

El síndrome tremorígeno en rumiantes por gramíneas

M. A. CAPO MARTI, R. JURADO COUTO y M. J. ANADÓN BASELGA

Departamento de Farmacología y Toxicología. Cátedra de Toxicología y Veterinaria Legal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

En el presente trabajo los autores estudian el proceso patológico que afecta principalmente a ovinos y bovinos, caracterizado por un síndrome tremorígeno cuya principal etiología es fúngica que contamina las gramíneas.

Desde hace tiempo se conoce la toxicidad de una serie de especies del género *Lolium*, como el *L. temulentum*, el *L. perenne*, *L. italicum*, *L. multiflorum*, etc.

Ya CORNEVIN (1887) señaló su toxicidad en animales, con síntomas de vértigo y obnubilación sensorial, habiendo sido LORENZO-VELÁZQUEZ et al. (1965) el que amplía esta toxicidad al hombre y luego FORSYTH (1968).

La bibliografía cita intoxicaciones por cizaña embriagante (HOFMEISTER, 1982), aunque otros autores como HURST (1942) han señalado otras plantas con la misma sintomatología en Sud-Africa y Australia. Igualmente en la bibliografía argentina existen trabajos de ROSENBUSCH y ZABALA (1917), NEWTON (1930), MARCHIONATTO (1930), SCHANG y ARAMENDI (1944) y ECKELL (1947), con análogos procesos patológicos.

Por otra parte, más recientemente, se han realizado trabajos, como EVERIST (1974), intentando explicar estos procesos, que en la actualidad son de patogenia dudosa.

Hemos de tener en cuenta, que hoy día se considera que el síndrome tremorígeno no es exclusivo del género *Lolium*, puesto que se han señalado como causantes, las cebadillas, la avena, plantas de los géneros *Cynodon*, *Paspalum*, *Escefaloteca*, *Sporobolus* (espartillo) y *Melica* y especies como la *Setaria gracilis* (nusillo) e incluso la hierba de Bermuda. También RIET-CORREA et al. (1983), señalan en Brasil la intoxicación del ganado bovino por ingestión de semillas del género *Paspalum* infestado por hongos que se manifiesta por temblor en los animales.

Por otra parte CARLIER et al. (1983), indican que la existencia del alcaloide perloleína en gramíneas son compuestos que alteran la digestibilidad de los rumiantes.

En Europa además han sido incriminadas en el proceso plantas de los géneros *Festuca*, *Cynodon* y *Bromus*.

A todas ellas se las ha achacado la producción del síndrome del tambaleo, «stagger» para los anglosajones, «ivrae» de los franceses y «chucho», «tembleque» o «pataleta» en Hispanoamérica. El cual afecta a todos los animales, aunque se han señalado como más sensibles los ovinos y los bovinos.

El síndrome tremorígeno es un proceso patológico de difusión universal, que se ha atribuido a:

A) Plantas y suelos contaminados por *Penicillium cyclopium*, productor de la toxina penitrem A, aunque se conocen otros microhongos de este género que producen sustancias tremorígenas.

B) Diversas especies del género *Aspergillus*, que han sido señaladas como causa de enfermedad por CIEGLER et al. (1976) y WILSSON et al. (1972), entre otros.

C) MASNTLE et al. (1978) han descrito el mismo síndrome en pastos de paspalia contaminados por *Claviceps paspali*, con la característica de originar un copioso exudado, azucarado y meloso («honeydew») en la inflorescencia de las plantas y que dura unas 2-3 semanas. Se ha de tener en cuenta que esta planta tiene una amplia difusión en el mundo, ya que se cultiva en Australia, USA, Argentina, Portugal, Italia, Nueva Zelanda, etc.

En la actualidad se han encontrado factores tremorígenos en el cultivo experimental de los hongos siguientes:

Penicillium cyclopium, *P. canescens*, *P. clavigerum*, *P. vaisticum*, *P. crustosum*, *P. palitans*, *P. puberulum*, *P. viridicatum*, *P. verruculosum* y *P. lanosum*.

