



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**“RESULTADOS PRELIMINARES EN EL
TRATAMIENTO CON NEOSTIGMINA Y TIAMINA
DE LA INTOXICACION POR KARWINSKIA
HUMBOLDTIANA “CACAHILA” “TULLIDORA”,
EN GANADO CAPRINO.**

**TRABAJO DE TESIS
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
MIGUEL ANGEL VERDUGO PERALTA**

ASESORES DE TESIS:

**M. V. Z. MIGUEL HUERTA HERNANDEZ
(Q. E. P. D.)**

M. V. Z. AURELIO MARTINEZ BALBOA

**CIUDAD UNIVERSITARIA
ENERO DE 1988**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	pág.
I. INTRODUCCION.....	1
II. HISTORIA.....	1
III. NOMBRE CIENTIFICO Y SINONIMIA VULGAR.....	4
IV. CLASIFICACION BOTANICA.....	6
V. ANIMALES AFECTADOS.....	7
VI. CUADRO CLINICO.....	8
VII. LESIONES ANATOMOPATOLOGICAS.....	10
VIII. IDENTIFICACION DE LOS COMPUESTOS NEUROTOXICOS.	13
IX. ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS.....	17
X. CARACTERISTICAS Y PROPOSITO DE ESTE TRABAJO..	19
XI. MATERIAL Y METODOS.....	21
XII. RESULTADOS.....	23
XIII. DISCUSION.....	25
XIV. LITERATURA CITADA.....	31

I. INTRODUCCION

La Karwinskia humboldtiana es una plante tóxica de muy amplia distribución en la República Mexicana, se han hecho amplios estudios buscando sus principios tóxicos para conocer la nosología de la intoxicación y las lesiones que causa; se han ensayado diversos antídotos o coadyuvantes para la evolución favorable de la intoxicación pero sin resultados. Considerando que algunas autoridades ganaderas y ganaderos de la Zona, dudaban del efecto tóxico de la Cacachila sobre los animales, y al mismo tiempo con el propósito de evaluar el tratamiento sintomático con prostigmina y tiamina se realizó el presente trabajo.

II. HISTORIA

La "Tullidora" "Cacachila" ó "Coyotillo" nombres comunes con que se conoce la Karwinskia humboldtiana en el norte del país, fue descrita por primera vez por Francisco Javier Clavijero en el siglo XVIII (13) quién describió los efectos producidos por la ingestión de los frutos de esta planta aunque sin darle nombre, la cita textual es la siguiente: "En varios lugares de la Península hay otro arbusto cuyo fruto es redondo, del tamaño de un garbanzo, negro cuando esta

maduro. Los indios se abstienen de comerle porque saben bien que es muy nocivo; pero como sus chiquillos lo ignoran a nada temen, suelen comerle instigados por el hambre o de la golosina. El efecto que les causa es de tullirse después de pocos días, y de aquí les sobrevienen otros accidentes que al fin les quitan la vida; por cuyo motivo han procurado los misioneros exterminar en todas partes aquella planta. Sin embargo los Pericúes comen el fruto sin que les haga daño, quitán dole primero la semilla, en la cual, según ellos reside todo el mal".

Harvard V. (1885), en su reporte de la Flora Texano-Mexicana (38), dice: "Los frutos de la planta son muy venenosos y el principio activo reside en las semillas, mientras que la pulpa es inocua. Los síntomas que se presentan son de parálisis espinal que afectan primordialmente la locomoción.

Engler A. y Prantl K., en su publicación del año de 1890 dicen que: "Las semillas contienen un principio paralizante; pero que se las usa popularmente en México para curar las convulsiones. (32).

Rose J.N. (1899), asienta también que "Las hojas de esta planta remojadas y comprimidas en agua, proporcionan una infusión fría que se usa en México para curar los casos de fiebre". (63).

En 1900 (3,6,7,8,9), se realizaron algunos experimentos con la Karwinskia humboldtiana sin llegar a comprobar su acción paralizante, se concluyó que la "Cacachila" no tenía propiedades paralizantes ni terapéuticas.

Castillo Nájera en 1919 (12), presentó un trabajo sobre 106 casos de soldados intoxicados por la ingestión del fruto de la Karawinskia humboldtiana.

En la ciudad de San Luis Potosí, Ramírez, V. (60) observó a un grupo de soldados que provenían de la huasteca potosina con parálisis característica por la ingestión de los frutos de Cacachila.

Pammel, L.H., (57), menciona que: "La planta es venenosa para las cabras. según lo que puede certificar la autorizada opinión del Sr. Mitchel, de la armada de los Estados Unidos".

Standley P. C. (67), afirma que: "los huesecillos del fruto, que es dulce y comestible, ocasionan parálisis de los miembros inferiores de los niños y efectos similares se observan en los cerdos y en los pollos intoxicados". Luego sigue diciendo: "Las semillas son aceitosas y contienen un principio activo paralizante de los nervios motores, aún cuando

hervidas en agua son anticonvulsivas, particularmente en los casos de tétanos la dococción de las hojas y raíces se usa localmente para quitar las fiebres y el té es un remedio para el dolor de muelas y neuralgias".

Martínez Maximino en su libro "Las Plantas Medicinales de México" recogió testimonios del pueblo donde aseguran que el cocimiento de las raíces es el contraveneno, siempre que se utilice al inicio de la parálisis.

Además reporta Maximino Martínez que en Linares, N.L. se emplea la tintura de las hojas como anticonvulsivas contra el tétanos, y que el cocimiento se aplica al exterior para lavar heridas.

III NOMBRE CIENTIFICO Y SINONIMIA VULGAR

Antiguamente se asignó a ésta planta el género Rhamnus, posteriormente se reclasificó en el género Karwinskia al crearse un nuevo grupo taxonómico por Zuccarini en el año de 1832 (66); la planta ha recibido diversos nombres científicos, actualmente el nombre científico reconocido es el de Karwinskia humboldtiana, siendo el propio Zuccarini quien instituyó la especie en honor al Baron de Humboldt, quien la recolectó en las proximidades de Actopan, Hidalgo (10).

Los nombres comunes con que se le conoce en diferentes regiones del país son muy abundantes, ésto nos dá idea de la amplia distribución de la planta en México, además de que con un mismo nombre se designe a dos especies distintas del género Karwinskia:

"CACACHILA": B.C.N., CHIH., SON.

"CACACHILA CHINA": SIN., NAY.

"CACHILA". B.C.N., CHIH.

"CAPULIN": COAH., TAMP.

"CAPULIN CIMARRON": QRO.

"CAPULIN DE ZORRA": HUEJUTLA, HGO.

"CAPULINCILLO": N.L., QRO.

"CAPULINCILLOS CIMARRON": TAMPS.

"COYOTILLO": SIN., TAMPS.

"FRUTILLO": SIN.

