

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA

“INVESTIGACIÓN SOBRE LA TOXICIDAD DE  
*Senecio grisebachii* EN BOVINOS DEL URUGUAY”

por

MONROY BANDERA, Ignacio Nicolás  
PRELIASCO ARÍN, Marcela Noel

TESIS DE GRADO presentada como uno de  
los requisitos para obtener el título de Doctor  
en Ciencias Veterinarias  
(Orientación Producción Animal)

MODALIDAD Ensayo Experimental



MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2008

096 TG  
Investigación s  
Monroy Bandera, Ignacio Nicolás



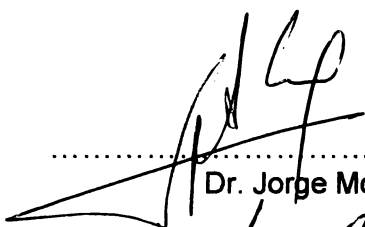
FVI/27901

**PAGINA DE APROBACIÓN**

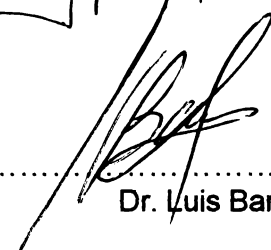
**Presidente de Mesa:**

  
.....  
Dra. Carmen García y Santos

**Segundo Miembro (Tutor):**

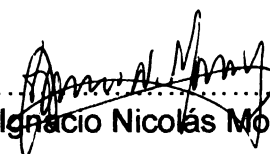
  
.....  
Dr. Jorge Moraes

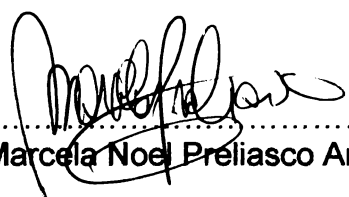
**Tercer Miembro:**

  
.....  
Dr. Luis Barros

**Fecha:** ..... 5/9/08 .....

**Autores:**

  
.....  
Ignacio Nicolás Monroy Bandera

  
.....  
Marcela Noel Preliasco Arín

A mis cuatro abuelos, quienes siempre me apoyaron y estuvieron a mi lado en estos siete años; y mis padres, por todo el esfuerzo que hicieron para que pudiese alcanzar esta meta.

Y a Juan Diego, la pequeña personita que llena de alegría cada uno de mis días.

*Marcela Noel Preliasco Arin*

A mi familia, quienes con mucho esfuerzo hicieron posible que pudiese culminar mi carrera.

*Ignacio Nicolás Monroy Bandera*

## **AGRADECIMIENTOS**

- A los Dres. Rodolfo Rivero y Jorge Moraes, por darnos la oportunidad de realizar este trabajo, por creer en nosotros, habernos guiado y brindado su tiempo y apoyo. Por ser nuestros maestros. A uds. muchas gracias.
- Al Ing. Agr. Ramiro Zanoniani, por compartir con nosotros su experiencia, por haber formado parte de la planificación de este trabajo, por toda su ayuda y dedicación.
- A la Br. Carolina Matto, por toda su ayuda, siempre de manera desinteresada y con la mejor disposición. Gracias por ser una excelente compañera.
- A los Dres. Alfredo Ferraris y Eduardo Blanc, por su ayuda y apoyo constantes. Por las enseñanzas que nos han transmitido a lo largo de este tiempo. Por ser nuestros amigos. Muchas gracias.
- A los Bres. Santiago Ferreira Chávez y Rodrigo Fumero, por todo su apoyo y dedicación en el desarrollo de las diferentes actividades relacionadas con este trabajo.
- A la Ing. Agr. Noel González, por su ayuda en la confección del trabajo escrito y todo el apoyo que nos brindó durante dicho período.
- A los Sres. Ángel Colombino y Diego Mosqueira, por ayudarnos todo el tiempo en la realización de las diversas actividades de este trabajo, siempre con la mejor disposición y de manera totalmente desinteresada.
- A la Br. Rosmari Domínguez, un agradecimiento muy especial por toda su colaboración en la realización de este trabajo.
- A los Bres. Agustín Álvarez, Mariángeles Cabrera, Laura Núñez, Martín Rostán y Alberto Casal, por su ayuda en la administración de planta a los animales.
- Un agradecimiento muy especial a todos nuestros compañeros de Producción Animal 2007, por su apoyo y colaboración en el desarrollo de este trabajo, siempre con la mejor voluntad y de manera totalmente desinteresada. Sin su ayuda no hubiésemos podido realizar este trabajo de tan buena manera. A todos uds. muchísimas gracias.
- Al Sr. Daniel Roveta, Sra. y equipo, por facilitarnos la utilización de su molino y ayudarnos en la tarea, de modo totalmente desinteresado. Muchas gracias.



- A la Dra. Lourdes Adrién, por facilitar la coordinación de las actividades prácticas de la tesis llevadas a cabo en la EEMAC.
- Al Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE “Miguel C. Rubino” de Paysandú, por el entrenamiento recibido, apoyo científico y académico, procesamiento de muestras y permitir el uso de sus instalaciones.
- Al director, profesores, alumnos y funcionarios del Orientado Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Paysandú. Gracias por las mejores experiencias en estos años de facultad.
- A la dirección, profesores, alumnos y funcionarios de la Estación Experimental Mario A. Cassinoni de la Facultad de Agronomía, Paysandú. Por permitirnos el espacio para el curso de la Orientación Producción Animal y la realización de la tesis.
- A nuestras familias, amigos y “más que amigos”. Gracias por todo su cariño, apoyo y paciencia. Sin uds. no podríamos haber recorrido este camino del modo en que lo hicimos. A todos uds. nuestros respetos y agradecimiento.



## TABLA DE CONTENIDO

Página

PÁGINA DE APROBACIÓN .....	II
AGRADECIMIENTOS .....	IV
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS .....	VIII
1. <u>RESUMEN</u> .....	1
1. <u>SUMMARY</u> .....	1
2. <u>INTRODUCCIÓN</u> .....	2
3. <u>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u> .....	4
3.1 PLANTAS TÓXICAS DE INTERÉS PECUARIO .....	4
3.2 SENECEO .....	5
3.3 PRINCIPIOS ACTIVOS .....	9
3.3.1 <u>Alcaloides pirrolizidínicos</u> .....	9
3.3.2 <u>Indoles y terpenos</u> .....	11
3.4 EL HÍGADO DEL BOVINO .....	12
3.4.1 <u>Situación</u> .....	12
3.4.2 <u>Características macroscópicas</u> .....	12
3.4.3 <u>Elementos que componen la estructura hepática</u> .....	13
3.4.4 <u>Conceptos de unidad estructural y funcional</u> .....	13
3.4.4.1 Lobulillo hepático .....	13
3.4.4.2 Lobulillo portal .....	14
3.4.4.3 Acino hepático .....	14
3.4.5 <u>Irrigación</u> .....	15
3.4.6 <u>Células hepáticas: los hepatocitos</u> .....	16
3.4.7 <u>Otros tipos celulares</u> .....	16
3.4.8 <u>Sistema de conducción biliar</u> .....	16
3.4.9 <u>Funciones del hígado</u> .....	17
3.4.9.1 De síntesis y secreción .....	17
3.4.9.2 De transformación .....	17
3.4.9.3 Excreción .....	18
3.4.9.4 Inmunidad y remoción bacteriana .....	18
3.4.9.5 Otras funciones .....	18
3.4.10 <u>Capacidad funcional hepática</u> .....	18
3.4.11 <u>Respuestas del hígado a la injuria</u> .....	18
3.4.11.1 Autorregeneración .....	18
3.4.11.2 Fibrosis hepática .....	19
3.4.11.3 Hiperplasia de los conductos biliares .....	19
3.4.12 <u>Hígado en fase terminal o cirrosis hepática</u> .....	20

3.5	INTOXICACIÓN POR <i>Senecio spp.</i> .....	20
3.5.1	<u>Definición</u> .....	20
3.5.2	<u>Etiología</u> .....	21
3.5.3	<u>Epidemiología</u> .....	21
3.5.3.1	Incidencia .....	21
3.5.3.2	Factores predisponentes .....	22
3.5.4	<u>Patogenia</u> .....	28
3.5.5	<u>Formas clínicas</u> .....	32
3.5.6	<u>Signos clínicos</u> .....	32
3.5.6.1	Cuadro general .....	32
3.5.6.2	Cuadro en ovinos .....	33
3.5.6.3	Cuadro en equinos .....	33
3.5.7	<u>Patología macroscópica</u> .....	34
3.5.8	<u>Patología microscópica</u> .....	34
3.5.9	<u>Diagnóstico</u> .....	35
3.6	IMPORTANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA .....	36
4.	<u>OBJETIVOS</u> .....	37
4.1	OBJETIVOS GENERALES .....	37
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	37
5.	<u>HIPÓTESIS</u> .....	37
6.	<u>MATERIALES Y MÉTODOS</u> .....	38
6.1	RECONOCIMIENTO, RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA PLANTA .....	38
6.2	ELECCIÓN Y PREPARACIÓN DE LOS ANIMALES .....	38
6.3	AMBIENTE DE EXPERIMENTACIÓN .....	39
6.4	EXPERIMENTOS .....	39
6.4.1	Experimento I .....	39
6.4.2	Experimento II .....	39
6.5	PROCEDIMIENTOS GENERALES .....	40
7.	<u>RESULTADOS</u> .....	41
7.1	RECONOCIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE LA PLANTA .....	41
7.2	EXPERIMENTO I .....	41
7.3	EXPERIMENTO II .....	46
8.	<u>DISCUSIÓN</u> .....	54
9.	<u>CONCLUSIONES</u> .....	60
10.	<u>BIBLIOGRAFÍA</u> .....	61

## LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

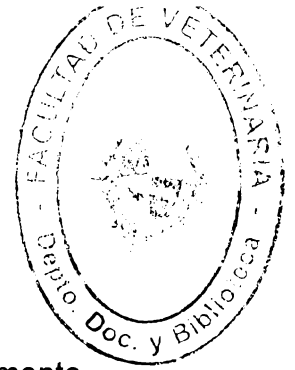
### Cuadros

Cuadro I: Concentración total y tipo de alcaloides aislados de las especies de Senecio .....	11
Cuadro II: Focos de Intoxicación por senecio diagnosticados por el Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino" Paysandú, desde el 01/01/2002 hasta el 31/05/2008 .....	22
Cuadro III: Dosis de planta verde administradas en los distintos ensayos, ponderadas por el porcentaje de materia seca hallado en cada uno de ellos .....	41
Cuadro IV: Peso de los animales, dosis administradas de la planta, aparición de los signos clínicos, y duración el experimento I .....	42
Cuadro V: Peso de los animales, dosis administradas de la planta, aparición de los signos clínicos, y duración el experimento II .....	47
Cuadro VI. Experimento II. Resultados de examen de funcionalidad hepática: Proteínas totales, Albúmina, Globulinas, Relación Albúmina/Globulinas, y Creatinina sérica .....	48

### Figuras

Fig. 1: Campo invadido por <i>Senecio grisebachii</i> en su forma vegetativa. Soriano; Julio, 2006 .....	6
Fig. 2: Campo invadido por <i>Senecio madagascariensis</i> en floración .....	6
Fig. 3: Dispersión nacional de las diversas especies de senecio .....	7
Fig. 4: Planta de <i>S. grisebachii</i> .....	8
Fig. 5: Flores de <i>S. grisebachii</i> .....	8
Fig. 6: Estructura básica de una Necina .....	10
Fig. 7: Algunos de los principales alcaloides pirrolizidínicos presentes en las plantas del género Senecio .....	10
Fig. 8: Estructura del lobulillo hepático .....	14
Fig. 9: Heterogeneidad de los hepatocitos en las regiones perilobular y centrolobular .....	15
Fig. 10: Ternero N° 114, experimento I. Signos de depresión y lagrimeo ocular .....	42
Fig. 11: Evolución de peso de los terneros N° 114 y testigo del experimento I .....	43
Fig. 12: Prolapso rectal en ternero N° 114 del experimento I observado al momento de la necropsia .....	44
Fig. 13: Ternero N° 114, experimento I. Hígado disminuido de tamaño, de color rojo oscuro. Vesícula biliar aumentada de tamaño .....	44
Fig. 14: Hígado ternero N° 114, experimento I. Importante desorganización de la estructura hepática con megalocitosis, fibrosis y proliferación biliar. H.E. 60x .....	45

Fig. 15: Hígado ternero N° 114, experimento I. Fibrosis, megalocitosis hepatocítica, picnosis, cariorrexis, necrosis hepatocítica individual, infiltración grasa y congestión. H.E. 600x. ....	45
Fig. 16: Ternero N° 6791 del experimento II manifestando signos de intensa depresión y dolor abdominal .....	46
Fig. 17: Ternero N° 6791 del experimento II manifestando signos de depresión, dolor abdominal y tenesmo .....	46
Fig. 18: Evolución de peso de los terneros del experimento II .....	47
Fig. 19: Niveles de la enzima Aspartato Amino Transferasa Sérica en los terneros del experimento II .....	48
Fig. 20: Niveles de la enzima Gamma Glutamyl Transpeptidasa Sérica en los terneros del experimento II .....	49
Fig. 21: Niveles de la enzima Fosfatasa Alcalina Sérica en los terneros del experimento II .....	49
Fig. 22: Mucosa de abomaso con edema y numerosas hemorragias en ternero N° 6791, experimento II .....	50
Fig. 23: Ternero N° 6800, experimento II. Hígado presentando vesícula biliar aumentada de tamaño .....	50
Fig. 24: Ternero N° 6791, experimento II. Desorganización de la estructura hepática con destrabeculización y fibrosis. Se observan también congestión, infiltración grasa y proliferación canalicular. H.E. 100x ...	51
Fig. 25: Ternero N° 6791, experimento II. Se observan megalocitosis hepatocítica, alteraciones nucleares (picnosis y cariorrexis), infiltración lipídica, proliferación biliar, proliferación fibroblástica y congestión. H.E. 600x .....	52
Fig. 26: Sistema nervioso central: Tubérculo Cuadrigémino. Ternero N° 6791 del experimento II. Sustancia blanca con vacuolización (espongiosis). H.E. 100x. ....	52
Fig. 27: Hígado ternero N° 6800, experimento II. Megalocitosis hepatocítica, congestión y fibrosis. H.E. 600x .....	53



## 1. RESUMEN

*Senecio grisebachii*, maleza integrante de la familia Compositae, vulgarmente conocida como "yuyo primavera" o "María Mole", se asocia comúnmente a muertes en bovinos en las regiones donde se halla presente, principalmente la zona litoral oeste de nuestro país y norte de Argentina. A pesar de este hecho, no se ha registrado hasta el momento comunicación nacional alguna que compruebe experimentalmente la toxicidad de esta variedad de senecio ni registre los efectos que su consumo tiene sobre la salud de los animales de interés productivo. Se realizó la reproducción experimental de esta intoxicación en tres terneros que recibieron dosis de 45, 24 y 15 gramos respectivamente, de planta seca por kilogramo de peso vivo. Se logró reproducir el cuadro clínico en los tres casos con signos que incluyeron importante pérdida de peso y estado corporal, marcada depresión, anorexia, dolor abdominal, tenesmo, heces secas y grisáceas, sialorrea, decúbito, deshidratación y muerte de los tres animales. Los hallazgos de necropsia revelaron un cuadro de edema generalizado, ascitis, hígado disminuido de tamaño, de color grisáceo y con marcado aumento de consistencia; la vesícula biliar se presentó muy aumentada de tamaño. Histopatológicamente se observó un cuadro de fibrosis hepática, destacándose como principales alteraciones necrosis y degeneración hepatocíticas con megalocitosis, proliferación canalicular y proliferación fibroblástica con abundante tejido colágeno. El cuadro clínico, los hallazgos post-mortem y las lesiones histopatológicas permitieron confirmar la acción esencialmente hepatotóxica de esta maleza.

## SUMMARY

*Senecio grisebachii* is a weed member of the Compositae family, commonly known as "spring weed" or "Maria Mole". It is generally associated with death in bovines in the regions where it is abundant, especially in the west zone of our country and the north of Argentina. In spite of this fact, at the moment, there hasn't been a national report that verifies the experimental toxicity of this variety of senecio nor a registry of the effects that its consumption has on the animals of productive interest. The experimental reproduction of this intoxication has been made in three calves that were given doses of 45, 24 and 15 grams of dry plants per kilogram of body weight. The clinical pattern was reproduced in all three cases and the signs included an important lose of weight and body mass with pronounced depression, anorexia, abdominal pain, tenesmo, dry grey feces, sialorrea, decubitus, dehydration and death of the three animals. The necropsy findings revealed a general edema pattern, ascitis, gray diminished liver with an important increase of its consistency; a much increased gall-bladder size. The histopathology showed a hepatic fibrosis pattern, which main lesions were hepatic degeneration and necrosis with megalocitosis, canalicular proliferation and fibroblastic proliferation with abundant collagen tissue. The clinical pattern, the post-mortem and histopathological findings confirmed the hepatotoxic nature of this weed.

## 2. INTRODUCCIÓN

La importancia que representan las plantas tóxicas sobre las muertes de animales en los sistemas de producción ha sido estudiada en la región por diversos autores (Rivero et al., 2000; Riet-Correa & Medeiros, 2001; Odriozola, 2003). Los mismos estiman que, del total de muertes en bovinos diagnosticadas en la región, la ingestión de plantas tóxicas representa la etiología del 10 a 14%. En Uruguay se estima que las intoxicaciones son responsables del 17% de las muertes diagnosticadas en la región este (Laboratorio Regional Este de la División de Laboratorios Veterinarios (DILAVE) "Miguel C. Rubino" de la ciudad de Treinta y tres) y del 11% de los diagnósticos realizados en el litoral oeste (Base de Datos del Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino" de la ciudad de Paysandú). Teniendo en cuenta que la mayor parte de los sistemas de producción ganadera de nuestro país son de base pastoril (Censo General Agropecuario DIEA, 2000), las plantas tóxicas constituyen un problema que productores y veterinarios deben enfrentar a diario y tener presentes por las graves pérdidas económicas que ellas revisten. Estas pérdidas son directas (muertes de animales, disminución de los índices reproductivos y productividad de los animales sobrevivientes, decomisos en plantas frigoríficas), e indirectas (costos de control de las plantas tóxicas, reducción del valor del forraje y de la tierra, gastos asociados al diagnóstico y/o tratamiento de las intoxicaciones, entre otros) (Rivero et al., 2000; Riet-Correa & Medeiros, 2001).

Comúnmente conocidas como "yuyo primavera", las plantas del género *Senecio* (Orden Asteraceae, Familia Compositae) son malezas de tallos erectos y hojosos, que pueden alcanzar el metro y medio de altura, con hojas lanceoladas u oblongo-lanceoladas, enteras o aserradas, el envés de color verde grisáceo; y flores liguladas de color amarillo, similares a las margaritas (Cabrera, 1953; Marzocca et al., 1976; Lombardo, 1984; Gallo, 1987; Teibler et al., 1999; Villar et al., 2006). En Uruguay se han descrito alrededor de 25 especies entre las que se encuentran *S. brasiliensis*, *S. grisebachii*, *S. selloi*, y *S. madagascariensis* (Marzocca et al., 1976; Gallo, 1987). Todas ellas poseen alcaloides pirrolizidínicos como principales principios activos responsables de los cuadros de intoxicación. Los mismos están distribuidos en toda la planta pero se concentran principalmente en los brotes, flores y semillas (Cabrera, 1953; Lombardo, 1984; Gallo, 1987; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006).

Todas las especies animales de importancia económica son susceptibles, siendo los suínos y equinos, seguidos por los bovinos, los más afectados (Garner, 1970; Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; MacIachlan & Cullen, 1995; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005). Ovinos y caprinos en cambio, parecen mostrar una susceptibilidad mucho menor a esta intoxicación y por lo general no desarrollan la enfermedad (Garner, 1970; Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005). Probablemente esto se deba a un particular metabolismo enzimático de los alcaloides en el hígado de estas especies (menor

producción del núcleo pirrólico y altas tasas de conjugación de los alcaloides con la enzima glutatión peroxidasa) incrementando su eliminación biliar (da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007; Santos et al., 2008); sumado a una mayor capacidad de biotransformación de los componentes tóxicos del senecio en el rumen (Teibler et al., 1999; Santos et al., 2008). Sin embargo, cuando las cantidades de senecio ingeridas son tales que saturan dichos mecanismos de defensa natural, ovinos y caprinos son también capaces de intoxicarse (Barros et al., 1987, citado por Teibler et al., 1999; Ilha et al., 2001). Pueden verse afectados los seres humanos, lo cual está asociado generalmente al consumo de cereales, infusiones y miel contaminadas (Garner, 1970; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005).