Muy diversas especies del género *Aspergillus*, como el *As. fumigatus* y el *As. clavatus*.

Claviceps paspali.

Hoy día, siguiendo a COLE (1977), se hace cuatro grupos de micotoxinas tremorígenes:

1) Penitremos, también denominados tremortinas, de las que se conocen tres, denominadas A, B y C. El penitremo A, que se considera un metabolito clorado, poseedor de un núcleo indólico totalmente sustituido excepto en el grupo amino, con dos hoxidrilos (posiblemente uno acetilado) y al menos cinco metilos. El penitremo B, se considera que es similar al A, pero sin cloro en la molécula. El penitremo C, no se encuentra identificado ni en sus radicales.

Estas micotoxinas han sido aisladas del *P. cyclopium*, *P. puberulum*, *P. viridicatum* y *P. crustosum*.

2) Grupo de fumitremogénos-verruculogénos. Que tienen característica química común poseer un grupo 6 oximetil, con anillo dicetopiperacina y derivados del triptofano y prolina. Aunque al parecer se sospecha incluyen seis compuestos, sólo se encuentran identificados tres. El verruculogénos, también denominado TR-1, aislado del *Penicillium verruculosum*, hongo universalmente difundido en el suelo; el fumitremogénos A, aislado del *Penicillium fumigatus* y *Aspergillus caespitosum*; el fumitremogénos B, aislado del *Penicillium lanosum*.

3) Grupo paspalina, de fórmulas muy análogas y aisladas todas ellas en plantas del género *Paspalum*. Se conocen la paxilina, la paspalina y la paspalicina.

4) Grupo de la triptoquivalina, constituido por dos micotoxinas, la propia triptoquivalina y la triptoquivalona, producidas por el *Aspergillus clavatus*.

En ocasiones el síndrome tremorígeno se ha producido sin haberse encontrado ni las toxinas ni los hongos productores en las plantas pero esto es explicado por HEALY (1968) por la presencia en el suelo del *Pen. cyclopium*, ya que un ovino puede ingerir unos 400 gs. de suelo al día y un bovino unos 178 Kgs. al mes.

Igualmente, se ha señalado que para que se produzca tremor por la hierba de Bermuda, es requerido un pH alcalino en el apa-

rato digestivo, dando lugar a un proceso más agudo y mortal en los rumiantes que el originado por el penitreno A.

MANTLE aísla por cromatografía de capa fina de los extractos del *Claviceps paspali*, seis alcaloides, de los que cuatro son derivados o análogos químicos del ácido lisérgico. Administrando 2-3 gs. de inflorescencias desecadas producían tremor en cobaya a las 4-6 horas, cuando se daban por vía oral. Según los mismos autores, 135 gs. de esclerotia de cultivos del *Claviceps paspali*, por cada 20 gs. p.v., producen el síndrome en el cordero que tarda en recuperarse cuatro semanas. En bóvidos, con 2-4 gs./K., producen fibrilaciones de cuello y cabeza y balanceo del tercio posterior, tardando en recuperarse varios días.

El hecho fundamental, deducido por estos autores, es que no encuentran relación entre el contenido de análogos del lisérgico y la actividad tremorígena, ya que con 3 mgs. de d-hidroxiletamina del ácido lisérgico obtienen en corderos diferente sintomatología.

Administrando micelio del *Pen. cyclospium*, aislado del suelo y plantas cultivadas, en ratón a la dosis de 50 mg./K., produce el síndrome de una manera análoga y al natural.

STREN (1971) ha observado que el efecto tremorígeno del penitreno A, en el ratón es antagonizado por la glicina, que inhibe interneuronas de médula espinal. Por otra parte el verruculógeno al inducir tremor en ratones y pollitos de 5-7 días, se ha observado que decrece la tasa de GABA en el cerebro y que esta misma sustancia antagoniza el tremor.

Para FIELD y BOVEN, citados por COLE (1977), el verruculógeno aumenta la potencia postetánica con reducción de la actividad contráctil.