"ITZIL" : (LENGUA HUASTECA) S.E. DE S.L.P.

"HIMOLI" O "JIMOLI": (LENGUA GUARIGIA) CHIH.

"MARGARITA": NAY., JAL., COL., SIN., DGO.

"PALO NEGRITO" O "NEGRITO": SIN.

"PIOJILLO"

"TALACAPOLIN": (LENGUA AZTECA)

"TULLIDOR" O "TULLIDORA": COAH., TAMP, N.L. QRO.

"YAGALAN": OAX.

"CARABULLO", "CHOLCHONOTE" O "CHANCHAMOTE":

S.E. DE S.L.P. (47, 49)

En la región norte del país los nombres más comunes son: "Tullidora", "Coyotillo", "Cacachila", "Caracochila", "Capulín", "Capulincillo", "Capulín Cimarrón", "Negrito", "Himoli", "Gallita", "Frutillo" y en los Estados del Centro se le conoce a la Karwinskia humboldtiana como: "Capulincillo", "Capulín Silvestre", "Tlalcapulín", "Sochapala", "Margarita" y "Palo Tullidor".

En la región sur y sureste; Guerrero, Oaxaca, Chiapas y Yucatán se le conoce con el nombre de: "Capulincillo", "Margarita" "Gualan", "Lumche", "Chilbchahún" y en el sur de los Estados Unidos (58) consideran el fruto de la Karwinskia humboldtiana como una cereza silvestre (wild cherry) algunos autores norteamericanos (11.51) mencionana al arbusto con la palabra "Bucthorn".

IV. CLASIFICACION BOTANICA

La Tullidora o Cacachila pertenece a la división angiosperma, clase dicotiledonea, orden rhamnales, familia Rhanaceae, género Karwinskia y el especie humboldtiana.

En la actualidad el género Karwinskia comprende 8 especies incluyendo una de nueva clasificación: (10).

KARWINSKIA HUMBOLDTIANA	(Roem and Schults) Zucc.1804.
KARWINSKIA CALDERONI	Standl. (1923)
KARWINSKIA LATIFOLIA	Standl. (1923)
KARWINSKIA MOLLIS	Schl. (1841)
KARWINSKIA SESSIFOLIA	Schl. (1841)
KARWINSKIA PEDUNCULATA	Mir. (1923)
KARWINSKIA PUBESCENS	Standl. (1923)
KARWINSKIA MATUDAEA	M.T.B. (1975)

V. ANIMALES AFECTADOS

Se han reportado animales "tullidos" por la ingestión de frutos de Cacachila en cabras, borregos, bovinos, cerdos, caballos, macacos japoneses, incluso niños y adultos que por ignorancia comieron el fruto. (1,12,13,24,31,40,42,50,65).

Se ha reproducido experimentalmente la intoxicación en diversos animales domésticos (18,19,50,65) y en animales de laboratorio: perros, gatos, conejos, cuyes, ratas, ratones, pollos. (18,30,31,50,51,52,58,59,65).

VI. CUADRO CLINICO

La intoxicación con Karwinskia humboldtiana se caracteriza por tener un período largo de incubación (18,50,52,59 65). Aunque los datos son variables en diferentes autores, se sabe con certeza que los síntomas de parálisis no son inmediatos, Muñoz-Martínez (52) en gatos intoxicados reporta un período de latencia entre 3 y 6 semanas. El signo característico principal es una parálisis flácida de los miembros posteriores que avanza hacia los miembros anteriores, el animal queda postrado sin fuerza suficiente para levantarse con desenlace fatal en pocos días. Algunos animales llegan a recuperarse espontáneamente.

Siller (65) y Charlton y Pierce (1969-1971) describieron la sintomatología en cabras intoxicadas experimentalmente, Charlton hizo un exámen minucioso de varios reflejos, lo que observó Siller (65) se resume en los siguientes signos: debilidad, fatiga, incoordinación de los movimientos en miembros posteriores, siete u ocho días después el animal es incapaz de ponerse en pie y permanece echado, pueden observarse temblores musculares en la región del corvejón, con imposibilidad de sostenerse en pié, los animales muy graves presentan opistóstonos la sensibilidad cutánea se conserva aún en etapas avanzadas de la intoxicación, los animales orinaban fre-

cuentemente y defecaban poco, comieron y bebieron hasta un poco antes de caer en un estado de depresión profunda para morir posteriormente.

Charlton Etal en 1971 (18) realizó un minucioso y extenso trabajo en cabras, sus observaciones son las siguientes: Los signos clínicos se caracterizaron por un incremento en la viveza de los animales, hipersensibilidad, temblores y marcados disturbios de la locomoción, los movimientos de las cabras eran exagerados, realizando movimientos incontrolables (hipermetría) la postración se observó en los estados terminales de la intoxicación, los reflejos rotuliano y del gastrocnemio se encontraban severamente disminuidos, además de presentarse una reducción en la velocidad de conducción del nervio ciático; concluye Charlton que los signos clínicos y los disturbios neurofisiológicos son indicativos de daño en la función del cerebelo y de los nervios periféricos.

Muñoz Martínez y Bibiana Chavez (52) trabajando con gatos intoxicados concluyen que existe una desnervación funcional semejante a la que ocurre después de la desnervación orgánica, y postulan que el bloqueo en la conducción nerviosa es consecuencia de una desmielinización severa de las fibras nerviosas motoras periféricas, permaneciendo las fibras sensitivas ilesas.

VII LESIONES ANATOMOPATOLOGICAS

La intoxicación por Karwinskia humboldtiana ha sido identificada como una neuropatía periférica desmielinizante no inflamatoria; Castillo Nájera (12), a principios de siglo realizó necropsias de humanos fallecidos por los efectos paralizantes de la Tullidora, no realizó exámenes histológicos; macroscópicamente observó disminución en el diámetro de los nervios periféricos; Padrón y Velasquez (59) realizaron exámenes microscópicos en conejos, fijando su atención en las lesiones del S.N.C., identificando las neuronas motoras de las astas anteriores de la médula disminuidas de volúmen, grumos de Nissl hiper Cromáticos y agrupados cerca de la periferia de la célula, finalmente disolución total de los grumos de Nissl (tigrolisis) afectación en grado variable del núcleo hasta la cariólisis y vacuolización del citoplasma.

Escoñar Izquierdo y Nieto (30) en 1965, trabajando con gatos y ratas a los cuales les produjeron parálisis experimental al administrarles fruto de "Cacachila", identificaron las lesiones de los nervios periféricos y S.N.C.: encontraron áreas de degeneración miélnica en: nervios periféricos, axones degenerados, cilindroejes engrosados con nudosidades dándole

aspecto "arrosariado", vacuolización y fragmentación completa; las lesiones afectaron tanto a fibras gruesas como delgadas. Las células de la vaina de Schwan mostraban proliferación y en ocasiones la vaina totalmente desintegrada. A mayor tiempo de las parálisis, las lesiones fueron más extensas y de mayor intensidad, las lesiones fueron tanto en la porción distal como proximal de la médula espinal. Describen los doctores Escobar y Nieto las lesiones encontradas en S.N.C. concluyendo que éstas últimas son secundarias al daño en los nervios periféricos y la identifican como una neuropatía desmielizante segmentaria.

