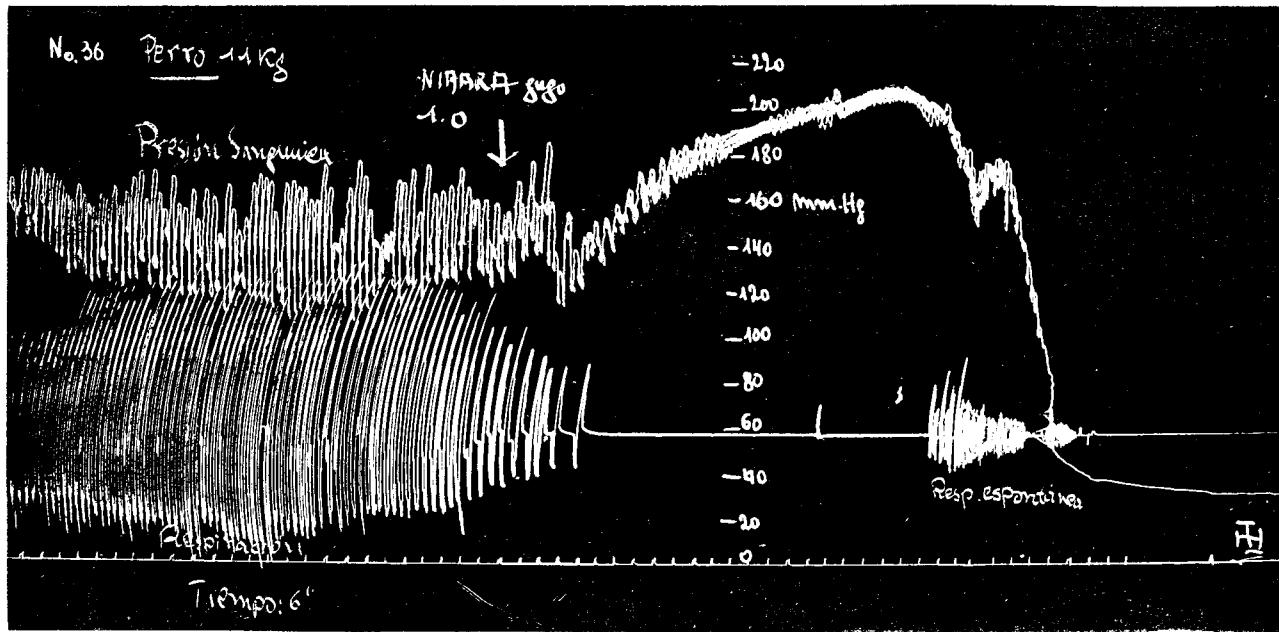
Perro N° 34. 11,0 kgs.

Efecto de 0,02 c.c. por kg. "niaara" por vía intramuscular.

Tiempo	Presión sanguínea máxima mms. Hg.	Pulsaciones por minuto	Frecuencia respiratoria por minuto
Antes de la inyección	160	86	20
5 minutos después	166	85	20
10 "	180	85	20
15 "	176	83	17
20 "	192	56	17
25 "	172	52	16
30 "	166	64	15
35 "	170	..	16
40 "	176	..	19
45 "	156	..	19
50 "	144	..	22
55 "	132	..	20
60 "	118	..	22
65 "	102	..	25
70 "	90	..	27
75 "	84	..	28
80 "	100	30	28
85 "	98	..	29
90 "	98	..	25
95 "	98	..	24
100 "	98	..	25
105 "	92	..	28
110 "	92	32	24
115 "	90	..	22
120 "	84	34	22
200 "	96	50	20
210 "	98	56	22

En este ensayo se puede ver que el jugo de "niaara" inyectado por vía intramuscular en dosis de 0,02 c.c. por kg. produce después de 20 minutos un aumento de la presión sanguínea de 32 mm. Hg.; luégo la presión baja de modo uniforme y alcanza, después de 120 minutos un valor del 50% menos del que tenía antes de la inyección. Luégo sube lentamente, pero al cabo de 210 minutos, no alcanza el valor inicial. Así como baja la presión sanguínea, disminuye la frecuencia cardíaca la que, des-

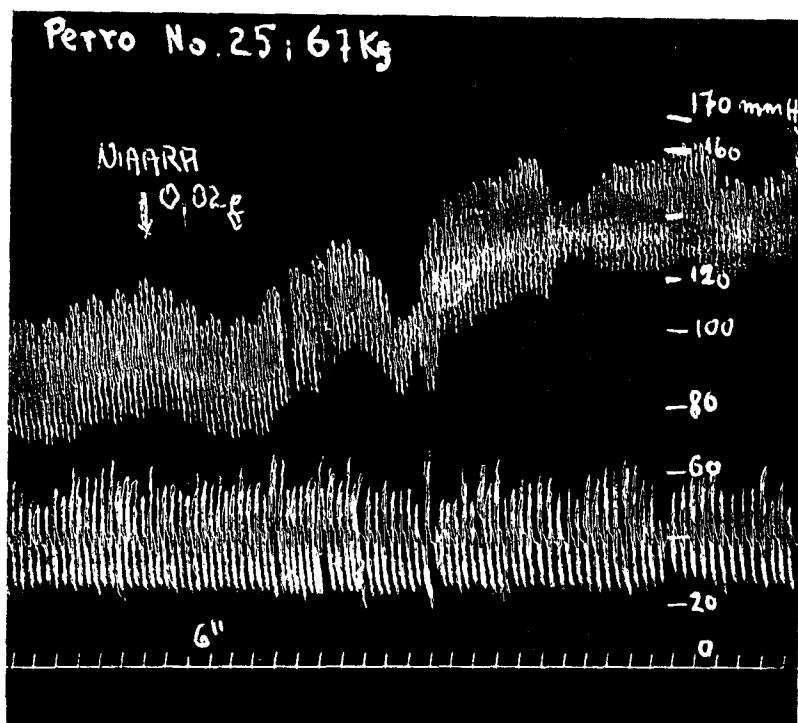
Gráfica N° 4
Efecto de la intoxicación con dosis alta de "niaara".



pués de 20 minutos, baja de 86 a 52 por minuto. Igualmente la frecuencia respiratoria, al cabo de 20 minutos baja de 20 a 16 por minuto. La frecuencia más baja se nota después a los 25 minutos. Luégo hay aumento de frecuencia y a los 85 minutos, cuando la presión sanguínea alcanza los valores muy bajos, la frecuencia respiratoria alcanza su valor máximo.

Gráfica N° 5

Efecto de 0,003 c.c./kg. de "niaara" sobre la presión sanguínea y la respiración.



Perro Nº 35. 8,0 kgs.

Efecto de 0,03 c.c. jugo "niaara" por kg. animal. Vía subcutánea.

Tiempo	Presión sanguínea máxima mms. Hg.	Pulsaciones por minuto	Frecuencia respiratoria por minuto
Antes de la inyección	186	90	12
5 minutos después	190	94	12
20 " "	196	90	12
40 " "	196	68	10
70 " "	212	60	10
90 " "	154	58	12
140 " "	114	34	14

Lo mismo que en el ensayo anterior, se ve que el "niaara" aumenta la presión sanguínea, disminuye fuertemente la frecuencia cardíaca y produce ligera disminución de la frecuencia respiratoria. En este animal el máximo del efecto sobre la presión se produjo a los 70 minutos después de la inyección, debido a la más lenta absorción del veneno introducido por vía subcutánea. El aumento máximo de la presión fue de 26 milímetros de mercurio. La frecuencia cardíaca baja de modo uniforme; muy pocas son las variaciones en la frecuencia respiratoria.

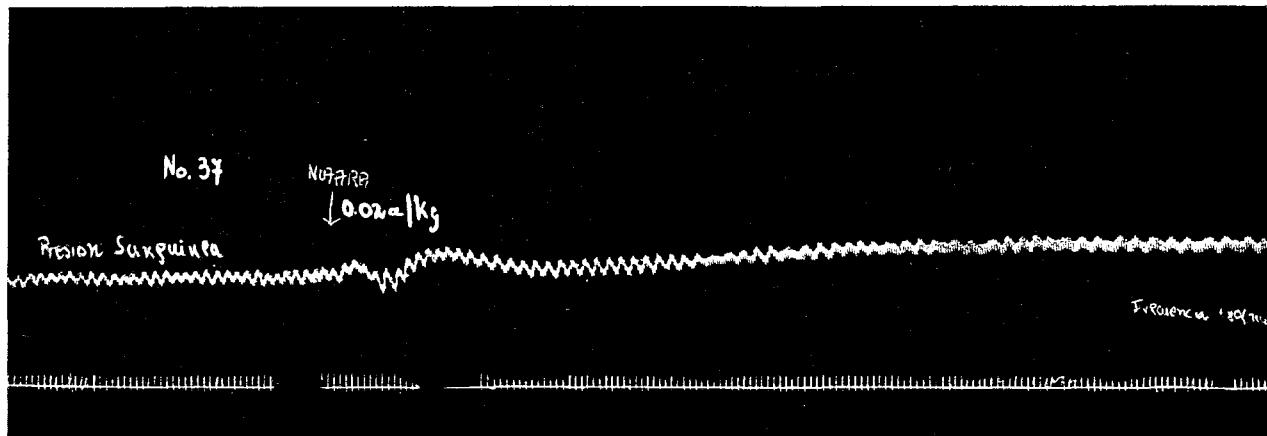
Perro Nº 36. 11 kgs. (Gráfica número 4).

En este animal la dosis, muy alta, de 1 c.c. de jugo virgen de "pacurú-niaara" inyectada por vía intravenosa produce a los 2 y medio minutos aumento de la presión sanguínea de 170 a 208 mms. de mercurio, luégo cae verticalmente y 180 segundos después de la inyección el animal muere. La frecuencia respiratoria que antes de la inyección fue 20 por minuto, durante e inmediatamente después de la inyección baja a 8 por minuto, y esto sucede mientras la presión se mantiene todavía a la altura que tenía antes de la inyección. 40 segundos después de la inyección, cuando la presión sanguínea empieza a subir, aparece apnea completa que se mantiene durante 80 segundos, luégo se interrumpe por una inspiración muy corta, para seguir en apnea otros 30 segundos. Simultáneamente con el principio de la caída brusca de la presión se produce una hipernea de alta frecuencia respiratoria (más de 130 por minuto) que dura 48 segundos, luégo el animal muere. Parece, pues, que la muerte del animal no se

Gráfica N° 6

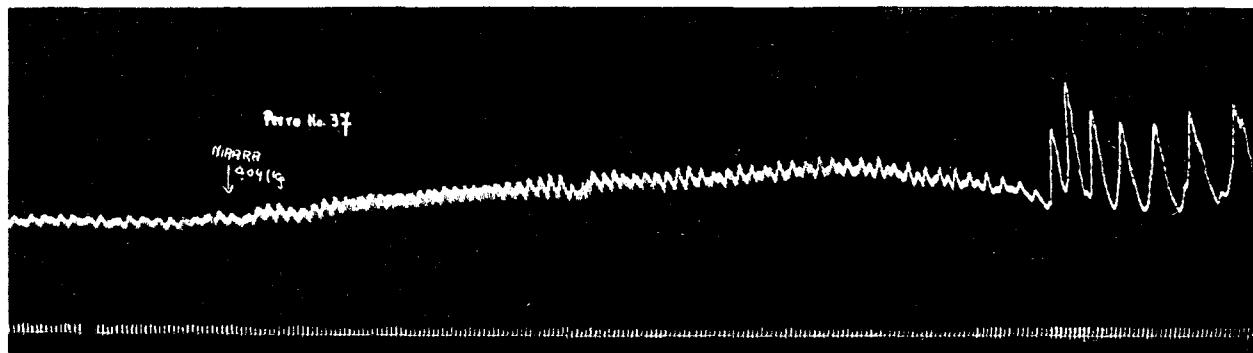
Animal en respiración artificial—efecto de 0,02 c.c./kg. de “niaara” sobre la presión sanguínea.

— 195 —



Gráfica N° 6-A.

"Delirium cordis" producido por "niaara" sobre la presión sanguínea y la respiración.



debe al paro respiratorio sino a otros factores, puesto que la respiración se sostiene después de la caída de la presión sanguínea.

Se comprueba esta suposición por el experimento siguiente:

Perro N° 37. 8,0 kgs. (Gráficas números 6 y 6-A).

Dispositivo de experimentación: preparación e introducción de la cánula en la arteria carótida; traqueotomía y respiración artificial con una bomba de Harvard, frecuencia 20 por minuto, volumen 120 c.c.

La inyección de 0,02 c.c. de jugo de "pacurú-niaara" produce aumento ligero de la presión sanguínea, la que al cabo de 5 minutos alcanza un valor de 20 mms. de mercurio superior a la que tenía antes de la inyección. Se inyecta luégo 0,037 c.c. de jugo por kg.; después de la inyección la presión sanguínea sube de 138 mms. a 190 mms. Hg.; la frecuencia del pulso sube primero de 190 a 220 para bajar luégo a 150 por minuto. El animal muere por caída brusca de la presión así como hemos mostrado en los ensayos con respiración espontánea.

Para examinar las posibles *influencias* del jugo de "pacurú-niaara" sobre el sistema nervioso vegetativo se hicieron algunos ensayos en animales previamente tratados con *atropina* y *ergotamina*.

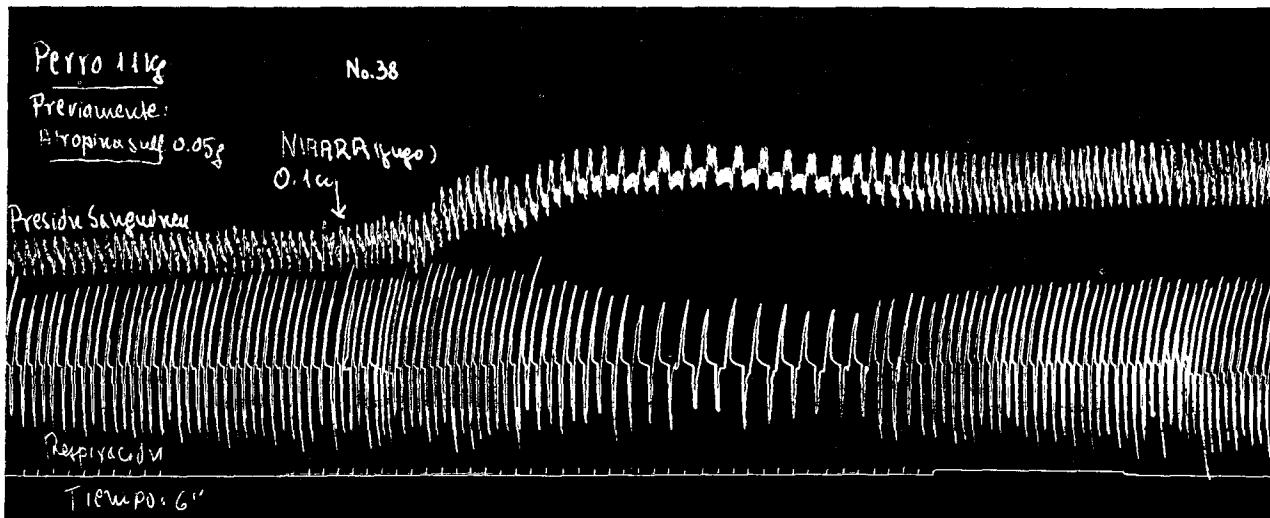
Perro N° 38. 11 kgs. (Gráficas números 7 y 7-A y B).

Al principio del ensayo se inyectó por vía intravenosa la alta dosis de 0,05 gms. de sulfato de *atropina*. La presión sanguínea bajó durante y poco tiempo después de la inyección para volver luégo a subir y al cabo de 15 minutos se mantuvo en forma constante a una altura de 128 mms. Hg. La inyección intravenosa de 0,1 c.c. de jugo de "pacurú-niaara" produce las siguientes alteraciones en la marcha de los fenómenos registrados:

Tiempo	Presión sanguínea máxima mms. Hg.	Frecuencia respiratoria por minuto
Antes de la inyección	128	20
2 minutos después	174	5
5 " "	184	13
15 " "	170	10
25 " "	170	10
48 " "	174	17

Gráfica N° 7

Efecto de "niaara" en el animal atropinizado.



Gráfica N° 7-A.

Continuación de la gráfica N° 7.