El conocimiento de los factores epidemiológicos es particularmente importante en esta intoxicación. El senecio es generalmente rechazado por los animales debido a su escasa palatabilidad y su consumo está asociado a una grave escasez de forraje (generalmente asociado a sequías) y precipitaciones (disminuyen el sentido de la palatabilidad en el animal) (Blood et al., 2002; Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006). También puede verse asociado al consumo de henos y ensilajes contaminados ya que la planta conserva su toxicidad tras el secado o ensilado (Riet-Correa & Méndez, 1993; Kelly, 2002; Blood et al., 2002; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006). Los datos aportados por la Base de Datos del Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino" de Paysandú demuestran la importancia que el efecto año tiene sobre la ocurrencia de los casos de intoxicación por senecio. En un periodo de seis años (2002 – 2008), el 76% de los diagnósticos de seneciosis en bovinos ocurrieron en el año 2007. Esto se traduce en un total de 11 focos detectados en el área de influencia de dicho laboratorio ese año, en contraposición con dos brotes descritos en el resto del período. La ocurrencia de este fenómeno estuvo asociada a las condiciones de escasez de forraje que experimentó el país en el año 2007, determinado por las inclemencias climáticas de un severo invierno prolongado con escasas precipitaciones.

La descripción de *Senecio grisebachii* en los departamentos del litoral oeste de nuestro país (Salto, Paysandú y Río Negro) donde se localizaron los focos de intoxicación diagnosticados por el Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino" de Paysandú, junto a la falta de información acerca de la toxicidad de dicha especie fueron los factores que motivaron la realización del presente estudio. El objetivo de este trabajo es determinar experimentalmente la toxicidad del *Senecio grisebachii* en bovinos y realizar la descripción de los principales hallazgos clínicos y patológicos.



### 3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 PLANTAS TÓXICAS DE INTERÉS PECUARIO

Se considera “planta tóxica de interés pecuario”, toda aquella que una vez ingerida por los animales domésticos en condiciones naturales causa daños a la salud (incluso la muerte), siendo necesaria la comprobación experimental de su toxicidad (Tokarnia et al., 2000).

El axioma de Paracelso “*Sola dosis facit venenum*” (“Sólo la dosis hace al veneno”), puede aplicarse perfectamente para el caso de las toxinas naturales (Villar et al., 2006). La toxicidad de una planta depende directamente de la cantidad de toxina ingerida por los animales, en una unidad de tiempo (Villar et al., 2006).

De este modo, existen plantas que debido a su toxicidad no deberían ser ingeridas nunca por los animales (ej. *Cestrum parqui*, *Nerium oleander*, *Senecio* spp.), mientras que otras tienen un alto valor nutritivo y buenas condiciones forrajeras (ej. *Medicago* spp., *Trifolium* spp., *Sorghum* spp.), siendo consideradas tóxicas bajo ciertas condiciones que deben conocerse bien para evitar problemas de intoxicación (Villar et al., 2006).

Las plantas tóxicas en los sistemas de producción ganaderos son importantes por las pérdidas económicas que ocasionan. Dichas pérdidas son directas e indirectas:

Las pérdidas directas son aquellas debidas a muertes de animales, enfermedades subclínicas, disminución de los índices reproductivos (abortos, infertilidad, malformaciones) y productividad de los animales sobrevivientes, decomisos en plantas frigoríficas, alteraciones asociadas a inmunodepresión (aumento de la susceptibilidad a otras enfermedades, enfermedades transitorias), entre otros (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

Las pérdidas indirectas incluyen los costos de control de las plantas tóxicas en los predios, las medidas de manejo para evitar las intoxicaciones (instalación de cercas, pastoreo alternativo), la reducción del valor del forraje debido al retraso en su utilización, la reducción del valor de la tierra, la compra de ganado para sustituir a los animales muertos, y gastos asociados al diagnóstico de las intoxicaciones y tratamiento de los animales afectados (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

La magnitud total de estas pérdidas es difícil de cuantificar debido a la carencia de datos confiables que permitan realizar una estimación, y a que muchas de las pérdidas ocasionadas son difíciles o imposibles de medir (ej.: retraso en el avance genético) (Rivero et al., 1989; Rivero et al., 2000; Riet-Correa & Medeiros, 2001; Odriozola, 2003). Sin embargo, los laboratorios de diagnóstico de la región (sur de Brasil, Pampa Húmeda argentina y Uruguay), a través de la vigilancia epidemiológica y confección de base de datos han estimado que, del 5% de mortalidad anual de bovinos, las intoxicaciones por plantas tóxicas son responsables del 10 al 14% (lo cual significan varios millones de dólares a los

países, sólo por pérdidas animales) (Rivero et al., 2000; Riet-Correa & Medeiros, 2001; Odriozola, 2003).

En Uruguay se conocen 31 especies de plantas tóxicas pertenecientes a 26 géneros de las cuales sólo unas pocas han sido identificadas como responsables de pérdidas económicas importantes (Riet-Correa & Medeiros, 2001). Encabezando esta lista se encuentran *Trifolium repens* y *Trifolium pratense*, responsables de la principal causa de muertes en bovinos adultos: el meteorismo. También son importantes *Baccharis coridifolia* (cuando es desconocida para los bovinos), y plantas pertenecientes al género senecio, las que constituyen la principal causa de muertes por intoxicación en bovinos adultos en algunas regiones del país (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

### 3.2 SENECIO

El género Senecio, incluido dentro de la familia de las compuestas (Compositae), está integrado por más de 1.200 especies de malezas distribuidas mundialmente (principalmente en zonas de clima templado y templado-cálido), con excepción de las islas del Pacífico, la Antártida, y la región amazónica (Podestá et al., 1976; Lombardo, 1984; Riet-Correa & Méndez, 1993; Teibler et al., 1999; Tokarnia et al., 2000; Villar et al., 2006). De éstas, las pertenecientes al grupo *Paucifolii* son consideradas especialmente tóxicas (Stöber et al., 2005).

Es una especie abundante en los países del cono sur y su distribución geográfica está directamente relacionada con el relieve. Así, países muy montañosos como Chile y Argentina poseen abundantes especies de senecio en su territorio (210 y cerca de 300 respectivamente), mientras países como Brasil, Uruguay y Paraguay poseen menos especies adaptadas a sus condiciones topográficas (128, 25 y 7 respectivamente) (Gallo, 1987; Tokarnia et al., 2000).

En estos países se ha bautizado a las plantas de este género con nombres vulgares como "primavera del campo" y "flor amarilla" en Argentina, "María Mole", "flor das almas" y "herba lanceta" en Brasil, y "yuyo primavera" en Uruguay (Podestá et al., 1976; Gallo, 1987; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Romero et al., 2002).

Las plantas de senecio son cosmopolitas, endémicas en la provincia de Buenos Aires, Pampa Húmeda argentina y algunas zonas de Uruguay (Podestá et al., 1976; Gallo, 1987; Romero et al., 2002; Zeinsteger et al., 2002).

En nuestro país se han identificado aproximadamente 25 especies, entre las cuales se hallan: *S. crassiflorus*, *S. leptolobus*, *S. heterotricus*, *S. bonariensis*, *S. mikanioides*, *S. argentinus*, *S. brasiliensis* var. *tripartitus*, *S. platensis*, *S. pinnatus*, *S. tweediei*, *S. grisebachii*, *S. osteni*, *S. selloi*, *S. madagascariensis* (Marzocca et al., 1976; Gallo, 1987).

Las plantas de este género tienen la característica de ser altamente invasoras. (Figuras 1 y 2). Dicha propiedad se atribuye a que estas malezas poseen dos tipos de reproducción: sexuada por semillas y asexuada por medio de estolones, y a que son de ciclo bienal (*S. grisebachii* y *S. selloi*) o perenne de vida corta (*S. brasiliensis* y *S. madagascariensis*) (Cabrerá, 1953; Marzocca et al., 1976; Lombardo, 1984). Esto determina que existan años en los que se presente la forma vegetativa inmadura de la planta ("roseta"), en los que el productor

generalmente no reconoce su presencia; alternados por años en los que la planta manifiesta su forma reproductiva (floración), la cual es fácilmente distinguible (Cabrera, 1953; Marzocca et al., 1976; Lombardo, 1984; Blood et al., 2002).



Figura 1. Campo invadido por *Senecio grisebachii* en su forma vegetativa. Soriano; Julio, 2006.  
(Fuente: Moreira, C. 2006)



Figura 2. Campo invadido por *Senecio madagascariensis* en floración.  
(Fuente: Fernández, G. 2006)



La dispersión de las distintas especies de senecio en nuestro país no es uniforme (Figura 3), encontrándose zonas con mayor predominio de una u otra. Así, puede encontrarse al *S. brasiliensis* en el eje longitudinal del país, abarcando un radio de aprox. 50 km. a ambos lados de la ruta 5, a *S. selloi* en las zonas arenosas del litoral este, y a *S. madagascariensis* en el litoral oeste de nuestro territorio (Moraes Com. Pers., 2006).

La especie de interés para nuestro estudio, el *S. grisebachii*, prolifera con facilidad en suelos arenosos y es la principal especie de senecio en el norte de Argentina (Marzocca et al., 1976; Teibler et al., 1999). En nuestro país predomina en zonas de suelos calcáreos, en la región litoral centro-oeste (Figura 3), es decir, los departamentos de Río Negro, Paysandú, Salto y Flores (Moraes & Zanoniani Com. Pers., 2006).

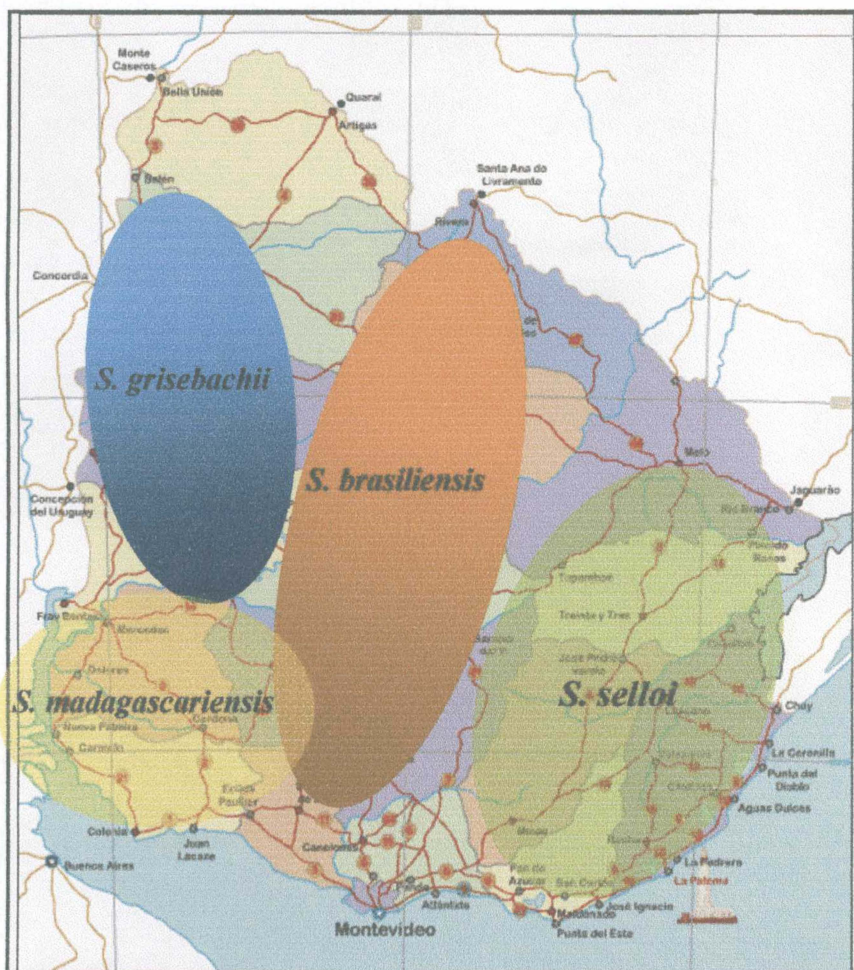


Figura 3. Dispersión nacional de las diversas especies de senecio.  
(Fuente: Moraes Com. Pers., 2006)



Generalmente el reconocimiento de las plantas de *Senecio grisebachii* no plantea inconvenientes. Estas representan matas de tallos erectos y hojosos, que pueden llegar hasta el metro y medio de altura (Cabrera, 1953; Marzocca et al., 1976; Podestá et al., 1976; Gallo, 1987; Villar et al., 2006).

Sus hojas (Figura 4), lanceoladas u oblongo-lanceoladas, se disponen en capítulos solitarios o en poca cantidad en el extremo de los tallos. Son largas (3 a 5 cm. de largo), agudas, angostadas hacia la base, de bordes irregularmente aserrados, sésiles o levemente pecioladas (hojas inferiores), con el envés de color verde grisáceo (de allí su nombre) (Cabrera, 1953; Marzocca et al., 1976; Podestá et al., 1976; Lombardo, 1984; Gallo, 1987; Teibler et al., 1999; Villar et al., 2006). Es de utilidad para su reconocimiento y diferenciación de otras malezas el fuerte olor desagradable que expiden sus hojas y tallos al ser cortados de la planta (Araya, 1990; da Silva et al., 2006; Villar et al., 2006).

Las flores son características y de gran ayuda para el reconocimiento de la planta (Figura 5). Similares a margaritas, se reúnen en capítulos que a su vez se disponen en corimbos muy densos en el ápice de las ramas. Poseen generalmente 13 pétalos de color amarillo (característica del género), de 12 mm. de longitud, con 20 a 24 brácteas en el involucre. La floración ocurre en primavera, en los meses de octubre y noviembre (Cabrera, 1953; Marzocca et al., 1976; Podestá et al., 1976; Lombardo, 1984; Gallo, 1987; Villar et al., 2006).



Figura 4. Planta de *S. grisebachii*.  
(Fuente: Ing. Agr. Gisel Fernández, 2006)



Figura 5. Flores de *S. grisebachii*.  
(Fuente: Romero et al., 2002)

Sus semillas son abundantes y pequeñas (de hasta 2 mm. de largo), con una pequeña corona de pelos blancos que ayudan a su dispersión por la acción del viento. De esta manera, las semillas de senecio son capaces de alcanzar varios km. de distancia desde la planta madre (Gallo, 1987). Cada planta adulta puede producir entre 50.000 y 150.000 semillas que maduran a los 10 días, caen y germinan. Esto puede ocurrir en cualquier época del año mientras se den condiciones climáticas favorables (temperatura moderada y humedad elevada) (Gallo, 1987; Riet-Correa & Méndez, 1993; Castilhos et al., 2004).



### 3.3 PRINCIPIOS ACTIVOS

La toxicidad de las plantas del género *Senecio* se atribuye principalmente a su contenido de alcaloides pirrolizidínicos, los que fueron identificados por primera vez en el año 1885 en *Senecio vulgaris* (Gallo, 1987; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006).

Otros componentes tóxicos del senecio son los terpenos e indoles que forman parte de su aceite esencial y que, según se ha demostrado recientemente, cumplen un rol importante en el desarrollo de la intoxicación (Romero et al., 2002; Zeinsteger et al., 2003).

#### 3.3.1 Alcaloides pirrolizidínicos

El término "alcaloide" (utilizado por primera vez en 1819 por W. Meissner), significa "semejante a los álcalis" y hace referencia a sustancias básicas, insolubles o poco solubles en agua, que contienen nitrógeno (usualmente en un anillo heterocíclico), pudiendo ser tanto de origen animal como vegetal (Araya, 1990; portalfarma, 2002; Villar et al., 2006).

En la actualidad se conocen más de 5.000 alcaloides diferentes restringidos a un número acotado de familias botánicas, pero se continúa investigando en la búsqueda de nuevos compuestos pertenecientes a este grupo (portalfarma, 2002). Todo ellos se clasifican teniendo en cuenta los núcleos fundamentales de sus moléculas (Araya, 1990; Brambilla et al., 2007).

Los alcaloides propios de las plantas de senecio constituyen un gran grupo de compuestos básicos que contienen un núcleo pirrólico y que por ello reciben el nombre de alcaloides pirrolizidínicos. Éstos se hallan también en plantas pertenecientes a otros géneros botánicos como *Erectites spp.* y *Eupatorium spp.* (Compositae), *Crotalaria spp.* (Leguminosae), *Echium* y *Heliotropium spp.* (Boraginaceae), y otras (Garner, 1970; Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995; Tokarnia et al., 2000; Santos et al., 2008).

Químicamente la mayoría de los alcaloides pirrolizidínicos hepatotóxicos son ésteres de aminoalcoholes (necina, heliotridina, retronecina), con un núcleo pirrolizidínico (necina) y ácidos alifáticos (ácidos nélicos) que pueden ocurrir en forma de monoésteres, diésteres no cíclicos (abiertos) y diésteres cíclicos (en orden creciente de toxicidad). Su estructura esta basada en dos anillos de 5 átomos de carbono unidos que comparten un átomo de nitrógeno (Blood et al., 2002; da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007; Santos et al., 2008).

Se conocen unas diez necinas y todavía un mayor número de ácidos nélicos. Éstos pueden combinarse en formas muy distintas y así, dar origen a las más de 250 pirrolizidinas que se han identificado y caracterizado hasta el momento (Garner, 1970; Maclachlan & Cullen, 1995; Brambilla et al., 2007).

Las necinas (Figura 6) se caracterizan por presentar un sistema bicíclico con un nitrógeno terciario como "cabeza de puente", un grupo hidroximetilo en C1 y un hidroxilo en C7 (da Silva et al., 2006).

Para ser tóxicos, los alcaloides pirrolizidínicos deben presentar una necina insaturada entre los carbonos C1 y C2 y una cadena lateral en el grupo éster.

Los alcaloides pirrolizidínicos que poseen una necina saturada no son tóxicos para los mamíferos (Blood et al., 2002; da Silva et al., 2006; Santos et al., 2008).

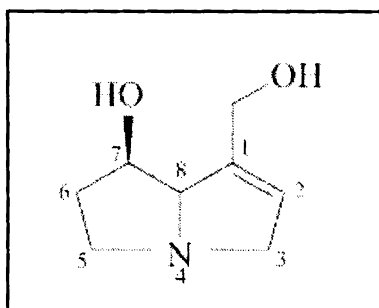


Figura 6. Estructura básica de una Necina.  
(Fuente: da Silva et al., 2006)

Los alcaloides pirrolizidínicos son metabolitos secundarios de las plantas que los contienen. Generalmente amargos, constituyen un mecanismo químico de defensa de las plantas contra los herbívoros (Araya, 1990; da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007).

Una planta puede contener uno o más alcaloides (Figura 7) (algunas especies tienen hasta ocho alcaloides diferentes) (Cuadro I), acompañados por sus respectivos productos de oxidación (Méndez et al., 1990; Teibler et al., 1999; Tokarnia et al., 2000; Brambilla et al., 2007).

