

A propósito de una grave afección en los vacunos, provocada por la ingestión de raicillas de cebada germinada

Por los Dres.

JUAN A. RODRIGUEZ GARCIA
y RASTOIL S. PERDOMO

Durante los años 1948 y 1949 fué dado observar en numerosos tambos del Dpto. de Montevideo, la aparición de una entidad mórbida que afectaba especialmente las vacas en producción.

La enfermedad llegó a alcanzar un alarmante grado de difusión, provocando en algunos establecimientos la muerte de todos los animales lecheros.

Presumiéndose que la misma tuviera una etiología tóxica, se buscó la causa entre los alimentos utilizados en los establecimientos donde se comprobaron focos de la referida enfermedad.

Luego de una búsqueda minuciosa, llegóse a la conclusión, fuera de toda duda, que el agente causal era la raicilla de la cebada germinada, procedente de una determinada maltería del país.

Comprobado este hecho se trató de obtener el mismo cuadro, haciendo ingerir muestras de la raicilla señalada, mediante lo cual, se llegó a resultados positivos al menos en las vacas en producción.

En terneros y vacas secas, la administración de grandes dosis, durante periodos prolongados, resultó negativa (1).

El periodo de incubación fué en algunos casos muy breve, notándose síntomas característicos al cabo de 48 horas de suministrar raicillas, a razón de 2 kg. por día.

Suspendiendo la administración al comienzo de la enfermedad podía observarse que: sujetos con procesos muy avanzados, fatalmente morían; otros presentando síntomas más moderados, pasaban al estado crónico y por último algunos se reponían por completo.

SINTOMAS

El comienzo de la enfermedad se caracterizaba por sialorrea, micciones y deposiciones frecuentes. Luego se manifestaban diversas alteraciones del sistema nervioso: hiperexcitabilidad refleja, volviéndose los animales agresivos e inquietos; temblores musculares y marcada incoordinación motora, que dificultaba la marcha simulando en algunos casos las manifestaciones de la infosura aguda.

Existían asimismo varias alteraciones oculares, caracterizadas por exoftalmia, nistagmus y ptosis palpebral, con gran congestión conjuntival.

Por parte del aparato digestivo, luego de la fase de frecuentes deposiciones, se observaba intensa constipación.

Al acentuarse la paresia los animales eran incapaces de mantenerse en pie, y moría al cabo de un tiempo que oscilaba entre 4 y 10 días.

En ningún periodo de la enfermedad pudo observarse alteraciones aparentes de la curva térmica.

ANATOMIA PATOLOGICA (*)

Las alteraciones anátomo-patológicas con más frecuencia encontradas fueron:

Congestión y edema agudos del pulmón y ocasionalmente equimosis del mismo órgano; gastro-duodenitis catarral aguda; hepatitis aguda, acompañada en muchos casos de hemorragias petequiales y degeneración albuminosa; degeneración turbia del miocardio, sufusiones sanguíneas y petequias en el pericardio (hoja visceral y parietal); coagulación intravascular y cardíaca masiva (coágulo rojo), ocurriendo sistemáticamente en todos los casos; congestión renal; hiperemia encefálica y meníngea; edemas conteniendo líquido de color amarillento, en los espacios inter-maxilar, entrada del tórax, región cervical inferior, etc.

INVESTIGACIONES FARMACOLOGICAS

Teniendo en cuenta la naturaleza tóxica de la enfermedad, decidimos preparar extractos del referido material, a fin de estudiar sus efectos en los animales de laboratorio.