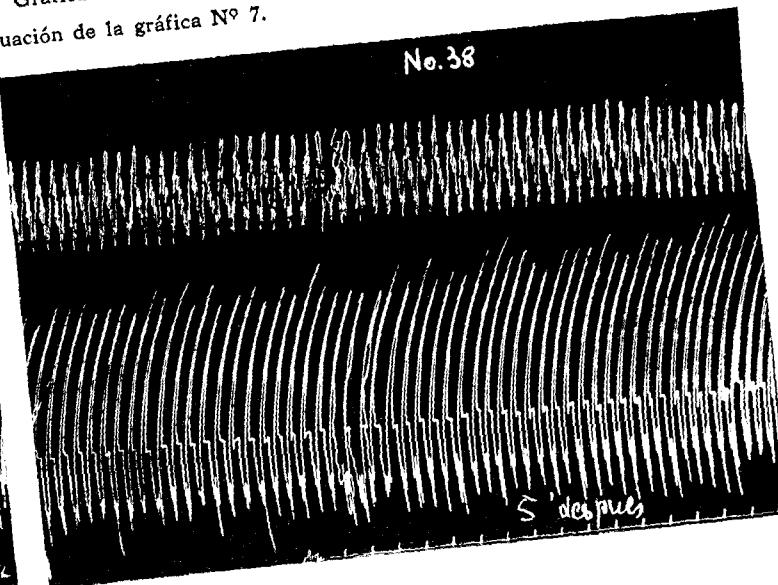
No. 38

No. 38 PESO 11Kg

Continuación

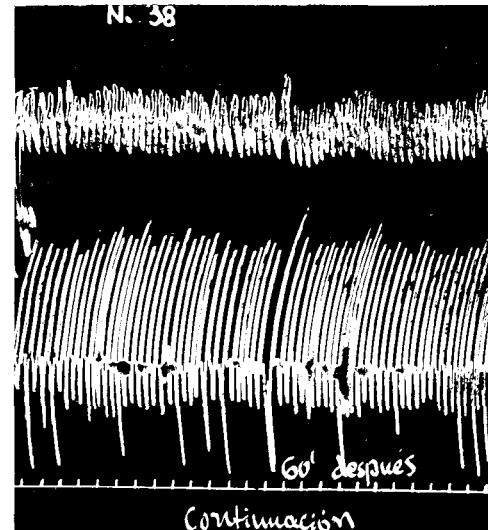
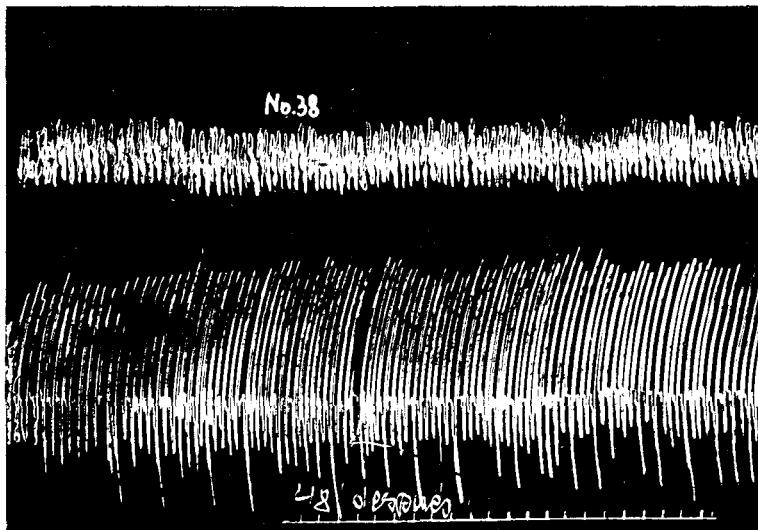
25' después de MARRA D. 102

1 661 1



Gráfica N° 7-B.

Continuación de las gráficas Nos. 7 y 7-A.



De este ensayo y de los ensayos números 5 y 8 se puede concluir que el efecto hipertensor del "pacurú-niaara" es independiente del vago y se produce en el animal previamente atropinizado, lo mismo que en el animal normal y que el efecto del "pacurú-niaara" sobre la frecuencia respiratoria se produce en el animal atropinizado y en el no atropinizado.

Perro Nº 39. 9 kgs. (Gráficas números 8 y 8-A).

La dosis mínima activa de 0,01 c.c. de jugo de "pacurú-niaara" (8) por kg. animal dada por vía intravenosa produce a los 3 minutos aumento de la presión sanguínea de 122 a 150 mms. de Hg. Este efecto se mantiene durante 10 minutos. Luego se inyecta (8-A) la dosis de 0,02 c.c. de "niaara" por kg.; en seguida la presión sube a 190 mms. de Hg. y la amplitud de las pulsaciones cardíacas sube de 8 a 23 mms.

Perro Nº 40. 8,5 kgs. (Gráfica número 9).

Para ver si la droga examinada obra sobre el simpático se hicieron algunos ensayos en el animal previamente tratado con ergotamina. En el comienzo del ensayo, el animal tenía una presión sanguínea constante de 156 mms. de Hg. Tartrato de ergotamina 0,001 gm. inyectado por vía intravenosa produce durante la inyección una baja ligera de la presión, la cual 3 minutos después de la inyección alcanza un valor constante de 176 mms. de Hg. "Niaara" 0,01 c.c. por kg. (la misma dosis que en el ensayo anterior) produce aumento fuerte y duradero de la presión sanguínea, el cual 6 minutos después de la inyección, alcanza el valor altísimo de 262 mms. de Hg. Llama la atención en este ensayo, que la frecuencia de la respiración que ha bajado por la ergotamina de 11 a 9 por minuto sube 3 minutos después de la inyección de "niaara" a 16 por minuto y alcanza, otros 3 minutos después la frecuencia de 21 por minuto.

Perro Nº 41. 13 kgs. (Gráfica número 10).

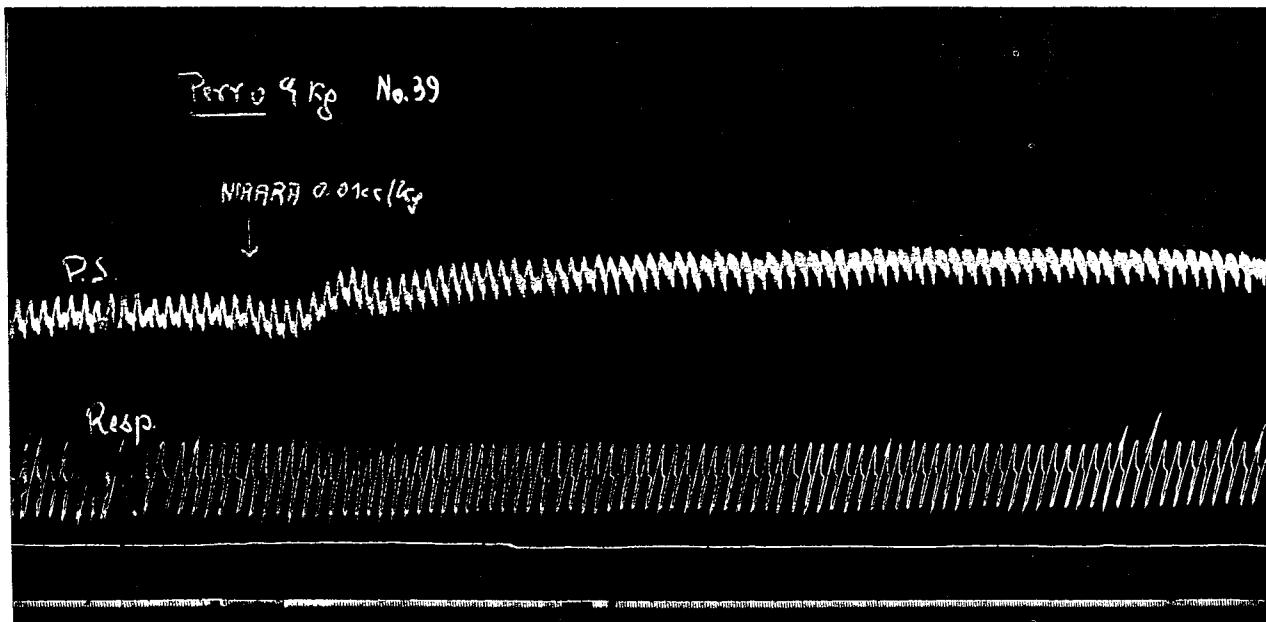
Antes: presión sanguínea, 130 Hg.; respiración, 11 por minuto.

3 minutos después de la inyección intravenosa de 0,001 gm. de Tartrato de ergotamina: presión sanguínea, 188 mms. Hg.; respiración, 16 por minuto.

3 minutos después, inyección de "niaara", 0,01 c.c. por kg. Presión sanguínea, 240 mms. Hg.; respiración, 16 por minuto.

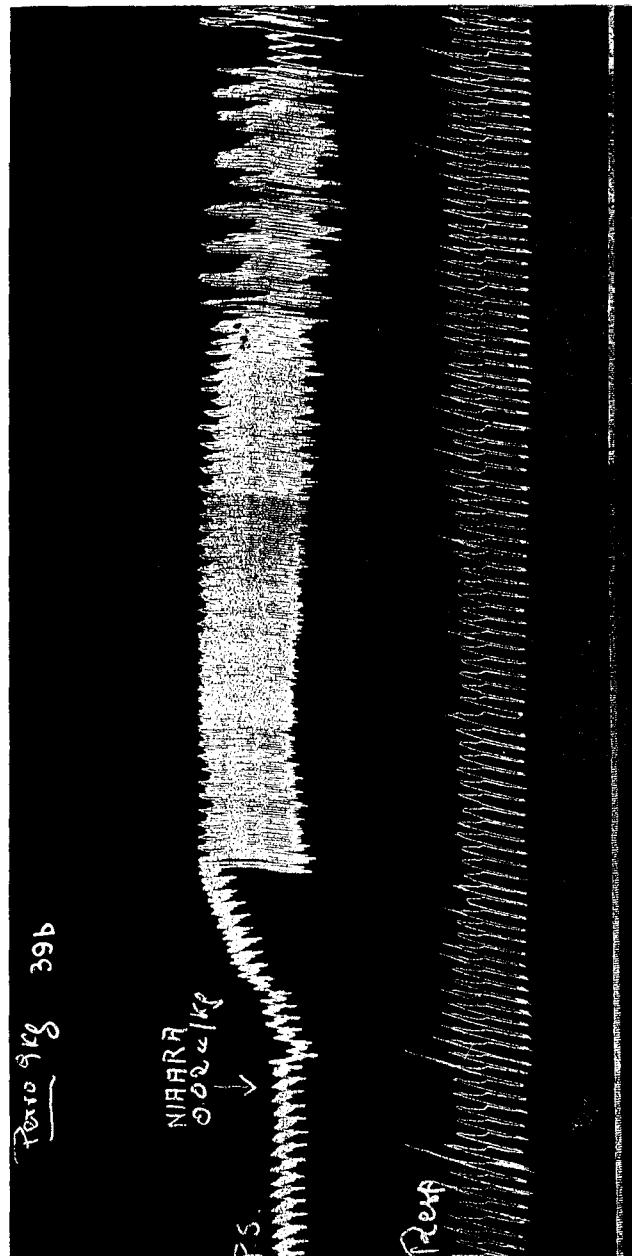
Gráfica N° 8

Efecto de 0,01 c.c./kg. de "niaara" sobre la presión sanguínea y la respiración.



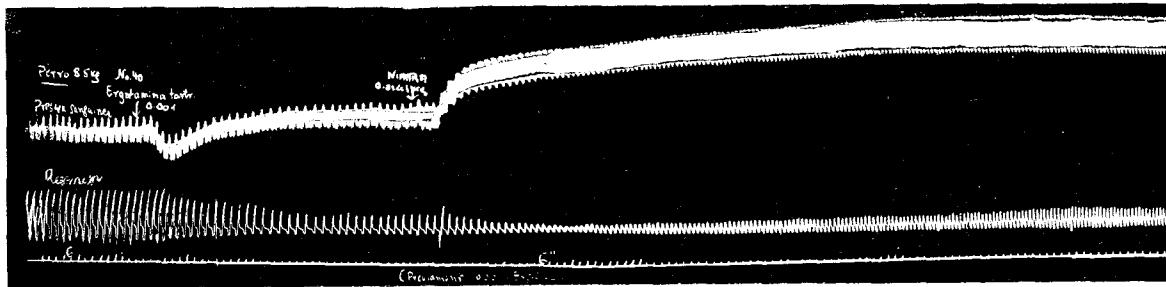
Gráfica N° 8-A.

"Delirium cordis" producido por dosis altas de "niaara".



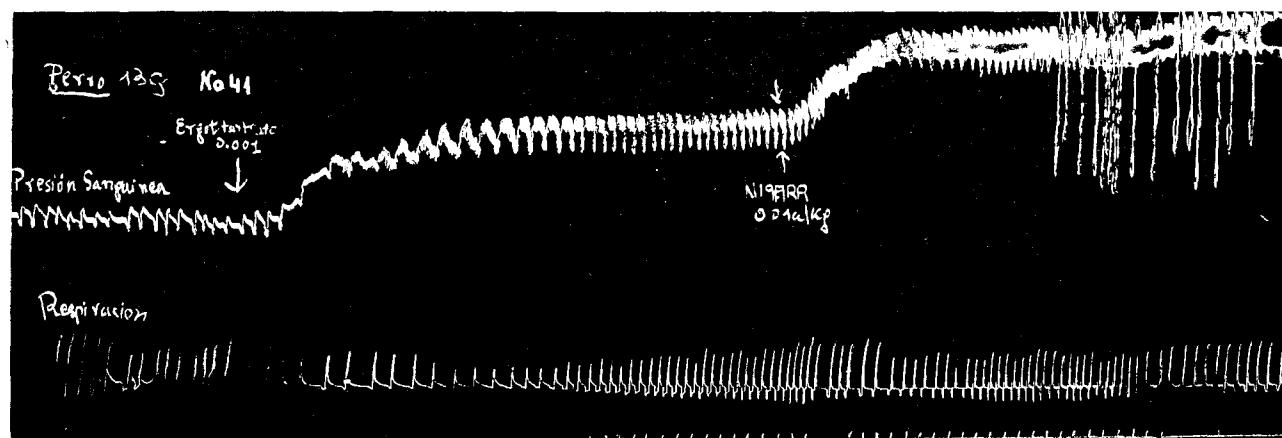
Gráfica N° 9

Efecto de "niaara" en el animal previamente tratado con ergotamina.



Gráfica N° 10

Efecto de "niaara" en el animal previamente tratado con ergotamina.



10 minutos después, inyección de "niaara", 0,01 c.c. por kg. Presión sanguínea, 230 mms. Hg.; respiración, 15 por minuto.

Resulta que en este ensayo como en el anterior la acción hipertensora del "niaara" se mantiene y aún se acentúa por la ergotaminización previa del animal, al mismo tiempo falta la acción inhibidora del "niaara" sobre la respiración.

Perro N° 42. 9 kgs.

Previamente: 1 mg. de Tartrato de ergotamina por vía intravenosa.

La dosis de 0,05 c.c. de jugo de "niaara" por kg. produce en dos minutos aumento de la presión sanguínea de 160 a 230 mms. de Hg. En este ensayo tampoco hubo disminución de la frecuencia respiratoria. La hipertensión se mantuvo durante 10 minutos después de la inyección.

Perro N° 43. 13 kgs.

La misma dosis que en el ensayo anterior, es decir, 0,05 c.c. de jugo de "niaara" por kg. produce un ligero aumento de la presión sanguínea la cual un minuto después de la inyección empieza a bajar. Simultáneamente hay fuerte inhibición de la respiración cuya frecuencia baja de 12 a 3 por minuto y luégo se produce paro respiratorio. La respiración artificial no logra impedir la muerte del animal.

Perro N° 44. 9 kgs.

Igual que en todos los ensayos anteriores, menos en los de animales ergotaminizados el jugo de "niaara" en dosis de 0,05 c.c. por kg. produce el cuadro típico del ascenso de la presión sanguínea acompañada de inhibición de la respiración.