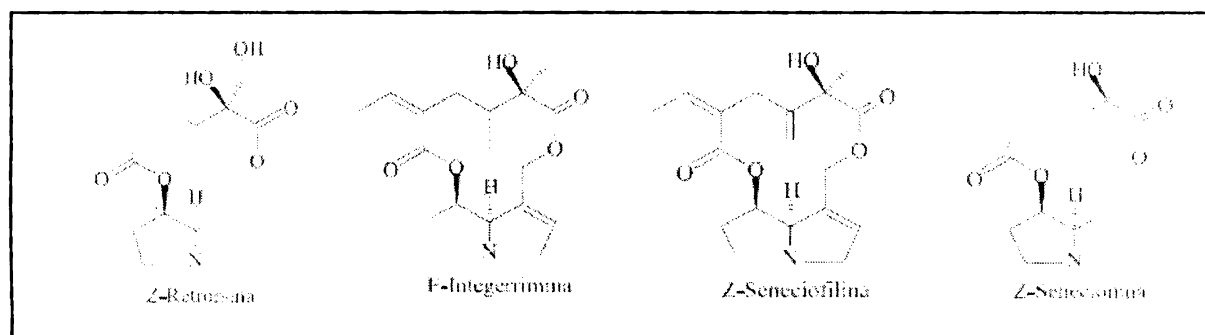


Figura 7. Algunos de los principales alcaloides pirrolizidínicos presentes en las plantas del género senecio.  
(Fuente: da Silva et al., 2006)

Cuadro I. Concentración total y tipo de alcaloides aislados de las especies de Senecio

Alcaloides pirrolizidínicos	Especies de Senecio				
	<i>S. bras.</i>	<i>S. het.</i>	<i>S. cis.</i>	<i>S. selloi</i>	<i>S. lep.</i>
Integerrimina	+	+	-	-	-
Retrosina	+	+	+	+	-
Senecionina	-	-	+	+	-
Noesenkirina	-	-	-	-	+
Florosena	-	-	-	-	+
Concentración (% MS)	0,31	0,19	0,16	0,10	0,005

(*S. bras.* = *Senecio brasiliensis*, *S. het.* = *S. heterotrichius*, *S. cis.* = *S. cisplatinus*, *S. lep.* = *S. leptolobus*, MS = *Materia Seca*)  
(Fuente: Méndez et al., 1990)

Dichos compuestos solamente se tornan tóxicos cuando son metabolizados por el hígado a una forma reactiva conocida como *dihidroalcaloides* (da Silva et al., 2006; Villar et al., 2006; Brambilla et al., 2007).

Los alcaloides pirrolizidínicos forman parte del grupo conocido como "hepatotoxinas predecibles" ya que, en caso de administrarse una dosis suficiente, producen una injuria hepática conocida, teóricamente, en todos los animales susceptibles (Maclachlan & Cullen, 1995).

### 3.3.2 Indoles y terpenos

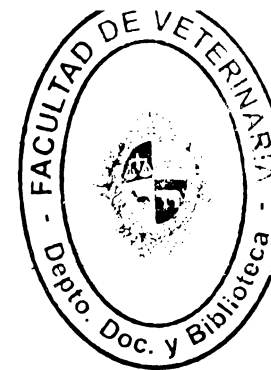
Estudios recientes sobre los componentes volátiles que forman parte del aceite esencial de *Senecio grisebachii* han demostrado su contribución en la patogenia de la enfermedad.

A través de diversas pruebas realizadas sobre muestras de dicha planta, se logró identificar siete sustancias volátiles: indol,  $\beta$ - mirceno,  $O$ - cimeno, copaene, ylangene, cariofileno, y  $\alpha$ - cariofileno (Romero et al., 2002; Zeinsteger et al., 2003).

Al igual que otros monoterpenos, el  $\beta$ - mirceno representa la esencia de numerosas plantas y es ampliamente utilizado en la industria de alimentos como aromatizante, en la fabricación de cosméticos, como aditivo de fragancias, detergentes y otros productos domésticos (Romero et al., 2002; Zeinsteger et al., 2003).

Las acciones patológicas de este compuesto se remiten a hepatotoxicidad tras su administración oral, inducción de monooxigenasas hepáticas y del Citocromo P-450 (es por tanto un inductor enzimático para el metabolismo de xenobióticos) (Romero et al., 2002; Zeinsteger et al., 2003).





### 3.4 EL HÍGADO DEL BOVINO

#### 3.4.1 Situación

El hígado es un órgano abdominal parenquimatoso de consistencia friable, la glándula más grande del organismo de los mamíferos, con un peso que puede variar desde los 3 hasta los 6 kg. (según la talla del animal), lo cual representa el 1% del peso vivo total y el 2% de la canal (Sisson & Grossman, 1979; Maclachlan & Cullen, 1995; Dyce et al., 1999).

En los bovinos se halla ubicado casi en su totalidad a la derecha del plano medio, con su eje mayor dirigido de manera oblicua hacia ventral y caudal (Sisson & Grossman, 1979; Dyce et al., 1999).

Su cara parietal, convexa, se haya relacionada con la curvatura de la porción derecha del diafragma y con las dos o tres últimas costillas. Su cara visceral es cóncava y contacta con el retículo, atrio ruminal, omaso, fondo del abomaso, duodeno, páncreas y vesícula biliar. Cada uno de estos órganos deja impresiones muy evidentes sobre la superficie hepática (Sisson & Grossman, 1979; Dyce et al., 1999).

#### 3.4.2 Características macroscópicas

La forma del hígado de los bovinos es bastante constante y depende del flujo sanguíneo y de la distribución biliar. Se trata de características específicas como tamaño, contorno y color. Las mismas deben de conocerse bien para poder identificar alteraciones a la necropsia y así, identificar la presencia de una enfermedad hepática determinada (Kelly, 1990; Kelly, 2002).

**Tamaño:** el hígado es un órgano grande y su tamaño puede variar como respuesta a diversas situaciones. Las principales incluyen: variaciones en el estado nutricional; presencia de factores hepatotróficos en la sangre portal (provenientes de los intestinos y páncreas), o factores humorales (insulina por ejemplo) que ayudan a mantener la masa hepática normal; la presencia de shunts porto-sistémicos que disminuyan la afluencia de estas sustancias al hígado (determinando la atrofia); la síntesis hepática de chalonas (sustancias encargadas de mantener la mitosis normal de los hepatocitos); y procesos patológicos diversos (Kelly, 2002).

**Contorno:** la causa más frecuente de su alteración es la fibrosis hepática que, en una segunda etapa, determina que se desvíe la sangre que afiere a las zonas afectadas llevando consigo los factores hepatotróficos, provocando la atrofia de la zona y una deformación mayor. Estas alteraciones impiden la normal proliferación de los hepatocitos, desencadenando así los fenómenos de regeneración e hipertrofia nodulares que se hacen visibles sobre el parénquima hepático (Kelly, 2002).

**Color:** el hígado posee una coloración homogénea rojo-amarronado profundo, lo cual se atribuye principalmente a las altas concentraciones de enzimas oxidativas (como la citocromo oxidasa) que poseen los hepatocitos. La concentración de estas enzimas solo puede mantenerse en hepatocitos sanos que reciban un aporte sanguíneo normal. La palidez sobreviene ante afección

hepática de diversas etiologías, ya sea de tipo inflamatorio, degenerativo o tumoral (Maclachlan & Cullen, 1995; Kelly, 2002).

### 3.4.3 Elementos que componen la estructura hepática

El parénquima hepático está constituido básicamente por células hepáticas (hepatocitos), células especializadas (células de Kupffer y lipocitos o células de Ito), ramificaciones de los grandes vasos sanguíneos que ingresan (arteria hepática, vena porta) y salen del hígado (vena cava caudal), sistema de canalículos biliares, vasos linfáticos, y estroma de tejido conectivo que brinda soporte a las estructuras recién mencionadas (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

Las mismas no están dispuestas de manera irregular sino que presentan una estructura básica particular que se repite casi en forma de mosaico en todo el espesor del órgano, determinando unidades estructurales (morfológicas) y unidades funcionales (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

Comprender la organización hepática es fundamental para entender su funcionamiento. Forma y función están siempre íntimamente relacionadas.

### 3.4.4 Conceptos de unidad estructural y funcional

Existen diversas concepciones acerca de las divisiones estructurales y funcionales del hígado. La más aceptada actualmente es aquella que define al lobulillo hepático (cuyo componente fundamental es el hepatocito) como unidad morfológico-estructural del hígado (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006). Después aparecen definidas dos unidades funcionales de las cuales la segunda adquiere mayor importancia: el lobulillo portal y el acino hepático (Stinson & Calhoun, 1994).

#### 3.4.4.1 Lobulillo hepático

La unidad estructural del hígado es el lobulillo hepático (Figura 8). El mismo se presenta como un prisma hexagonal formado por cordones de hepatocitos dispuestos en placas de una célula de espesor, que irradian hacia la periferia desde un pequeño vaso central: la vena central o centrolobulillar, y que están separados entre sí por estrechos espacios o lagunas por los que transcurren capilares sinusoides. Estas lagunas están separadas de las placas de hepatocitos por una hendidura llena de líquido denominado espacio peri-sinusal o de Disse. Los lobulillos se hallan separados entre sí por tejido conectivo (interlobulillar) (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

En la periferia de los lobulillos, aproximadamente en tres de los seis ángulos de cada uno, se encuentran los llamados espacios porta. Éstos son espacios de tejido conectivo que contienen y dan soporte a una rama de la vena porta, una rama de la arteria hepática, un conducto (parte del sistema de conducto biliares), y vasos linfáticos (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

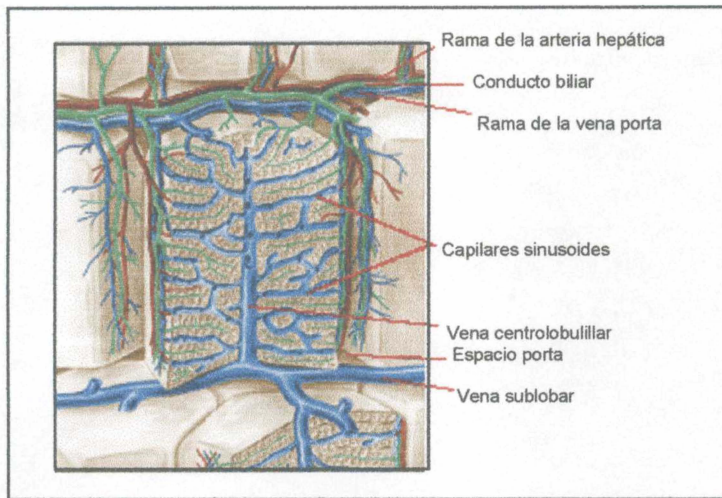


Figura 8. Estructura del lobulillo hepático.  
(Fuente: Junqueira & Carneiro, 2006)

#### 3.4.4.2 Lobulillo portal

Es una unidad funcional enfocada en las actividades exocrinas del hígado.

Se centra en torno al conducto biliar del espacio porta y está definido como un área triangular constituida por parénquima de tres lobulillos hepáticos que son drenados por el mismo conducto biliar del espacio porta. Así, el eje del lobulillo portal es el conducto biliar interlobulillar del espacio porta (Stinson & Calhoun, 1994).

#### 3.4.4.3 Acino hepático

Es una unidad funcional de parénquima hepático definido en relación a la dependencia de sus vasos sanguíneos aferentes y conductos biliares eferentes (Kelly, 1990; Stinson & Calhoun, 1994). Se define como el parénquima hepático que se encuentra entre dos venas centrales e incluye las ramificaciones terminales de la artera hepática, vena porta y el sistema de vías biliares (conductillo terminal) como ejes (Araya, 1990; Araya, 1991; Crawford, 2006; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006). Esta delimitación le confiere al acino una forma aproximada de diamante. Los vasos sanguíneos discurren en ángulos rectos desde el espacio porta situado entre dos lobulillos hepáticos formando el raquis del acino, y las dos venas centrolobulillares se sitúan en los vértices opuestos del diamante. Las células de cada acino forman además, unidades funcionales concéntricas en las que las células más próximas al eje reciben sangre más rica en oxígeno y nutrientes, en contraposición con las células ubicadas en zonas más periféricas que reciben sangre de menor calidad nutritiva (Figura 9). En correspondencia con este concepto puede afirmarse que las células de la zona más interna presentan menor predisposición a sufrir necrosis y mayor capacidad de regeneración que las células ubicadas en zonas periféricas (Araya, 1990; Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).



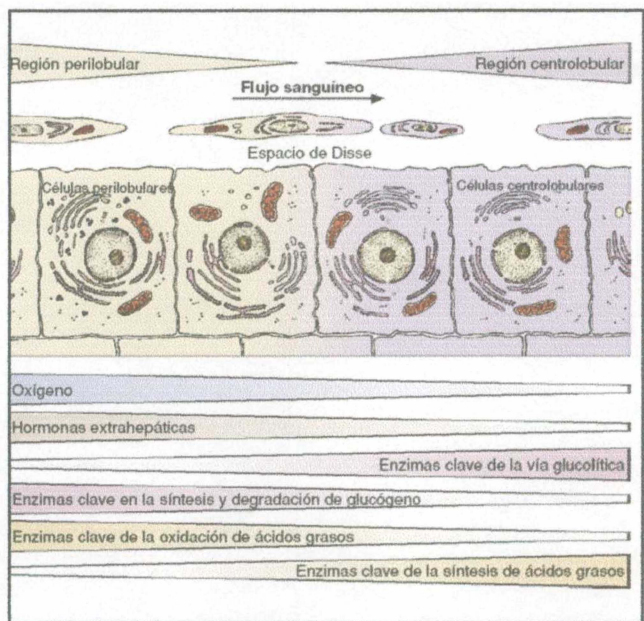


Figura 9. Heterogeneidad de los hepatocitos en las regiones perilobular y centrolobular. (Fuente: Junqueira & Carneiro, 2006)

### 3.4.5 Irrigación

El hígado tiene una característica especial que lo hace diferente a otros órganos y es que su aporte sanguíneo proviene de dos fuentes diferentes. Por un lado recibe sangre venosa de las vísceras abdominales (tubo esófago-gastrointestinal, bazo, páncreas) por la vena porta y que significa aproximadamente el 75-80% del aporte sanguíneo hepático total. Ésta es sangre pobre en oxígeno pero rica en sustancias nutritivas (casi todas las sustancias absorbidas en el intestino menos la mayoría de las grasas, que se transportan por vía linfática). Además recibe sangre oxigenada proveniente de la circulación general de la arteria hepática, rama de la arteria celíaca, y que aporta el 20-25% de la sangre aferente al hígado. Estos vasos ingresan juntos al hígado por el hilio, rodeados de tejido conectivo, junto con el conducto hepático común y vasos linfáticos (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

Inmediatamente luego de penetrar en el hígado, la vena porta y arteria hepática envían numerosas ramificaciones a los lóbulos que finalmente desembocan en capilares sinusoides (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

Los sinusoides son capilares sanguíneos, grandes e irregulares, que se caracterizan por poseer una fina pared discontinua formada por células aplanadas, con orificios sin diafragma. Esto determina que sólo puedan ser retenidos por la pared sinusal los elementos formes de la sangre y las partículas de gran tamaño como los quilomicrones. Discurren a través del lobulillo llevando sangre de la arteria hepática y vena porta interlobulillares a la vena

centrolobulillar, en la cual desembocan (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006).

#### 3.4.6 Células hepáticas: los hepatocitos

El hepatocito es probablemente, la célula más versátil del organismo, cumpliendo funciones glandulares endocrinas y exocrinas, de acumulación, detoxificación y transporte de diversas sustancias, y síntesis de proteínas.

No son todos iguales funcionalmente ya que los diferentes grupos enzimáticos y sistemas metabólicos pueden ser afines a la localización de la célula en el lobulillo o acino (Stinson & Calhoun, 1994; Junqueira & Carneiro, 2006).

#### 3.4.7 Otros tipos celulares

Los capilares sinusoides contienen macrófagos fijos que reciben el nombre de células de Kupffer, y que constituyen aproximadamente el 15% de la población celular del hígado. Son grandes células estrelladas, de origen monocítico, que se hallan en la superficie luminal de las células endoteliales, muy abundantes en la región periportal del lobulillo hepático y en los sitios de división sinusoidal. Sus principales funciones son metabolizar hematíes viejos, digerir la hemoglobina, secretar proteínas relacionadas con procesos inmunológicos, y destruir bacterias y virus que penetran a la sangre portal a partir del intestino grueso (Stinson & Calhoun, 1994; Crawford, 2006; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

Un tercer tipo celular se encuentra en el espacio perisinusoidal de Disse y son las denominadas células de Ito. Éstas son lipocitos (células almacenadoras de lípidos y vitamina A), que cumplen varias funciones en el hígado sano como son:

- Captación, almacenamiento y liberación de retinoides
- Síntesis y secreción de varias proteínas de la matriz extracelular y proteoglicanos
- Secreción de varios factores de crecimiento y citocinas
- Regulación del diámetro de la luz sinusoidal en respuesta a diferentes factores reguladores (prostaglandinas, tromboxano A<sub>2</sub>, entre otros) (Junqueira & Carneiro, 2006).

Tras ciertas lesiones hepáticas, las células de Ito se encargan de la síntesis de colágeno de tipo III. En patologías crónicas, estas células proliferan y adquieren características de miofibroblastos, siendo muy importantes para el desarrollo de la fibrosis hepática (Stinson & Calhoun, 1994; Junqueira & Carneiro, 2006).

#### 3.4.8 Sistema de conducción biliar

La bilis circula por el parénquima hepático en sentido inverso al de la sangre que afiere a los espacios porta por las ramas de la arteria hepática y vena porta (Junqueira & Carneiro, 2006).

El sistema de conducción de la bilis hacia el exterior del hígado tiene su origen en diminutos capilares biliares intralobulillares, y cuya pared está formada por la superficie especializada de los hepatocitos adyacentes (con condensación de

material filamentoso y emisión de cortas microvellosidades hacia la luz del capilar biliar) (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006).

Los conductillos confluyen a modo de red formando las vías biliares interlobulillares que transcurren en la tríada de Glisson. Las mismas se unirán posteriormente para formar vías de mayor diámetro que abandonan el hígado como vías biliares extrahepáticas: conductos hepáticos derecho e izquierdo. Estos dan origen al conducto hepático común que se fusiona con el conducto cístico (proveniente de la vesícula biliar) y forman el conducto colédoco que desemboca en el duodeno a nivel de la ampolla de Vater (papila mayor del duodeno) (Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

### 3.4.9 Funciones del hígado

El hígado tiene la importante función de mantener la homeostasis metabólica y, por tanto, la salud de los otros tejidos y órganos del cuerpo (Kelly, 1990; Crawford, 2006).

Las principales funciones hepáticas pueden clasificarse dentro de 4 grupos:

#### 3.4.9.1 De síntesis y secreción

Los hepatocitos son responsables de la producción de bilis que es, al mismo tiempo, una secreción digestiva y un medio de excreción. Está constituida por agua, sales biliares, bilirrubina, lecitina, colesterol y otros (Maclachlan & Cullen, 1995; Kelly, 2002; Junqueira & Carneiro, 2006).

Las sales biliares son quienes juegan un papel digestivo ya que favorecen la digestión y la absorción de grasas, permitiendo la formación de micelas en el intestino (Maclachlan & Cullen, 1995; Kelly, 2002; Junqueira & Carneiro, 2006). La vesícula biliar es sitio de almacenamiento y concentración de la bilis, la cual es secretada de manera continua en los herbívoros (Maclachlan & Cullen, 1995).

Según los autores anteriormente citados, otras funciones de síntesis constituyen:

- Síntesis de ácidos grasos (colesterol, Triacilglicéridos).
- Síntesis de proteínas plasmáticas como son la albúmina y fibrinógeno; factores de coagulación V, VII, VIII y X; y una variedad de  $\alpha$  y  $\beta$  globulinas.
- Síntesis de algunas de las lipoproteínas plasmáticas: Very Low Density Lipoprotein (VLDL), High Density Lipoprotein (HDL).
- Síntesis y almacenamiento glucosa en forma de glucógeno.

#### 3.4.9.2 De transformación

Procesos de oxidación, hidrólisis y conjugación, llevados a cabo principalmente por enzimas del retículo endoplasmático liso (REL) de los hepatocitos que, entre otros, permiten la metabolización de xenobióticos, numerosos medicamentos y varios pesticidas que contaminan los alimentos; hidrosolubilizándolos y permitiendo que sea posible su

eliminación urinaria (Kelly, 1990; Kelly, 2002; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

#### 3.4.9.3 Excreción

De pigmentos biliares, xenobióticos, sustancias ingeridas y pigmentos (filoeritrina por ejemplo) (Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995; Kelly, 2002).

#### 3.4.9.4 Inmunidad y remoción bacteriana

El hígado constituye un vasto filtro a la sangre que entra vía vena porta. Los macrófagos fijos (células de Kupffer) que tapizan los sinusoides pueden fagocitar potenciales agentes infecciosos patógenos antes de que alcancen la circulación sistémica (Maclachlan & Cullen, 1995).

