

EL VENENO
DE LACHESIS MUTA (L.)

Bib. Museo H. N.
INVENTARIO - 196
No
Clasificación
Estante
Anaquelel

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Lima _____ (PERÚ)

Publicaciones del Instituto de Periodismo

(Facultad de Letras)

Todos los derechos reservados

Talleres Gráficos de la Editorial Lumen, S. A.
Pescadería 133-137 - Lima, PERÚ - Octubre, 1948

JEHAN VELLARD

EL VENENO DE LACHESIS MUTA (L.)

ANEXO A LA REVISTA "SAN MARCOS"



Lima

PERÚ

1. The first part of the document is a list of names and titles, including the names of the authors and the titles of their works. This list is organized in a structured manner, likely serving as a table of contents or a reference list for the document.

INTRODUCCIÓN

NUMEROSOS trabajos han permitido establecer las propiedades generales de los venenos de las *Crotalinæ* sudamericanas, pero son escasos todavía los estudios monográficos analíticos. Es por tanto difícil conocer las propiedades específicas exactas del veneno de la mayor parte de las especies de *Crotalinæ* neotropicales y establecer sus variaciones sub-específicas o regionales.

Continuando trabajos, en parte interrumpidos por la guerra mundial, iniciamos ahora la publicación de una nueva serie de estudios monográficos sobre los Ofidios Americanos.

Nos ocuparemos en este primer trabajo de la mayor especie de serpiente venenosa americana, la *Lachesis muta* (L), característica de la gran selva neotropical. Su área de dispersión es muy amplia: vive en todas las regiones boscosas, desde el Norte de Costa Rica hasta los límites de la selva tropical del Brasil, en el estado de Espírito Santo. Nunca se encuentra en los campos. En la Cordillera no sube más de 1.000 metros. En el Perú no es rara en la selva amazónica y conocemos ejemplares del Valle del Ucayali, de Satipo, de Tingo María y Chanchamayo. Fuera del Continente es bastante frecuente en la isla de Trinidad.

L. muta representa el final de un pequeño "phylum" de *Crotalinæ* en vías de extinción. Constituye un género mono-típico. No presenta variaciones morfológicas apreciables en toda su amplia área de distribución.

Alcanza un tamaño considerable, pasando algunos ejemplares de dos metros de largo, siendo solamente

superada entre las serpientes venenosas por el *Naja bungarus*, el King cobra de la India. Se diferencia de las otras *Crotalinæ* por ser ovípara, poniendo grandes huevos de color rojo, de casi 10 centímetros de largo.

Nocturna, como en general las *Crotalinæ*, sus movimientos son bastantes lentos y a pesar de su talla y de su musculatura muy desarrollada se deja manejar sin dificultad en cautiverio.

Es muy conocida y temida en las regiones en que existe, llevando nombres vulgares muy diversos: *Surucucu*, *Surucucu de fogo* o *Surucucu pico de jaca* en el Brasil; *Verrugosa* en Colombia; *Diamante* en el Oriente boliviano; *Bushmaster* en las Guayanas; *Cuaima* en Venezuela; *Mapepire*, *Zana* en Trinidad. Es la *Shushupe* del Oriente peruano.

Es de color blanquecino, rosado o amarillento, con manchas romboidales negras. Sus escamas son muy gruesas y salientes en el centro; su cola termina por un pequeño aguijón huesudo en el extremo.

Posee una cantidad de veneno mayor que cualquier otra especie de serpiente americana, cuyos caracteres son tan estables como los caracteres morfológicos de la especie.

PROPIEDADES GENERALES DEL VENENO

EXISTEN pocos trabajos sobre el veneno de *L. muta*; los primeros datos exactos se encuentran en las publicaciones de Vital Brazil, que indica las dosis mínimas mortales de veneno para el conejo, el cobayo y la paloma. Picado ha publicado un pequeño estudio sobre el veneno de Costa Rica. En fin, en los Anales del Instituto Pasteur de París he estudiado el veneno de ejemplares de Venezuela.

Para el trabajo actual ha sido utilizado principalmente veneno brasileño de Pernambuco y veneno venezolano del estado de Zulia. No he tenido todavía oportunidad de trabajar con veneno del Perú.

Aspecto del veneno.—Veneno seco, amarillo claro. *L. muta* es una de las serpientes que ponen mayor cantidad de veneno. Los ejemplos adultos dan con facilidad 200 a 300 mgr. de veneno seco. Algunos ejemplares pasan de los 500 mgr.

Propiedades generales.—El veneno de *L. muta* posee los caracteres generales de los venenos de *Crotalinæ*, con un cierto número de características propias.

Produce un "shock" inmediato cuando es introducido por vía venosa, pero menos acentuado en dosis iguales que el "shock" observado con los venenos de *Bothrops atrox* o de ciertas razas de *Crotalus terrificus*. Dosis relativamente elevadas son necesarias para producir la muerte rápida por vía venosa. Por vía subcutánea o intramuscular, el "shock" es leve y puede pasar inadvertido.

Los gravísimos accidentes inmediatos descritos en el hombre son debidos a la dosis elevada de veneno inculada por esta especie.

La acción neuro-tóxica del veneno es muy elevada, traduciéndose por síntomas bulbares rápidos e intensos, con aumento considerable de las secreciones salivales, nasales, lagrimales, bronquiales y con profundas alteraciones del ritmo respiratorio y de la circulación. En las fases posteriores aparecen parálisis motoras.

El veneno de *L. muta* es fuertemente hemorrágico y determina también una reacción local intensa con edema voluminoso seguido de gangrena, menos intensa sin embargo que la producida por el veneno de *B. atrox* del Brasil.

La acción sobre la coagulación sanguínea se caracteriza, como en todos los venenos de *Crotalinæ*, por una primera fase positiva coagulante y una fase negativa secundaria con incoagulabilidad, tanto por destrucción de los fosfátidos como por alteración de los proteidos del plasma. No hay formación de anti-trombina, al contrario de lo que se observa con la mayoría de los venenos de *Crotalinæ*. Es uno de los venenos más fuertemente coagulantes, pero su acción anti-coagulante muy elevada puede ocultar la acción coagulante cuando se utilicen dosis elevadas de veneno. Así Vital Brazil en sus primeros trabajos (*LA DÉFENSE CONTRE L'OPHIDISME*, 1912) indica este veneno como anti-coagulante. Su acción anti-coagulante lo sitúa en primer lugar antes de cualquier otro veneno de *Crotalinæ* sudamericano.

Su acción proteolítica es menos marcada, estando en 5º lugar entre los venenos sudamericanos.

Posee también una acción hemolítica moderada, a la cual sucede un período anti-hemolítico; aglutina fuertemente los glóbulos rojos del caballo, del perro y del conejo y produce una floculación marcada en el suero de estos animales.

Como los otros venenos de *Crotalinæ* posee una acción citotóxica muy marcada que se traduce

"in vivo", especialmente por lesiones hepáticas y renales y alteraciones de los endotelios vasculares cuando la muerte es bastante lenta. En caso de muerte rápida predominan lesiones viscerales congestivas.

Acción general in vivo.—Casi todos los mamíferos y aves son sensibles al veneno de *L. muta*. La única excepción que hemos encontrado está constituida por las diversas especies de *Didelphis* y de *Conepatus*, cuya resistencia a los venenos de *Crotalinæ* ha sido estudiada en trabajos anteriores.

En los mamíferos, la inyección intravenosa produce un "shock" inicial casi inmediato, más lento y discreto por vía subcutánea o intramuscular, con disnea intensa seguida de bradipnea y a veces período de apnea, estado comatoso e hipotensión considerable; no es raro observar durante este período nistagmo y fibrilación de los músculos, especialmente de la cara. En diversos perros la inyección intravenosa ha desencadenado crisis epileptiformes que se repitieron varias veces durante la primera hora.

Muy rápidamente aparecen náuseas, vómitos e hipersecreciones intensas muy características de este veneno, con salivación abundante, lágrimas y secreción bronquial considerable. Posteriormente hay emisión de orina y de materias fecales diarreicas.

En los casos de dosis moderadas, el "shock" se disipa lentamente; la presión arterial sube, pero los animales quedan poco activos. Existen por lo general perturbaciones de la visión, pudiendo llegar a la ceguera total por inhibición. Poco a poco aparecen parálisis motoras. Las mucosas sangran, observándose fuertes hemorragias renales y vesicales y expectoración sanguinolenta. La muerte es por lo general lenta, después de varias horas, cuando no se utilizan dosis masivas de veneno.

Las inyecciones subcutáneas o intramusculares determinan voluminosos edemas hemorrágicos locales. La muerte es generalmente lenta, ocurriendo en un tiempo variable según la dosis de veneno, la especie y el volu-

men del animal. En los casos favorables los síntomas generales se atenúan lentamente, la parálisis desaparece en uno o dos días, la visión se restablece, pero las lesiones locales evolucionan por lo general hacia la gangrena.

Cualquiera que sea la vía de introducción del veneno, la autopsia revela intensas congestiones viscerales, con múltiples hemorragias y sangre incoagulable. El hígado, el bazo, los pulmones, pueden ser completamente infiltrados de sangre.

En los casos de muerte más lenta aparecen lesiones degenerativas y de necrosis, especialmente marcadas en el hígado, el bazo y los riñones.

Las vías respiratorias presentan abundante mucosidad estriada de sangre; el estómago y el intestino, especialmente en la proximidad de la válvula íleo-cecal, muestran grandes infiltraciones hemorrágicas. Las parálisis vesicales e intestinales son más raras.

En caso de muerte muy rápida, pueden observarse únicamente lesiones de edema pulmonar agudo.

Algunos ejemplos serán suficientes para documentar la acción general de este veneno.

Perro M-1.— ♂ 4.800 gramos. Inyección intramuscular de 15 mg. de veneno en 2 cc. de solución fisiológica de NaCl. Dolor inmediato fuerte, gritos, pata encogida. 20', vómitos repetidos 30', baba abundante, pata encogida dolorida con pequeño edema. 120' gran edema hemorrágico local sangrante; diarrea y hemorragias; sangre incoagulable. Muerte en 36 hs.

Autopsia.—Enorme edema hemorrágico infiltrando todos los músculos de la pata y la pared abdominal hasta el esternón. Hemorragia rectal y bucal. Congestión visceral generalizada con pequeños focos hemorrágicos en las paredes del estómago y en la proximidad de la válvula ilioccal. Sangre incoagulable. **E x a m e n h i s t o l ó g i c o :** Focos de necrosis y lesiones degenerativas grasosas del hígado.

Perro M-7— ♀ 2.900 gr. Inyección intramuscular de veneno de 30 mg. en 3,0 cc. solución fisiológica. Muerte en 160'. Con gran edema hemorrágico local y hemorragias generalizadas.

Autopsia.—Sangre incoagulable. Edema pulmonar agudo; pulmón infiltrado de sangre. Hemorragias en la pared ventricular iz-

quierda del corazón, un poco más abajo de la válvula auriculo-ventricular. Congestión generalizada de las vísceras abdominales; vasos llenos de sangre flúida. Hígado con zonas hemorrágicas. Rifones fuertemente congestionados sin hemorragias macroscópicas. Supra-renales hemorrágicas. Ausencia de hemorragias intestinales. Meningeas fuertemente congestionadas con pequeñas hemorragias.

Perro M-9— ♂ 8.500 gr. Inyección intramuscular en el muslo de 15 mg. de veneno en 1,5 cc. solución fisiológica. Ningún síntoma inmediato fuera del dolor. 60', pata encogida, dolorosa, con pequeño edema duro. 5 hs., estado general bueno; edema local voluminoso, muy doloroso, alcanzando el abdomen; paresia marcada; ninguna hemorragia. 24 hs., estado general bueno; edema general voluminoso hasta el abdomen; coagulación sanguínea muy retardada; pata con crepitación local. 72 hs., estado general bueno, edema estacionario. 4º día formación de absceso profundo. 6º día, abertura espontánea del absceso. 7º día, gangrena local; el animal es sacrificado.