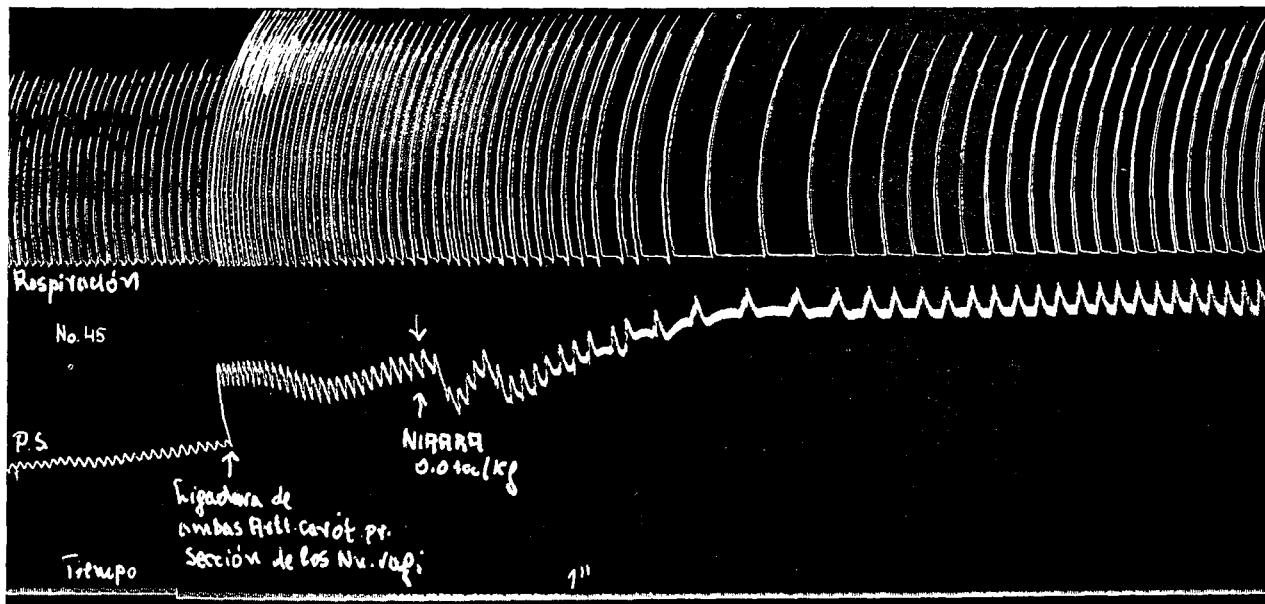
Por las experiencias anteriores puede concluirse, que el efecto inhibidor del jugo de "pacurú-niaara" sobre la respiración se contrarresta por ergotaminización previa del animal, mientras que el efecto hipertensor tampoco es rebajado sino más bien reforzado por la ergotamina.

Perro N° 45 (Gráficas números 11 y 11-A).

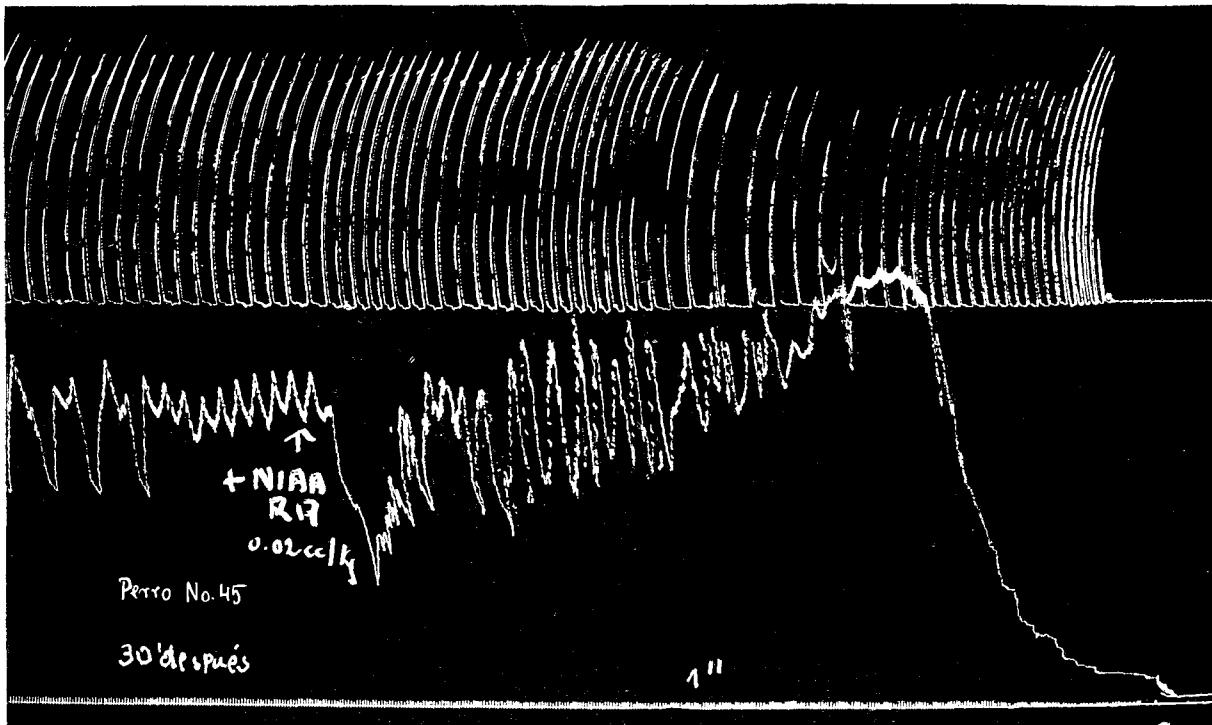
Este ensayo tuvo por objeto la desconexión de los senos carotídeos de ambos lados y de la influencia directa del vago. En el animal narcotizado se prepararon ambas carótidas primitivas y ambos nervios vagos. Primero se tomó una gráfica de la presión sanguínea y de la respiración; luégo se aislaron ambos senos ca-

Gráfica N° 11

Efecto de "niaara" después de la exclusión de los senos carotídeos.



Gráfica N° 11-A.
Continuación de la gráfica N° 11

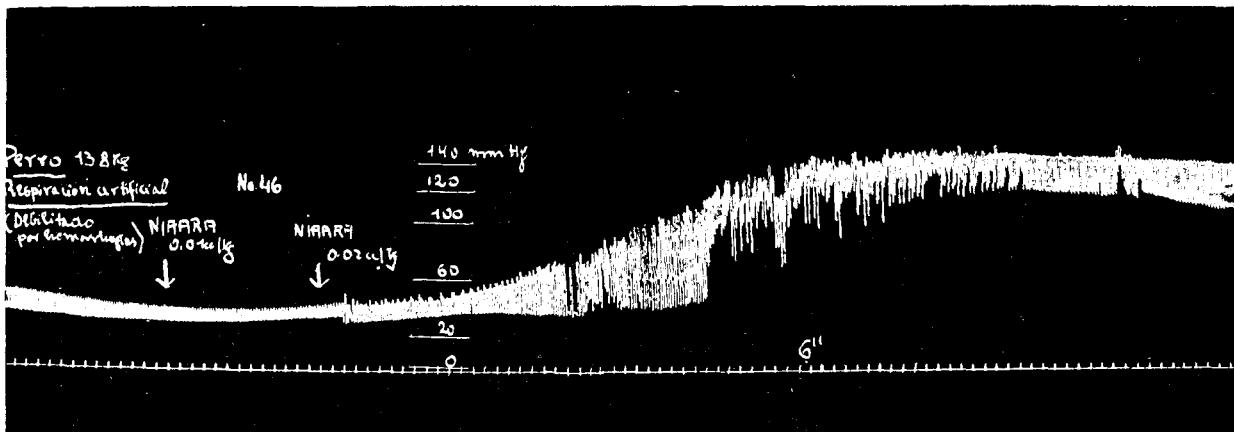


rotídeos y se aplicaron ligaduras firmes central y periférica de los senos; se seccionaron ambos vagos. A consecuencia de estas intervenciones se observó un aumento de la presión sanguínea de 94 a 140 mms. Hg., debido parte a la supresión del freno vagal, parte al aumento de las resistencias por la ligadura de las arterias carótidas y parte a la compensación refleja partida de las zonas presorreceptoras localizadas en el seno carotídeo, puesto que una hipotensión en este lugar se compensa por una hipoperproducción de adrenalina. La respiración se hizo más frecuente (de 15 a 18 por minuto); hubo también aumento de la amplitud respiratoria. En este estado se inyectó por vía intravenosa la dosis de 0,01 c.c. de jugo de "niaara" por kg. animal. Durante la inyección rápida hubo un descenso muy ligero y transitorio de la presión sanguínea que al cabo de dos y medio minutos subió a 184 mms. de Hg. y se mantuvo regularmente a esta altura durante 18 minutos. En el momento en que la presión sanguínea llegó a alcanzar este valor, la frecuencia respiratoria disminuyó a 3 por minuto y más tarde se estableció a una frecuencia constante de 8 por minuto. Al cabo de 20 minutos se observó una bradicardia intensa y oscilaciones muy fuertes de la presión sanguínea; estas oscilaciones tuvieron una frecuencia más baja que la frecuencia respiratoria: el valor máximo de la presión fue 170 mms. Hg. y el mínimo bajó hasta 100 mms. Hg. 30 minutos después de la inyección, cuando cesaron las oscilaciones fuertes de la presión sanguínea y ésta tenía un valor máximo de 158 mms. de Hg. y uno mínimo de 130 mms. de Hg., se inyectaron 0,02 c.c. de jugo de "niaara" por kg., es decir, el doble de la dosis inyectada al principio del ensayo. Después de esta inyección se repitió el cuadro ya conocido: subida fuerte de la presión junto con disminución de la frecuencia respiratoria. La presión sanguínea alcanza el valor máximo de 212 mms. de Hg. y en este punto cae casi verticalmente y llega en 20 segundos a 0; la respiración se hace muy frecuente durante la caída de la presión y se para simultáneamente con la llegada de la presión sanguínea a 0 mms. de Hg.

Analizando los resultados obtenidos en este ensayo se concluye que el jugo de "pacurú-niaara" no obra por intermedio del seno carotídeo puesto que la eliminación de estos centros reguladores de la respiración y la circulación no altera en ninguna forma el cuadro típico de los efectos de esta droga.

Gráfica N° 12

Efecto del "niaara" en el animal mantenido en respiración artificial.



Perro Nº 46. 13,8 kgs. (Gráfica número 12).

En este animal se ha observado el efecto de "niaara" en las siguientes condiciones: anestesia general; preparación de la carótida primitiva izquierda y colocación de una cánula arterial; preparación de la tráquea; apertura de la caja torácica; traqueotomía; respiración artificial con la bomba de Harvard.

Debido a fuertes hemorragias causadas por la apertura de la caja torácica se produjo una fuerte caída de la presión sanguínea, que no volvió a su estado primitivo a pesar de la infusión continua de soluciones salinas isotónicas. El jugo de "niaara" en la dosis usual de 0,01 c.c. por kg. i.v. alcanza a contrarrestar la baja de la presión y la dosis de 0,02 c.c. por kg. produce después de 6 minutos aumento de la presión sanguínea de 35 a 154 mms. de Hg. Este efecto se mantiene durante 8 minutos; luégo la presión empezó a bajar debido a que no se logró obtener una hemostasis perfecta y el animal murió 12 minutos después de la inyección.

B)—*Ensayos en gatos*. (Gráficas números 13 y 14).

Número de animales usados: 3.

Material usado: jugo de "pacurú-niaara".

Dispositivo de experimentación: anestesia general con Barbisedán, 0,04 por kg.

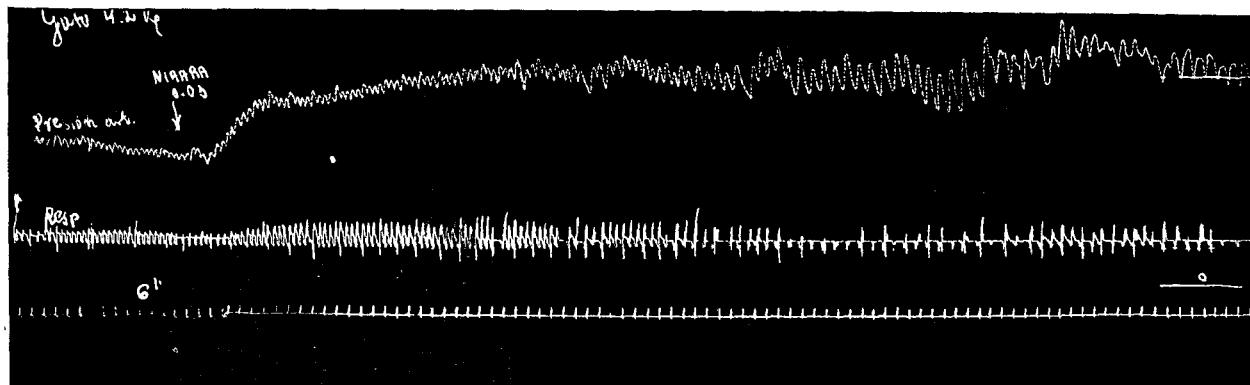
Registro de la presión sanguínea y de la respiración.

Gato Nº	Peso kg.	Dosis "niaara" c.c.	"niaara" c.c./kg.	Tiempo	Presión sanguínea mm. Hg.	Frecuen- cia respi- ratoria por min.
1	4,2	0,03	0,0071	Antes	94	24
				3 minutos después	142	17
				5 minutos después	160	13
2	2,6	0,01	0,0038	Antes	124	14
				3 minutos después	174	14
3	3,7	0,013	0,0034	Antes	60	18
				3 minutos después	106	15

En un conejo de 1,9 kgs., que antes del experimento tenía una presión sanguínea de 120 mms. de Hg. y una frecuencia respiratoria de 40 por minuto, 2 minutos después de la inyección de 0,01 c.c. de jugo de "pacurú-niaara" (0,0052 c.c. por kg.), la presión subió a 150 mms. de Hg. y la frecuencia res-

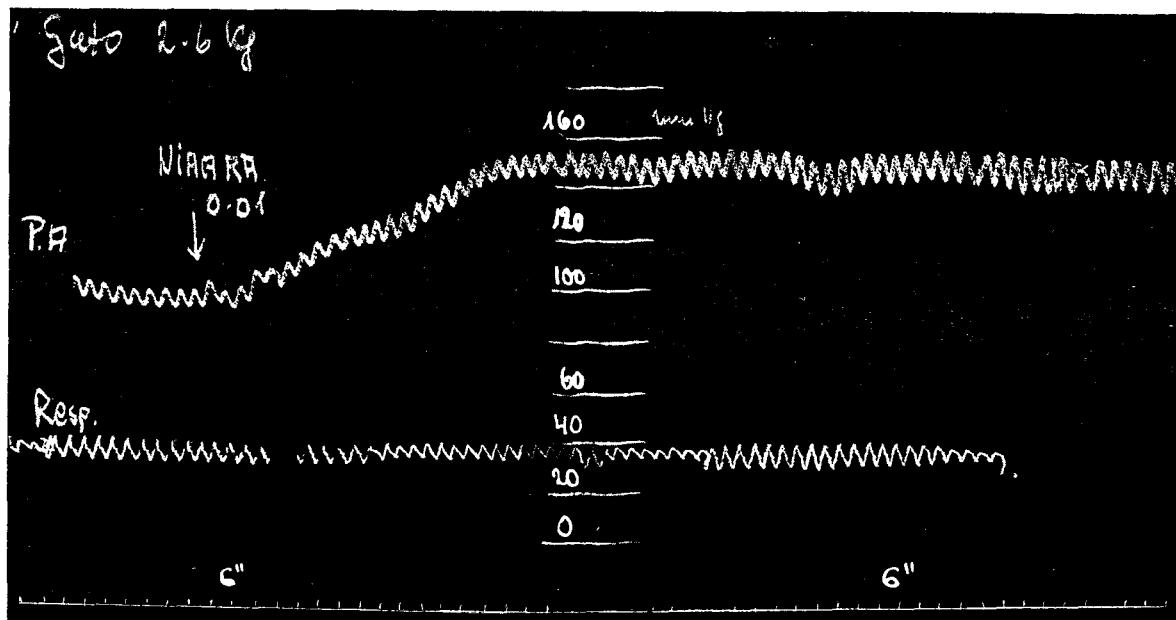
Gráfica N° 13

Efecto de 0,0071 c.c./kg. de "niaara" sobre la presión sanguínea y la respiración en el gato.