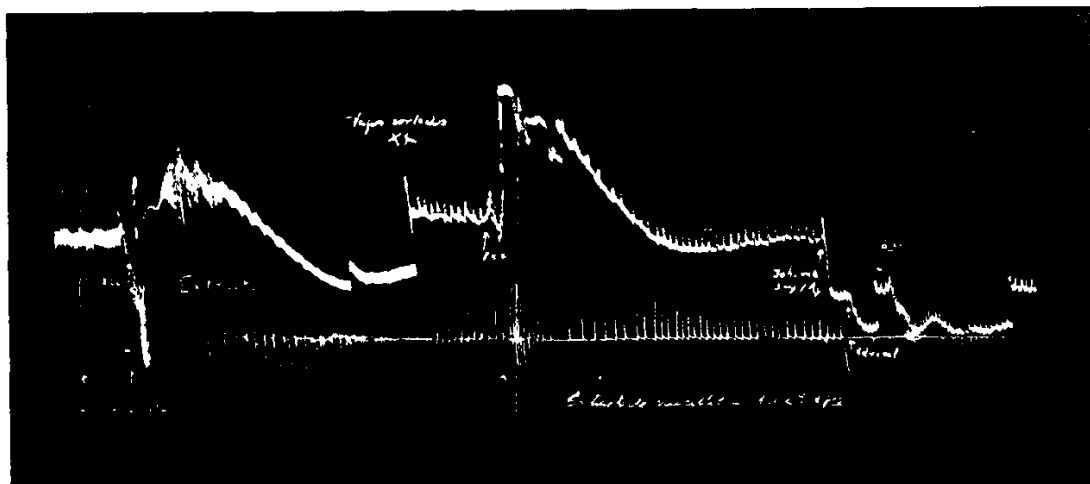
(*) Agradecemos vivamente al Profector Doctor Mariano Carballo Poni, Director del Instituto de Anatomía Patológica y Parasitología, la gentileza de haber puesto a nuestra disposición los archivos de su Instituto, de donde extrajimos los datos anátomo-patológicos descriptos.

Preparación de los extractos.

Trabajamos con muestras de 200 grs. de raicillas que cubrimos con alcohol de 96°, dejando macerar por lo menos durante 24 horas.

Luego llevamos el matraz al baño maria a 65°C con refrigerante de reflujo adaptado, durante 30 minutos.

Una vez frio, se filtra el líquido alcohólico por papel y se evapora hasta consistencia siruposa a temperatura inferior a 65°C y a presión reducida.



Gráfica N° 1.—Hipotensión seguida de hipertensión por inyección de 8 cc. de extracto, (primera ↑). — La misma cantidad inyectada en el perro vagotomizado da lugar a la producción de hipertensión (segunda ↑). En el animal inyectado con yohimbina tanto la adrenalina como el extracto sólo producen hipotensión (tercera ↑).

El residuo se adiciona de un exceso de alcohol que provoca un precipitado. Se filtra de nuevo por papel en las mismas condiciones. El residuo es tomado por unos 40 cc. de agua destilada, precipitando grasas, materias colorantes, etc.

Se filtra, y al filtrado se agrega 1 cc. de acetato de plomo al 30 por ciento. El exceso de plomo se elimina con ácido sulfúrico al 1/5 o con ácido sulfhídrico, filtrándose finalmente.

Se obtiene de este modo un líquido acuoso, ácido, coloreado en amarillo y que corresponde a 2 gr. de raicillas por cada 1 cc.

Antes de emplear estos extractos, los tratamos con carbón animal, a fin de obtener una solución incolora, que ajustamos por último a un pH 7 con bicarbonato de sodio.

Animales utilizados.

Como sujeto de experiencia en casi todos nuestros ensayos utilizamos el perro. En algunos casos el animal despierto y en otros anestesiado con éter etílico, fenobarbital sódico y cloralosa.

Asimismo fueron practicados ensayos toxicológicos en dos terneros y sobre órganos aislados de otras especies.

RESULTADOS

Animales no anestesiados. — La inyección intravenosa a perros de 6 a 8 kgs. de 8 a 10 cc. de extracto, provoca regularmente una marcada hipernea de corta duración.

Igualmente algunos animales presentan cierto debilitamiento, volviéndose la marcha incoordinada y vacilante. Este efecto, que no es constante, y que requiere en algunos casos dosis mayores para producirse, no sabemos si tiene un origen central o periférico.



Gráfica N° 2.—Hipertensión no precedida de hipotensión en el perro atropinizado.

En cobayos y ratas, la inyección intraperitoneal también provoca hipernea.