Perro M-8.— ♂ 3.500 gr. Inyección intravenosa de 2.5 mgr. de veneno en la safena. 2' cae con violentas crisis epileptiformes. 3' respiración muy lenta, superficial; estado comatoso. 4' periodo de apnea de más de 1', seguido de polipnea violenta; dilatación pupilar; abolición de los reflejos, con excepción del reflejo pupilar. 20', polipnea violenta con breves periodos de "Cheynes-stocke"; estado comatoso; abolición casi total de la sensibilidad superficial y profunda; arritmia cardíaca y taquicardia; corazón, 185, sangre incoagulable; circulación periférica muy reducida, haciendo difícil conseguir algunas gotas de sangre después de cortar la punta de la oreja; temperatura rectal 38º, 5C; lengua fuera de la boca; la menor excitación provoca crisis epileptiformes violentas y generalizadas al principio, que disminuyen progresivamente de intensidad, quedando posteriormente localizadas en las patas. 30' el estado de "shock" se disipa lentamente; las orejas comienzan a sangrar; hemorragias rectales. 60' el animal gime; respiración irregular con crisis de polipnea. 85' el animal comienza a mover las patas; respiración disneica irregular; la menor excitación produce una crisis de polipnea y rigidez de las patas en extensión; corazón, 110; temperatura rectal 37ºC. 120' arrástrase sobre las patas anteriores; fuerte paresia posterior con las patas rígidas en extensión. 180' "shock" casi desaparecido; hemorragia rectal; sangre incoagulable; abundantes hemorragias en la punta de las orejas, necesitando la colocación de pinzas hemostáticas permanentes. 240' fuerte paresia general; parálisis laríngea y faríngea impidiendo ladrar y beber; lengua pendiente fuera de la boca; visión en parte conservada; hemorragias gingivales y rectales; 270' aumenta la parálisis, alcanzando los músculos de la nuca y no permitiéndole levantar la cabeza del suelo;

hemorragias. 300' completamente parolítico; abolición de la visión y de los reflejos tendinosos y pupilar, siendo muy disminuidos los reflejos corneanos. 335', muerte.

Autopsia.—Congestión pulmonar intensa; muchos infartos pulmonares; pulmones infiltrados de sangre; bronquios y bronquiolos muy dilatados. Líquido cetrino en la pleura; corazón duro, parado en sístole; aurículo y ventrículo derechos y parte superior de la vena cava revestidos por una capa fibrinosa hemorrágica; corazón izquierdo vacío, sangre incoagulable. Enorme congestión de todas las vísceras abdominales; estómago, intestino delgado, colon y recto con grandes zonas hemorrágicas. Hígado, bazo y riñones fuertemente congestionados; hígado y riñones con infartos hemorrágicos; suprarrenales hemorrágicas. Vejiga vacía, con hemorragias discretas en las paredes. Congestión acentuada de la dura y de la piamadre con enorme dilatación de sus vasos; algunos puntos hemorrágicos en los hemisferios cerebrales, más numerosos en el cuerno de Ammón. Bulbo y cerebelo macroscópicamente normales.

Perro M-2.— ♂ 4.500 gr. Inyección intravenosa en la safena de 3,0 mg. de veneno en 3,0 cc. solución fisiológica. Síntomas inmediatos, cae; disnea y taquicardia intensas, 2' vómitos violentos, estado comatoso, pulso imperceptible, 5' abolición de los reflejos tendinosos y pupilares, siendo conservados los reflejos palpebrales. 10' rigidez de las patas posteriores; el estado comatoso se disipa pero la muerte se produce en 90'.

Perro M-14.— ♂ 10.000 gr. Inyección intravenosa en la safena de 3 mg. de veneno en 3,0 cc. solución fisiológica. "Shock" inmediato; polipnea y taquicardia intensas. 3' estado comatoso; bradipnea considerable. 4' "nistagmus", fibrilación de los músculos de la cara. 30' el estado de "shock" se disipa lentamente, volviendo el animal a moverse y a gemir; abolición de la visión. 95' parolítico, polipnea, sangre incoagulable. 190' parálisis total, abolición de los reflejos con excepción de los corneanos. 360' muerte.

La vía raquídea es muy severa. Obsérvanse fenómenos de excitación violenta y crisis epileptiformes que se repiten hasta la muerte a la menor excitación del animal, como por ejemplo el simple contacto del termómetro con la mucosa rectal.

Perro M-6.— ♀ 5.200 gr. Inyección de 5,0 mg. de veneno en 5,0 cc. de solución fisiológica, en la raquis lumbar, previo retiro de 5,0 cc. de líquido raquídeo. Violenta excitación inmediata con manifestación de dolor intenso. Contracciones inmediatas de las patas posteriores que quedan encogidas; patas anteriores rígidas y en ex-

tensión: Defecación. 3' comienzo de convulsiones violentas, doblándose el animal en arco, seguidas de parálisis flácida; entre las crisis convulsivas, la parte posterior del cuerpo queda sacudida por temblores epileptiformes casi continuos; reflejos cutáneos y tendinosos abolidos, con persistencia de los reflejos palpebrales y corneanos; sangre incoagulable. 17' parte anterior del cuerpo flácido, con sacudidas epileptiformes intermitentes que se acentúan cuando se toca al animal; temperatura rectal 38° C. 45' crisis convulsiva muy violenta, seguida de un largo periodo de apnea. 51' algunos movimientos respiratorios seguidos de apnea. Muerte en 55'.

Autopsia.—Congestión intensa de todas las vísceras abdominales y torácicas; edema pulmonar. Sangre incoagulable. Lesiones congestivas y hemorragias intensas de las meníngeas que en toda la región lumbar están infiltradas de sangre. Congestión intensa y pequeñas hemorragias en los hemisferios cerebrales, y especialmente en el cuerno de Ammón. Cerebelo muy congestionado; bulbo normal.

En el conejo la muerte es relativamente lenta.

Conejo M-1.—♂ 1.300 gr. Inyección de 4 mg. de veneno en 2,0 cc. solución fisiológica en la vena marginal de la oreja. Agitación inmediata; el animal corre por todos lados. 2' animal quieto; respiración superficial y rápida. 3' comienzo de "shock". 5' estado comatoso, patas abiertas flácidas; cabeza caída sobre el suelo; fuerte salivación. 10' el "shock" comienza a disiparse; algunos movimientos espontáneos. 15' estado general mejor; el animal puede caminar; baba abundante y espesa. 30' astenia profunda; hemorragias gingivales, baba. 70' parálisis posterior. 90' completamente paralítico; diarrea hemorrágica. Muerte en hs. 5 ½.

El cobayo presenta síntomas análogos; las inyecciones intramusculares producen un edema considerable.

Cobayo M-21.—♂ 350 gr. Inyección intramuscular en el muslo de 5 mg. de veneno en 1,0 cc. solución fisiológica. Manifestación de dolor sin ningún otro sintoma inmediato. 10' pata inyectada en extensión, dolorida. 120' animal poco activo; gran edema local; diarrea hemorrágica. Muerte durante la noche, en cerca de 12 horas.

Autopsia.—Edema hemorrágico gelatinoso, ocupando toda la pata y la región abdominal, alcanzando el borde superior del esternón; los músculos están completamente infiltrados de sangre. Hemorragia rectal y nasal. Edema pulmonar con hemorragias discretas. Corazón en diástole, lleno de sangre incoagulable. Hígado congestionado. Suprarrenales y riñones congestionados y hemorrá-

gicos; parálisis intestinal; hemorragias en la proximidad de la válvula iliocecal, vejiga vacía.

Las palomas son más sensibles a este veneno que al veneno de *B. atrox*; predominan los fenómenos paralíticos y las perturbaciones secretorias. Los animales presentan una corta agitación inicial seguida de paresia rápida y de parálisis con secreción espesa y abundante por el pico y la nariz. Las convulsiones faltan o son poco intensas. La dosis mínima mortal por vía muscular es de cuatro a cinco veces más elevada que por vía venosa.

Paloma M-1. Inyección intravenosa de 0,01 mg. de veneno en 2,0 cc. de solución fisiológica. Ningún síntoma.

Paloma M-2. Inyección intravenosa de 0,025 mg. de veneno en 2,0 cc. solución fisiológica. Paresia y ligera somnolencia. Normal en 10'.

Paloma M-4. Inyección intravenosa de 0,05 mg. de veneno en 2,0 cc. solución fisiológica. Somnolencia inicial. 4' se sienta sobre los tarsos, la cabeza echada hacia atrás; respiración disneica seguida de bradipnea, ninguna secreción bucal. 9' parálisis; secreción bucal moderada. 27' muerte sin convulsiones.

Paloma M-3. Inyección intravenosa de 0,07 mg. de veneno en 2,0 cc. solución fisiológica. 2' siéntase sobre los tarsos. 4' cae de lado, los ojos cerrados, sin rigidez, bradipnea, ligera secreción bucal. 6' respiración lenta y penosa, el animal abre el pico para respirar; hipersecreción bucal muy abundante. La cabeza cae; la parálisis flácida se completa y el animal muere en 14', sin convulsiones.

Paloma M-5. Inyección intravenosa de 0,10 mg. en 2,0 cc. solución fisiológica. 1' el animal conserva difícilmente su equilibrio, apoyándose en sus alas y en su cola, que están abiertas, y finalmente cae en 4'. 6' secreción bucal muy abundante, parálisis. Muerte en 11' sin convulsiones.

Paloma M-7. Inyección intravenosa de 1,0 mg. de veneno en 2,0 cc. solución fisiológica. Fuerte agitación durante 2'; cae, 3' respiración disneica, seguida de bradipnea, baba espesa, abundante, cayendo en gruesos filetes sobre el suelo. Muerte en 4' con una débil convulsión.

Paloma M-8. Inyección intramuscular en 0,5 mg. de veneno en 2,0 cc. solución fisiológica. Ningún síntoma inmediato. 5' cae sobre los tarsos. 12' parálisis de las patas. 22' patas paralizadas, encogidas; cuello estirado, la punta del pico apoyada en el suelo; respiración lenta, penosa, exigiendo gran esfuerzo muscular que sacude todo el animal; pequeña secreción por el pico y la nariz. La respiración disminuye progresivamente de frecuencia y amplitud. Muerte en 28' sin convulsiones.

La dosis mortal mínima de veneno *B. atrox* de Venezuela mata por la misma vía a la paloma en 12 hs.

Hemos establecido las siguientes unidades mortales:

Paloma.—Vía venosa: 0,07 mg. muerte en 15'-30'.

Vía muscular: 0,30' mg. muerte en 30'-40'.

Conejo.—(1.000 gr.) Vía venosa: 4 mg. muerte 5-6 hs.

Vía muscular: 8 mg. muerte 20-24 hs.

Cobayo.—(300 gr.) Vía muscular: 4-5 mg. muerte 10-12 hs.

Perro.—(10 ks.) Vía venosa: 3-5 mg. muerte 2-5 hs.

Vía muscular: 20-30 mg. muerte 10-30 hs.

Vía raquídea: 5 mg. muerte 40'-60'.

II

ESTUDIO ANALÍTICO DEL VENENO IN VIVO

1. Acción sobre la coagulación sanguínea.

LAS alteraciones de la coagulación sanguínea, intensas y muy rápidas después de las inyecciones intravenosas, son más lentas cuando se usa la vía intramuscular. Por esta última vía la incoagulabilidad no se manifiesta antes de 1 ó 2 hs. después de la inyección.

En todos los animales la fase de incoagulabilidad está precedida por un período inicial con gran aumento de la coagulabilidad sanguínea, llegando la inestabilidad del plasma al punto de no poder con frecuencia preparar plasma estabilizado, oxalitado o fluorado, pues se coagula espontáneamente.

El suero no adquiere propiedades anticoagulantes (descarga de antitrombina) como se observa con la mayoría de los venenos de *Crotalinæ*.

Las otras modificaciones de la coagulación son idénticas a las producidas por los otros venenos del grupo.

