

INVESTIGACIONES SOBRE EL CURARE

GONZALO MONTES D.

Bogotá, octubre 26 de 1944.

Señor doctor Alfonso Esguerra Gómez, Jefe del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina.—E. S. D.

En pasada ocasión usted, en su calidad de Jefe del Departamento de Fisiología, me pidió que lo informara sobre el estado actual de las investigaciones que sobre el curare he venido adelantando en el laboratorio a su digno cargo, ayudado por el personal científico del mismo, especialmente por el señor Alfonso Matallana T.

A continuación me permito rendirle ese informe aprovechando la ocasión para expresarle a usted una vez más, mi sincero agradecimiento por la ayuda generosa y la crítica científica tan valiosa con que se ha servido estimular mis labores en ese Departamento.

Cuando tomé el problema del uso clínico del curare para su estudio, ya se habían adelantado en su laboratorio investigaciones muy importantes en relación con la fisiología neuromuscular y se había trabajado experimentalmente con el curare desde hacía varios años. Entre estas investigaciones básicas deben mencionarse los estudios del doctor H. Ordóñez sobre la contracción prosténica y el análisis experimental de las causas de este tipo de contracción presentado por el Profesor A. Esguerra Gómez y sus colaboradores; ambos trabajos fueron publicados en la Revista de la Facultad de Medicina.

En estos trabajos se establecía que cuando se excitaba un músculo directa o indirectamente con corrientes de intensidad inferior a la reobase, pero de cierta frecuencia, se producían contracciones rítmicas sin relación con el número de excitaciones. Más tarde se pudo comprobar que el fenómeno se debía a la combinación de otros dos: la variabilidad periódica de la excitabilidad muscular y la adición latente de las excitaciones cuando éstas se aplican con determinada frecuencia. Además, se estable-

ció la analogía que guarda este fenómeno con ciertos temblores que presentan los pacientes de enfermedad de Parkinson y otras afecciones del sistema nervioso central.

Por otra parte, recientemente en el Laboratorio de Fisiología se logró producir por vía refleja, un fenómeno semejante a la contracción prosténica; esta experiencia no es otra cosa que la aplicación a nuestro problema del tipo de experiencia puesto en uso por Marcel Croisier para estudiar la forma de la contracción muscular refleja, cuya explicación detallada se puede encontrar en el Acta Helvética Fisiológica et Pharmacológica. (Vol. 2; Fase 1; Mayo, 1944).

En estas experiencias verificadas sobre rana temporaria des-cerebrada, Croisier registra la contracción refleja del triceps crural seccionado a nivel de su extremidad distal. El estímulo aferente es aplicado sobre el tronco del nervio ciático o sobre una de sus ramas. Se desencadena así un reflejo de flexión homolateral; el triceps es en la rana músculo flexor del muslo y extensor de la pierna. Observa allí el mencionado autor las diferencias que existen en las respuestas reflejas cuando dada una misma intensidad se excita con frecuencias diferentes.

Nosotros usando el mismo dispositivo con reóstatos para controlar la intensidad de las excitaciones, pudimos observar que con cinco excitaciones por segundo, de intensidad débil, se podía producir una serie de sacudidas musculares sin relación con el número de las excitaciones; es decir, un fenómeno semejante a la contracción prosténica. Si se aplicaban excitaciones más intensas y menos frecuentes, una por segundo, se lograba al principio una respuesta por cada excitación hasta un momento en el cual no había más respuestas. Parece que esa suspensión de las respuestas se debe a la acción de algún mecanismo inhibitor. Obtenido así, por vía refleja, un fenómeno semejante al que se presenta en la contracción prosténica, me parece que caen por su base las objeciones que pudieran hacerse a la interpretación de este último fenómeno, basadas en argumentos puramente físicos y locales en el músculo, puesto que en este caso el impulso efectivo sobre el músculo es un impulso nervioso fisiológico partido de las células motoras de la medula espinal.

Al aplicar el curare en concentración débil sobre un músculo de rana que esté respondiendo con contracción prosténica, ésta se suspende; en este caso el músculo todavía responde con una sacudida a cada excitación, si estas son espaciadas y más inten-

sas. Asimismo, puede lograrse el tetanus muscular con frecuencias más altas y de suficiente intensidad.

Creo yo que estas observaciones son de gran importancia para el caso, pues podrían darnos una explicación de por qué en los síndromes clínicos antes mencionados (síndromes del sistema motor extrapiramidal) se logra notable mejoría de los fenómenos patológicos sin perturbación de la motricidad voluntaria, la cual indudablemente se desarrolla con impulsos nerviosos más intensos que los que actúan para producir los síntomas de la enfermedad.

