

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE CIENCIAS Y LETRAS
Departamento de Biología

**ALTERACIONES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS EN EL PERRO
PRODUCIDAS POR LA ADMINISTRACION DE DOSIS SUBLETALES
DE VENENO DE TERCIOPELO (Bothrops atrox)
POR VIA INTRAMUSCULAR E INTRAPERITONEAL**

Tesis presentada para optar al grado de
LICENCIADO EN BIOLOGIA

por

Orlando M. Morales

CIUDAD UNIVERSITARIA "RODRIGO FACIO" - 1970

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE CIENCIAS Y LETRAS
Departamento de Biología

**ALTERACIONES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS EN EL PERRO
PRODUCIDAS POR LA ADMINISTRACION DE DOSIS SUBLETALES
DE VENENO DE TERCIOPELO (Bothrops atrox)
POR VIA INTRAMUSCULAR E INTRAPERITONEAL**

Tesis presentada para optar al grado de
LICENCIADO EN BIOLOGIA

por

Orlando M. Morales

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS EN EL PERRO
PRODUCIDAS POR LA ADMINISTRACION DE DOSIS SUBLETALES DE _
VENENO DE TERCIOPELO (Bothrops atrox) POR VIA INTRAMUSCU
LAR E INTRAPERITONEAL:

Tribunal Examinador:

ORLANDO M. NORALES, Febrero 1970

. ii .

A mi esposa e hijos
por dar alegría a mi hogar

AGRADECIMIENTO

A mi profesor Guía de Tesis Dr. Roger Bolaños por sus valiosas indicaciones e interés en el desarrollo de este proyecto, así mismo por el suministro del veneno.

A los estudiantes de Medicina José Ramón Murillo y Harry Hidalgo por su contribución en la etapa experimental y al personal de la Hemeroteca y Centro de Cálculo Electrónico de la Universidad de Costa Rica por la eficaz ayuda en este estudio.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
TITULO	i
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
TABLA DE CONTENIDO	1
LISTA DE FIGURAS	2
LISTA DE GRAFICOS	3
I. INTRODUCCION	5
a. Venenos y serpientes venenosas	5
b. Alteraciones fisiológicas producidas por los venenos de serpientes	8
c. Revisión de la bibliografía costarricense sobre venenos de serpientes	11
II. MATERIAL Y METODOS	14
III. RESULTADOS	22
a. Presión arterial media	22
b. Frecuencia cardíaca	26
c. Hematocrito	31
d. Frecuencia respiratoria	33
IV. DISCUSION Y CONCLUSIONES	51
a. Mecanismos de regulación de la presión arterial y alteraciones cardiovasculares producidas por efecto del veneno	51
b. Mecanismo de respiración y su alteración por efecto del veneno.	66
V. RESUMEN	72
VI. REFERENCIAS CITADAS	73
VII. APENDICE	84
Lista de tablas	2-A

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1	37
Montaje del equipo y del perro para el registro de presión arterial, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca.	
Fig. 2	37
Detalle del manómetro de mercurio, el tambor del neumógrafo y el marcador de tiempo.	
Fig. 3	38
Efecto inmediato y tardío de la inyección intraperitoneal de 1 mg/kg de veneno de <u>B. atrox</u> sobre la presión arterial media y la respiración en el perro.	
Fig. 4	39
Efecto inmediato y tardío de la inyección intraperitoneal de 2 mg/kg de veneno de <u>B. atrox</u> , sobre la presión arterial media y la respiración en el perro.	
Fig. 5	40
Efecto inmediato y tardío de una inyección intramuscular de 5 mg/kg de veneno de <u>B. atrox</u> sobre la presión arterial media y la respiración en el perro.	
Fig. 6	41
Efecto inmediato y tardío de una inyección intramuscular de 7.5 mg/kg de veneno de <u>B. atrox</u> sobre la presión arterial media y la respiración en el perro.	
Fig. 7	42
Efecto de la inyección de solución salina isotónica sobre la presión arterial media y la respiración en el perro. Se incluye un caso de inyección i.v. de nembutal.	

LISTA DE GRAFICOS

- GRAFICO 1. Disminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de una dosis de 1 mg/kg de veneno de B. atrox. 43
- GRAFICO 2 Disminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de una dosis de 2 mg/kg de veneno de B. atrox. 43
- GRAFICO 3 Disminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de una dosis de 3 mg/kg de veneno de B. atrox. 43
- GRAFICO 4 Disminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de una dosis de 5 mg/kg de veneno de B. atrox. 44
- GRAFICO 5 Disminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de una dosis de 7.5 mg/kg de veneno de B. atrox. 44
- GRAFICO 6 Disminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de una dosis de 10 mg/kg de veneno de B. atrox. 44
- GRAFICO 7 Disminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de una dosis de 1 mg/kg de veneno de B. atrox. 45
- GRAFICO 8 Disminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de una dosis de 2mg/kg de veneno de B. atrox. 45
- GRAFICO 9 Disminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de una dosis de 3 mg/kg de veneno de B. atrox. 45
- GRAFICO 10 Disminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de una dosis de 5 mg/kg de veneno de B. atrox. 46

GRAFICO 11	46
Disminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de una dosis de 7.5 mg/kg de veneno de <u>B. atrox</u> .	
GRAFICO 12	46
Disminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de una dosis de mg/kg de veneno de <u>B. atrox</u> .	
GRAFICO 13	47
Efecto comparativo sobre la presión arterial media (mmHg) en el perro, de tres dosis I.P. de veneno de <u>B. atrox</u> durante 150 minutos.	
GRAFICO 14	47
Efecto comparativo sobre la presión arterial media (mmHg) en el perro, de tres dosis I.M. de veneno de <u>B. atrox</u> durante 150 minutos.	
GRAFICO 15	48
Efecto comparativo sobre la frecuencia cardíaca (lat/min) en el perro, de tres dosis I.P. de veneno de <u>B. atrox</u> durante 150 minutos.	
GRAFICO 16	48
Efecto comparativo sobre la frecuencia cardíaca (lat/min) en el perro, de tres dosis I.M. de veneno de <u>B. atrox</u> durante 150 minutos.	
GRAFICO 17	49
Variación del hematocrito respecto a los controles, 150 min. después de la administración intraperitoneal de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox</u> en el perro.	
GRAFICO 18	49
Variación del hematocrito respecto a los controles, 150 min. después de la administración intramuscular de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox</u> en el perro.	
GRAFICO 19	50
Variación de la frecuencia respiratoria (resp/min) respecto a los controles, 150 min después de la administración intraperitoneal de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox</u> en el perro.	
GRAFICO 20	50
Variación de la frecuencia respiratoria (resp/min) respecto a los controles, 150 min después de la administración intramuscular de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox</u> en el perro.	

INTRODUCCION

A. Venenos y serpientes venenosas

De aproximadamente 2.500 especies de serpientes en el mundo, un 10% son venenosas y se agrupan en 4 familias: Hydrophiidae, Elapidae, Viperidae y - Crotalidae (1).

El veneno se forma en una glándula homóloga a la parótida de los mamíferos, cuyo conducto excretor lleva la secreción hasta el diente o colmillo para ser expulsada. La inervación de los músculos que hacen contraer la glándula del veneno es diferente de la de los músculos envueltos en el mecanismo de masticación, de ahí que una serpiente pueda descargar veneno de las dos glándulas, de una sola o de ninguna; y si lo hace, la cantidad de veneno - expulsada puede ser controlada (1).

Las familias Crotalidae y Viperidae poseen las estructuras más perfeccionadas para la inyección del veneno. Ambas se incluyen entre las Solenoglifas o serpientes con colmillos de gran longitud, los cuales se doblan hacia el cielo de la boca cuando las mandíbulas se cierran y el canal de veneno ocupa la parte central del colmillo, formando una especie de aguja hipodérmica (2, 3, 4).

La familia Crotalidae difiere de las otras solenoglifas por la presencia de una foseta loreal, la cual contiene termorreceptores para detectar presas de sangre caliente (5).

De las 18 especies de serpientes venenosas descritas para Costa Rica por Taylor (6), 10 pertenecen al género Bothrops, siendo B. atrox la más abundante en nuestro país y la que mayor número de muertes causa anualmente (7).

El veneno de serpientes es una mezcla compleja de proteínas, muchas de las cuales poseen actividad enzimática, péptidos de bajo peso molecular y aminas biológicamente activas como la serotina. Actúa principalmente para inmovilizar la presa, en el proceso digestivo y secundariamente como defensa; constituye la secreción oral más especializada de los vertebrados (2).

Es uno de los productos más tóxicos en la naturaleza, necesitándose unos 10.000 ug de cianuro de sodio para producir el efecto de 0.3 ug de algunos venenos (8).

Llama la atención las diferencias en composición (9) y la respuesta al veneno (10), para una misma especie según las diversas áreas geográficas.

Los venenos de las diferentes familias de serpientes contienen enzimas tales como fosfolipasa A, L-aminoácido oxidasa, proteasas, desoxirribonucleasas, hialuronidasa, colinesterasa, ATPasa y muchas otras (1,8, 11, 12).

Aunque se creyó que el efecto tóxico del veneno se debía a los componentes enzimáticos, hay evidencias recientes de que en algunos venenos la parte letal está asociada a componentes protéicos pero de relativamente bajo peso molecular que no son enzimas (13, 14, 15, 16).

Se ha encontrado que las fracciones con mayor toxicidad son las de menor actividad enzimática (14) y que las principales toxinas de Elapidae resultaron ser pequeños péptidos unidos flojamente a proteínas mayores (13). Sin embargo, en el cuadro general de la mordedura de serpiente, ciertas enzimas son importantes como las proteolíticas en el veneno de Crotalidae que producen profundas alteraciones en el sitio de la mordedura. Se ha descrito en detalle los hallazgos en pacientes víctimas de mordeduras de serpientes, -

siendo el edema local y la necrosis del tejido afectado muy frecuentes (17) lo mismo que en animales de investigación (18).

Se ha encontrado hialuronidasa en todos los venenos de serpientes y se supone que la hidrólisis del ácido hialurónico favorece la penetración de la toxina por destrucción del cemento intercelular y del tejido conjuntivo (19).

Existe una descripción de Devi (20) acerca del veneno según su actividad en esta forma: El veneno de cobras y algunas cascabeles contienen un principio activo llamado neurotoxina que causa la muerte de la víctima por fallo respiratorio; otros venenos contienen entre sus componentes cardiotoxinas, las cuales producen una profunda caída de la presión arterial pero sin el efecto neurotóxico. La liberación de hemoglobina usando glóbulos rojos de varias especies como sustratos es causada por componentes llamados en conjunto hemolisinas, la presencia de coagulinas aporta factores responsables del variado comportamiento de los venenos sobre la coagulación sanguínea.

El análisis electroforético de veneno de B. atrox de Costa Rica (9) muestra que contiene fracciones proteolíticas con actividad de tripsina y trombina. Además el veneno contiene L-aminoácido dehidrogenasa fosfatidasa A y hialuronidasa. El veneno de terciopelo también tienen enzimas con actividad de protrombina y fibrinolisin.

En este estudio se describen las alteraciones fisiológicas producidas por dosis variadas del veneno de B. atrox inyectado en perros por dos vías diferentes.

B. Alteraciones fisiológicas producidas por el veneno de serpientes.

El veneno produce alteraciones múltiples en el organismo, ya sea por acción directa del veneno o debida a una acción autofarmacológica (21, 22), y hasta se ha dicho que el veneno de serpiente por su complejidad tiene un efecto sobre cada órgano o sistema y quizás sobre cada célula (16).

Muchos artículos de revisión han sido escritos dando enfoque, sobre las diversas alteraciones. Essex (23) comenta los efectos circulatorios por inyección del veneno, discutiéndose si el efecto hipotensor de la toxina es de origen periférico o cardíaco. El mismo autor menciona que el veneno de Elapidae y Crotalidae producen cambios electrocardiográficos en conejos, gatos y perros que son compatibles con lesión miocárdica. Al mismo tiempo se comenta como causa de la hipotensión, la dilatación capilar a lo cual contribuye la liberación de histamina. Sobre la respiración, se cita que el veneno de cobra dado en suficientes dosis es neurotóxica y produce parálisis respiratoria.

Una excelente revisión por Meldrum (24) incluye alteraciones a nivel neuromuscular y propiamente sobre nervio y músculo debidas al veneno, y del cual tomamos la siguiente información. Con la mayoría de los venenos de Elapidae y algunos Crotalidae se produce un bloqueo neuromuscular similar al del curare, ya que ocupan los receptores de la acetylcolina en la placa motora. Sin embargo, el bloqueo por veneno se diferencia del producido por el curare en que el primero es de más lenta apari-

ción y que una vez establecido el bloqueo completo, no es posible por medio de lavados restaurar la integridad de la unión neuromuscular. En el nervio directamente no se bloquea la conducción de potenciales de acción in vivo, disminución de la excitabilidad y aún su abolición ocurre en nerviosa expuestas a concentraciones altas de veneno. Aunque su principal acción es en la unión neuromuscular, algunos venenos reducen la excitabilidad muscular y aún paralizan el músculo. Otro efecto importante es sobre la permeabilidad capilar ya que se ha notado que veneno inyectado en la carótida de animales experimentales permeabiliza la barrera hemato-encefálica y así, permite la deposición de colorantes en tejidos del encéfalo.

Una enzima, la fosfolipasa A, produce hidrólisis de fosfátidos del plasma y al actuar sobre la lecitina por ejemplo, desprende un residuo de ácido graso y se forma una lisotecitina que tiene fuerte actividad hemolítica (8, 24). Se describe que la fosfolipasa A produce hemólisis en dos formas: directa, por acción sobre los fosfolípidos de la membrana de los glóbulos rojos e indirectas por formación de lisolecitina a partir de sustratos de plasma (24, 25).

Los factores de venenos que alteran la coagulación de sangre son variados, a juzgar por el efecto que producen. Algunos contienen sustancias que aceleran la coagulación, otros más bien la inhiben. Bothrops atrox pertenece al grupo que acelera la coagulación de la sangre, según Boquet (3) ya que es capaz de transformar el fibrinógeno en fibrina, pero en altas concentraciones el veneno digiere el fibrinógeno antes de transformarse en fibrina (26).

Sobre la glicemia, algunos informes concluyen en que se aumenta notablemente (27, 28)), a lo cual contribuye la liberación de catecolaminas (29), hipoglicemia en algunos casos (30), o no variación del azúcar sanguíneo (31).

En una revisión de literatura reciente (32) se incluye información para explicar la caída de presión arterial debida al veneno por un aumento de resistencia en el circuito pulmonar con una disminución del retorno de sangre pulmonar hacia el corazón izquierdo. Al cuadro hipotensivo también contribuye la formación de bradiquinina por acción de enzimas del veneno sobre bradiquininógeno plasmático. La bradiquinina es un potente vasodilatador sistémico lo cual produciría una hipovolemia relativa al tiempo que es un potente vasoconstrictor del lecho vascular pulmonar.

Este ha sido un breve comentario sobre las alteraciones producidas por el veneno de serpientes, estando ampliamente expuestas en algunas revisiones citadas anteriormente (3, 16, 20, 22, 23, 24, 32), y en la Bibliografía de Russell (33).

C. Revisión de la bibliografía costarricense sobre venenos de serpientes.

Desde finales del siglo pasado, se iniciaron publicaciones conteniendo notas taxonómicas de nuestras serpientes, descritas en el Índice Bibliográfico (34), y que contribuyeron al inventario de la herpetofauna costarricense.

Sin embargo, los primeros estudios organizados sobre serpientes venenosas, propiedades del veneno y tratamiento, fueron hechos por Picado en 1926, (35). Dicho trabajo fue ampliado más ^{tarde por el mismo autor}, con la descripción de serpientes venenosas y propiedades de sus venenos (36), y finalmente aumentado en el libro "Serpientes venenosas de Costa Rica" (9), que incluía información muy completa sobre morfología, propiedades de los venenos, dosis letales y poder hemolisante in vitro del veneno.

Clorito Picado en "Particularidades de Biología Central Americana" (37) presenta un breve comentario acerca de la toxicidad comparativa de serpientes de Costa Rica y Brazil y publica un excelente artículo en el Bulletin of the Antivenom Institute of America (38) acerca de las propiedades de los venenos de serpientes arbóreas del género Bothrops.

Otras publicaciones han enfocado más bien el aspecto general y divulgativo sobre las serpientes venenosas, que incluyen la descripción, historia natural, y su distribución geográfica, pero no observaciones experimentales (39).

Algunas particularidades anatómicas de los microornamentos epidérmicos son descritos por Picado (41) y en Memorias del Instituto Butantán de

de 1933-34 aparecen dos artículos más de Picado sobre los microornamentos de dos especies de Bothrops y características de sus venenos (42, 43)

Los aspectos clínicos sobre venenos de serpientes incluyen un breve artículo sobre la sintomatología y evolución de 3 mordidas de serpientes con breves notas terapéuticas (44) y un estudio general sobre la taxonomía, propiedades físicas del veneno, la sintomatología por mordeduras de diversas serpientes y su terapéutica (45). Castro (46) publicó en 1942 alteraciones en la coagulación de la sangre por efecto del veneno de Bothrops; se han hecho estudios sobre la terapia y casuística (47) y descrito los hallazgos anatomopatológicos a consecuencia de la mordedura de serpientes venenosas (48).

Pacheco ha publicado un trabajo (49) que incluye apartados sobre la sintomatología, resultados de los exámenes de laboratorio en el mordido, resultados anatomopatológicos y detalles acerca del tratamiento.

En cuanto a la terapéutica se ha ensayado la inmunidad pasiva heteróloga con el suero de coneja inmunizada contra bromelina que neutraliza el veneno de Bothrops (50) y el uso de principios vegetales para contrarrestar el veneno de Bothrops atrox (57).

Investigaciones más recientes por Jiménez-Porras han tratado sobre la bioquímica de los venenos de serpientes. Un estudio comparativo de veneno de varias especies costarricenses (52) y otro en particular sobre la terciopelo (9). Además se han publicado estudios de la dilucidación taxonómica con base a las características del veneno (53), análisis del veneno de algunas especies (54-55) y alteraciones experimentales en la coagulación por efecto del veneno (56).

La distribución geográfica de la cascabela muda en su avance hacia el norte ha sido establecida (57).

En el X Congreso Latinoamericano de Química (febrero de 1969) se presentaron 2 trabajos sobre venenos de serpientes: un informe preliminar sobre los efectos del veneno de Bothrops atrox en el perro (58) y el segundo sobre la composición de aminoácidos en el veneno de B. atrox (59). Bolaños publicó un trabajo (18) de descripción de serpientes venenosas de Centro América, estudio sobre la toxicidad de los venenos, descripción de las técnicas y resultados del suero antiofídico producido en Costa Rica.

Ultimamente han sido presentados 3 trabajos de investigación en la Facultad de Farmacia que tratan sobre efectos del veneno sobre la permeabilidad capilar (60), evaluación de la cardiotoxicidad en anfibios(61) y el uso de corticoides en el envenenamiento botrópico experimental usando veneno de terciopelo(62). Luego de esta revisión, puede deducirse que ha sido muy pobre en nuestro medio el estudio de las alteraciones fisiológicas producidas en animales experimentales por el veneno de serpientes costarricenses.

MATERIALES Y METODOS.

I. Animales y procedimientos quirúrgicos:

Se utilizaron 30 perros adultos (machos y hembras) de la Escuela de Medicina, seleccionados al azar, de buenas condiciones físicas y peso corporal de 8 a 12 kg, con un promedio de 9.58 Kg de peso.

Los animales fueron cuidadosamente pesados y anestesiados con pentobarbital sódico, empleando una dosis de 30 mg/kg de peso por vía intravenosa. Inmediatamente que se alcanzó una anestesia profunda, se empezó con los procedimientos quirúrgicos siguiendo las instrucciones del Manual de Laboratorio de Fisiología Humana (63), con ligeras modificaciones.

a. Cateterización de la vena femoral:

Se introdujo un catéter de polietileno hasta alcanzar la vena cava inferior cerca del atrio derecho. Desde el instante de la cateterización, se empezó a administrar una infusión que contenía solución salina isotónica (NaCl, 0.9%) y Pentobarbital sódico a una concentración de 0.15 a 0.20 mg/ml, a una velocidad de 0.3 ml/min/kg, para mantener la anestesia constante, hidratar al animal y evitar disminución de la presión arterial por reducción de la volemia.

b. Cateterización de la arteria carótida:

Se insertó una pequeña cánula metálica unida a un tubo de hule conteniendo solución salina heparinizada (15 u.i/cc) y se conectó al manómetro de mer

curio para un registro continuo de la presión arterial.

c. Canulación de la tráquea:

Fue hecha de rutina para facilitar la ventilación y evitar dificultades respiratorias debido a la relajación de músculos de la lengua y faringe, - que pudieran alterar los resultados del registro respiratorio.

2. Registros y Mediciones:

Se obtuvieron registros durante 150 minutos de las siguientes variables:

a. Presión arterial media: Fue un registro continuo obtenido en un quimó-
grafo doble * por medio de un manómetro de mercurio * conectado a la arteria
carótida.

b. Frecuencia y profundidad respiratoria:

Se registró continuamente mediante un neumógrafo * conectado al abdomen
del animal, obteniendo el registro sobre un quimógrafo doble.

La presión y respiración fueron registradas como coordenadas simultáneas
y correlacionadas con el tiempo por medio de un marcador que imprimía so-
bre el papel de registro una señal cada tres segundos.

c. Frecuencia cardíaca:

Se obtuvo directamente usando un estetoscopio aplicado a la región pre-
cordial del animal. Las observaciones fueron tomadas cada 5 minutos.

d. Hematocrito:

Las determinaciones fueron hechas usando tubos capilares heparinizados
y leídos luego de 5 min. de centrifugación en una centrífuga Adams ** .

*Harvard Physiological Apparatus, Millis, Mass.

**Clay-Adams Inc. New York.

La sangre fue tomada de un catéter introducido en la vena femoral, que además sirvió para determinaciones de glucosa y hemoglobina, que aquí no aparecen descritas y que serán objeto de una futura publicación. En la figura 1 aparece una vista general del montaje del equipo y en - figura 2 detalles de los aparatos y el registro de las observaciones.

3. Diseño del experimento:

Se utilizó veneno crudo liofilizado de B. atrox, del Instituto Clodomiro Picado.*

Este veneno tenía una dosis letal 50 (DL₅₀) de 1.09 mg/kg i.v. y 3.65 mg/kg i.p. para ratón blanco de 16-18 g obtenidos mediante trazado de logaritmo-probito (64).

Fueron seleccionadas dos vías: una de absorción rápida (intraperitoneal) y otra de absorción más lenta (intramuscular). Se escogieron 3 diferentes dosis del veneno para cada vía, utilizándose 4 perros para cada tratamiento y 6 en el grupo testigo, según el esquema de la página siguiente.

* Programa de Sueros Antiofídicos del Ministerio de Salubridad Pública y Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología, Ciudad Universitaria "Rodrigo Facio"

TRATAMIENTOS				
Vía	Dosis tóxica subletal inyectadas a perros	Cantidad de DL ₅₀ por Kg de peso ratón inyectado		Número de ani- males
		I.P.	I.V.	
Intramuscular	Alta: 10 mg/kg	2.77	9.17	4
	Media: 7.5 mg/kg	2.05	6.88	4
	Baja: 5.0 mg/kg	1.35	4.58	4
Intraperitoneal	Alta: 3.0 mg/kg	0.82	2.72	4
	Media: 2.0 mg/kg	0.55	1.83	4
	Baja: 1.0 mg/kg	0.28	0.92	4
Grupo (testigo)	Sol. salina (NaCl 0.9 %)	----	----	6

Definición de las dosis:

En nuestro estudio se consideró como dosis tóxica subletal a aquella dosis que luego de inyectadas no eran de suficiente potencia o toxicidad para matar al perro anestesiado en 150 min, pero que producían una severa caída de presión arterial media.

La dosis tóxica subletal alta es la que produce un profundo descenso en la presión arterial del perro y la baja cuando los cambios en la presión media arterial del perro son poco perceptibles inmediatamente después -

de inyectado el veneno. La dosis tóxica subletal media fue el promedio aritmético de las otras dos dosis.

4. Toma de observaciones y muestras:

Una vez concluida la cirugía y la preparación del equipo, se iniciaron de inmediato los registros continuos de presión y respiración.

Por tres períodos consecutivos a intervalos de 10 minutos, se obtuvieron mediciones control para todas las variables bajo estudio.

Terminado este período (30 minutos), se inyectó el veneno disuelto en solución salina isotónica. Los perros del grupo testigo recibieron únicamente solución salina por la vía correspondiente.

Desde el instante de la inyección del veneno y a intervalos de 5 minutos se determinaron la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria durante 150 min. Las muestras de sangre para el análisis del hematocrito se obtuvieron a intervalos de 15 minutos durante el período de observación de 150 minutos.

5. Análisis estadístico.

Comprendió el estudio de las variables en todos los tratamientos y el grupo testigo durante el período experimental, incluyendo las 3 mediciones control previas a la administración del veneno.

Para la presión arterial y frecuencia cardíaca se calcularon las desviaciones promedio absolutas y relativas (desviación porcentual) y la desviación estándar y análisis de variancia (Anova) junto a la prueba de

Tukey para hallar el nivel de significancia entre los tratamientos (65) Respecto a la frecuencia respiratoria y el hematocrito se halló el promedio de las diferencias de las observaciones respecto al control y la desviación estándar.

6. Comentario acerca del plan experimental

El plan fue trazado para estudiar cuidadosamente la acción del veneno de serpiente empleando algunas variantes sobre los métodos usuales de estudio in vivo, para evitar resultados confusos o aún contradictorios como se ha dicho de algunos estudios sobre venenos (66).

a. Uso de dosis tóxicas subletales:

La rápida caída de presión y paro respiratorio que en pocos minutos llevan a la muerte del animal experimental por administración de dosis altas de veneno ya ha sido bien estudiada por otros autores, lo que - justifica el uso de dosis tóxicas subletales. Además la alteración fisiológica está correlacionada con la cantidad de veneno, como se ha - visto en estudios sobre respiración (67-68-69), cambios electrocardiográficos (67,68) y presión arterial y frecuencia cardíaca (67).