Gráfica N° 14

Efecto de 0,0038 c.c./kg. de "niaara" en el gato.



piratoria a 48 por minuto. Parece que en este caso a pesar del aumento de la presión no hubo disminución de la frecuencia respiratoria.

b) — Ensayos en el corazón.

A: en el animal entero.

Dispositivo: en sapos (*Bufo marinus*) narcotizados con Barbosedán en dosis de 0,03 gms. por kg. e inyectado en el saco linfático dorsal se prepara el corazón, se quita el pericardio, la punta cardíaca se conecta con una palanca de músculo y se registran las contracciones cardíacas. La droga examinada se inyecta por vía intraperitoneal. En algunos ensayos la droga fue aplicada directamente sobre la superficie cardíaca.

El jugo de "pacurú-niaara" produce en dosis de 0,02 a 0,04 c.c. administrada por la vía intra-peritoneal, disminución de la frecuencia y de la amplitud de las contracciones (gráfica número 15): Frecuencia cardíaca: antes, 48 por minuto; frecuencia cardíaca, 5 minutos después, 24 por minuto; frecuencia cardíaca, 20 minutos después, 22 por minuto.

En otros ensayos se examinó el efecto de este veneno en el animal decapitado y después de la destrucción de la medula espinal. Así se observó también fuerte disminución de la frecuencia cardíaca (gráfica número 16):

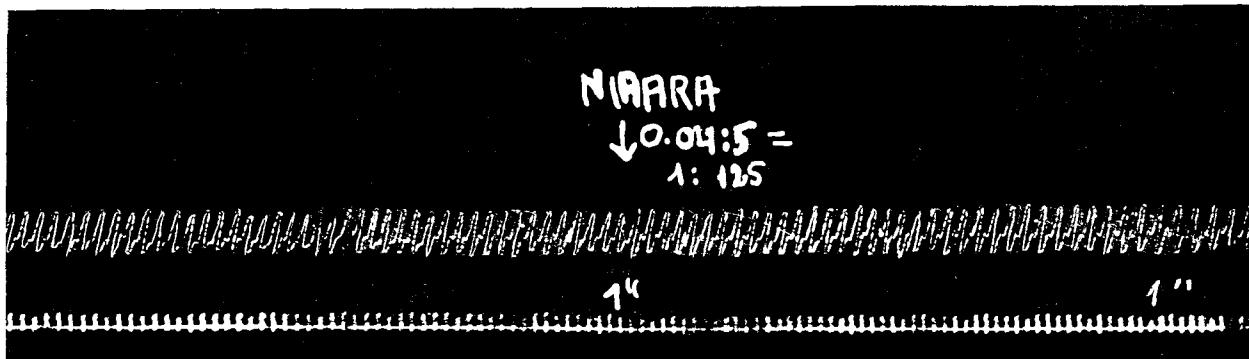
Frecuencia cardíaca antes	36 minutos
" " 10 minutos desp. de 0,5 c.c.	30 minutos
" " 20 minutos desp. de 0,5 c.c.	24 minutos

En otros animales, la aplicación del veneno examinado en dosis de 0,005 a 0,1 c.c. sobre la superficie del corazón produjo aumento del tono, hasta producir incapacidad de relajación (una especie de tetanización del músculo cardíaco) y muy fuerte disminución de la frecuencia cardíaca. La dosis de 0,005 c.c. produce 2 minutos después de su aplicación, disminución fuerte de la frecuencia cardíaca de 15 a 3 minutos (gráfica número 17). Pero al cabo de 6 minutos la frecuencia cardíaca alcanza otra vez 14. Luégo el corazón no puede relajarse como antes de la adición del veneno (gráficas números 18, 19 y 20).

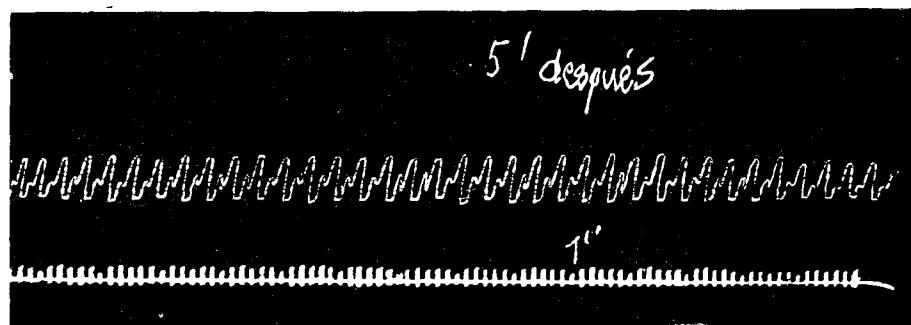
B: Ensayos en el corazón aislado.

Dispositivo: el animal (*Bufo marinus*) se decapita, la medula espinal se destruye con un mandril, se descubre el corazón, se quita el pericardio, se aplican 2 ligaduras flojas, una alrede-

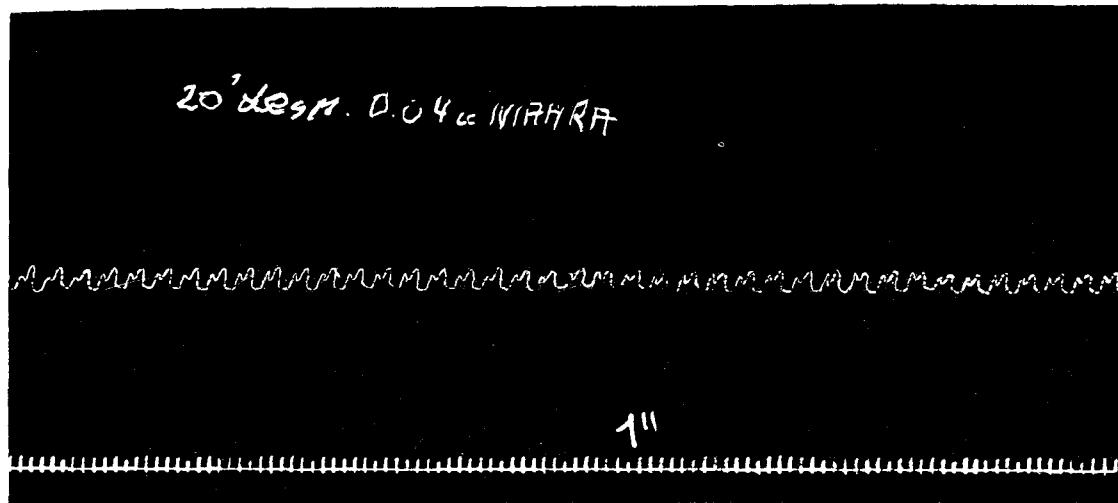
Gráfica N° 15
Efecto del "niaara" en el corazón "in situ".



— 214 —

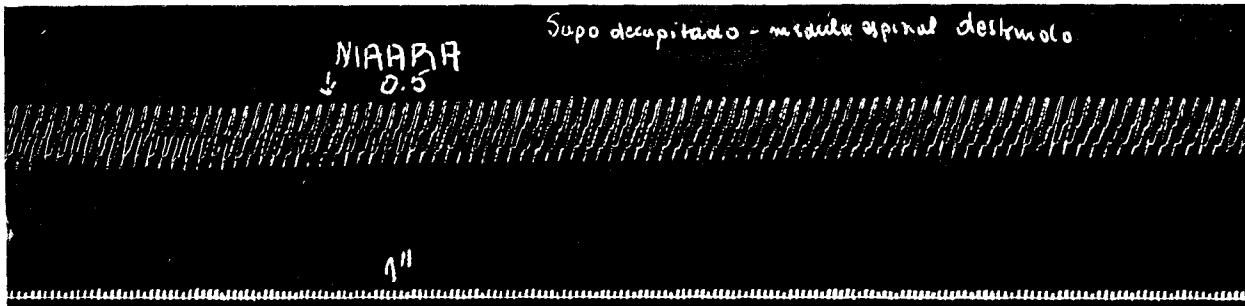


Continuación de la gráfica Nº 15.

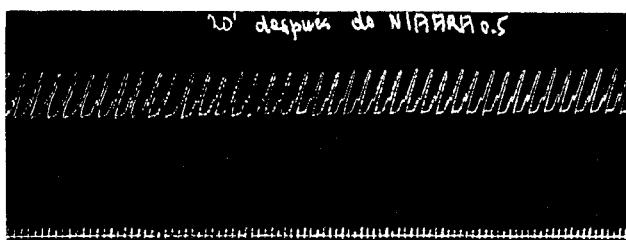


Gráfica N° 16

Efecto del "niaara" en el corazón del sapo "in situ".



Continuación de la gráfica N° 16

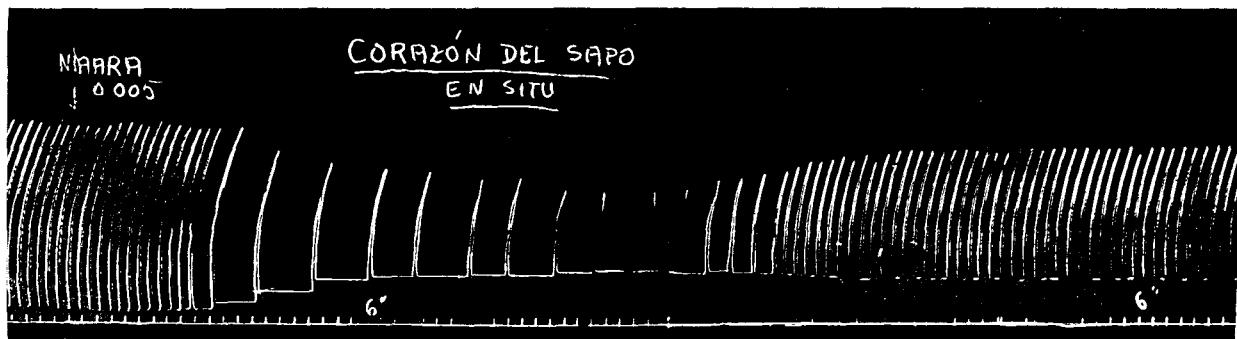


dor del tronco arterial, otra en el punto de entrada de la vena cava en la aurícula derecha. Se hace una incisión en la aorta a través de la cual se introduce en el ventrículo una cánula llena de solución isotónica de Ringer. Se fijan las ligaduras, se saca el corazón, la punta cardíaca se conecta por medio de una pinza cardio-gráfica con una palanca inscriptora; el contenido de la cánula se aerea.

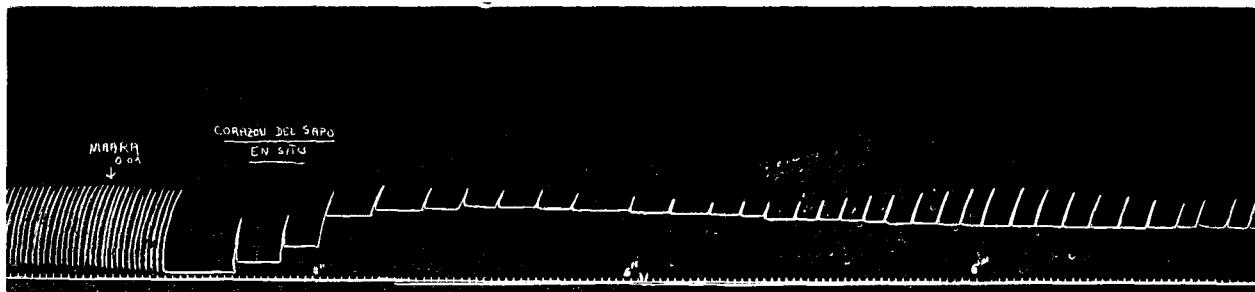
En esta preparación no se lograron efectos uniformes, es decir, que las reacciones de los animales no fueron siempre las mismas; sin embargo, de un gran número de ensayos hechos se desprenden algunas conclusiones, en las cuales pueden atribuirse al "niaara" los efectos más frecuentemente observados. Así hemos observado que la concentración mínima activa de jugo de "niaara" en el corazón aislado del sapo es alrededor de 1: 15.000 a 1: 7.500 y que obra primero produciendo un aumento de la frecuencia cardíaca de muy corta duración y luégo disminuyén-

Gráfica N° 17

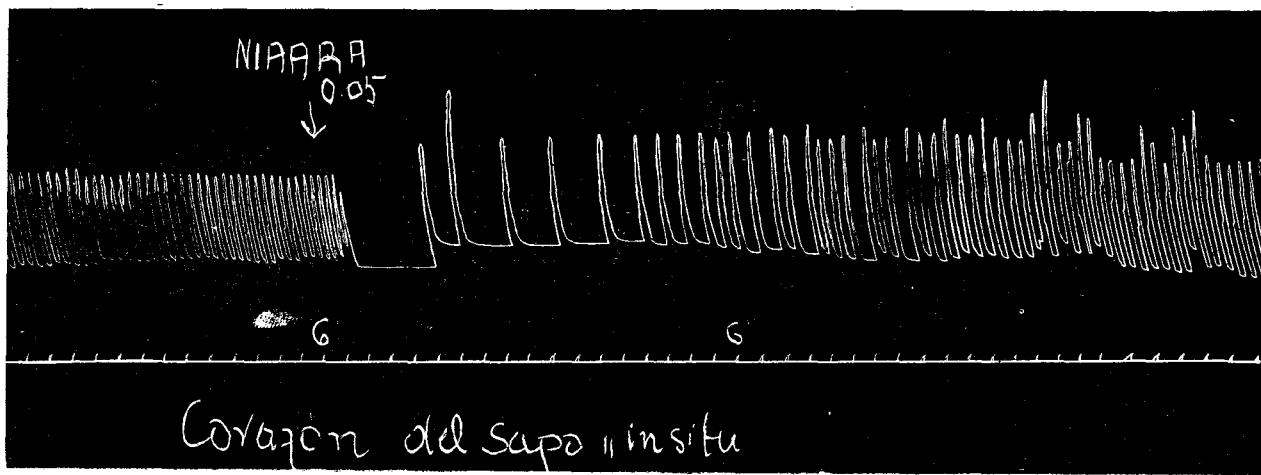
Efecto del "niaara" en el corazón del sapo "in situ".



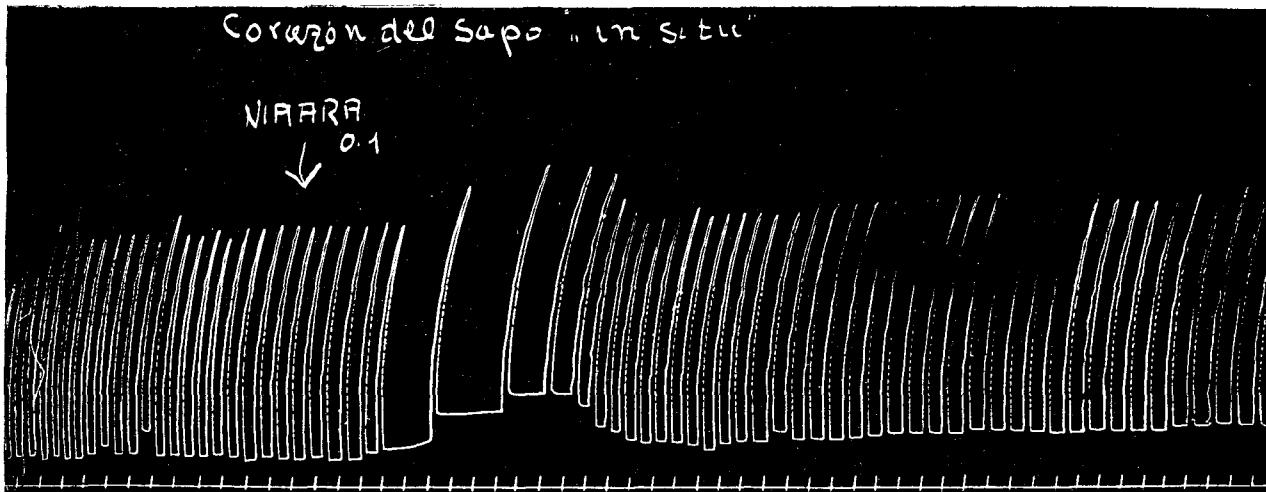
Gráfica N° 18
Efecto del "niaara" en el corazón del sapo "in situ".



Gráfica N° 19
Efecto del "niaara" en el corazón del sapo "in situ".