La bilis sintetizada por los hepatocitos contiene cantidades importantes de IgA sintetizada por las células plasmáticas de tejido linfoide asociado a membrana del intestino, desde donde llega a los hepatocitos con la sangre portal y es captado por esas células hepáticas (Maclachlan & Cullen, 1995).

#### 3.4.9.5 Otras funciones

Funciones metabólicas (neoglucogénesis y regulación de la glicemia, desaminación de los aminoácidos con formación de urea, metabolismo de las hormonas esteroideas sexuales); regulación de la volemia y reserva de sangre; y funciones de almacenamiento (vitaminas A, B12, hierro y ácido fólico) (Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

### 3.4.10 Capacidad funcional hepática

El hígado, aparte de ser un órgano muy versátil en cuanto a la cantidad de funciones que desempeña (lo cual lo hacen indispensable para la vida), es un órgano muy noble lo cual puede atribuirse a la gran capacidad funcional que posee. Esto significa que para que se desarrolle una falla de la función hepática, o en otras palabras, una insuficiencia hepática, debe de perderse aproximadamente el 70% del parénquima normal (Kelly, 1990; Kelly, 2002; Crawford, 2006; Santos et al., 2008).

### 3.4.11 Respuestas del hígado a la injuria

Los hepatocitos tienen básicamente 3 maneras de responder frente a un insulto patológico:

#### 3.4.11.1 Autorregeneración

Los hepatocitos constituyen una población celular de tipo estable. Esto significa que no presentan diferenciación terminal, encontrándose latentes en el estadio G<sub>0</sub> del ciclo celular. Son, por tanto, células que en condiciones normales tienen un bajo índice de recambio, pero que ante

distintas situaciones de agresión tisular son capaces de retornar a la fase G<sub>1</sub> del ciclo celular y sufrir división celular normal (mitosis) que progresará de manera continua hasta restablecer la masa original de tejido hepático normal (Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

La regeneración ocurre en todos los casos de daño hepático, salvo en la enfermedad hepática fulminante (Crawford, 2006).

Se sospecha que la división celular de los hepatocitos es estimulada por factores de crecimiento locales y circulantes (Kelly, 2002; Geneser, 2006). Para que la regeneración hepática sea completa, deben darse ciertas condiciones en el tejido afectado como es disponer de un adecuado aporte sanguíneo, que se mantenga el drenaje biliar, y que la zona afectada mantenga una línea guía de tejido fibroso y reticulina originales para lograr restablecer su arquitectura normal (Jubb & Kennedy, 1980; Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995).

#### 3.4.11.2 Fibrosis hepática

Consiste básicamente en la sustitución de tejido hepático por tejido conectivo fibroso (también llamado "de cicatrización") ante injurias que causen por ejemplo necrosis e inflamación, y sobrepasen la capacidad regenerativa de los hepatocitos (Jubb & Kennedy, 1980; Maclachlan & Cullen, 1995). A diferencia de otros tipos de respuestas, la fibrosis en general señala un daño hepático irreversible. El depósito de colágeno tiene consecuencias permanentes sobre los patrones de flujo sanguíneo hepático y la perfusión de los hepatocitos (Crawford, 2006). Su tipo y magnitud dependerán de las características y duración de las noxas desencadenantes (Jubb & Kennedy, 1980). La fibrosis es generalmente consecuencia de trastornos crónicos, sean ya de tipo tóxico, metabólico, o inflamatorio (Maclachlan & Cullen, 1995). Existen cuatro formas de fibrosis según la noxa que le da origen y el tipo celular afectado: fibrosis biliar, cicatrización post-necrótica, fibrosis hepática difusa, y fibrosis periacinar (cardíaca) (Jubb & Kennedy, 1980; Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995).

#### 3.4.11.3 Hiperplasia de los conductos biliares

Consiste en la proliferación de nuevos ductos biliares dentro de los espacios porta y regiones periportales. Puede ser el resultado de una gran variedad de insultos hepáticos pero el mecanismo desencadenante se desconoce. Puede ocurrir de manera totalmente independiente de las alteraciones en el parénquima y/o unidades portales, o acompañar la fibrosis hepática en la que los nuevos conductos biliares siguen al incremento del tejido fibroso. En algunos casos el proceso es reversible una vez eliminada la noxa responsable (Jubb & Kennedy, 1980; Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995).

En el caso de la intoxicación por alcaloides pirrolizidínicos se sospecha que la hiperplasia colangiolar constituye un intento de regeneración del



parénquima, cuando los hepatocitos han perdido ya su capacidad de regeneración (Jubb & Kennedy, 1980; Kelly, 1990).

#### 3.4.12 Hígado en fase terminal o cirrosis hepática

El hígado en etapa terminal (“end-stage liver”) o cirrosis hepática (termino actualmente en desuso), se caracteriza por presentar las tres respuestas anteriormente descritas: regeneración nodular del parénquima, fibrosis e hiperplasia de los conductos biliares (Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995).

Esta entidad patológica se caracteriza por ser una forma progresiva e irreversible de fibrosis difusa y nodulación regenerativa que involucra a todo el hígado y deriva de diversas enfermedades que afectan la arquitectura hepática. Se trata de la respuesta alterada del hígado a ciertas injurias (de tipo crónico principalmente) que logran finalmente sobrepasar la capacidad regenerativa normal del parénquima hepático, determinando una disminución de la vida de los hepatocitos, de su capacidad para realizar mitosis completas, y la consiguiente alteración de la arquitectura histológica. El daño eventualmente se torna autoperpetuante (Jubb & Kennedy, 1980; Kelly, 1990; Junqueira & Carneiro, 2006).

Se forman los llamados “nódulos de regeneración”, los cuales varían en tamaño y número, y se hallan dispersos en forma no uniforme por todo el hígado. Ejercen un efecto compresivo sobre el resto del tejido hepático, determinando la condensación del estroma preexistente (Jubb & Kennedy, 1980). Pueden formarse también anastomosis arterio-venosas anormales como consecuencia del aumento de la presión portal, producto de la pérdida de parénquima y fibrosis hepática (Maclachlan & Cullen, 1995).

La ingestión continua por los herbívoros de plantas tóxicas que contienen alcaloides pirrolizidínicos ha sido descrita como una de las potenciales causas responsables de cirrosis hepática (“end-stage liver”) (Maclachlan & Cullen, 1995).

El hígado “end-stage” obviamente no puede desarrollar sus funciones normalmente, de modo que los animales afectados presentarán manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática (Maclachlan & Cullen, 1995).

### 3.5 INTOXICACIÓN POR *Senecio spp.*

#### 3.5.1 Definición

Se trata de la intoxicación causada por el consumo prolongado de especies del género *Senecio*, ya sea de planta verde en condiciones de pastoreo o de heno/ensilaje contaminados. Sus principios hepatotóxicos denominados alcaloides pirrolizidínicos determinan el desarrollo de una enfermedad hepática crónica fatal, que puede desarrollarse desde días hasta meses después de ocurrida la ingestión de las plantas. Clínicamente se caracteriza por signos inespecíficos de enfermedad hepática y muerte de los animales; mientras que a la histopatología se destacan lesiones hepáticas como megalocitosis de los

hepatocitos, regeneración nodular del parénquima, fibrosis, e hiperplasia de los conductos biliares (Riet-Correa & Méndez, 1993; Maclachlan & Cullen, 1995; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006).

### 3.5.2 Etiología

Plantas pertenecientes al Orden Asteraceae, Familia Compositae, Género Senecio, productoras de los principios activos hepatotóxicos conocidos como alcaloides pirrolizidínicos (Podestá et al., 1976; Blood et al., 2002; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006).

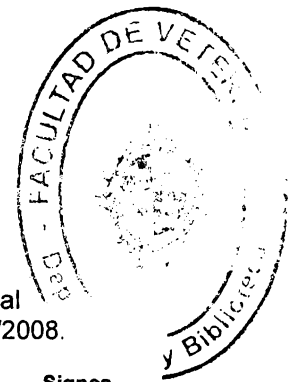
### 3.5.3 Epidemiología

#### 3.5.3.1 Incidencia

La morbilidad es casi siempre mayor en primavera y va, según el nivel de exposición, del 11 al 20% (Podestá et al., 1976; Riet-Correa & Méndez, 1993; Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005).

La mortalidad máxima es del 7,7% (siendo más elevada en los cuadros crónicos), mientras que la letalidad es prácticamente 100%, principalmente en los casos de evolución aguda (Podestá et al., 1976; Riet-Correa & Méndez, 1993; Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005).

Según los datos aportados por la Base de Datos del Laboratorio Regional Noroeste de la División de Laboratorios Veterinarios (DILAVE) "Miguel C. Rubino" de Paysandú (Cuadro II); tanto la morbilidad como la mortalidad de los focos de intoxicación por senecio en su área de influencia desde el año 2002 hasta mayo del 2008 presentaron un rango de variación de 0,22% hasta 64%. La letalidad fue del 100% en la mayor parte de los casos (Rivero Com. Pers., 2008). La gran mayoría de los focos (76%) fueron detectados en los meses de octubre y noviembre del 2007, principalmente en bovinos de razas carniceras. Estos datos permiten identificar un efecto año importante no existiendo diagnóstico de brotes de intoxicación en los años 2002, 2003, 2004, 2005; y solo uno tanto en el 2006 como en los primeros meses del 2008 (Rivero Com. Pers., 2008).



Cuadro II: Focos de Intoxicación por senecio diagnosticados por el Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino" Paysandú, desde el 01/01/2002 hasta el 31/05/2008.

Fecha	Depto.	Esp.	Raza	Categ.	Morbilidad (%)	Mortalidad (%)	Letalidad (%)	Total de animales	Signos clínicos
11/09/06	Paysandú	Bov.	H.H.	Nov. 2-3	1,06	1,06	100	94	s/d
31/07/07	Paysandú	Bov.	Cruza	Vaq. 1-2	2,85	2,85	100	140	Ataxia, agresividad
18/10/07	Paysandú	Bov.	A.A.	Nov. 1-2	0,22	0,22	100	450	Ataxia, agresividad
19/10/07	Soriano	Bov.	s/d	Vaca	5,45	5,45	100	110	s/d
22/10/07	Soriano	Bov.	Hol.	Vaq. 1-2	19,35	14,51	75	62	s/d
25/10/07	Río Negro	Bov.	H.H.	Nov. 1-2	1,50	1,50	100	400	s/d
25/10/07	Río Negro	Bov.	H.H.	Vaca	0,37	0,37	100	1600	s/d
02/11/07	Río Negro	Bov.	H.H.	Toro	12,50	12,50	100	40	s/d
07/11/07	Rivera	Bov.	A.A.	Vaca	20	20	100	100	Ataxia, desmejoramiento, sialorrea
22/11/07	Río Negro	Bov.	Cruza	Vaca	5	5	100	s/d	Depresión, muerte
22/11/07	Flores	Bov.	s/d	Vaca	s/d	s/d	s/d	s/d	Diarrea, desmejoramiento
22/11/07	Río Negro	Bov.	s/d	Vaca	1,53	1,53	100	260	Ataxia, desmejoramiento, sialorrea
17/03/08	Soriano	Bov.	Hol.	Vaca	64	64	100	25	Ataxia, agresividad

(Depto. = Departamento; Esp. = Especie; Categ. = Categoría; Bov. = Bovino; H.H. = Hereford; A.A. = Aberdeen Angus; Hol. = Holando; Nov. = Novillo; Vaq. = Vaquillona; 2-3 = 2 a 3 años; 1-2 = 1 a 2 años; s/d = sin datos).

(Fuente: Rivero, 2008, Base de Datos Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino", Paysandú)

### 3.5.3.2 Factores predisponentes

De acuerdo a la Teoría Ecológica de Leavell y Clark y su modelo de triada epidemiológica, existen factores predisponentes dependientes del huésped, del agente, y del medio ambiente que, en determinadas condiciones, rompen el equilibrio que existe entre ellos y determinan la ocurrencia de enfermedad (Chans et al., 2006).

#### A. Factores dependientes del Huésped

##### Especie animal

La intoxicación por senecio ha sido descrita en equinos, bovinos, ovinos, cabras, suinos, pollos, codornices y palomas. En el hombre se ha conocido como enfermedad veno-oclusiva hepática (Garner, 1970; Tomioka et al., 1995; Tokarnia et al., 2000).

Cada especie presenta una susceptibilidad diferente frente a los alcaloides, siendo más susceptibles los suinos (hasta 200 veces más susceptibles que los ovinos o caprinos a intoxicarse), pollos y equinos, seguidos por los bovinos y por último ovinos y caprinos (los que muestran una resistencia 30 a 40 veces mayor que los bovinos a contraer la enfermedad) (Kelly, 1990; Méndez et al., 1990;

Riet-Correa & Méndez, 1993; Maclachlan & Cullen, 1995; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005).

Existen diversas teorías acerca de la razón por la cual los ovinos y caprinos resultan ser más resistentes a la intoxicación por estos alcaloides.

Una de ellas sugiere que la razón principal es el metabolismo enzimático hepático de los alcaloides. Al parecer, en el hígado de ovinos y hámsters el núcleo pirrólico se sintetiza en bajas cantidades, mientras que la conjugación de los alcaloides con la enzima glutatión peroxidasa se da a altas tasas permitiendo una mayor eliminación biliar de los mismos (da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007; Santos et al., 2008).

Una segunda teoría, basada en trabajos de biotransformación de alcaloides pirrolizidínicos obtenidos de *Senecio jacobaea*, supone que la actividad bacteriana del rúmen tiene la capacidad de biotransformar los componentes del senecio, lo cual sucede en el siguiente orden: caprino (25.6 µg/ml/h), ovinos (12.9 µg/ml/h) y bovinos (2.9 µg/ml/h). Estos resultados estarían demostrando que una razón por la cual ovinos y caprinos son más resistentes a esta intoxicación es su alta capacidad de metabolizar activamente los alcaloides en el rúmen, evitando la absorción intestinal de los mismos y su posterior metabolización hepática (proceso que genera los metabolitos tóxicos que determinan la intoxicación) (Teibler et al., 1999; Santos et al., 2008).

Sin embargo, diversos estudios han demostrado que los ovinos no son completamente resistentes y que pueden desarrollar la intoxicación al ingerir cantidades de senecio tales que saturan los mecanismos de defensa naturales que esta especie presenta frente a estos alcaloides (Barros et al., 1987, citado por Teibler et al., 1999; Ilha et al., 2001).

A su vez, la menor ocurrencia de casos de intoxicación en especies como ovinos y equinos está asociada a sus hábitos alimenticios, siendo considerablemente más selectivos que los bovinos a la hora de tomar su alimento (Castilhos et al., 2004).

#### Sexo

Los machos parecen ser más susceptibles que las hembras, posiblemente por la mayor actividad del sistema enzimático Citocromo P-450 que es el responsable de la metabolización inicial de los alcaloides pirrolizidínicos en el hígado. Sin embargo, las hembras son generalmente las más afectadas por ser las que permanecen más tiempo en el establecimiento (Podestá et al., 1976; Maclachlan & Cullen, 1995; Castilhos et al., 2004).

#### Edad y categoría

La franja etárea de los animales intoxicados en condiciones de campo va desde los 18 a 96 meses (García y Santos et al., 2003). Otros autores describen que los afectados son siempre animales de sobreaño, especialmente aquellos mayores a los dos años de edad (Podestá et al., 1976).

Si bien generalmente se señala que las categorías más jóvenes son las más susceptibles (Stöber et al., 2005), los trabajos basados en vigilancia epidemiológica de los brotes han demostrado que las condiciones de manejo

son las principales determinantes en la ocurrencia de los casos. Un ejemplo de esto son los registrados por Rivero et al. (1989). En los mismos se observó que en el brote de 1988 las categorías más afectadas fueron las de recría de 1 a 2 años porque fueron confinadas a los campos más pobres en plena época de escasez de forraje.

Por otro lado, García y Santos et al. (2003) observaron que en los brotes dados entre los años 1990 y 2002 en el sur de Brasil, la principal categoría afectada fueron las vacas, siendo a su vez la categoría más afectada (66%) en los focos diagnosticados en el litoral noroeste de nuestro país en el período 2002-2008 (Cuadro II) (Rivero Com. Pers., 2008, Base de Datos del Laboratorio Regional Noroeste DILAVE "Miguel C. Rubino", Paysandú).

Castilhos et al. (2004) constataron que los más afectados son los individuos de 3 años o más, caracterizándola entonces como una afección propia de animales adultos.

#### Raza

No se han observado diferencias en cuanto a la incidencia de los casos de intoxicación por senecio entre razas de bovinos (García y Santos et al., 2003). La mayor incidencia de intoxicación por senecio en razas carniceras mostrada en el Cuadro II puede atribuirse al tipo de sistema empleado (extensivo vs. intensivo), el cual estaría actuando como factor determinante en el desarrollo de la enfermedad en estos animales (Rivero Com. Pers. 2008, Base de Datos del Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino", Paysandú).

En ovinos se han realizado trabajos que demuestran que individuos de la raza Merino son relativamente más resistentes a la intoxicación por alcaloides pirrolizidínicos de *Echium plantagineum* en comparación con otras razas (Cheeke, 1994 citado por Santos et al., 2008).

También se ha constatado que algunos cerdos presentan una gran resistencia (Brambilla et al., 2007).

#### Estado fisiológico

Se consideran más susceptibles animales que presentan una alta tasa metabólica (preñados, en lactación, de alta producción, en crecimiento) ya que por sus altos requerimientos energéticos, sobrecargan al hígado y lo tornan más vulnerable ante la agresión (Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005). Además, se ha visto que ciertos acontecimientos estresantes como el parto, son capaces de desencadenar la enfermedad al provocar el agotamiento de la reserva funcional del hígado (Araya, 1990).

#### Resistencia individual

Las diferencias individuales de los animales a la acción de los alcaloides pirrolizidínicos se asocia a diferencias en la detoxificación bacteriana a nivel gastrointestinal, en la tasa de conversión hepática de los alcaloides a pirroles tóxicos, y en la capacidad anti-oxidativa individual de los animales (Riet-Correa & Méndez, 1993; Santos et al., 2008).

### Estrés y estado de nutrición

Al igual que ocurre en todas las enfermedades, situaciones estresantes (ej. transporte, privación de alimento o agua, ventas en ferias) y un bajo plano de nutrición pueden determinar que se desencadene el cuadro clínico, exacerbarlo, o empeorar su evolución (Jubb & Kennedy, 1980; Araya, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993). Además, se sabe que los animales que sufren ciertas carencias, como por ejemplo de agentes antioxidantes como el selenio y la vitamina E, están especialmente predispuestos a sufrir injuria hepatocelular (Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995).

Se han descrito los efectos protectores del zinc, al promover la síntesis de proteínas que inmovilizan los pirroles (Brambilla et al., 2007).

### B. Factores dependientes del Agente

Las plantas de senecio se caracterizan por poseer un sabor y olor intensamente amargos, ser poco palatables y por tanto, rechazados por los animales. Esto determina que los animales sólo consuman estas plantas en casos de escasez de forraje o accidentalmente en henos y silos contaminados. Lo hacen generalmente en bajas dosis, impidiendo el desarrollo de cuadros agudos de intoxicación (Araya, 1990; Kelly, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; da Silva et al., 2006; Villar et al., 2006; Brambilla et al., 2007). A pesar de esto, se ha descrito una forma de "adicción al senecio" en bovinos, determinando la muerte de los animales en poco tiempo (Araya, 1990).

Existen numerosos factores que determinan variaciones en el contenido de alcaloides en las plantas. Los principales son:

#### Especie vegetal

Si bien los alcaloides pirrolizidínicos son considerados metabolitos secundarios característicos del género Senecio, el contenido de los mismos varía en las distintas especies de éste género. De este modo algunas especies pueden llegar a contener más de un tipo de alcaloides (Cuadro I) mientras otras no producen ninguno (Méndez et al., 1990; Tokarnia et al., 2000; da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007).

El contenido en N-óxidos aumenta su palatabilidad lo cual podría determinar que existan diferencias de preferencia entre las distintas especies de senecio relacionadas a la proporción alcaloides/N-óxidos (Podestá et al., 1976).