En este trabajo por lo tanto se usaron varias dosis tóxicas subletales que permitieran la observación de los animales y el registro de observaciones por lo menos durante 150 minutos luego de inyectado el veneno.

b. Vías de administración del veneno:

En la mayoría de las investigaciones realizadas se utiliza la vía intravenosa para la inyección del veneno; pero en experiencias preliminares

encontramos que dosis de 1 mg/kg i.v. producía la muerte del perro en menos de 10 minutos. Así, hemos seleccionado dos vías menos usadas en investigaciones de este tipo: vía de absorción rápida o intraperitoneal (I.P.) y otra de absorción más lenta o intramuscular (I.M.). Además, se han descrito diferencias en la acción del veneno según la vía de administración (70), lo que hace interesante probar la acción del veneno por vías diferentes.

c. Infusión salina mantenida:

En casos de envenenamiento en que se produce shock circulatorio, se ha descrito una vasodilatación generalizada y disminución de la resistencia periférica, lo cual reduce el volumen intravascular relativo (71-72-73-74). Para tratar de neutralizar este efecto se ha administrado una infusión salina constante para mantener la volemia y prevenir el shock; además serviría para reponer el volumen de sangre extraída para análisis.

d. Adición del anestésico con la infusión salina:

Debido a que el nembutal (R) gradualmente va oxidándose en el hígado, se administró una pequeña dosis constante para mantener el plano de anestesia y evitar la variabilidad por cambios en la excitabilidad de los centros respiratorios y cardiovasculares del bulbo (75).

e. Efectos del medio ambiente:

Los experimentos siempre fueron hechos a una hora determinada del día (en la mañana) para evitar ritmos circadianos y diferentes condiciones en el animal (comida, temperatura, etc) pues algunos factores

ambientales . . varían la resistencia del animal al veneno (76-77).

f. Animales sanos:

Aunque en el experimento aparecen descritos resultados de sólo 30 perros, en el estudio se utilizaron cerca de cincuenta; unos en la determinación de las dosis subletales para cada vfa y otros descartados si el hematocrito era muy bajo, o unos pocos casos en que el animal murió antes de los 150 min. de observación.

g. Efecto de las drogas usadas:

Las drogas usadas en el experimento, aunque son de las más usuales en el laboratorio tienen un efecto mínimo sobre las constantes que queremos estudiar.

Así, el nembutel no afecta tanto la presión y respiración como lo hacen otros anestésicos y la heparina administrada no tiene otro efecto fisiológico que su poder anticoagulante (78).

RESULTADOS

A. PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

Por cualesquiera de las vías usadas para su administración, el veneno siempre produjo un descenso notable en la presión arterial media, observándose al final del experimento una ligera tendencia a recuperar hacia los valores control. Por vía intramuscular la respuesta hipotensora fue menos marcada que cuando el veneno se administró por vía intraperitoneal, a pesar de que en esta última las dosis eran menores. En el grupo testigo, la presión disminuyó lentamente desde el principio al final del experimento, representando una disminución promedio de 4.93% respecto a los valores iniciales.

1. Disminución de la presión arterial media por inyección I.P. de 3 diferentes dosis de veneno de B. atrox.

a. Dosis baja (1 mg/kg)

Se nota una rápida disminución de la presión arterial, inmediatamente después de la introducción del veneno (Tabla I). El descenso de presión llega al punto más bajo a los 45 min con un descenso de 47.20 mmHg que corresponden a una disminución de 31.29% respecto a los valores control (Tabla I). La presión arterial luego del brusco descenso y de haber llegado al punto más bajo, empieza a recuperar lentamente y a los 150 min. está a 30.36 mmHg, (20.37%) por debajo del valor del período control (Gráfico I y Tabla I). La disminución promedio de la presión en los 150 min. fue de 30.89 mmHg (26.27%), como se ve en Tabla XVII.

Realmente puede considerarse que con esta dosis la disminución promedio alcanza aproximadamente 20%, ya que el grupo testigo presenta un descenso promedio esperado de cerca del 5% (Tabla XVII).

b. Dosis media (2 mg/kg).

La pendiente de la línea de descenso de la presión es mayor que en el caso anterior y a los 30 min la presión sanguínea ha bajado 93.41 mmHg (61.5%) respecto a la presión control (Tabla II)

En este tratamiento se observa una recuperación lenta de la presión luego de haber llegado a los puntos más bajos (Gráfico 2), pero al final del experimento la presión alcanza 72.53 mmHg (45.91%) menos que los valores iniciales o controles (Tabla II).

La disminución promedio durante los 150 min fue de 83.82 (54.36%) (Tabla XVII), o sea que la presión arterial media descendió por efecto del veneno, a aproximadamente la mitad de los valores control.

c. Dosis alta (3 mg/kg)

El resultado es muy similar al de la dosis de 2 mg/kg, pero en este caso aunque la disminución de presión apenas inyectado el veneno es menos brusco, se muestra muy poca tendencia a recuperar y subir la presión (Gráfico 3) como se observó con las dosis de 1 y 2 mg/kg.

La brusca disminución de presión se realizó en los primeros 45 min., luego de la inyección, y continuó siempre en descenso pero con menor pendiente (Gráfico 3 y Tabla III).

La disminución promedio durante los 150 min fue de 72.51% (50.21%) (Tabla XVII).

2. Efecto comparativo de las dosis de 1, 2 y 3 mg/kg de veneno inyectados por vfa intraperitoneal.

En el gráfico 13 se ilustra la desviación porcentual de la presión arterial media con referencia a los valores de presión del periodo control.

Es evidente la diferencia del efecto de la dosis de 1 mg/kg con las de 2 y 3 mg/kg; en estas dos últimas el promedio de disminución de la presión en el periodo experimental fue cerca del 50%, y en la de 1 mg/kg fue cerca del 25% (Tabla XVII).

El análisis estadístico de los datos por medio de un Análisis de variancia y de la prueba de Tukey revela que el efecto de las dosis media y alta no difieren entre ellas ($P > 0.05$), pero si estas dos con la dosis de 1 mg/kg ($P < 0.05$) (Tabla XXII).

3. Disminución de la presión arterial media por inyección I.M. de tres dosis de veneno de D. atrox.

a. Dosis baja I.M. (5 mg/kg)

Después de la inyección intramuscular del veneno, la presión empieza a caer rápidamente hasta los 30 min.

La curva de presión continúa luego en descenso lento hasta alcanzar a los 105 min. el valor más bajo, seguido de una recuperación lenta hasta el final del experimento (Gráfico 4).

A los 30 min el descenso fue de 46.33 mm Hg que representan una caída de presión de 31.00%; el punto de mayor descenso de presión

fue de 65.16 mmHg (42.83%) alcanzado a los 105 min. (Tabla IV).

El descenso promedio de la presión arterial media durante el experimento fue de 55.17 mmHg que corresponden al 36.21% de la presión inicial (Tabla XVII).

b. Dosis media I.M. (7.5 mg/kg)

A los 45 min después de inyectado el veneno, la presión ha descendido un 44.1%, y luego del descenso inicial, la presión entra en un lento proceso de recuperación, tal como se ve en el Gráfico 5 y Tabla V.

El descenso de la presión es más rápido y alcanza un valor mayor que con la dosis baja de 5 mg/kg. En la fase de recuperación, la presión sube un poco y a los 150 min, está a 54.33 mmHg (32.91%) por debajo del valor inicial (Tabla V).

c. Dosis alta I.M. (10 mg/kg)

El gráfico 6 y Tabla VI ilustran la caída de presión arterial media luego de la administración del veneno con la dosis alta.

A los 45 minutos se alcanzó el descenso máximo de presión que fue de 77.16 mmHg, que representan 41.16% respecto a los controles.

Como en los casos anteriores, la presión sube lentamente pero nunca alcanza los valores iniciales y está a los 150 min a 69.41 mmHg (37.33%) por debajo del valor control (Tabla VI).

El descenso promedio de presión durante el experimento fue de 70.13 mmHg o sea 37.50% (Tabla XVII).

4. Efecto comparativo del descenso de la presión arterial media por inyección intramuscular de 5, 7.5 y 10 mg/kg de veneno de B. atrox

El gráfico 14 muestra la similitud del efecto sobre la presión arterial de dosis tan diferentes como 5 , 7.5 y 10 mg/kg de veneno inyectado intramuscularmente.

Con la dosis baja la pendiente del descenso de presión es menor que con las dos mayores de 7.5 y 10 mg/kg, pero a los 75 min las tres dosis han producido un descenso similar en la presión arterial (Tablas IV, V y VI).

Por medio de un análisis de variancia usando valores relativos se llega a la conclusión de que la caída de la presión no muestra diferencias significativas ($P > 0.05$) entre las tres dosis de veneno empleadas intramuscularmente (Tabla 22).

5. Comparación del efecto del veneno administrado por vfa intraperitoneal e intramuscular sobre la presión arterial media.

Con el comentario de los resultados del efecto del veneno por vfa I.P. e I.M. sobre la presión arterial o por observación de la tabla XVII se nota que el veneno produce un descenso mayor de la presión cuando se aplica por vfa I.P. que cuando se hace por vfa I.M. Así por ejemplo, una dosis de sólo 3 mg/kg I.P. produce un descenso promedio de presión de 50.21%, comparado con tan sólo 37.58% que es la caída de presión por administración de 10 mg/Kg I.M.

B. FRECUENCIA CARDIACA

Luego de la inyección del veneno la frecuencia del latido cardíaco disminuye, notándose este efecto principalmente en los tratamientos que

recibieron veneno por vfa intraperitoneal.

Sin embargo, al final del periodo de observación, la disminución en la frecuencia cardíaca había alcanzado cifras similares al testigo. El grupo testigo tuvo una disminución promedio en frecuencia cardíaca de 9.75% respecto al control durante el experimento.

1. Disminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) por inyección intraperitoneal de 3 diferentes dosis de veneno de B. atrox.

a. Dosis baja I.P. (1 mg/kg)

Treinta minutos después de inyectado el veneno, la frecuencia cardíaca ha bajado 20 lat/min, aproximadamente 10% bajo la frecuencia del periodo control, y continúa descendiendo hasta alcanzar la caída máxima de 24 lat/min (13.75%) a los 90 min (Tabla VII).

Es interesante notar en el gráfico 7 como a los 90 min, casi se iguala la curva de 1 mg/kg con la del testigo y que al final del periodo de observación, la disminución de frecuencia es menor que la del testigo.

La disminución promedio de frecuencia en este grupo fue de 11.32% muy similar a la del grupo testigo que fue de 10% aproximadamente respecto a la frecuencia del periodo control (Tabla XVIII).

b. Dosis media I.P. (2 mg/kg).

Se observa en los datos originales (Tabla XVII-A) un brusco descenso en la frecuencia cardíaca, llegando a bajar 42 lat/min (23.99%) a los 30 min (Tabla VIII). A partir de este punto de depresión máxima se nota una lenta tendencia hacia la normalización mostran-

do que la curva del tratamiento y la del testigo tienden a igualarse a los 105 min (Gráfico 8).

El descenso promedio de la frecuencia fue de 30 lat/min (17.17%) durante el periodo de observación de 150 min. (Tabla XVIII).

c. Dosis alta I.P. (3 mg/kg)

El aumento de la dosis produce un rápido descenso de la frecuencia; alcanzó 29 lat/min en 15 min y continuó bajando hasta los 30 min en que llega a ser 31 lat/min (19.1%) por debajo del control, como se ve en el gráfico 9 y tabla IX.

Se observa una segunda zona de depresión de la frecuencia cardíaca a los 105 min y de nuevo una lenta recuperación para acercarse a la curva testigo aproximadamente a los 120 min (Gráfico 9).

Al final del periodo experimental, la frecuencia cardíaca ha bajado a 24 lat/min respecto al control. La disminución promedio de la frecuencia fue de 28.73 lat/min (17.23%), casi idéntico a la disminución promedio del grupo de 2mg/kg que fue de 17.17% (Tabla XVIII).

2. Efecto comparativo de la disminución de la frecuencia cardíaca por inyección intraperitoneal de tres dosis de veneno de *B. atrox*.

La dosis de 1 mg/kg produce un efecto menor que las otras dosis de 2 y 3 mg/kg, como se nota en el gráfico 15.

Esto es corroborado por el análisis estadístico que no indica diferencias significativas ($P > 0.05$) en la disminución de frecuencia cardíaca producida con las dosis de 2 y 3 mg/kg, pero estas dos sí difieren significativamente con la dosis baja ($P < 0.05$).

3. Disminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) por inyección intramuscular de tres diferentes dosis de veneno de D. atrox.

a. Dosis baja I.M. (5 mg/kg)

El efecto de esta dosis sobre la frecuencia cardíaca es poco manifiesta, según se determina en el gráfico 10 y en la tabla x

A los 30 min la frecuencia ha alcanzado el máximo de descenso (19 lat/min), notándose apenas una ligera tendencia a recuperar la frecuencia control (Gráfico 10).

A los 150 min. la frecuencia está 9.19% bajo los valores control (Tabla X), y por encima de la curva testigo (Gráfico 10).

La disminución promedio durante el experimento fue de 15 lat/min (8.91%), lo que resulta menor que la del testigo (Tabla XVIII).

b. Dosis media I.M. (7.5 mg/kg)

Se observa un descenso rápido de la frecuencia en los primeros 45 min (Gráfico 11 y Tabla XI), baja al máximo punto a los 60 min, alcanzando una depresión de 29 lat/min (16.35%). Luego, la frecuencia se mantiene baja y bastante estable por el resto del período de observación, finalizando a los 150 min con una baja en la frecuencia de 26 lat/min (15.64%) muy similar al descenso en los testigos de 15.34% (Tabla XI).

El descenso promedio de frecuencia fue de 22.07 (12.31%) que difiere de la caída promedio de la frecuencia en los testigos (Tabla XVIII). A partir del minuto 90, la curva del tratamiento y del testigo van juntas (Gráfico 11).

c. Dosis alta I.M. (10 mg/kg).

Se nota una disminución progresiva en la frecuencia cardíaca desde el momento de la inyección hasta alcanzar el punto más bajo a los 75 min; 23 lat/min (14.67%), como se determina en el gráfico 12 y tabla XII. La frecuencia aumenta un poco, hasta alcanzar 16 lat/min (8.02%) por debajo del control al finalizar el experimento.

La disminución promedio fue de 22.0 lat/min (10.98%), ligeramente mayor que el testigo (Tabla XVIII). En este tratamiento también se nota que a partir del minuto 90 en adelante, las curvas correspondientes a testigos y tratamientos se cruzan, y mientras el testigo desciende, el tratamiento recupera un poco la presión (gráfico 12).

4. Efecto comparativo de la disminución de frecuencia cardíaca por la administración intramuscular de tres dosis de veneno de *B. atrox*.

El gráfico 16 resume el efecto de las tres dosis de veneno administradas por vía I.M. y su alteración sobre la frecuencia cardíaca. Se nota poca diferencia en la disminución de la frecuencia cardíaca con las diferentes dosis. Es interesante notar que las curvas tienden a juntarse con la del testigo hacia el final del experimento. Se nota una marcada y rápida caída de la frecuencia con cualquiera de las tres dosis de veneno, comparada con el grupo testigo en el cual la frecuencia cae lentamente y progresivamente.

El análisis estadístico revela que la dosis baja produce una disminución de frecuencia menor ($P < 0.05$) que la dosis más alta (Tabla XXII).

5. Alteración de los ruidos cardíacos por efecto del veneno.

Fue un hallazgo de importancia que con la administración del veneno y sobrevenir la hipotensión, los ruidos cardíacos disminuyeran en inten-

sidad. Como el método para determinar frecuencia cardíaca se hizo por auscultación, esta observación fue verificada cuantas veces se hizo necesario determinar la frecuencia cardíaca, unas 30 veces con cada perro.

C. HEMATOCRITO

Aunque no se obtuvo una respuesta correlacionada con las dosis empleadas, siempre se notó un aumento del hematocrito, el cual fue apreciado principalmente después de la inyección del veneno. Al final de los 150 min de observación los valores del hematocrito disminuyeron.

1. Efecto comparativo de los cambios en hematocrito producidos por inyección intraperitoneal de 1, 2 y 3 mg/kg de veneno de *B. atrox*.

Con la dosis baja se nota una rápida subida del hematocrito de 2.72% sobre el valor control en los primeros 15 min, desciende ligeramente y luego sube para alcanzar un segundo pico de 3.22 en el minuto 105 luego de la inyección del veneno (Tabla XIII y Gráfico 17).

Al aumentar la dosis (2mg/kg), se nota hemoconcentración al subir de nuevo el hematocrito, que a los 30 min luego de la inyección alcanza su máximo con 3.07% más que los valores iniciales (Tabla XIII y Gráfico 17).

La respuesta con la dosis alta es inesperada. El hematocrito sube muy ligeramente durante los primeros 45 min. y de ahí en adelante entra en un franco descenso, encontrándose el punto más bajo a los 90 min. (Tabla XIII y Gráfico 17).

Estos cambios han de analizarse teniendo en cuenta las variaciones del

hematocrito en el grupo testigo (Tabla XXI). El grupo testigo presenta en los primeros 45 min una ligera elevación, no mayor de 0.50% y empieza luego a descender lenta y progresivamente hasta llegar a 3.25% por debajo de los valores iniciales. Puede notarse en tabla XIX que en el promedio durante los 150 min, el hematocrito baja 1.25 en el testigo; con los tratamientos de 1 y 2 mg/kg se presenta una clara elevación sobre los controles de 1.33% y 1.20% respectivamente, aunque con la dosis alta se observa más bien un hematocrito disminuido y parecido al testigo.

Puede decirse que aunque el efecto del veneno es hemoconcentración, no guarda una relación directa respecto a las diferentes dosis usadas por vía intraperitoneal.

2. Efecto comparativo de los cambios en hematocrito producidos por inyección intramuscular de 5, 7.5 y 10 mg/kg de veneno de *B. atrox*.

La dosis baja produce una marcada elevación del hematocrito que alcanza su máximo (6.05%) respecto al control de los 30 a 45 min de experimento (Tabla XIV). Se inicia luego la caída irregular pero no suficiente para alcanzar la línea de los valores control (Gráfico 13).

La elevación promedio del hematocrito es de 3.4% para este tratamiento en tanto que disminuye 1.25% en el grupo testigo.

Con 7.5 mg/kg, el hematocrito luego de un aumento inicial que alcanza hasta 1.30% a los 15 min (Tabla XIV), continúa con un pronunciado descenso que rápidamente alcanza al control y continúa a un nivel más bajo que el testigo (Tablas XIV y XXI).

La dosis alta (10 mg/kg) origina un aumento del hematocrito inmediatamente después de la inyección del veneno y se mantiene por encima del período control hasta el minuto 75; luego cae por debajo del control pero siempre arriba del testigo (Gráfico 1.), lo cual indica que el veneno produce hemoconcentración.

En promedio durante los 150 min el hematocrito subió 1.22% (Tabla XIX). Como en el caso del veneno administrado por vfa intraperitoneal no es posible correlacionar la dosis del veneno con los cambios en el hematocrito, aunque aquí otra vez se nota que en general el hematocrito sube, principalmente en los primeros minutos luego de administrado el veneno.

D. FRECUENCIA RESPIRATORIA

1. Efecto comparativo de los cambios en frecuencia respiratoria (resp/min) producidos por inyección intraperitoneal de 1, 2 y 3 mg/kg de veneno de *B. atrox*.

La frecuencia respiratoria cae rápidamente luego de la inyección de 1 mg/kg del veneno, alcanzando una depresión máxima a los 15 min de 6 resp/min (Tabla XV). Se observa luego una lenta recuperación y una curva irregular que en promedio y durante 150 min bajó 4.46 resp/min respecto al control (Tabla XV y Gráfico 19).

Se encontró un ligero descenso de la frecuencia para la dosis media en los primeros 45 min; luego supera al control y permanece por arriba de él por el resto del período experimental (Gráfico 19).

En promedio hubo aceleración de la frecuencia respiratoria para esta do

sis (Tabla XV)

Con la dosis alta inicialmente se obtiene aceleración de la frecuencia respiratoria, alcanzando 7.57 en los primeros 15 min, lo cual, es una reacción completamente opuesta a la obtenida con la dosis de 1 mg/kg (Gráfico 19).

En promedio, la frecuencia respiratoria aumentó en 1.20 respecto a los controles en el período de 150 min, en tanto que el testigo prácticamente no tuvo un cambio neto (Tabla XIX).

En general puede decirse que el veneno produce apenas ligera depresión de la frecuencia respiratoria, pero que no guarda relación con la cantidad de veneno inyectado.

2. Efecto comparativo de los cambios en frecuencia respiratoria (resp/min) producidos por inyección intramuscular de 5, 7.5 y 10 mg/kg de veneno de *B. atrox*.

La dosis baja (5 mg/kg) manifiesta una rápida aceleración de los movimientos respiratorios, llegando a 9 resp/min por encima de los controles a los 15 minutos; desde este punto la frecuencia baja y del minuto 60 en adelante será muy similar a la frecuencia respiratoria control (Tabla XVI y Gráfico 20), pero el efecto neto es aceleración (Tabla XIX).

Con las dosis mayores (7.5 y 10 mg/kg) hay disminución de la frecuencia respiratoria que se acentúa con el tiempo y que guarda relación con las dosis de veneno empleada, pues a mayor cantidad del tóxico,

mayor es la depresión de los movimientos respiratorios (Gráfico 20). Unicamente hay una pequeña diferencia después de la inyección: la frecuencia respiratoria, sube momentáneamente con la dosis alta y baja con la media .

Al cabo de 150 min. de observación, la disminución promedio para las dosis media y alta fue de 5.25 y 7.50 resp/min) respectivamente.

Como se observa en tablas originales la variación de la frecuencia respiratoria de perro a perro es notable.

RESPUESTA INMEDIATA DE LA PRESION ARTERIAL Y DE LA RESPIRACION POR LA ADMINISTRACION DEL VENENO

Aunque el propósito fundamental del experimento era el estudio de las respuestas tardías, se encontraron respuestas inmediatas de importancia que pasamos a comentar.

Fue muy corriente encontrar que inmediatamente después de la inyección del veneno se producen cambios en la presión arterial media y en la frecuencia respiratoria.

Estos cambios son independientes de las dosis usadas y aparentemente son independientes de las vías de administración, ya que se presentaron en las 2 vías utilizadas.

El cambio de presión consiste en un descenso ligero y de corta duración seguido de una breve respuesta presora (Figuras^{4, 5}). En los casos en que por efecto del veneno hay una caída brusca de presión, la respuesta puede considerarse trifásica: ligera caída, efecto presor, manifiesto descenso (Figura^{4, 5}).

Es frecuente que la respiración se acelera grandemente al inyectar el veneno, pasando luego por una fase depresora de la respiración para regresar más tarde a la normalidad (Figura 4, 5).

La administración de solución salina por vfa intramuscular o intra-peritoneal y del anestésico por vfa intravenosa producen cambios similares a los de la administración del veneno; ligera caída y posterior recuperación de la presión arterial; pero no cambios respiratorios muy notables (Figura 7).

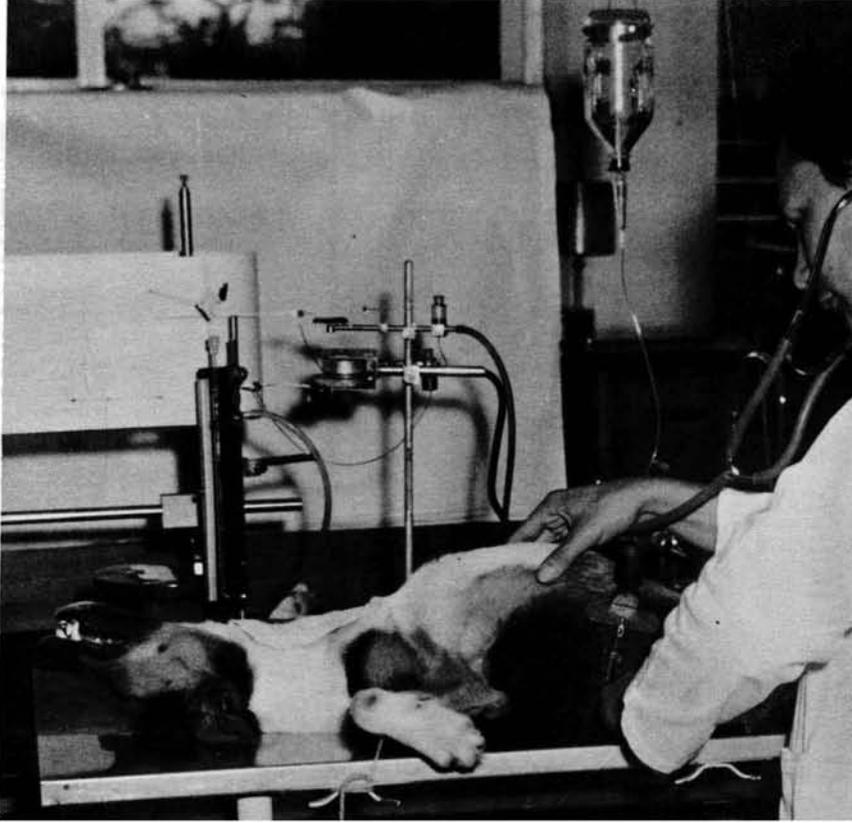


Fig. 1 Montaje del equipo y del perro para el registro de presión arterial, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca.