Un solo ejemplo será suficiente para documentar la acción del veneno del *L. muta*, sobre la coagulación.

La técnica utilizada ha sido la establecida en nuestras publicaciones anteriores: Poder coagulante del suero, determinado por la menor dosis del suero estudiado capaz de producir un comienzo de coagulación de 1 cc. de plasma fluorado de caballo en 60' al bañomaria a 37°C. Coagulabilidad del plasma, determinada por la menor dosis de suero de caballo normal capaz de producir en 60' en bañomaria a 37°C. el comienzo de coagulación en 1 cc. del plasma estudiado fluorado. Poder anticoagulante del suero, determinado por la menor dosis del suero estudiado capaz de producir en las mis-

mas condiciones, el retardamiento de la coagulación de 1 cc. de plasma fluorado de caballo normal por 1 cc. de suero normal de caballo (J. Vellard, "An. Inst. Pasteur", Paris, XLII, 907, 1928).

Perro M-4.—♂ 3.950 gr. Inyección intramuscular de 25 mg. de veneno en 5,0 cc. solución fisiológica en el muslo. Muerte 185'.

PODER COAGULANTE DEL SUERO

Suero	Plasma	Resultados				
		Antes iny.	30' desp. iny.	60' desp. iny.	120' desp. iny.	160' desp. iny.
M-4	caballo					
0,1 cc.	1,0 cc.	—	—	—	—	+++
0,2 "	1,0 "	—	—	+	++	++++
0,4 "	1,0 "	—	±	+++	++++	++++
0,6 "	1,0 "	+	++	++++	++++	++++
0,8 "	1,0 "	++	+++	++++	++++	++++
1,0 "	1,0 "	++++	++++	++++	++++	++++
—	1,0 "	—	—	—	—	—

Técnica. Suero obtenido por punción cardiaca. Plasma fluorado 3% de caballo normal. Todos los tubos completados a 2,0 cc. con solución fisiológica de NaCl. Lectura después de 60' mañomaria 37°C.

Notación.—Ausencia de coagulación; ± floculación; + pequeños copos de fibrina; ++ coágulo blando que se fragmenta; +++ coágulo duro, deslizándose a lo largo del tubo; ++++ coágulo duro que queda adherido en el fondo del tubo.

Nótese la elevación progresiva del poder coagulante del suero después de la inyección, debida a la presencia de veneno libre en la circulación.

COAGULABILIDAD DEL PLASMA POR EL SUERO NORMAL

Plasma M-4	Suero caballo	Resultados					Observs.
		Antes iny.	30' desp. iny.	60' desp. iny.	120' desp. iny.	180' desp. iny.	
1,0 cc.	—	—	++++ ¹	—	—	—	¹ Coagulación espontánea en todos los tubos, inclusive el control sin suero.
1,0 „	0,1 cc.	++	++++	—	—	—	
1,0 „	0,2 „	++	++++	—	—	—	
1,0 „	0,4 „	+++	++++	—	—	—	
1,0 „	0,6 „	+++	++++	—	—	—	
1,0 „	0,8 „	—	++++	—	—	—	

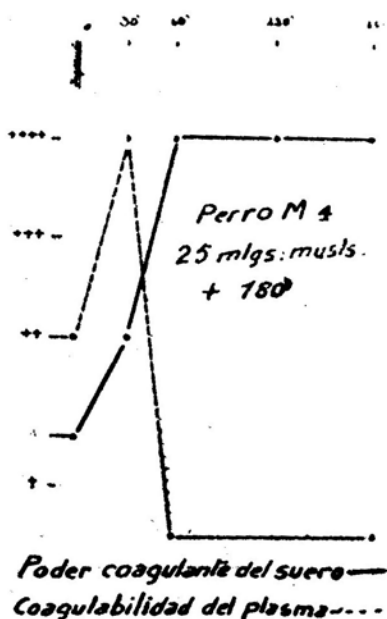
Técnica. Plasma M-4 fluorado al 3%. Suero normal de caballo. Bañomaría 37°C. 60'.

COAGULABILIDAD DEL PLASMA POR EL VENENO DE CROTALUS TERRIFICUS

Plasma M-4	Veneno C. terrificus mg.	Resultados					Observs.
		Antes iny.	30' desp. iny.	60' desp. iny.	120' desp. iny.	180' desp. iny.	
1,0 cc.	0,005 mg.	++++	++++ ¹	—	—	—	¹ Coagulación espontánea en todos los tubos, inclusive el control sin veneno.
1,0 „	0,05 „	++++	++++	—	—	—	
1,0 „	0,10 „	++++	++++	—	—	—	
1,0 „	—	—	++++	—	—	—	

Técnica. Todos los tubos completados a 2,0 cc. con solución fisiológica; bañomaría 37°C. Lectura 60'.

La inestabilidad del plasma durante la fase inicial ha provocado la coagulación espontánea del plasma fluorado, recogido 30' después de la inyección. La fase negativa por desaparición de todo el fibrinógeno se establece antes de la primera hora, no coagulando más el plasma ni con suero normal ni con otro veneno altamente coagulante.



Acción sobre la coagulación del veneno de *L. muta*. Perro M4, inyectado con 25 mg. de veneno, por vía intramuscular.

PODER ANTICOAGULANTE DEL SUERO

Suero inactivado M-4	Suero activo caballo	Plasma caballo	Resultados				
			Antes iny.	30' desp. iny.	60' desp. iny.	120' desp. iny.	180' desp. iny.
a) Lectura en 15' B.M. 37°C.							
0,5 cc.	1,0 cc.	1,0 cc.	—	—	—	+++	+++++
1,0 "	1,0 "	1,0 "	++	—	+++	+++++	+++++
—	1,0 "	1,0 "	—	—	—	—	—
b) Lectura en 30' B.M. 37°C.							
0,5 cc.	1,0 cc.	1,0 cc.	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
1,0 "	1,0 "	1,0 "	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
—	1,0 "	1,0 "	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

Técnica. El suero en estudio ha sido inactivado y puesto en seguida en contacto con suero normal de caballo durante 60' en bañomaria a 37°C, antes de juntar el plasma de caballo fluorado.

El suero de perro M-4 poseía antes de la inyección un pequeño poder coagulante natural que desapareció después de inyectado el veneno (30'), siendo reemplazado por una acción coagulante muy marcada debido al propio veneno. No se notó ningún efecto anticoagulante ni en este animal ni en otros que sobrevivieron mayor tiempo después que hubo desaparecido el veneno circulante.

2. Acciones hemolíticas

EL veneno de *L. muta* posee una acción moderada sobre los fosfátidos sanguíneos, que se traduce por una acción hemolítica inferior a la de los venenos altamente fosfatidásicos de *C. terrificus* y de *B. atrox* de Venezuela y Norte del Brasil. Estudiaremos las variaciones globulares "in vivo" después de la inyección del veneno; las variaciones de las hemolisinas naturales y la formación de auto-hemolisinas; las variaciones de la resistencia globular y finalmente las variaciones del complemento que ya entra en el grupo de las acciones proteásicas.

a) VARIACIONES GLOBULARES

Como los otros venenos de *Crotalinæ*, el veneno de *L. muta* produce al principio una lisis bastante fuerte, pero breve, de los glóbulos rojos y blancos, pudiendo pasar inadvertida cuando no se realizan exámenes seriados con cortos intervalos. Pero, al contrario de lo que se observa con los venenos de *C. terrificus*, de *B. atrox* o de *Naja*, esta lisis inicial de los glóbulos rojos está bien compensada por la aparición de glóbulos nuevos, notándose numerosas formas jóvenes, eritroblastos, hematias nucleadas y hematias con vestigios nucleares, con anisocitosis y anisocromía. En algunos casos el número de glóbulos puede, después de la inyección, ser 40% superior al valor inicial.

Como los otros venenos de *Crotalinæ* altamente hemolíticos, la lisis inicial es mucho más intensa y las

pérdidas globulares no llegan a ser totalmente compensadas por la aparición de nuevas formas.

El veneno de *L. muta* produce también una leucopenia inicial seguida por leucocitosis moderada, con predominio casi absoluto de polinucleares neutrófilos acompañados por formas inmaduras, mielocitos y mieloblastos. Disminuyen o desaparecen totalmente los linfocitos, grandes mononucleares y polinucleares acidófilos, observándose durante este período numerosos restos de glóbulos lisados y vestigios de núcleos de polinucleares fragmentados. Esta leucocitosis primaria, debida a la acción del veneno sobre los órganos hematopoyéticos, alcanza su máximo entre 24 y 48 hs., disminuyendo rápidamente más tarde. Está seguida con frecuencia por una leucocitosis tardía, apareciendo en el perro tres o cuatro días después de la inyección intramuscular o subcutánea y en relación con la formación de gangrena o de abscesos debidos a la acción local del veneno. Las profundas alteraciones nucleares de los neutrófilos no permiten establecer la relación exacta entre el número de núcleos plurilobados y los núcleos en bastón, pero predominan los últimos después de la inyección.

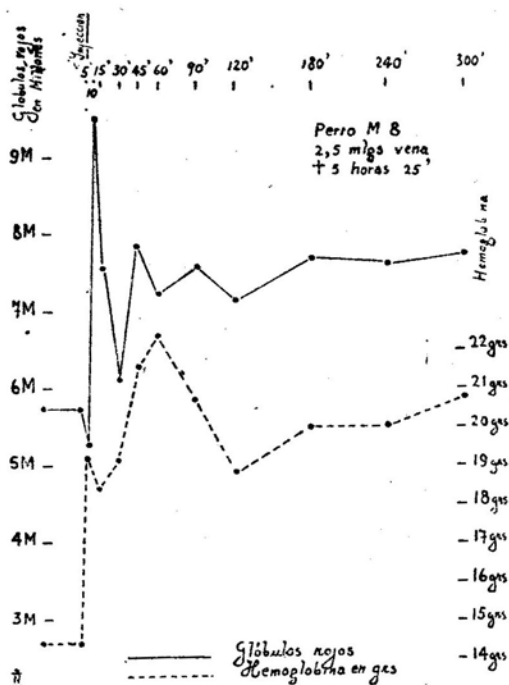
Tampoco es raro, después de las inyecciones intravenosas, observar entre la primera y la segunda hora una segunda caída momentánea de la curva leucocitaria en la circulación periférica. Su origen es mecánico debido a la vasoconstricción periférica intensa consecutiva a la estagnación visceral considerable. (Perro M-8).

El valor de la hemoglobina total aumenta, a veces de modo considerable, durante las primeras horas, con la aparición de numerosos glóbulos nuevos antes que sea eliminada la hemoglobina disuelta en el plasma, proviniendo de los glóbulos lisados.

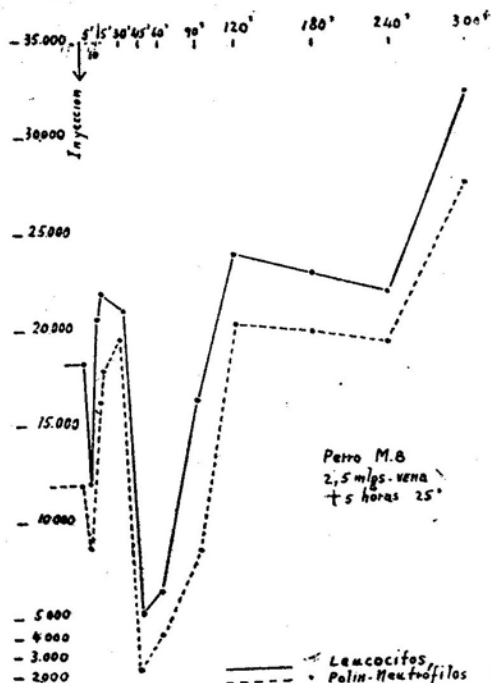
Por vía intramuscular o subcutánea, las variaciones globulares son análogas a las observadas después de las inyecciones intravenosas pero menos rápidas e intensas.

