

INTOXICACION AGUDA EXPERIMENTAL POR *ASTRAGALUS LUSITANICUS* L. I. ALTERACIONES CARDIO-RESPIRATORIAS.

(EXPERIMENTAL ACUTE INTOXICATION BY *ASTRAGALUS LUSITANICUS* L. I. CARDIORESPIRATORY ALTERATIONS).

por

J. M. GONZALEZ RODRIGUEZ-CORDOBA\* ; P. TOVAR BUSTOS\*\*

F. J. CASTEJON MONTIJANO\*\* y M. GONZALEZ ESTEVEZ\*

\* Departamento de Farmacología, Facultad de veterinaria, Universidad de Córdoba (España)

\*\* Departamento de Fisiología, Facultad de veterinaria, Universidad de Córdoba (España)

*Resumen.*

A partir de un extracto acuoso liofilizado de *Astragalus lusitanicus* L. se investiga en ratas las alteraciones cardio-respiratorias producidas por la administración i. v. de la dosis mínima efectiva (0'15-0'20 ml) y dosis mínima letal (0'30-0'40 ml).

La dosis mínima efectiva produce un ligero aumento de la frecuencia y profundidad de los movimientos respiratorios y una ligera bradicardia.

La muerte sobreviene por parada respiratoria, seguida de pérdida del automatismo cardíaco, con desplazamiento progresivo del marcapasos; lo que propicia la instauración de un ritmo modal seguido de ritmo idioventricular, y fibrilación ventricular.

*Summary.*

On rat were investigated the cardio-respiratory alterations produced by i. v. injection of an extract in water (1:2 w/v) of *Astragalus lusitanicus* L. freeze-dried of minimum dose efective (0'15-0'20 ml) and of minimum dose letal (0'30-0'40 ml).

The minimum dose efective produced weak increase of frecuency and depth of the respiratory movements and a weak bradycardy.

The minimum dose letal, came up by respiratory paralysis followed of loss of the cardiac automatism with gradual displacement of the pace-maker, which ori-

ginated the instauration of a nodal rhythm, followed by idioventricular rhythm, flutter and ventricular fibrillation.

La importancia toxicológica del *Astragalus lusitanicus* L. en el área montañosa de las provincias de Cáceres, Ciudad Real, Córdoba y Jaén se debe, en gran parte, a su precocidad (es de las primeras plantas que aparecen en otoño) y al hecho, excepcional en especies vegetales con sustancias de alto poder nocivo, de no exhibir ninguna característica organoléptica que denuncie la peligrosidad de su ingestión. Esto y su sapidez hace que los animales las ingieran con cierta avidez.

Al *Astragalus lusitanicus* L., conocido comunmente con el nombre de garbanzuelo, se le imputan graves cuadros de intoxicación aguda (3) y son también frecuentes los procesos crónicos.

En nuestras latitudes, la intoxicación aguda se presenta con mayor frecuencia en el ganado ovino, aunque todas las especies de animales son sensibles en mayor o menor grado. La enfermedad cursa con un cuadro neurotóxico no muy bien descrito.

Hasta el momento han resultado baldíos todos los intentos de aislar los principios nocivos de las especies de *Astragalus* que brotan en nuestro país. En un reciente trabajo (2) se descarta la posibilidad de que se trate de compuestos nitro, sugiriendo que puede ser su riqueza en selenio, detectado a concentraciones superiores a las 5 p. p. m., el agente etiológico de aquellos cuadros tóxicos.

A este respecto se apunta la posibilidad de que este elemento se encuentre formando parte de algún compuesto orgánico, concretamente de un aminoácido; sustancia que para Stermitz (5) es la responsable del efecto tóxico que desarrollan los vegetales seleníferos.

Con todo, el problema no parece muy claro, ya que las concentraciones de selenio detectadas en *Astragalus* por Infante (3) y Poyato (4), están muy lejos de la concentración tóxica mínima y de las encontradas por De Pascual (2).