#### Parte de la planta

Existe cierta controversia acerca de cuál es la parte de la planta que presenta mayor concentración de alcaloides. Lo que se tiene por cierto es que las raíces, semillas, flores y partes más jóvenes de la planta (brotes) poseen una mayor concentración de alcaloides que las hojas maduras y los tallos (Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; Castilhos et al., 2004; da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007).

### Estadio de la planta

El contenido de alcaloides de las plantas no es constante, variando mucho dentro del ciclo de crecimiento de la planta y por la existencia de un efecto año importante (Tokarnia et al., 2000).

La planta inicia su estado de crecimiento en primavera y durante el primer año sólo alcanza el llamado estado de "roseta" (forma muy tóxica), con hojas de bordes bastante regulares y muy diferentes a las del segundo año de crecimiento en que alcanza su madurez. La planta en dicho estado es bastante peligrosa para los animales ya que, al parecer, sería más palatable que la forma adulta y por su tamaño puede ser consumida junto con el resto de la pradera sin ser advertida (especialmente en condiciones de sobre-pastoreo) (Garner, 1970; Gallo, 1987; Araya, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006).

El contenido de alcaloides puede llegar a ser el 3% de las plantas en floración (Brambilla et al., 2007).

### Fuente del tóxico

Los animales pueden acceder a estas toxinas por medio del consumo de la planta verde (principal forma en condiciones de pastoreo), o accidentalmente a través del consumo de heno/ensilados contaminados con la planta en su estado vegetativo, sus flores o semillas. Esto es debido a que las plantas de senecio son tóxicas en todas sus formas, no perdiendo la toxicidad después de haber sido sometidas a los diferentes métodos de conservación de forraje (aunque se sabe que en el caso de los ensilados, la fermentación inactiva cierta fracción de los alcaloides de la planta) (Gallo, 1987; Araya, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; García y Santos et al., 2003; Castilhos et al., 2004; Villar et al., 2006).

Además, estudios en caballos han mostrado que el desecado de la planta mejora su palatabilidad, lo cual lo hace aún más peligroso (Araya, 1990).

Una fuente habitual de intoxicación para suinos es a través de las pastas de cereales contaminadas, formadas a partir de semillas tras la extracción del aceite (Blood et al., 2002).

## C. Factores dependientes del Medio Ambiente

### Época del año

Se ha constatado que los animales desarrollan la enfermedad principalmente en los meses de primavera y verano. Esto se debe a que el consumo de las plantas tóxicas se produce en los meses de otoño e invierno; épocas en que los campos sufren mayor enmalezamiento y, a su vez, cuando existe un mayor déficit forrajero y las plantas de senecio tienen un mayor tenor de alcaloides pirrolizidínicos (Podestá et al., 1976; Rivero et al., 1989; Tokarnia et al., 2000; Castilhos et al., 2004). Otro factor que podría estar influyendo es que en primavera se producen mayores exigencias metabólicas sobre el hígado de los animales, asociado a factores de manejo y estrés (ej.: época de parición, transporte y venía de animales), que estarían propiciando el desencadenamiento de la enfermedad (Riet-Correa & Méndez, 1993; Castilhos et al., 2004).

En el Cuadro II aparece bien ilustrado que la mayoría de los casos de intoxicación por senecio diagnosticados en nuestro país por el Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino", sucedieron en los meses de octubre y noviembre.

#### Condiciones climáticas

Las condiciones climáticas regulan tanto la aparición de las plantas en una región (es decir la germinación de las semillas y emergencia de la forma vegetativa), como la concentración de los alcaloides en las plantas (Riet-Correa & Méndez, 1993; Castilhos et al., 2004).

Para que las plantas se desarrollen deben darse condiciones de humedad elevada y temperatura moderada. Esto determina que generalmente las plantas aparecen en los campos durante el otoño/invierno. Sin embargo, en los lugares donde el senecio ya está instalado, las plantas pueden desarrollarse en cualquier época del año siempre que se den condiciones de humedad y temperatura similares (destacando la importancia del efecto año) (Riet-Correa & Méndez, 1993; Castilhos et al., 2004).

Se ha constatado que ciertos factores climáticos como la sequía y altas temperaturas determinan un aumento en la concentración de alcaloides de las plantas de senecio; mientras que las precipitaciones determinan la disminución del sentido de la palatabilidad en los animales, los cuales se presentan entonces más predispuestos a consumir las plantas tóxicas (Blood et al., 2002; Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005).

#### Composición de la tierra

Se ha observado que suelos pobres en fósforo y con un pH bajo favorecen la infestación por la especie de senecio, especialmente si existe una baja cobertura vegetal natural que disminuya el efecto competencia (Castilhos et al., 2004).

#### Condiciones de manejo

Existen ciertos factores que propician el enmalezamiento y población de senecio en los campos. De los mismos se destacan:

- Despoblación de ovinos en los campos. Al ser notablemente más resistentes a los alcaloides pirrolizidínicos, el pastoreo mixto con ovinos suele ser un método eficaz para el control de esta maleza (Riet-Correa & Méndez, 1993; Teibler, 1999; Tokarnia et al., 2000; Castilhos et al., 2004). En algunas regiones, el surgimiento de brotes de intoxicación en bovinos estuvo directamente relacionado con la disminución de la población ovina de los campos (Tokarnia et al., 2000; Castilhos et al., 2004).
- Aumento de la dotación animal. Principalmente durante el invierno o época de altas precipitaciones, determinando la disminución de la cobertura vegetal nativa (efecto por sobre-pastoreo y pisoteo), aumento de la incidencia de luz y temperatura en el suelo, favoreciendo la



- germinación de las semillas de malezas allí presentes (Rivero et al., 1989; Tokarnia et al., 2000; Castilhos et al., 2004).
- Fertilización inadecuada de las praderas. Determina el aumento del tenor de alcaloides en las plantas de senecio presentes (Blood et al., 2002; Castilhos et al., 2004).
  - Conservación de forraje a partir de praderas contaminadas ya que, como se mencionó anteriormente, los métodos de conservación de forraje convencionales no eliminan la toxicidad del senecio (Gallo, 1987; Araya, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Blood et al., 2002; García y Santos et al., 2003; Castilhos et al., 2004).
  - Confinamiento de categorías susceptibles a campos contaminados en épocas de escasez de forraje. Suele ser un factor determinante para el advenimiento de la intoxicación (Rivero et al., 1989; Riet-Correa & Méndez, 1993).
  - Aplicación de herbicidas que no eliminan al senecio estarían predisponiendo al consumo de estas plantas por los animales debido a que mejoran su palatabilidad (Gallo, 1987; Stöber et al., 2005).

#### Efecto año

No hay duda que los dos factores determinantes para que se produzcan brotes de intoxicación por senecio son el déficit forrajero y la presencia de las plantas en los campos. De este modo, durante aquellos años en los que se presenten juntas estas dos condiciones debe de esperarse la emergencia de casos de intoxicación (Riet-Correa & Méndez, 1993; Blood et al., 2002; Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005).

Además, se ha observado que existen años especialmente peligrosos para los animales debido a las condiciones climáticas y de manejo de años anteriores (Rivero et al., 1989). Este fenómeno también ha sido descrito en Río Grande do Sul (Riet-Correa & Méndez, 1993; Castilhos et al., 2004).

Este efecto aparece bien ilustrado en el Cuadro II que, si bien supone todos los casos de intoxicación por senecio diagnosticados por el Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino" desde el año 2002 hasta el 2008, muestra que en el período 2002-2005 no se efectuó diagnóstico alguno de esta intoxicación, mientras que durante el año 2007 sucedieron 11 de los trece focos (76%) identificados durante el periodo estudiado.

#### 3.5.4 Patogenia

Las plantas del género Senecio contienen dos grupos de principios activos capaces de desarrollar lesiones en los animales que las consumen: alcaloides pirrolizidínicos y compuestos volátiles (terpenos e indoles).

Los primeros son sintetizados en las raíces de las plantas de senecio en forma de N-óxidos de Senecionina que posteriormente serán transportados y modificados en las partes superiores de las plantas originando los diferentes alcaloides pirrolizidínicos. Éstos compuestos no son químicamente reactivos

sino que requieren ser metabolizados por el hígado para volverse tóxicos (da Silva et al., 2006; Santos et al., 2008).

Una vez ingeridos, gran parte de los alcaloides es eliminada por las heces sin sufrir modificaciones, mientras que el resto son absorbidos y transportados al hígado con la sangre portal.

En el hígado, los alcaloides pueden sufrir reacciones de desintoxicación (hidrólisis por el éster, N-oxidación), o de deshidrogenación en el carbono- $\alpha$  al N, catalizado por monooxigenasas del Citocromo P-450. Ésta última es la vía responsable de la transformación de los alcaloides en *dihidroalcaloides* tóxicos (da Silva et al., 2006; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008).

Los derivados pirrólicos originados son químicamente reactivos y sufren conversión espontánea, originando agentes electrofílicos alquilantes que reaccionan con sustancias celulares de carácter nucleofílico como la glutatión peroxidasa, los ácidos nucleicos y las proteínas. La glutatión peroxidasa captura a los pirroles permitiendo su eliminación (constituyendo la principal vía de protección del organismo frente a estos compuestos), mientras que la reacción de estos compuestos con las proteínas y ácidos nucleicos determina la alteración de su estructura y función (da Silva et al., 2006; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008).

Los pirroles actúan como hepatotoxinas de efecto acumulativo. Lesionan principalmente a los hepatocitos (células que les dan origen), por medio de la inhibición de la mitosis (efecto alquilante), causando en respuesta una lesión conocida como “megalocitosis” (Jubb & Kennedy, 1980; Gallo, 1987; Kelly, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008).

Los megalocitos son hepatocitos que, ante un intento infructuoso de sustituir a aquellos que sufrieron necrosis, aumentaron exageradamente su tamaño (hasta 20 veces) como consecuencia de los efectos anti-mitóticos de los alcaloides que evitan la división celular pero no la síntesis de ADN (Jubb & Kennedy, 1980; Kelly, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Maclachlan & Cullen, 1995; Tokarnia et al., 2000; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008).

Las reacciones hepáticas frente a dichos insultos constituirán principalmente fibrosis (especialmente de tipo periacinar), hiperplasia de los canalículos biliares (fundamentalmente de los colangiolo), y formación de los llamados nódulos de regeneración. Todo en su conjunto forma parte de un complejo cuadro irreversible de daño hepático denominado “end stage liver” (hígado en fase terminal), o como se lo conocía antiguamente, hígado cirrótico (término actualmente en desuso) (Jubb & Kennedy, 1980; Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995; Kelly, 2002; Junqueira & Carneiro, 2006; Villar et al., 2006). Estas lesiones determinarán que el hígado no pueda llevar a cabo sus funciones correctamente, derivando en insuficiencia hepática (Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995; Villar et al., 2006).

La atrofia y fibrosis hepática difusa determinan la interrupción de la circulación por las venas portales llevando al aumento de la presión portal. Estos hechos, en conjunto con la hipoproteïnemia secundaria a la insuficiencia hepática, serán responsables de la ascitis y edemas de mesenterio y órganos digestivos que

presenten los animales intoxicados. La colestasis provocada por estas lesiones sería causa potencial de ictericia en los animales severamente afectados. Este no es un signo constante ni patognomónico ya que otras alteraciones orgánicas (como una severa hemólisis intravascular) podrían ser las causantes (Kelly, 1990; Araya, 1991; Maclachlan & Cullen, 1995; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Santos et al., 2008).

Los terpenos e indoles son compuestos volátiles, parte del aceite esencial del senecio que, según recientes investigaciones, tienen participación en la patogenia de esta intoxicación.

Se piensa que los terpenos identificados en *S. grisebachii* tienen el efecto de incrementar la permeabilidad de cationes bivalentes a nivel de la bicapa lipídica de membranas celulares y mitocondrias. Esta ganancia de solutos en el interior de las células provoca un aumento iso-osmótico de agua y la consiguiente tumefacción celular. Con el tiempo se producen cambios degenerativos y necróticos en estas células que explican las lesiones encontradas en los animales intoxicados (intensa degeneración hidrópica centrolobulillar) (Romero et al., 2002; Zeinsteger et al., 2003).

Los resultados de estos trabajos sugieren que los compuestos volátiles que acompañan a los alcaloides pirrolizidínicos facilitan el ingreso de estos últimos al interior de las células y núcleos mediante la alteración de la permeabilidad de las membranas. Es probable que las lesiones causadas por los terpenos potencien o faciliten los efectos de los alcaloides pirrolizidínicos (Romero et al., 2002; Zeinsteger et al., 2003).

La disfunción hepática consecuente de las lesiones anteriormente descritas afecta otros sistemas dentro del organismo. Algunos ejemplos son:

- **Fragilidad eritrocitaria**

Producto del estrés oxidativo que sufren los eritrocitos de animales intoxicados como consecuencia de la alteración de la síntesis de sustancias antioxidantes hepáticas como la enzima glutatión peroxidasa. El daño hepático crónico promueve la disminución de los grupos tioles no proteicos y un aumento de la peroxidación lipídica, determinando un aumento de la fragilidad osmótica de los eritrocitos y hemólisis. A su vez, los eritrocitos se ven amenazados cuando fallan los mecanismos de detoxificación hepática y los peróxidos pasan a la circulación general (Bondan et al., 2005).

- **Encefalopatía hepática**

El síndrome de encefalopatía hepática se manifiesta en cuadros avanzados de lesión hepática y se caracteriza tanto por trastornos periféricos (asociados a debilidad muscular), como por trastornos centrales que derivan en alteraciones del comportamiento de los animales enfermos. Existen tres teorías las cuales, en su conjunto, podrían ser las responsables de tales manifestaciones patológicas:

1. Al verse disminuida la capacidad detoxificadora y excretora del hígado se acumularían productos de desecho metabólicos (de los cuales el amoníaco parece ser el más importante), que actuarían como neurotoxinas sinérgicas a nivel del sistema nervioso de los animales, induciendo los signos de afección neurológica (Araya, 1991; Kelly, 2002).

2. “Falsos neurotransmisores”. El desbalance de aminoácidos plasmáticos provoca la salida de glutamina del cerebro y la captación cerebral de otros aminoácidos como el triptófano, fenilalanina y tirosina. Esto estaría derivando en un exceso de síntesis de neurotransmisores “falsos” (octopamina por ejemplo) y neurotransmisores inhibitorios (serotonina y sus receptores), y el déficit de neurotransmisores excitatorios (dopamina y norepinefrina), lo cual podría ser responsable del cuadro nervioso secundario (Araya, 1991; Kelly, 2002).

3. “Neurotransmisores verdaderos”. Introduce el concepto de que la falla en la metabolización hepática de neurotransmisores inhibitorios provenientes del tracto digestivo (sintetizados por bacterias), como el ácido gamma-amino butírico, estaría resultando en un exceso de los mismos generando un cuadro de inhibición neural y encefalopatía (Kelly, 1990, Araya, 1991; Kelly, 2002; Santos et al., 2008).

- Fotosensibilización hepatógena o secundaria

Se ha observado en varios casos de intoxicación por plantas que contienen alcaloides pirrolizidínicos. El mecanismo se centra en la imposibilidad de eliminar pigmentos fotodinámicos (filoeritrina) existentes en las plantas que consumen los animales. Esto se da como consecuencia de la colangitis obstructiva provocada por la fibrosis y atrofia hepatocíticas, e hiperplasia de los conductos biliares. De este modo, los pigmentos no son eliminados por la bilis pasando a la circulación general en altas concentraciones, alcanzando tejidos periféricos como la piel y mucosas que, al activarse por la acción de los rayos UV del sol, determinan las lesiones inflamatorias características del cuadro (Kelly, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Santos et al., 2008).

En los ovinos se han observado crisis hemolíticas debidas a la denominada “intoxicación hepatógena crónica por cobre”, secundaria a la acción de los alcaloides pirrolizidínicos sobre el hígado (Tokarnia et al., 2000; Bondan et al., 2005).

Parte de los pirroles sintetizados en el hígado alcanzan la circulación general determinando lesiones de otros órganos como riñones (nefrosis), pulmones (neumonía intersticial), páncreas, entre otros (Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995; Blood et al., 2002; da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007; Santos et al., 2008).

Estos alcaloides se han descrito también como agentes mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos (Tokarnia et al., 2000; da Silva et al., 2006; Santos et al., 2008).

### 3.5.5 Formas clínicas

La forma aguda en esta intoxicación no es común, y algunos autores la describen como una forma “no natural” de la enfermedad. Esto se ve explicado porque, debido a la mala sápidéz de las plantas, los animales generalmente no la consumen en cantidades suficientes como para permitir el desarrollo de cuadros agudos (Garner, 1970; Jubb & Kennedy, 1980; Kelly, 1990). Sin embargo, se ha observado en casos especiales aislados como por ejemplo: terneros que consumen una gran cantidad de senecio en un acotado período de tiempo. En estos casos la enfermedad se manifiesta en un plazo de 6 a 22 horas después de haber consumido la planta, presentando un curso que puede durar desde horas hasta pocos días, siendo letal prácticamente en el 100% de los casos (Podestá et al., 1976; Tokarnia et al., 2000; Stöber et al., 2005).

La intoxicación por alcaloides pirrolizidínicos es catalogada principalmente como una intoxicación hepática crónica fatal (Kelly, 2002). De este modo, los animales que consuman la planta en bajas cantidades durante un prolongado periodo de tiempo presentarán un cuadro clínico insidioso el cual puede durar desde varias semanas hasta 6 meses. El cuadro empeorará de manera brusca una vez que se vea agotada la reserva funcional hepática, llevando a la muerte del animal (Podestá et al., 1976; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006).

### 3.5.6 Signos clínicos

#### 3.5.6.1 Cuadro general

Los cuadros de intoxicación se caracterizan por manifestar signos inespecíficos de insuficiencia hepática correspondientes con las lesiones ocasionadas. La intensidad y evolución de estos signos dependerá de la dosis tóxica ingerida, de la susceptibilidad del huésped, y de factores secundarios que puedan desencadenar o exacerbar el cuadro (situaciones de estrés relacionadas a problemas de manejo por ejemplo) (Stöber et al., 2005; Santos et al., 2008).

Los animales que desarrollan el cuadro agudo presentan los signos de enfermedad a las horas o días de haber consumido la planta. Estos comprenden signos de malestar general como depresión, embotamiento, anorexia, debilidad, respiración rápida, pulso acelerado; signos digestivos como atonía ruminal, cólicos, diarrea, heces hemorrágicas, rara vez constipación; y signos nerviosos (encefalopatía hepática) como temblores generalizados, ceguera aparente, masticación en vacío (“rechinar de dientes”), excitación con orejas erectas, correr sin dirección, fotofobia. Puede presentarse ictericia pero no de manera constante. La muerte de los animales sobreviene a las pocas horas en prácticamente todos los casos. A veces sucede de manera repentina, sin la

demostración aparente de signos clínicos (Garner, 1970; Podestá et al., 1976; Tokarnia et al., 2000; Stöber et al., 2005).

Los animales que desarrollan la forma típica de la enfermedad, es decir la forma crónica, presentarán diversos signos en un curso que puede ir desde semanas a meses. En un mismo brote habrá animales que presentarán los signos de manera más exacerbada y algunos pueden incluso morir, mientras que otros evolucionarán lentamente hasta llegar al estado de caquexia y muerte (Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood, et al., 2002; Santos et al., 2008). Los animales presentarán signos de desmejoramiento general como son una importante caída en la producción de leche, pelo hirsuto (pérdida de lana en ovinos), adelgazamiento progresivo, edemas en las zonas declive, entre otros. Además se presentan signos digestivos como son disminución o ausencia de la actividad pre-estomacal, diarrea de heces oscuras, frecuentemente sanguinolentas y pestilentes, cólicos y tenesmo graves con prolapso rectal. Puede presentarse ictericia pero no es un signo constante (Rivero et al., 1989; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008). La orina oscura, signos de encefalopatía hepática y fotosensibilización (que raramente se manifiesta) se presentan en casos graves y avanzados (Blood, et al., 2002; Castilhos et al., 2004; Santos et al., 2008).