Charlton y Pierce en 1969 (18) trabajando con cabras reprodujeron una neuropatía que se caracterizó por desmielinización segmentaria paranodal y degeneración de Wallerian. En otro estudio más extenso Charlton y Pierce 1970 (19) dicen que los estudios histológicos indican que la lesión primaria ocurre en las células de Schwan, resultando una tumefacción de dichas células, daños graves en la vaina de mielina y desmielinización segmentaria. Siguen diciendo que la secuencia en el desarrollo de las lesiones sugiere que la degeneración axonal es un efecto secundario al daño en la célula de Schwan. La distribución de las lesiones fueron más extensas en fibras gruesas motoras que en las fibras delgadas, así como fueron más extensas en la parte distal que en la proximal (20) aunque

en éste trabajo no menciona qué ocurre con las fibras amielínicas.

Este mismo autor (21) observó por medio de microscopio electrónico, partes del nervio ciático a nivel de la mitad del fémur, las lesiones incluyeron tumefacción de la célula de Schwan, degeneración de las mitocondrias, depleción del glicógeno, degeneración de la mielina, desmielinización segmentaria y degeneración Walleriana. Estos resultados son sugestivos, dice Charlton, de daño primario en las mitocondrias de las células de Schwan, resultando en un impedimento para la conducción nerviosa, edema intracelular, degeneración de la mielina y desmielinización segmentaria. En cuanto al daño primario a las mitocondrias conciden Weeler (74), Weeler y Camp. (75), Mitchel (51).

Mitchel J. (51) inyectó dos principios activos purificados (T 496 y T 44) directamente en el nervio ciático de ratas, logrando reproducir la parálisis característica en los miembros posteriores a los 5-6 días después de la inyección las lesiones se caracterizaron por desmielinización segmentaria principalmente en las fibras gruesas, concluye Mitchel que las observaciones sugieren que las neurotoxinas tienen una acción primaria en el metabolismo de la célula de Schwan.

El Dr. Muñoz Martínez (52) trabajando con gatos intoxicados, observó al microscopio electrónico intensa desmielinización en los nervios motores y un incremento en la densidad de los neurofilamentos. no observó Muñoz martínez desmielinización en las raíces ventrales y postula que el bloqueo en la conducción nerviosa es a consecuencia de la desmielinización.

La Dra. Kasuko Aoki (4,5), determinó las proteínas específicas de la mielina por medio de electroforesis, encontró que en nervios motores de gatos intoxicados se presentó una reducción del 50% y en los nervios cutáneos una reducción menor al 25% en las proteínas de la mielina, observó también mayor reducción de los segmentos distales que en los proximales, la densidad, de los neurofilamentos se incrementó considerablemente; concluye la Dra. Kasuko tentativamente que los principios activos de la "Cacachila" pueden entrar a través de la placa terminal de nervios motores principalmente. Los segmentos distales de los nervios motores podrian de esta manera ser afectdos en forma preferencial y la desmielinización seria una consecuencia del daño axonal.

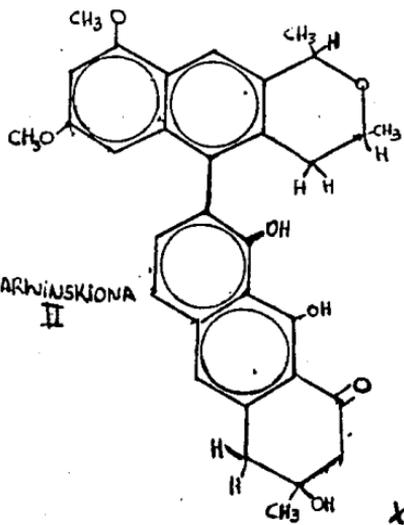
VIII. IDENTIFICACION DE LOS COMPUESTOS NEUROTOXICOS

Se han realizado varios trabajos tratando de identi-

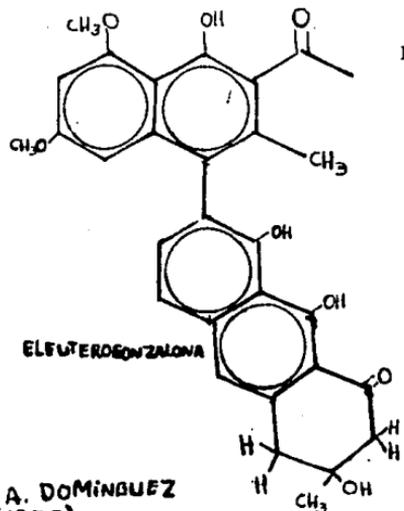
ficar los compuestos neurotóxicos, sus propiedades y características (1,31,49,72). Xorge A. Dominguez (29) aisló e identificó dos compuestos de los frutos maduros de la Karwinskia humboldtiana: EL CHRYSOPHANOL Y LA BETA-AMYRINA. Este mismo autor (28) identificó dos diantraquinomas neurotóxicos a las que designó como: II Karwinskione y Eleuterogonzalone IV (ver figura) de la raíz de la tullidora, estos compuestos fueron tóxicos para ratones y les provocaron los síntomas de la intoxicación y finalmente la muerte, posteriormente Dominguez identificó estos compuestos en los frutos de "cacachila", además de otros compuestos: pero únicamente estos que aquí se mencionan causaron efectos neurotóxicos.

En publicaciones extranjeras se han comunicado trabajos de aislamiento e identificación de varios compuestos neurotóxicos (26,45,51,69).

Mitchel (51) usó dos compuestos neurotóxicos identificándolos como T 496 y T 544 (ver figura) disueltos en aceite de sésamo los inyectó directamente en el nervio ciático de ratas, provocándoles una neuropatía similar a la neuropatía provocada por la ingestión de los frutos de Karwinskia humboldtiana, observó Mitchel que los 2 compuestos fueron neurotóxicos, estos mismos compuestos fueron descritos previamente por Dreyer et al (26).