En preparado frénico-diafragma, el penitreno A, se ha observado que incrementa los potenciales miniatura de placa y su duración, por lo que WILSON considera que el tremor sería debido a un incremento de la susceptibilidad al impulso de la terminal nerviosa.

GYSEWSKI et al. (1975) señalan que, dando micelio de *Pen. puberolum* (conteniendo penitreno A) por vía oral a terneros, producen tremor, rigidez muscular y convulsiones tónico-clónicas, y observan que aumenta la tasa en sangre de ácido láctico, ácido pirúvico, glucosa y CPK. Atribuyen que los ácidos son debidos a la disminución de la glicolisis anaerobia del músculo como fuente de energía, durante la hiperactividad muscular. La glucosa se atribuye a que las catecolaminas aumentan unas ocho a

diez veces en plasma y es el reflejo de su acción hiperglucémica. La CPK sería el efecto de la modificación de la permeabilidad en la membrana celular. Histológicamente solamente detectaron acumulación de lípidos y deplección de glucógeno en hígado, posiblemente por la glucosa y hormonas lipolíticas liberadas y la brusca liberación o movilización de depósitos grasos, más que por un efecto hepatotóxico.

TOMAS y WILSON (citados por COLE, 1977) han señalado que la hiperglucemia y la deplección de glucógeno, son aparentemente mediatizados por el cortex y la pituitaria, ya que se suprimen en la extirpación en ratas, aunque el hecho no ha podido observarse en ratones.

HAYES, A. W. et al. (1978) han demostrado que el penitremo A es embriopático, produciendo alteraciones óseas en embriones de rata. Además WILSON ha observado que el penitreno A tiene efecto hipertérmico.

Una dosis ratón de penitremo A es equivalente a 250 mg./K. p. v. produce convulsión a los pocos minutos de administración.

El síndrome tremorígeno se caracteriza en todos los animales por somnolencia, marcha titubeante, movimientos pendulares en dirección axial y un característico temblor muscular, presentando en ocasiones crisis convulsivas. El proceso en el caballo evoluciona más lentamente que en los rumiantes.

A veces, cursa con un período inicial de contracción de maseteros estrabismos, hiperestesia, y las extremidades rígidas.

En Italia, atribuyeron el proceso patológico a derivados del cornezuelo del centeno, lo cual ha sido confirmado por los estudios de MANTLE et al. (1978).

SHREEVE et al. (1978), de Weybridge, Inglaterra, han estudiado el síndrome en bovinos y ovinos, señalando que los animales afectados tropiezan y caen, sobre todo al volverse o son perseguidos (estimulación externa), manifiestan una andadura a saltos, presentan debilidad en las extremidades y se acuestan sobre el esternón, presentando ligero temblor y cabeceo cuando están en reposo.

La enfermedad se presenta a los pocos días de la ingestión de toxinas, llegando a una morbilidad del 80 %. Los jóvenes son más susceptibles.

No se suelen observar lesiones anatomopatológicas, si acaso en la red de Purkinge puede observarse una degeneración celular y un «status» esponjoso de la materia blanca, pero no es especí-

fico. En ocasiones se han observado midistrofias, achacables al excesivo tiempo en que suelen estar acostados los animales.

Espontáneamente se suele presentar el síndrome en rumiantes y equinos, y aunque todos los animales sean susceptibles, se considera que los bovinos lo son más que los ovinos. Se ha podido reproducir experimentalmente en ratón.

Por todo lo expuesto podemos llegar a las conclusiones de que el síndrome tremorígeno es de una etiología fúngica, multicausal, siendo también al parecer, varios los principios activos que la originan.

Los microhongos contaminantes que lo originan, pertenecen principalmente a los géneros *Penicillium* y *Aspergillus*, aunque se sospecha que pueda estar producido también por otros hongos.

El síndrome tremorígeno es fácilmente reproducible en los animales de laboratorio, pero tanto natural como experimentalmente, no tiene una sintomatología muy exacta, posiblemente por su carácter multicausal.