Perro M-8— ♂ 3.500 gr. Inyección intravenosa de 2,5 mg. de veneno. Muerte 335'.

Sangría	Glóbulos rojos	Hemoglobina en gramos	Leucocitos
Antes de la iny.	5.748.000	14,4	18.125
5' desp. inyec.	5.372.000	19,2	12.025
10' " "	9.472.000	18,5	20.775
15' " "	7.624.000	18,4	21.875
30' " "	6.124.000	19,2	20.925
45' " "	7.872.000	21,6	5.125 ¹
60' " "	7.224.000	22,4	6.400 ²
90' " "	7.572.000	20,8	16.400
120' " "	7.148.000	18,9	24.050
180' " "	7.700.000	20,0	22.800
240' " "	7.648.000	20,0	22.025
300' " "	7.724.000	20,8	32.175



Variaciones de los glóbulos rojos y de la hemoglobina total después de la inyección de veneno de L. muta. Perro M8. Inyección intravenosa de 2,5 mg. de veneno.



Variaciones de los leucocitos y polinucleares neutrófilos después de la inyección de veneno de *L. muta*. Perro M8, inyección intravenosa de 2,5 mg. de veneno.

Leucocitoria

Series	Linfocitos	Gr. mono-nucleares	Pol. neutrófilos	Pol. acidófilos	Pol. basóf.	Mielocitos	Mieloblastos
1a iny.	13% 2.356	8% 1.450	71% 12.848	1% 781	0	4% 725	3% 181
inyec.	10,, 1.202	6,, 721	73,, 8.778	1,, 120	0	7,, 841	3,, 360
"	10,, 2.077	1,, 207	79,, 16.412	1,, 207	0	5,, 1.038	4,, 831
"	11,, 2.406	1,, 218	81,, 17.718	0	0	3,, 656	4,, 875
"	6,, 1.255	1,, 209	88,, 18.414	0	0	1,, 209	4,, 837
"	39,, 1.198	3,, 153	48,, 2.460	0	0	2,, 102	8,, 410
"	29,, 1.856	1,, 64	65,, 4.160	0	0	1,, 64	4,, 256
"	41,, 6.724	2,, 328	53,, 8.692	0	0	2,, 328	2,, 328
"	10,, 2.405	0	85,, 20.442	0	0	1,, 240	4,, 962
"	8,, 1.124	0	87,5 19.950	0	0	1,5,, 342	3,, 684
"	5,, 1.101	0	88% 19.382	0	0	5,, 1.101	2,, 440
"	7,, 2.252	0	85,, 27.348	0	0	5,, 1.608	3,, 965

Nota. Las sangrías realizadas en 45' y 60' después de la inyección (1 y 2) corresponden a un período de "izquemia" periférica intensa con enormes estagnaciones viscerales que han perjudicado las cuentas globulares. 5' después de la inyección, numerosos hematíes dentados — 10' y 15' casi todos los hematíes dentados y vacuolados — 30' protoplasma de numerosos neutrófilos poco visible, en parte lisado — 45' las mismas alteraciones; numerosos núcleos de neutrófilos aislados y fragmentados; hematíes nucleados; anisocitosis y anisocromía — 60' hematíes en parte aglutinados; hematíes nucleados; hematíes con granulaciones marginales; anisocitosis y anisocromía; numerosos neutrófilos con núcleos en bastón — 120' desaparecen los núcleos aislados de neutrófilos; numerosos neutrófilos abastionados; hematíes nucleados — 240' aspecto idéntico — 300' numerosos hematíes nucleados; eritroblastos. Las formas anómalas de hematíes alcanzan una cifra de 12% en relación a los leucocitos.

Las variaciones globulares son más lentas después de la inyección subcutánea o intramuscular.

Perro M-11.— ♂ 6.200 gr. Inyección intramuscular de 30.0 mg. de veneno. Muerte en 12 hs.

Sangría	Glóbulos rojos	Hemoglobina en gramos	Leucocitos
Antes de la iny.	4,248.000	14,1	24.200
15' desp. inyec.	4.800.000	14,9	23.425
30' " "	4.924.000	14,9	25.000
45' " "	5.200.000	14,5	18.575
60' " "	5.200.000	14,5	30.625
120' " "	4.800.000	15,0	25.825
180' " "	6.624.000	14,9	37.800
240' " "	5.948.000	14,9	37.175

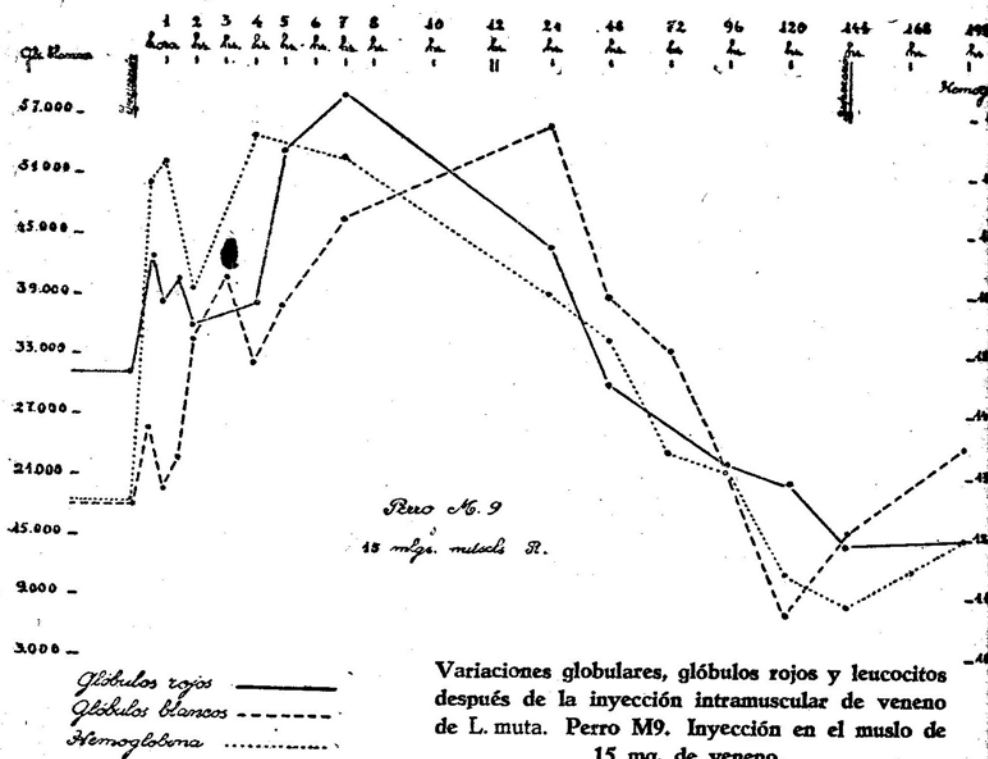
No se ha podido apreciar en este animal la caída inicial de la curva de los glóbulos rojos. Siendo más lentos los efectos del veneno, las dos acciones, litica y regenerativa, se superponen en gran parte.

	Linfocitos		Gr. mono-nucleares		Pol. neutrófilos		Pol. acidófilos		Pol. basófil.		Mielocitos		Mieloblastos	
iny.	14%	3.360	10%	2.400	63%	15.190	13%	3.120	0		0			0
inyec.	4..	936	8..	1.872	75..	17.550	13..	3.042	0		0			0
"	13..	3.250	6..	1.500	71..	17.550	10..	2.500	0		0			0
"	7..	1.295	5..	925	78..	14.430	7..	1.295	0		3%	555		0
"	8..	2.448	7..	2.142	75..	22.950	9..	2.754	0		1..	306		0
"	11..	2.838	7..	1.806	77..	19.866	1..	258	0		4..	1.032		0
"	1..	378	3..	1.134	85..	32.130		0	0		9..	3.402	2%	756
"	3..	1.113	2..	742	87..	30.277	1..	371	0		7..	2.597		0

Perro M-9.— ♂ 8.500 gr. Inyección intramuscular de 15,0 mg. Sacrificado 9 días después de la inyección por tener gangrena local.

Sangría	Glóbulos rojos	Hemoglobina en gramos	Leucocitos
Antes de la iny.	5.700.000	12,8	18.025
30' desp. inyec.	7.572.000	17,9	25.775
60' " "	6.900.000	18,2	20.450
120' " "	6.500.000	16,1	34.525
240' " "	6.972.000	18,7	32.650
360' " "	7.348.000	17,9	37.800
24 hs " "	7.700.000	16,0	32.950
30 " " "	8.548.000	17,7	56.700
51 " " "	5.572.000	15,2	39.000
72 " " "	4.830.000	13,3	33.425
96 " " "	4.124.000	13,1	15.000
144 " " "	2.824.000	10,9	14.675
218 " " "	3.000.000	12,0	24.375

Sangrias	Linfocitos	Gr. mono-nucleares	Pol. neutrófilos	Pol. acidófilos	Pol. basóf.	Mielocitos	Mi
Antes de la iny.	24% 4.320	13% 2.340	54% 9.720	8% 1.440	0	1% 180	
30' desp. inyec.	4,, 1.032	6,, 1.548	74,, 19.092	9,, 2.322	0	6,, 1.548	1
60' " "	18,, 3.690	7,, 1.435	64,, 13.120	7,, 1.435	0	4,, 820	
120' " "	7,, 2.415	2,, 690	81,, 26.945	0	0	7,, 2.415	3
240' " "	8,, 2.616	1,, 327	84,, 27.468	0	0	6,, 1.962	1
360' " "	4,, 1.512	0	85,, 32.130	0	0	9,, 3.402	2
24 hs. " "	3,, 990	5,, 1.650	81,, 26.730	0	0	9,, 2.970	2
30 " " "	0	1,, 567	89,, 50.463	0	0	9,, 5.103	1
51 " " "	11,, 4.290	2,, 780	79,, 30.810	0	0	7,, 2.730	1
72 " " "	8,, 2.672	4,, 1.336	80,, 26.720	4,, 1.336	0	4,, 1.336	
96 " " "	17,, 2.635	12,, 1.860	57,, 8.835	3,, 465	0	10,, 1.550	1
144 " " "	1,, 146	5,, 730	78,, 11.388	12,, 1.752	0	3,, 438	1
218 " " "	1,, 244	4,, 976	81,, 19.764	3,, 732	0	10,, 2.440	1



b) VARIACIONES DE LAS HEMOLISINAS

La acción hemolítica del veneno de *L. muta* es moderada, menos intensa que la producida por los venenos de *C. terrificus* o de *B. atrox*, de Venezuela, del Norte del Brasil o de *Naja Naja*.

Hemos estudiado los tres aspectos siguientes del problema: formación in vivo de auto-hemolisinas; variación de la capacidad del suero para adquirir in vitro propiedades hemolíticas en presencia de un veneno; variaciones de las hemolisinas naturales.

Tomaremos como ejemplo dos perros, uno inyectado por vía venosa y el otro por vía intramuscular. La acción por vía venosa es naturalmente más rápida e intensa que por las otras vías.

Perro M-10.— ♂ 5.350 gr. Inyección en la safena, de 2,0 mg. de veneno. "Shock" inmediato violento, desapareciendo completamente en 30'. Muerte en 60'.

Perro M-12.— ♂ 5.000 gr. Inyección intramuscular en el muslo de 30,0 mg. de veneno. Muerte en 170'.

Sangría por punción cardíaca antes de la inyección y después de la inyección con intervalos variables hasta la muerte.

Formación de auto-hemolisinas. Durante la fase inicial positiva aparecen en la circulación auto-hemolisinas formadas por una transformación de los fosfátidos sanguíneos bajo la influencia del veneno; estas hemolisinas son responsables por la lisis globular observada. Estas propiedades hemolíticas no son muy intensas, y numerosos glóbulos resisten a la lisis. El suero sanguíneo obtenido durante este periodo está cargado de hemoglobina, pero nunca en la misma proporción que el suero de los animales que reciben veneno de *C. terrificus* de Venezuela o de otros venenos altamente hemolíticos.