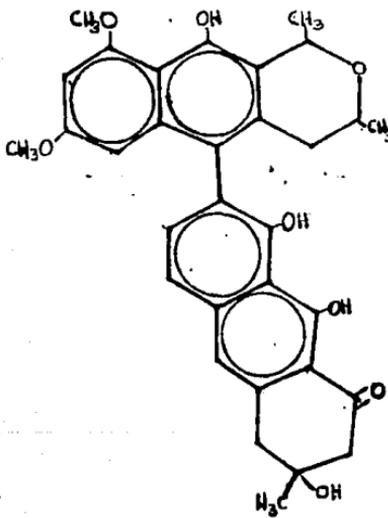


KARWINSKIONA II

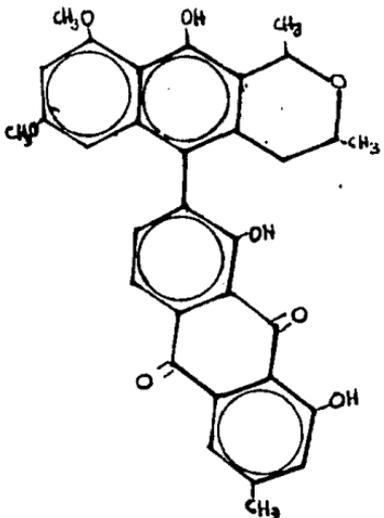


ELEUTEROBENZALONA

XORGE A. DOMINQUEZ (1975)

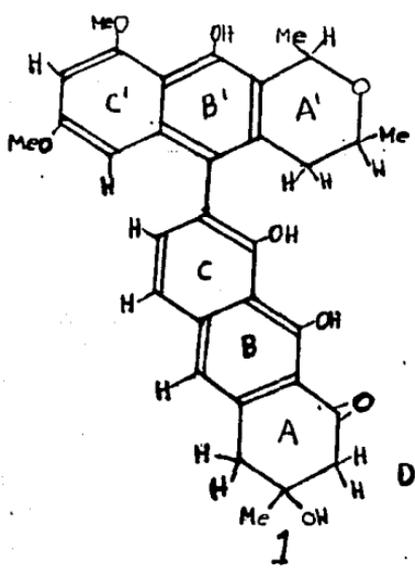


Tullioindol

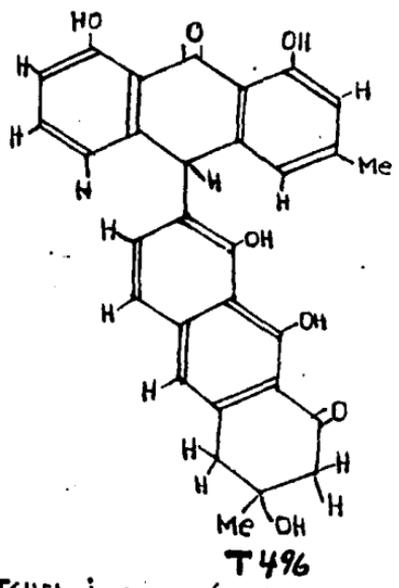
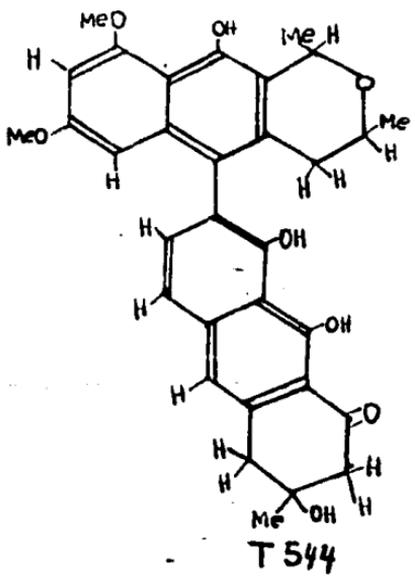
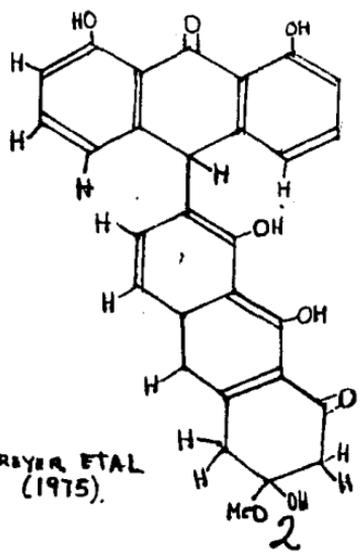


Tullioona.

JOSEPH-NATHAN ET AL. (1979)



DRYER ET AL
(1975).



MITCHEL J. ET. AL. (1978).

Recientemente el Dr. Joseph-Nathan Et Al (43) consiguieron aislar, purificar e identificar dos compuestos polifenólicos; a los que denominó Tullidinol y Tullidona (ver figura) Ambos compuestos fueron disueltos en aceite de cacahuate. Cuando el Tullidinol fue administrado (sonda intraesofágica) en dosis de 500 mg/kg., las ratas murieron en un lapso no mayor de 48 horas. Cuando la dosis fue de 250 mg/kg, los animales sobrevivieron, pero a las 3 o 4 semanas presentaron en síndrome motor característico de la intoxicación por "Cacachila".

El músculo Soleo de estos animales mostró hipersensibilidad a la Acetilcolina semejante a la encontrada en los animales tratados con extractos etéreos del fruto. (15,16). En cambio, con la Tullidona, administrada a una dosis de 400 mg/kg. en ratas estas no mostraron hipersensibilidad, concluyen estos investigadores que el Tullidinol es el responsable de la hipersensibilidad a la Acetilcolina y que, dada la similitud estructural de ambas sustancias, el efecto observado parece ser altamente dependiente de la estructura molecular.

IX ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

En éste aspecto, ésta intoxicación ha sido muy poco

fornia Sur, la S.A.R.H. a través de su oficina de sanidad Animal en la Paz, B.C.S. (Martinez Balboa) (comunicación personal) ha clasificado a esta intoxicación como de Alta Incidencia, reportándose año con año casos de intoxicación de cabras principalmente, observándose una morbilidad que varia desde un 15 hasta un 80%, ésto coincide con lo que reporta Siller (65) con Coahuila en años críticos de sequias graves.

X. CARACTERISTICAS Y PROPOSITOS DE ESTE TRABAJO

En Baja California Sur el problema es más frecuente en cabras, aunque también se presentan casos en bovinos, los casos de animales intoxicados se observan por lo general en las épocas de sequias críticas, en que los arbustos de Karwinskia humboldtiana se conservan verdes, resistiendo la falta de humedad más eficientemente que los vegetales circundantes- conservando frutos y hojas por más tiempo.

En el presente trabajo de más de 3 años de observaciones y estudios (Verdugo Peralta Miguel Angel y Wenceslao López Payno) la parálisis es el signo principal de los animales afectdos los rancheros la llaman a la enfermedad "Güilera" refiriendo con éste vocablo una debilidad muscular externa.