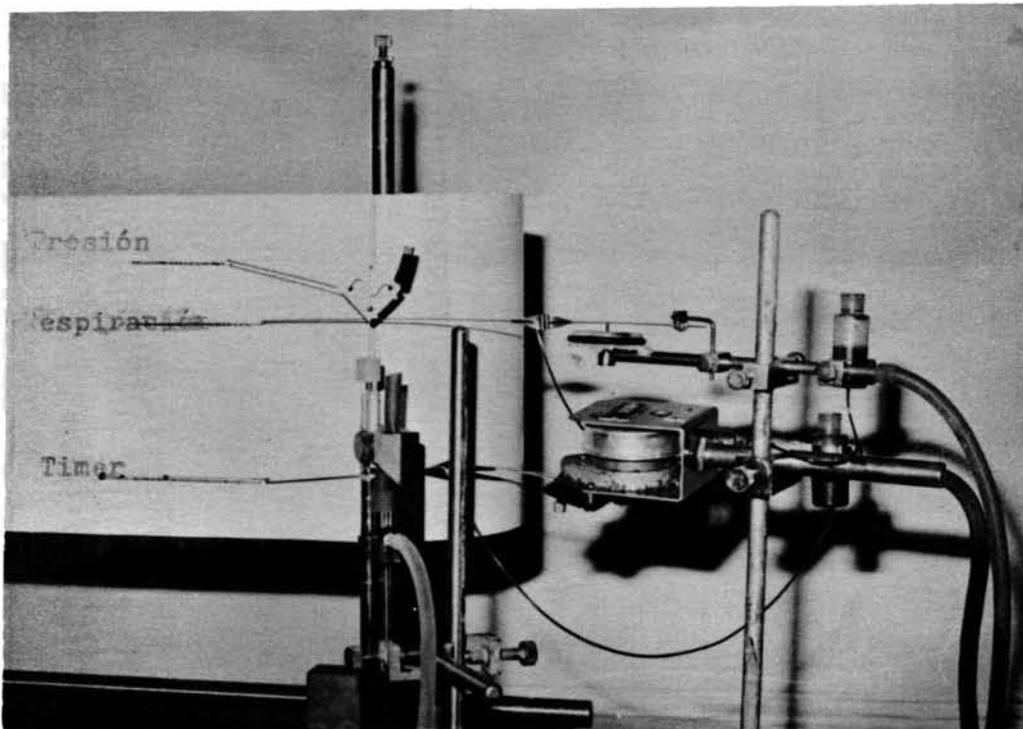
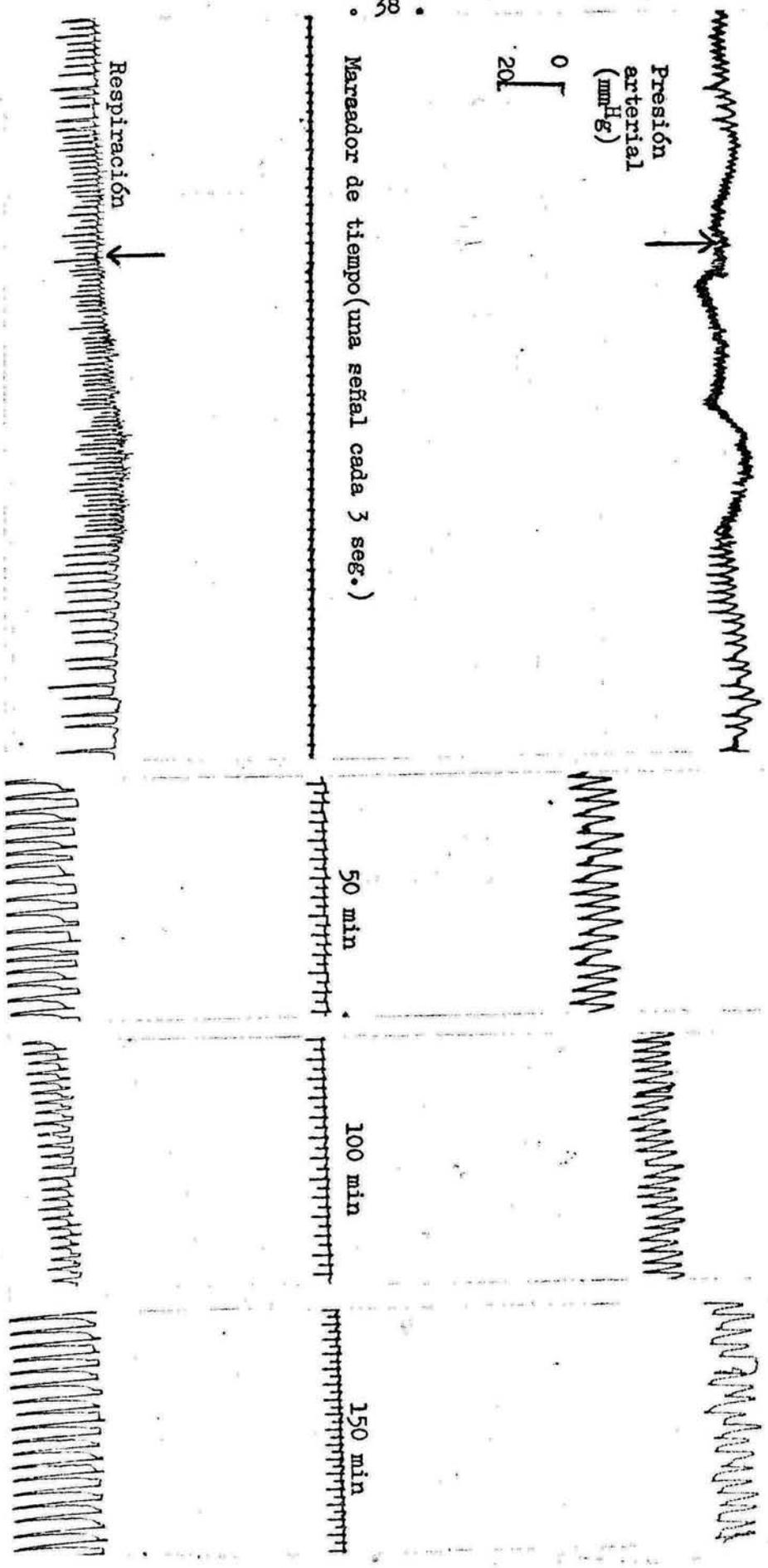


Fig. 2 Detalle del manómetro de mercurio, el tambor del neumógrafo y el marcador de tiempo. Se notan las plumillas que inscriben sobre el papel del quimógrafo.



• Marador de tiempo (una señal cada 3 seg.)

Fig. 3 Efecto inmediato y tardío de la inyección intraperitoneal de 1 mg/kg de veneno de B. atrox sobre la presión arterial media y respiración en el perro. Se nota una disminución irregular de la presión y posterior elevación, lo mismo que estimulación respiratoria pasajera por efecto del veneno. Los números sobre el trazo del marcador de tiempo indican el tiempo transcurrido desde la inyección del veneno, en el punto indicado por la flecha.--

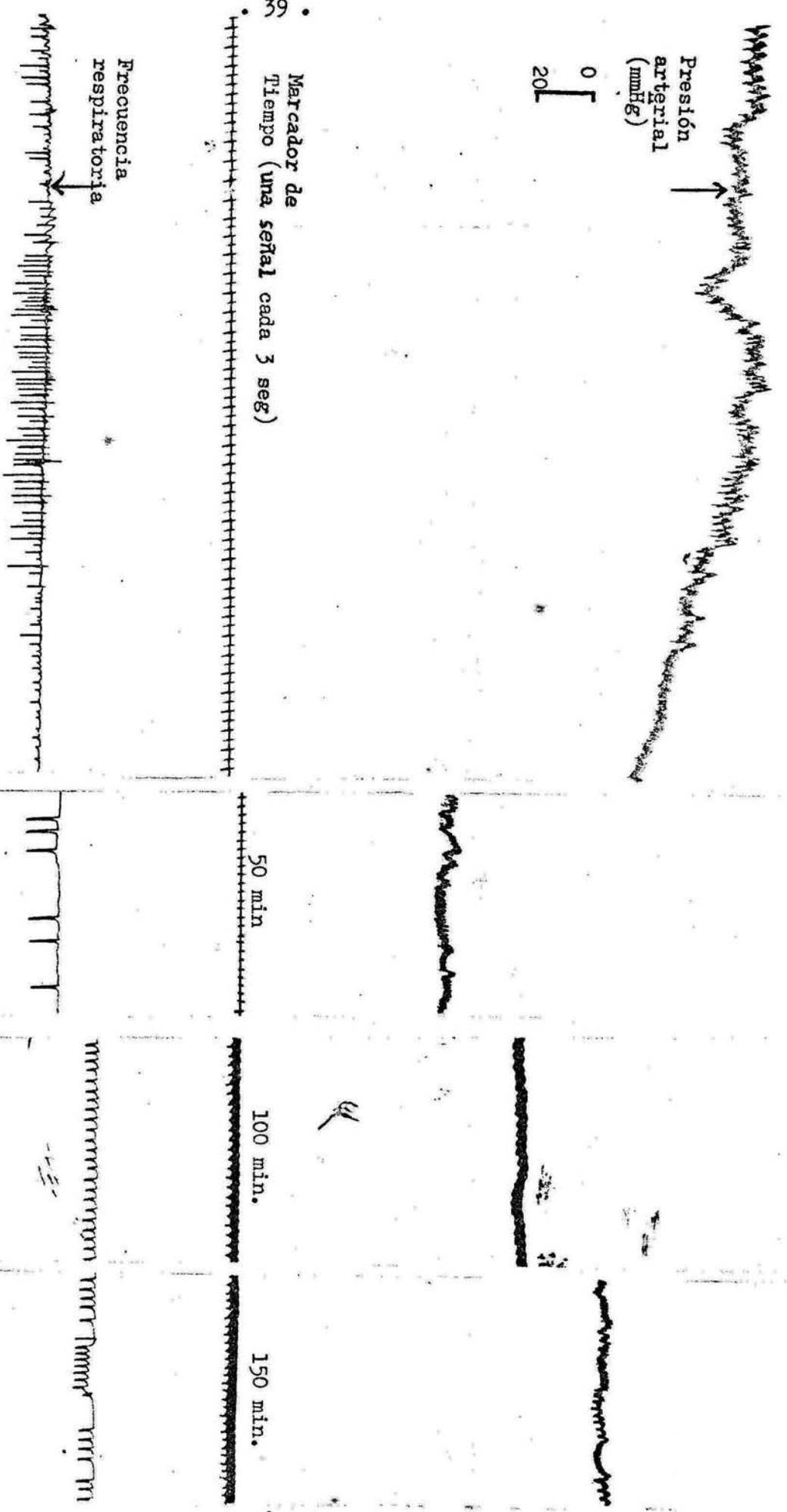


Fig. 4 Efecto inmediato y tardío de la inyección intraperitoneal de 2 mg/kg de veneno de B. atrox, sobre la presión arterial media y respiración en el perro. Obsérvese caída irregular de la presión luego de administrado el veneno y una subida temporal para descender nuevamente. La respiración se acelera y se continúa luego con una fase depresiva. Los números sobre el trazo del marcador de tiempo indican el tiempo transcurrido desde la inyección del veneno, en el punto indicado por la flecha.



Fig. 5 Efecto inmediato y tardío de una inyección intramuscular de 5 mg/kg de veneno de B. atrox sobre la presión arterial media y respiración en el perro. La depresión circulatoria y la estimulación respiratoria son muy ligeras en la reacción inmediata, pero la caída de presión tardía es muy evidente. Los números sobre la línea del marcador de tiempo indican los minutos luego de administrado el veneno, en el punto indicado por la flecha.

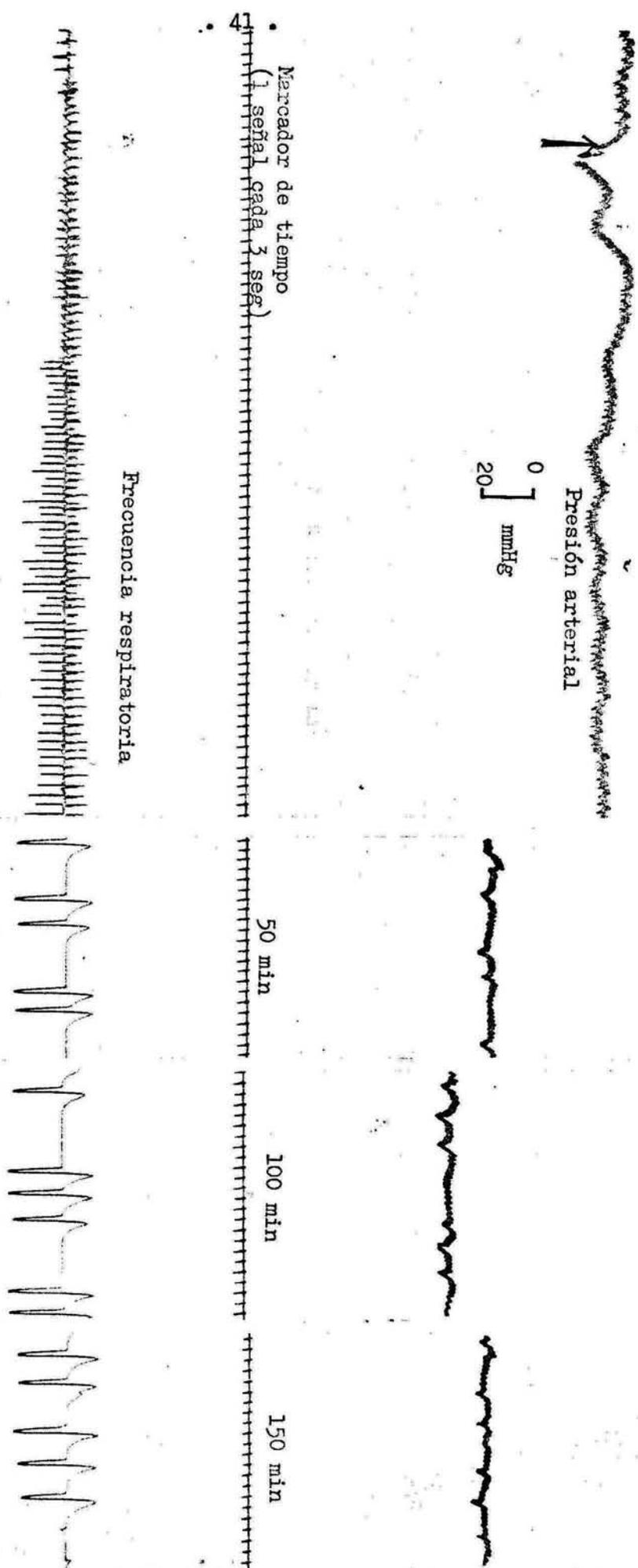


Fig. 6 Efecto inmediato y tardío de una inyección intramuscular de 7.5 mg/kg de veneno de B. atrox sobre la presión arterial media y la respiración en el perro. Inmediatamente después de administrado el veneno se observa una ligera caída en la curva de presión, pero luego aumenta; la frecuencia respiratoria se acelera. Véase que la presión cae y no logra recuperar hasta valores normales en el término de 150 min; al final del período de observación se nota depresión respiratoria. Los números sobre la línea del marcador de tiempo indican los minutos luego de inyectado el veneno, en el punto indicado por la flecha.

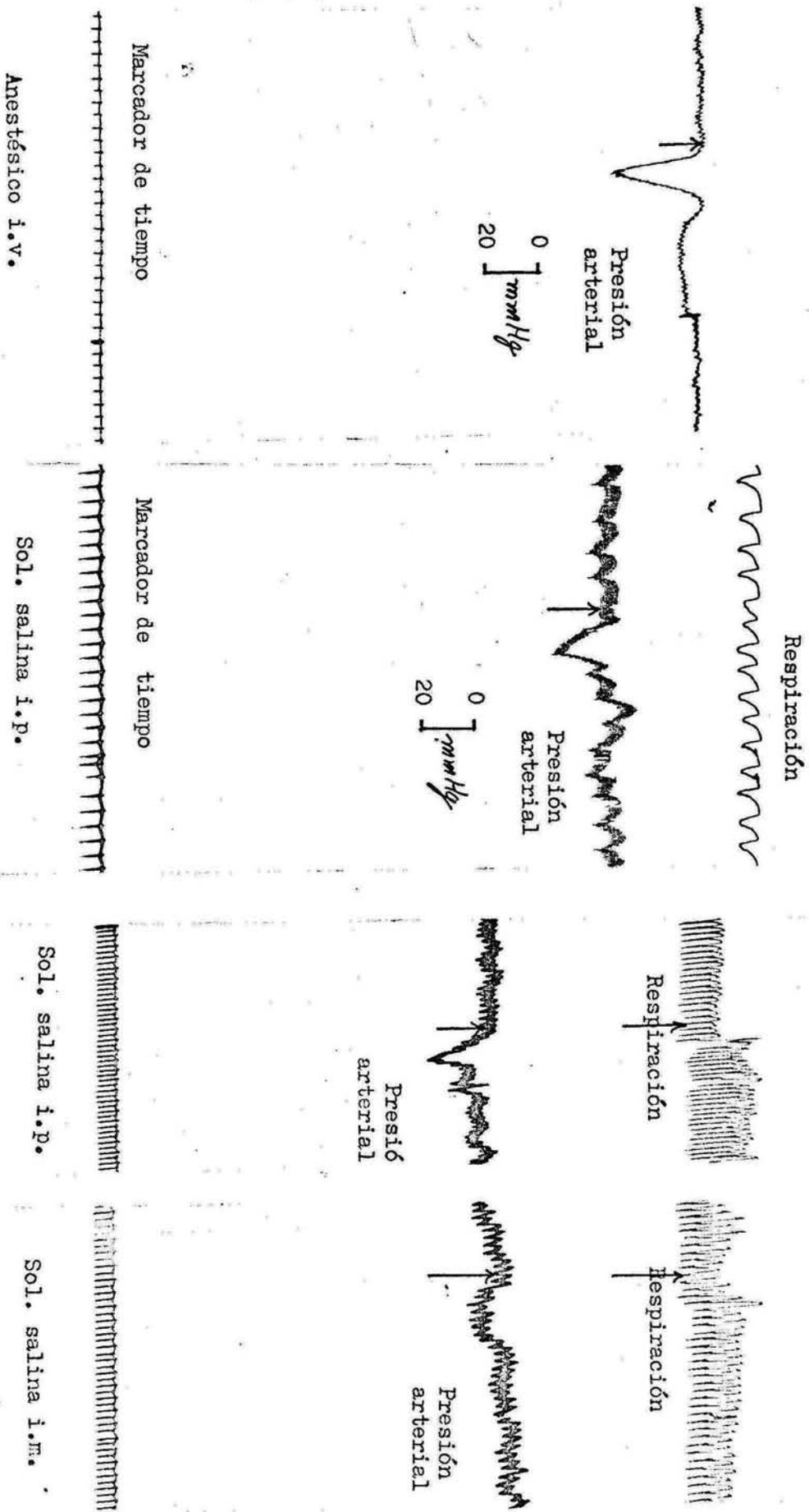


Fig. 7 Efecto de la inyección de solución salina isotónica sobre la presión arterial media y la respiración en el perro. Se incluye un caso de inyección i.v. de nembutal. Obsérvese una ligera caída de presión de corta duración luego de inyección en los 4 casos ilustrados. El marcador de tiempo señala cada tres segundos y flecha indica el punto de inyección del veneno.

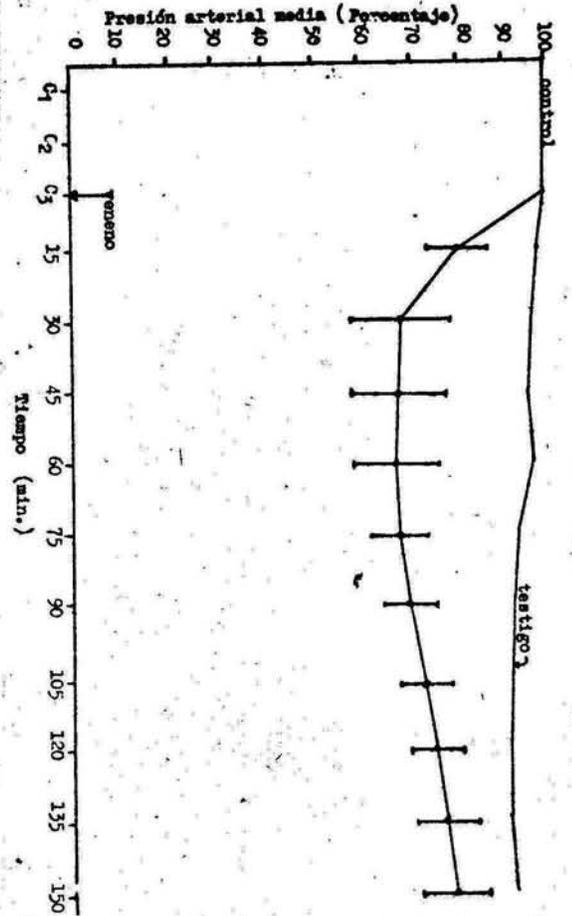


GRAFICO 1.
Disminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección i.p. de una dosis de 1 mg/kg de veneno de *B. atroX*.

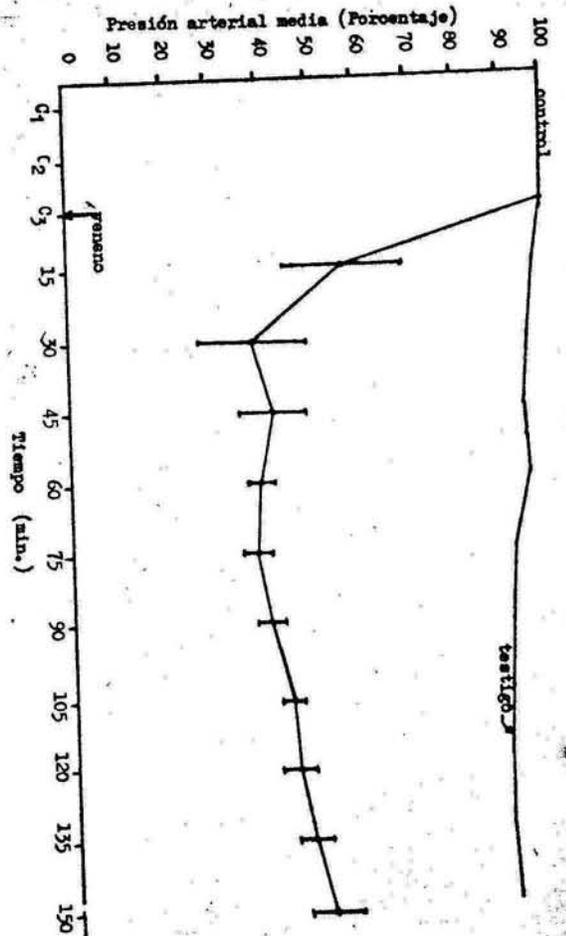


GRAFICO 2.
Disminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección i.p. de una dosis de 2 mg/kg de veneno de *B. atroX*.

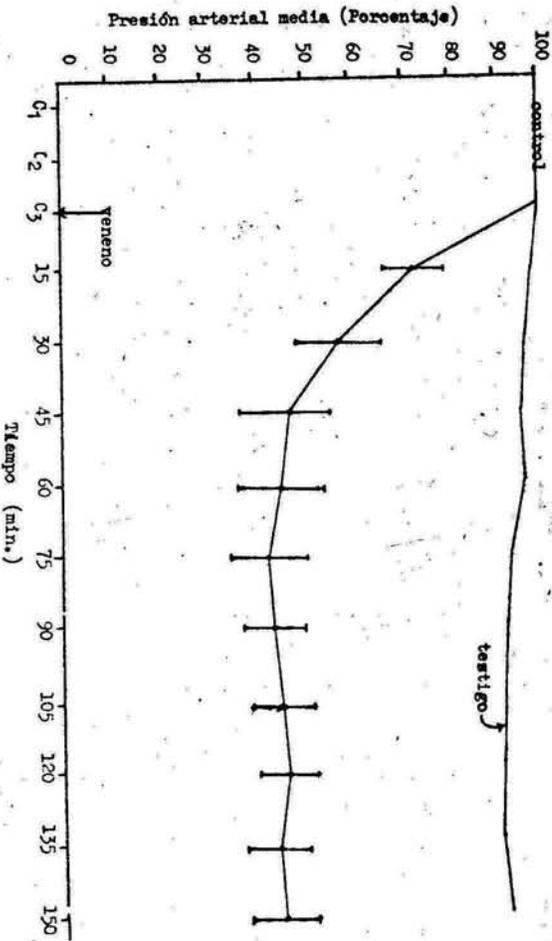


GRAFICO 3.
Disminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección i.p. de una dosis de 3 mg/kg de veneno de *B. atroX*.

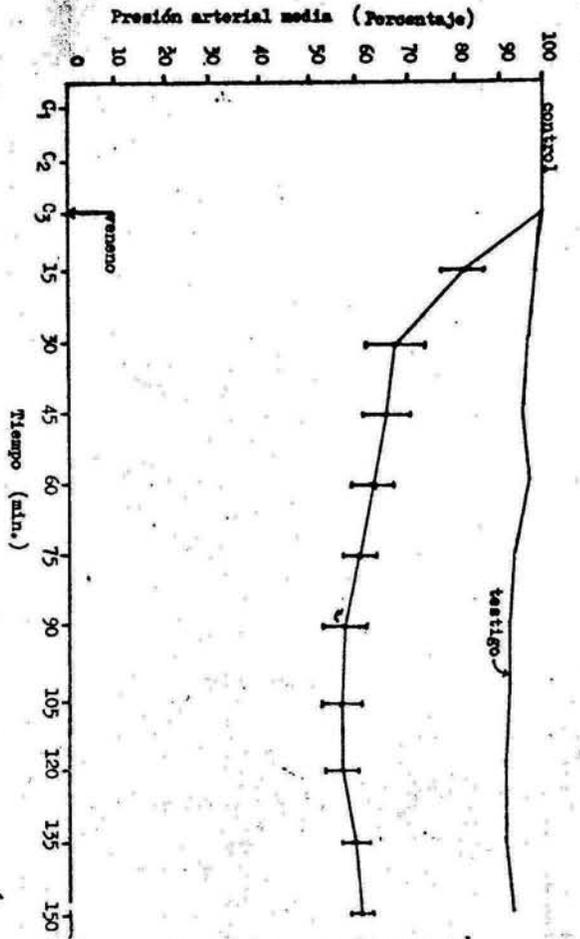


Gráfico 4. Diminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.V. de una dosis de 5 mg/kg de veneno de *D. atrox*.

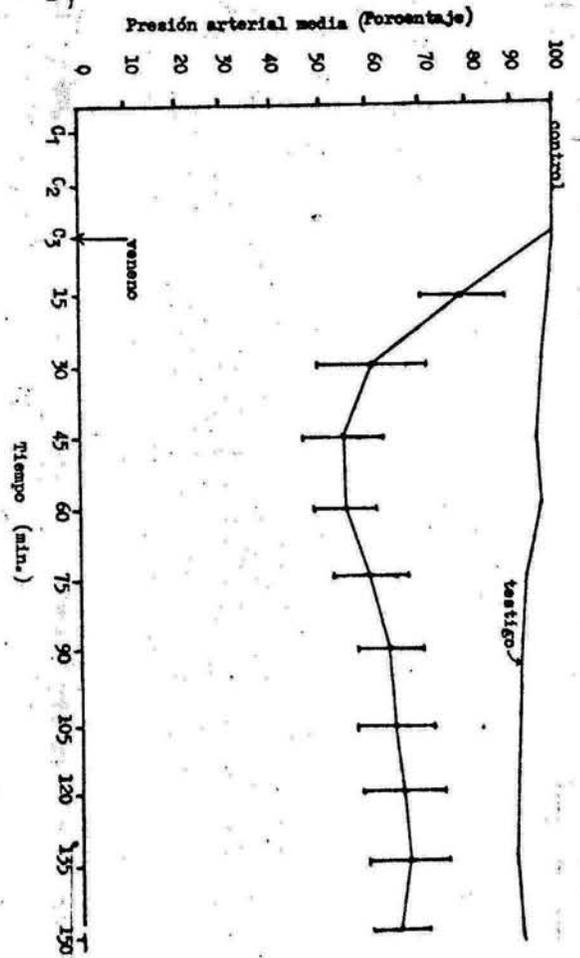


Gráfico 5. Diminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.V. de una dosis de 7.5 mg/kg de veneno de *D. atrox*.

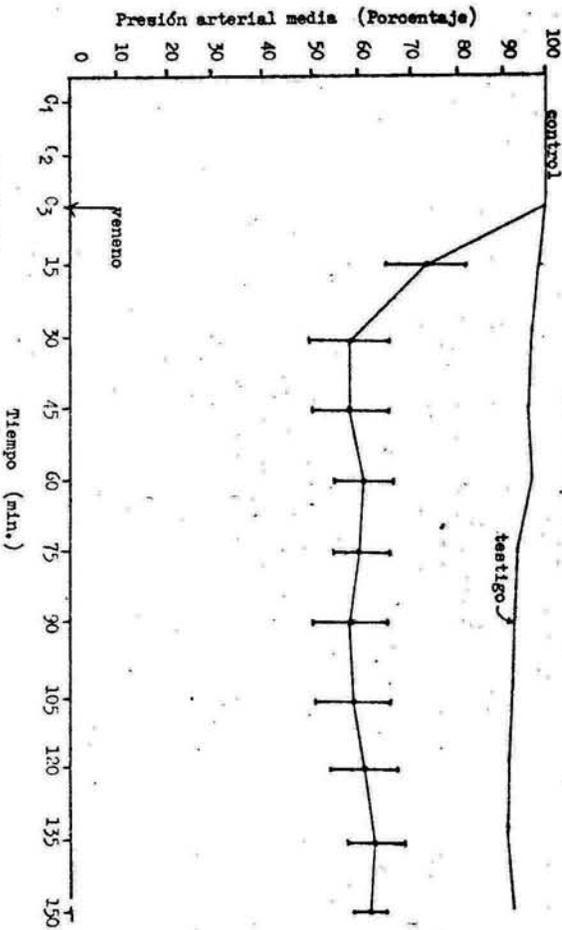


Gráfico 6. Diminución de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.V. de una dosis de 10 mg/kg de veneno de *D. atrox*.