Los signos nerviosos incluyen: aislamiento del resto del grupo, depresión, anorexia, sed intensa, sialorrea, ingesta de corteza de árboles o madera, "rechinar de dientes", deambulación sin rumbo, intranquilidad, excitabilidad tetanoide, temblores musculares, caminar en círculos, bramidos, movimientos laterales de cabeza, presión de la cabeza contra objetos y paredes, ceguera aparente, agresividad, incoordinación, paresia de miembros posteriores, tambaleo, caída en decúbito (Podestá et al., 1976; Rivero et al., 1989; Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood, et al., 2002; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006; Pilati & Barros, 2007). La muerte sobreviene a las semanas o meses después de haber consumido la planta, lo cual dificulta el diagnóstico de la enfermedad ya que a esa altura la planta puede no estar presente para su reconocimiento en el campo (Araya, 1990).

#### 3.5.6.2 Cuadro en ovinos

Además de los signos anteriormente descritos, los ovinos intoxicados suelen presentar crisis hemolíticas agudas debidas a la acumulación excesiva de cobre en el hígado. Estas se presentan con anorexia, intensa depresión, hemoglobinuria, ictericia moderada, incoordinación, decúbito y muerte dentro de las 12 horas de comenzado el cuadro (Kelly, 1990; Bondan et al., 2005; Santos et al., 2008).

#### 3.5.6.3 Cuadro en equinos

Los animales que se intoxican generalmente presentan el curso crónico característico de esta enfermedad, con la aparición brusca de los signos clínicos

típicos de insuficiencia hepática anteriormente descritos, sin signos premonitorios. En esta especie predomina el cuadro nervioso (Araya, 1990; Kelly, 1990; Pilati & Barros, 2007).

### 3.5.7 Patología macroscópica

El hígado y la vesícula biliar son los órganos que presentan las principales alteraciones (Podestá et al., 1976; Kelly, 1990; Kelly, 2002).

En los casos agudos con muerte súbita se observan signos de adelgazamiento, hemorragias y edemas subcutáneos, aumento del volumen de los líquidos cavitarios. ictericia, petequias en serosas abdominales, hemorragias en diversos órganos, edema de mesenterio, cuajo, vesícula biliar e intestinos. El hígado se presenta leve o notablemente agrandado, color rojo oscuro a naranja pardo, de consistencia friable y con abundante contenido de sangre. La superficie de corte posee aspecto de nuez moscada (Tokarnia et al., 2000; Stöber et al., 2005).

En los casos crónicos el hígado se presenta de tamaño normal a disminuido, con una pálida coloración pardo-amarillenta, de consistencia muy aumentada (dura), irregular. Superficie de corte con algunas áreas de color amarillo alternadas, otras de color rojizo, y nódulos. La cápsula se ve engrosada y gris. Puede también observarse congestión de la vena porta (Rivero et al., 1989; Araya, 1990; Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005; Santos et al., 2008). La vesícula biliar aparece llena y aumentada de tamaño, su pared edematizada, con infiltrado hemorrágico (Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Stöber et al., 2005; Santos et al., 2008).

Pueden existir edemas y hemorragias de mesenterio, omento mayor, abomaso (que puede presentar su pared hasta cinco veces más gruesa), intestinos y las diferentes serosas. Se denotan las heces diarreicas y prolapso rectal (Rivero et al., 1989; Araya, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005; Santos et al., 2008).

A nivel general los animales pueden presentar ictericia moderada, hidropericardio, hemorragias en epi y endocardio, hipertrofia del ventrículo derecho, hidrotórax, y lesiones de fotosensibilización en casos avanzados. Hallazgos más constantes constituyen la ascitis y edemas generalizados (Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Brambilla et al., 2007; Santos et al., 2008).

### 3.5.8 Patología microscópica

Las alteraciones histológicas características se centran en el hígado y consisten en un cuadro de "cirrosis" hepática. Los principales hallazgos son megalocitosis, vacuolización de los hepatocitos, fibrosis periportal, proliferación fibroblástica y de las células epiteliales de los conductos biliares de los espacios porta y zonas centrolobulillares. Se presentan también necrosis centrolobulillar (con hemorragias) y proliferación del endotelio de las venas (determinando oclusión venosa). Pueden existir nódulos de regeneración hepática rodeados por tejido

fibroso, con ausencia de hepatocitos e infiltrado de células mononucleares (Rivero et al., 1989; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008).

Hallazgos ultra estructurales del hígado revelan degeneración hepatocelular en grados variables, con acumulo de numerosas gotas lipídicas citoplasmáticas, la presencia de numerosos lisosomas cargados de material electrodensito, discreta dilatación del retículo endoplasmático rugoso y moderada hiperplasia del retículo endoplasmático liso en algunas regiones del citoplasma de los hepatocitos (Santos et al., 2008).

Es importante destacar que dichas lesiones no son exclusivas de esta intoxicación ya que en afecciones como la aflatoxicosis e intoxicación por nitrosaminas pueden presentarse cambios patológicos muy similares (Kelly, 1990; Tokarnia et al., 2000; Kelly, 2002).

A nivel cerebral aparece degeneración esponjosa (microcavitaciones) de la sustancia blanca, característica de encefalopatía hepática (Méndez et al., 1990; Tokarnia et al., 2000; Stöber et al., 2005; Santos et al., 2008).

Otros hallazgos posibles son nefrosis (principalmente en suinos) y neumonía intersticial (principalmente en equinos), que en muchos casos pueden ser los responsables de la muerte de los animales (Kelly, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Maclachlan & Cullen, 1995; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002).

En los casos agudos se observan necrosis, congestión y hemorragias acentuadas en la zonas centrolobular, intermedia, y periférica de los lobulillos hepáticos. También puede observarse esteatosis hepática moderada (Tokarnia et al., 2000).

### 3.5.9 Diagnóstico

El diagnóstico de esta afección se realiza en base a la epidemiología, hallazgos de necropsia y fundamentalmente, la histopatología. Los signos clínicos, cuando son percibidos, pueden ser también de utilidad ya que estarían orientando el diagnóstico hacia una afección de origen hepático (Rivero et al., 1989; García y Santos et al., 2003; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008).

Los exámenes colaterales que pueden orientar el diagnóstico de afección hepática crónica son la biopsia hepática y examen de funcionalidad hepática (Crawford, 2006; Villar et al., 2006; Barros et al., 2007; Santos et al., 2008).

El aumento de las enzimas Aspartato Amino Transferasa Sérica (AST), Alanina-Aminotransferasa Sérica (ALT) y Lactato-Deshidrogenasa Sérica (LDH) estarían indicando la pérdida de la integridad de los hepatocitos. El aumento en suero de la bilirrubina (total y directa) y de las enzimas Fosfatasa Alcalina Sérica (FAS), Gamma Glutamil Transpeptidasa Sérica (GGT) y 5-Nucleotidasa sérica son indicativos de disfunción en la excreción biliar. La disminución de proteínas sanguíneas como la albúmina; y el aumento del tiempo de protrombina y concentración del amonio sérico estarían indicando disfunción de los hepatocitos (Crawford, 2006; Barros et al., 2007; Santos et al., 2008).



### 3.6 IMPORTANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Los seres humanos son también susceptibles a la acción tóxica de los alcaloides pirrolizidínicos, pudiendo desarrollar enfermedad hepática. Esto es más común en los países en vías de desarrollo (Tomioka et al., 1995).

Existen diversas vías por las que los seres humanos pueden intoxicarse. Las principales son la ingestión de alimentos contaminados de manera accidental (cereales principalmente), y la ingestión de malezas tóxicas en preparaciones culinarias o infusiones con fines medicinales. Un ejemplo es la “huamanripa”, un antitusígeno natural elaborado en base a *Senecio tephrosioides* que en Perú ha sido identificado como el responsable de enfermedad hepática veno-oclusiva en humanos (Tomioka et al., 1995; Vieira da Silva et al., 2003; Brambilla et al., 2007).

Otra fuente potencial de alcaloides pirrolizidínicos para los humanos es la miel, que puede tener una concentración de hasta 3,9 mg de alcaloides/kg de miel y ha sido identificado como causa de intoxicación de humanos en África (Tokarnia et al., 2000; Asociación Toxicológica Argentina, 2002; Vieira da Silva et al., 2003; Brambilla et al., 2007).

Se han realizado experiencias en busca de determinar la toxicidad de subproductos de animales intoxicados con estos alcaloides como la carne o la leche y al parecer son inocuos para los animales y seres humanos. A la leche sólo pasa el 0.1% de las pirrolizidinas presentes en el animal (Blood et al., 2002; Stöber et al., 2005; Brambilla et al., 2007). Sin embargo, algunos autores no descartan la toxicidad de la leche de vacas intoxicadas, siendo especialmente peligrosa cuando es destinada para la alimentación del recién nacido (Tokarnia et al., 2000; Vieira da Silva et al., 2003).

En 1988 la Organización Mundial de la Salud denominó a los alcaloides pirrolizidínicos como un serio riesgo para la salud (Asociación Toxicológica Argentina, 2002).

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETOS GENERALES

Generar conocimiento acerca de la toxicidad de las plantas sindicadas como tóxicas para los bovinos, existentes en nuestro país.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

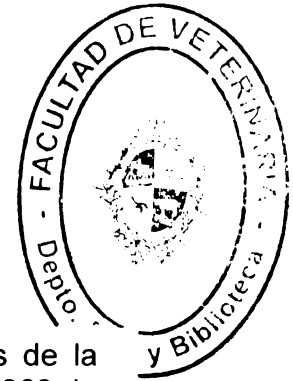
- Comprobar que *Senecio grisebachii* es tóxico para los bovinos.
- Observar el impacto que la ingestión de la planta tiene sobre la salud de los animales.
- Observar y evaluar los principales hallazgos clínicos, paraclínicos y anatómo-patológicos que produce la intoxicación.

## 5. HIPÓTESIS

La primera hipótesis que se intentará probar es que *Senecio grisebachii*, maleza que ha sido identificada en la región donde se han diagnosticado casos de intoxicación por senecio en Uruguay, se comporta como tóxica una vez ingerida por los bovinos.

La segunda hipótesis a demostrar es que durante el proceso de desecación del senecio, sus principios activos tóxicos (alcaloides pirrolizidínicos) no se inactivan y permanecen estables en la misma, determinando que su ingestión sea motivo de intoxicación para el ganado vacuno.

Como tercera hipótesis se plantea que *Senecio grisebachii*, al igual que se ha demostrado en otras especies de su género, es una planta esencialmente hepatotóxica, generando signos clínicos y lesiones patológicas que se corresponden con un cuadro de cirrosis y fibrosis hepática difusa.



## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron dos experimentos que tuvieron lugar en las instalaciones de la Estación Experimental Mario A. Cassinoni (EEMAC), situada sobre el km. 363 de la ruta nacional N° 3, del departamento de Paysandú, Uruguay; en un periodo que fue desde junio del 2007 hasta diciembre del mismo año.

### 6.1 RECONOCIMIENTO, RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA PLANTA

El reconocimiento y colecta de *Senecio grisebachii* se realizó en potreros de la EEMAC en dos oportunidades (junio y octubre del 2007), con el objetivo de evaluar los efectos que distintos estados fenológicos de esta maleza tienen sobre la salud de los bovinos. Estas actividades fueron realizadas bajo la supervisión del Ing. Agr. Ramiro Zanoniani, Profesor Agregado de la Cátedra de Sistemas Productivos de la Facultad de Veterinaria y Asistente de la Cátedra de Producción de Pasturas de la Facultad de Agronomía, Universidad de la República (toto@fagro.edu.uy).

Para la preparación de las dosis a ser administradas a los animales, las plantas fueron depositadas en bolsas de material arpillera y colocadas en estufa de secado (modelo 320 SE, Fanem®, San Pablo, Brasil), a una temperatura de 60°C durante el tiempo necesario para su total secado. Tras la desecación se procedió a realizar la molienda de las plantas en molino mecánico Standard (modelo N° 3, Wiley Mail Arthur H. Thomas Co., Philadelphia, USA), con malla 1. La planta molida fue pesada, fraccionada en partes (equivalentes a las dosis a suministrar en cada experimento), y almacenada en bolsas individuales de material polietileno.

Con el fin de determinar el porcentaje de materia seca se tomaron muestras al azar de planta verde que fueron pesadas en balanza electrónica (MFD by A&D Co. Ltda. Serie C0317457, fabricada en Japón, capacidad 12.000 g x 1 g EK-12KA), embolsadas en envases de papel, y colocadas a secar en estufa a 60°C. Una vez completado el proceso de secado se pesaron las muestras nuevamente y se realizaron los cálculos correspondientes.

### 6.2 ELECCIÓN Y PREPARACIÓN DE LOS ANIMALES

Se utilizaron cinco terneros machos de raza Holando o cruce Holando x Jersey, castrados, de entre 85 y 90 kilogramos (kg) de peso vivo (pv), clínicamente sanos, identificados por medio de caravanas numeradas, pesados en balanza y desparasitados con un antiparasitario de amplio espectro (Levamisol®) cinco días antes de la administración de la primera dosis de planta tóxica.

Los animales problema (que recibieron las dosis de planta tóxica) y testigo (sin tratamiento) empleados en los distintos experimentos fueron designados al azar procurando que reunieran las mismas características y condiciones generales.

### 6.3 AMBIENTE DE EXPERIMENTACIÓN

Se seleccionó un potrero dentro de la EEMAC, cercano a las instalaciones para manejo de los bovinos, con buena disponibilidad de forraje natural y libre de plantas tóxicas. Se acondicionaron comederos individuales y un bebedero colectivo de material plástico para la administración diaria de ración y agua de buena calidad.

### 6.4 EXPERIMENTOS

Fueron divididos en dos etapas:

La primera etapa consistió en la intoxicación experimental de un ternero con planta seca de *Senecio grisebachii* recolectada en el mes de junio, a una dosis de 45 gramos (g) de materia seca por kg de pv. El objetivo fue establecer un primer rango de toxicidad y verificar que el cuadro clínico y hallazgos patológicos fueran coincidentes con la información encontrada en la literatura. Esta fase se identificó como experimento I.

Basado en los resultados del experimento I, en la segunda etapa se realizaron simultáneamente dos reproducciones experimentales en dos terneros con planta seca de *Senecio grisebachii* recolectada en el mes de octubre, a dosis menores: 24 y 15 g por kg de pv de planta desecada (experimento II). Se buscó evaluar la toxicidad de la planta en un distinto estadio (floración), a dosis menores.

#### 6.4.1 Experimento I

Un ternero (Nº 114), macho (castrado), raza Holando, de 89 kg pv, recibió 45 g/kg/pv de planta seca de *S. grisebachii*, lo que significó un total de 4004 g de materia seca (MS), distribuido en 11 dosis de 364 g cada una. Las mismas fueron administradas vía oral cada 48 horas, comenzando el 19/07/07 y finalizando el 08/08/07.

Como animal testigo se empleó un ternero macho (castrado), raza Holando, identificado con caravana Nº 110, de también 89 kg pv; que no recibió tratamiento.

#### 6.4.2 Experimento II

Se utilizaron tres terneros machos (castrados), cruza Holando x Jersey. Dos de ellos (Nºs 6791, 6800), de 87 y 85 kg pv respectivamente, recibieron vía oral dosis de 24 y 15 g de planta seca/kg/pv, respectivamente.

Como testigo se utilizó el tercer ternero identificado con caravana Nº 6797, de 89 kg pv; que no recibió tratamiento.

El animal Nº 6791 (dosis 24 g/kg/pv) recibió en una cantidad total de 2088 g MS de *Senecio grisebachii*, fraccionada en 6 dosis de 348 g cada una, que fueron administradas con un intervalo de 48 horas, comenzando el 10/11/07 y concluyendo la dosificación el día 20/11/07.

El animal N° 6800 (dosis 15 g/kg/pv) recibió un total de 1275 g MS de planta tóxica, que fue subdividido en 4 dosis iguales de 318,75 g, para su posterior administración oral cada 48 horas, con inicio el 10/11/07 y finalizado el 16/11/07.

Las dosis de planta tóxica en todos los experimentos fueron administradas mediante sonda oro-esofágica de material polietileno, de 19 milímetros de diámetro interno, utilizando como lubricante vaselina sólida.

## 6.5 PROCEDIMIENTOS GENERALES

Una vez seleccionados los animales se procedió a realizar a cada uno de ellos un examen clínico pormenorizado y extracción de muestras de materia fecal que fueron identificadas, refrigeradas y enviadas al Laboratorio Regional Noroeste de la División de Laboratorios Veterinarios (DILAVE) "Miguel C. Rubino" de la ciudad de Paysandú. Sobre dichas muestras se realizó Test de Mc. Master (examen cuantitativo para la determinación de infestación por nemátodos gastrointestinales) y Test de Sedimentación Happich & Boray (análisis cualitativo para detectar la presencia de *Fasciola hepatica*). Este procedimiento se repitió semanalmente para monitorear el grado de infestación de los animales.

Desde el comienzo hasta el final del experimento los animales permanecieron en el piquete seleccionado, recibiendo diariamente alimento comercial para terneros en crecimiento (COPAGRAN®), administrado en comederos individuales a razón de 1 kg/día/animal, y agua de buena calidad en un bebedero tipo colectivo.

Se realizaron controles diarios (verificación del aspecto y comportamiento general, apetito, apariencia de las materias fecales, temperatura rectal, movimientos ruminales, frecuencia cardíaca y respiratoria); y semanales (examen clínico, control de peso, extracción de muestras de materia fecal) a todos los animales de todos los experimentos.

Además, a los terneros del experimento II se realizaron extracciones de sangre periférica por venopunción yugular con una frecuencia semanal, para pruebas de funcionalidad hepática que incluyeron: niveles séricos de Fosfatasa Alcalina Sérica (FAS), Aspartato Amino Transferasa Sérica (AST), Gamma Glutamil Transpeptidasa Sérica (GGT), proteínas totales, concentración sérica de Albúmina, Globulinas y Creatinina, relación Albúmina/Globulina. Las muestras fueron enviadas al Laboratorio de Patología Clínica del Laboratorio Central de la DILAVE "Miguel C. Rubino" de la ciudad de Montevideo, donde fueron procesadas por la técnica espectrofotometría.

De producirse la muerte de los animales se procede de manera inmediata a la realización de la necropsia, acompañado del registro fotográfico y extracción de muestras de diferentes órganos que son luego fijadas en formol bufferado al 10% y enviadas al Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino" de la ciudad de Paysandú, para estudios histopatológicos. En el Laboratorio fueron incluidas en parafina, cortadas en secciones de 5 micras y teñidas por la técnica de Hematoxilina-Eosina (H.E.).

## 7. RESULTADOS

El *Senecio grisebachii* suministrado a bovinos en forma seca se comportó tóxico para las dosis de 45, 24 y 15 g/kg/pv.

### 7.1 RECONOCIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE LA PLANTA

Se estudió la morfología de las plantas de *Senecio grisebachii* durante la fase de recolección. Las mismas constituyeron frondosas matas de hasta un metro y medio de altura, con hojas aserradas de envés color verde grisáceo. Al arrancarlas emitían un fuerte olor amargo que se quedaba impregnado en las manos y que es bien característico pues todos los ejemplares recogidos lo presentaron.

Con respecto al ciclo fenológico de esta especie pudo comprobarse que la floración ocurre en los meses de octubre y noviembre, con flores amarillas, similares a margaritas, de aproximadamente 3 cm. de diámetro.

El porcentaje de materia seca promedio de las plantas fue de 19,7% para las recolectadas en el mes de junio y empleadas en el experimento I, y 27,5% para las colectadas en octubre y administradas a los terneros del experimento II. Las cantidades de planta verde administradas, ponderadas por el % de materia seca hallado aparecen ilustrados en el Cuadro III.

Cuadro III. Dosis de planta verde administradas en los distintos ensayos, ponderadas por el porcentaje de materia seca hallado en cada uno de ellos.

Ensayo	Nº ternero	Dosis de planta seca (g/kg/pv)	% de MS	Dosis de planta verde (g/kg/pv)
I	114	45	19,7	228,4
II	6791	24	27,5	87,2
II	6800	15	27,5	54,5

(g/kg/pv = gramos por kilo de peso vivo; MS = materia seca)

### 7.2 EXPERIMENTO I

El ternero N° 114 comenzó a manifestar los primeros signos clínicos una semana después de comenzado el ensayo. Los mismos consistieron en anorexia, importante depresión, lagrimeo ocular (Figura 10), dolor abdominal, tenesmo, deposición de heces secas, grisáceas y malolientes, mal estado corporal, deshidratación moderada; muriendo a los 31 días de comenzado el experimento. El animal es encontrado en decúbito lateral derecho, sin signos de lucha, con la lengua exteriorizada y leve prolapso rectal (Figura 12). Los principales detalles acerca del número de días transcurridos entre el inicio del experimento y la muerte de los animales así como de dosificación se expresan en el Cuadro IV.