Por vía intravenosa se nota la aparición inmediata de las hemolisinas que alcanzan su valor máximo entre 2' y 4' después de la inyección; decrecen rápidamente, desapareciendo antes de finalizar la primera hora. En nuestras condiciones experimentales solamente pudimos conseguir "in vitro" con el suero de nuestros animales la hemolisis total de pequeñas dosis de sus propios glóbulos recogidos antes de la inyección o de los glóbulos heterólogos. Los glóbulos que resisten 30' "in vitro" a la acción hemolítica se vuelven más resistentes. Después de la inyección intramuscular las hemolisinas aparecen entre 30' y 45', y se van en menos de 1 hora.

Perro M-10. Vía venosa

Suero diversas sangrías	Glób. norm. del propio animal	Resultados						
		Antes iny.	2' desp. iny.	5' desp. iny.	10' desp. iny.	15' desp. iny.	30' desp. iny.	60' desp. iny.
—	0,2 cc.	++++	—	+	++	+++	+++	++++
0,1 cc.	0,4 „	++++	+	++	+++	+++	+++	++++
0,1 „	0,8 „	++++	++	++	+++	+++	+++	++++
0,1 „	1,0 „	++++	+++	+++	+++	+++	+++	++++
0,1 „	1,2 „	++++	+++	+++	+++	+++	+++	++++
0,1 „	1,6 „	++++	+++	+++	+++	+++	+++	++++
0,1 „	0,2 „	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Perro M-12. Intramuscular

Suero diversas sangrías	Glób. norm. del propio animal	Resultados						
		Antes iny.	15' desp. iny.	30' desp. iny.	45' desp. iny.	60' desp. iny.	90' desp. iny.	120' desp. iny.
0,1 cc.	0,1 cc.	++++	++++	++++	++	++++	++++	++++
0,1 „	0,2 „	++++	++++	++++	+++	++++	++++	++++
0,1 „	0,4 „	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Notación.—Hemolisis total; + hemolisis casi total; ++ hemolisis parcial; +++ hemolisis poco marcada; ++++ hemolisis nula.

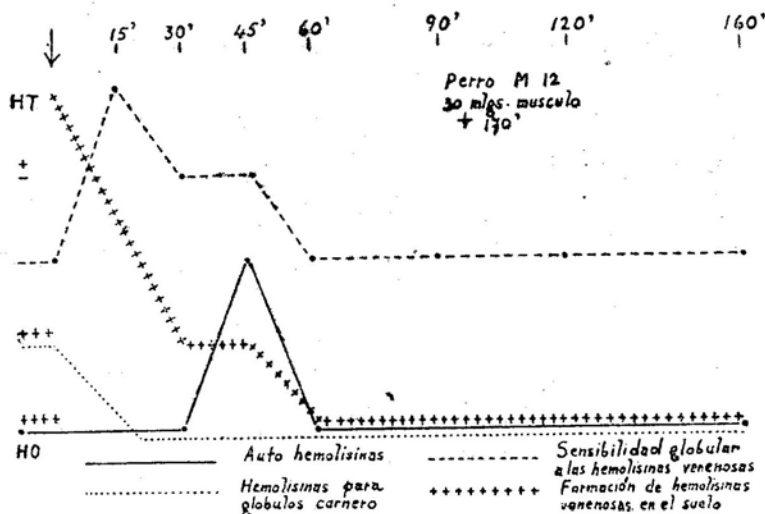
Técnica. Suero fresco del animal en estudio, recogido antes de la inyección del veneno y con intervalos variables después de la inyección, centrifugado, no diluido. Glóbulos normales del propio animal obtenidos antes de la inyección, lavados, en suspensión al 5%. Todos los tubos completados a 2,0 cc. con solución fisiológica de NaCl. Lectura después de 30' en bañomaría a 37°C.

Variaciones de la capacidad del suero para formar hemolisinas en presencia de un veneno. Las hemolisinas formadas en la circulación durante la fase inicial bajo la acción del veneno sobre los fosfátidos sanguíneos, son a su vez atacadas por el veneno en el segundo período de la intoxicación, siendo rápidamente destruidas. El plasma, con las alteraciones profundas de sus fosfátidos, no sólo pierde sus propiedades hemolíticas adquiridas en el primer período, sino también su capacidad de formar hemolisinas "in vitro" cuando es puesto en contacto con un veneno hemolítico.

12.

Veneno <i>L. muta</i> 1‰	Glób. norm. perro 5%	Resultados						
		Antes iny.	15' desp. iny.	30' desp. iny.	45' desp. iny.	60' desp. iny.	90' desp. iny.	170' desp. iny.
0,1 cc.	0,2 cc.	—	—	+	++	++	++++	+++++
0,1 ..	0,4 ..	—	++	++++	++++	+++++	+++++	+++++
0,1 ..	0,6 ..	+	++++	++++	+++++	+++++	+++++	+++++
0,1 ..	0,8 ..	++	++++	++++	+++++	+++++	+++++	+++++
0,1 ..	1,2 ..	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
0,1 ..	0,2 ..	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++

Técnica. Suero del animal en estudio, recogido en tiempos distintos antes y después de la inyección, fresco y no diluido. Veneno de *L. muta* en solución fisiológica. Glóbulos normales del propio animal recogidos antes de la inyección, lavados, en suspensión a 5%. Suero y veneno dejados en incubación al bañomaría a 37° durante 30'; lectura 30' después de la adición de los glóbulos.



Variaciones de las hemolisinas y de la resistencia globular después de la inyección intramuscular de veneno de *L. muta*. Perro M12. Inyección en el muslo de 30 mg. de veneno.

Resultado idéntico, con cualquier veneno hemolítico.

Variaciones de las hemolisinas naturales. Los resultados varían según se utilicen glóbulos sensibles o no a las hemolisinas venenosas. Los de carnero, son insensibles.

Después de las inyecciones intravenosas de veneno, el poder hemolítico natural del suero de perro para los glóbulos de carnero baja, pasando por un mínimo que coincide con el máximo de actividad de las auto-hemolisinas; luego, a medida que desaparecen las auto-he-

molisinas, el poder hemolítico del suero sobre los glóbulos de carnero se eleva de nuevo, sin alcanzar durante las primeras horas su valor primitivo.

Sero M-10. Via venosa

Suero M-10 diversas dosis	Glób. norm. carnero 5 %	Resultados						
		Antes iny.	2' desp. iny.	5' desp. iny.	10' desp. iny.	15' desp. iny.	30' desp. iny.	60' desp. iny.
0.1 cc.	0.2 cc.	—	—	—	—	—	—	—
0.1 ..	0.4 ..	—	++	—	—	—	—	—
0.1 ..	0.8 ..	—	+++	++	++	—	—	—
0.1 ..	1.0 ..	—	+++	++	++	+	+	—
0.1 ..	1.2 ..	—	++++	+++	++	++	++	++
0.1 ..	1.6 ..	+	++++	+++	+++	+++	+++	++

Sero M-12. Intramuscular

Suero M-12 diversas dosis	Glób. carnero 5 %	Resultados						
		Antes iny.	15' desp. iny.	30' desp. iny.	45' desp. iny.	60' desp. iny.	90' desp. iny.	170' desp. iny.
0.1 cc.	0.2 cc.	—	—	—	—	—	—	—
0.1 ..	0.4 ..	—	++	+	+	++	++	++
0.1 ..	0.8 ..	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
0.1 ..	1.0 ..	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
0.1 ..	1.5 ..	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Técnica. Suero fresco del animal en estudio recogido en tiempos distintos antes y después de la inyección. Glóbulos normales de carnero en suspensión al 5%. Bañomaria a 37°C; lectura en 30'.

Con los glóbulos de caballo, sensibles a las hemolisinas naturales del suero de perro y a las hemolisinas venenosas, se obtiene una curva, asociando los dos efec-

12. Vía muscular

Suero hemolit. anti-carn. 1:200	Glób. carnero 5 %	Resultados						
		Antes iny.	15' desp. iny.	30' desp. iny.	45' desp. iny.	60' desp. iny.	90' desp. iny.	170' desp. iny.
0,2 cc.	0,2 cc.	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
0,2 „	0,2 „	+	+++	+++	+++	+++	+++	+
0,2 „	0,2 „	-	+	-	-	-	-	-
-	0,2 „	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Técnica. Suero del animal en estudio, no inactivado, diluido a 1:10, utilizado como complemento. Sistema hemolítico formado por 5 U.H. suero conejo anti-carnero + 0,2 cc. suspensión de glóbulos lavados de carnero al 5%, dejados en incubación durante 60' a 37°C; después de 30' lectura.

d) VARIACIONES DE LA RESISTENCIA GLOBULAR

Varios venenos de *Crotalinæ* ejercen una doble acción sobre la resistencia globular "in vivo". En un primer período, que coincide con la presencia de las auto-hemolisinas, la resistencia globular a las acciones mecánicas o a las soluciones hipotónicas disminuye de modo considerable, volviendo rápidamente a la normal cuando desaparecen las hemolisinas circulantes.

En un segundo período la resistencia globular a las hemolisinas venenosas aumenta, cuando disminuye la capacidad del suero para formar hemolisinas venenosas. Esta última acción se debe al efecto directo del veneno sobre los fosfátidos endoglobulares, idéntico a su efecto sobre los fosfátidos del plasma.

El veneno de *L. muta* posee únicamente el primer efecto, produciendo una disminución inicial muy fuerte de la resistencia globular a las acciones mecánicas y a las soluciones hipotónicas. Esta disminución es más prolongada que la observada en la mayoría de los venenos

3. Acción sobre la presión arterial y la respiración.

LA inyección intravenosa del veneno de *L. muta* produce una caída casi inmediata y acentuada de la presión arterial. Con dosis de veneno moderadas (0,1 mg. por kilo) inyectadas al perro, la curva, después de algunas oscilaciones, cae rápidamente, se mantiene baja durante minutos y vuelve lentamente a la normal. Con esa dosis la respiración aumenta un poco de amplitud al principio; posteriormente obsérvase taquipnea con disminución de amplitud, junto con una taquicardia intensa, acompañada por arritmia y con algunos extra-sístoles.

La repetición de las inyecciones determina un estado de protección muy rápido contra el efecto hipotensor del veneno. (Perro Tuc. xiv, Tuc. xvi. El perro Tuc. xiv reaccionó fuertemente a una primera inyección intravenosa de 2,0 mg. de veneno; media hora después la presión arterial no varió con una nueva inyección, de 2,0 mg. ni con una tercera inyección de 4,0 mg., más tarde. Sólo se notó un aumento momentáneo de la amplitud del ritmo respiratorio después de cada inyección.

El perro Tuc. xvi llegó a soportar casi sin modificación de la presión arterial 3 y 5 mg. de veneno, respectivamente 25' y 40' después de dos inyecciones iniciales de 1,0 mg., notándose apenas pequeña alteración respiratoria.

Ya hemos estudiado estos fenómenos de protección con otros venenos (ver Bibliografía).

Esta protección presenta una especificidad bastante alta. El perro Tuc. xiv, después de soportar sin reacción apreciable 4,0 mg. de veneno de *L. muta*, presentó una caída apreciable de la presión arterial con 2,0 mg. de veneno de *Crotalus terrificus* de Argentina y una caída mucho mayor con 1,0 mg. de veneno de *Bothrops neuwiedii*, especie que pertenece a un grupo zoológico más alejado.

Perro T. XIV.— ♂ 22.000 gr.; anestesia cloral-morfina. Cánula carotidiana y cánula traqueal. Registro

de la presión arterial con manómetro de membrana. 1) inyección en la safena de 2,0 mg. de veneno de *L. muta*. 2) 20' inyección en la safena 2,0 mg. *L. muta*. 3) parada del cilindro. 4) 30' inyección safena 4,0 mg. *L. muta*. 5) 40' inyección safena 2,0 mg. *C. terrificus* Argentina. 6) 50' inyección safena 1,0 mg. *B. neuwiedii meridionalis*. Tiempo 60".