Los síntomas referidos se caracterizan por ser de duración muy breve, normalizándose los animales por completo en el término de pocas horas.

Perros anestesiados. — En estas condiciones, la inyección intravenosa en cantidades de 0.5 cc. por kilo de peso, determina modificaciones circulatorias, respiratorias e intestinales bien evidentes y que describiremos a continuación.

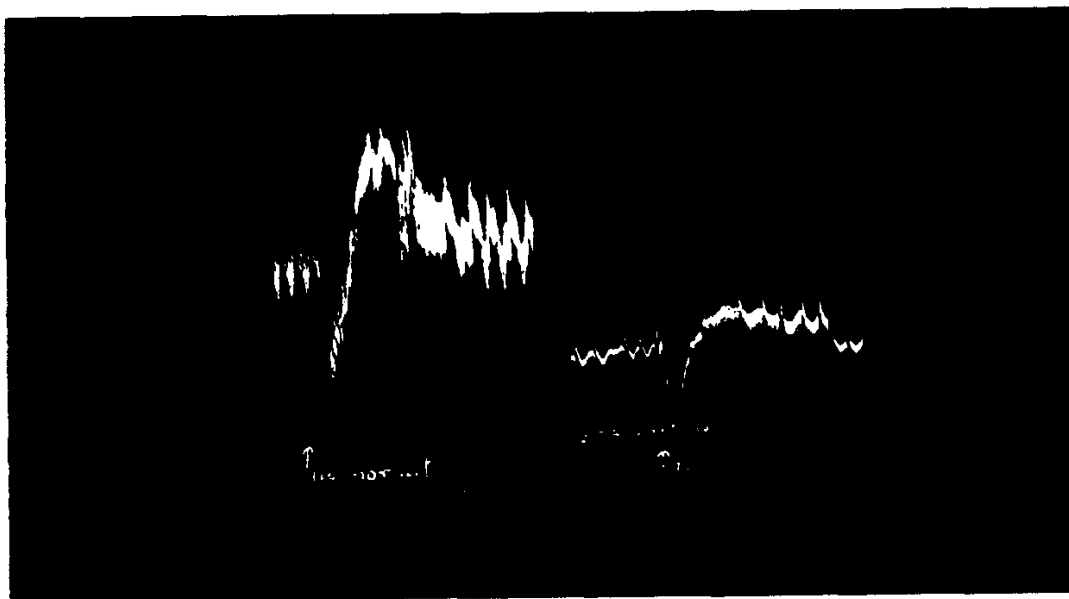
a) **Efectos circulatorios.** — Inmediatamente después de la inyección se produce una caída brusca de la presión de corta duración, pues a continuación los valores de la misma aumentan progresivamente, sobrepasando por lo regular la cifra previa media. Es, pues, una acción difásica (Graf. 1).

En algunos animales, la hipotensión inicial o no se produce, o es muy moderada, observándose entonces una fuerte hipertensión desde el primer momento.

b) En el perro bivagotomizado en el cuello, la inyección de extractos da comparativamente una hipotensión arterial menor (Graf. 1), lo que indicaría que el centro vagal parece estar involucrado parcialmente en la producción del fenómeno indicado.

En estas condiciones la hipertensión secundaria es mayor, dado que de este modo desaparece el reflejo normal frenador.

c) En perros atropinizados hay abolición completa de la respuesta



Gráfica Nº 3.—La primera parte de la gráfica muestra una respuesta típica a la inyección de extracto. La segunda parte muestra la respuesta ofrecida por el perro adrenalectomizado (discreta hipertensión).

hipotensora, indicando, pues, que su origen es principalmente periférico (Graf. 2).

d) El análisis de la hipertensión producida por nuestros extractos, demuestra que es adrenérgica por las siguientes razones: (i) la respuesta hipertensora se reduce considerablemente en los perros a los cuales practicamos la ablación de las glándulas arrenales (Gráf. 3) los que por otra parte no han perdido la capacidad para reaccionar normalmente a la adrenalina inyectada.