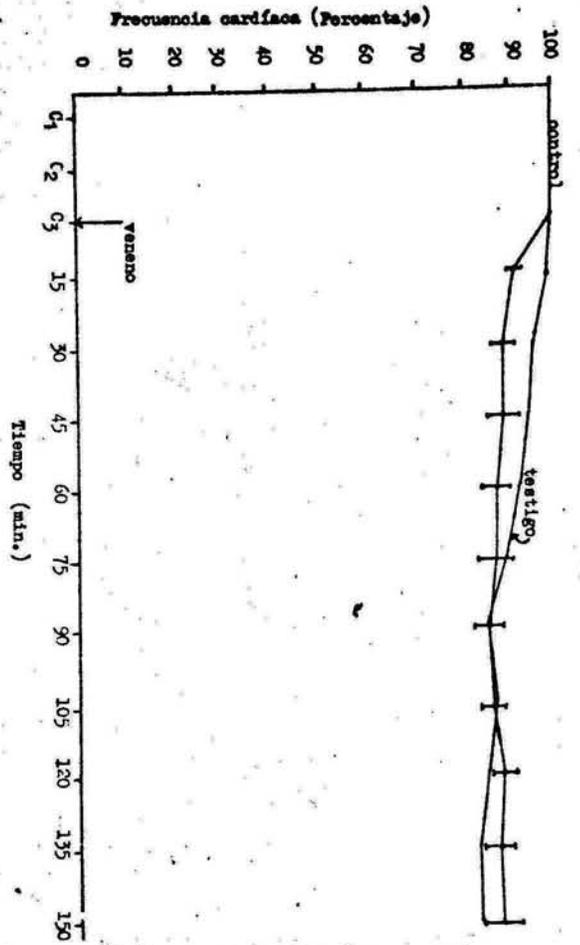


GRAFICO 7.
Disminución de la frecuencia cardiaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de una dosis de 1 mg/kg de veneno de *H. atrox*.

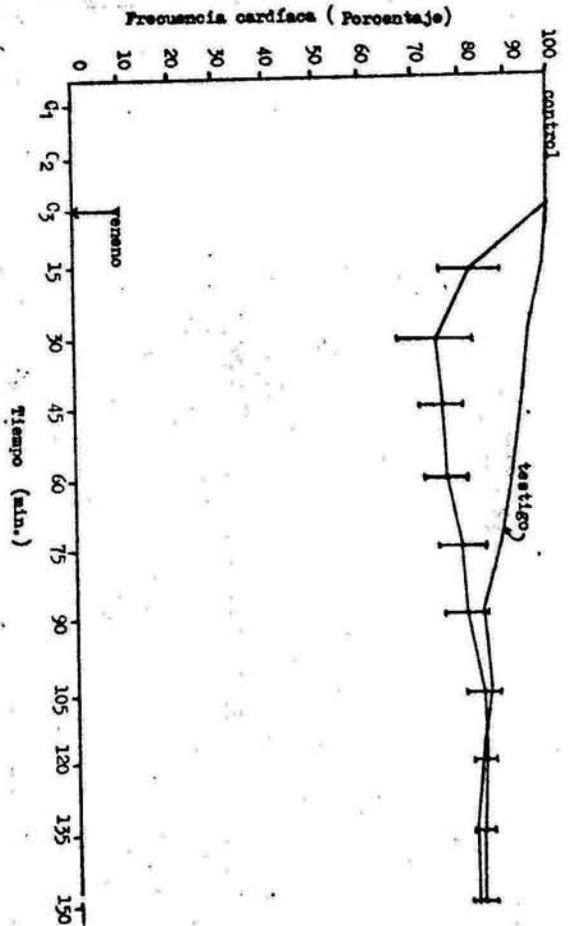


GRAFICO 8.
Disminución de la frecuencia cardiaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de una dosis de 2 mg/kg de veneno de *H. atrox*.

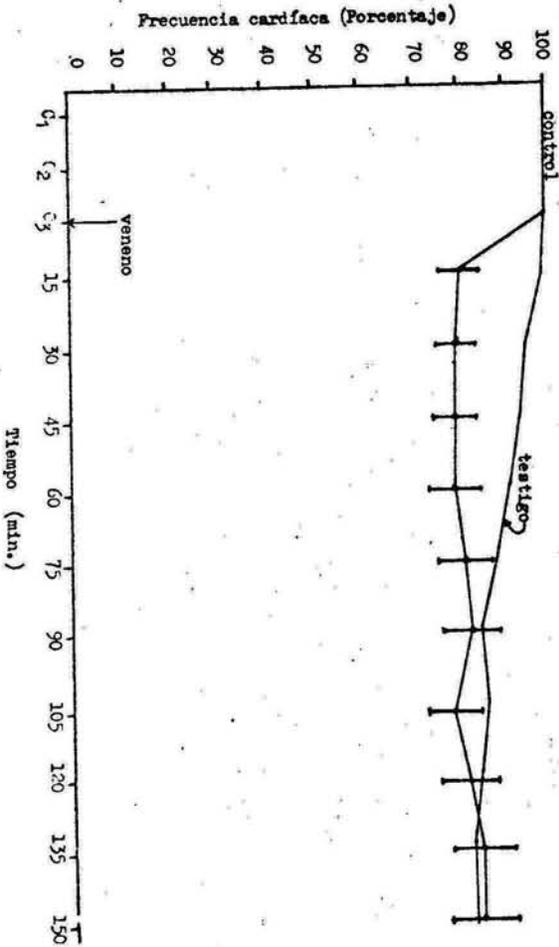


GRAFICO 9.
Disminución de la frecuencia cardiaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de una dosis de 3 mg/kg de veneno de *H. atrox*.

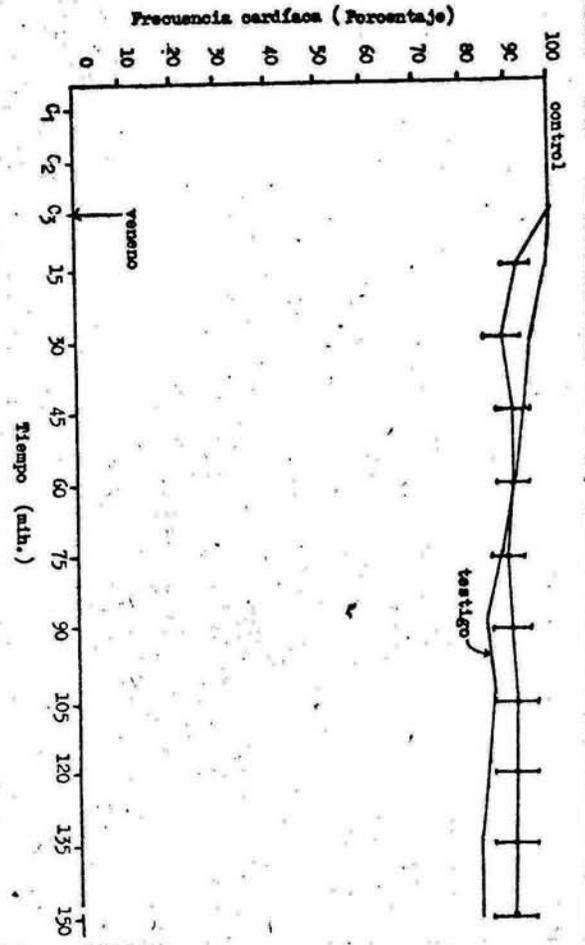


GRÁFICO 10.
Diminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de una dosis de 5 mg/kg de veneno de *B. atroX*.

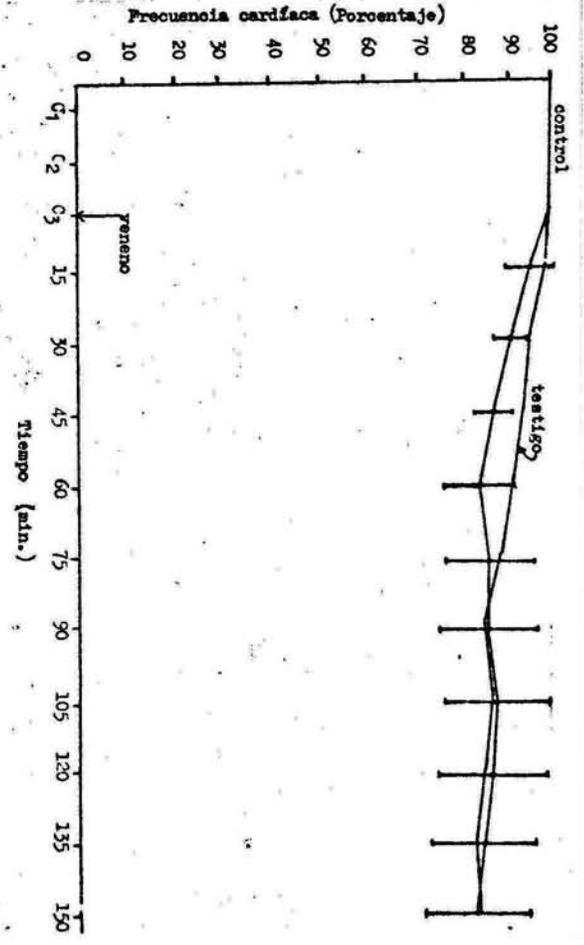


GRÁFICO 11.
Diminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de una dosis de 7.5 mg/kg de veneno de *B. atroX*.

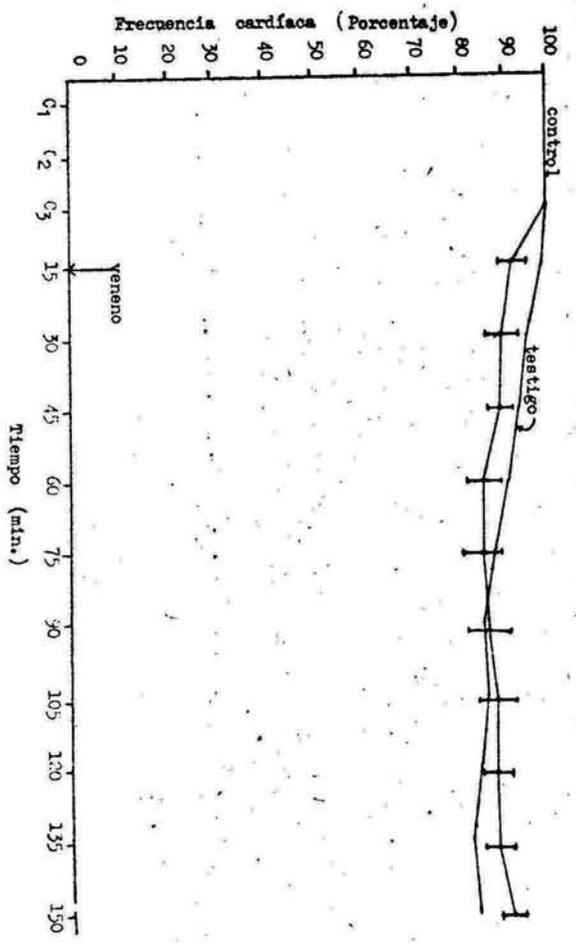


GRÁFICO 12.
Diminución de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de una dosis de 10 mg/kg de veneno de *B. atroX*.

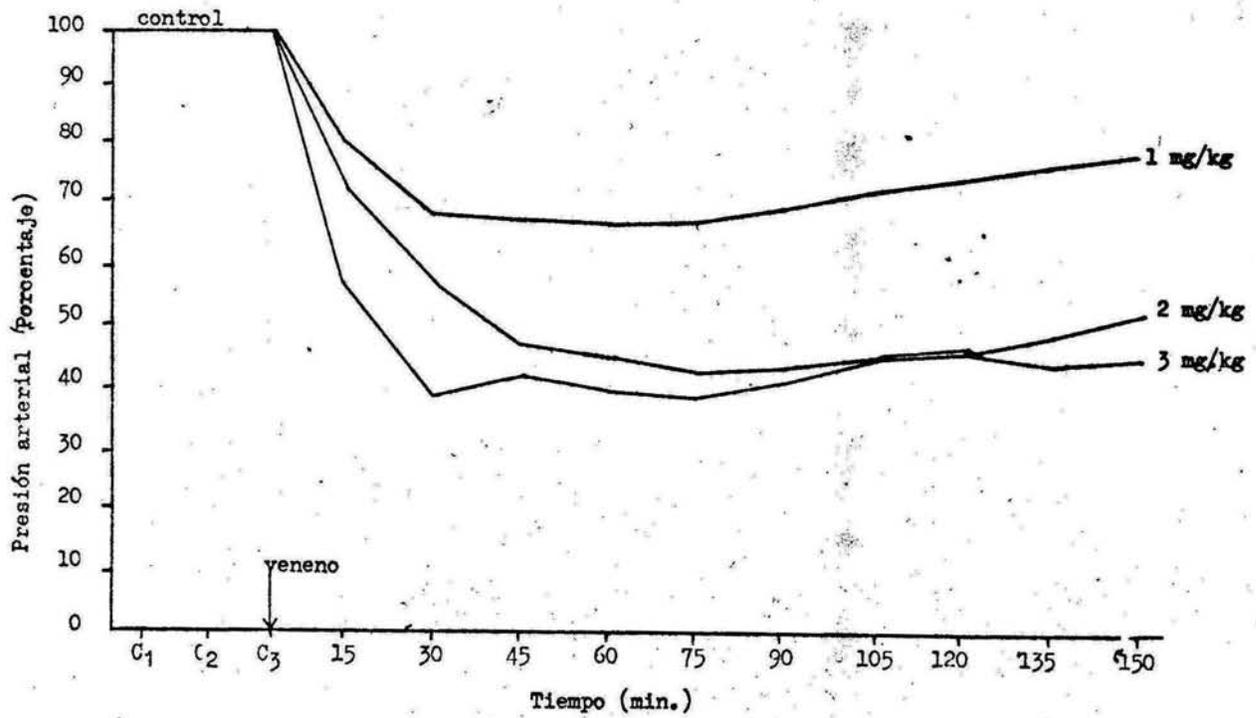


GRAFICO 13. Efecto comparativo sobre la presión arterial media (mmHg) en el perro, de tres dosis I.P. de veneno de B. atrox durante 150 minutos.

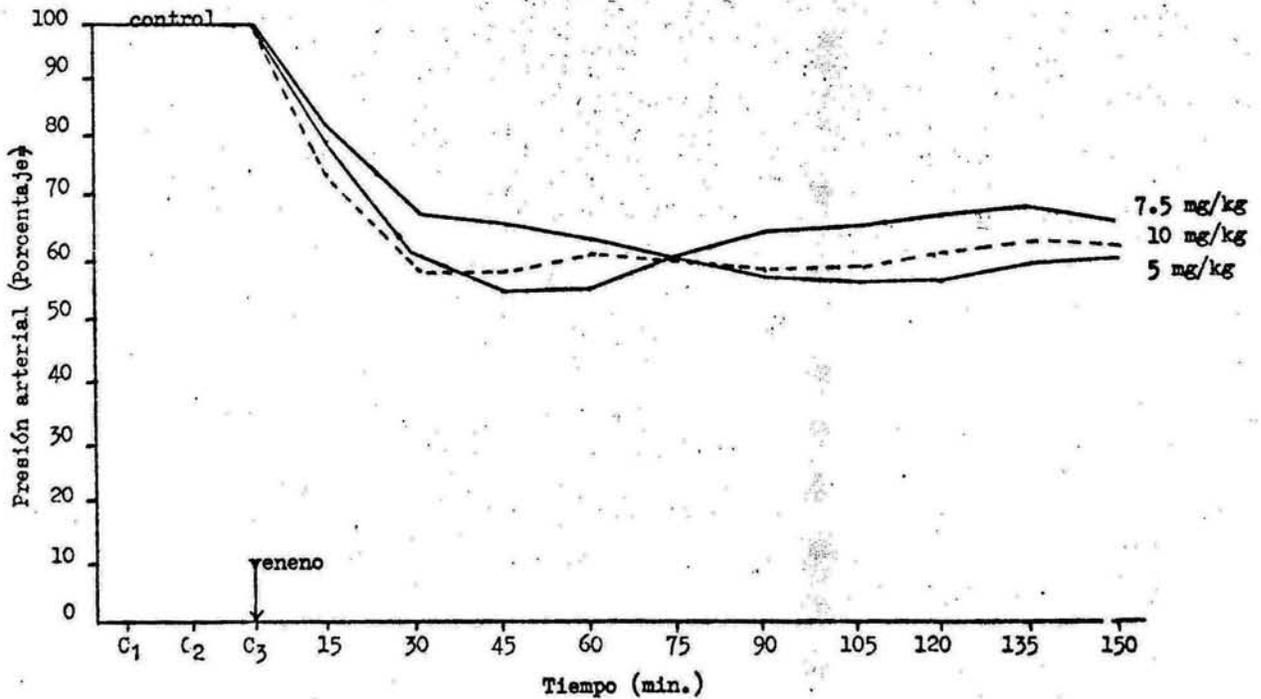


GRAFICO 14. Efecto comparativo sobre la presión arterial media (mmHg) en el perro, de tres dosis I.M. de veneno de B. atrox durante 150 minutos.

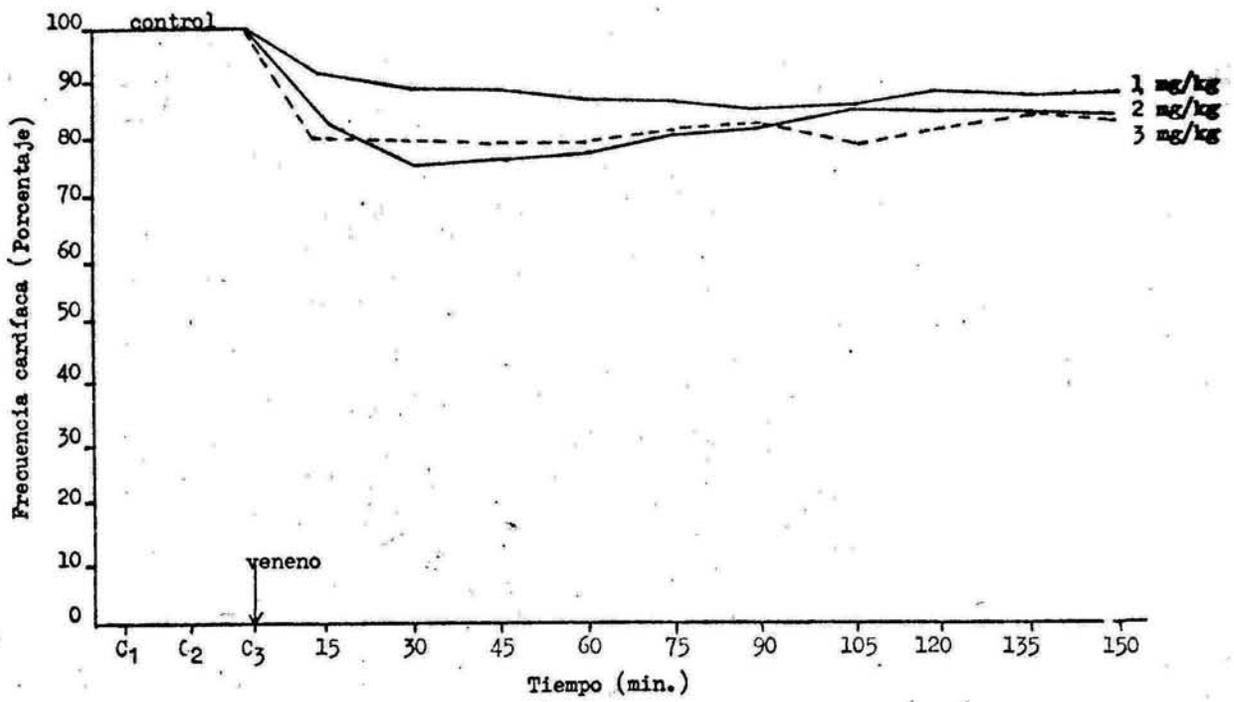


GRAFICO 15. Efecto comparativo sobre la frecuencia cardíaca (lat/min) en el perro, de tres dosis I.P. de veneno de B. atrox durante 150 minutos.

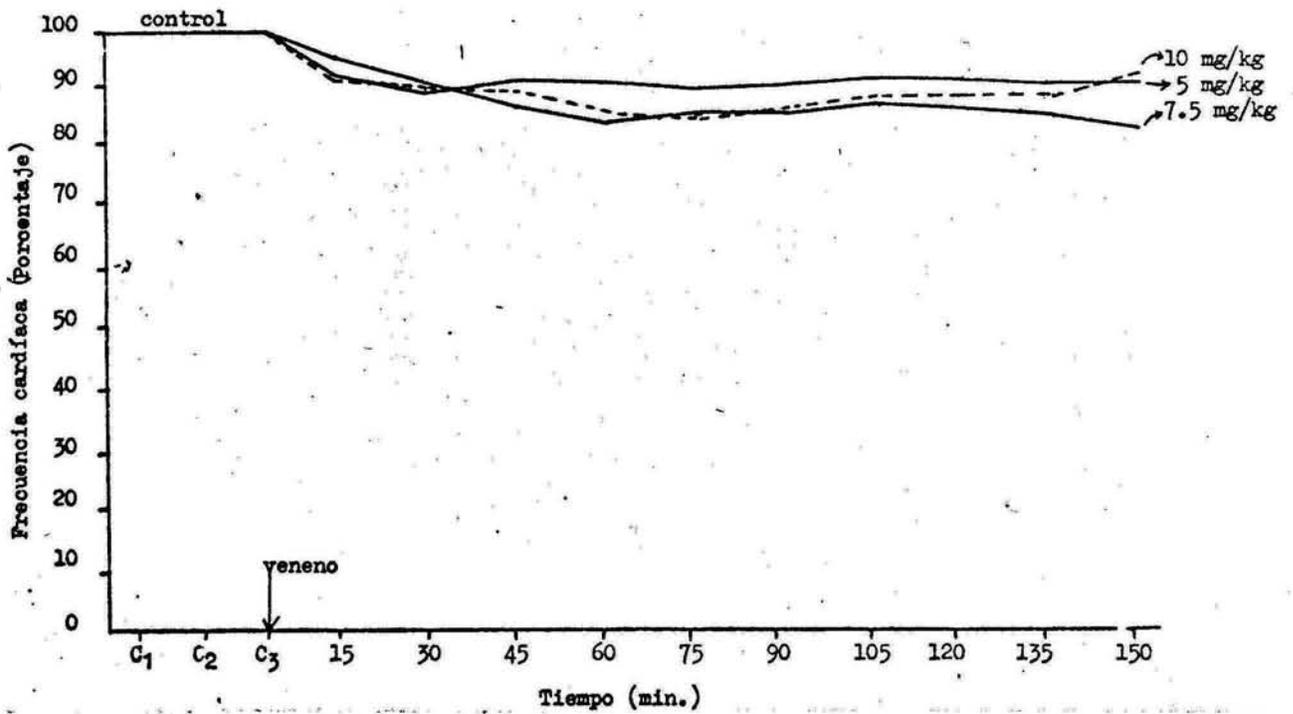


GRAFICO 16. Efecto comparativo sobre la frecuencia cardíaca (lat/min) en el perro, de tres dosis I.M. de veneno de B. atrox durante 150 minutos.

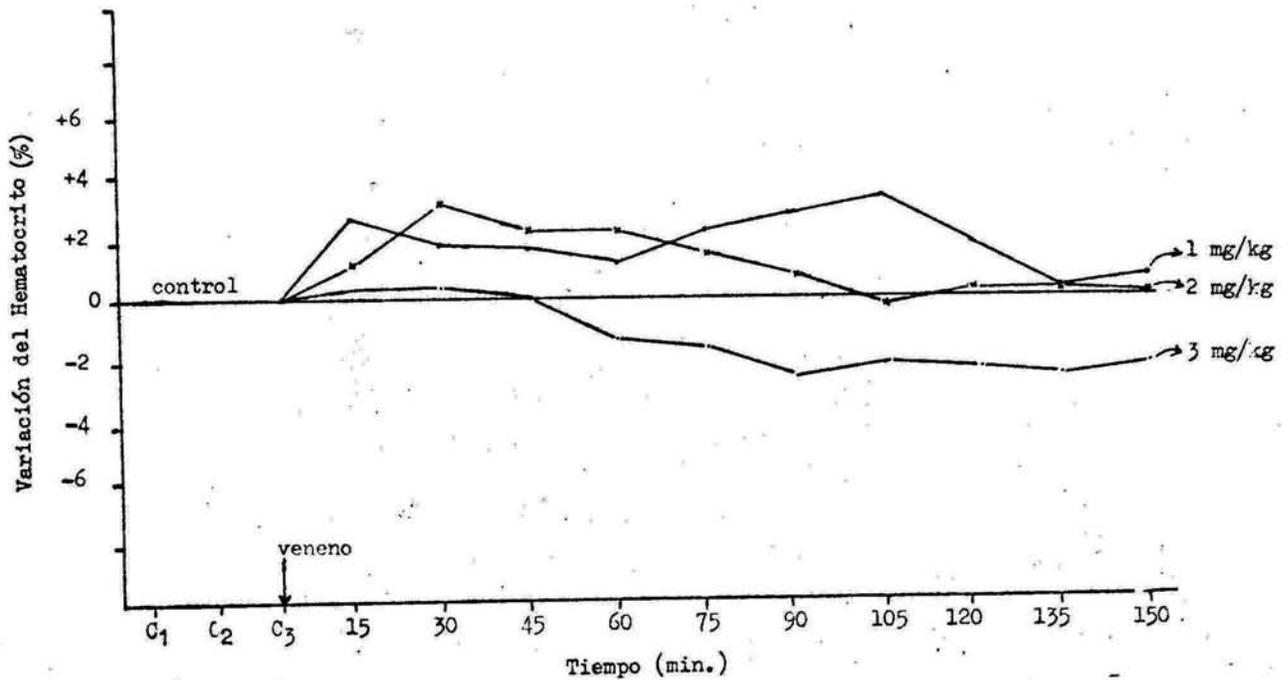


GRAFICO 17. Variación del hemafocrito respecto a los controles, 150 min después de la administración intraperitoneal de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox en el perro.