Al examinar numerosos casos clínicos de campo observamos manifestaciones similares a la acción del curare y sintomáticamente en cuanto a la flacidez muscular, una analogía con la miastemia grave del humano, la miastenia greve aparentemente es causada por una reacción autoinmune en contra del receptor de la acetilcolina (2,46,66), llama la atención en ésta enfermedad la existencia de una falla en la transmisión sináptica y ésta parece estar a nivel postsináptico.

Observando ésta similitud de parálisis flácida, decidimos utilizar experimentalmente el tratamiento utilizado en la miastenia grave del hombre (27,33,37,44,64) pues los reportes sobre tratamiento de la intoxicación son escasos por no decir inexistentes, además de que pese a las medidas preventivas recomendadas se siguen presentando casos de intoxicación en el ganado.

Este trabajo se realizó en una extensa zona del Municipio de la Paz, abarcando 7 ejidos y algunos ranchos particulares.

El objetivo básico de éste trabajo fue hacer una valoración de la respuesta de los animales de campo intoxicados con "Cacachila" tratados con neostigmina y tiamina.

XI MATERIAL Y METODOS

PARTE EXPERIMENTAL EN BAJA CALIFORNIA SUR

De un rebaño de 125 cabras y 6 sementales se utilizaron 5 hembras criollas sanas, para ser intoxicadas intencionalmente dandoles por vía bucal 0.2% de frutos maduros de cacachila con base en el peso vivo.

Se observaron dichos animales durante 15 días, sin notar signos de la intoxicación, por lo que se decidió aumentar la dosis a 0.4% de su peso corporal. Se esperó a que las cabras tuvieran los signos de la intoxicación para iniciar un tratamiento con 1 ml. de prostigmina al 1:2000 (64) por vía subcutanea cada 12 hrs. y la aplicación de tiamina vía intramuscular.

TRABAJO DE CAMPO

Este trabajo tuvo una duración de 3 años y se inició en 7 ejidos comprendidos dentro de un programa de fomento caprino que el Banco de crédito rural inició en el año de 1977 en el sur del Estado, los ejidos son: "La casitas" "caduaño", "Aguacaliente" "El Rosario", "Alvaro Obregon", Todos Santos" y Ejido "Alfredo V. Bonfil".

Posteriormente se incorporaron algunos ranchos estos tratamientos por interés y buena cooperación de su propietarios, los ranchos particulares son: "La Huerta", "las Albondigas", "Las Flores" y "El Carrizal".

En todos estos lugares abunda esta planta venenosa y es notoria su ingestión por las cabras.

Se escogieron estos Ranchos por gran incidencia de la intoxicación, buena cooperación de los propietarios y de tener un acceso relativamente fácil.

Los Ejidos mencionados por estar dentro de un programa oficial de fomento caprino en el cual se realizaron grandes inversiones y por ser la intoxicación un grave problema que amenazó con hacer fracasar el programa, por la elevada mortalidad en cabras criollas y en sementales de registro.

Para establecer el diagnóstico clínico correcto, se consideró como signo principal la incoordinación en el tren posterior, realizando un minucioso examen para descartar parálisis flácidas por otras causas diferentes a la intoxicación por ingestión de frutos de "Cacachila". Se diagnosticaron y trataron más de 100 animales, con grados diferentes en la evolución la intoxicación.

XII RESULTADOS

En la parte experimental realizada en Baja California Sur con 5 cabras, al tercer día de administrada la segunda dosis que fue de 0.4% de los frutos maduros de Tullidora, dos cabras murieron en el corral, mostrando profunda depresión una tercera cabra salio aparentemente sana por la mañana a pastar y no regreso al corral, se buscó por las laderas de los cerros sin encontrarla, de la cuarta y quinta cabras no murieron pero que mostraban signos de parálisis posterior una se le dio tratamiento y a la otra se dejó como testigo sin tratamiento.

La cabra testigo enfermó gravemente y murió a los 8 días de haber mostrado los primeros síntomas, la cabra tratada después de 35 días de tratamiento y alimentación en el corral con alfalfa achicalada quedó totalmente curada.

En el trabajo de campo, realizao en 7 Ejidos criadores de cabras, y algunos ranchos particulares, todos del Municipio de la Paz a ecepción de un rancho del Municipio de Comundú, al tratar los animales con Prostigimina y Tiamina, se obtuvo una recuperación de animales desde un 83% hasta un 100%, teniendo un promedio de recuperación de 92.5 (ver cuadro 1 y 2) el período de tratamiento varió desde 11 días hasta

un máximo de 23, teniendo un promedio de 16 días de tratamiento hubo un caso excepcional de un animal con estado avanzado de la intoxicación que se encontraba postrado y con estertores inspiratorios al cual se trató con neostigmine y además se le trató la neumonia por hipostasis con antibióticos recuperandose el animal después de un mes de tratamiento. La morbilidad por intoxicación varió desde 3.9% hasta un 26%, teniendo un promedio de 14% en cuanto al costo del tratamiento este fué económico.

XIII DISCUSION

En cuanto a la parte experimental con 5 cabras, por lo reducido de su número, no se pueden sacar conclusiones precisas en cuanto a la efectividad del tratamiento con Neostigmina; pero cumplió el objetivo principal que nosotros nos habíamos propuesto de mostrar objetivamente a las autoridades de diversas dependencias así como a ganaderos de la región que aún dudaban de que los frutos de la "Cacachila" eran los que realmente producían la "güilera" en cabras y por ende su mortalidad.

Si comparamos las cifras de mortalidad antes del tratamiento con las cifras de mortalidad después del tratamiento, vemos que esta se reduce significativamente con el tratamiento mencionado. Obvio es que la Neostigmina no es un antídoto contra el tóxico de la Cacachila, pero si es un coadyuvante valioso en la evolución favorable de la intoxicación.

Se observó que iniciando el tratamiento con Neostigmina, al mostrar los primeros síntomas de la intoxicación, los animales se recuperaron más pronto y con menos complicaciones.

Ente más tarde se inicie el tratamiento más se dificulta la recuperación de los animales prolongandose la duración del mismo y el período de parálisis y postración pudiéndose complicar con Neumonía hipostática haciendo el tratamiento oneroso y con resultados pobres.

En un rancho se utilizó la Neostigmina para el tratamiento de bovinos intoxicados, obteniéndose resultados favorables, los casos de intoxicación en bovinos suelen ser esporádicos, aunque la mortalidad prácticamente es del 100% tanto en cabras como en bovinos que sufren de dicha intoxicación.

Los casos de recuperación espontánea, realmente son excepcionales, constituyendo esta intoxicación para los ganaderos un serio problema económico que se suma al problema de sequía con todas sus secuelas, provocando crisis muy agudas en la ganadería de esta región.

A parte de que se establezcan medidas profilácticas destruyendo la planta evitando su propagación tratando de evitar así la intoxicación y reducir al mínimo su incidencia, se debe estar preparado con algún tratamiento para los animales afectados pues es de esperarse que se seguirán presentando casos de intoxicación, principalmente donde el manejo tanto de los animales como de los agostaderos es inadecuado.