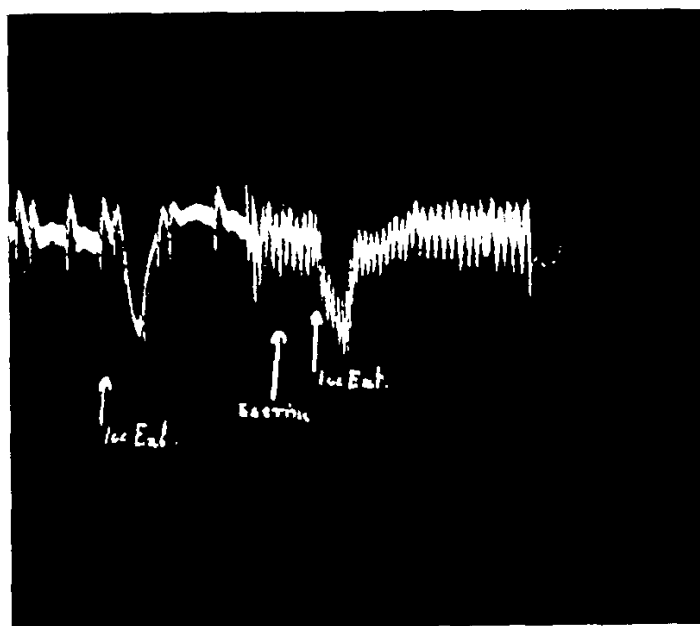
(ii) en los perros previamente vagotomizados o atropinizados e inyectados con un agente adrenolítico como la yohimbina (3 mg. por kilo), hemos comprobado la inversión del efecto presor de nuestros extractos, similar a la que ocurre frente a la adrenalina inyectada en tales condiciones (Gráf. 1).

(iii) el origen de los fenómenos circulatorios descriptos es aparentemente periférico, pues la inyección intracarotídea no produce ningún efecto.

De igual modo, no tenemos evidencia de que el mecanismo sino-carotideo tenga alguna influencia, según lo hemos comprobado en perros con los sinus desnervados quirúrgicamente.

Resumiendo: de los resultados antes indicados se desprende que la actividad de los extractos se ejerce tanto sobre los elementos efectores inervados por fibras post-ganglionares colinérgicas (hipotensión), como sobre los efectores inervados por fibras adrenérgicas (hipertensión).

En consecuencia, se deduce que los extractos preparados por nos-



Gráfica N° 4.

otros, contienen un principio, cuya naturaleza desconocemos, pero que sus acciones farmacológicas recuerdan las de la nicotina.

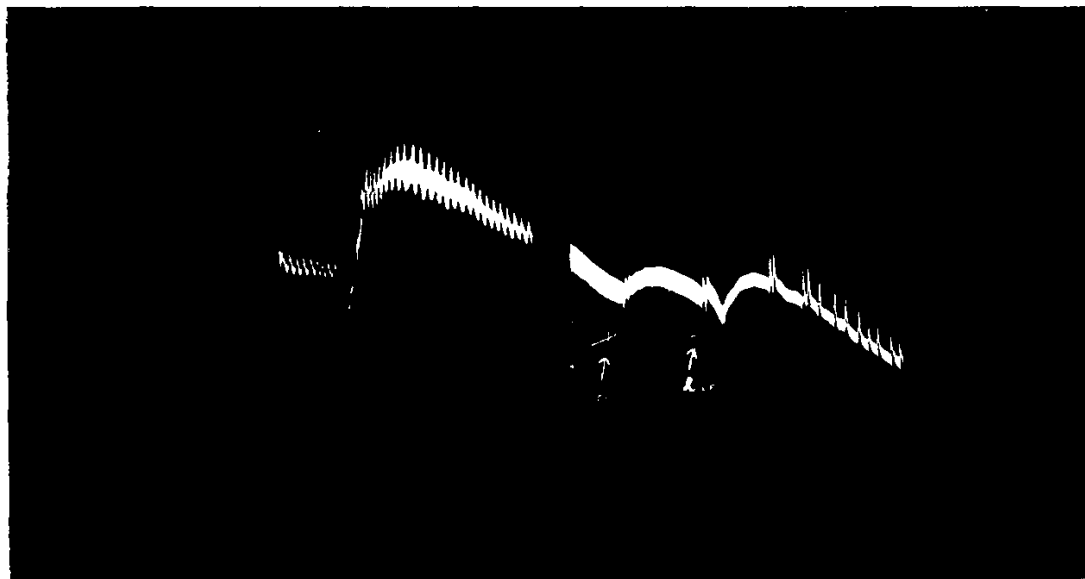
Existen muchas sustancias que aún cuando químicamente no guardan relación con este alcaloide, poseen en mayor o menor grado algunos de sus efectos.