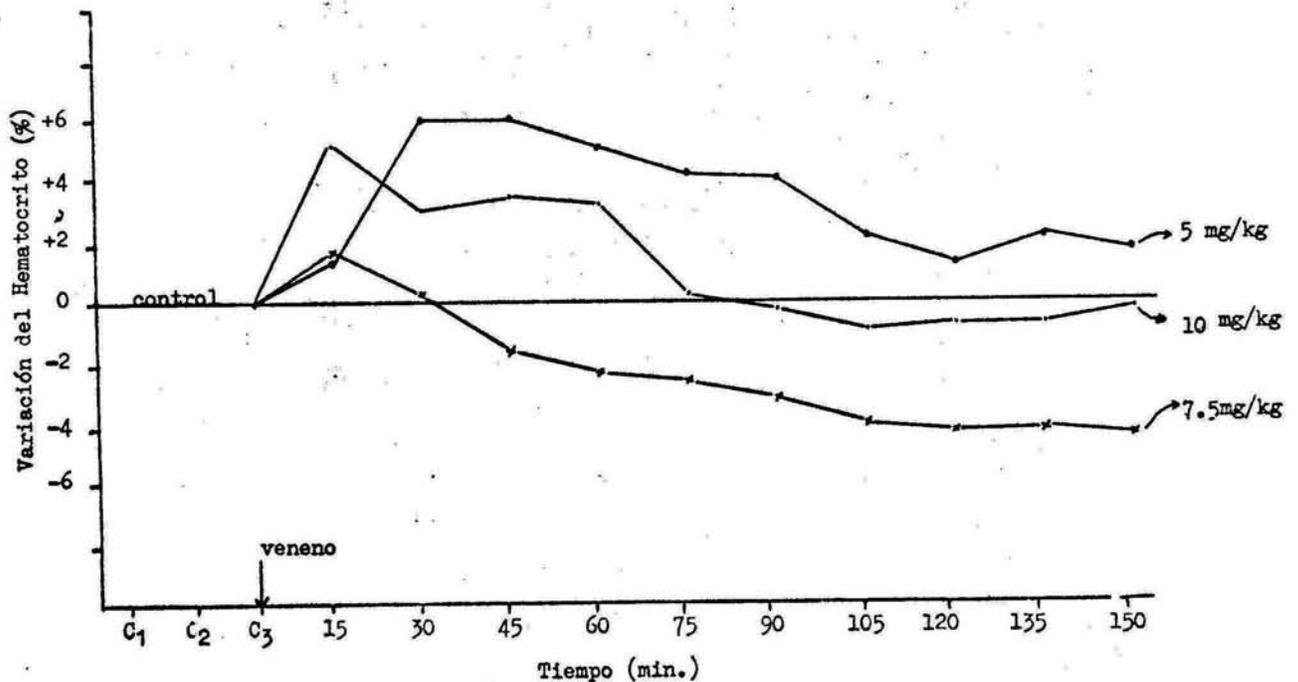


GRAFICO 18. Variación del hematocrito respecto a los controles, 150 min después de la administración intramuscular de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox en el perro.

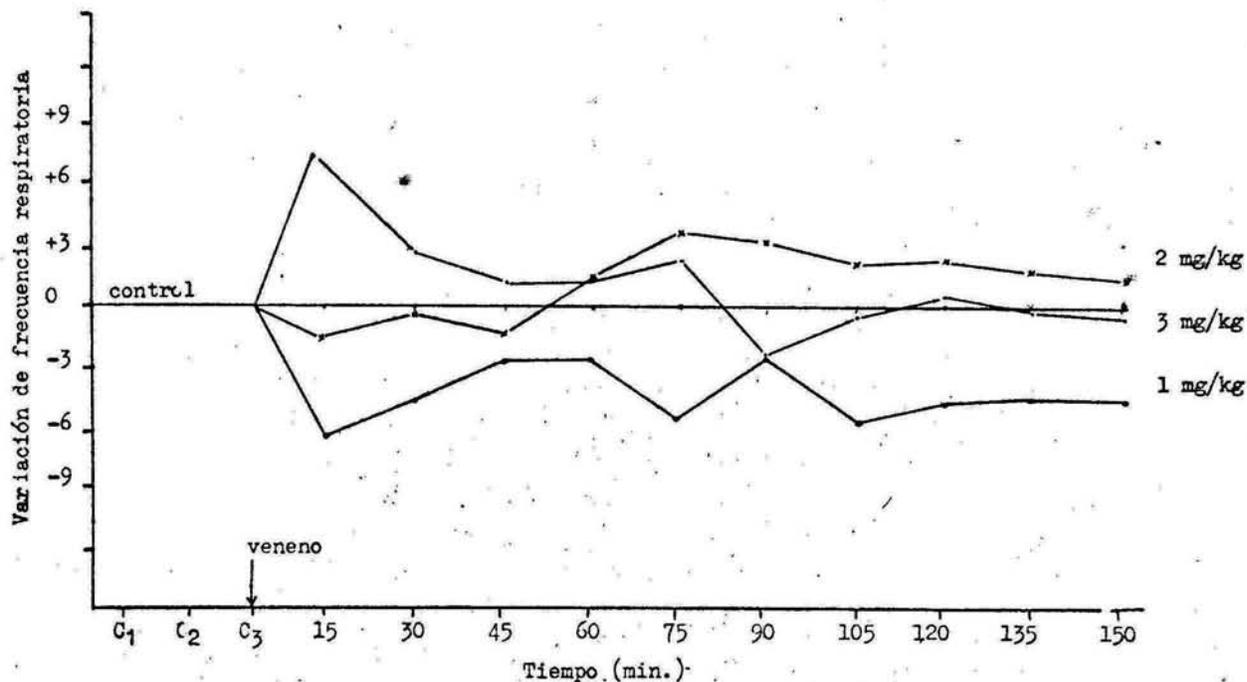


GRAFICO 19. Variación de la frecuencia respiratoria (resp/min) respecto a los controles, 150 min después de la administración intraperitoneal de tres diferentes dosis de veneno de *B. atrox* en el perro.

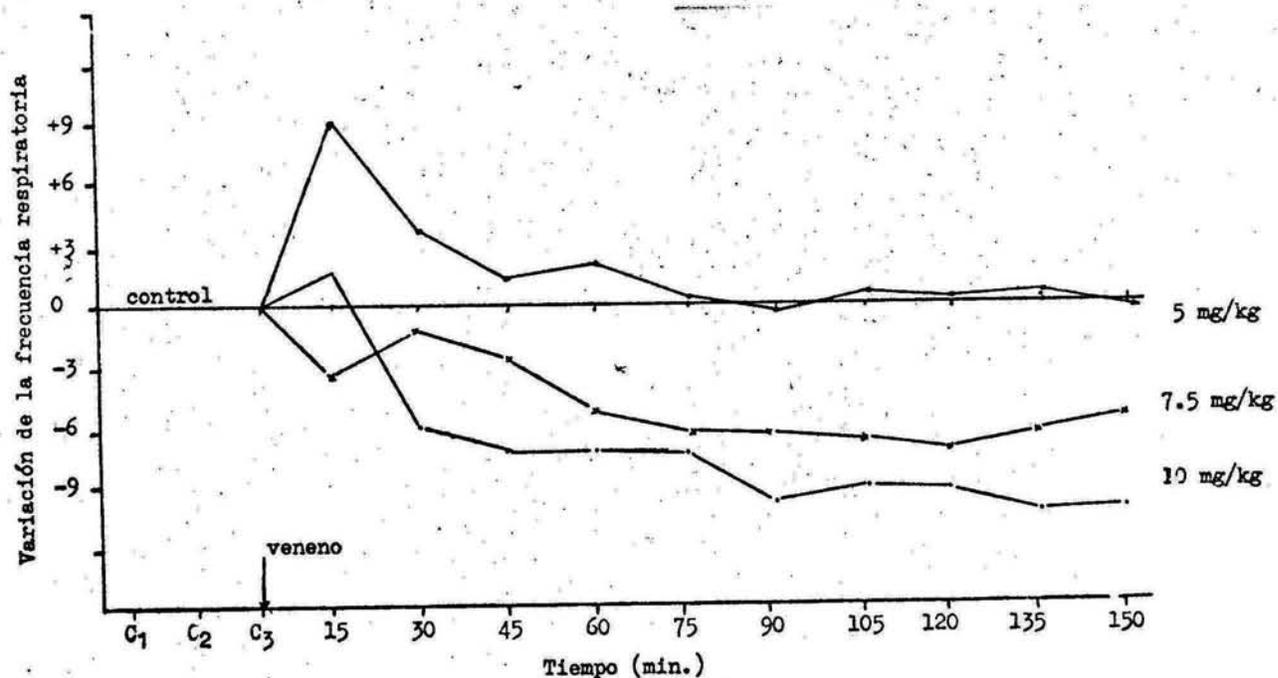


GRAFICO 20. Variación de la frecuencia respiratoria (resp/min) respecto a los controles, 150 min. después de la administración intramuscular de tres diferentes dosis de veneno de *B. atrox* en el perro.-

DISCUSION

Mecanismo de regulación de la presión arterial y alteraciones cardiovasculares producidos por efecto del veneno.

El mecanismo de la hipotensión producida por el veneno de serpiente aún no está dilucidado y se han mencionado al respecto varias teorías: a) parálisis de los centros bulbares, b) aumento de la permeabilidad y dilatación vascular, c) acción directa sobre el corazón. (79). Desde el punto de vista fisiológico, esta clasificación puede ampliarse en la siguiente forma:

1. Sistema vascular con sus dos divisiones: (a) Sistémica y (b) Pulmonar (Factores vasculares).
2. Bomba cardíaca (Factores cardíacos)
3. Sistema cardiorregulador central (Factores nerviosos)

Para la explicación adecuada de cómo las alteraciones en los factores antes mencionados pueden provocar una hipotensión, debe hacerse un comentario de los factores que determinan la presión arterial, según descripciones de algunos buenos textos de Fisiología (80, 81, 82).

La presión arterial (P.A.) es la presión lateral que la sangre ejerce sobre las paredes de las grandes arterias. Básicamente está determinada por el gasto cardíaco (G.C.) y la resistencia periférica (R.P.).

Matemáticamente, $P.A. = G.C. \times R.P.$

Es de esperar que cualquier variación en estos factores, modificará la P.A., la cual desciende si los dos factores o uno de ellos disminuye y aumenta si estos factores o solamente uno de ellos aumenta.

El gasto cardíaco a su vez lo determinan la frecuencia cardíaca (número de

latidos por minutos) y la descarga ventricular, que es el volumen de sangre expulsada en cada contracción ventricular.

La resistencia periférica está determinada principalmente por el calibre de los vasos periféricos, arteriolas y capilares. En efecto, la P.A. varía en forma inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio de los vasos, lo cual indica que muy pequeños cambios en el radio de los vasos, originan grandes cambios en presión arterial. En menor grado contribuyen la viscosidad sanguínea representada por el hematocrito (Ht) y la longitud del sistema, que puede considerarse negligible por ser constante.

Aparte de estos factores podemos considerar también la elasticidad de los vasos y sobre todo la volemia (volumen sanguíneo circulante) ya que para que se ejerza una presión lateral en los vasos, estos deben contener sangre.

En resumen

$$P. A. = \frac{\text{Frecuencia cardíaca} \times \text{Descarga ventricular} \times \text{Viscosidad} \times \text{longitud}}{r^4}$$

Ahora, el funcionamiento del corazón es relativamente independiente en virtud del automatismo determinado por el marcapaso cardíaco, pero las alteraciones y ajustes en el funcionamiento normal están mediados por el sistema nervioso autónomo que por mecanismos reflejos tienden a subir la presión en casos de hipotensión, por aumento en la fuerza de contracción ventricular (aumento de la descarga ventricular) y aumento de la frecuencia del latido cardíaco.

El descenso en la P.A. podría ser explicado con base en una disminución en

frecuencia o de la descarga ventricular o a ambas, y a un aumento en el calibre de los vasos, (disminución de la resistencia periférica) de acuerdo a las consideraciones anteriores.

La disminución de la volemia es un factor importante en la baja presión arterial y puede evaluarse por medición directa del volumen sanguíneo o valorarse por la lectura del hematocrito. Puede considerarse a la viscosidad sanguínea, la elasticidad de los vasos y la longitud de ellos como factores poco importantes en la regulación cardiovascular en nuestras condiciones experimentales.

1. Hipotensión debido a efecto vascular, sistémico o pulmonar.

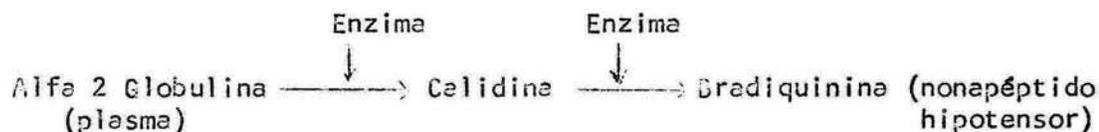
a. Alteración en circuito sistémico

Por efecto de una marcada vasodilatación hay estasis sanguíneo y se reduce el retorno venoso; igualmente sucede cuando se abren los esfínteres precapilares que conectan con los verdaderos capilares o se constriñe el esfínter prearterial del capilaron (83). Conociendo que en condiciones normales sólo un pequeño número de capilares están abiertos (81) se comprende bien que una relajación de los esfínteres precapilares alojaría gran cantidad de sangre (podría ser mayor que la circulante), contribuyendo así a la hipotensión y al déficit de irrigación tisular característicos en el "shock hipovolémico"

Ahora, el veneno contiene principios que por reacción autofarmacológicas produce sustancias vasodilatadoras que al reducir la resistencia periférica disminuyen la presión arterial.

Ha sido descrito (20, 21, 85) que las globulinas plasmáticas incubadas con veneno de B. Jararaca (o tripsina) producen una sustancia hipotensora y estimulante del músculo liso del tracto gastrointestinal que fue llamado bradiquinina.

El mecanismo por el cual la bradiquinina se forma en la sangre se ha dicho que es intrincado, y no se sabe la manera exacta de como actúa (86), pero puede presentarse un breve esquema modificado de Ganong (87).



La liberación de este principio que produce vasodilatación y en consecuencia hipotensión, se ha encontrado como efecto del veneno de Crotalus, Vipera y Bothrops (88).

En estudios con bradiquinina sintética se ha observado (89,90) vasodilatación y caída de la presión arterial sistémica, que sería efecto del veneno. Se han formado también de sustancias similares a la bradiquinina o (BKLS)* (91) que se forman en plasma de ovejas por infusión continua de veneno crotálico, y que también producen hipotensión.

Ha sido encontrado en el veneno de Bothrops jararaca y en el de otras especies, entre ella B. atrox., un factor que potencializa la acción hipotensora de la bradiquinina llamado BPF (92), el cual acentuaría aún más el disturbio circulatorio.

Esto ha sido verificado, ya que el efecto combinado de bradiquinina junto a BPF resulta en un efecto mayor y más prolongado sobre la hipotensión. (89,93).

* Bradykinin - like substance

Otros investigadores han encontrado que por acción del veneno sobre el organismo se libera histamina, que es un potente vasodilatador y agente permeabilizante de los capilares (94), similar a como ocurre en el shock anafiláctico (95). También en el shock anafiláctico toman parte péptidos vasoactivos tipos quininas (96). La liberación de histamina por efecto del veneno de cobra ha sido estudiada por varios autores (97, 98) y también por efecto de Bothrops sp. (Rocha).

Las enzimas de algunos venenos de serpientes hidrolizan la lecitina en un ácido graso y lisolecitina, como ya se comentó, siendo este último un poderoso citolítico. Histamina puede ser también liberada por acción de la lisolecitina. (29, 98).

Además del efecto hipotensor de la histamina por producir vasodilatación, aumenta grandemente la permeabilidad capilar y extravasación de líquido intravascular lo cual agrava la hipotensión y favorece la formación de edema. Se ha **supuesto** que el aumento de permeabilidad capilar por efecto del veneno se debe a la histamina (99) y por la técnica de la inyección de colorantes y medición del área de extravasación en el punto de inyección del veneno, se ha demostrado que el efecto permeabilizante del veneno es mayor que el de la histamina (60, 100).

Una prueba de disminución de volemia está dada por la hemoconcentración. En efecto el hematocrito aumenta notablemente inmediatamente después de la inyección del veneno (80, 81, 101, 102, 103) y como se halló en nuestro caso.

b. Alteración en circuito pulmonar:

Además del intercambio gaseoso alvéolo-capilar, una de las funciones del circuito pulmonar es la de servir como comunicación entre corazón

derecho y corazón izquierdo a la vez que filtra de coágulos la sangre. En la práctica clínica es bien conocido que uno de los peligros postoperatorios es la formación de coágulos en las extremidades debido al lento flujo sanguíneo. Esos coágulos se rompen cuando el paciente se ejercita luego de la inmovilización y se desplazan por la circulación (émbolos) y son detenidos por los pulmones originando una embolia pulmonar masiva (34). En estas condiciones, el paso de sangre de corazón izquierdo se compromete y para vencer la resistencia del circuito pulmonar, se aumenta la presión de la arteria pulmonar. La reducción del flujo sanguíneo por las venas pulmonares condiciona un llenado deficiente del ventrículo izquierdo, una lógica reducción del gasto cardíaco a consecuencia de lo cual la presión baja.

Se ha encontrado tromboembolismo pulmonar por efecto del veneno de Crotalus sp. (104), lo cual sería la causa del aumento en la presión de la arteria pulmonar y de edema, a la vez que compromete el aflujo de sangre venosa pulmonar al corazón izquierdo, reduciéndose consecuentemente el gasto cardíaco y directamente contribuyendo a la caída de presión arterial. En apoyo a lo anterior Russell ha descrito (21, 63, 105) elevación de presión venosa central y de la arteria pulmonar pero con la presión arterial sistémica baja, lo cual está de acuerdo con bloqueo en el circuito menor.

En apoyo a esta teoría, se ha encontrado que la formación de coágulos intravasculares hace que la perfusión de corazones aislados en una preparación corazón-pulmón dure pocos minutos (106)

2. Hipotensión debida a falla miocárdica

Existen evidencias de lesión directa sobre el miocardio que originan la crisis hipotensora. Con veneno de Crotalidae de Sur América, se demostró que el veneno produce disminución de la frecuencia y fuerza de contracción en corazones aislados de rana y sapo (107). Hallazgos similares han sido registrados con veneno de Agkistrodon (108) y Bothrops atrox (61) y en cobra (11, 109) siendo además muy frecuente que sea la cámara de expulsión (ventrículo) la primera en cesar el latido cardíaco en una contracción sistólica final.

Con veneno de serpientes del género Bothrops sobre corazón in vitro se han encontrado cambios miocárdicos por alteración molecular, pues se hidrolizan los componentes de naturaleza fosfolípida de la cadena de transporte de electrones, siendo el grado de lesión proporcional al contenido de fosfolipasa A del veneno (110).

En Elapidae se han encontrado cardiotoxinas que producen depolarización de las fibras musculares (111) y con Trimeresurus la amplitud y duración de los potenciales de acción decrecen y no se restablecen al ser lavados con Ringer; al microscopio electrónico se observaron lesiones de la membrana de las fibras miocárdicas (112).

También han sido reportadas alteraciones electrocardiográficas variadas entre las que se citan: inversión de onda T, bradicardia, extrasístoles, bloqueos y aun fibrilación ventricular (119, 103, 113, 114, 115, 116). Esto hace suponer una reducción de la eficiencia del corazón como bomba, lo cual conducirá a una disminución del gasto cardíaco

co y por ende a una disminución de la presión. Además, en preparaciones corazón-pulmón, a pesar de eliminarse el efecto vasodilatador del veneno, disminuye la descarga ventricular y la fuerza de contracción (71).

3. Hipotensión debida a falla del sistema cardioregulador.

La hipotensión producida por efecto del veneno (o por cualquier otra causa), origina que, por estímulo desde los barorreceptores, se inicien impulsos mediados por arcos reflejos autónomos a través de los centros cardiovasculares del bulbo, llegan a efectores simpáticos para dar un ajuste tratando de subir la presión (80, 82).

Es característico de esta reacción simpática el aumento de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardíaca, lo mismo que la vasoconstricción periférica tratando de contrarrestar la caída de presión. El efecto hipotensor del veneno no pone en juego a mecanismos cardiorreguladores nerviosos, sino más bien los deprime, como lo encontramos. Paralelo a la caída de presión ha sido hallado una inhibición de los potenciales de acción simpáticos (117), lo cual hace suponer depresión sobre centros medulares que alteran el sistema autónomo vasorregulador central.

Así mismo el estudio de fracciones tóxicas de Vipera palestinae y cobra arroja datos que hacen suponer que la inmediata caída de presión ocurre por la vasodilatación originada por depresión de centros vasomotores (74, 117)

El cierre del orificio pupilar que por instilación del veneno se ha observado, aunque se ha dicho que es por excitación parasimpática (113) bien puede deberse a inhibición de ^{la} actividad simpática.

La hipotensión ha sido observada por la aplicación de veneno de muy diferentes especies de serpientes y sobre gran variedad de animales: Veneno de Crotalus sp. en gatos y perros, conejos, cabras (coneji-
llos de indias, y monos (119), lo mismo que en ovejas (104) y cerdos (120).
Con veneno de cobra, la hipotensión ha sido descrita en perros (67, 69) y gatos (11); de Vipera sp. en gatos (117) de Trimeresurus sp. (121, 122).

La misma reacción hipotensora se encuentra en perros (53) y gatos (62) que reciben veneno de Bothrops sp.

En nuestros resultados la alteración fisiológica más evidente inmediatamente después de la inyección de veneno fue la caída de presión arterial, que se manifestó con cualesquiera de las dosis y de las vías utilizadas para su administración. Sin embargo, fue evidente que por vía intraperitoneal el efecto es mucho más marcado que por vía intramuscular, con respecto a la hipotensión producida, a pesar de que las dosis fueron comparativamente menores.

La presión arterial disminuyó, y en forma paralela lo hizo, la frecuencia cardíaca, lo cual coincide con observaciones en perros tratados con veneno de cobra (71, 69), Bothrops (79) y con veneno de Trimeresurus ensayado en ratas (121, 122).

Resulta interesante apuntar que en gatos inyectados con Crotalus, aunque la mayor parte de ellos muestran un descenso de la frecuencia otros presentan una elevación o ningún cambio correlacionado con la presión y la frecuencia (63).

En todos los animales tratados, la presión desciende rápidamente y sólo se nota una ligera tendencia a recuperar, no llegando a alcanzar las cifras de los controles.

Difieren de nuestros resultados algunos autores que han descrito que a dosis bajas del veneno la presión desciende pero que recupera luego de la crisis hipotensiva hasta valores control (previos a la inyección) (67,79,119).

En corazones aislados el efecto es depresivo sobre la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción; según se ha visto en anfibios con venenos de serpientes (11-61-107-108-109). En conejos y con veneno de cobra se ha encontrado aceleración cardíaca, pero luego el animal muere. Igual sucede con corazón aislado de conejo perfundido con veneno de Crotalus, y en perros con veneno cobraico y botrópico (114, 115), en los que hay taquicardia en vez de bradicardia.

Las alteraciones en el patrón electrocardiográfico muestran señales de disturbios en el origen y conducción del impulso (119, 103, 113, 114, 115, 116) y bien se comprende que la alteración cardíaca debe influir sobre la hipotensión. Sin embargo también ha habido informes de que el veneno no altera el EGC (123).

Así, estos informes en los que la caída de presión va acompañada de bradicardia y de disminución en la fuerza de contracción, sugieren daño miocárdico como el origen de la hipotensión. En nuestras observaciones siempre se encontró que en los corazones en bradicardia, la fuerza de contracción del latido era muy débil, notado por el apaga-

miento de los ruidos cardíacos a la auscultación.

Si junto a bradicardia tenemos un efecto inotrópico negativo, es evidente que se está disminuyendo la contribución de dos determinantes del gasto cardíaco y de la presión arterial, los que indudablemente contribuyen a la crisis hipotensiva. Siguiendo una técnica de estudio diferente, Bhanganada (71) llegó a similares conclusiones, ya que el gasto cardíaco disminuyó considerablemente por efecto del veneno en una preparación corazón-pulmón.

La respuesta hipotensora se encontró siempre en proporción a la dosis empleada, como también se ha descrito en estudios con otros venenos (79, 119).

Fue muy corriente encontrar una fugaz y poca profunda caída de la presión inmediatamente después de inyectada la toxina, seguida de una acción presora hasta valores control o un poco más; luego siguió la prolongada caída de presión.

Con la inyección intravenosa de veneno de Crotalus ya se ha descrito esa alteración en presión arterial sistémica llamada triple reacción (101, 102), que igualmente ocurre con venenos de Elapidae, (74, 124). Esta triple reacción que nosotros encontramos por cualesquiera de las dos vías usadas es un tanto modificada, por cuanto la tercera fase o de descenso prolongado aparece poco visible, ya que bajo las condiciones del experimento la presión cae gradualmente, y no rápidamente como en los casos descritos.

Resulta también interesante apuntar que la sola inyección de salina

en algunos testigos por vía I.V, I.P. e I.M. reprodujo la fase depresora y presora inicial. Es también un hecho común muy observado en las prácticas de Laboratorio de Fisiología que la inyección I.V. del anestésico produce ^{disminución} temporal de la presión, por lo que la triple reacción no parece ser una reacción específica del veneno sobre la presión.

Es interesante notar que por la rapidez con que ocurren estos cambios han de estar mediados por arcos reflejos viscerales.

El hematocrito, aunque no directamente relacionado con las dosis empleadas, siempre subió en los primeros minutos luego de inyectado el veneno, lo cual evidencia en forma indirecta pérdida de líquido intravascular por aumento de la permeabilidad capilar, aunque también como se conoce contribuye la contracción esplénica a este aumento (103).

A pesar de que los perros recibían aproximadamente la mitad de su volemia en solución salina por infusión continua en el curso del experimento, el hematocrito estuvo alto al principio aunque luego bajara, a lo que puede contribuir además la hemólisis, como se ha demostrado con algunos venenos in vivo e in vitro (125, 126, 127).

Ahora, puede considerarse que esta hipotensión se debe a la acción vasodilatadora y permeabilizante de la histamina, pero se ha puesto en duda si la histamina liberada es suficiente para producir la aguda hipotensión (123) y además se nota que en el estado de hipotensión la administración de más venenos no agrava la hipotensión, aunque si ocurre por la administración de compuesto 43/30 que es un liberador de

histamina, lo cual indicaría que las reacciones autofarmacológicas son limitadas (129).

Sin embargo, fuerte acción vasodilatadora sobre arteriolas existe, como se deduce de estudios en los que se mide la resistencia periférica indirectamente. Ya aún a veces aunque suba el índice cardíaco, la presión arterial está baja (103). Por otra parte, a la vez que el veneno de serpientes libera bradiquinina, también la destruye (85), por lo que se ha descrito que el efecto es de corta duración (89, 130). Además, es cierto que bradiquinina disminuye la resistencia periférica, pero produce aumento de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca (90). Como estas dos reacciones compensatorias no las encontramos, debe suponerse que hay otros factores además de la bradiquinina envueltos en la hipotensión producida por veneno de serpientes.

El aumento del hematocrito en la fase inicial cuando la presión va disminuyendo y el notable consumo de la infusión, podría indicar aumento de la permeabilidad capilar y vasodilatación.

En nuestra investigación no se hicieron ^{mediciones} de presión ven central, ni de la presión arterial pulmonar ni observaciones post-mortem de los pulmones tratando de localizar en el circuito pulmonar la causa de la hipotensión. Sin embargo las observaciones de coágulos intravasculares apoyan fuertemente esta teoría de alteración en el circuito pulmonar.

La teoría del embolismo pulmonar masivo, aunque atrayente, cuenta con el problema de que el veneno de Vipera russelli calentado a 95°C pier-

de sus propiedades coagulantes, pero su inyección intravenosa produce hipotensión en el perro (131).