Gráfica N° 20
Efecto del "niaara" en el corazón del sapo "in situ".



dola con aumento considerable de la amplitud (gráficas números 21 y 21-A).

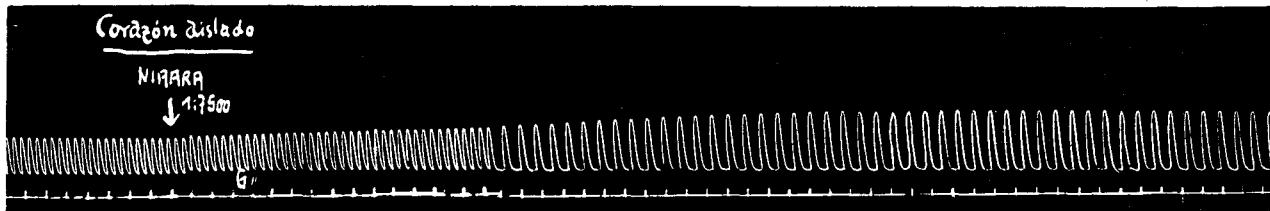
Tiempo	Frecuencia por minuto	Amplitud de las contracciones en mms.
Antes	27	10,5
2 min. desp. de "niaara" 1: 7.500	13	15,0
4 "	12	17,0
8 "	12	17,0
15 "	13	15,0
30 "	13	15,0
60 "	13	15,0

Concentraciones a partir de 1: 1.200 disminuyen la amplitud de las contracciones. Estos efectos no se alteran por atropinización o por ergotaminización previa del órgano o sistema usado en el experimento (gráficas números 21-B, C, D y E).

En otro experimento (véanse gráficas números 22 y 22-A) se usó un corazón que, posiblemente a consecuencia de maltratos sufridos durante la preparación, presentaba una irregularidad de ritmo con extrasístoles ventriculares agrupadas e interrumpidas por pausas largas durante las cuales no hubo sino contracción auricular. En este período la frecuencia ventricular media fue de 9,5 por minuto. La adición de "niaara" en concentración de 1: 4.000 produce a los 20 minutos supresión total de las extrasístoles y un ritmo característico de bloqueo aurículo-ventricular completo; las aurículas tienen entonces una frecuencia media de 17 por minuto, y los ventrículos una frecuencia de 2,5 por minuto. 40 minutos después el bloqueo completo de 3-4-5: 1 se mantuvo con una frecuencia auricular media de 15,5 y una frecuencia ventricular media de 3,8 por minuto. Aquí como en los ensayos anteriores se anota "el efecto digitalico" por el cronotropismo negativo.

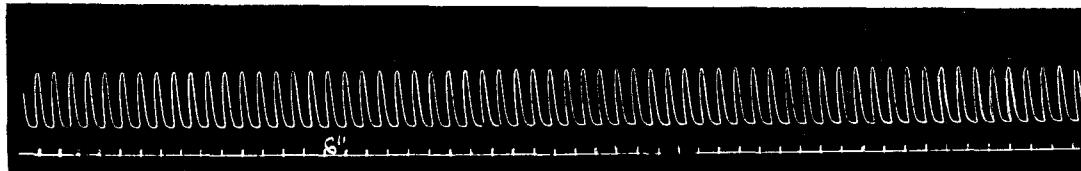
La disminución de la frecuencia y aumento de la amplitud de contracciones cardíacas como efectos cardíacos del jugo de "niaara" se ven claramente en el ensayo siguiente (gráfica número 23):

Gráfica N° 21
Efecto del "niaara" 1:7.500 en el corazón aislado del sapo.



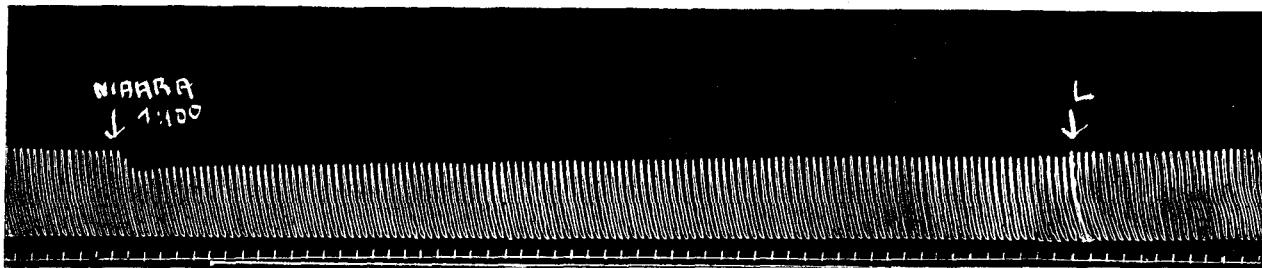
— 222 —

Gráfica N° 21-A.
Continuación de la gráfica N° 21.



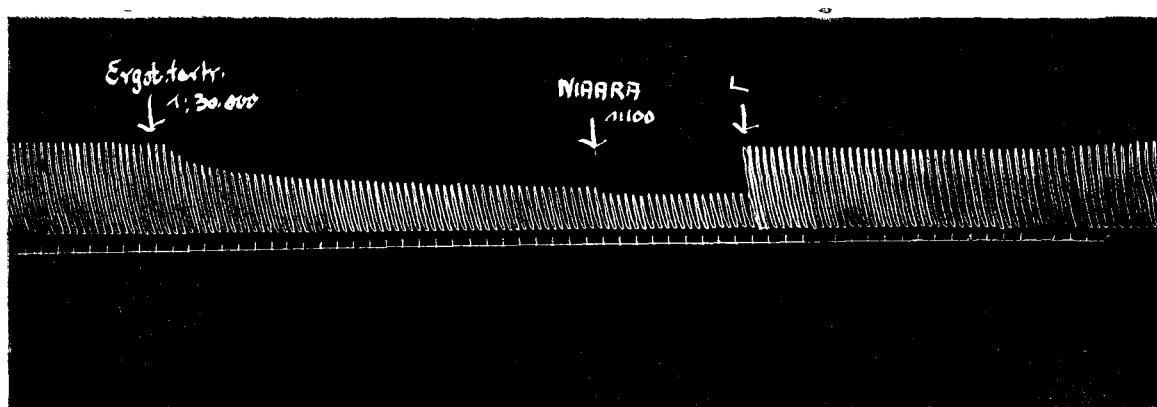
Gráfica N° 21-B.

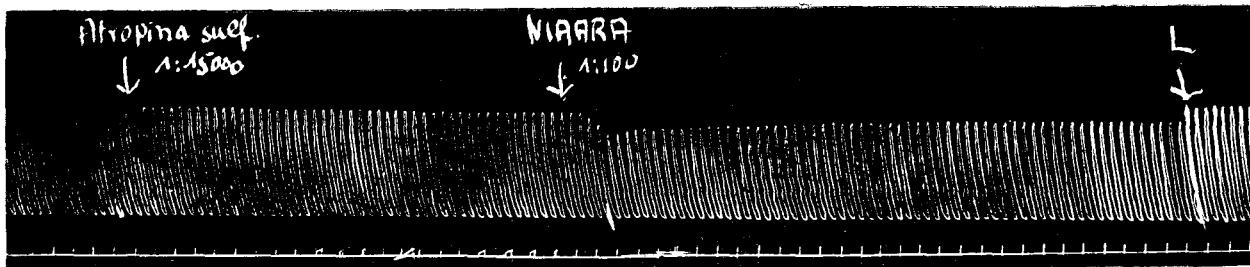
Acción depresora del "niaara" 1:100 en el corazón aislado del sapo.



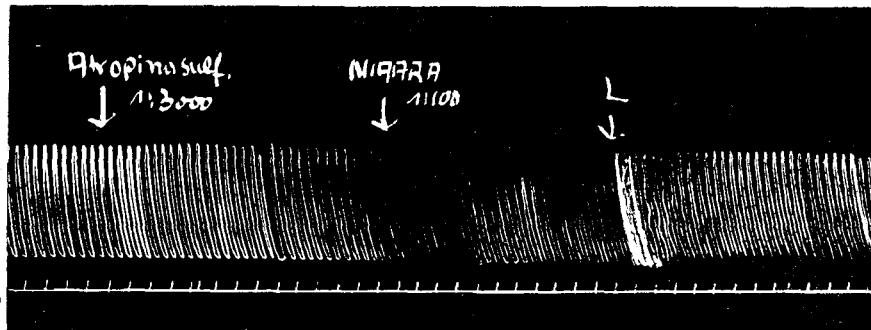
Gráfica N° 21-C.

Ergotaminización previa no altera el efecto del "niaara".



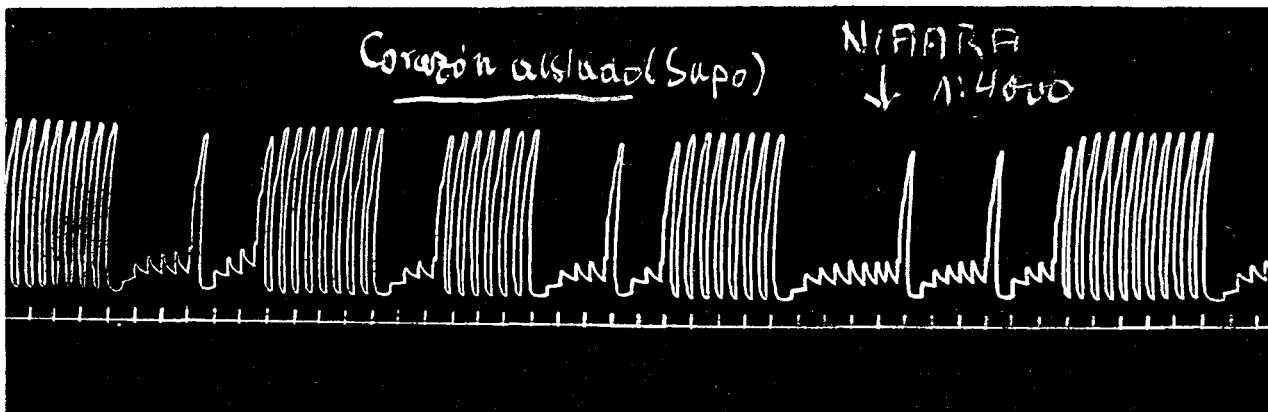


Gráfica N° 21-D. y E.
Atropinización previa no altera el efecto del "niaara" en el corazón aislado.



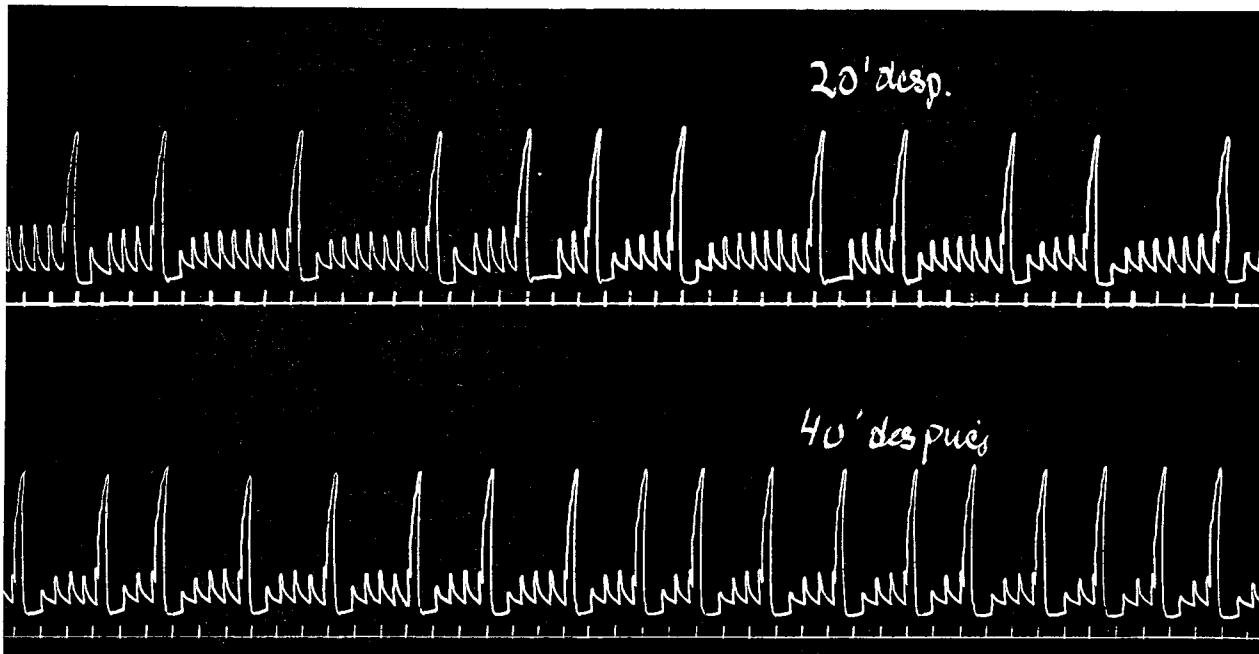
Gráfica N° 22

Efecto del "niaara" en el corazón aislado del sapo.



Gráfica N° 22-A.

Continuación de la gráfica N° 22.



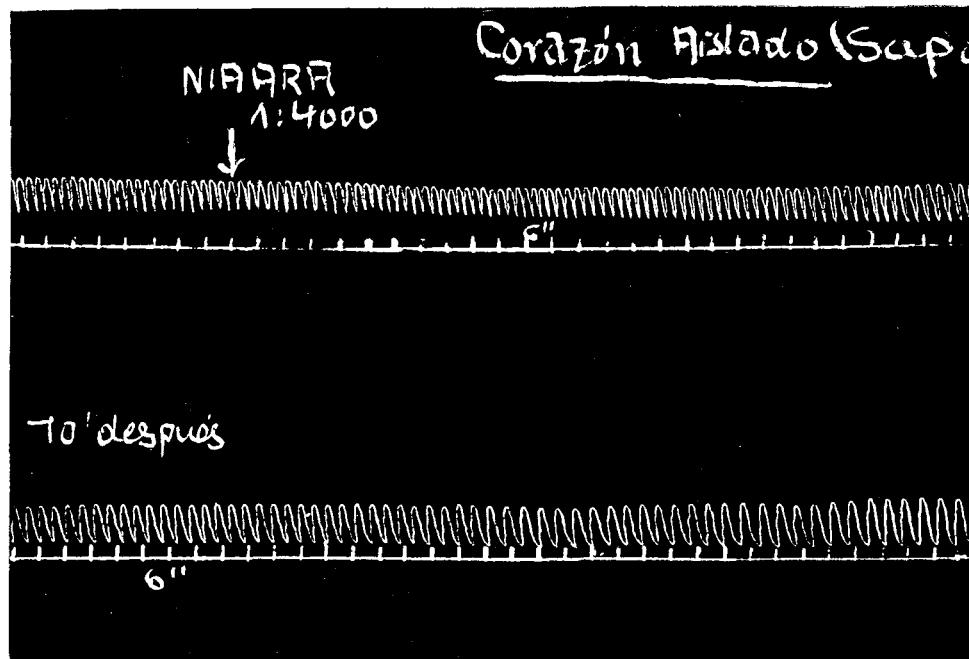
Tiempo	Frecuencia por minuto	Amplitud en mms.
Antes	29	4,5
10 min. desp. de "niaara" 1: 4.000	19	6,2

Resulta de los ensayos hechos en el corazón del sapo que en el animal entero, es decir, en el corazón *in situ* el jugo de "niaara" disminuye la frecuencia cardíaca y aumenta el tono cardíaco. En el corazón aislado se observa en concentraciones de 1: 15.000 a 1: 3.750 disminución de la frecuencia y aumento de la amplitud de las contracciones, mientras que concentraciones más altas obran a veces en sentido negativo inotropo. Diferentes preparaciones no responden uniformemente a la acción del "niaara", así en algunas no se encontró sino el efecto depresor de la fuerza contráctil del corazón sin cambio alguno de la frecuencia. En algunas preparaciones de corazón aislado hubo supresión parcial de la relajación diastólica, es decir, un inotropismo positivo (gráficas números 25-A, B y C).