Perro T. XVI.—♀ —8.500 gr. anestesia cloral-morfina. Cánula carotidiana con manómetro de membrana y cánula traqueal. 1) inyección safena 1,0 mg. *L. muta*. 2) 15' inyección safena 1,0 mg. *L. muta*. 3) 25' inyección safena 3,0 mg. *L. muta*. 4) 43' inyección safena 5,0 mg. *L. muta*. 5) parada del cilindro. 6) 53' inyección safena 2,0 mg. *C. terrificus* Argentina.

Los venenos de *C. terrificus* y de *B. atrox* poseen un efecto mucho más brusco sobre la presión arterial, produciendo una caída casi vertical. Es interesante subrayar la protección relativa conferida con el veneno de *L. muta* en relación al efecto vaso-depresor del veneno de *C. terrificus*, mostrando el parentesco de estos venenos; contra el veneno de *B. neuwiedii*, especie zoológicamente más alejada, la protección es casi nula.

4. Acción sobre la temperatura.

COMO todos los venenos de *Crotalinæ*, el veneno de *L. muta* determina una caída acentuada de la temperatura en los casos graves.

Los animales mueren en estado de hipotermia profunda.

Perro M-4.—Inyección intramuscular de 25,0 mg. de veneno en el muslo. Muerto en 190'. Temperatura rectal:

Antes de la inyección 37°C.; 30' después de inyección 37°C.; 60' después de inyección 36,5°C.; 120' después de inyección 35,6°C.; 180' después de inyección 32,0°C.

III

ESTUDIO IN VITRO

EL estudio "in vitro" del veneno permite analizar sus caracteres esenciales: acción coagulante y acción anti-coagulante muy elevadas; acción hemolítica moderada; acción anti-complementaria y proteolítica poco marcada. Además se verifican otras dos propiedades interesantes: una acción aglutinante muy elevada sobre glóbulos de diversas especies animales, y propiedades floculantes con diversos sueros normales.

1. Acción coagulante y anti-coagulante.

LA acción coagulante del veneno de *L. muta* es muy elevada, clasificándose este veneno entre los más activos sobre los plasmas de mamíferos. La unidad coagulante en relación con el plasma fluorado de caballo ha sido 0,0002 mg., un poco inferior al veneno de *B. atrox* de Venezuela, el más coagulante de los venenos de *Crotalinae* (Lectura en bañomaría a 37°C. 60').

El efecto anti-coagulante comienza a manifestarse sobre el mismo plasma con 0,02 mg.; con 2,5 mg. no se observa ningún efecto coagulante primario: el plasma presenta un cierto grado de floculación y vuélvese en seguida incoagulable.

1 cc. de solución de veneno + 1 cc. plasma fluorado de caballo, lectura en bañomaría 37°C. 60'.

Veneno	Veneno
4,0 mg. —	0,01 mg. +++++
3,0 „ —	0,008 „ +++++
2,0 „ +	0,004 „ +++++
1,0 „ +++++	0,002 „ +++++
0,8 „ +++++	0,001 „ +++++
0,4 „ +++++	0,0008 „ +++++
0,1 „ +++++	0,0006 „ +++++
0,08 „ +++++	0,0004 „ ++++
0,04 „ ++++	0,0002 „ ++
0,02 „ ++++	0,0001 „ —

En relación con el plasma de pollo, el veneno de *L. muta*, al igual que el veneno de *C. terrificus*, posee una acción coagulante casi nula. Se confirma así su parentesco con el veneno de *Crotalus*, diferenciándose de los venenos de *Bothrops*, que son coagulantes para el plasma de aves. Con dosis de 0,0005 hasta 5,0 mg. de veneno de *L. muta*, no se ha conseguido efecto coagulante sobre el plasma fluorado de pollo.

Su acción es muy débil sobre el plasma de *Didelphis marsupialis* (zarigüeya; muca en el Perú), animal poseedor de una inmunidad general muy elevada contra los venenos de *Crotalinæ* y *Viperinæ*.

1,0 cc. de plasma de *Didelphis* fluorado al 3%. + 1,0 cc. de solución de veneno de *L. muta*.

Veneno	Veneno
5,0 mg. +	0,1 mg. —
4,0 „ +	0,05 „ —
2,0 „ +	0,01 „ —
1,5 „ +	0,005 „ —
1,0 „ +	0,001 „ —
0,5 „ ±	

El poder anti-coagulante del veneno de *L. muta* es muy elevado, siendo ya notable en 60' con 0,05 mg. en nuestras condiciones experimentales. Puesto en contacto con suero normal de caballo, el veneno produce hasta la dosis de 0,5 mg. una floculación muy abundante: con dosis inferior, la floculación es poco visible macroscópicamente.

1,0 cc. solución veneno + 1,0 cc. suero normal de caballo dejados 30' en incubación en bañomaria a 37°C.; añádese después 1,0 cc. plasma fluorado de caballo; lectura de 15' durante 1 h. en bañomaria a 37°C.

Veneno en mg.	Suero normal caballo	Plasma fluorado caballo	Resultados			
			15'	30'	45'	60'
4,0 mg.	1,0 cc.	1,0 cc.	—	—	—	—
3,0 "	1,0 "	1,0 "	++	+	±	—
2,0 "	1,0 "	1,0 "	++	+	+	+
1,0 "	1,0 "	1,0 "	++	+	+	+
0,8 "	1,0 "	1,0 "	++	+	+	+
0,6 "	1,0 "	1,0 "	++	++	++	+
0,4 "	1,0 "	1,0 "	+++	+++	++	++
0,2 "	1,0 "	1,0 "	++++	++++	++	++
0,1 "	1,0 "	1,0 "	++++	++++	+++	+++
0,05 "	1,0 "	1,0 "	++++	++++	+++	+++
—	1,0 "	1,0 "	++++	++++	++++	++++

Las dosis muy bajas de veneno entre 0,5 y 0,05 mg. de veneno han acelerado al principio la coagulación del plasma, apareciendo posteriormente un pequeño efecto anticoagulante y el coágulo ya formado se disuelve lentamente. Las dosis elevadas de veneno impiden totalmente la coagulación.

Este poder anti-coagulante elevado explica que, utilizando en sus primeros trabajos una técnica poco sensible, Vital Brazil haya considerado el veneno de *L. muta* como anti-coagulante, sin haber notado el efecto coagulante por haber trabajado con dosis exageradas de veneno y con plasma citratado.

La prolongación de la incubación entre el veneno y el suero normal disminuye más todavía el poder coagulante del suero. Sin incubación previa entre veneno y suero, la unidad coagulante ha sido 0,1 mg.; después de 30' de incubación la unidad anti-coagulante ha bajado a 0,04 mg.; con 120' de incubación, unidad 0,02 mg.; con 180' cae a 0,01 mg.

Veneno <i>L. muta</i> en mg.	Suero fresco caballo	Plasma fluorado caballo	Resultados				
			Incub. nula	Incub. 30'	Incub. 60'	Incub. 120'	Incub. 180'
1,0 mg.	1,0 cc.	1,0 cc.	+	+	+	+	+
0,8 "	1,0 "	1,0 "	+	+	+	+	+
0,6 "	1,0 "	1,0 "	++	+	+	+	+
0,4 "	1,0 "	1,0 "	++	+	+	+	+
0,2 "	1,0 "	1,0 "	+++	+	+	+	+
0,1 "	1,0 "	1,0 "	+++	++	+	+	+
0,08 "	1,0 "	1,0 "	++++	++	++	++	+
0,06 "	1,0 "	1,0 "	++++	+++	++	++	+
0,04 "	1,0 "	1,0 "	++++	+++	+++	++	++
0,02 "	1,0 "	1,0 "	++++	++++	++++	+++	+++
0,01 "	1,0 "	1,0 "	++++	++++	++++	++++	+++
0,005 "	1,0 "	1,0 "	++++	++++	++++	++++	++++
—	1,0 "	1,0 "	++++	++++	++++	++++	++++

Técnica. Incubación previa al bañomaria a 37°C de duración variable entre veneno + suero. Lectura definitiva 60' después de la adición del plasma fluorado.

2. Acciones proteásicas.

LA fuerte acción anti-coagulante del veneno de *L. muta* se debe principalmente a sus propiedades fosfatidásicas elevadas y a la destrucción del citocima; su acción proteásica es menos intensa; su acción sobre el complemento y sobre la gelatina es poco marcada.

Acción sobre el complemento

Veneno en mg.	Comple- mento 1 : 10	Sistema hemoli- fíco	Resultados				
			Sin incub.	30' incub.	60' incub.	120' incub.	180' incub.
1,0 mg.	1,0 cc.	1,0 cc.	—	—	—	++++	++++
0,8 "	1,0 "	1,0 "	—	—	—	+++	++++
0,6 "	1,0 "	1,0 "	—	—	—	—	++++
0,4 "	1,0 "	1,0 "	—	—	—	—	++++
0,2 "	1,0 "	1,0 "	—	—	—	—	—
—	1,0 "	1,0 "	—	—	—	—	—

Técnica. Una serie de tubos, cada uno con 1,0 cc. de solución de veneno de títulos crecientes + 1,0 cc. complemento fresco de cabaño a 1:10., son puestos a incubar durante un tiempo variable en bañomaría a 37°C.; añádesse después en cada tubo 5 U.H. suero hemolítico anticarnero + 0,2 cc. glóbulos de carnero al 5%. Lectura después de 30'.

Acción sobre la gelatina

Veneno en mg.	Gelatina al 30%	Resultados				
		Sin incub.	30' incub.	60' incub.	120' incub.	180' incub.
1,0 mg.	1,0 cc.	++++	++++	++++	+++	++
0,8 "	1,0 "	++++	++++	++++	++++	+++
0,6 "	1,0 "	++++	++++	++++	++++	+++
0,4 "	1,0 "	++++	++++	++++	++++	++++
0,2 "	1,0 "	++++	++++	++++	++++	++++
—	1,0 "	++++	++++	++++	++++	++++

Técnica. Una serie de tubos con 1,00 cc. de solución de veneno de título creciente, son puestos a incubar en bañomaría a 37°C. durante un tiempo variable con 1,0 cc. de gelatina al 30%. Terminada la incubación, los tubos son puestos en la heladera antes de la lectura definitiva.

Esta acción proteásica débil acerca más todavía el veneno de *L. muta* al veneno de *C. terrificus*, separándolo de la mayor parte de los venenos de *Bothrops* sudamericanos que poseen una acción proteásica muy marcada.

3. Acción hemolítica.

EN trabajos anteriores ("Revista Médico-chirúrgica do Brasil", 1931, xxxix, N° 9; ibidem, 1932 xl N° 1) hemos mostrado que todos los sueros y glóbulos sanguíneos de mamíferos no se comportan de modo idéntico en presencia de los venenos de *Crotalus*, de *Bothrops* y de *Naja*; con el veneno de *L. muta* se observa fenómeno análogo. El suero y los glóbulos de caballo son particularmente sensibles a la acción hemolítica de los venenos. Los de perro lo son un poco menos, mostran-

do con más facilidad fenómenos de resistencia a medida que se prolonga la incubación entre veneno y suero o entre veneno y glóbulos. Los sueros de conejo, caballo, carnero, no son hemolíticos. Los glóbulos de conejo y más todavía los de carnero, son muy resistentes.

Hemos estudiado con el veneno de *L. muta* los siguientes aspectos del problema:

- a) Acción hemolítica del veneno sobre los sueros de caballo y de perro.
- b) Acción de la temperatura sobre el efecto hemolítico del veneno.
- c) Resistencia globular.

a) ACCIÓN SOBRE LOS SUEROS Y LOS GLÓBULOS DE CABALLO Y DE PERRO.