También, en perros con circulación extracorpórea en los que el circuito pulmonar no interviene, aún se produce la caída de presión (71); lo mismo que con sangre defibrinada la presión arterial sistémica siempre baja por efecto del veneno (132). Así, la evidencia experimental es que hay varios factores implicados.

La presión arterial y la frecuencia cardíaca son dos factores que se hallan recíprocamente relacionados; si la presión baja, la frecuencia sube debido al control homeostático de la presión sanguínea por los barorreceptores (30, 31, 32).

Estos reflejos originados en los barorreceptores inducen la aceleración cardíaca como respuesta a la hipotensión por cualquier causa (133, 33), por lo que si en el envenenamiento botrópico no existen esas reacciones de compensación, el veneno debe bloquear algún sitio del arco reflejo, ya sean los barorreceptores, centros cardiovasculares del bulbo o su acción sobre los efectores. En esta línea de investigación la información todavía es escasa (74, 117, 135), pero interesante ya que explica la caída inmediata de la presión. Se ha dicho en cuanto a respiración que el veneno tiene acción sobre los centros respiratorios (101, 134) y por su cercanía anatómica e interrelación fisiológica con los centros cardiovasculares, bien pueden afectarse ambos.

Como el análisis de la literatura ha sido amplio, y en estudios recientes se dan pruebas en favor de todas las teorías, es conveniente hablar

de una teoría hipotensora del efecto del veneno por factores múltiples, los cuales y con grado variable según la especie sean los que causen lesiones en corazón, vasodilación y permeabilidad circuito sistémico, trombosis vascular pulmonar e inhibición de mecanismos de control cardiovascular.

Algunos autores creen en esta presencia de factores múltiples.

Por ejemplo, para Helmágyi a la hipotensión contribuyen tanto la vasodilatación periférica por quininas como el tromboembolismo causante de la hipertensión pulmonar; Bhanaganada (71) concluye que la disminución de la resistencia periférica y de la capacidad cardíaca contribuyen a la hipotensión; para Cohen (69) daño miocárdico y alteración del sistema regulador del corazón y vasos. Whitham (103) opina que la debilidad del miocardio, hipovolemia y cambios bioquímicos en la sangre contribuyen. Sin embargo Russel (119) mantiene que la respuesta probable a la pronunciada caída de presión no se debe a disminución de fuerza de contracción, disminución de frecuencia, disminución del retorno venoso sistémico, ni estasis circulatoria periférica, sino a cambios directos en sistema vascular pulmonar, pero deja la posibilidad de que en la hipotensión intervengan sustancias farmacológicamente activas.

Mecanismo de regulación de la respiración y su alteración por efecto del veneno.

Este comentario acerca de regulación de la respiración está basado en algunos textos de Fisiología (136, 137).

Los movimientos respiratorios y rítmicos (Inspiración-espирación) y sus variaciones en frecuencia y profundidad, dependen básicamente de la actividad del centro respiratorio de la médula oblonga, el cual lo constituyen un grupo de neuronas inspiratorias, y otro grupo de neuronas espiratorias (llamadas con frecuencia centro inspiratorio y espiratorio).

Estos centros reciben información de varios receptores, principalmente los cuerpos aórticos y carotídeos (quimiorreceptores) y de las estructuras del sistema respiratorio incluyendo el lecho vascular pulmonar. Reflejamente los movimientos respiratorios ocurren así: En la inspiración la distensión pulmonar estimula receptores pulmonares que originan impulsos que son conducidos por el nervio vago al centro respiratorio, donde se inhibe el área inspiratoria y se activa la espiratoria, con lo que la inspiración se acorta y permite que se inicie la espiración. La acción refleja arriba descrita constituye el reflejo de Hering-Brewer.

Ahora, teóricamente puede alterarse la respiración a nivel de los receptores, centros respiratorios (actúan como centros reflejos) los efectores (músculos respiratorios), las vías que conducen los impulsos, en cualesquiera de las sinapsis o en la unión neuromuscular. Por ejem

el exceso de anestesia lleva a la muerte por depresión de la actividad del centro respiratorio del bulbo (75, 73, 100), o el curare, como es bien conocido, produce la muerte por asfixia, ya que aunque el impulso nervioso (proveniente del centro respiratorio) alcanza la unión neuromuscular, los potenciales de placa motora disminuyen y si no son suficiente para alcanzar el umbral de excitación, no se origina el potencial de acción en la fibra muscular y en consecuencia ésta no se contrae (133).

La unión neuromuscular representa un punto crítico para evaluar la interrupción del impulso nervioso y Peng(139) ha anotado las tres formas de como puede ocurrir: a) No liberación del mediador químico (Botulismo), b) Inhibición de la acción depolarizante de la acetilcolina sobre la placa motora (Curare) y c) Prolongada depolarización de la placa motora (Anticolinesterasa).

Se ha encontrado que la causa primaria de la muerte por inyección de veneno de Elapidae es la interferencia en la transmisión de los potenciales de acción desde las terminaciones nerviosas del frénico a las placas motoras del diafragma (111, 140, 141, 142). No se ha encontrado alteraciones en el centro respiratorio que reflejamente controla los movimientos, ni en el nervio frénico que conduce los impulsos hasta el diafragma; tampoco las fibras de los músculos respiratorios aparecen afectados por el veneno (141)

Estudios electrofisiológicos (111, 140, 142), corroboran que el

veneno de Elapidae tiene una acción periférica como la del curare, ya que actúa por competencia con la acetilcolina en el sitio de acción de la placa motora y no por impedir la liberación de acetilcolina. Esto ha sido demostrado por el estudio de los potenciales de placa motora, los cuales disminuyen por efecto del veneno y terminan por desaparecer (111) impidiendo así la depolarización de las fibras musculares y la contracción muscular; también, debido a que aún después de la parálisis respiratoria hay actividad eléctrica en el cabo central del nervio frénico, lo que indica que el problema es a nivel de la unión neuromuscular (142).

La vía aferente de los movimientos reflejos respiratorios permanece inalterada, puesto que el reflejo de Hering-Brewer permanece constante, y al ser cortados los nervios vagos la descarga de impulsos por el frénico fue lenta y prolongada aún después de la completa parálisis de los músculos respiratorios (142).

Con veneno de Elapidae se han obtenido fracciones que producen paro respiratorio, en cobra (143) y en Bungarus (140). Se ha descrito una reacción trifásica en la respiración, luego de la administración de fracciones del veneno de Crotalus durissus terrificus, formada por rápida aceleración y aumento de profundidad de los movimientos respiratorios seguida de un corto período de apnea y enseguida taquipnea por un período prolongado (101-102).

La explicación que se ha dado para la triple reacción respiratoria es que la estimulación respiratoria se debe a la activación de los quimiorreceptores del seno aórtico y carotídeo y a la acción directa so-

bre los centros respiratorios, en tanto que la apnea se debe a estímulos inhibitorios^{de} receptores pulmonares que envían impulsos por vía vagal.

Se ha encontrado que en animales con los vagos seccionados la estimulación respiratoria es menor (144), en oposición a los hallazgos anteriores.

Los cambios respiratorios por veneno de serpientes han sido muy variables según el tipo de veneno, dosis y vía para su administración. Aún con veneno de cobra, en que el mecanismo de acción está bien dilucidado, se ha encontrado que puede haber una fase de excitación pero que no hay cambios significativos posteriormente (69).

Con dosis bajas del veneno de Crotalus, la respiración en general no cambia(119), pero grandes dosis producen apnea en perros y gatos; por otro lado, veneno de cascabel en cuillos aumenta la frecuencia respiratoria, en tanto que si se inyecta en carótida se obtienen signos de depresión del centro respiratorio (144). Se ha encontrado también que el veneno de cobra a bajas dosis producir ligera excitación respiratoria, en tanto que a altas dosis produce paro respiratorio (145).

Aunque nuestro propósito fundamental era el estudio de las alteraciones respiratorias ocurridas durante 150 minutos, pudimos notar en muchos animales que inmediatamente después de la inyección del veneno por cualesquiera de las dos vías, ocurría una aceleración pasajera en frecuencia y profundidad respiratoria, fenómeno que ha sido comentado por otros autores usando veneno de Elapidae y Crotalidae (101, 102, 124, 144) .

RESUMEN

1. El estudio simultáneo de las alteraciones en presión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y hematocrito por efecto del veneno liofilizado de B. atrox se llevó a cabo en perro sanos de 8 a 12 Kg de peso.
2. Se ensayaron durante 150 min dosis subletales de 1, 2 y 3 mg/kg por vía intraperitoneal y de 5, 7.5 y 10 mg/kg por vía intramuscular de un veneno cuya dosis letal media (DL₅₀) fue de 1.09 mg/kg i.v. peso ratón blanco de 16-18 g.
3. Con todos los tratamientos se observó inmediatamente después de la inyección del veneno una caída de la presión arterial media que coincidió con una disminución de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción. Las dosis administradas por vía i.p. aunque mucho menores que las dadas por vía i.m. tuvieron un efecto mucho más marcado sobre la baja de presión y la disminución de la frecuencia cardíaca. Para el veneno administrado intraperitonealmente, la magnitud de la respuesta hipotensora y disminución de frecuencia cardíaca, fue en relación a la dosis administrada, no así para veneno por vía intramuscular que tuvo alteraciones muy similares con las dosis utilizadas.
4. Entre las reacciones inmediatas del veneno, se observó en gran número de casos, una reacción trifásica formada por un rápido descenso de la presión seguido de un efecto presor de corta duración y luego la prolongada y lenta caída de la presión. En la mayoría de los casos la -

frecuencia respiratoria se acelera inmediatamente después de la inyección del veneno, pasa por un período depresivo (bradipnea) y finalmente tiende a normalizarse.

5. Se observó entre las reacciones tardías una ligera tendencia a la recuperación de la presión arterial al final de los 150 min de observación, pero la frecuencia cardíaca al final del experimento tuvo una disminución promedio muy similar a la del grupo testigo, por lo que se deduce que la disminución en frecuencia cardíaca contribuye a la hipotensión principalmente en la primera mitad del período de observación.
6. La subida del hematocrito luego de administrar el veneno se notó en todos los tratamientos, lo que indica salida del líquido intravascular por aumento de la permeabilidad capilar, mediado posiblemente por liberación de sustancias como histamina y bradiquinina.
7. Fue observado que paralelamente a la caída de presión y ^adescenso de la frecuencia cardíaca un apagamiento de los ruidos cardíacos, lo que hace suponer una disminución en la fuerza de contracción cardíaca.
8. La información del experimento se presenta en tablas y gráficos y se hace una amplia discusión de las alteraciones cardiovasculares y su posible origen, llegando a concluirse que sólo pueden explicarse por una teoría hipotensora de factores múltiples.
9. El trabajo incluye un comentario general sobre los venenos de serpientes y las alteraciones fisiológicas que producen, y una revisión de la Bibliografía Costarricense principalmente de la investigación clínica y experimental sobre los venenos.

REFERENCIAS CITADAS

1. Russell, F.E. Pharmacology of animal venoms. Clin. Pharmacol. Ther., 8(6): 849-873, 1967.
2. Gans, C. & W. B. Elliott. Snake venoms: production, injection, action. Advances Oral Biol., 3:45-81, 1968.
3. Boquet, P. Venins de Serpents. Physio-pathologie de l'envenimation - et proprietes biologiques des venins. Toxicon, 2:5-41, 1964.
4. Ditmars, R.L. Reptiles of the World. Part. III, The Snakes 2 nd ed. The Macmillan Co. New York 1933 (15th printing 1966).
5. Schmidt, K.P. & Inger, R.F. Living Reptiles of the World. I st ed. - Doubleday & Company Inc. New York, 1957. 287 p.
6. Taylor, E.H. A Brief Review of the snakes of Costa Rica. Kans. Univ. Sci. Bull., 34(1): 3:188, 1951.
7. Bolaños, R. Nuevos recursos contra el ofidismo en Centro América. Departamento Audio-visual del Ministerio de Salubridad Pública, San José, - Costa Rica, 1969. 29p.
8. Christy, N.P. Ed. Poisoning by venomous animals. Amer. J. Med., 41(1): 107-128, 1967.
9. Jiménez-Porras, J.M. Venom Protein of the fer-de-lance, Bothrops atrox from Costa Rica. Toxicon, 2:155-166, 1964.
10. Barrio, A. and Brazil, O.V. Neuromuscular action on the Crotalus terrificus terrificus poison. Acta Physiol. Lat. Amer., 1:291-308, - 1951.
11. Devi, A. et al. Cardiotoxic and cardiostimulanting factors in cobra - venoms. Mem. Inst. Butantan, 33:573-81, 1966.
12. Sarkar, N.K. & A. Devi. Enzymes in snake venoms. En: Bucherl, E. Buckley, and V. Deulofeu (Eds.) Venomous Animals and their venoms. Vol. I. Cap. 7. Academic Press, N.Y. and London, 1968.
13. Fisher, G.A. The insolation and characterization of the toxic principles of cobra venoms. Ph. D. Thesis Univ. Detroit, 1967. Dis. Abst., 28(11): 4467-B.
14. Radomsky, J.L. & W.B. Deichmann. The relationship of certain enzymes in cobra and rattlesnake venoms to the mechanism of action of these venoms. Biochem. J., 70(2): 293-297, 1958.
15. Russell, F.E. Cardiovascular responses to snake venoms and their fractions. Mem. Inst. Butantan, 33:583-8, 1966.

16. Russell, F.E. Comparative Pharmacology of some animal toxins. Fed. - Proc., 26(4): 1206-1223, 1967.
17. Picado, C. Serpientes venenosas de Costa Rica. Sus venenos. Seroterapia antiofídica. 1a. ed. Imprenta Alsina, San José, Costa Rica, - 1931. 219p.
- 18.- Homma, M.K. et al. A histopathological study on arterial lesions caused by habu (Trimeresurus flavoviridis) venom. Japan J. Exp. Med., 37(2): 323-335, 1967.
19. Ghosh, M.N., et al. Capillary permeability increasing property of - hyaluronidase in rat. Indian J. Physiol. Pharmacol., 7(1): 17-21, - 1963.
20. Devi, A. The Protein and Nonprotein Constituents of Snake Venoms. - En Bucherl, W., E. Buckley, and V. Deulofeu. (Eds.) Venomous Animals and their venoms. Vol. I. Cap. 6 Academic Press, N.Y. and London, - 1968.
21. Rocha e Silva, M. Autoformacologia e venenos animais. Arch. Inst. Biol. (Sao Paulo) 19:1-22, 1949-50.
22. Rocha e Silva, et al. Bradykinin, a hypotensive & smooth muscle - stimulation factor released from plasma globulin by snake venoms and - by trypsin. Amer. J. Physiol., 156: 261-273, 1949.
23. Essex, H.E. Certain Animal Venoms and Their Physiologic Action. Physiol. Rev., 25(1): 148-170, 1945.
24. Meldrum, B.S. The actions of snake venoms on nerve and muscle. The - pharmacology of phospholipase A and of polypeptide toxins. Pharmacol. Rev., 17(4): 393-445, 1965.
25. Vries, A. de, et al. Hemolytic action of indirect lytic snake venom in vivo. Toxicon, 1(1): 19-23, 1962.
26. Rosenfeld, E. et al. Coagulant and fibrinolytic activity of animal - venoms; determination of coagulant and fibrinolytic index of different species. Mem. Inst. Butantan, 29:143-163, 1959.
- 27.- Bertrand, G. et R. Vladesco. Sur la glycémie du cobaye et du lapin - sous l'influence du venin de cobra. Ann. Inst. Pasteur, 6:344-348, 1940.
- 28.- Mohamed, A.H. et al. Effects of Echis carinatus venom on blood glucose and liver and muscle glycogen concentrations. Toxicon, 1:243-244, 1963.
29. Feldberg, W. The action of the bee venom, cobra venom & Lysonlecithin on the adrenal medulla. J. Physiol., 99:104, 1940.
30. Mohamed, A.H. and O. Zaki. The effect of the black snake toxin on blood glucose levels. Ind. Jour. Med. Res., 47: 522-526. 1959.

31. Mebs, D. Influence of cobra venom on blood glucose level of rats. - Europ. J. Pharmacol., 2:403-4, 1968.
32. Jiménez-Porras, J.M. Pharmacology of peptides and proteins in snake - venoms. Ann. Rev. Pharmacol., 8: 299-318, 1968.
33. Russell, F.E. & R.S. Scharffenberg. Bibliography of Snake Venoms and Venomous snakes, 1st. ed. Bibliographic Assoc., Inc., West Covina - California, USA, 1964. 220p.
34. Dobles, L. Indice Bibliográfico de Costa Rica. Tomo I, Sec. 2da. Ciencias Físicas y Naturales. Imprenta Lehmann (Sauter y Co.) San José, - Costa Rica, 1927.
35. Picado, C. Nuestras serpientes Venenosas. Seroterapia antiofídica. - Imprenta Alsina, San José, Costa Rica, 1926. 62p.
36. Picado, C. Nuestras serpientes venenosas. Notas complementarias. El Maestro, Tomo II, No. 2:57-62, Oct. 1927. Imprenta Nacional, San José, Costa Rica.
37. Picado, C. Particularidades de la Biología Central Americana. Imprenta Mercatoli, Buenos Aires, 1928. 15p.
38. Picado, C. Venom of Costa Rican arboreal Vipers. Bull. Antivenin Inst. Amer. 4:1, 1930.
39. Víquez, C. Animales venenosos de Costa Rica. Imprenta Nacional, San José, Costa Rica, 1935. 314p.
40. Víquez C. Laboratorio de Química Biológica del Hospital San Juan de Dios. La Escuela Costarricense, Nos. 31 y 32: 4-70, 1935. Imprenta Nacional, San José, Costa Rica.
41. Picado, C. Epidermal microornaments of Crotalinae, Bull. Antivenin Inst. Amer., 4:104, 1931.
42. Picado, C. I. Sobre la especie Bothrops lansbergi e formas afines. Seu veneno e microornamentos epidérmicos. Mem. Inst. Butantán, 8:397-349, 1933/34.
43. Picado, C. II. Sobre a especie Bothrops godmani. Seu veneno e microornamentos epidérmicos. Mem. Inst. Butantán, 8:395:397, 1933/34.
44. Echeverría, E. Tres casos curados de mordeduras de culebra venenosa. - Boletín de la Subsecretaría de Higiene y Salud Pública, Año I, Nos. 6-7: 161-163, 1923. Imprenta Nacional, San José, Costa Rica.
45. Bulow, von M.T. Animales Ponzoficosos. Boletín de Fomento, Año I, No. 10: 796-806, 1911-12. Imprenta Nacional, San José, Costa Rica.
46. Castro, G. Acción del veneno en la sangre de la víctima de Bothrops. Rev. Med. C.R., 5(102): 13-16, 1942.

47. Roboz, L. Mordeduras de Serpientes. Estudio clínico-patológico y apuntes sobre su tratamiento. Acta Médica Cost., 2(2): 134-138, 1959.
48. Mekbel, S. y R. Céspedes. Las lesiones renales en el ofidismo. Acta Médica Cost., 6(2): 111-118, 1963.
49. Pacheco, M.E. El Ofidismo en Costa Rica. Breve estudio de las intoxicaciones ofídicas. Rev. Mex. Ciencias Med. Biol., 19(69): 325-347. 1953.
50. Picado, C. Traitement diastasiqne de l'envenimation cobraique experimentale. En: Picado, C., Titres et travaux scientifiques, Librairie le Francois, Paris, 1934. 45p.
51. Acuña, H. Ensayos Biológicos del poder antiofídico de la Mikania guaco contra el veneno de la terciopelo (Bothrops atrox). Tesis Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, 1961.
52. Jiménez-Porras, J.M. Comparative biochemical studies on venoms of snakes of Costa Rica. Diss. Abst. (Ann Arbor and London), 25(2), 1964.
53. Jiménez-Porras, J.M. Differentiation between Bothrops nummifer and B. picadoi by means of the biochemical properties of their venoms. (En Animal Toxins, 307-321, Russell, F.E., Ed. Pergamon Press, Oxford and New York, 1967).
54. Jiménez-Porras, J.M. Intraspecific variations in composition of venom of the jumping viper, Bothrops nummifer. Toxicon, 2:187-196, 1964.
55. Jiménez-Porras, J.M. Biochemical studies on venom of the rattlesnake, Crotalus atrox. J. Exper. Zool., 148: 251-258, 1961.
56. Jiménez-Porras, J.M. Action of Bothrops atrox (fer-de-lance) venom on blood clotting in vivo. Séptimo Congreso Internacional de Bioquímica, - Tokio, Japón, agosto 1967. Abstracts V, p. 1010 (J-253).
57. Vial, J.L. & Jiménez-Porras, J.M. The ecogeography of the bushmaster. Lachesis muta, in Central America. Amer. Midl. Nat., 78: 182-187, 1967.
58. Brenes, J.R. and J.M. Jiménez-Porras. Estudio preliminar de los efectos que produce el veneno de Bothrops atrox sobre la fisiología del perro. X Congreso Latinoamericano de Química. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, C.R. Febrero 1969.
59. Aragón, F. y R. Bolaños. Aminoácidos en el veneno de Bothrops atrox. - X Congreso Latinoamericano de Química. Actividades Generales y Resúmenes. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, Costa Rica, Febrero 1969.
60. Cardoza, G. Variaciones en la Permeabilidad Capilar por efecto del veneno de Bothrops atrox (terciopelo). Trabajo de Investigación, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, 1969.

61. Calderón, Marielena. Efecto del veneno de Bothrops atrox (terciopelo) sobre el corazón de anfibios. Trabajo de Investigación, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, 1969.
62. Barrientos, J.A. Acción protectora de la dexametasona en la hipotensión arterial producida por el veneno de Bothrops atrox (terciopelo). - Trabajo de Investigación, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, 1969.
63. Departamento de Fisiología (Ed.), Universidad de Costa Rica. Manual de Prácticas de Laboratorio del Curso de Fisiología Humana para estudiantes de Medicina. San Pedro de Montes de Oca, Departamento de Publicaciones, 1968. 210p.
64. Bolaños, R. Comunicación Personal. Escuela de Microbiología, Universidad de Costa Rica.
65. Snedecor, G.W. Statistical Methods. Chap. 10 5th ed. The Iowa State - University Press, Ames, Iowa. 1956.
66. Schöttler, W.H.A. Toxicity of the principal snake venoms of Brazil. Am. J. Trop. Med., 31(4): 489-499, 1951.
67. Ciuchta, H.P., J.A. Vick & J.H. Manthei Dose-Response relationship of Crude Cobra Venom in the Dog. Military Med., 133(4): 295-297, 1968.
68. Russell, F.E. & B.A. Michaelis I Cardiovascular effects of Crotalus venom. Med. Arts Sci., 14(4): 119-121, 1960.
69. Cohen, M., et al. Cardiovascular & Respiratory effects of cobra venom and a venom fraction. Toxicon, 3:291-5, 1966.
70. Smith, H.M., F. Boys & P. Beamer. Preliminary observation upon - differences between subcutaneous and intramuscular ophidiiasis. Exp: Med. Surg., 18: 249-55, 1960.
71. Bhangnada, K. & J.F. Perry, Jr. I Cardiovascular Effects of Cobra - Venom. JAMA, 183(4): 125-259, 1963.
72. Bhangnada, K. & J.F. Perry, Jr. II Effect of Hydrocortisone on Blood Pooling Due to Cobra Venom. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 110(2): 229-231, 1962.
73. Feldberg, W. & C.H. Kellaway (En: Isolation of three different neurotoxins from indian cobra (Naja naja) venom and the relation of their action to phospholipase A. Biochem. Pharmacol., 14: 1779-84, 1965.
74. Bicher, H.I., M. Roth & S. Gitter. Neurotoxic activity of Vipera palestinae venom, Depression of central autonomic vasoregulatory mechanisms. Med. Pharm. Exp., 14(4): 349-359, 1966.

75. Shideman, F.E. Sedatives and Hypnotics II: Barbiturates En Drill, V.A. Ed. Pharmacology in Medicine, 2nd ed. MacGraw Hill Book Company Inc. - N.Y. 1958.
76. Benton, W.A. et al. Environmental effects on venom toxicity in rodents. J. Appl. Physiol., 21 (4): 1228-1230, 1966.
77. Carmichael, E.B. The effects of different temperatures on the toxicity of rattlesnake venom following its injection into laboratory animals. - Proc. Am. Physiol. Soc., 129(2): 329, 1940.
78. Goth, A. Medical Pharmacology, 2nd ed., p.341. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1964.
79. Vellard, J. y F. Huidobro. Acción comparada de diversos venenos de ofidios sobre la presión arterial. Rev. Soc. Argent. Biol., 17: 72-80, 1941.
80. Burton A.C. Hemodynamics and the physics of the circulation, Chapter 27. En: Physiology and Biophysics, Ruch, T.C. & H.D. Patton (Eds.), 19th ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1965.
81. Selkurt, E. (Ed.) Physiology, 1st ed. Little, Brown and Co. Boston, - 1963. 735p.
82. Burton, A.C. Physiology and Biophysics of the Circulation. Year Book - Medical Publisher Inc. Chicago, 1965. 217p.
83. De Roni, E.A. et al. Conceptos actuales en la fisiopatología y tratamiento del shock. Prensa Med. Argent., 55: 628-38, 1968.
84. Guyton, C.A. Textbook of Medical Physiology, p. 306, 3rd. ed. W.B. - Saunders Co. Philadelphia and London, 1966.
85. Hamberg, U., & M. Rocha e Silva. I On the release of bradykinin by - trypsin and snake venoms. Arch. Int. Pharmacol., 110; 222-238, 1957.
86. Elliott, D.F. Bradykinin and its mode of release. Ann. N.Y. Acad. Sci., 104: 35-46, 1963.
87. Ganong, W. F. Review of Medical Physiology, p. 465, 2nd. ed. Lange - Medical Publications, California, 1965.
88. Habermann, E. Snake venoms, Kallikreins, and Kininogen. Ann. N.Y. Acad. Sci., 104: 130-132, 1963.
89. Amorim, D.S. et al. Potentiation of circulatory effects of bradykinin by a factor contained in The Bothrops jararaca venom. Cardiología (Basel), 50: 23-32, 1967.
90. Nakano, J. Effects of synthetic bradykinin on the cardiovascular system. Arch. Int. Pharmacodyn., 157(1): 1-13, 1965.