A propósito, es muy importante recordar el magnífico estudio presentado a la Academia Nacional de Medicina por el Profesor Pablo A. Llinás, intitulado "Anotaciones sobre algunos fenómenos del sistema nervioso" (Revista de la Fac. de Med., Vol. IV. Nº 10. Abril de 1941).

En este estudio el Profesor Llinás, después de cuidadoso análisis de las nociones anatómicas y fisiológicas de las vías de la sensibilidad y de la motricidad, entra a analizar la fisiología de los cuerpos estriados y del cerebelo; hace resaltar muy bien cómo *la oliva cerebelosa y el núcleo rojo* del pedúnculo cerebral por conducto de la vía motriz indirecta o cerebelosa, *ejercen sobre los centros del tono, del istmo y de los cuernos anteriores de la medula, una acción a la vez excitadora y reguladora; los cuerpos estriados, al contrario, ejercen* por los neurones superiores del mismo conducto, *una acción moderadora sobre los mismos centros, pero insuficiente para equilibrar la doble influencia contraria del cerebelo y del núcleo rojo. Para neutralizar esta influencia, la corteza cerebral, por medio de la vía motriz directa, coopera con los cuerpos estriados a inhibir las excitaciones e igualar las* acciones contrarias. Pero, con mucho acierto, hace notar este autor que no hay punto alguno de la corteza cerebral que sea centro de actos automáticos, tónicos o reflejos, y deduce, después de análisis cuidadoso, que lo que sucede es que la corteza del cerebelo genera una acción moderadora del tono y la envía hasta la zona rolándica por medio de aquellas fibras que, partiendo de ella, hacen escala en la oliva del cerebelo y siguen por los pedúnculos cerebelosos superiores hasta la zona rolándica; establecen, así conexión entre un hemisferio cerebeloso y el hemisferio cerebral opuesto. Es decir, el cerebro en este caso no es más que un eslabón en la cadena que lleva los impulsos moderadores del tono, partidos de la corteza del cerebelo hasta la

vía piramidal. Luégo, al afirmar que el impulso moderador del tono, desciende a los cuernos anteriores de la médula por el haz piramidal directo, hace notar que el grosor de este haz es diminuto comparado con el del haz piramidal cruzado, cuyo papel es el de verdadero conductor de los impulsos de la motricidad voluntaria y afirma rotundamente que *“la tonicidad es un potencial ínfimo comparado con la energía de la motricidad voluntaria”*.

Así, las conclusiones del Profesor Pablo A. Llinás, sacadas de la clínica, permiten establecer gran semejanza entre el beneficio obtenido con el curare en los casos de enfermedad de Parkinson y otros síndromes del sistema extrapiramidal, en los cuales la acción moderadora del tono y reguladora de los movimientos, o sea la de potencial ínfima, es la que está alterada, con la supresión de la contracción prosténica experimental o sea la producida con corrientes de intensidad ínfima, lograda con la misma droga sin alterar la respuesta de esos músculos a excitaciones de mayor intensidad.

Para mostrar con ejemplos este modo de acción me permito presentar más adelante una síntesis de algunas historias clínicas y el efecto de las aplicaciones de curare a dosis débiles. La droga empleada fue obtenida por mí mismo en la Comisaría del Vichada, procedente de la tribu de los indios Piaroas; estos indios habitan en las riberas del Alto Orinoco. Se presenta este producto en calabacitos llamados en esa región “taparitas”, con el curare seco, en forma de una masa quebradiza de color casi negro. Al pulverizarla en mortero, resulta un polvo fino de color carmelita oscuro, parcialmente soluble en agua; sus soluciones después de centrifugadas son de color ámbar, si la solución se ha hecho con agitación suave y de color rojizo si se agita y machaca con bagueta de cristal. La solución recientemente preparada desprende un ligero olor urinoso. Se puede aclarar un poco el color con pequeñas cantidades de carbón vegetal; pero si se agrega el carbón en mucha cantidad muy finamente pulverizado, el producto se inactiva como he podido comprobarlo en ensayos sobre animales. El producto seco se conserva indefinidamente, pues el usado por nosotros fue traído hace cuatro años y tuve oportunidad de ensayar uno de siete años, ambos de gran acción farmacológica; en cambio las soluciones se inactivan con el tiempo. Una solución al uno por ciento no había perdido actividad después de seis meses de almacenada, pero la solución al uno por

mil, al cabo de cuatro meses había perdido más del cincuenta por ciento de su actividad.