Se puede observar directamente al microscopio la acción hemolítica del veneno. Mezclando una gota de suero de caballo con una gota de suspensión de glóbulos del mismo animal lavados y una gota de solución de veneno de *L. muta* al 1%, nótase la sedimentación rápida de los glóbulos que se separan, deshaciéndose sus cadenas; los glóbulos se vuelven esféricos, agitados por movimientos de rotación. La hemolisis aparece entre 3' y 3' 30"; muy lenta durante los primeros minutos, se acelera de modo considerable entre 8' y 14', para decrecer posteriormente; 30' después de iniciada la observación, prosigue lentamente hasta destruir casi todo glóbulo.

Dejando el veneno en contacto durante 5' con los glóbulos antes de añadir el suero, se producen las mismas modificaciones de su aspecto físico, demorando más la hemolisis después de la adición del suero.

Una técnica análoga a la descrita en el capítulo anterior, permite un análisis más completo del fenómeno: en una serie de tubos se ponen dosis crecientes de veneno en presencia de dosis fijas de suero normal; después de una incubación variable en bañomaría a 37°C, se añade 0,2 cc. de una suspensión al 5% de glóbulos rojos lavados. Lectura en 30'. Bañomaría a 37°C.

En estas condiciones, tanto el suero de caballo como el suero de perro adquieren, al principio, propiedades hemolíticas elevadas para los glóbulos homólogos. La prolongación del tiempo de incubación determina una disminución notable del poder hemolítico del suero, que sólo aparece en los tubos con mayor dosis de suero en los cuales se ha formado al principio un exceso de hemolisinas que son lentamente destruidas por el veneno. La formación inicial de hemolisinas es muy rápida y exige menores dosis de veneno que la transformación secundaria de las hemolisinas en sustancias inactivas. Esta acción anti-hemolítica secundaria es más intensa con el suero de perro.

Suero fresco normal	Solución veneno en mg.	Glób. homól. 5%	Resultados				
			Sin incub. el veneno y suero	30' de incub. a 37°C.	60' de incub. a 37°C.	120' de incub. a 37°C.	180' de incub. a 37°C.
Perro							
0,02 cc.	0,2 mg.	0,2 cc.	+++	+++	+++	++++	++++
0,05 "	0,2 "	0,2 "	++	++	++	++++	++++
0,08 "	0,2 "	0,2 "	+	+	+	+++	+++
0,10 "	0,2 "	0,2 "	—	±	±	++	+++
0,20 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	+	++
0,40 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	—	+
0,50 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	—	—
0,60 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	—	—
1,00 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	—	—
—	0,2 "	0,2 "	++++	++++	++++	++++	++++
Caballo							
0,02 cc.	0,2 mg.	0,2 cc.	±	++	++	++++	++++
0,05 "	0,2 "	0,2 "	±	+	++	+++	++++
0,08 "	0,2 "	0,2 "	—	+	+	++	++++
0,10 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	+	+++
0,20 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	—	+
0,40 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	—	—
0,50 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	—	—
0,60 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	—	—
1,00 "	0,2 "	0,2 "	—	—	—	—	—
—	0,2 "	0,2 "	++++	++++	++++	++++	++++

b) ACCIÓN DE LA TEMPERATURA

La incubación al bañomaría a 60°C activa la acción fosfatidásica del veneno, acelerando la formación de hemolisinas con dosis bajas de veneno, y su destrucción secundaria con dosis más altas: es el óptimo de temperatura.

Suero normal de caballo	Veneno en mg.	Glóbulos de caballo al 5 %	Resultados	
			Incub. 60' 37°C	Incub. 60' 60°C
0,5 cc.	0,02 mg.	0,2 cc.	+	—
0,5 „	0,04 „	0,2 „	±	—
0,5 „	0,08 „	0,2 „	—	—
0,5 „	0,10 „	0,2 „	—	—
0,5 „	0,20 „	0,2 „	—	—
0,5 „	0,40 „	0,2 „	—	+
0,5 „	0,60 „	0,2 „	—	++
0,5 „	0,80 „	0,2 „	—	++++
0,5 „	1,00 „	0,2 „	—	++++
—	0,1 „	0,2 „	++++	++++
—	1,00 „	0,2 „	++++	++++
0,5 „	—	0,2 „	++++	++++

El veneno de *L. muta* calentado durante 15' a diversas temperaturas en bañomaría, conserva su poder hemolisígeno, aún después de dejado a 100° durante este tiempo. Su termo-resistencia es mucho más elevada que la del veneno de *B. atrox*, cuya acción general y poder hemolítico son muy alterados a 60°C. Entre los 70° y 100°C, la solución a 1‰ de veneno de *L. muta* precipita en gruesos copos, quedando claro el líquido; después de agitados los copos se deshacen volviéndose uniformemente opalescente la solución.

Dosis Veneno %	Suero fresco de caballo	Glób. de caballo al 5 %	Resultados					
			Veneno no calentado	Veneno calentado 15' a 60°	Veneno calentado 15' a 70°	Veneno calentado 15' a 80°	Veneno calentado 15' a 90°	Veneno calentado 15' a 100°
mg.	0.5 cc.	0.2 cc.	—	—	++	—	—	—
"	0.5 "	0.2 "	—	—	+	—	—	—
"	0.5 "	0.2 "	—	—	—	—	—	—
"	0.5 "	0.2 "	—	—	—	—	—	—
"	0.5 "	0.2 "	—	—	—	—	—	—
"	0.5 "	0.2 "	—	—	+	+	+	—
"	0.5 "	0.2 "	—	—	+	++	+	—
"	0.5 "	0.2 "	++++	++++	++++	++++	++++	++++
"	—	0.2 "	++++	++++	++++	++++	++++	++++
"	—	0.2 "	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Técnica. Solución de veneno de títulos variables, calentada durante 15' a diversas temperaturas. Después de enfriada a 37°C., júntese en cada tubo 0,5 cc. de suero fresco de caballo y 0.2 cc. de suspensión de glóbulos de caballo al 5%. Bañomaria 37°C. Lectura 30'.

Las pequeñas irregularidades notadas con el suero calentado a 70°, 80° y 90°C. parecen ser debidas a la retención mecánica por los copos de parte de los elementos activos del veneno; de lo contrario, sería difícil explicar la intensa actividad hemolítica del veneno calentado a 100°.

c) VARIACIONES DE LA RESISTENCIA GLOBULAR

Las investigaciones "in vivo" no permiten un buen estudio de las variaciones de la resistencia globular en las intoxicaciones agudas, por la interferencia constante de las hemolisinas formadas en el plasma. "In vitro" es posible separar los dos fenómenos.

El veneno de *L. muta* ejerce una doble acción, positiva y negativa, sobre la resistencia globular. Según las condiciones experimentales, estas dos acciones opuestas pueden equilibrarse, o puede predominar una. Las variaciones de resistencia nunca son muy intensas.

La resistencia de los glóbulos

de caballo a las soluciones hipotónicas o a las acciones mecánicas, aumenta cuando se utilizan soluciones diluídas de veneno relativamente poco hemolíticas. No se modifica o disminuye un poco, con las soluciones más concentradas.

Como elemento de comparación tomaremos el veneno de *Naja naja* que disminuye la resistencia globular, siendo más activas las soluciones más concentradas.

Título de solución NaCl.	Glóbulos normales de caballo	Veneno en mg.	Resultados		
			Glóbulos sin veneno	Glóbulos tratados con veneno <i>L. muta</i>	Glóbulos tratados con veneno <i>Naja naja</i>
Solución de veneno al 1%					
6,8%	0,05 cc.	0,10 mg.	++++	++++	++++
6,4 "	0,05 "	0,10 "	++++	++++	++++
6,0 "	0,05 "	0,10 "	+++	++++	+++
5,6 "	0,05 "	0,10 "	+++	++++	++
5,2 "	0,05 "	0,10 "	++	++++	+
4,8 "	0,05 "	0,10 "	++	++++	—
4,4 "	0,05 "	0,10 "	+	+++	—
4,0 "	0,05 "	0,10 "	+	++	—
3,6 "	0,05 "	0,10 "	—	—	—
3,2 "	0,05 "	0,10 "	—	—	—
Solución de veneno al 5%					
7,2%	0,05 cc.	0,50 mg.	++++	++++	++++
6,8 "	0,05 "	0,50 "	++++	++++	+++
6,4 "	0,05 "	0,50 "	++++	++++	+++
6,0 "	0,05 "	0,50 "	++++	++++	—
5,6 "	0,05 "	0,50 "	++++	++++	—
5,2 "	0,05 "	0,50 "	++++	++++	—
4,8 "	0,05 "	0,50 "	+++	+++	—
4,4 "	0,05 "	0,50 "	+++	++	—
4,0 "	0,05 "	0,50 "	++	+	—
3,6 "	0,05 "	0,50 "	+	+	—
3,2 "	0,05 "	0,50 "	—	—	—
3,0 "	0,05 "	0,50 "	—	—	—

Técnica. Glóbulos lavados de caballo, no diluidos, dejados en in-

incubación previa 30', en bañomaria 37° C, con la solución de veneno. Júntese en cada tubo 2.0 cc. solución NaCl, de título decreciente. Lectura 30'. Bañomaria 37°C. Una serie de control, sin veneno.

La resistencia de los glóbulos de caballo a las hemolisinas venenosas (glóbulos lavados dejados en contacto en bañomaria a 37°C con una solución de veneno; después añádesse suero normal fresco de caballo) es poco modificada con el veneno de *L. muta*, traduciéndose por un pequeño retardo de la hemólisis en los tubos que reciben mayores dosis de veneno. En las mismas condiciones, el veneno de *Naja* disminuye un poco la resistencia glóbular, en tanto que el veneno de *B. atrox* la eleva de modo considerable.

	Glób. de caballo al 5 %	Suero fresco de caballo	<i>L. muta</i>		<i>Naja Naja</i>		<i>B. atrox</i>	
			Sin incub.	60' de incub.	Sin incub.	60' de incub.	Sin incub.	60' de incub.
mg.	0,2 cc.	0,5 cc.	+	++	+++	+++	++++	++++
"	0,2 "	0,5 "	+	+	++	++	++++	++++
"	0,2 "	0,5 "	-	-	+	-	+++	++++
"	0,2 "	0,5 "	-	-	-	-	++	++++
"	0,2 "	0,5 "	-	-	-	-	-	++++
"	0,2 "	0,5 "	-	-	-	-	-	++++
"	0,2 "	0,5 "	-	-	-	-	-	++++
"	0,2 "	0,5 "	-	-	-	-	-	++++
"	0,2 "	-	++++	++++	++++	++++	++++	++++
"	0,2 "	-	++++	++++	++++	++++	++++	++++

Nota. En la primera columna que corresponde a cada veneno los glóbulos no tienen ninguna incubación previa con el veneno, en la segunda columna, incubación de 60' a 37°C entre glóbulos y veneno.

La resistencia de los glóbulos de perro al complejo hemolítico suero normal + veneno, aparece, al contrario, ligeramente disminuída:

Veneno 1% + glóbulos 5% + 0,5 cc. suero normal de perro.
 Sin incubación previa entre veneno y glóbulos:
 0,01 +; 0,02 +; 0,04 +; 0,05 +; 0,10 +.
 Con incubación previa entre veneno y glóbulos:
 0,1 + 0,02.—

La resistencia de los glóbulos de conejo al complejo hemolítico veneno + suero de caballo (el suero de conejo no puede ser utilizado por no formar hemolisinas en presencia del veneno) no está modificada después de la incubación de 60' entre glóbulo y veneno.

Los glóbulos de carnero sólo hemolisan en presencia de suero de caballo y veneno, cuando se añade suero hemolítico anti-carnero. En tales condiciones la incubación preliminar de 60' en bañomaria a 37°C, entre veneno y glóbulos aumenta la resistencia globular.

Con incubación 60' veneno y glóbulos: 0,01 ++++;
 0,02 ++; 0,04 +; 0,05.—

Sin incubación previa entre glóbulos y veneno: 0,01.—

Técnica. Dosis crecientes de veneno, desde 0,01 hasta 0,5 mg. + 0,5 cc. de glóbulos de carnero al 5% + 5 U.H. suero hemolítico anti-carnero. Con o sin incubación de 60' en bañomaria 37°C. Después, adición de 0,5 cc. suero fresco de caballo en cada tubo.