Encontramos en los casos anteriores una contradicción parcial con los obtenidos en animales de sangre caliente donde se comprobó con absoluta certeza en el corazón únicamente el crontropismo negativo. Tampoco se ha podido dar una comprobación definitiva a los resultados obtenidos por los señores Müller y Meier, del Departamento de Investigación Farmacológica de la Industria Química de Basilea (Suiza), a quienes enviamos una muestra de "niaara" solicitando la investigación de la acción de este veneno, y quienes en el corazón aislado de la Rana temporaria obtuvieron el siguiente resultado: "El examen en el corazón aislado de la Rana dio un efecto semejante al que tiene la digital. Las concentraciones activas de 10^{-3} resultaron como mínimas activas; 2×10^{-3} produjeron paro sistólico irreversible en 3 minutos después de la adición del veneno". Parece, pues, que a pesar de que el "niaara" tiene una acción similar a la de la digital, en el sapo no demuestra en forma constante su acción cardiotónica seguramente manifiesta en la Rana y en los homeotermos.

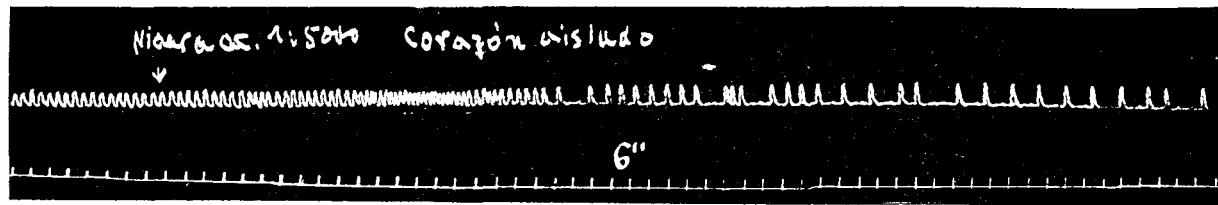
Gráfica N° 23

Efecto del "niaara" en el corazón aislado del sapo.



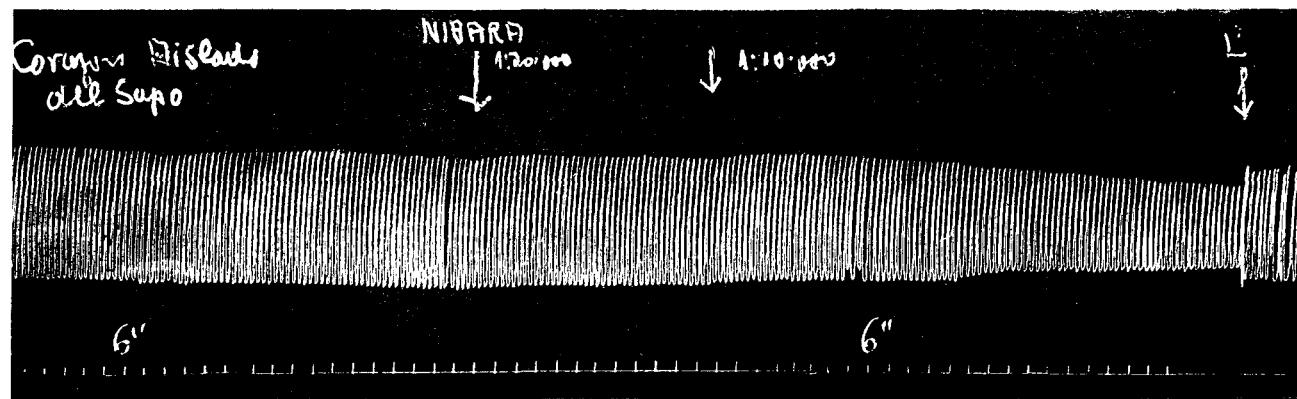
Gráfica N° 24

Acción del "niaara" en el corazón aislado del sapo. Frecuencia antes: 23/ min.; frecuencia 5 min. desp. de "niaara" 1:5000, 7/ min.

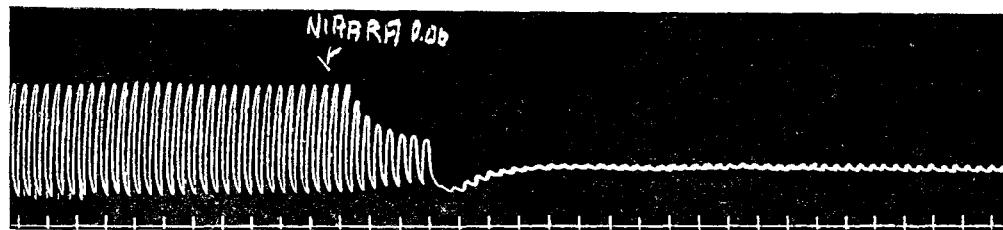
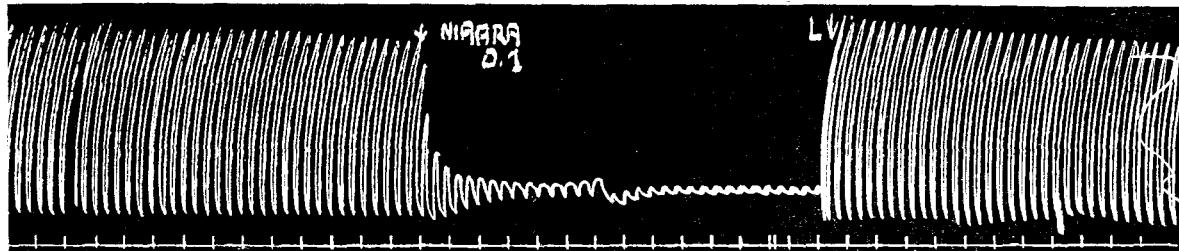


Gráfica N° 25-A.

Inotropismo positivo producido por el "niaara" en corazones aislados de sapos.



Gráficas Nos. 25 B y C.
(Continuación de la Gráfica N° 25 A).



c)—*Ensayos en el útero aislado.*

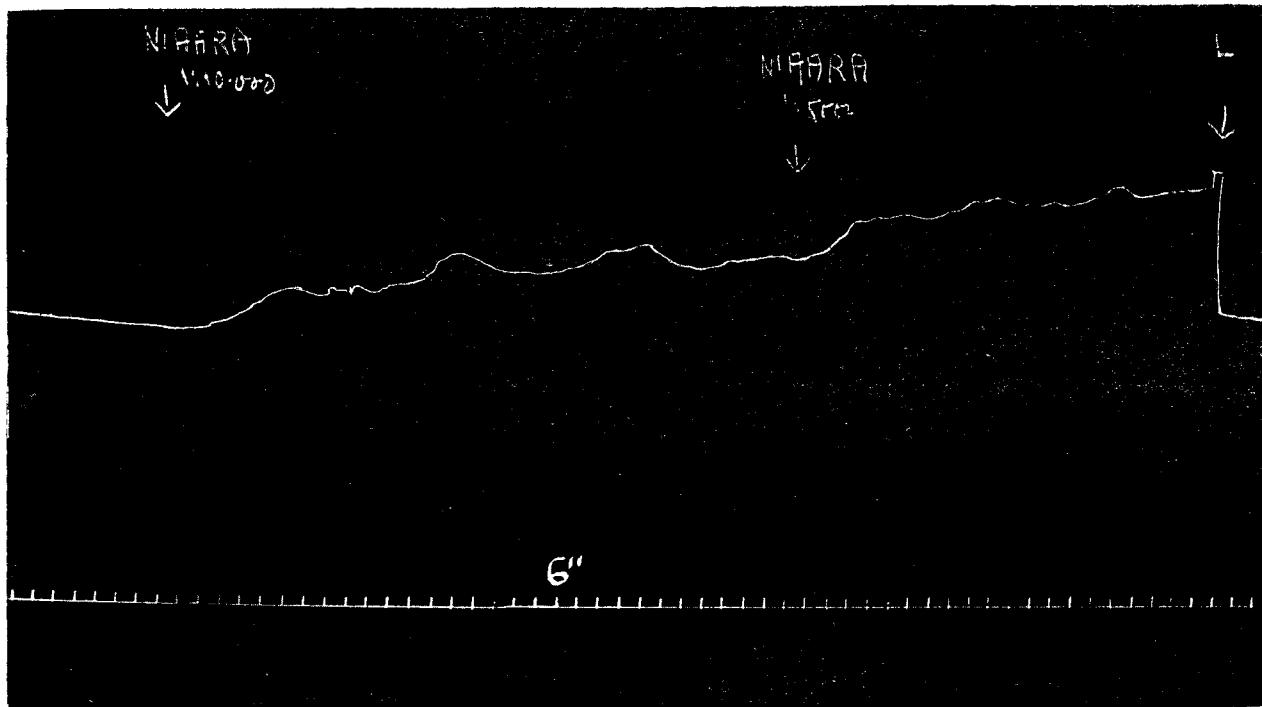
La concentración mínima activa de jugo de “niaara” en el útero aislado es de 1: 10.000 y el efecto se manifiesta (véase gráfica número 26-A) por aumento del tono de las contracciones uterinas. Concentraciones de 1: 2.000 producen contracciones uterinas violentas (gráfica número 26-B). La concentración 1: 1.000 produce una tetanización del músculo uterino igual en rapidez e intensidad a la producida por la hipofisina o a la reacción de Dale-Schultz (gráficas números 27 y 28). Estos efectos se dejan demostrar tanto en la preparación previamente tratada por *ergotamina* como después de *atropinización* previa (véase gráfica número 29), de manera que se trata de una acción directa sobre los elementos musculares del útero. Este efecto tonificador es reversible, es decir, al eliminar la droga por cambios repetidos de la solución fisiológica en la cual se encuentra la “preparación viva”, el útero trabaja lo mismo que antes de la adición del veneno. Esto indica que se trata de un principio activo muy hidrosoluble. La única diferencia que hemos anotado en la “preparación” previamente ergotaminizada es la de que el útero no vuelve a su tono normal tan pronto como en los ensayos sin ergotamina. El tono normal en el útero ergotaminizado no vuelve sino después de repetidos lavados. Parece, pues, que hay una acción sinergética de los efectos tonificadores del jugo de “niaara” y los de la ergotamina (gráfica número 30).

d)—*Ensayos en el intestino aislado.*

Los efectos del jugo de “niaara” en el intestino aislado de conejo son semejantes a los observados en el útero aislado. La concentración mínima activa del jugo es alrededor de 1: 20.000 a 1: 15.000. Concentraciones más altas como 1: 2.000 y 1: 1.500 (gráficas números 31, 32, 33 y 34) producen un efecto semejante a la de la acetilcolina: 18 segundos después de la adición del veneno, el intestino que antes mostraba un peristaltismo muy pequeño reacciona y aumenta considerablemente la frecuencia y la amplitud de las contracciones peristálticas. Estos efectos son reversibles. Lo mismo que en el animal entero y en “preparaciones” de órganos aislados los efectos del “niaara” en el intestino aislado no se alteran por tratamiento previo de la preparación con *ergotamina* o con *atropina* (gráficas números 35 y 36),

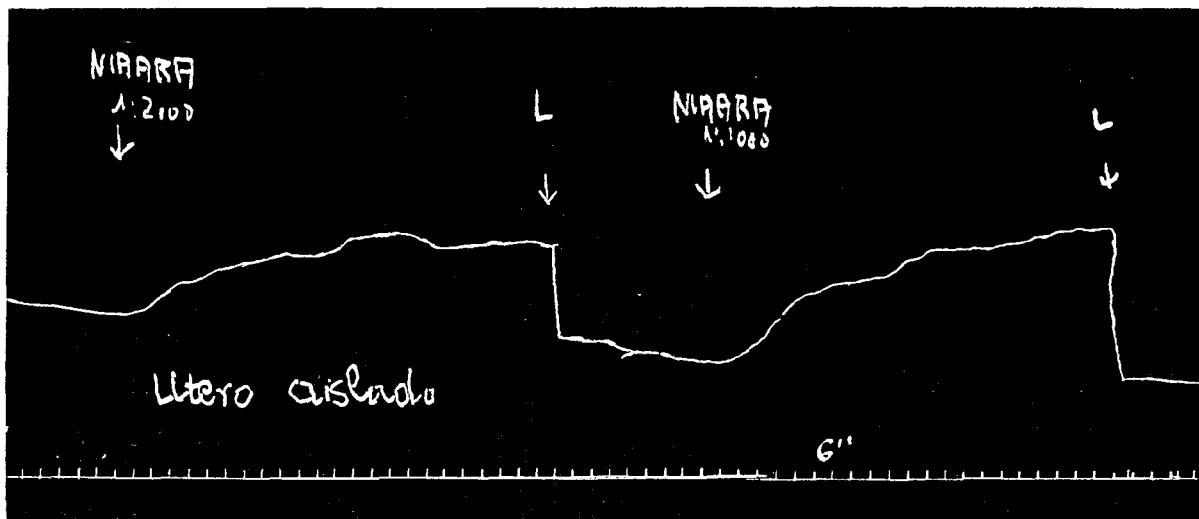
Gráfica N° 26-A.

Acción del "niaara" en el útero aislado.

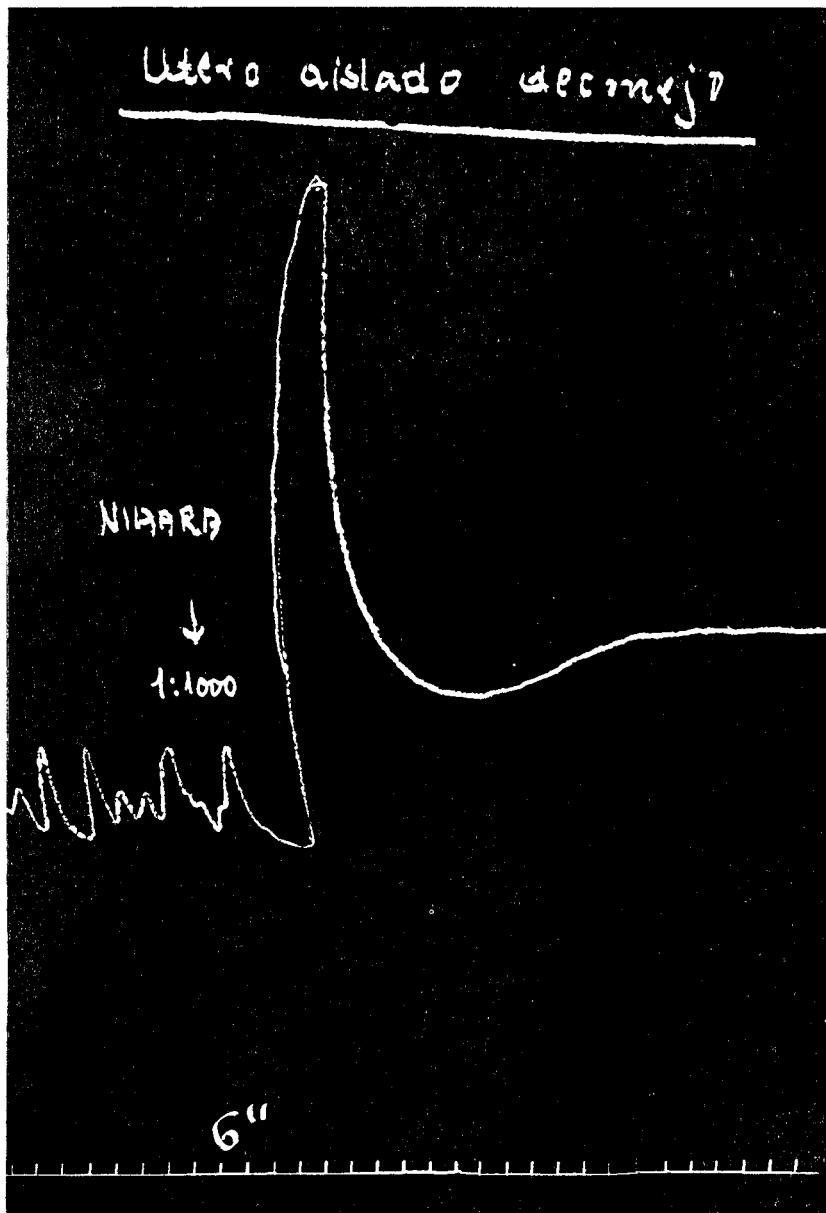


Gráfica N° 26-B.