Es evidente que en el renglón epidemiológico se tienen pocos estudios (10,35,36), estos hacen falta para valorar la importancia de esta intoxicación, tanto en animales como en humanos, pues desgraciadamente se reportan esporádicamente casos de niños y adultos que ignorantes del peligro han ingerido frutos de Cacachila con consecuencias fatales casi siempre. Es importante la divulgación de este problema para que Médicos Veterinarios Zootecnistas así como Médicos Cirujanos que trabajan en zonas semidesérticas conozcan este problema y sepan actuar en consecuencia.

Haciendo una revisión de la acción de la Neostigmina (27,33,37,44,64) encontramos que es un fármaco bloqueador transitorio de la colinesterasa que aumenta la concentración de acetilcolina en la placa motriz. Esta acción ha demostrado ser favorable en caso de sobredosificación D - Tubocurarina, y en el tratamiento de la Miastemia grave.

Parece ser por los resultados observados en los casos clínicos de campo que la Neostigmina puede coadyuvar en la transmisión del impulso nervioso al aumentar la cantidad de acetilcolina libre, alcanzando el umbral crítico de excitación en la membrana muscular, mejorando sensiblemente el cuadro clínico de los animales intoxicados.

Comparando las cifras de mortalidad antes del tratamiento en los Ejidos que más problemas sufrieron por causa de esta intoxicación (cuadro 1) con las de mortalidad en los Ejidos y Ranchos donde se realizaron tratamientos con Neostigmina, vemos que en estos la mortalidad se reduce considerablemente, habiendo ocasiones en que el 100% de los animales se recuperaron (cuadro 2).

CUADRO 1

PORCENTAJES DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN ALGUNOS EJIDOS ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON PROSTIGMINE

SEMENTALES

EJIDO	SEMENTALES	SEMENTALES MUERTOS	% MORBILIDAD	% MORTALIDAD	
El Rosario	6	6	100	100	
Caduaño	6	3	50	100	
Las Casitas	6	3	50	100	
<u>VIENTRES</u>					
EJIDO	VIENTRES	VIENTRES INTOXICADOS.	VIENTRES MUERTOS.	% MORBILIDAD	% MORTALIDAD
El Rosario	200	33	33	16.5	100
Caduaño	110	15	15	13.6	100

C U A D R O 2

% DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD DESPUES DEL INICIO DE TRATAMIENTO

EJIDO O RANCHO	No. DE ANIMALES.	ANIMALES INTOXICADOS.	% DE MORBILIDAD.	ANIMALES TRATADOS..	ANIMALES RECUPERADOS.	% RECUPERACION	ANIMALES MUERTOS.	% MORTALIDAD.	(DIAS) TIEMPO PROMEDIO DE TRATAMIENTO.
E. Alvaro Obregon.	209	18	8.6	18	17	94.4	1	5.6	15
E. El Rosario.	200	26	13	26	22	84.6	4	15.3	18
E. Caduaño	110	15	13	15	15	100	0	0	21
E. Las Casitas	167	9	5.3	9	9	100	0	0	23
E. Aguacaliente	205	22	10.7	22	21	95.4	1	4.6	22
E. Todosantos	205	8	3.9	8	8	100	0	0	12
R. El Carrizal (1)	145	38	26.2	12	10	83.3	2	16.7	14
R. Las Flores (2)	168	12	17.6	12	11	91.6	1	8.4	11
R. La Huerta	-	12	-	8	7	87.5	1	2.5	12
R. Las Albondigas	-	4	-	4	4	100	0	0	15
TOTALES:				134	124	92.5	10	7.5	16.3

(1) Situado en el Municipio de Comondú.

(2) En este rancho la intoxicación se presentó en ganado bovino.

XIV. LITERATURA CITADA

1. AGUILERA G. B.: "Estudio sobre el fruto de la Planta conocida con el nombre de Capulincillo (Phannus humboldtianus)" Tesis Licenciatura. Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de Méx. (1945).
2. ALBUQUERQUE, E.X.; RASH, J.F.; MAYER, R.F. Y STTERFIELD. JR.: An Electrophysiological and Morphological Study of the Neuromuscular Junction in Patients with Myasthenia Gravis. Expl. Nurol. 51: 5-36-563 (1976).
3. ALTAMIRANO, F.: Estudios Histológico y Farmacológico de la Tullidora. Anales del Instituto Médico Nacional 4: 42: 42 (1900).
4. AOKI, K, Y MUÑOZ MARTINEZ E.J.: Alteraciones de las Proteínas de Nervios Periféricos en la Neuropatía producida por Tullidora (Karwinskia humboldtiana). Vol. XXX.: Núm 4. (1978) Boletín de Estudios Médicos y Biológicos. pág. 127.
5. AOKI, K. AND MUÑOZ MARTINEZ E.J.: Quantitative Changes in Myelin Proteins in a Peripheral Neuropathy Caused by Tullidora (Karwinskia humboldtiana). Journal of Neurochemistry 36 (1) 000-000 Raven Pres New York (1981) Int. Society for Neurochemistry.
6. ARMENDARIZ. E.: Experiencias con la corteza de Tullidora Anales del Instituto Médico Nacional 4: 77. (1900).
7. ARMENDARIZ. E.: Experiencias con el Rhamnus humboldtianus (tullidora). Anales del Instituto Médico Nacional 4: 93-94, (1900).
8. ARMENDARIZ. E.: Continuación al Estudio de la Tullidora (Rhamnus humboldtianus). Experiencias en ranas y palomas. Anales del Instituto Médico Nacional. 4: 275-276 (1900).
9. ARMENDARIZ, E.: Estudio de los Frutos de Tullidora. Anales del Instituto Médico Nacional. 4: 310 (1900).