Todas estas investigaciones confirman los resultados observados "in vitro", mostrando la acción fosfatídica relativamente moderada del veneno de *L. muta*, menos acusada que la observada con el veneno de *Naja*, con el veneno de *C. terrificus* o de numerosos *Bothrops*.

CONCLUSIONES

1. El veneno de *Lachesis muta* posee las propiedades generales de los venenos de *Crotalinæ*, con algunos caracteres propios. Su actividad general no es muy elevada. Es una especie más peligrosa por la cantidad que por la actividad de su veneno.
2. En los accidentes, los fenómenos iniciales de "shock" son con frecuencia acentuados, seguidos de síntomas neurotóxicos, parálisis, perturbaciones visuales, manifestaciones bulbares. Tardíamente aparecen grandes edemas hemorrágicos, hipotermia y necrosis locales. En la autopsia predominan las congestiones viscerales intensas y lesiones degenerativas en el hígado y en los riñones.
3. El análisis de su acción "in vivo" muestra una fase inicial breve de hipercoagulabilidad sanguínea muy acentuada, seguida de disminución y supresión de la coagulabilidad. No produce, como otros venenos de *Crotalinæ*, una descarga apreciable de antitrombina.

Su acción hemolítica compleja es inferior "in vivo" a la del veneno de *C. terrificus*: la lisis inicial es por lo general bien compensada por la liberación de glóbulos nuevos. Las auto-hemolisinas formadas al principio son rápidamente destruidas, perdiendo el suero su capacidad de formar nuevas hemolisinas en presencia de otro veneno hemolítico.

El complemento, al contrario de lo que se observa

con los venenos de *Bothrops*, está poco modificado.

La resistencia globular a las acciones mecánicas y a las soluciones hipotónicas, aparece fuertemente disminuída al principio, siendo esta disminución más prolongada que la observada con el veneno de *C. terrificus*. La resistencia globular a las hemolisinas venenosas aparece poco modificada.

La caída de la presión arterial no es tan brusca como la observada con los venenos de *C. terrificus*, y de *B. atrox*; la presión se levanta posteriormente de modo lento y progresivo. Las alteraciones respiratorias son análogas a las observadas con otros venenos de *Crotalinæ*.

El veneno de *L. muta* protege rápidamente contra el efecto vaso-depresor de nuevas inyecciones del mismo veneno; la protección adquirida es igualmente elevada contra el veneno de *C. terrificus*, pero es casi nula en relación con el veneno de *B. atrox*.

4. El estudio "in vitro" completa los resultados observados "in vivo". Por su poder coagulante muy elevado, el veneno de *L. muta* se sitúa al lado del veneno *B. atrox* (dosis mínima coagulante 0,0002 mg.), pero, al contrario de este último, carece casi totalmente de acción sobre el plasma de las aves, asemejándose al veneno *C. terrificus*. Su acción anticoagulante (dosis mínima anticoagulante 0,05 mg.) lo sitúa entre los venenos más anticoagulantes.

Sus propiedades proteásicas, sobre el complemento, el suero sanguíneo y la gelatina son muy débiles, asemejándose al veneno de las razas meridionales de *C. terrificus*.

"In vitro" posee una acción hemolítica muy elevada, tanto en presencia del suero de perro como de caballo, pero su acción antihemolítica secundaria es moderada, siendo más acentuada con el suero de perro. El óptimo de temperatura es + 60°C, pero el

poder hemolítico resiste todavía en soluciones calentadas 15 minutos a $+ 100^{\circ}\text{C}$.

"In vitro", es posible poner en evidencia un doble efecto positivo y negativo sobre la resistencia globular. La resistencia a las acciones mecánicas y a las soluciones hipotónicas es aumentada con las soluciones diluidas de veneno y se disminuye con las soluciones concentradas. La resistencia globular a las hemolisinas venenosas se modifica poco.

5. Por un cierto número de sus caracteres: fuerte acción neurotóxica, propiedades proteásicas poco elevadas, acción coagulante casi nula sobre el plasma de las aves, y muy especialmente el fenómeno de protección cruzada rápida obtenido por la primera inyección de veneno contra el efecto vaso-depresor de inyecciones posteriores del propio veneno o del veneno de *C. terrificus*, el veneno de *L. muta* se acerca más al veneno de la cascabel sudamericana que a los venenos de las *Bothrops*. El estudio biológico del veneno confirma así las conclusiones morfológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vital Brazil, *La défense contre l'ophidisme*, São Paulo, 1912.
- R. Kraus, *Serumtherapie der Vergiftungen durch tierische Gifte, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, 3 Aufl. III.
- V. Brazil y J. Vellard, *Action coagulante et anti-coagulante des venins*, "Ann. Inst. Pasteur", Paris, 1928, XLII, 403.
- Picado, *Las serpientes venenosas de Costa Rica*, San José de Costa Rica, 1931.
- J. Vellard, *Propriétés du venin des principales espèces de serpents du*

Venezuela, "Ann. Inst. Pasteur", Paris, 1938, LX, 511.

- J. Vellard, *Variations de la résistance globulaire in vivo sous l'influence des venins de serpent*, "C. R. Ac. Sc.", Paris, 1939, CCVIII, 66.
- " *Variations in vitro de la résistance globulaire sous l'influence des venins de serpent*, "C. R. Ac. Sc.", Paris, 1939, CCVIII, 538.
- " *Enfermedades producidas por animales venenosos. Terapéutica clínica*, El Ateneo, Buenos Aires, 1945, 247.

ÍNDICE

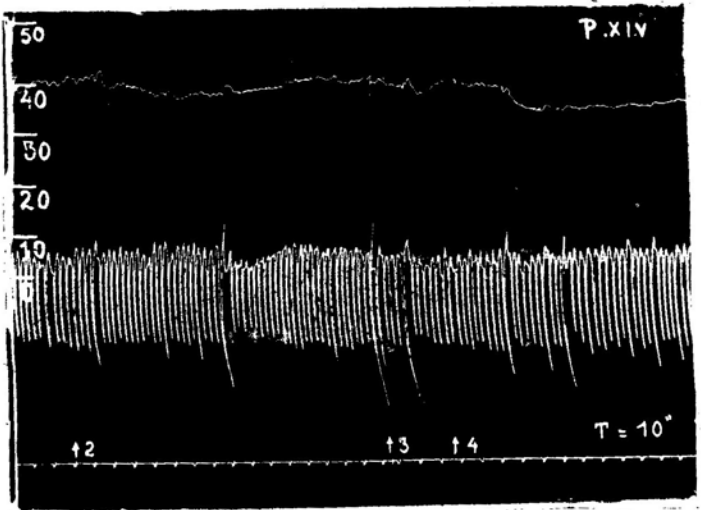
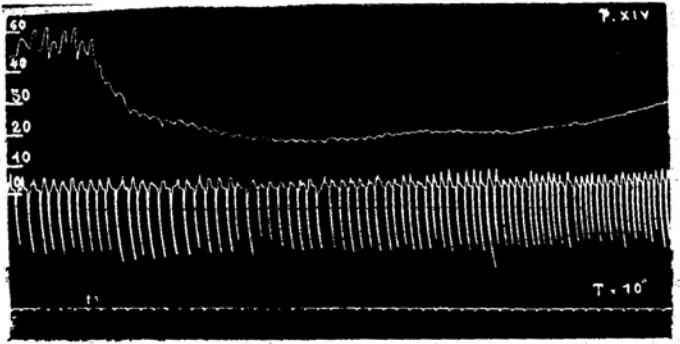


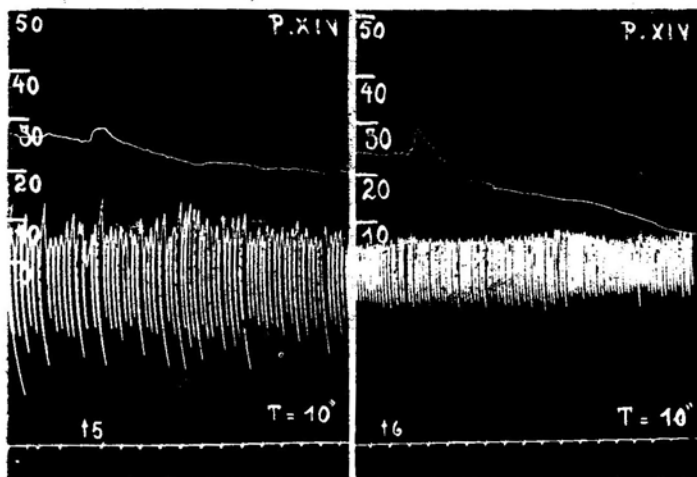
	<u>Págs.</u>
INTRODUCCIÓN	5
I. Propiedades generales del veneno	7
II. Estudio analítico del veneno "in vivo"	16
III. Estudio "in vitro"	37
Conclusiones	49
Referencias bibliográficas	51



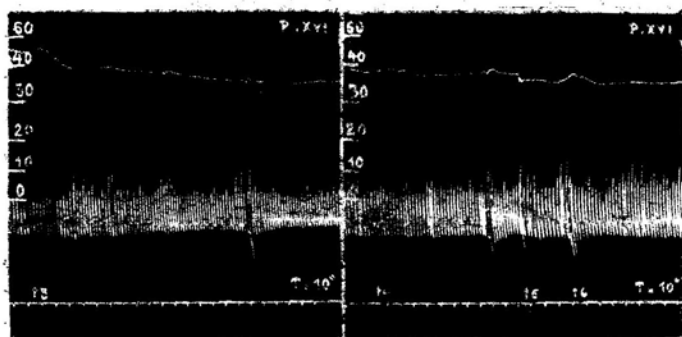
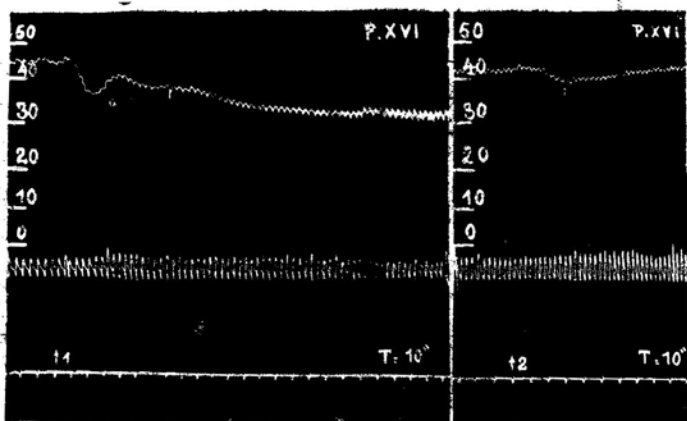


**Lachesis muta (L). Ejemplar macho de 2,40 m.,
del Estado de Pernambuco (Brasil).**





Modificaciones de la presión arterial y de la respiración. Perro
 Tuc. XIV, macho, 22.000 gr. Anestesia: cloral-morfina-1; inyec-
 ción en la safena de 2,0 mg. veneno de *L. muta*-2; 20' inyección
 en la safena de 2,0 mg. *L. muta*-3; parada del cilindro-4; 30' in-
 yección en la safena de 4,0 mg. *L. muta*-5; 40' inyección en la sa-
 fena de 2,0 mg. *C. terrificus*-6; 50' inyección en la safena 1,0 mg.
B. neuwiedii. Tiempo 60".



Modificaciones de la presión arterial y de la respiración. Perro Tuc XVI, hembra, 8.500 gr. Anestesia cloral-morfina-1; inyección en la safena de 1,0 mg. L. muta-2; 15' inyección en la safena de 1,0 mg. L. muta-3; 25' inyección en la safena 3,0 mg. L. muta-4; 43' inyección en la safena de 5,0 mg. L. muta-5; parada del cilindro-6; inyección en la safena de 2,0 mg. C. terrificus.