Nosotros hemos usado en los ensayos clínicos soluciones al uno por ciento calculadas sobre el producto original.

Naturalmente, como no teníamos el control del origen primero de la droga era preciso hacer una normalización por métodos biológicos para aplicar siempre una solución de actividad uniforme. Con este fin, ideamos un método de normalización en el perro, comparando las cantidades de las diferentes soluciones necesarias para paralizar la respiración torácica sin suprimir la respiración diafragmática. Se registraba el neumograma y la aplicación de la droga se hacía por vía intravenosa. Sin embargo, en la literatura encontramos más tarde el procedimiento ideado por Bennett utilizando el conejo y lo adoptamos para nuestras normalizaciones por ser más sencillo. Consiste este método en aplicar la solución de curare por vía intravenosa en la vena marginal de la oreja hasta obtener la caída de la cabeza del animal; como se sabe, los músculos del cuello son los primeros en afectarse y por eso se observa este fenómeno antes de que haya ningún efecto sobre la respiración. La inyección debe aplicarse en tiempo no mayor de un minuto. No debe usarse el mismo animal antes de veinticuatro horas pues durante este período queda más sensible, aunque en apariencia los efectos de la droga desaparecen por completo en cinco a diez minutos. Un animal puede usarse indefinidamente en estas normalizaciones, pues no desarrolla ninguna tolerancia, como lo he podido comprobar en varios animales. La dosis necesaria para producir la caída de la cabeza en el conejo resultó ser para el producto traído del Vichada, el cual hemos tomado como patrón, de un miligramo por kilo de peso. Debe hacerse notar que en diluciones mayores del uno por mil se requieren dosis mayores, lo cual se debe probablemente a que en esta forma no se logra la concentración sanguínea necesaria y en cambio la droga se elimina más rápidamente.

En nuestras normalizaciones en el perro, observamos siempre la caída de la presión arterial con ligera bradicardia; pero esta caída de la presión nunca produjo accidente de origen circulatorio, ni siquiera cuando se aplicó la droga en cantidades cinco veces mayores de la tolerada por el animal sin llegar a la parálisis del diafragma; en este caso los animales se sostuvieron con respiración artificial por poco más de media hora como

término medio; al cabo de ese tiempo se reanudó la respiración espontánea y hubo luego restablecimiento completo, sin haberse notado, hasta ahora, ninguna lesión apreciable. Es decir, los efectos del curare son completamente reversibles sin dejar lesión permanente alguna que hayamos podido observar.

Con las soluciones así normalizadas iniciamos nuestros ensayos clínicos. Hemos aplicado el curare en dos casos de síndromes atetósicos, tres casos de enfermedad de Parkinson, y en un individuo normal, en todos ellos a dosis débiles y por vía intramuscular, y en un caso que se estaba tratando con electro-shock, por vía intravenosa y a dosis más fuertes.

Como ejemplo del efecto observado en la enfermedad de Parkinson presentamos el siguiente resumen de historia:

N. B. Hombre de 50 kgr. de peso, 42 años de edad, buena complexión; sus antecedentes familiares acusan del lado materno epilepsia. Nada particular que anotar en sus antecedentes personales. La enfermedad actual, que es un síndrome franco de Parkinson, le comenzó hace siete años por temblor ligero en la mano derecha. En la actualidad el temblor afecta los dos miembros superiores y la pierna derecha; hay manifestaciones de hipertonia muscular muy acentuadas que hacen la marcha difícil. Ligera disartria pero el intelecto es lúcido y, mas aún, muy brillante. Se ha tratado con escopolamina y estramonio, pero dadas las dosis tan altas de estas drogas necesarias para aliviar sus síntomas, las manifestaciones secundarias debidas a ellas son muy acentuadas; por eso sufre de trastornos digestivos, gran sequedad de la boca que le dificulta la palabra, y perturbaciones visuales muy molestas; además, siente bajo este tratamiento gran depresión y torpeza mental.

Presión arterial mx. 13 - mn 7.

Se inició el tratamiento con la inyección del extracto de un centigramo de curare normalizado. Quince minutos después se anotó caída de la presión arterial a mx. 11 - mn. 6,5. El paciente puede enderezarse mucho más y mover libremente el cuello; la marcha es mucho más fácil. Nos relata sus impresiones diciendo "que experimenta la misma sensación que experimentaría una máquina vieja y oxidada al limpiarla y aceitarla". En cuanto al temblor se ha tornado de menos frecuencia, de oscilaciones más amplias y mucho más dominable, pues le basta con apoyarse sobre algo para que desaparezca, lo cual no acontecía antes.