El ternero testigo no presentó síntomas, experimentando una ganancia de peso diaria promedio de 586 g/día, mientras que el animal N° 114 sufrió una pérdida



de peso promedio de 220 g diarios (calculado sobre 29 días, siendo la fecha del último registro de peso el 17/08/07) (Figura 11).



Figura 10. Ternero N° 114, experimento I. Signos de depresión y lagrimeo ocular.

Cuadro IV. Peso de los animales, dosis administrada de la planta, aparición de los signos clínicos, y duración del experimento I.

N°	Animal		Dosis de planta seca			Signos clínicos		Duración del experimento
	Peso inicial (kg) (día 1)	Peso final (kg) (día 29)	Total (g MS)	Dosis (g MS/kg/pv)	N° de dosis	Comienzo (después del día 1)	Duración (días)	Desde el día 1 hasta la muerte (días)
110 (t)	89	106	0	0	0	-	-	-
114	89	82,6	4005	45	11	7	24	31

(t = testigo; kg = kilogramos; g MS = gramos de materia seca; pv = peso vivo)

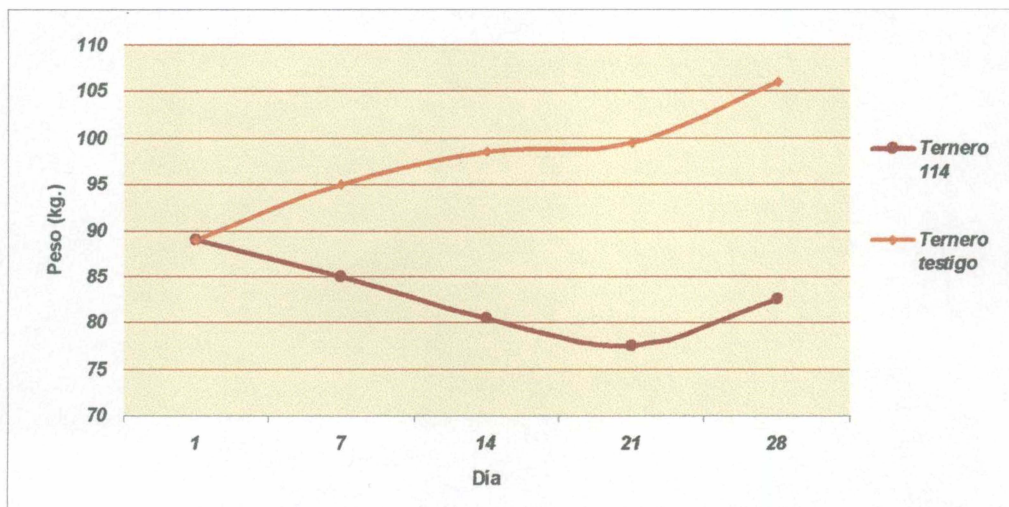


Figura 11. Evolución de peso de los terneros N° 114 y testigo del experimento I.

Las hallazgos macroscópicos observados en la necropsia fueron: edema generalizado a nivel de tejido subcutáneo, sangre sin coagular, licuefacción de la grasa corporal y renal, líquido en la cavidad abdominal (ascitis), contenido ruminal deshidratado, edemas a nivel de peritoneo, abomaso e intestinos delgado y grueso; engrosamiento de la pared rectal con contenido fecal severamente deshidratado y abundante sustancia mucoide, leve prolapso rectal (Figura 12), ganglios mesentéricos aumentados de tamaño.

El hígado se presentó reducido de tamaño, color rojo oscuro y de consistencia firme; la vesícula biliar con un marcado aumento de tamaño y contenido biliar muy espeso, gelatinoso, de color verde-amarillento (Figura 13).

A nivel torácico importante congestión pulmonar bilateral, corazón con paredes engrosadas y focos hemorrágicos sub-endocárdicos.

El sistema nervioso central se encontró edematoso y congestivo.



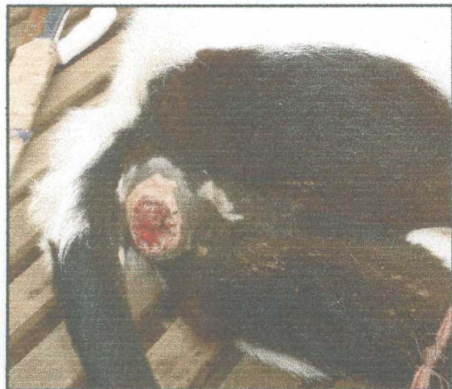


Figura 12. Prolapso rectal en temero N° 114 del experimento I observado en el momento de la necropsia.

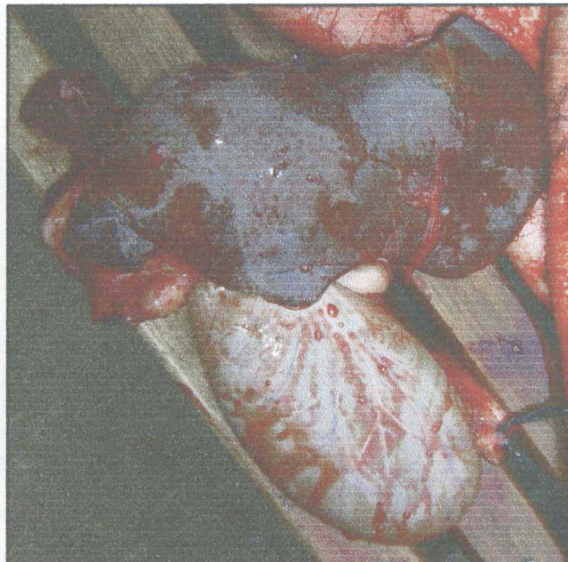


Figura 13. Temero N° 114, experimento I. Hígado disminuido de tamaño, de color rojo oscuro. Vesícula biliar aumentada de tamaño.

Histológicamente se destacan las lesiones a nivel de hígado caracterizadas por megalocitosis generalizada, núcleos con picnosis y cariorrexis, fibrosis severa con proliferación fibroblástica y proliferación de las células de las vías biliares, moderada infiltración grasa (Figuras 14 y 15).

En intestino enteritis catarral con edema de la pared. Riñones con moderada degeneración y necrosis tubular. Severo edema y congestión pulmonar. Miocardio con presencia de edema inter-fibrilar.

A nivel de sistema nervioso central se observó vacuolización de la sustancia blanca (espongiosis) a nivel de tálamo, tubérculos cuadrigéminos y cápsula interna.



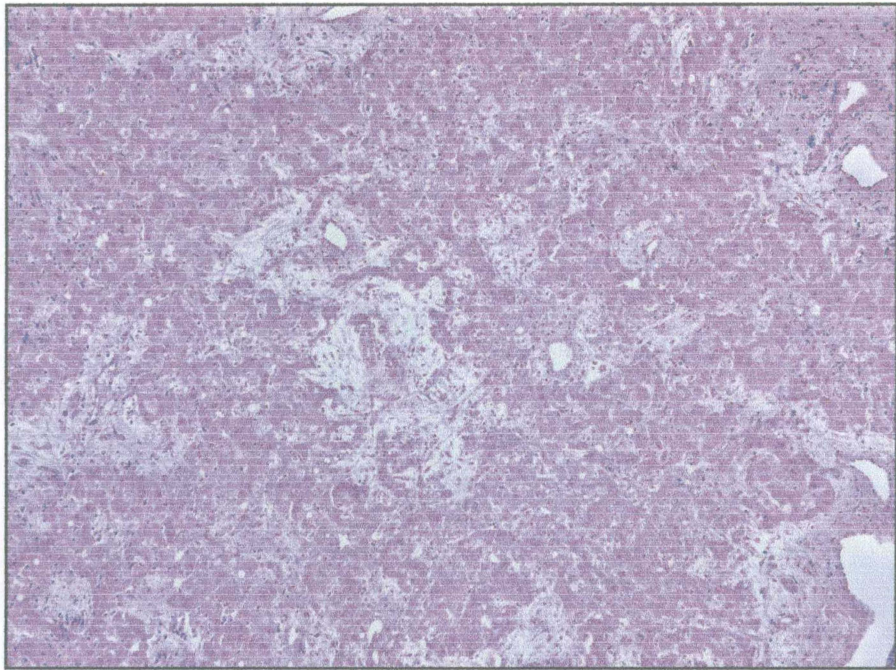


Figura 14. Hígado ternero N° 114, experimento I. Importante desorganización de la estructura hepática con megalocitosis, fibrosis y proliferación biliar. H.E. 60x.

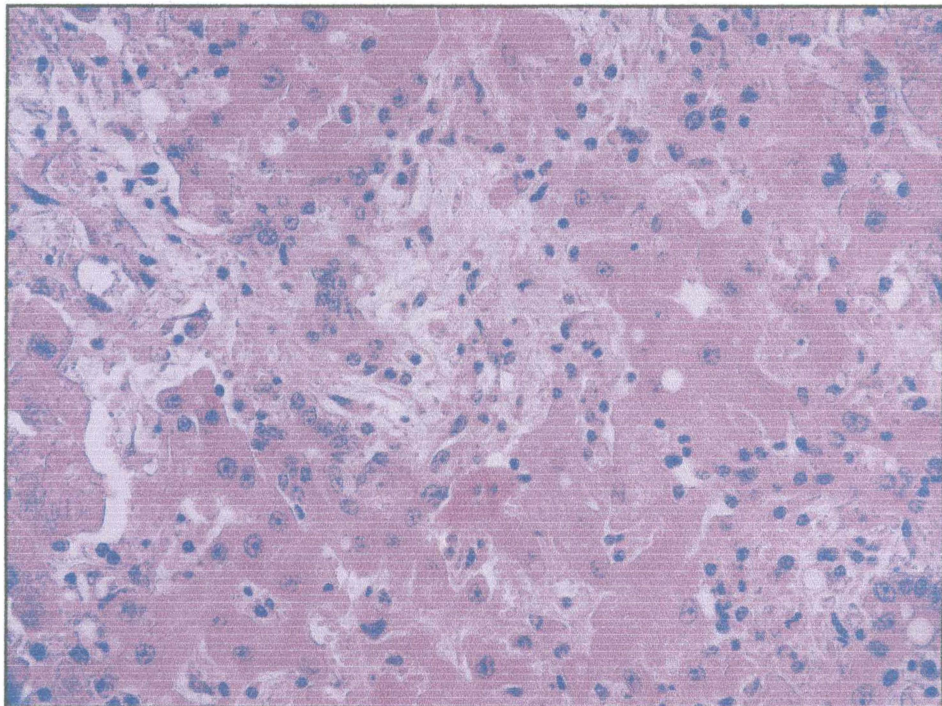


Figura 15. Hígado ternero N° 114, experimento I. Fibrosis, megalocitosis hepatocítica, picnosis, cariorrexis, necrosis hepatocítica individual, infiltración grasa y congestión. H.E. 600x.



### 7.3 EXPERIMENTO II

El ternero N° 6791 comenzó a manifestar signos de depresión, malestar general, anorexia, dolor abdominal, tenesmo (Figuras 16 y 17) y deposición de materia fecal escasa y deshidratada a partir del día 22 del experimento. El día 28 se presentó en decúbito lateral derecho con signos de dolor intenso (emisión de quejidos y pataleo), prueba yugular positiva, lagrimeo ocular, ingurgitación e intensa congestión de los vasos de la esclerótica, respiración de tipo abdominal y taquipnea; muriendo finalmente unas pocas horas después.

El ternero N° 6800 comenzó a presentar signos de depresión y malestar general a partir del día 21 del experimento, muriendo de manera súbita el día 26.

Los principales detalles acerca de los datos referentes al número de días transcurridos entre el inicio y la muerte de los animales como su dosificación se expresan en el Cuadro V.



Figura 16. Ternero N° 6791 del experimento II manifestando signos de intensa depresión y dolor abdominal.



Figura 17. Ternero N° 6791 del experimento II manifestando signos de depresión, dolor abdominal y tenesmo.

Cuadro V. Peso de los animales, dosis administrada de la planta, aparición de los signos clínicos, y duración del experimento II.

Animal			Dosis de planta seca			Signos clínicos		Duración del experimento
Nº	Peso inicial (día 1) (kg)	Peso final (kg)	Total (g MS)	Dosis (g MS/kg/pv)	Nº de dosis	Comienzo (después del día 1)	Duración (días)	Desde el día 1 hasta la muerte (días)
6800	85	78,5 (día 20)	1275	15	4	21	5	26
6797 (t)	89	95 (día 27)	0	0	0	-	-	-
6791	87	80 (día 27)	2088	24	6	22	6	28

(t = testigo; kg = kilogramos; g MS = gramos de materia seca; pv = peso vivo)

La evolución de peso indicó que el ternero testigo experimentó una ganancia de peso promedio de 222 g diarios (calculado sobre 27 días), mientras que los terneros N<sup>os</sup> 6791 y 6800 presentaron una pérdida de peso diaria promedio de 259 (también calculado sobre 27 días) y 325 g (calculado sobre 20 días) respectivamente (Figura 18).

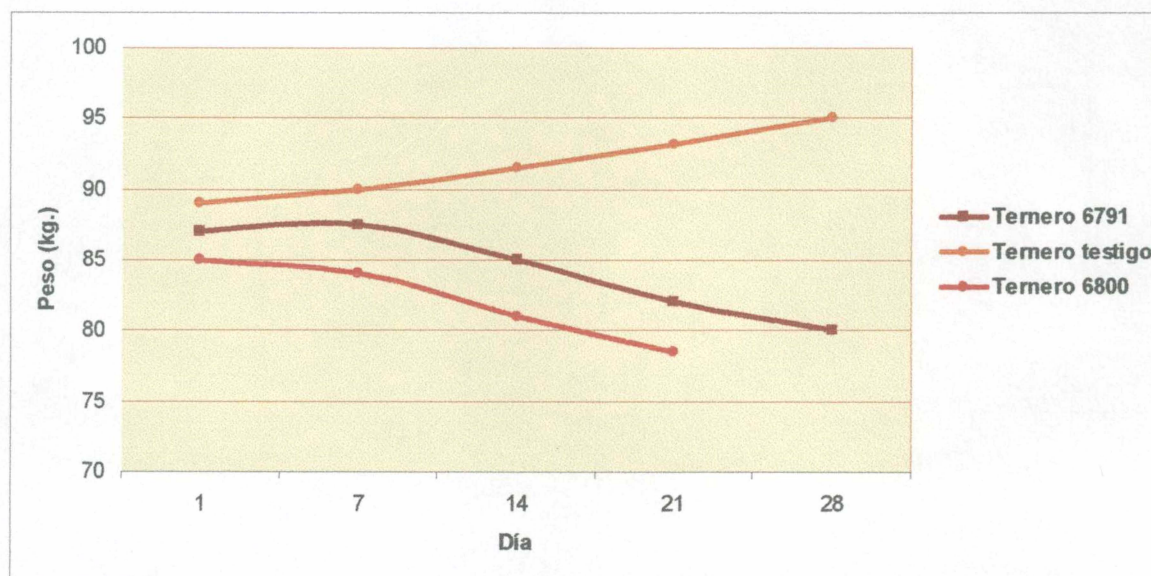


Figura 18. Evolución de peso de los terneros del experimento II.

El examen de funcionalidad hepática reveló alteraciones en las concentraciones de Creatinina sérica en los terneros N<sup>os</sup> 6791 y 6800 a partir del día 14 del ensayo. Las proteínas séricas se mantuvieron dentro de los valores de referencia en los tres terneros a lo largo de todo el experimento, tal como aparece ilustrado en el Cuadro VI.



Cuadro VI. Experimento II. Resultados de examen de funcionalidad hepática: Proteínas totales, Albúmina, Globulinas, Relación Alb/Glob, y Creatinina sérica.

Día	Proteínas totales (g/L)				Albúmina (g/L)				Globulinas (g/L)				Relación Alb/Glob				Creatinina sérica (μmol/L)			
	1	7	14	21	1	7	14	21	1	7	14	21	1	7	14	21	1	7	14	21
Ternero																				
6797	68	65	70	69	39	39	40	39	28	26	30	30	1,4	1,5	1,3	1,3	115	111	135	133
6791	69	64	69	66	39	38	38	37	27	26	31	29	1,3	1,4	1,2	1,3	112	120	154	173
6800	65	63	67	69	37	36	36	36	29	27	31	33	1,2	1,3	1,2	1,1	110	107	145	171
V. Ref.	62 - 90				30 - 36				30 - 35				0,8 - 1,2				90 - 135			

(g/L = gramos por litro; Alb = Albúmina; Glob = Globulinas; μmol/L = micro mol por litro; V. Ref. = Valores de Referencia)

Los valores encontrados de las enzimas Fosfatasa Alcalina Sérica (FAS), Aspartato Amino Transferasa Sérica (AST) y Gamma Glutamil Transpeptidasa Sérica (GGT), de los terneros problema (N° 6791 y 6800) mostraron un claro aumento en relación al animal testigo, revelando un severo daño hepático progresivo (Figuras 19, 20 y 21).

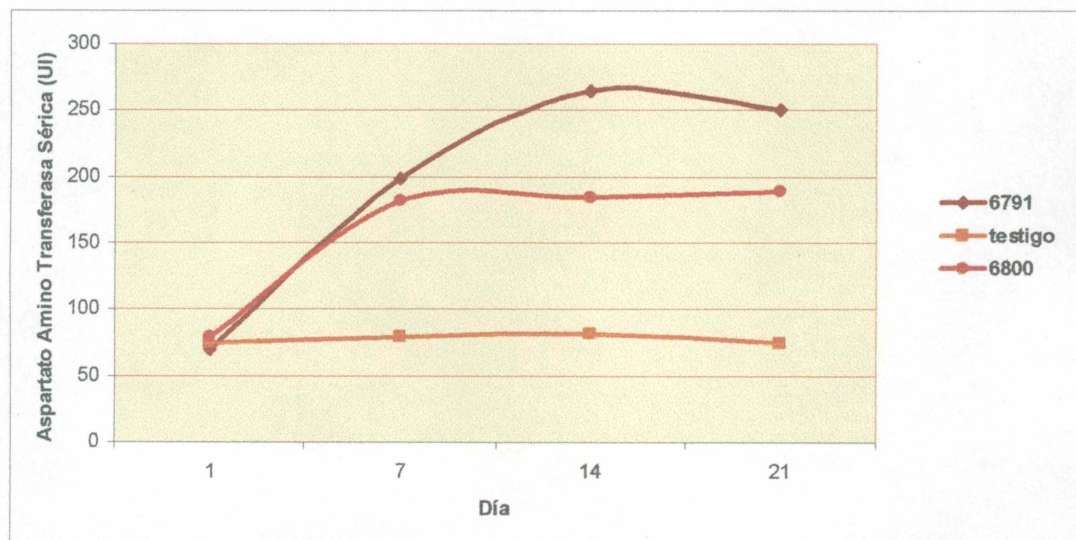


Figura 19. Niveles de la enzima Aspartato Amino Transferasa Sérica en los terneros del experimento II. (Valores de Referencia = 40 - 90 UI) (UI = Unidades Internacionales)



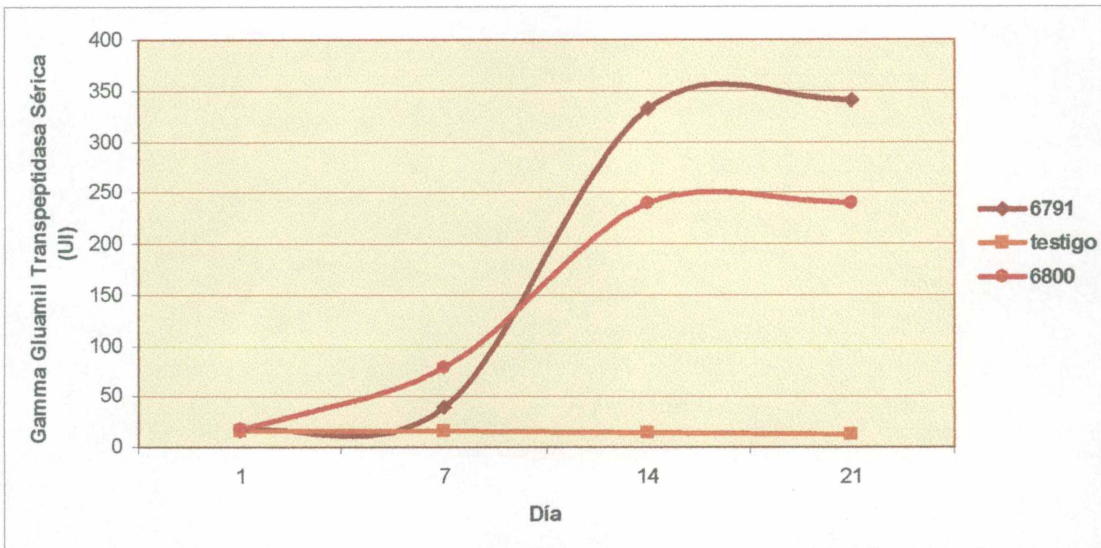


Figura 20. Niveles de la enzima *Gamma Glutamyl Transpeptidasa Sérica* en los terneros del experimento II.