91. Margolis, J. et al. Release of bradykinin-like substance (BKLS) in sheep by venom of Crotalus atrox. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 43(3):237-244, 1965.
92. Ferreira, S.H. A bradykinin-potentiating factor (B.P.F.) present in the venom of Bothrops jararaca. Brit. J. Pharmacol., 24: 163-169, 1965.
93. Ferreira, S.H. & M. Rocha e Silva. II Potentiation of bradykinin and eledoisin by BPF (Bradykinin Potentiating Factor) Experientia (Basel), 21(6): 347-349, 1965.
94. Lewis, J.J. An Introduction to Pharmacology, 3th ed., Chap. V. The - Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1964.
95. Essex, H.E. & J. Markowitz The physiology of rattlesnake venom (Crotalin) VII. The similarity of crotalin shock and anaphylactic shock. Amer. - J. Physiol., 92: 698-704, 1930.
96. Back, N., et al. Anaphylactic Shock in Dogs. Role of Fibrinolysin and Vasoactive Polypeptide Systems. Jama, 183(4): 260-263, 1960.
97. Dutta, N.K. & K.G.A. Narayan Release of Histamine from Rat Diaphragm by Cobra Venom. Nature, 169: 1064-1065, 1952.
98. Middleton, E. Jr., and Phillips, G.B. Release of histamine activity by lysolecithin. J. Clin. Invest., 42: 956, 1963.
99. Fearn, H.J., Smith, Caroline & G.B. West. Capillarity permeability - responses to snake venoms. J. Pharm. Pharmacol., 16(2): 79-84, 1964.
100. Somani, P. & R.B. Arora. Mechanism of increased capillary permeability induced by Echis carinatus (Sawscaled Viper) venom: a possible new approach to the treatment of viperine snake poisoning. J. Pharm. - Pharmacol., 14(6): 394-395, 1962.
101. Brazil, O.V., R. Fariña, L. Yoshida & V.A. de Oliveira. Pharmacology of crystalline crotoxin. II. Cardiovascular and respiratory effects of - crotoxin and Crotalus durissus terrificus venom. Mem. Inst. Butantan, Simp. Int. 33(3): 993-1000, 1965.
102. Brazil, O.N., J.P., Francéschi N.E. Waisbich Factor neurotóxico na p - peconha da Crotalus durissus terrificus diferente de Crotoxina e da - Crotamina. Ciência e Cultura, 19(4): 658-665, 1967.
103. Whitham, A.C., J.W. Remington and E.A. Lombard. Cardiovascular responses to rattlesnake venom. Am. J. Physiol., 173:535-541, 1953.
104. Halmagyi, D.F.J., B. Starzecki & G.J. Horner. Mechanism and pharmacology of shock due to rattlesnake venom in sheep. J. Appl. Physiol., 20(4): - 709-718, 1965.
105. Russell, F.E. & B.A. Michaelis. Zootoxicologic effects of Crotalus venoms. Physiologist, 3(3): 135, 1960.

106. Vick, J.A., Blanchard, R.J. & Perry, J.F., Jr. Effects of epsilon amino caproic acid on pulmonary vascular changes produced by snake venom. Proc. Soc. exp. biol., 113(4): 841-4, 1963.
107. Dutra de Oliveira, J. Action of snake venoms on the heart. Brazil Med., 46: 265, 1932.
108. Brown, R.V. The action of water moccasin venoms on the isolated frog - heart. Amer. J. Physiol., 130(4): 613-19, 1940.
109. Zaki, O.A. The effect of whole cobra venom (Naja naja) and its fraction on the heart. Toxicon, 5: 91-5, 1967.
110. Badano, B.N. & A.O.M. Stoppani. The action of Bothrops venoms on the - Keilin-Hartree heart-muscle preparation. Biochem. Pharmacol., 13(5): 793-795, 1964.
111. Chang, C.C. & C.Y. Lee. Electrophysiological study of neromuscular - blocking action of cobra neurotoxin. Br. J. Pharmac. Chemother., 28: 172-181, 1966.
112. Matsusaki, K. et al. Effect of Trimeresurus venom on electrical activity of single ventricular muscle fiber of chicken. Med. J. Kagoshima Univ., 13(2): 153-157, 1961.
113. Kellaway C.H. and Tlethewie, E.R. The liberation of adenyly compounds - from perfused organs by cobra venom. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 18:63-88, 1940.
114. Amuchastegui, S.R. Action du venin de Bothrops alternatus sur le coeur et la dynamique circulatoire. C.R. Soc. Biol., 133: 317-319, 1940.
115. Amuchastegui, S.R. Action du venin de Cobra, (Naja tripudians) sur le coeur et la dynamique circulatoire. C.R. Soc. Biol., 133: 318-319, 1940.
116. Soaje-Echagüe, E. Alteraciones circulatorias producidas por el veneno de Crotalus terrificus. Rev. Soc. Argent. Biol., v. 16, 1940.
117. Bicher, H.I. et al. I On The Mechanism of Vipera palestinae venom-induced shock. Bibl. Anat. 7:429-33, 1965.
118. Gennaro, J.F. Jr., & E.R. Casey. Central parasymphathetic stimulation of the mammalian eye after intravenous injection of rattlesnake (CROTALUS adamanteus) venom. Anat. Rec., 139(2): 230, 1961.
119. Russell, F.E., F.W. Buess & J. Strassberg. Cardiovascular response to Crotalus venom. Toxicon, 1: 5-18, 1962.

120. Essex, H.E. Studies on the physiologic action of rattlesnake venom - (crotalin). XI. Effect of crotalin on Swine. Amer. J. Physiol. 100: 339-41, 1932.
121. Ogawa, H. Protective effects of corticosteroids in Habu-venom shock in rats. Gunma J. Med. Sci. 14(1): 60-85, 1965.
122. Tadokoro, S. et al. Susceptibility to Habu-snake venom of adrenalectomized mice & rats and effect of corticosteroids. Gunma J. Med. Sci., 13: 233-51, 1964.
123. Radomski, J.L. and W.B. Deichmann. Comparative pharmacological studies of Crotalus adamanteus and Naja flava venoms. Fed. Proc., 16: 328, 1957.
124. Singh, G.S. y Sanyal, R.K. The action of snake venom on heart. Indian J. Med. Res., 56(4): 428-31, 1968.
125. De Vries, A. et al. Hemolytic action of indirect lytic snake venom - in vivo. Toxicon, 1(1): 19-23, 1962.
126. Kelen, E.M.A. et al. Hemolytic Activity of Animal Venoms. Mem. Inst. Butantán, 30: 133-42, 1960-62.
127. Drujan, B.D. et al. Estudios bioquímicos de venenos de tres serpientes venezolanas: Crotalus terrificus terrificus, Bothrops atrox y Bothrops venezuelae. Acta Cient. Venezolana, Supl. 1:92-101, 1963.
128. Dragstedt, C.A. et al. Role of Histamine in circulatory effects of rattlesnake venom (Crotalin). Proc. Soc. Exp. Biol., 37: 709, 1938.
129. Singh, G.S. et al. Cardiovascular and respiratory systems in elapidae envenomation. Indian J. Med. Res., 55: 1092-8, 1967.
130. Nicolaides, E.D. et al. The synthesis of kinin analogues. Ann. N.Y. Acad. Sci., 104: 15-23, 1963.
131. Trethewie, E.R. & A.J. Day. Australian J. Exptl. Biol. Med. Sci., 27: 385, 1949.-
132. Essex, H.E. & J. Markowitz. The Physiologic Action of rattlesnake Venom (Crotalin) I. Effect on Blood Pressure: Symptoms and Post-Mortem Observations. Am. J. Physiol., 92(2): 317-328, 1930.
133. Houssay, B.A. En Brazil, O.V. et al. Pharmacology of crystalline crotoxin III. Cardiovascular and Respiratory effects of crotoxin and Crotalus durissus terrificus venom. Mem. Inst. Butantán, (Simp. Internac.), 33(3): 993-1000, 1966.
134. Rushmer, R.F. Shock: A Semantic Enigma. Circulation, 26(3): 445-49, 1962.

135. Bicher, H.I., et al. Isolation of three different neurotoxins from Indian cobra (Naja naja) venom and the relation of their action to phospholipase A. Biochem. Pharmacol., 14:1779-1784, 1965.
136. Lambertsen, C.J. Neurogenic Control of Respiration. (En Bard, P. Ed. Medical Physiology, 11th ed. The C.V. Mosby Company, 1961. 1339c.)
137. Comroe, J.H. Physiology of Respiration, 1st ed. Year Book Medical - Publishers Inc. Chicago, 1965. 245p.
138. Katz, B. Nerve Muscle and Synapse, 1st. ed. MacGraw-Hill Book Co., New York, 1966. 191p.
139. Peng, M.T. Effect of formosan snake venoms on the depolarizing action of acetylcholine at motor end-plate. J. Formosa Med. Ass., 59: 1073-82, 1960.
140. Chang, C.C. & C.Y. Lee Isolation of neurotoxins from the venom of - Bungarus multicinctus and their modes of neuromuscular blocking action. Arch. int. Pharmacodyn., 144 (1/2): 241-257, 1963.
141. Vick, J.A., H.P. Ciuchta & E. H. Polley The effect of cobra venom on the respiratory mechanism of dog. Arch. int. Pharmacodyn., 153(2): 424-429, 1965.
142. Lee, C. Y. & M.T. Peng An analysis of the respiratory failure produced by the formosan elapis venoms. Arch. int. Pharmacodyn., 133: 180-192, 1961.
143. Vick, J.A. et al. Isolation and identification of toxic fractions of cobra venom. I Toxicon, 3: 237-241, 1966.
144. Posey, L.C. On the action of rattlesnake venom upon respiration. Am. J. Physiol., 105(1), 1933.
145. Gautrelet, J. et al. Du mécanisme d'action des doses physiologiques - de venin de cobra sur la circulation, la respiration et l'excitabilité neuro-musculaire. Arch. Int. Physiol., 38(2/3): 293-352, 1934.

APENDICE

Sección A: Tablas con información resumida

Sección B: Tablas con las observaciones originales

Notas aclaratorias de las tablas:

1. En las tablas se indica con \bar{X} el promedio aritmético y con S a la desviación estándar.
2. Los promedios y la desviación estándar se obtuvieron de 3 observaciones consecutivas a intervalos de 5 min en los 4 perros de cada tratamiento.
3. Las diferencias absolutas se encontraron por la fórmula:
Diferencia= Valor cualquier observación - Valor observación control
4. Las diferencias relativas indican la desviación porcentual calculada así:
$$\% \text{ Desviación} = \frac{\text{Valor observado} - \text{Valor control}}{\text{Valor control}} \times 100$$
5. De la Tabla XXVII a XXXIV los números en la parte superior identifican a cada uno de los 4 perros de cada tratamiento.

LISTA DE TABLAS DEL APENDICE

SECCION A

TABLA I	6-A
Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I.P. de una dosis de 1 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA II	6-A
Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I.P. de una dosis de 2 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA III	7-A
Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I.P. de una dosis de 3 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA IV	7-A
Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I.M. de una dosis de 5 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA V	8-A
Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I.M. de una dosis de 7.5 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA VI	8-A
Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I.M. de una dosis de 10 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA VII	9-A
Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración I.P. de una dosis de 1 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA VIII	9-A
Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración I.P. de una dosis de 2 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA IX	10-A
Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración I.P. de una dosis de 3 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	

TABLA X	10-A
Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración I.M. de una dosis de 5 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XI	11-A
Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración I.M. de una dosis de 7,5 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XII	11-A
Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración I.M. de una dosis de 10 mg/kg de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XIII	12-A
Cambios del hematocrito respecto a los controles, luego de la administración I.P. de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XIV	12-A
Cambios del hematocrito respecto a los controles, luego de la administración I.M. de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XV	13-A
Cambios de la frecuencia respiratoria (resp/min) respecto a los controles, luego de la administración I.P. de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XVI	13-A
Cambios de la frecuencia respiratoria (resp/min) respecto a los controles, luego de la administración I.M. de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XVII	14-A
Disminución promedio (absoluta y relativa) de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles durante 150 min, luego de la administración del veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XVIII	14-A
Disminución promedio (absoluto y relativo) de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles durante 150 min, luego de la administración de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XIX	15-A
Variación promedio de la frecuencia respiratoria (resp/min) y del hematocrito respecto a los controles durante 150 min, luego de la administración de veneno de <u>B. atrox.</u>	
TABLA XX	15-A
Cambios absolutos y relativos en la presión arterial media (mmHg) y la frecuencia cardíaca (lat/min) durante 150 min. de observación en perros anestesiados (Grupo testigo).	

TABLA XXI	16-A
Cambios en frecuencia respiratoria (resp/min) y el hematocrito durante 150 min. de observación en perros anestesiados (grupo testigo).	
TABLA XXII	16-A
Resultado del análisis de variancia (Andeva) y prueba de Tukey sobre la disminución de presión arterial y frecuencia cardíaca por efecto del veneno de <u>B. atrox</u> administrado por vía intramuscular e intraperitoneal.	
SECCION B	
TABLA XXIII	17-A
Variación de la presión arterial media (mmHg) en el grupo testigo, durante 150min. de observación.	
TABLA XXIV	18-A
Variación de la frecuencia cardíaca (lat/min) en el grupo testigo, durante 150 min. de observación.	
TABLA XXV	19-A
Variación del hematocrito en el grupo testigo, durante 150 min. de observación.	
TABLA XXVI	20-A
Variación de la frecuencia respiratoria(resp/min) en el grupo testigo, durante 150 min. de observación.	
TABLA XXVII	21-A
Variación de la presión arterial media (mmHg) en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de tres diferentes dosis de veneno <u>B. atrox</u> .	
TABLA XXVIII	22-A
Variación de la presión arterial media (mmHg) en perros durante 150 min, luego de la inyección I.M. de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox</u> .	
TABLA XXIX	23-A
Variación de la frecuencia cardíaca (lat/min) en perros durante 150 min, luego de la inyección I.P. de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox</u> .	
TABLA XXX	24-A
Variación de la frecuencia cardíaca (lat/min) en perros durante 150min, luego de la inyección I.M. de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox</u> .	
TABLA XXXI	25-A
Variación del hematocrito en perros durante 150 min, luego de la administración I.P. de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox</u> .	
TABLA XXXII	26-A
Variación del hematocrito en perros durante 150 min, luego de la administración I.M. de tres diferentes dosis de veneno de <u>B. atrox</u> .	

TABLA XXXIII

27-A

Variación de la frecuencia respiratoria (resp/min) en perros durante 150 min, luego de la administración I.P. de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox.

TABLA XXXIV

28-A

Variación de la frecuencia respiratoria (resp/min) en perros durante 150 min, luego de la administración I.M. de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox.

TABLA I

Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles luego de la administración I. P. de una dosis de 1 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la presión arterial (mmHg)*			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos : 142.50)			
15	26.20	21.90	17.68	13.00
30	46.05	33.50	30.25	20.86
45	47.20	31.14	31.29	19.78
60	47.03	27.89	31.70	17.90
75	45.78	19.87	31.39	11.67
90	41.61	17.97	28.59	10.58
105	38.11	18.12	26.18	11.02
120	34.53	18.61	23.56	11.33
135	32.03	20.25	21.67	12.50
150	30.36	21.94	20.37	13.71

TABLA II

Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles luego de la administración I. F. de una dosis de 2 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la presión arterial (mmHg)			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos : 153.30)			
15	62.58	29.68	42.11	24.78
30	93.41	34.64	61.50	23.46
45	88.58	26.71	57.08	14.33
60	93.66	17.98	60.33	5.59
75	94.66	16.13	61.25	5.69
90	90.08	14.46	58.33	6.27
105	83.00	11.27	53.91	4.69
120	82.16	17.91	53.00	6.52
135	77.41	19.19	49.83	7.12
150	72.58	25.28	45.91	11.04

* Los valores promedio indican descensos de presión.

Símbolos y significado de los valores se describen al comienzo del Apéndice.

TABLA III

Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I. F. de una dosis de 3mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la presión arterial (mmHg)*			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos : 145.75)			
15	37.00	16.67	25.58	13.39
30	60.41	23.44	41.75	18.39
45	75.08	24.54	51.91	19.14
60	79.16	22.71	54.41	17.96
75	82.08	20.11	56.50	16.30
90	81.58	16.95	56.08	13.36
105	78.33	15.91	54.16	13.06
120	76.41	14.76	53.16	13.63
135	78.16	16.19	54.50	14.82
150	77.41	19.66	54.00	17.14

TABLA IV

Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I. M. de una dosis de 5mg/Kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la presión arterial (mmHg)			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos : 151.25)			
15	25.58	12.86	16.50	8.57
30	46.83	16.78	31.00	12.60
45	50.08	12.94	32.91	9.74
60	54.33	12.15	35.58	8.63
75	59.83	10.25	39.08	6.57
90	63.91	11.98	42.08	8.71
105	65.16	10.52	42.83	7.98
120	64.75	9.97	42.50	7.40
135	61.41	7.69	40.33	6.15
150	59.75	6.06	39.25	5.29

* Los valores promedio indican descensos de presión.

TABLA V

Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I. M. de una dosis de 7.5 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la presión arterial (mmHg)*			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	\bar{S}	\bar{X}	\bar{S}
Control	(Promedio de los 3 períodos : 160.83)			
15	33.66	34.25	19.16	17.82
30	64.23	43.29	37.83	22.58
45	74.16	34.24	44.41	17.07
60	73.25	29.17	44.08	13.39
75	64.25	33.04	38.58	16.08
90	58.66	31.18	35.25	15.42
105	56.00	31.01	33.66	16.29
120	52.91	32.23	31.75	17.34
135	52.00	32.26	31.25	17.20
150	54.33	24.62	32.91	

TABLA VI

Cambios absolutos y relativos de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles, luego de la administración I. M. de una dosis de 10 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la presión arterial (mmHg)			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	\bar{S}	\bar{X}	\bar{S}
Control	(Promedio de los 3 períodos : 184.16)			
15	46.50	32.64	24.66	16.98
30	76.08	34.79	40.50	17.19
45	77.16	33.17	41.16	16.15
60	71.16	24.63	38.00	12.09
75	73.00	25.38	39.16	12.60
90	76.33	30.83	41.00	15.77
105	75.25	31.68	40.50	16.08
120	69.75	27.53	37.58	14.02
135	66.66	24.98	35.83	12.68
150	69.41	14.71	37.33	7.22

Los valores promedio indican descensos de presión.

TABLA VII

Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles luego de la administración I. P. de una dosis de 1 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la frecuencia cardíaca (lat/min)*			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos: 179.00)			
15	14.97	9.19	7.96	3.16
30	19.97	15.03	10.02	4.98
45	20.14	17.00	10.10	6.87
60	23.47	15.09	12.35	5.62
75	22.14	15.45	12.04	6.84
90	24.47	11.54	13.75	5.90
105	23.64	11.91	12.90	5.07
120	21.05	12.13	11.26	4.71
135	21.39	13.39	11.58	5.68
150	20.97	18.28	11.19	8.37

TABLA VIII

Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración I. P. de una dosis de 2 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la frecuencia cardíaca (lat/min)*			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos: 177.00)			
15	29.97	25.76	16.27	12.76
30	42.30	31.95	22.99	15.60
45	38.80	18.26	21.80	9.03
60	36.64	14.36	21.34	9.19
75	30.80	14.80	17.98	9.61
90	28.64	13.84	16.57	8.66
105	23.64	11.51	13.49	7.18
120	23.30	4.22	13.50	3.75
135	23.97	4.06	13.87	3.64
150	23.97	5.73	13.89	4.50

* Los valores promedio indican descensos de frecuencia.

TABLA IX

Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración L.P. de una dosis de 3 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la frecuencia cardíaca (lat/min)*			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos: 169.66)			
15	28.95	11.81	17.59	7.83
30	31.29	11.22	19.19	8.13
45	30.62	14.04	18.58	9.44
60	30.95	17.68	18.75	11.37
75	27.95	17.06	17.07	10.94
90	26.62	18.26	16.27	11.59
105	33.62	20.30	19.50	11.22
120	30.12	21.90	17.22	12.37
135	23.30	20.81	13.87	12.90
150	24.31	22.62	14.25	13.87

TABLA X

Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración L.M. de una dosis de 5 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la frecuencia cardíaca (lat/min)*			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos: 169.30)			
15	13.66	11.86	7.87	6.39
30	18.99	14.84	10.69	8.19
45	14.99	11.91	8.52	6.77
60	16.32	12.15	9.40	7.38
75	16.99	12.27	9.79	7.49
90	14.99	11.37	8.67	7.06
105	13.65	12.43	8.01	7.83
120	14.32	14.07	8.45	8.90
135	14.32	14.07	8.45	8.90
150	15.32	14.35	9.19	9.12

* Los valores promedio indican descensos de frecuencia.

TABLA XI

Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración I. P. de una dosis de 7 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la frecuencia cardíaca (lat/min)*			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos: 170.00)			
15	8.33	18.48	4.99	10.35
30	16.00	12.98	9.45	7.27
45	23.00	14.78	13.42	8.44
60	28.66	28.01	16.35	15.18
75	24.00	34.98	13.70	19.12
90	24.33	37.69	13.99	20.75
105	21.66	40.73	12.40	22.42
120	23.33	41.38	13.45	22.80
135	25.00	40.54	14.68	22.49
150	26.33	40.12	15.64	22.32

TABLA XII

Cambios absolutos y relativos de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles, luego de la administración I. P. de una dosis de 10 mg/kg de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	Cambios de la frecuencia cardíaca (lat/min)*			
	Absolutos		Relativos	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	(Promedio de los 3 períodos: 201.33)			
15	16.65	11.64	8.04	5.63
30	20.65	13.88	10.04	6.70
45	20.65	11.16	10.24	5.38
60	27.07	12.84	13.60	6.57
75	27.99	15.72	14.07	7.81
90	25.32	16.50	12.94	8.52
105	20.99	15.85	10.85	8.45
120	22.32	9.81	11.35	5.53
135	20.65	10.15	10.57	5.89
150	15.65	8.98	8.02	4.99

* Los valores promedio indican descensos de frecuencia.

TABLA XIII

Cambios del hematocrito respecto a los controles, luego de la administración intraperitoneal de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	39.50		39.50		40.67	
15	+2.72	.76	+1.07	1.75	+.27	2.12
30	+1.97	2.91	+3.07	2.16	+.22	2.29
45	+1.72	2.71	+2.32	1.24	.00	5.03
60	+1.25	4.88	+2.32	1.24	-1.25	4.02
75	+2.25	3.72	+1.57	1.26	-1.72	4.28
90	+2.72	2.10	+.82	1.67	-2.72	3.88
105	+3.22	2.10	+.57	1.33	-2.22	3.55
120	+1.72	2.57	-.17	2.50	-2.22	3.41
135	+.22	2.05	+.32	2.03	-2.47	3.09
150	+.47	3.69	+.07	2.15	-2.22	3.51

TABLA XIV

Cambios del hematocrito respecto a los controles, luego de la administración intramuscular de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	5 mg/kg		7.5 mg/kg		10 mg/kg	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	37.67		45.67		42.25	
15	+1.32	1.38	1.80	1.94	+5.25	2.87
30	+6.05	3.78	.35	2.20	+3.00	2.94
45	+6.05	2.83	-1.65	2.20	+3.50	4.35
60	+5.05	3.29	-2.40	2.49	+3.25	4.71
75	+4.30	3.52	-2.87	2.48	+.25	6.60
90	+4.05	3.93	-3.12	1.84	-.25	6.55
105	+2.05	2.40	-4.12	3.37	-1.00	6.97
120	+1.32	2.54	-4.37	2.69	-.75	5.79
135	+2.05	1.89	-4.37	2.57	-.75	4.92
150	+1.80	2.55	-4.62	3.00	-.25	5.73

() : aumento
(-) : disminución

TABLA XV

Cambios de la frecuencia respiratoria (resp/min) respecto a los controles, luego de la administración intraperitoneal de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	1 mg/kg		2 mg/kg		3 mg/kg	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	36.50		36.50		36.50	
15	-6.39	10.27	-1.53	10.20	+7.57	12.36
30	-4.65	10.27	-.20	12.18	+2.83	10.40
45	-2.74	10.43	-1.35	10.39	+1.16	8.99
60	-2.67	11.09	+1.30	9.42	+1.33	6.45
75	-5.83	11.97	+.363	5.56	+2.16	5.08
90	-2.41	9.64	+3.30	3.53	-2.52	8.57
105	-5.80	9.25	+2.05	3.35	-.34	1.80
120	-4.90	9.19	+2.13	3.02	+.58	2.62
135	-4.65	9.26	+1.88	4.45	-.23	3.80
150	-4.65	10.29	+1.46	4.64	-.48	5.74

TABLA XVI

Cambios de la frecuencia respiratoria (resp/min) respecto a los controles, luego de la administración intramuscular de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	5 mg/kg		7.5 mg/kg		10 mg/kg	
	\bar{X}	S	\bar{X}	S	\bar{X}	S
Control	14.83		14.4		21.5	
15	+9.14	12.45	-3.49	6.26	+1.78	6.97
30	+3.82	7.53	-1.09	8.91	6.08	5.33
45	+1.32	5.03	-2.75	9.92	7.08	7.40
60	+2.05	3.63	-5.33	11.51	7.25	8.40
75	.25	1.87	-6.58	8.87	7.25	10.25
90	-.35	1.90	-6.66	9.50	-10.00	13.38
105	+.41	2.44	-6.83	8.92	-9.16	13.21
120	+.23	3.18	-7.25	9.23	-9.33	13.94
135	+.39	3.13	-6.66	9.89	+0.33	13.78
150	-.19	3.84	-5.83	11.01	-10.25	14.64

TABLA XVII

Disminución promedio (absoluta y relativa) de la presión arterial media (mmHg) respecto a los controles durante 150 min., luego de la administración del veneno de B. atrox

Dosis (mg/kg)	Vía	\bar{X} Absoluto	\bar{X} Relativo
1	IP	38.89	26.27
2	IP	83.82	54.36
3	IP	72.57	50.21
5	IM	55.17	36.21
7.5	IM	58.36	34.98
10	IM	70.13	37.58
Testigo	--	7.51	4.93

TABLA XVIII

Disminución promedio (absoluta y relativa) de la frecuencia cardíaca (lat/min) respecto a los controles durante 150 min., luego de la administración de veneno de B. atrox

Dosis (mg/kg)	Via	\bar{X} Absoluto	\bar{X} Relativo
1	IP	21.23	11.32
2	IP	30.21	17.17
3	IP	28.78	17.23
5	IM	15.36	8.91
7.5	IM	22.07	12.81
20	IM	21.80	10.98
Testigo	--	17.4	9.72

Nota: IP = Intraperitoneal
IM = Intramuscular

TABLA XIX

Variación promedio de la frecuencia respiratoria (resp/min) y del Hematocrito respecto a los controles durante 150 min., luego de la administración de veneno de B. atrox

Dosis (mg/kg)	Via	Frecuencia respiratoria \bar{X}	Hematocrito \bar{X}
1	IP	-4.46	+1.83
2	IP	+1.27	+1.2
3	IP	+1.20	-1.42
5	IM	+1.71	+3.4
7.5	IM	-5.25	-2.54
10	IM	-7.50	+1.22
Testigo	--	+0.05	-1.25

TABLA XX

Cambios absolutos y relativos en la presión arterial media (mmHg) y la frecuencia cardíaca (lat/min) durante 150 min. de observación en perros anestesiados (Grupo testigo)

Tiempo	Presión Arterial		Frecuencia cardíaca	
	Absoluta \bar{X}	Relativa \bar{X}	Absoluta \bar{X}	Relativa \bar{X}
15	-1.2	-0.78	-0.05	-0.03
30	-3.13	-2.17	-5.56	-3.15
45	-4.63	-3.02	-10.34	-5.86
60	-4.20	-2.74	-13.17	-7.47
75	-8.46	-5.51	-18.00	-10.21
90	-9.20	-6.20	-23.56	-13.36
105	-10.73	-6.99	-22.56	-12.79
120	-11.84	-7.72	-24.56	-13.93
135	-12.00	-7.82	-26.67	-15.12
150	-9.70	-6.32	-27.06	-15.34