Los efectos nocivos del extracto acuoso del *Astragalus lusitanicus* L., en el que según parece se arrastran los principios tóxicos de este vegetal, han sido investigados por Poyato (4). Para este autor se trata de una (s) sustancia (s) de acción directa y de efecto estimulante (espasmógeno) sobre la musculatura lisa intestinal; mientras que a nivel de las fibras musculares del árbol vascular desarrolla un efecto depresor (hipotensor).

En intoxicaciones agudas producidas por especies de *Astragalus* con compuestos nitro-alifáticos (miserotoxina, cibarian, karakina), se ha señalado (1) que la muerte se produce por parada cardio-respiratoria, precedida de respiración forzada, temblores y parexia del tercio posterior, detectándose un significativo incremento en la concentración de metahemoglobina.

### *Material y métodos.*

La especie vegetal (*Astragalus lusitanicus* L.) empleada en la realización de este trabajo se recolectó en la Sierra de Córdoba, durante el mes de marzo de 1978, y se conservó bajo congelación hasta el momento de su utilización.

El extracto acuoso se obtuvo por molturación previo choque térmico (100° C durante 15 minutos) para inactivar los posibles sistemas enzimáticos. Al molturado se le añadió una pequeña cantidad de agua y se agitó durante 10-15 minutos. Acto seguido se filtra a través de un papel miliporo y se obtiene un filtrado color naranja que por liofilización da un residuo muy higroscópico, color caramelo. Sometiendo este residuo a cromatografía de capa fina se pone de manifiesto la presencia de más de un compuesto.

A partir del extracto acuoso liofilizado se prepara la solución acuosa patrón (1 g/2ml), que ensayamos en los animales de experimentación.

Como animales de laboratorio se han utilizado 12 ratas de ambos sexos y de 300-350 g de peso, anestesiadas por vía intraperitoneal con una solución de uretano al 15 p. 100.

Los registros electrocardiográficos se han realizado en la derivación II, a una velocidad de 25 mm/sg, mediante un Cardiostat T, Siemens.

Los pneumogramas se han obtenido por medio de una cámara de Marey conectada a una cánula traqueal. Las variaciones en dicha cámara se han registrado en un quimógrafo.

### *Resultados y discusión.*

El análisis de los pneumogramas obtenidos tras la administración i. v. de la dosis mínima efectiva (0'15-0'20 ml de la solución patrón del extracto acuoso) nos muestra que, en tales condiciones, la acción de esta sustancia sobre el aparato respiratorio se expresa en una ligera estimulación de la función respiratoria, reflejada por un incremento de la frecuencia y profundidad de los movimientos respiratorios (fig. 1A). Estos trastornos temporales van seguidos de una rápida recuperación de la actividad respiratoria inicial.

La dosis mínima letal (0'3-0'4 ml de solución patrón) origina, inicialmente, alteraciones respiratorias análogas a las comentadas anteriormente (fig. 2A) para producir, acto seguido, una serie de paradas respiratorias espontáneas en fase respiratoria (fig. 2C), que preceden a la parada cardíaca. Dichos trastornos son los responsables directos de la muerte del animal, coadyuvados sin duda por las alteraciones electrocardiográficas que describimos a continuación:

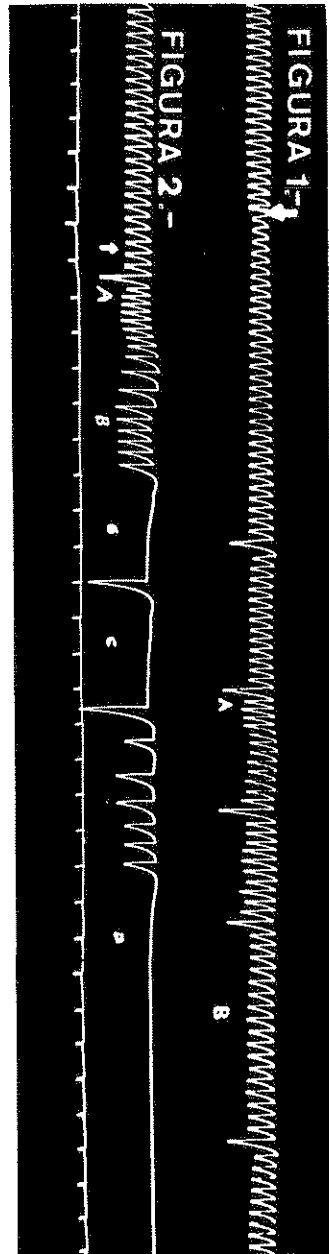


Fig. 1. Efectos de la administración i. v. de una dosis mínima efectiva, sobre la función respiratoria.

Fig. 2. Efectos de la administración i. v. de una dosis mínima letal, sobre la función respiratoria.

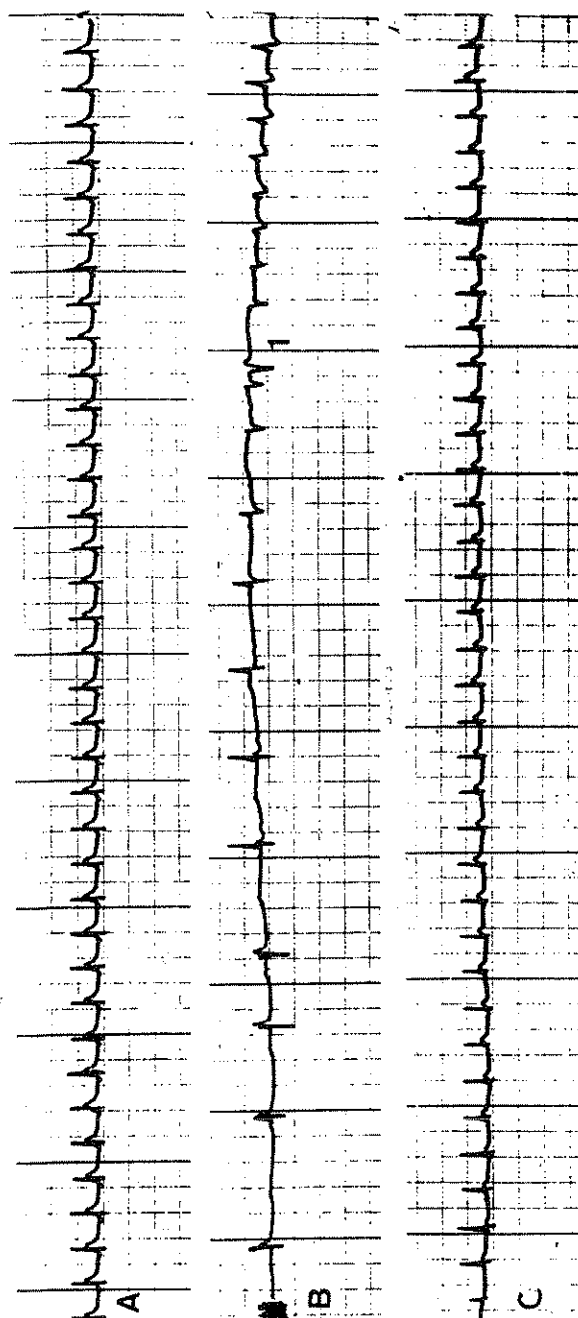


Fig. 3. A. Electrocardiograma en condiciones basales. B. Electrocardiograma tras la administración de la sustancia ensayada. Se observa una disminución de la frecuencia cardíaca como consecuencia de la implantación de un ritmo nodal medio. En 1 aparece un ritmo idioventricular. C. Electrocardiograma normal, pasados los efectos de la sustancia ensayada.