Esta transformación del temblor encuadra perfectamente en la explicación experimental de la contracción prosténica dada por el Profesor A. Esguerra Gómez y sus colaboradores.

En efecto, si uno de los factores que determina esas oscilaciones rítmicas del músculo experimental es la adición latente de las excitaciones de débil intensidad, que separadamente serían incapaces de producir una sacudida muscular, y si el fenómeno es análogo en los temblores de la enfermedad de Parkinson, el curare hace el músculo menos sensible a los impulsos que le llegan y por lo tanto se requieren más impulsos para producir cada sacudida; ahora bien, como el número de impulsos no varía porque en el caso clínico, la droga no afecta el sistema nervioso, es claro que resultarían menos sacudidas musculares en la unidad de tiempo y, además, por esa misma disminución en la sensibilidad del músculo a los efectos del impulso, las sacudidas son más débiles, más dominables como dice nuestro enfermo.

El efecto de esta aplicación duró cinco horas, por lo cual en la siguiente aplicación se dio el extracto de un centigramo y medio con resultados más satisfactorios y persistencia del efecto durante ocho horas. Se continuó entonces con la aplicación diaria matinal de esta misma dosis, pero al cabo de ocho inyecciones, apareció algo así como un efecto acumulativo pues se produjo gran fatigabilidad y debilidad musculares. Se redujo entonces la aplicación a dos veces por semana; en este plan de tratamiento el efecto se prolonga hasta por dos días.

Bien sabido es que el curare no actúa por vía oral y por esto no se utilizaba esta vía nunca. Sin embargo, nosotros ayudados muy eficazmente en los detalles químicos por la señora Dorothy de Montes, hemos logrado una preparación activa por vía oral, cuyos detalles serán el objeto de una comunicación especial próximamente.

Ensayamos esta preparación en gotas administradas a nuestro enfermo cuando el efecto de la inyección comienza a desaparecer y, observa él, que los efectos se reanudan un poco más tardíamente que cuando se le aplica la inyección, pero son bien manifiestos.

Es preciso anotar además, que si se administra escopolamina o estramonio al paciente cuando está sometido al tratamiento por el curare, con dosis pequeñas se logran efectos muy acentuados.

Nuestro enfermo nos dice que se siente muy contento por experimentar mejoría tan acentuada sin ninguno de los trastornos que le producían los otros tratamientos.

En los otros casos, los efectos han sido similares. El detalle de estos tratamientos, así como el análisis experimental de la acción hipotensora del curare, lo daremos en la comunicación anunciada.

En el caso del individuo normal (el autor de este informe) a quien se le aplicó en dos días consecutivos el extracto de dos centigramos de curare cada vez, se observó una baja de la presión arterial máxima de 10 milímetros de mercurio y de cinco en la mínima. De efectos musculares solamente se anotó ligero cansancio en la región escapular.

En el caso de las aplicaciones del curare por vía intravenosa llevadas a cabo en el frenocomio de mujeres para moderar las contracturas y convulsiones del electro-shock, comenzamos con nuestra preparación de curare a dosis francamente insuficientes para producir ninguna relajación muscular y hemos ido aumentándolas gradualmente hasta llegar a la del extracto de un miligramo de curare por kilo de peso, con la cual se produjo ptosis palpebral, ligera relajación de los músculos del cuello y el ataque convulsivo del electro-shock fue notoriamente atenuado.

Las observaciones anteriores nos muestran muy claramente que la preparación usada no posee toxicidad distinta de la que le da su acción farmacodinámica específica.

Es preciso destacar como anotación interesante que los efectos de relajación muscular sin parálisis respiratoria, en el conejo, en el perro, y en la observación humana de aplicación intravenosa a que hemos hecho alusión, se logran con dosis que se separan poco de la del extracto de un miligramo por kilo de peso.

En la actualidad se están adelantando experiencias para analizar el efecto que pueda tener el curare sobre los distintos órganos de la economía, así como algunos ensayos químicos, los cuales podremos poner a su disposición cuando hayan dado resultados más concretos.

Presento a usted mis sinceros agradecimientos por la gentil atención que me ha dispensado.

Con toda consideración al señor Jefe del Departamento de Fisiología, doctor Alfonso Esguerra Gómez,