La nicotina ejerce su acción en las sinapsis ganglionares autónomas: excitándolas a pequeñas dosis y paralizándolas a dosis más fuertes.

En el primer caso, los impulsos originados en las células ganglionares marchan por las fibras post-ganglionares hasta su terminación en el órgano efector (célula glandular o fibra muscular lisa), donde liberan el mediador químico, acetil-colina en las fibras colinérgicas y simpática, en las terminaciones adrenérgicas. La médula adrenal se comporta fisiológicamente como un ganglio autónomo; las células que segregan adrenalina son neuroblastos modificados y anatómicamente

son homologas de las células ganglionares simpáticas. La nicotina estimula dichas células, produciéndose la descarga de adrenalina con la correspondiente hipertensión arterial.

Nosotros hemos acumulado pruebas, de que el mecanismo de la acción de nuestros extractos es análogo al producido por la nicotina, vale decir, que la hipotensión y la hipertensión descritas, se deben a descargas de acetyl-colina y de adrenalina o simpatina respectivamente, mediante el empleo de agentes de bloqueo específicos.



Gráfica Nº 5.—La primera parte de la gráfica muestra la respuesta difásica ofrecida por el animal normal. En la segunda parte, —animal nicotinizado—, se nota la ausencia de respuestas a la inyección de la misma cantidad de extracto.

Como corroboración exponemos las siguientes pruebas:

- 1ª) La atropina produce abolición del efecto hipotensor.
- 2ª) La eserina lo intensifica y prolonga (Gráf. 4).
- 3ª) La yohimbina invierte la respuesta presora.
- 4ª) La extirpación de las arrenales reduce considerablemente la respuesta presora.

5ª) Si se paralizan todas las sinapsis ganglionares autónomas con grandes dosis de nicotina, el extracto pierde sus características farmacológicas (Gráf. 5).

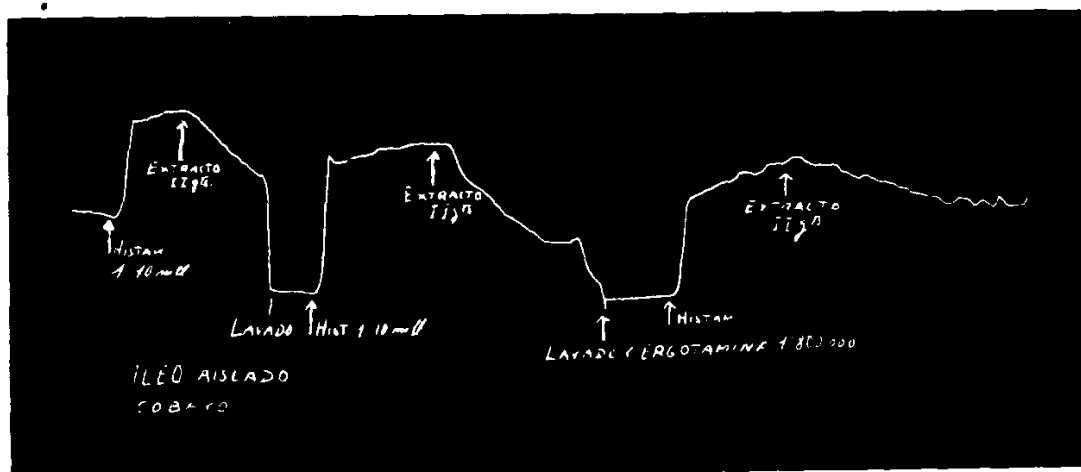
B) Acción sobre la respiración. — Tanto los animales despiertos como los anestesiados, responden a la inyección intravenosa de extractos por una fuerte hipernea de corta duración (Gráf. 1).