10. BREÑA VILLASEÑOR.: Contribución al conocimiento de las plantas tóxicas para el ganado de México. Las Karwinskias Ciencia Vet. 1: 265-286. (1976).
11. CALDERON GONZALEZ E. Y HERNANDEZ R.: Buchthorn Polyneuropathy New England Journal of Medicine. (1967).
12. CASTILLO NAJERA, F.: Contribución al Estudio de las Parálisis Tóxicas, un envenenamiento colectivo por la "Tullidora". Memorias del V. Congreso Médico Mexicano 1: 240-244. Puebla, México. (1920).
13. CLAVIGERO, F.S.: Storia della California (1989) Trad. Miguel León Portilla. Historia de la Antigua o Baja California. Editorial Porrúa, S.A., México (1975).
14. CORBALA, I.F. : "Contribucción al Estudio Toxicológico de la Karwinskia humboldtiana por pruebas químicas y biológicas". Tesis Licenciatura F.M.V.Z. U.N.A.M. (1970).
15. CUEVA CHAVEZ, J.J.: Alteraciones Neurotróficas por la Intoxicación con Tullidora (Karwinskia humboldtiana). Tesis Licenciatura Centro de Investigaciones y Estudios avanzados. Departamento de Neurociencias México. (1979)
16. CUEVA CHAVEZ, J. Y MUÑOZ MARTINEZ, E.J.: Hirsensibilidad a la Ach. en Fibras Musculares Inervadas: Un efecto a la inoxidación por "Tullidora" (Karwinskia humboldtiana) Memorias del XXII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. P. 81. (1979), Aguascalientes. Ags.
17. CHANG., C.C., CHEN, T.F. AND CHUANG. S.T.: Influence of Chronic Neostigmine Treatment on the number of Acetylcholine Receptors and the Release of Acetylcholine from the Rat Diaphragm . J. Physiol. 230: 613-618. (1973)
18. CHARLTON, D.M. AND PIERCE K.R.: Peripheral Neuropathy in Experimental Coyotillo Poisoning in goats. Texas Reports on Biol. Med. 27: 389-399. (1969).
19. CHARLTON, K.M AND PIERCE, K.R.: A Neuropathy in goats caused by Experimental Coyotillo (Karwinskia humboldtiana) Poisoning. II Lesions in the peripheral Nervous System. Pathology Vet. 7 385-407. (1970).

20. CHARLTON, K.M. AND PIERCE K.R.: A Neuropathy in goats caused by experimental Coyotillo (Karwinskia humboldtiana) Poisoning. III Distribution of lesions in Pheripheral Nerves. Path. Vet. 408-419. (1970)
21. CHARLTON, D.M. AND PIERCE, K.R.: A Neuropathy in goats caused by experimental Coyotillo (karwinskia humboldtiana) Poisoning. IV. Light and Electron Microscopic Lesions in Pheripheral Nerves. PATH. VET. 7: 420-434. (1970).
22. CHARLTON, K.M. PIERCE., STORTS, R.W. AND BRIDGES, C.H.: A Neuropathy in goats caused by experimental Coyotillo (Karwinskia humboldtiana) Pisoning V. Lesions in the Central Nervous System. Path. vet. 7: 435-447. (1970)
23. CHARLTON K.M., L.D. CLABORN, KR. PIERCE,: A Neuropathy in Goats caused by Experimental Coyotillo (Karwinskia humboldtiana) Poisoning: Clinical and Nerurophysiologic Studies. AM. J. Vet. Res. Vol. 32 No. 9 1381-1389. (1971).
24. DEL POZO E.C.: Los efectos Paralizantes de la Tullidora, Estudios Clínicos y Experimentales. Gaceta Médica de México. Tomo XCV ND. 2. (1965).
25. DEWAN, M.L., BENSON J.B. DOLLAHITE, J.W. AND BRIDGES, CH.H. GES,: Toxic Myo degeneration in goats produced by feeding mature fruits from Coyotillo Plant (Karwinskia humboldtiana) AM. J. Pathol. 46: 215-226. (1965).
26. DREYER L. D. ISAMU, A. GRAIC_G D. B. WILLIAM R. RONALD G.S. AND G.: Toxins Causing Noninflammatory Paralytic Neuropathy Isolation and Structure Elucidation. Journal of the American Chemical Society 197:171 August 20. (1975).
27. DRILL'S, PHARMACOLOGY IN MEDICINE. Mc Craw Hill Pág. 597. 4a. Ed. (1971).
28. DOMINGUEZ X.A., TEMBLADOR, S. Y CEDILLO M. E.: Estudio Químico de la Raíz de la Tullidora (Karwinskia humboldtiana, Zucc). Revista Lationamericana de Química 7, 46-48 (1976).
29. DOMINGUEZ, X.A. Y GARZA, L.: CHRYSOPHANOL AND B-AMYRIN In the fruits of Karwinskia humboldtiana. Phytochemistry Rep. 11: 1186-1188 (1972).

30. ESCOBAR, A., Y NIETO, D.: Aspectos Neuropatológicos de la Intoxicación con Karwinskia humboldtiana. Estudio Experimental. gaceta Médica de México 95: 163-177. (1965).
31. FELIX CORBALA, I.: "Contribución al Estudio Toxicológico de la Karwinskia humboldtiana por pruebas químicas y biológicas. Tesis E.M.V.Z. (1970).
32. ENGLER, A. Y PRANTL., K.: DIE NATURLICHEN PFLANZENFAMILLIEN t.3. LEIPZING (1896). Citado por Breña Villaseñor (1976).
33. GOODMAN, L.S., AND GILMAN, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics Macmillan Publishing Co., Inc. New York. 5a. E.D. (19975).
34. GODOY, A.M. "El Rhamnus humboldtianus "Publicación "El Estudio" México pp. 35-37 (1890).
35. GOMEZ GONZALEZ, A.B.: Plantas Tóxicas para el Ganado en la zona scriarida de San Luis Potosí, S.L.P. (Contribución a su Ecología y Distribución Geográfica). Tesis Licenciatura Escuela de Ciencias Biológicas del I.P.N. (1966).
36. GONZALEZ, H.M. Y MARTINEZ, M.P.: "plantas Tóxicas al Ganado en los pastizales de Chihuahua". Publicación "El Campo" IV México. (1959).
37. GOTH, A: Farmacología Médica UTEHA (1977)
38. HAVARD, V. (1885): Report of the Flora of Western and Southern Texas, II Economic Notes on the Texano-Mexican Flora. U.S. Natl. Mus. Proc. 8: 497-533. Citado por Villaseñor (1976).
39. HOWARD, J.R.: Neurologic Examination of Cattle, Vet. Scope, 13, (1968) 2-11. Citado por Charlton (1971).
40. HOWARD, S. G.: Plantas del Rio Mayo. Estudio de la Flora y Vegetación del Valle del Rio Mayo en Sonora. Cornegie Institution of Washington. Publication 527 1942. Pags. 173-174.
41. ISAMU, ARAI: Neurotoxins of Karwinskia humboldtiana Atropisomerism and Diastereomic Oxidation Products. Journal org. Chem. Vol. 43 No. 6 (1978).