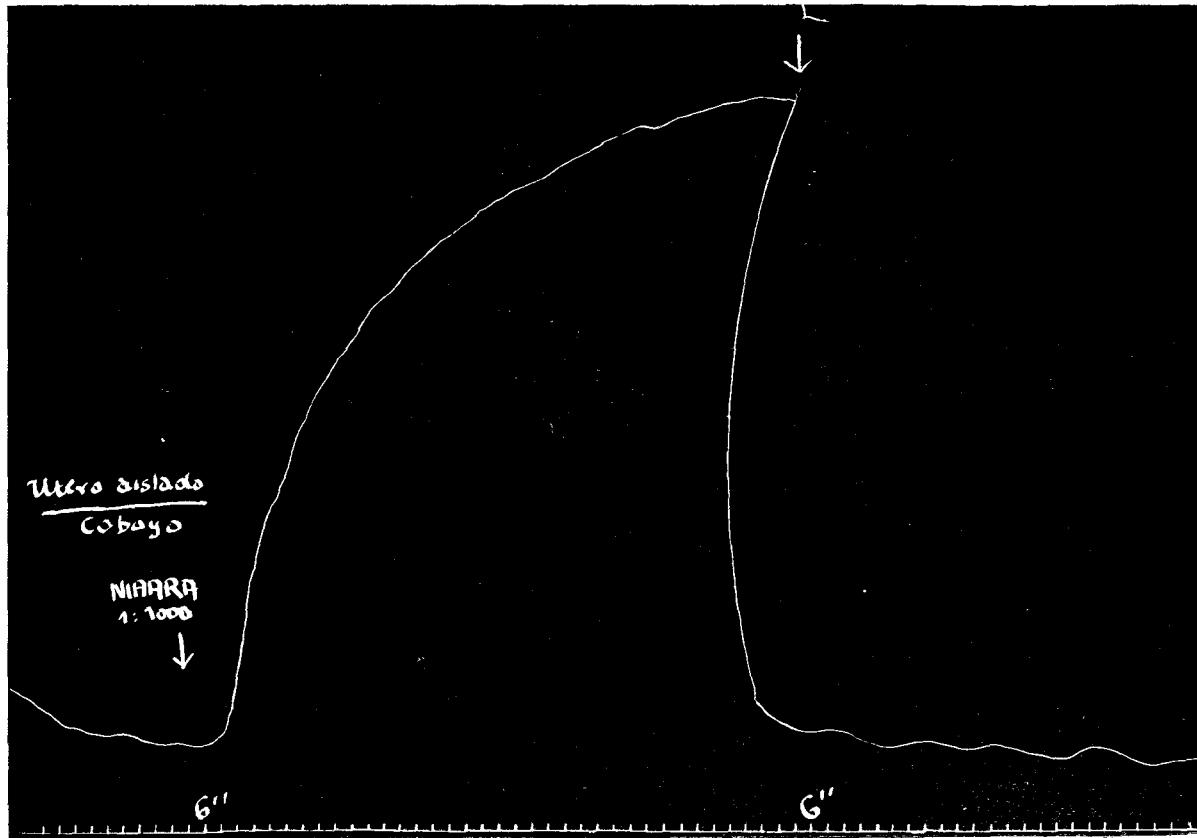
Acción del "niaara" en el útero aislado.



Gráfica N° 27
Acción del "niaara" en el útero aislado.

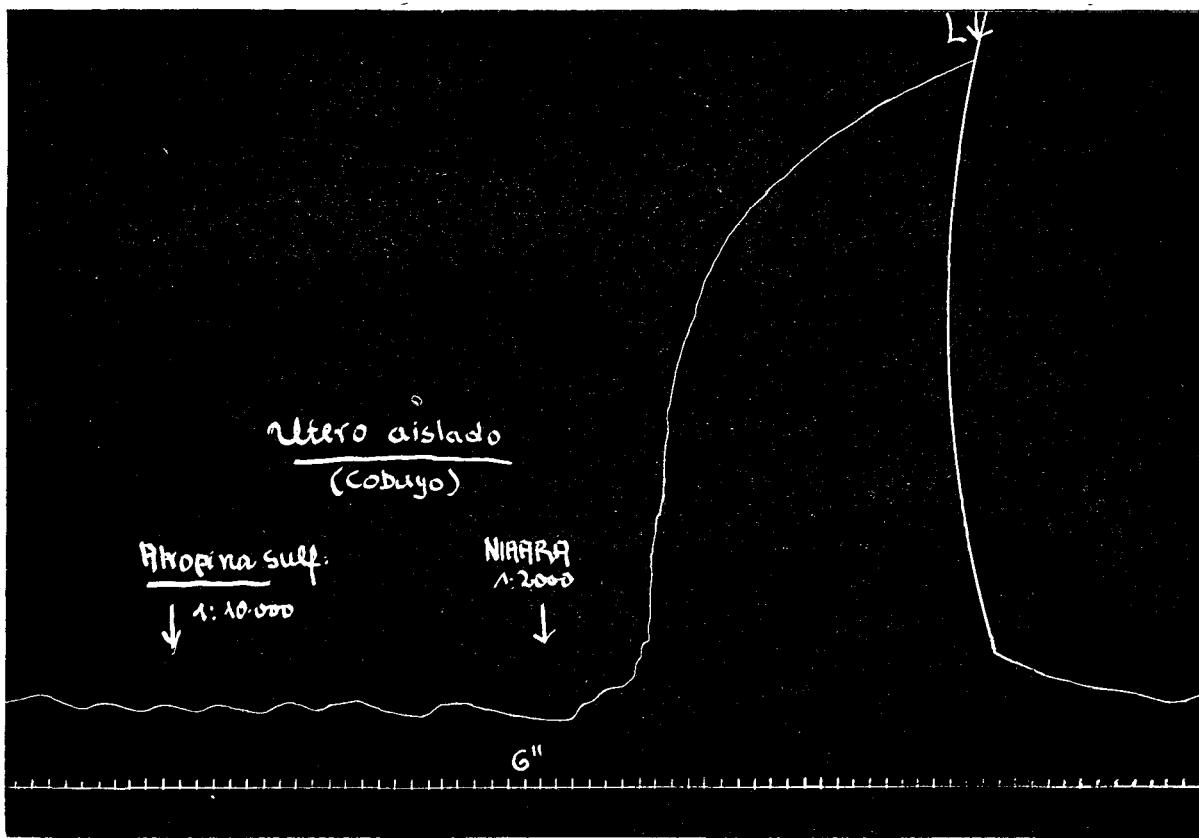


Gráfica N° 28.
Acción del "niaara" en el útero aislado.



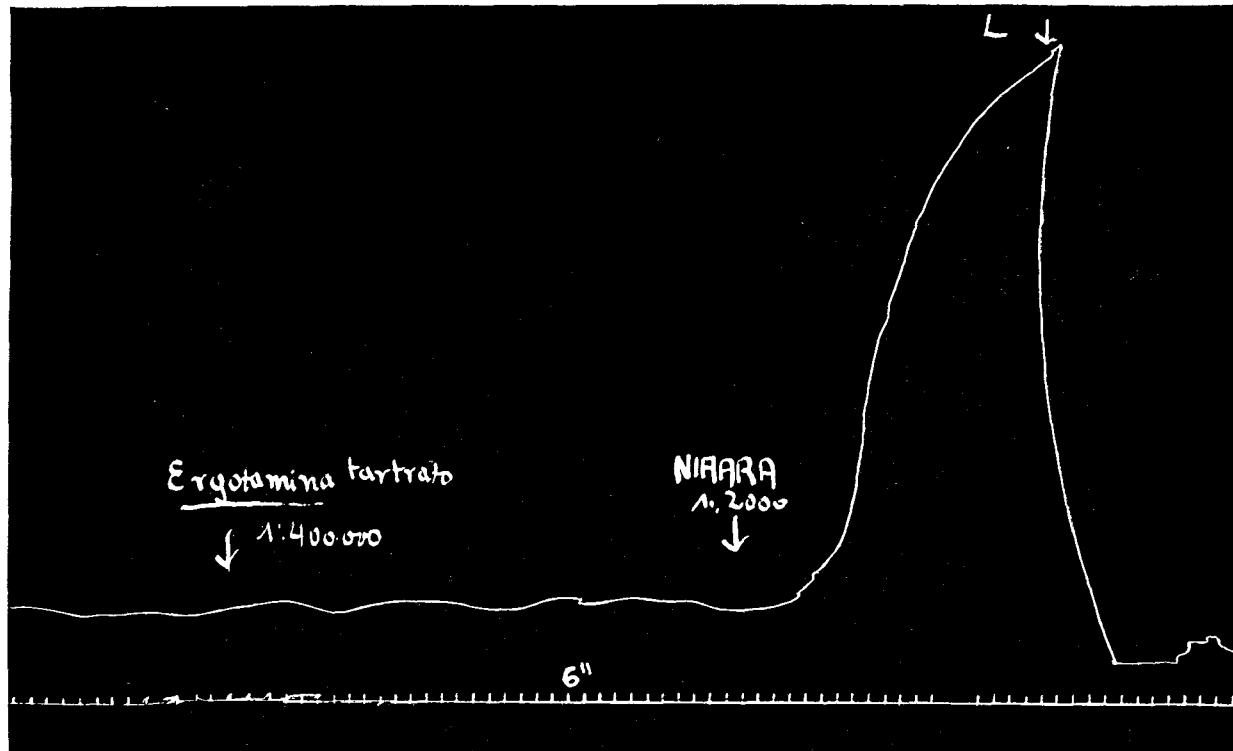
Gráfica N° 29

Atropinización previa no altera el efecto del "niaara" en el útero aislado.



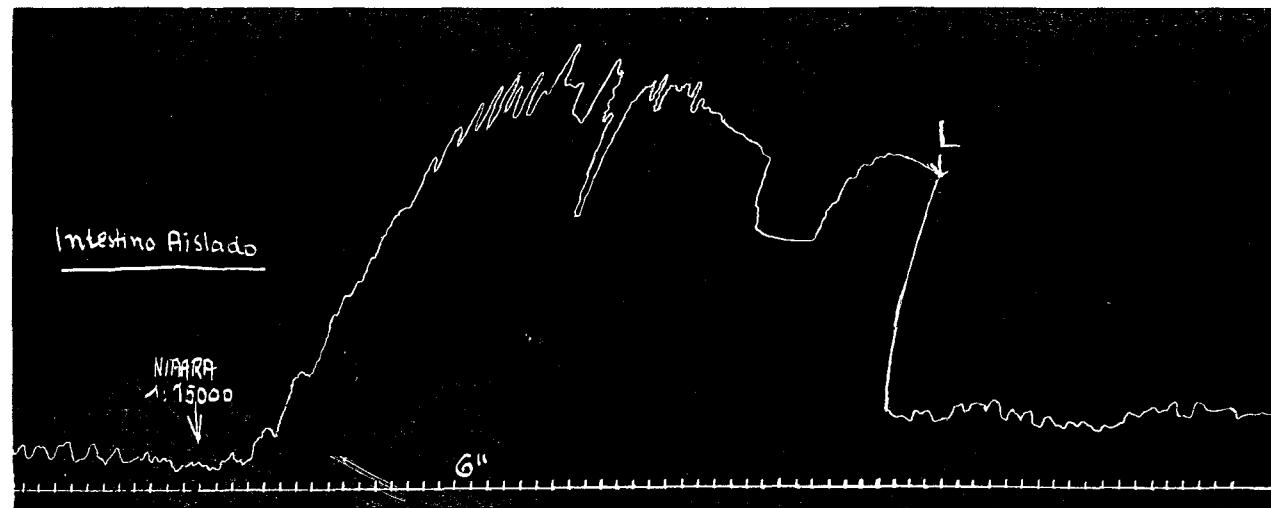
Gráfica N° 30

Ergotaminización previa refuerza el efecto del "niaara" en el útero aislado.



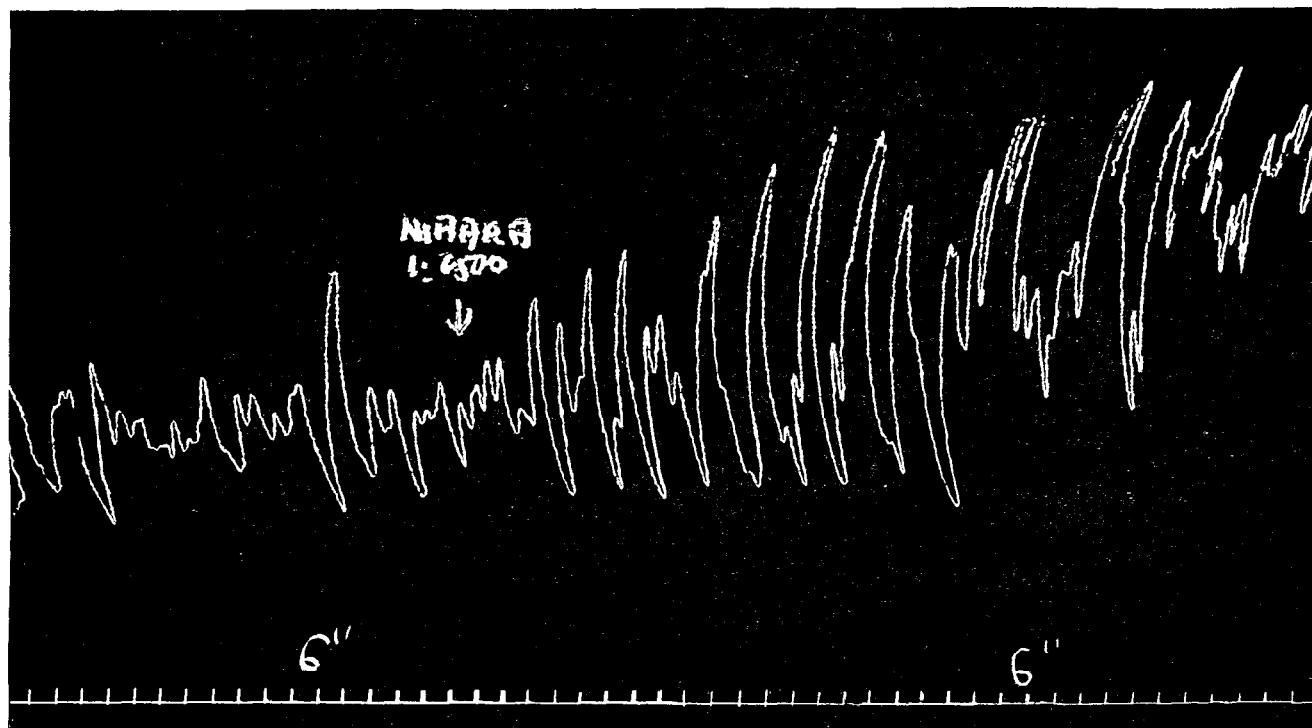
Gráfica N° 31

Acción del "niaara" en el intestino aislado del conejo.



Gráfica N° 32

Acción del "niaara" en el intestino aislado del conejo.



ya que se trata de un efecto directo sobre los *elementos musculares* del intestino. Así se explican los vómitos y especialmente las diarreas que observamos en casos de intoxicación en los perros.

e)—*Efecto del “niaara” sobre el sistema nervioso periférico.*

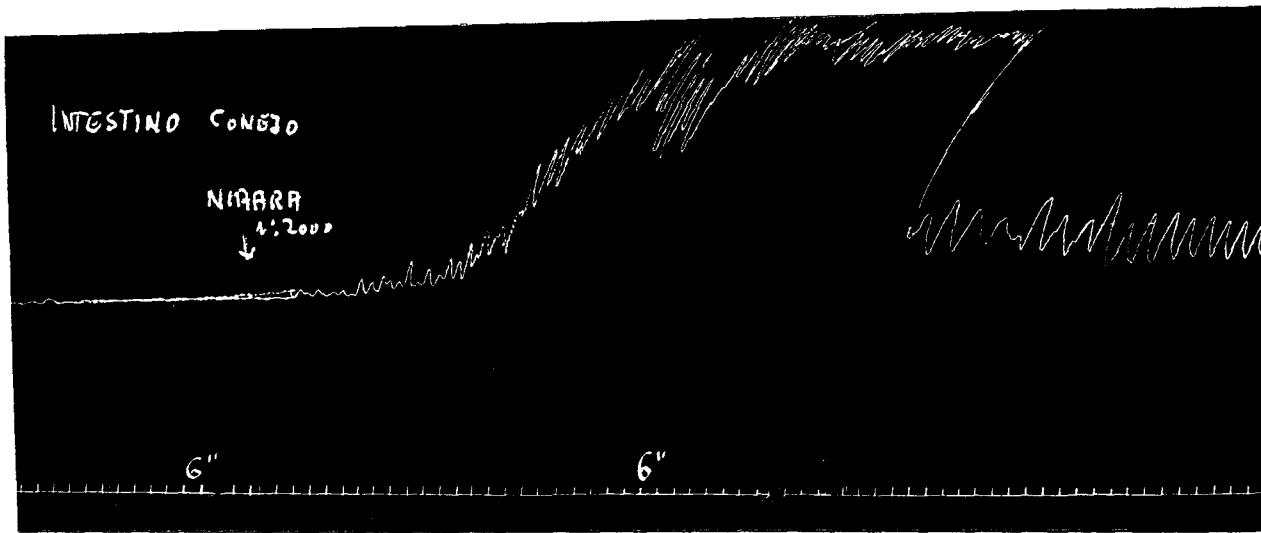
Dispositivo de experimentación: en el animal vivo (sapo) se prepara el plejo lumbar de ambos lados y el nervio ciático del lado derecho; la excitación del plejo lumbar del lado izquierdo o del nervio ciático se responde en ambos lados por una contracción de la pierna correspondiente. Se inyecta en el saco linfático ventral 1 c.c. de jugo de “niaara”. 3 minutos después y durante 1 hora, varias veces se repite la excitación del plejo lumbar y del nervio ciático y se obtiene la misma reacción que se notó al principio del experimento. Luégo se aplican 2 c.c. de “niaara” directamente sobre el plejo lumbar; a pesar de esa cantidad tan alta no se altera la excitabilidad indirecta de los músculos del tren posterior. Tampoco hubo disminución de la excitabilidad directa de los músculos.