No se observan en los animales muertos lesiones patognómicas aunque sí alteraciones metabólicas.

No se conoce el mecanismo de acción de las toxinas tremorígenas aunque se ha sugerido cierta acción neurotóxica y actuación central anulando las interneuronas inhibitorias, WILSON et al. (l. c.) proponen que actuarían incrementando la transmisión presináptica.

Se desconoce hasta el momento algún tratamiento curativo eficaz, habiéndose sólo logrado antagonizarlo previamente con glicina, GABA y pentobarbital.

BIBLIOGRAFIA

- (1) CALIER et al. 1983. «The alkaloid perloine in grasses as a factor reducing quality for cattle» Revue de L'Agriculture 36 (5) 1493-1505.
- (2) CIEGLER, A., VESONDER, R. F. y COLE, R. J. 1976. «Mycotoxins and other fungal related food problems» Ed. Rodricks. Serie 149 Avois Chem. Soc. Washington D. C.
- (3) COLE, R. J. 1977. «Tremorgenic mycotoxins in: mycotoxins in Human and Animals» Ed. Rodricks. Illinois.
- (4) E4;155, O. A. 1947. «Plantas tóxicas para el ganado». An. Fac. Med. Vet. La Plata.
- (5) EREVIST, S. L. 1974. «Poisonous plants of Australia». Ed. Angus y Rberson. Sydney.

- (6) FORSYTH, A. A. 1968. «Iniciación a la Toxicología Vegetal». Ed. Acribia. Zaragoza.
- (7) GYSEWSKI et al. 1975. *Am. J. Vet. Res.* 36, 53.
- (8) HAYES, A. W. y HOOD, R. D. 1978. «Effects of prenatal administration of penicillic acid and penitren a to mice» *Toxicon*, 16, 92.
- (9) HEALY, W. B. 1968. *J. Agri. Res.*, 11, 489.
- (10) LORENZO-VELÁZQUEZ, B. y APARICIO, L. 1965. *Arch. I. Farn.* 17, 83.
- (11) MANTLE, P. G., MOTIMER, P. H. y WHITE, P. E. 1978. «Mycotoxins tremorgen of *Claviceps paspali* and *Penicillium Cyclopium* in relation natural staggers syndromes». *Res. Vet. Sci.*, 29, 49.
- (12) MARCHIONATO, J. B. 1930. «Algunos hongos parásitos de gramíneas tóxicas para el ganado». *Bol. Min. Agri. Buenos Aires*.
- (13) NEWTON, O. M. «Intoxicación de bovinos por pastos infectados». *Rev. Zootécnica. Argentina.* 17, 479.
- (14) RIET-COREA et al. 1983. «*Claviceps paspali* psioning of cattle Brasileira. 3. (2) 59-65.
- (15) ROSEBUSCH, F. y ZABALA, J. 1917. «El gramillón o pasto dulce. (*Papalun natanun*) como causa de enfermedad del ganado vacuno». *An. Soc. Rural Argentina. Buenos Aires*.
- (16) SCHANG, P. J. y ARAMENDI, M. C. 1944. «Intoxicación de novillos por *Cynodon dactylon*» *Cnf. Asoc. Med. Vet. Argentina. Buenos Aires*.
- (17) SHREEVE, B. J., PATERSON, D. S. P., ROBERS, B. A., Mc DONALD, S. M. y WOOD, E. W. 1978. «Insolation of potentially tremorigenic fungi from pasture associated with a condition resembling ryegrass staggers». *Vet. Recor.*, 37, 209.
- (18) STREN, P. 1971. *Yugoslav. Physiol. Acta*, 7, 187.
- (19) WILSON, B. J., HOCKAN, T. y DETTRARN, W. D. 1972. *Brain. Res.* 40, 540.

SUMMARY

THE TREMORIGENIC SYNDROME IN RUMINANTS BY GRAMINEUS

In the present work the authors studying the pathological course with sheep and cattle are the more important livestock affected, and distinguished by a tremorigenic syndrome with principal etiology is fungous with contaminate gramineus.