42. JOINER, G.N. RUSEL, L.H., BUSH, D.E. AND FEDIGAN, L.A.: Spontaneous Neuropathy of Free-Ranging Japanese Macaques. Laboratory Animal Science. Vol. 25 No. 2 pp. 232-237 U.S.A.
43. JOSEPH NATHAN, P., MUÑOZ MARTINEZ E.J. Y CUEVA CHAVEZ J.: Aislamiento e Identificación de un Compuesto Polifenólico de los Frutos de la Tullidora Karwinskia humboldtiana) que produce Hipersensibilidad a la Acetilcolina en Fibras Musculares. Memorias del XII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas p. 115. Aguascalientes, Ags. (1979).
- 44/ KUSCHINSKY G. AND LULLMAN, H. Manuel de Farmacología, Ed. Marín, S. A. 2a. Edición (1973).
45. LAK K.H. AND CAMP. B.J.: A Study of the Toxic Constituents of the seeds of Cassia occidentalis L. and the Fruits of Karwinskia humboldtiana Zucc. 5854- B Chemistry: Biological Abstract. (1970)..
46. LINDSTROM, J.M. AND LAMBERT, E.H. (1978). Content of Acetylcholine Receptors and Antibodies to Receptor in Myasthenia Gravis, and Eaton-Lambert Syndrome. Neurol. 28: 189-196. Citado por Cuevas (1979).
47. MARTINEZ, M: Baja California, Reseña Histórica del Territorio y de su Flora. México Botas (1949).
48. MARTINEZ M: Las Plantas Medicinales de México. Pág. 501-502. Ed. Botas. (1949).
49. MARTINEZ, M: Catálogo de Nombres Científicos y Vulgares de las Plantas Mexicanas. F.C.E. (1979).
50. MASH, C: Coyotillo (Karwinskia humboldtiana) As a Poisonous Plant Technical Bull. No. 2 Feb. (1928).
51. MITCHEL, J. WELLER, R.O., EVANS, H, ARAI, DAVES, S.G.D.: Buchhorn Neuropathy: Effects of Intraneural Inyección of Karwinskia humboldtiana Toxins. Neurophatology and applied Neurobiology (1978) 4 (2) (ENG).
52. MUÑOZ MARTINEZ E.J. CUEVA CHAVEZ B: Conduction block and Funtional Denervation Caused by Tullidora (Karwinskia humboldtiana). Experimenta Neurology 65, 255-270 (1979).

53. MUÑOZ MARTINEZ, F.J. CUEVA CHAVEZ, B. SAGAON, J. Y JOSEPH HATHAN P: Principio Activo de la Tullidora (Karwinskia humboldtiana). Memorias del XII Congreso Mexicano de Química Pura y Aplicada, (1979). Monterrey, N.L.
54. MUÑOZ MARTINEZ E.J. Alteraciones de las Funciones Neurológicas . causadas por Karwinskia humboldtiana. Memoras de las Primeras Jornadas de Biología del Desarrollo, (1979). México, D. F.
55. MUÑOZ MARTINEZ, E.J.: Mecanismo de las Parálisis causada por Karwinskia humboldtiana. Departamento de Neurociencias. Memorias del XIII Congreso Iatinoamericano de C. Fisiológicas y XX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Julio (1977). Centro Médico Nacional, IMSS. Pag. 217.
56. MUENSCHER, W.C.L. IN: The Poisonus Plants of the United States. Mc Millan Co., (1951) New York p. 277.
57. PAMMEL. L.H. "Manual of Poisonus Plants" Part. I Cedar Rapids pp. 110-130, U.S .A. 1910. Citado por Breña Villaseñor (1976).
58. PADDON, F.: Estudio Clínico Experimental de la Parálisis por Karwinskia humboldtiana (tu llidora) en niños. Gaceta Médica de México 8:299-311 (1951).
59. PADRON F. Y VELAZQUEZ T: Patología Experimental y Clínica de las Parálisis por Karwinskia humboldtiana (*). Sesión de la Asociación Nacional de Pediatría. Revista Mexicana de Pediatría: 25:225-237 (1956).
60. RAMIREZ V. (1919) Citado por Padron y Velazquez (1956).
61. RAMIREZ, Y ALCOCER G.: Sinonimia de las Plantas Mexicanas. Citado por Martinez Maximino (1979).
62. ROBERTS, D.V. AND THESLEFF, S.: Acetylcholine Release from Motor Nerve Endings in Rats Tread with Neostigmine. Europ. J. Pharmac. 5, 281-285 (1969).
63. ROSE, J.N.: Manual of Poisonus Plants. Notes on useful Plants, U.S. Natural Museum. Citado por Breña Villaseñor (1976).
64. ROSESTEIN, E. Y MARTIN DEL CAMPO A: Diccionario de Especialidades Farmaceuticas 26 ava. edición (1980) pág. 781.

65. SILLER BERAIN, A: "Investigación Clínica de la Intoxicación por *Karwinskia humboldtiana* (Roem & Schultze) Zucc. (Tullidora) en el ganado de la región del Norte de Coahuila". Tesis Licenciatura Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M. (1969).
66. SIMPSON, J.A. (1960): Myasthenia Gravis. A new Hypothesis. Scottish Med. J. 5.: 419-436 Citado por Cuevas (1979).
67. STANDLEY P.C.: Frees and Shtubs of México T.2. Contribution from U. S., Natural herbarium, v. 23. part. 3 pp. 715-717. (1923).
68. SPERRY, O.E.: DOLLAMITE J.W.: MORROW, J Y HOFFMAN, G.O. Texas Range Plants Poisonous to Animals. Texas Agric. Exp. Sta., Bull. 796. (1955) pp. 23-24.
69. TED, N. S. AND CAMP. B.J.: Isolation of a Toxic Napthoquinone from *Karwinskia humboldtiana* (Texas A. y M. Univ. College Station) (1966) Chemical Abstract.
70. TERAN FLORES, A. Y MUÑOZ MARTINEZ E.J.: Efectos de la *Karwinskia Humboldtiana* sobre la velocidad de conducción en nervios periféricos. Departamento de Farmacología y Toxicología y Departamento de Neurociencias del Centro de Investigaciones Biomédicas U.N.A.M. Vol. XXIX Núm. I. Enero. (1976) pag. 291-292.
71. VAN DERSAL, W.R.: Native Woody Plants of the united states their erosion control and Wildlife Values. U.S.D.A. Misc. Publ. No. 303 p. 362 U.S. Govt. Printing office, Washington, D. C. (1938).
72. VILLANUEVA TELLO T.: Estudio Farmacológico Preliminar de algunos extractos de *Karwinskia humboldiana* "tullidora" Tesis U.A. S.L.P. Esc. Ciencias Químicas (1968).
73. WALKER, M.B.: Case Showing the effect of Prostigmine on Myastenia Gravis, Proc. Roy. Soc. (london) Ser. B. 28: 459-761 (1970).
74. WHEELER M.N.: Toxicological and Biochemical effects of extracts from *Karwinskia humboldtiana* on the Albino Rat. Disertions. Texas A & Muniversity. (1970).
75. WHEELER,: Inhibitory and Uncoupling Acción of Extracts from *Karwinskia humboldtiana* on Respiration and Oxidativa Phosphorylation Life Sciencies Vol. 10. Part. II p.p. 41-51 (1971) Printed in Great Britain.