En otra serie de experiencias se inyectaron por vía intraperitoneal, 3 c.c. de “niaara” en sapos de 50 a 70 gms. A los 5 minutos después de la inyección estos animales se tumban sobre la espalda y muestran: respiración disminuida, frecuencia cardíaca disminuida y flojedad muscular. Este estado se agrava cada vez más hasta que al cabo de 15 minutos el animal queda inmóvil y no respira. En este período de la intoxicación se prepara el plejo lumbar de un lado y el nervio ciático del otro, y se excitan de modo alternante con la misma intensidad de corriente usada en los ensayos anteriores, y se observa entonces la misma respuesta de las contracciones. Igualmente se mantuvo en los estados de intoxicación grave la excitabilidad directa de la musculatura.

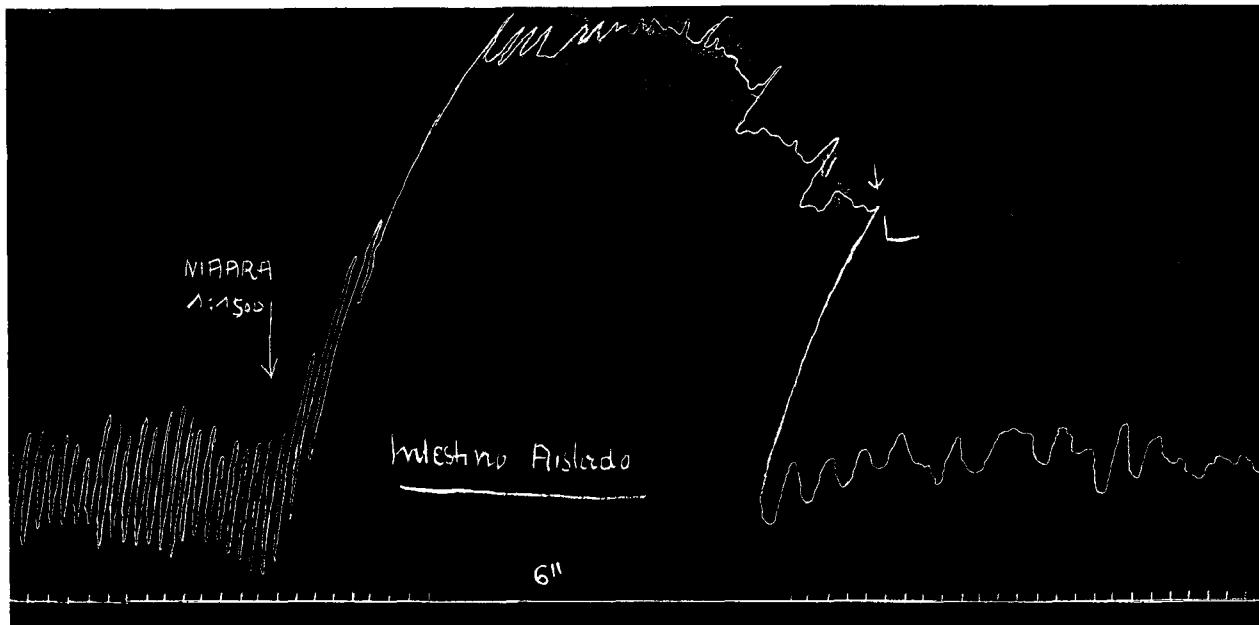
Resulta que el “niaara” no afecta la excitabilidad directa o indirecta de la musculatura esquelética y no influye en la conductibilidad de los nervios motores, es decir, no tiene efectos semejantes a los del curare.

Gráfica N° 33

Acción del "niaara" en el intestino aislado del conejo.

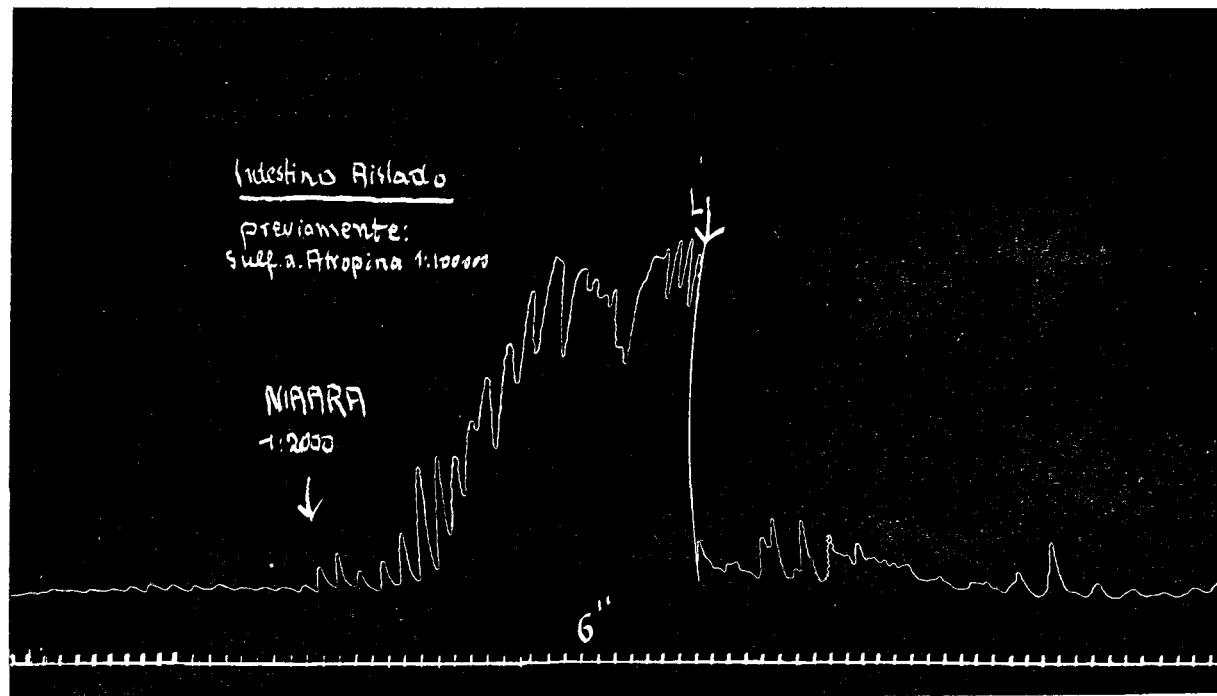


Gráfica N° 34
Efecto del "niaara" en el intestino aislado.



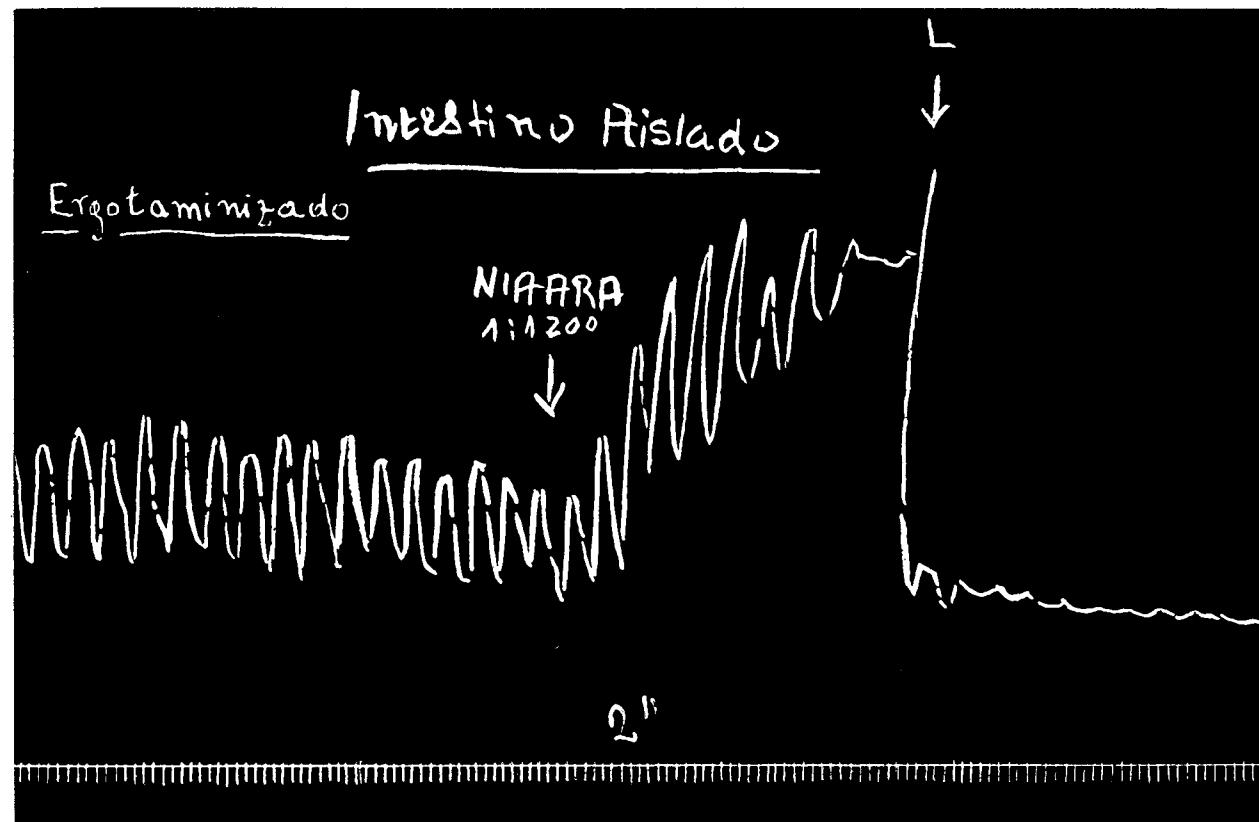
Gráfica N° 35

Atropinización previa no altera el efecto del "niaara" en el intestino aislado.



Gráfica N° 36

Ergotaminización previa no altera el efecto del "niaara" en el intestino aislado.



RESUMEN

1º En el estudio anterior se da a conocer un veneno de flecha usado por una tribu indígena de Antioquia, Colombia (América del Sur).

2º Se comunica la *clasificación botánica* del “pacurú-niaara” o árbol venenoso como posiblemente *Ogcodeia ternstroemiiflora* Mildbr (Artocarpoidea).

3º Según el *estudio toxicológico* hecho en 58 animales se concluye:

a) La dosis mínima tóxica del veneno virgen en perros y por vía intramuscular es de 0,015 c.c. por kg.; la dosis mínima letal es de 0,05 c.c. por kg.; en conejos: 0,08 c.c. por kg.; en ratas (intraperitoneal): 1,0 c.c. por kg.;

b) Existe una gran diferencia entre la dosis mínima tóxica por la vía oral y por la vía parenteral: el conejo requiere por la vía oral dosis 60 veces mayores que por vía parenteral, por esto se supone la destrucción parcial del veneno por los jugos digestivos (hidrolisis) o su desintoxicación por el hígado;

c) Se describen los síntomas de la intoxicación.

4º El veneno introducido por la vía intramuscular, subcutánea o intravenosa produce en perros vómito de origen central que se suprime temporalmente por tratamiento previo de los animales por anestésicos generales (barbituratos).

5º Se relatan los resultados del estudio *farmacodinámico* en experimentos hechos en 90 animales:

a) El veneno se *absorbe* con gran rapidez por el tejido muscular. La absorción se retarda en el tejido subcutáneo;

b) El veneno examinado aumenta la *presión sanguínea* desde la dosis mínima activa, disminuye la *frecuencia cardíaca* y obra como inhibidor de la respiración;

c) Dosis mínimas activas producen un aumento duradero de la presión sanguínea; dosis tóxicas primero aumentan la presión considerablemente, luégo producen la muerte brusca del animal por caída vertical de la presión;

- d) El efecto disminuidor de la frecuencia cardíaca del “niaara” es especialmente notorio si el veneno se introduce por la vía intramuscular o subcutánea;
 - e) La muerte de los animales letalmente intoxicados no se debe a la inhibición central o periférica de la respiración sino posiblemente a la parálisis del centro vasomotor;
 - f) Los efectos del veneno estudiado sobre el aparato circulatorio y respiratorio son independientes de las zonas presó y quimiorreceptoras del seno carotídeo;
 - g) El veneno estudiado no obra por intermedio del sistema nervioso vegetativo;
 - h) En el *corazón aislado* de sapos el veneno disminuye la frecuencia de las contracciones y aumenta su amplitud. Dosis altas obran como depresor sobre el músculo cardíaco. En algunas preparaciones se observó aumento del tono del músculo cardíaco causado por el veneno;
 - i) El “niaara” obra en sentido estimulante sobre los órganos de *musculatura lisa*, aumenta su tono, la frecuencia y amplitud de los movimientos automáticos rítmicos. Estos efectos se han observado en el *intestino delgado* y en el *útero aislado* y se relacionan con la acción directa del veneno sobre la célula muscular y son independientes de la influencia de los elementos periféricos del sistema nervioso vegetativo;
 - j) El veneno estudiado no tiene acciones “curarizantes”, es decir, que bajo su influencia no se altera la excitabilidad indirecta de los músculos del esqueleto.
- 6º Los efectos del veneno estudiado, en el aparato cardiovascular, se parecen mucho a los que produce la antiarina, el glucósido activo del jugo de *Antiaris toxicaria*.

CONCLUSIONES

I—El veneno de flecha estudiado, jugo de la corteza del árbol “pacurú-niaara” u *Ogcodeia ternstroemiiflora* Mildbr., posee un principio activo que se destruye en su mayor parte por los jugos digestivos. Se supone por lo tanto que se trata de una sustancia fácilmente hidrolizable (glucósido o saponina).

II—El veneno estudiado obra sobre el corazón en forma semejante a la de los cuerpos digitálicos.

III—Dosis pequeñas y dosis tóxicas al principio excitan el centro vaso-motor, dosis altas lo paralizan.

IV—Dosis activas del veneno aumentan el tono y amplitud de las contracciones automáticas del intestino y del útero.

V—La acción vomitiva del veneno en parte es debida a la excitación del centro del vómito y en parte al efecto del veneno sobre la musculatura del tubo gastro-intestinal.

VI—El veneno estudiado no afecta la excitabilidad y conductibilidad de los nervios motores.

NOTA.—Cuando estaba en prensa este trabajo, el doctor A. Dugand nos envió una pequeña publicación de C. G. Santesson, en la cual el autor (12 X, 1938) menciona el “Pacurú-neára” como fuente del “primer veneno cardíaco del Nuevo Mundo”. Debido a que el mencionado autor, en la corta comunicación que poseemos, no describe sus experimentos, ni da detalles sobre los efectos del veneno, sino que se refiere a otra publicación (Skand. Arch. f. Physiol. 1929, Vol. 55, pág. 320), no comentamos su trabajo. En nuestro próximo estudio lo comentaremos así como la bibliografía general sobre venenos de flechas.