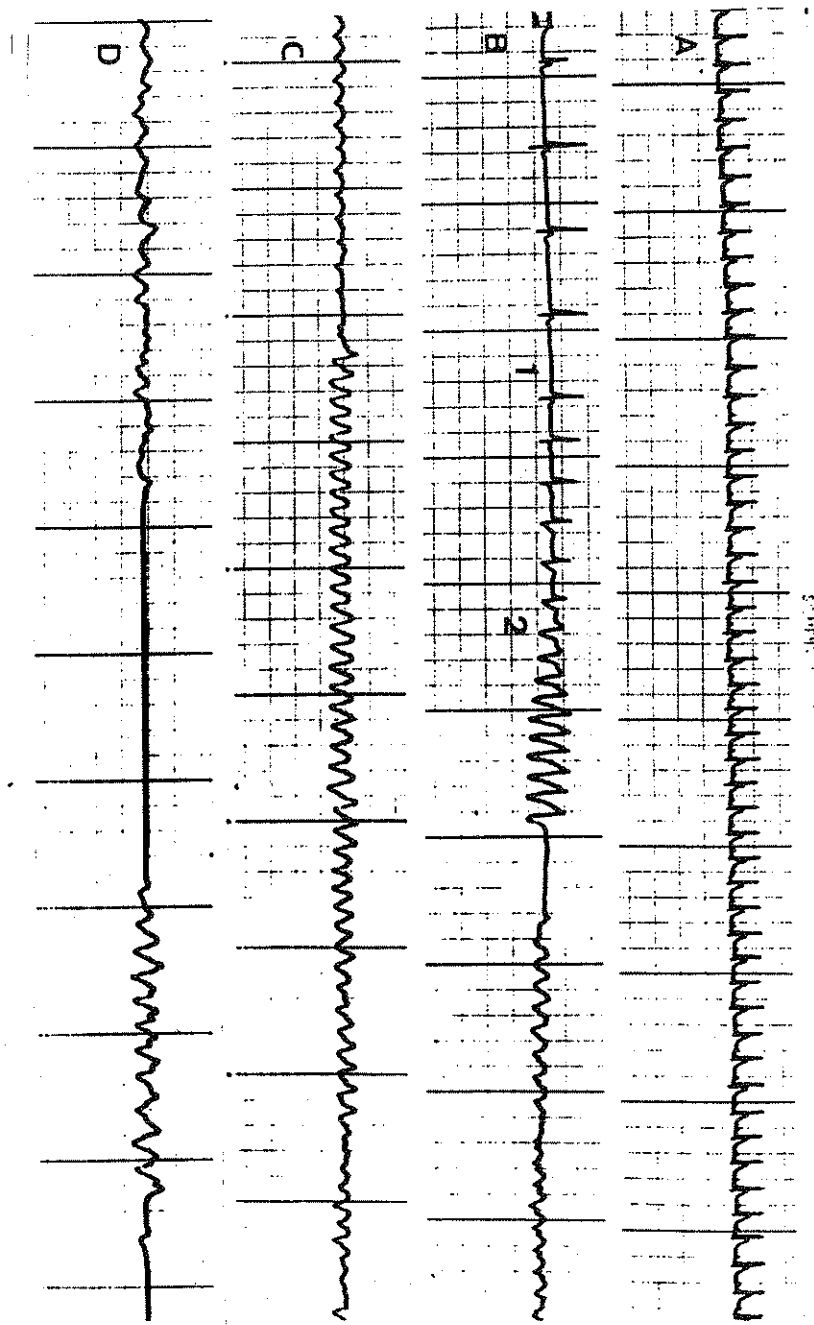


Fig. 4. A. Electrocardiograma en condiciones basales. B, C y D. Electrocardiogramas tras la administración de grandes dosis de la sustancia ensayada. En B aparece primero un ritmo nodal medio que pasa a idioventricular (2). En C se alternan los períodos de fluter y fibrilación ventricular. En D se alternan períodos de fluter con fibrilaciones ventriculares y paradas cardíacas, hasta que estas últimas se hacen irreversibles y el animal muere.