TABLA XXI

Cambios en frecuencia respiratoria (resp/min) y el hematocrito durante 150 min. de observación en perros anestesiados (Grupo testigo)

Tiempo (min)	Frecuencia respiratoria X	Hematocrito X
Control	16.38	42.50
15	+3.06	+0.25
30	+2.78	+0.25
45	+0.50	+0.50
60	-1.10	-0.75
75	-0.71	-1.25
90	-0.50	-1.25
105	-0.88	-1.50
120	-0.60	-2.50
135	-0.94	-2.75
150	-1.10	-3.25

TABLA XXII

Resultado del análisis de variancia (Andeva) y prueba de Tukey sobre la disminución de presión arterial y frecuencia cardíaca por efecto del veneno de *B. atrox* administrado por vía intraperitoneal e intramuscular

Variabes	Andeva F	Tukey D
Presión I. P.	112.05**	4.75
Presión I. M.	NS	----
Frecuencia I. P.	17.13**	2.72
Frecuencia I. M.	3.29*	3.85

TABLA XXIII

Variación de la presión arterial media (mmHg)
en el grupo testigo, durante 150 minutos de
observación

	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5	Perro 6	\bar{X}
Tiempo (min)							
c-10	145	158	160	150	155	155	
c-20	145	158	160	150	155	155	
c-30	140	156	160	150	155	155	153.4
Inyección salina							
5	140	155	160	150	155	155	
10	140	150	160	150	155	155	
15	140	155	160	150	155	155	152.2
20	145	155	155	150	155	155	
25	145	155	155	140	155	145	
30	145	155	155	145	155	140	150.3
35	145	156	150	145	155	140	
40	145	156	150	145	165	140	
45	150	156	150	140	155	135	148.8
50	145	157	150	145	155	135	
55	145	157	150	145	165	140	
60	145	157	150	140	165	140	149.2
65	145	157	150	130	155	135	
70	145	157	140	125	160	135	
75	150	160	135	130	165	135	144.9
80	150	160	135	125	165	135	
85	150	160	135	125	165	135	
90	145	161	135	125	155	135	144.2
95	145	161	135	120	155	145	
100	140	161	135	120	155	145	
105	145	161	135	110	155	140	142.7
110	150	161	135	115	145	140	
115	140	161	135	120	150	140	
120	140	162	135	120	155	140	141.6
125	140	162	135	120	145	140	
130	145	162	135	125	145	145	
135	140	162	135	120	145	145	141.4
140	140	162	135	120	145	145	
145	145	160	140	120	155	145	
150	145	160	150	120	145	145	143.7

TABLA XXIV

Variación de la frecuencia cardíaca (lat/min)
en el grupo testigo, durante 150 minutos de
observación

	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5	Perro 6	\bar{X}
Tiempo (min)							
c-10	200	176	214	120	176	172	
c-20	200	176	214	120	176	172	
c-30	214	176	214	115	156	180	176.2
Inyección salina							
5	214	176	214	115	156	180	
10	214	176	214	110	152	180	
15	214	172	214	115	176	180	176.2
20	214	172	214	115	160	172	
25	214	176	214	115	144	160	
30	214	176	200	115	136	160	170.6
35	214	176	200	115	140	156	
40	200	176	200	110	160	152	
45	200	176	200	110	144	156	165.8
50	200	176	200	110	152	136	
55	200	176	200	110	152	140	
60	200	176	200	110	152	144	163.0
65	188	176	188	110	160	140	
70	188	180	188	110	164	124	
75	188	180	188	107	148	120	158.2
80	188	174	188	107	132	124	
85	188	174	188	107	132	128	
90	188	174	188	107	140	120	152.6
95	188	176	188	103	136	148	
100	188	176	188	103	136	120	
105	188	176	188	103	140	120	153.6
110	176	176	188	107	160	116	
115	176	168	188	103	148	120	
120	176	168	188	103	160	108	151.6
125	176	172	188	103	156	108	
130	176	168	188	100	156	108	
135	176	168	188	100	152	108	149.5
140	176	168	188	100	160	104	
145	176	160	188	100	156	108	
150	176	160	188	100	144	108	149.1

TABLA XXV

Variación de la frecuencia respiratoria (resp/min)
en el grupo testigo, durante 150 min. de observación

	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5	Perro 6	\bar{X}
Tiempo (min)							
c-10	10	14	26	12	4	20	
c-20	19	14	30	12	5	23	
c-30	20	18	30	15	4	19	16.38
Inyección salina							
5	19	30	33	10	4	20	
10	29	33	33	9	4	21	
15	15	24	33	10	4	19	19.44
20	10	24	33	12	4	26	
25	17	25	40	13	4	20	
30	16	25	40	12	4	20	19.16
35	9	24	40	10	4	10	
40	10	24	45	9	4	17	
45	10	22	45	9	4	8	16.88
50	6	24	40	10	4	9	
55	6	23	40	10	5	7	
60	8	23	40	9	4	7	15.28
65	6	26	45	9	4	8	
70	5	26	40	7	4	7	
75	6	26	45	6	4	8	15.67
80	5	27	45	6	4	8	
85	5	24	45	8	4	7	
90	7	27	45	6	4	9	15.88
95	5	28	40	7	4	7	
100	6	28	40	9	4	7	
105	5	28	40	11	4	6	15.50
110	4	28	40	8	6	6	
115	4	26	40	11	8	5	
120	4	26	45	10	7	6	15.78
125	7	25	45	6	7	5	
130	4	25	45	6	6	5	
135	4	26	45	6	6	5	15.44
140	5	26	45	6	6	5	
145	5	22	45	7	7	6	
150	4	20	45	8	8	5	15.28

TABLA XXVI

Variación del Hematocrito en el grupo testigo
durante 150 minutos de observación

	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5	Perro 6	X
Tiempo (min)							
c-10	-	-	43	38	43	45	
c-20			43	36	43	46	
c-30			45	38	44	46	42.50
yección salina							
5							
10	-	-	44	36	45	46	42.75
15							
20							
25	-	-	45	36	44	46	42.75
30							
35							
40	-	-	43	38	46	45	43.0
45							
50							
55	-	-	40	38	45	44	41.75
60							
65							
70	-	-	40	38	44	43	41.25
75							
80							
85	-	-	42	39	42	42	41.25
90							
95							
100	-	-	40	38	45	41	41.0
105							
110							
115	-	-	40	36	44	40	40.0
120							
125							
130	-	-	40	35	45	39	39.75
135							
140							
145	-	-	40	35	44	38	39.25
150							

Nota: Las determinaciones de Ht empezaron en el perro 3.

TABLA XXVII

Variación de la presión arterial media (mmHg) en perros durante 150 min. luego de la inyección I.P. de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	1mg/kg.				2mg/kg.				3mg/kg.				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
C1	120.	165.	145.	130.	130.	180.	155.	155.	155.	155.	170.	137.	145.
C2	145.	165.	135.	130.	130.	180.	155.	155.	155.	140.	165.	135.	145.
C3	145.	165.	130.	105.	120.	170.	155.	155.	155.	140.	150.	120.	145.
5	130.	140.	130.	105.	40.	145.	115.	130.	130.	125.	125.	100.	130.
	130.	105.	115.	105.	25.	110.	105.	120.	120.	120.	120.	65.	115.
15	120.	90.	100.	105.	15.	85.	80.	115.	115.	115.	114.	60.	110.
	105.	77.	90.	125.	15.	60.	70.	120.	120.	115.	95.	50.	105.
	95.	75.	90.	125.	15.	35.	70.	110.	115.	90.	38.	38.	95.
30	85.	80.	90.	120.	20.	35.	65.	100.	105.	105.	80.	35.	95.
	75.	85.	95.	120.	25.	50.	60.	100.	100.	105.	75.	25.	85.
	75.	90.	95.	120.	70.	50.	60.	98.	100.	70.	70.	25.	85.
45	73.	95.	100.	120.	65.	60.	60.	75.	100.	70.	25.	25.	82.
	65.	105.	100.	115.	60.	55.	55.	70.	90.	67.	25.	25.	85.
	65.	105.	100.	110.	55.	65.	50.	66.	90.	65.	25.	25.	85.
60	65.	105.	100.	110.	55.	65.	50.	66.	90.	65.	23.	23.	83.
	70.	105.	110.	95.	55.	65.	45.	60.	80.	65.	23.	23.	83.
	80.	105.	110.	95.	55.	70.	45.	65.	80.	65.	23.	23.	83.
75	80.	110.	105.	95.	55.	75.	45.	65.	80.	63.	28.	28.	85.
	80.	110.	115.	95.	55.	75.	45.	65.	80.	63.	28.	28.	83.
	85.	110.	110.	95.	55.	80.	45.	70.	80.	63.	35.	35.	77.
90	85.	115.	115.	95.	55.	80.	55.	75.	80.	63.	35.	35.	77.
	85.	115.	115.	95.	55.	85.	60.	75.	80.	63.	35.	35.	75.
	87.	115.	125.	95.	55.	85.	60.	75.	80.	63.	35.	35.	75.
105	90.	115.	120.	95.	60.	80.	65.	85.	80.	63.	35.	35.	75.
	90.	115.	125.	95.	60.	80.	65.	85.	80.	105.	37.	37.	75.
	95.	115.	120.	100.	60.	70.	70.	85.	80.	105.	37.	37.	57.
120	95.	115.	130.	100.	60.	70.	70.	85.	70.	105.	40.	40.	57.
	95.	115.	130.	100.	60.	70.	75.	85.	70.	105.	38.	38.	62.
	95.	115.	130.	100.	60.	65.	80.	85.	70.	105.	38.	38.	55.
	95.	115.	130.	100.	70.	70.	82.	85.	70.	105.	35.	35.	57.
135	95.	115.	130.	105.	70.	70.	85.	85.	70.	110.	35.	35.	55.
	95.	115.	130.	105.	80.	65.	90.	85.	70.	110.	35.	35.	53.
	95.	115.	135.	105.	85.	65.	90.	85.	70.	115.	35.	35.	53.
150	95.	115.	135.	105.	85.	65.	90.	85.	70.	115.	35.	35.	53.
	95.	115.	135.	105.	80.	65.	90.	85.	70.	115.	35.	35.	53.

TABLA XXIX

Variación de la frecuencia cardíaca (lat/min) en perros durante 150 min. luego de la inyección I.P. de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	1mg/kg				2mg/kg				3mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
C1	144.	250.	184.	158.	192.	200.	160.	156.	180.	160.	152.	200.
C2	140.	244.	184.	150.	192.	200.	160.	152.	176.	160.	144.	204.
C3	144.	248.	160.	136.	200.	200.	160.	152.	168.	156.	140.	196.
5	128.	216.	168.	136.	160.	180.	152.	144.	148.	140.	124.	188.
	132.	224.	168.	136.	120.	176.	144.	136.	120.	128.	108.	180.
15	132.	220.	172.	136.	104.	176.	140.	152.	140.	128.	104.	180.
	132.	204.	160.	136.	100.	168.	140.	136.	140.	124.	104.	180.
30	132.	208.	160.	142.	100.	172.	128.	152.	148.	112.	112.	184.
	128.	204.	156.	142.	124.	172.	132.	128.	148.	104.	120.	180.
45	124.	204.	156.	150.	126.	180.	128.	128.	148.	104.	120.	180.
	120.	200.	164.	142.	132.	172.	128.	108.	148.	108.	128.	180.
60	120.	204.	160.	142.	160.	180.	128.	108.	140.	104.	128.	184.
	120.	200.	172.	130.	152.	180.	140.	108.	144.	108.	128.	188.
75	124.	204.	172.	124.	152.	188.	140.	100.	144.	104.	128.	188.
	124.	216.	176.	120.	158.	188.	140.	108.	144.	104.	128.	192.
90	124.	220.	168.	120.	152.	180.	140.	108.	144.	104.	128.	192.
	124.	208.	168.	115.	152.	192.	144.	112.	144.	104.	132.	192.
105	124.	208.	160.	115.	160.	180.	148.	112.	144.	108.	136.	140.
	132.	208.	160.	120.	160.	180.	152.	112.	144.	108.	132.	192.
120	128.	212.	160.	120.	160.	180.	152.	120.	144.	108.	136.	140.
	132.	208.	168.	120.	168.	180.	152.	124.	144.	108.	136.	140.
135	132.	212.	160.	125.	168.	180.	140.	124.	144.	112.	144.	140.
	124.	208.	172.	125.	176.	180.	136.	124.	140.	112.	144.	192.
150	124.	204.	172.	125.	172.	172.	136.	124.	128.	112.	148.	192.
	128.	204.	175.	125.	180.	176.	140.	124.	128.	112.	148.	192.
	132.	204.	160.	120.	172.	180.	140.	120.	128.	116.	148.	188.

TABLA XXIX

Variación de la frecuencia cardíaca (lat/min) en perros durante 150 min. luego de la inyección I.P. de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	1mg/kg				2mg/kg				3mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
C1	144.	256.	184.	158.	192.	200.	160.	156.	180.	160.	152.	200.
C2	140.	244.	184.	150.	192.	200.	160.	152.	176.	160.	144.	204.
C3	144.	248.	160.	136.	200.	200.	160.	152.	168.	156.	140.	196.
5	128.	216.	168.	136.	160.	180.	152.	144.	148.	140.	124.	188.
	132.	224.	168.	136.	120.	176.	144.	136.	120.	128.	108.	180.
15	132.	220.	172.	136.	104.	176.	140.	132.	140.	128.	104.	180.
	132.	204.	160.	136.	100.	168.	140.	136.	140.	124.	104.	180.
30	132.	208.	160.	142.	100.	172.	128.	132.	148.	112.	112.	184.
	132.	204.	156.	142.	100.	168.	140.	132.	144.	108.	120.	180.
45	124.	204.	156.	150.	126.	180.	128.	128.	148.	104.	120.	180.
	124.	204.	164.	150.	132.	172.	128.	108.	148.	108.	128.	180.
60	120.	200.	164.	142.	132.	180.	128.	100.	148.	104.	128.	180.
	120.	204.	160.	142.	160.	180.	128.	108.	140.	100.	128.	184.
75	120.	204.	160.	130.	152.	184.	128.	104.	136.	100.	128.	188.
	124.	208.	168.	115.	152.	180.	140.	108.	144.	108.	128.	188.
90	124.	208.	160.	115.	152.	188.	140.	100.	144.	104.	128.	188.
	132.	208.	160.	120.	160.	180.	148.	112.	144.	108.	132.	192.
105	132.	208.	160.	120.	160.	180.	152.	112.	144.	108.	132.	192.
	128.	212.	160.	120.	160.	180.	152.	120.	144.	108.	136.	140.
120	128.	208.	168.	120.	168.	180.	152.	124.	144.	108.	136.	140.
	132.	212.	160.	125.	168.	180.	140.	124.	144.	112.	144.	140.
135	132.	208.	172.	125.	176.	180.	140.	124.	144.	112.	144.	146.
	124.	208.	176.	125.	172.	180.	156.	124.	140.	112.	144.	192.
150	132.	212.	160.	125.	172.	180.	140.	124.	140.	112.	144.	192.
	124.	208.	172.	125.	176.	180.	136.	124.	140.	112.	148.	192.
150	124.	204.	160.	120.	180.	176.	140.	124.	128.	112.	148.	192.
	128.	204.	172.	125.	168.	176.	140.	120.	128.	116.	148.	188.
	132.	204.	160.	120.	172.	180.	140.	120.	128.	116.	152.	188.

TABLA XXXI

Variación del Hematocrito en perros durante 150 min. luego de la administración I.P. de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	1mg/kg				2mg/kg				3mg/kg			
	1	2	3	3	1	2	3	4	1	2	3	4
C1	43.0	44.0	33.0	37.0	41.0	40.0	35.0	48.0	45.0	41.0	41.0	39.0
C2	44.0	42.0	32.0	40.0	40.0	41.0	40.0	46.0	46.0	38.0	40.0	37.0
C3	43.0	40.0	35.0	39.0	42.0	42.0	38.0	47.0	46.0	37.0	42.0	37.0
30	47.0	45.0	35.0	42.0	42.0	40.0	42.0	48.0	44.0	42.0	41.0	37.0
60	47.0	40.0	35.0	43.0	45.0	41.0	42.0	52.0	46.0	41.0	38.0	39.0
90	47.0	43.0	28.0	45.0	42.0	43.0	41.0	51.0	45.0	39.0	35.0	44.0
120	48.0	43.0	31.0	45.0	42.0	43.0	41.0	49.0	46.0	38.0	34.0	40.0
150	45.0	43.0	37.0	44.0	43.0	44.0	40.0	47.0	45.0	36.0	34.0	41.0
	46.0	43.0	39.0	43.0	42.0	44.0	39.0	46.0	44.0	35.0	33.0	39.0
	42.0	44.0	37.0	42.0	41.0	43.0	46.0	45.0	45.0	36.0	34.0	39.0
	42.0	41.0	35.0	41.0	41.0	39.0	45.0	43.0	43.0	36.0	35.0	40.0
	39.0	45.0	35.0	41.0	40.0	40.0	47.0	44.0	44.0	35.0	35.0	39.0
					40.0	40.0	42.0	46.0	42.0	37.0	35.0	40.0

TABLA XXXII

Variación del Hematocrito en perros durante 150 min. luego de la administración

I.M. de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	5mg/kg				7.5mg/kg				10mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
C1	36.0	31.0	47.0	37.0	45.0	52.0	44.0	41.0	43.0	40.0	44.0	43.0
C2	34.0	31.0	48.0	38.0	46.0	54.0	42.0	40.0	39.0	41.0	44.0	43.0
C3	35.0	30.0	48.0	37.0	45.0	54.0	44.0	41.0	38.0	42.0	47.0	43.0
30	37.0	30.0	49.0	40.0	46.0	53.0	47.0	44.0	45.0	50.0	50.0	45.0
44.0	34.0	50.0	47.0	44.0	53.0	47.0	40.0	42.0	48.0	48.0	48.0	43.0
60	42.0	35.0	51.0	47.0	43.0	50.0	45.0	38.0	41.0	51.0	47.0	44.0
38.0	36.0	50.0	47.0	44.0	49.0	44.0	36.0	42.0	51.0	47.0	47.0	42.0
90	38.0	36.0	48.0	46.0	44.0	49.0	43.0	35.0	40.0	50.0	38.0	42.0
38.0	34.0	48.0	47.0	43.0	43.0	50.0	42.0	35.0	40.0	49.0	37.0	42.0
120	36.0	32.0	48.0	43.0	45.0	46.0	41.0	34.0	39.0	48.0	35.0	43.0
36.0	32.0	46.0	42.0	44.0	48.0	40.0	33.0	38.0	48.0	38.0	38.0	42.0
150	36.0	33.0	48.0	42.0	43.0	48.0	41.0	33.0	40.0	46.0	38.0	42.0
36.0	31.0	48.0	43.0	44.0	49.0	39.0	32.0	40.0	48.0	38.0	38.0	42.0

TABLA XXXIII

27-A

Variación de la frecuencia respiratoria (resp/min) en perros durante 150 min. luego de la administración I.P. de tres diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	1mg/kg				2mg/kg				3mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
G1	8.0	11.0	20.0	12.0	14.0	4.0	24.0	9.0	7.0	15.0	20.0	30.0
G2	8.0	9.0	44.0	13.0	14.0	3.0	22.0	6.0	9.0	15.0	25.0	30.0
G3	7.0	9.0	30.0	11.0	15.0	5.0	26.0	7.0	8.0	14.0	25.0	20.0
5	5.0	15.0	10.0	11.0	22.0	3.0	5.0	10.0	18.0	25.0	40.0	20.0
15	5.0	9.0	10.0	12.0	25.0	3.0	5.0	11.0	9.0	30.0	55.0	20.0
30	4.0	8.0	13.0	11.0	23.0	4.0	4.0	10.0	6.0	25.0	43.0	18.0
45	5.0	9.0	15.0	12.0	25.0	5.0	4.0	9.0	8.0	15.0	40.0	20.0
60	5.0	15.0	12.0	14.0	30.0	8.0	3.0	9.0	8.0	17.0	45.0	18.0
75	5.0	16.0	14.0	14.0	30.0	8.0	3.0	9.0	8.0	13.0	42.0	18.0
90	6.0	16.0	15.0	16.0	20.0	12.0	4.0	10.0	7.0	14.0	42.0	17.0
105	6.0	15.0	15.0	15.0	12.0	10.0	4.0	9.0	7.0	15.0	36.0	18.0
120	6.0	16.0	14.0	17.0	20.0	11.0	4.0	11.0	7.0	15.0	36.0	18.0
135	8.0	16.0	14.0	15.0	19.0	11.0	5.0	12.0	8.0	15.0	34.0	19.0
150	7.0	15.0	16.0	14.0	18.0	8.0	20.0	18.0	7.0	13.0	34.0	28.0
150	8.0	18.0	17.0	14.0	15.0	9.0	22.0	16.0	8.0	14.0	33.0	28.0
150	9.0	13.0	14.0	15.0	20.0	8.0	16.0	18.0	9.0	15.0	34.0	23.0
150	9.0	14.0	11.0	14.0	18.0	8.0	17.0	17.0	9.0	13.0	34.0	25.0
150	8.0	14.0	15.0	14.0	17.0	9.0	20.0	18.0	8.0	13.0	33.0	28.0
150	7.0	16.0	16.0	14.0	15.0	8.0	22.0	17.0	7.0	14.0	33.0	28.0
150	8.0	18.0	16.0	12.0	15.0	8.0	22.0	16.0	7.0	14.0	30.0	28.0
150	6.0	14.0	18.0	15.0	14.0	6.0	24.0	14.0	7.0	12.0	25.0	28.0
150	5.0	13.0	23.0	13.0	15.0	7.0	19.0	15.0	7.0	12.0	25.0	27.0
150	5.0	12.0	13.0	13.0	15.0	8.0	19.0	12.0	8.0	11.0	24.0	28.0
150	5.0	11.0	15.0	13.0	15.0	9.0	20.0	12.0	8.0	13.0	24.0	30.0
150	5.0	13.0	12.0	12.0	15.0	8.0	20.0	12.0	12.0	12.0	24.0	29.0
150	4.0	13.0	16.0	12.0	16.0	9.0	20.0	13.0	11.0	12.0	20.0	30.0
150	4.0	15.0	16.0	13.0	15.0	8.0	19.0	14.0	11.0	11.0	20.0	32.0
150	4.0	13.0	14.0	12.0	15.0	8.0	18.0	14.0	11.0	11.0	20.0	29.0
150	4.0	14.0	14.0	13.0	15.0	10.0	16.0	14.0	12.0	10.0	19.0	29.0
150	4.0	14.0	16.0	12.0	15.0	10.0	18.0	14.0	18.0	10.0	18.0	30.0
150	4.0	15.0	12.0	13.0	15.0	9.0	17.0	12.0	13.0	9.0	18.0	30.0
150	3.0	10.0	12.0	13.0	15.0	9.0	15.0	12.0	13.0	8.0	17.0	28.0

TABLA XXXIV

Variación de la frecuencia respiratoria (resp/min) en perros durante 150 min. luego de la administración de 3 diferentes dosis de veneno de B. atrox

Tiempo (min)	5mg/kg				7.5mg/kg					10mg/kg			
	1	2	3	4	1	2	3	5	1	2	3	4	
C1	13.0	16.0	17.0	14.0	5.0	18.0	20.0	22.0	28.0	6.0	24.0	32.0	
C2	13.0	19.0	15.0	16.0	4.0	13.0	18.0	22.0	10.0	6.0	30.0	38.0	
C3	15.0	23.0	17.0	16.0	3.0	18.0	15.0	25.0	17.0	7.0	24.0	36.0	
5	30.0	35.0	18.0	17.0	7.0	18.0	15.0	20.0	32.0	7.0	22.0	40.0	
	44.0	32.0	11.0	13.0	6.0	19.0	15.0	15.0	24.0	7.0	20.0	42.0	
15	44.0	32.0	14.0	14.0	4.0	19.0	18.0	15.0	20.0	7.0	14.0	45.0	
	30.0	32.0	12.0	12.0	8.0	24.0	20.0	11.0	14.0	7.0	14.0	30.0	
30	20.0	30.0	13.0	12.0	9.0	24.0	13.0	8.0	9.0	8.0	16.0	26.0	
	22.0	29.0	16.0	12.0	9.0	23.0	14.0	7.0	5.0	8.0	16.0	32.0	
	15.0	30.0	14.0	11.0	10.0	21.0	15.0	9.0	4.0	8.0	17.0	28.0	
45	15.0	28.0	16.0	11.0	7.0	21.0	17.0	6.0	4.0	9.0	17.0	21.0	
	19.0	24.0	16.0	11.0	5.0	28.0	6.0	5.0	3.0	12.0	16.0	34.0	
	22.0	24.0	16.0	11.0	7.0	27.0	5.0	5.0	3.0	10.0	14.0	32.0	
60	20.0	22.0	17.0	15.0	6.0	27.0	5.0	4.0	3.0	9.0	11.0	50.0	
	20.0	20.0	17.0	15.0	5.0	20.0	4.0	4.0	2.0	11.0	11.0	35.0	
	18.0	22.0	16.0	14.0	7.0	19.0	5.0	7.0	2.0	13.0	10.0	30.0	
75	14.0	18.0	17.0	14.0	5.0	18.0	4.0	6.0	2.0	15.0	11.0	34.0	
	16.0	18.0	16.0	14.0	5.0	18.0	4.0	6.0	2.0	16.0	11.0	25.0	
	15.0	20.0	17.0	14.0	5.0	21.0	4.0	7.0	2.0	18.0	13.0	14.0	
90	16.0	16.0	17.0	14.0	4.0	18.0	4.0	5.0	3.0	17.0	13.0	11.0	
	14.0	15.0	17.0	15.0	3.0	23.0	4.0	5.0	2.0	18.0	14.0	13.0	
	17.0	18.0	16.0	17.0	4.0	20.0	4.0	6.0	2.0	18.0	15.0	15.0	
105	18.0	16.0	16.0	18.0	3.0	20.0	5.0	6.0	2.0	18.0	16.0	12.0	
	16.0	16.0	16.0	15.0	3.0	20.0	4.0	6.0	2.0	18.0	16.0	14.0	
	16.0	16.0	18.0	16.0	3.0	20.0	4.0	5.0	2.0	20.0	16.0	13.0	
120	13.0	16.0	17.0	15.0	3.0	20.0	4.0	5.0	2.0	18.0	16.0	10.0	
	20.0	14.0	17.0	19.0	3.0	20.0	4.0	5.0	2.0	18.0	16.0	13.0	
	21.0	15.0	17.0	16.0	3.0	19.0	4.0	6.0	2.0	16.0	16.0	12.0	
135	17.0	16.0	17.0	17.0	3.0	19.0	4.0	5.0	2.0	17.0	17.0	8.0	
	15.0	16.0	16.0	16.0	2.0	28.0	4.0	6.0	2.0	16.0	18.0	8.0	
	16.0	14.0	15.0	17.0	2.0	28.0	4.0	5.0	2.0	17.0	18.0	6.0	
150	16.0	13.0	16.0	19.0	3.0	22.0	4.0	6.0	2.0	16.0	20.0	6.0	
	15.0	12.0	17.0	18.0	2.0	27.0	4.0	6.0	2.0	17.0	19.0	16.0	