Parece ser un efecto directo sobre el centro respiratorio, pues persiste después de la vagotomía y de la desnervación sino-carotídea.

C) Acción sobre el intestino. — En experiencias practicadas en perros, determinando la presión intra-intestinal en un segmento de yeyuno, pudimos comprobar que el aumento de presión que produce la pilocarpina, es abolido por la inyección de extracto.

En el intestino aislado de cobayo (asa de ileo terminal), lo hemos demostrado de manera concluyente, provocando previamente un espasmo de su musculatura por medio de la histamina (Gráf. 6).

D) Acción sobre los músculos estriados. — “In vitro”, sobre ban-



Gráfica N° 6.—Acción antiespasmódica del extracto frente a la histamina.

das de los músculos rectos abdominales de *Bufo arenarum*, (H.) suspendido en Ringer, los extractos carecen de efectos aparentes, no modificando las respuestas a la acetil-colina y a los iones potásicos.

“In vivo”, inyectando en la arteria femoral del perro, no se producen modificaciones apreciables.

E) Experimentación en terneros. — Fueron llevadas a cabo en escala limitada, concretándonos al estudio de dos sujetos. Administramos a uno de ellos, una inyección diaria por vía intraperitoneal, durante 6 días, de un extracto correspondiente a 200 grs. de raicillas.

Durante ese periodo y posteriormente no nos fué dado verificar ninguna alteración aparente.

Otro ternero recibió “per os” diariamente durante 7 días, un kilo de raicillas puesta a macerar previamente en agua durante 24 horas y a temperatura ambiente. Como en el anterior, no observamos ningún efecto.

DISCUSION

El resultado de nuestras experiencias no nos autoriza a emitir ninguna hipótesis sobre el verdadero principio tóxico de la raicilla, puesto que utilizando técnicas corrientes no logramos aislar, al menos en cantidad aparente, ninguna sustancia dotada de la actividad específica de nuestros extractos.

Esto nos induciría a admitir varias posibilidades: una de ellas, es que las raicillas estuvieran contaminadas con una toxina microbiana, cuya cantidad y naturaleza química la hicieran escapar al aislamiento por los métodos utilizados por nosotros.

En la literatura veterinaria se consignan numerosos casos de intoxicaciones del ganado, por ingestión de forrajes conteniendo toxinas microbianas y de modo particular, la producida por el *Clostridium botulinum*.

Algunas manifestaciones clínicas que ofrecían los vacunos afectados, tales como debilidad muscular, trastornos oculares y constipación, nos hicieron pensar en un cuadro botulínico.

Sin embargo, la sospecha no pudo ser confirmada, puesto que las siembras de material en medios anaerobios y la inyección a ratones y cobayos de macerados acuosos, filtrados por bujía, resultaron negativas.

También cabría admitir, que el forraje en cuestión contuviera un principio atóxico o substrato, que fuera capaz de sufrir alguna modificación química en el medio gastro-intestinal del animal, dando lugar a la formación de una sustancia tóxica. Esta hipótesis podría explicar la diferente sensibilidad encontrada en vacas en lactación y en terneros, en base a diferentes condiciones bacteriológicas, químicas y físicas del referido medio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Gaggero, A.** — Comunicación verbal.
- 2) **Vigil, L.** — Comunicación verbal.
- 3) **Geurden, L. M. G.** — VI Diergeneesk. Tijdschr. XI, p. 157, 1942.
- 4) **Mason, J. H. y Robinson, E. M.** — Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Indust. 5, 65, 1935.
- 5) **Feldberg, W. y Vartiainen, A.** — J. Phys., 83, 103-128, 1934.

Trabajo del Instituto de Terapéutica y Medicina Experimental.