El registro electrocardiográfico, en condiciones basales, presenta un período de 0'28 sg, que corresponde a una frecuencia cardíaca de 214 latidos por minuto, y una morfología bien definida de las diferentes ondas de ECG.

Tras la administración de la sustancia ensayada a la dosis mínima efectiva (fig. 3) se produce un aumento de los valores del período (1 sg) y por consiguiente, una disminución de la frecuencia cardíaca (60 latidos por minuto). El ECG muestra cambios en la morfología de las diferentes ondas, sobre todo en el complejo QRS y en la onda T. Esta morfología es característica en la instauración de un ritmo nodal auriculoventricular superior con conducción ventricular aberrante. Posteriormente el trazado electrocardiográfico presenta una gran variabilidad del período, con valores comprendidos entre 0'10 sg y 0'64 sg, que corresponden a frecuencias cardíacas de 600 y 94 latidos por minuto respectivamente, complejos ventriculares anormales, ensanchados y de diferente morfología lo cual es característico de un ritmo idioventricular en el que la frecuencia de formación de estímulos en centros superiores es demasiado baja o nula.

Progresivamente se va recuperando el ritmo sinusal que aparecía en condiciones basales y se normalizan las diferentes ondas del ECG.

La administración de la sustancia ensayada a la dosis mínima letal (fig. 4), provoca alteraciones cardíacas irreversibles que concluyen con la muerte del animal.

El estudio del ECG nos muestra que la administración de la sustancia ensayada, a la dosis mínima letal (fig. 4) provoca, en principio, un aumento de los valores del período (0'64 sg) y, por tanto una disminución de la frecuencia cardíaca a 94 latidos por minuto, ausencia de onda P, aumento de voltaje del complejo QRS e inversión y disminución del voltaje de la onda T. Esto concuerda con la instauración de un ritmo nodal auriculoventricular medio. A continuación se produce un incremento de la frecuencia cardíaca, se ensanchan progresivamente los complejos ventriculares, lo que concuerda con la instauración de un ritmo idioventricular que rápidamente pasa a flutter ventricular presentándose ondas oscilatorias de aparición regular y de gran amplitud. El flutter ventricular se presenta durante 7-8 latidos, y a continuación aparece una fibrilación ventricular que alterna con períodos de flutter ventricular hasta que este proceso se hace irreversible y termina con la muerte del animal.

El estudio de los hechos descritos anteriormente, producidos por la administración de la sustancia ensayada, nos muestra que hay una pérdida del automatismo del tejido especializado, con lo que el marcapasos cardíaco se va desplazando progresivamente del nódulo sinusal al auriculoventricular (ritmo nodal), ramas del haz de His y red de Purkinje (ritmo idioventricular) y miocardio ventricular (flutter y fibrilización ventricular).

Al administrar la dosis mínima efectiva, el efecto depresor de la sustancia ensayada sobre el automatismo del tejido especializado llega sólo a producir un ritmo idioventricular que posteriormente desaparece para alcanzar de nuevo las condiciones basales.

Al administrar la dosis mínima letal, el efecto depresor perdura el tiempo suficiente para que se instaure una fibrilización ventricular que termina con la vida del animal (fig. 4).

#### *Bibliografía.*

1. Coburn, M. 1978.—Effects of poisonous plants on livestock. Academic Press. New York.
2. De Pascual, J. y col. 1979.—Anales de química, 75, 75: 9-10.
3. Infante, F. y col. 1964.—III Semana Nacional de Veterinaria. t. 3: 12, Córdoba.
4. Poyato, J. 1968.—Tesis doctoral. Univ. Madrid (España).
5. Stermitz, F. R. y col. 1978.—*Apud* Effects of poisonous plants on livestock. Academic Press. New York.