(Valores de Referencia = 4 – 20 UI) (UI = Unidades Internacionales)

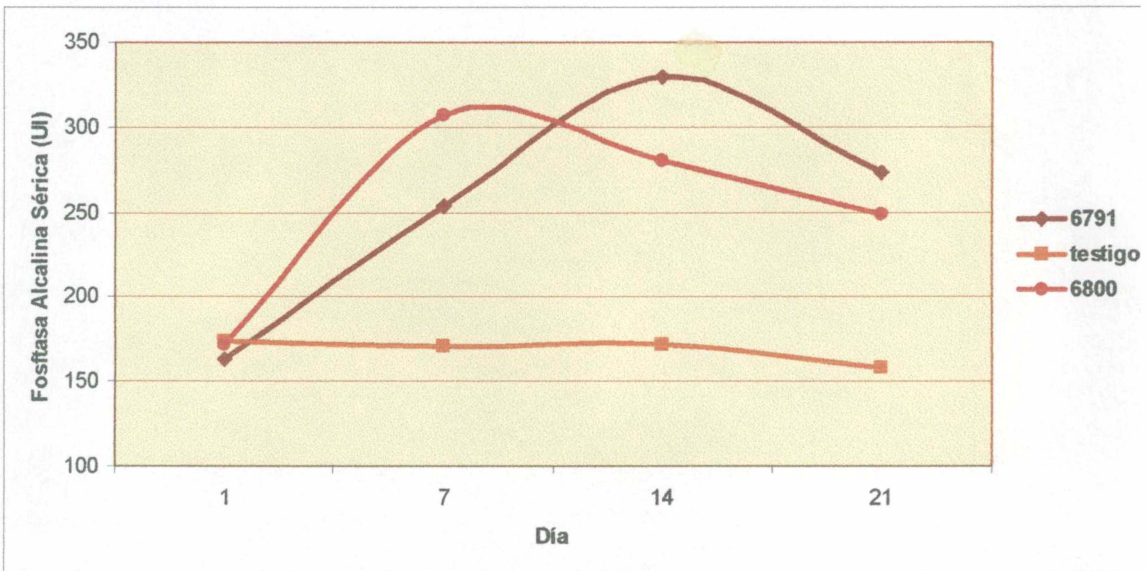


Figura 21. Niveles de la enzima *Fosfatasa Alcalina Sérica* en los terneros del experimento II.

(Valores de Referencia = <225 UI) (UI = Unidades Internacionales)

Los hallazgos macroscópicos hallados en las necropsias de los terneros N° 6791 y 6800 fueron similares. Los principales constituyeron edema generalizado a nivel de tejido subcutáneo, sangre sin coagular, licuefacción de la grasa corporal y renal, ascitis (3,5 litros en el caso del ternero N° 6797), importante edema de abomaso (Figura 22), edema de intestinos delgado y grueso, ganglios mesentéricos muy aumentados de tamaño. En ambos casos el hígado se presentó de tamaño normal, de consistencia firme y color rojo oscuro. Vesícula



biliar de paredes edematosas y hemorrágicas, con contenido de apariencia gelatinosa color naranja intenso (Figura 23). Otros hallazgos constituyeron presencia de líquido en cavidad torácica, edema y congestión pulmonar bilateral importantes; corazón edematoso con paredes engrosadas; sistema nervioso central con edema y congestión.

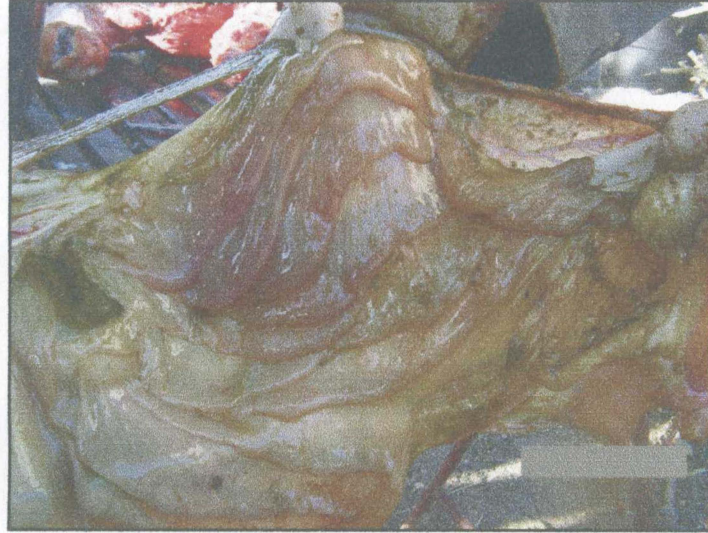


Figura 22. Mucosa de abomaso con edema y numerosas hemorragias, en ternero N° 6791, experimento II.



Figura 23. Ternero N° 6800, experimento II. Hígado presentando vesícula biliar aumentada de tamaño.



Los hallazgos a la histopatología encontrados en las muestras de hígado del ternero N° 6791 revelaron moderada congestión hepatocítica y fibrosis, proliferación fibroblástica, proliferación canalicular, infiltración grasa difusa, proliferación de células de Kupffer, degeneración granular y vacuolización de hepatocitos (Figuras 24 y 25). A nivel de abomaso se visualizaron infiltrados inflamatorios y congestión, en intestino un denso infiltrado mononuclear a nivel mucoso, hipersecreción glandular y congestión. Las muestras de riñón presentaron degeneración y necrosis tubular con congestión y hemorragias pélvicas. Las lesiones halladas en sistema nervioso central consistieron en vacuolización de la sustancia blanca a nivel de tálamo y tubérculos cuadrigéminos (Figura 26). A nivel de miocardio solo se presentó una moderada congestión, mientras que en los pulmones se observó distensión de los tabiques inter-alveolares, congestión e inflamación.

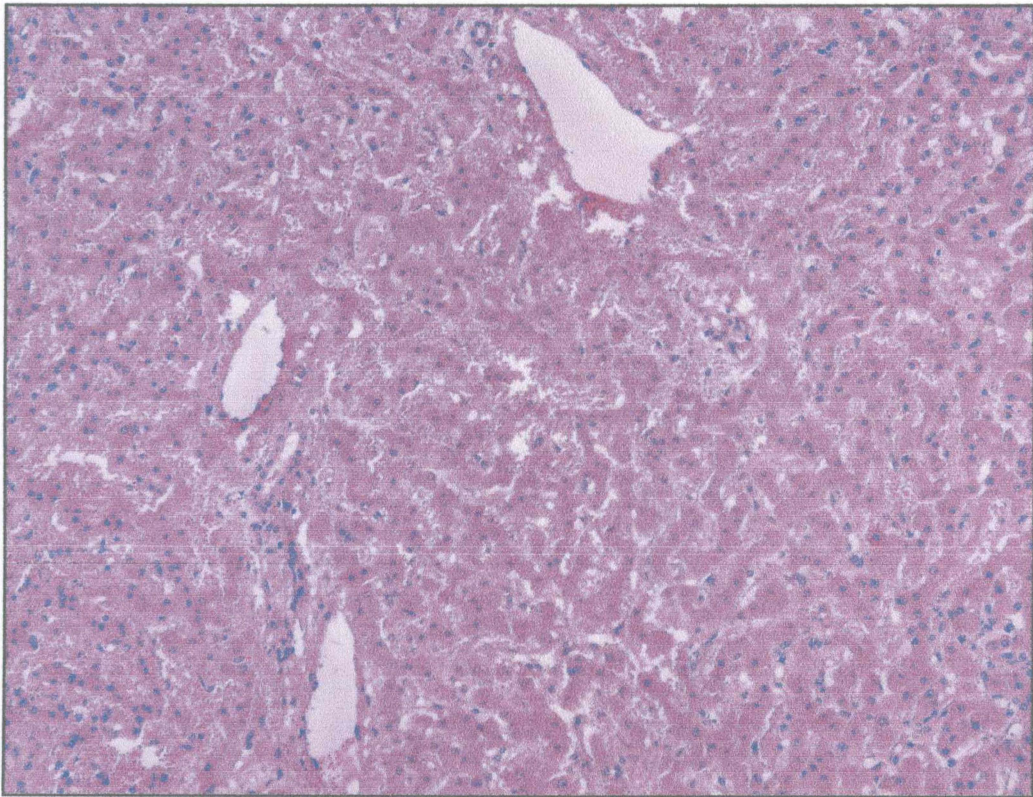


Figura 24. Ternero N° 6791, experimento II. Desorganización de la estructura hepática con destrabeculización y fibrosis. Se observa también congestión, infiltración grasa y proliferación canalicular. H.E. 100x.



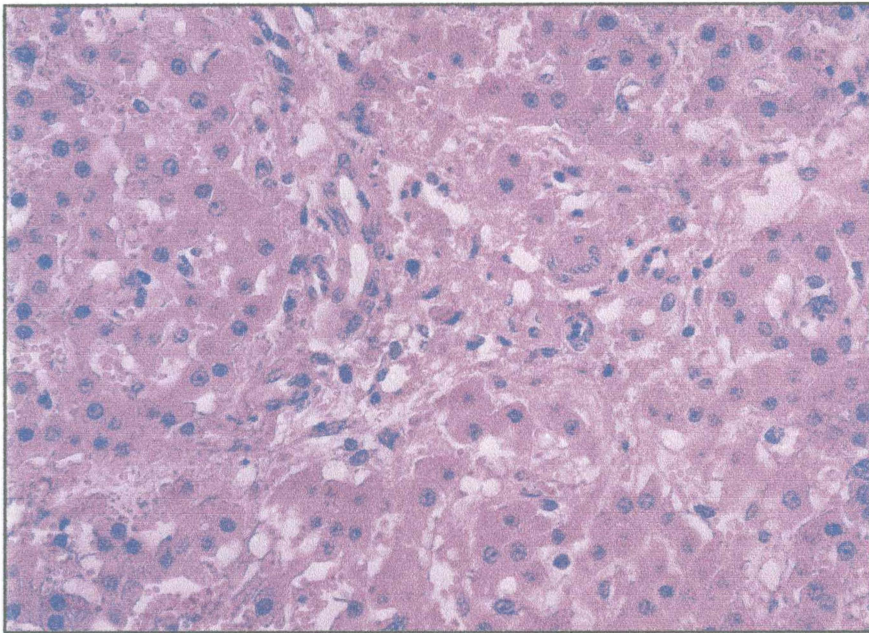


Figura 25. Ternero Nº 6791, experimento II. Se observa megalocitosis hepatocítica, alteraciones nucleares (picnosis y cariórrexis), infiltración lipídica, proliferación biliar, proliferación fibroblástica, y congestión. H.E. 600x.

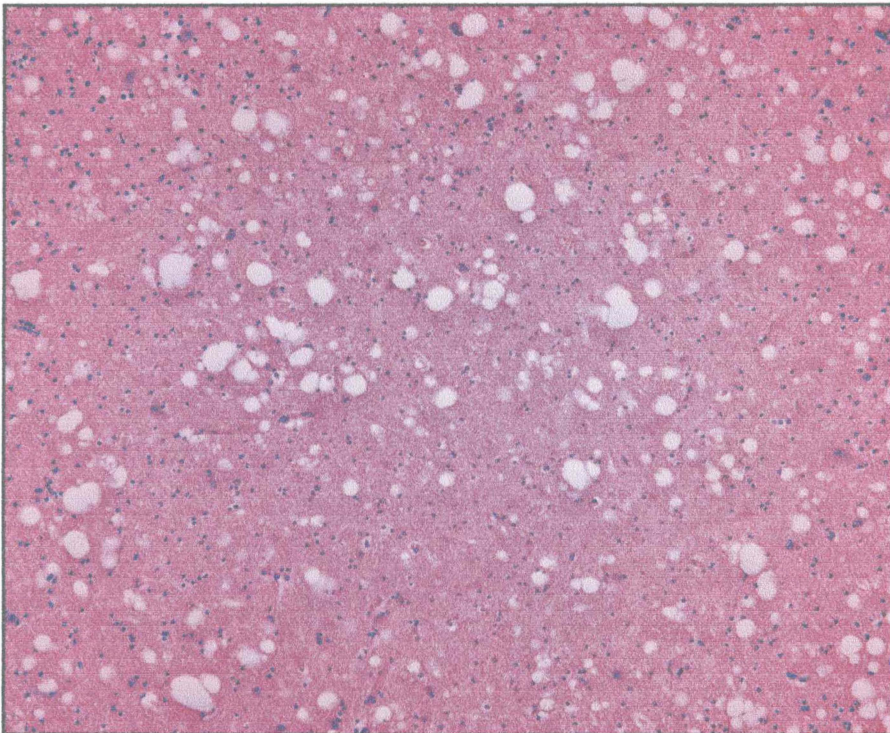


Figura 26. Sistema nervioso central: Tubérculo Cuadrigémimo. Ternero Nº 6791, experimento II. Sustancia blanca con vacuolización (espongiosis). H.E. 100x.



El ternero N° 6800 presentó a la histopatología el hígado sumamente congestivo con áreas de fibrosis, necrosis individual de los hepatocitos, megalocitosis, picnosis nuclear, cariorrexis, proliferación fibroblástica y canalicular moderada (Figura 27). El intestino presentó una severa enteritis catarral evidenciada por infiltrado en mucosa de elementos mononucleares con hiperplasia e hipersecreción glandular. En riñón se hallaron congestión, moderada degeneración y necrosis tubular. Las muestras de pulmón revelaron congestión severa con distensión de los tabiques inter-alveolares, elementos inflamatorios y áreas de enfisema compensatorio. En miocardio se visualizó edema inter-fibrilar. El sistema nervioso central se presentó congestivo a nivel de la sustancia blanca con signos degenerativos caracterizados por vacuolas redondeadas nítidas.

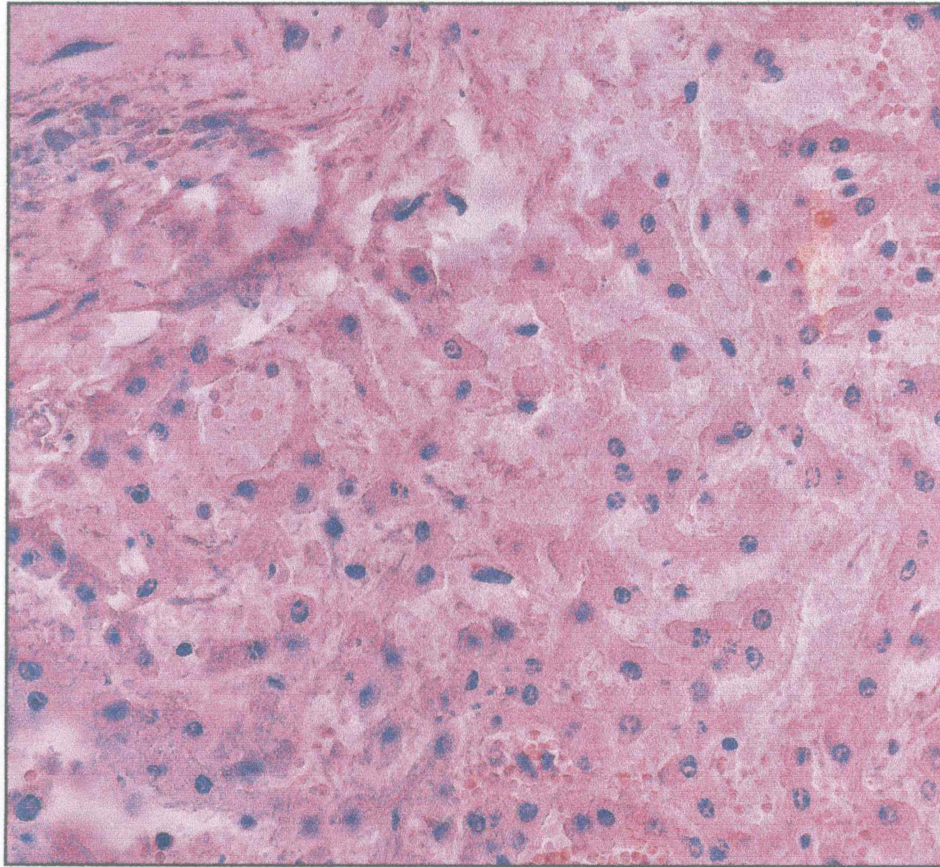


Figura 27. Hígado ternero N° 6800, experimento II. Megalocitosis hepatocítica, congestión y fibrosis. H.E. 600x.

## 8. DISCUSIÓN

Las diferentes experiencias realizadas comprobaron que *Senecio grisebachii*, especie que ha sido identificada en varios lugares donde han ocurrido brotes de seneciosis, es tóxico para los bovinos tal cual lo cita la literatura consultada (Podestá et al., 1976; Riet-Correa & Méndez, 1993; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006). Esto permite suponer que *S. grisebachii* podría haber estado involucrado en la etiología de los focos de intoxicación por senecio en bovinos diagnosticados en el área de influencia del Laboratorio Regional Noroeste de la División de Laboratorios Veterinarios (DILAVE) "Miguel C. Rubino" de la ciudad de Paysandú (Rivero, Com. Pers, 2008).

Los resultados de este trabajo permiten afirmar que la desecación de las plantas de *Senecio grisebachii* no determina la pérdida de su toxicidad, como aparece citado en la bibliografía (Gallo, 1987; Araya, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; García y Santos et al., 2003; Castilhos et al., 2004; Villar et al., 2006).

Las plantas de *Senecio grisebachii* que fueron empleadas en los experimentos constituyeron frondosas matas de hasta un metro y medio de altura, con hojas aserradas de envés color verde grisáceo. Al arrancarlas emitían un fuerte olor amargo que se quedaba impregnado en las manos y que es bien característico pues todos los ejemplares recogidos lo presentaron. Esta comprobación permite explicar el rechazo de los animales a consumir estas malezas en condiciones normales, tal como lo afirman los diferentes autores (Araya, 1990; Kelly, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007). También pudo evaluarse parte del ciclo de esta especie, confirmando que la floración ocurre en los meses de octubre y noviembre, con flores amarillas, similares a margaritas, de aproximadamente 3 cm. de diámetro, tal como aparece citado en la literatura consultada (Cabrera, 1953; Maizocca et al., 1976; Podestá et al., 1976; Lombardo, 1984; Gallo, 1987; Araya, 1990; Teibler et al., 1999; da Silva et al., 2006).

Las plantas de la experiencia I fueron recolectadas en el mes de junio mientras se encontraban en su forma vegetativa, mientras que las plantas de la experiencia II se encontraban en fase de floración (octubre y noviembre). A su vez, en la experiencia II se emplearon dosis de planta seca menores (15 y 24 g/kg/pv) que en la experiencia I (45 g/kg/pv), demostrando niveles tóxicos importantes.

El hecho que en la experiencia II se logró reproducir la intoxicación a menores dosis, corrobora la toxicidad del *Senecio grisebachii* en diferentes estaciones del año pudiendo coincidir que las plantas en su fase de floración son más tóxicas que en su forma vegetativa debido a su mayor contenido en alcaloides pirrolizidínicos. Esto también está relacionado con lo afirmado por los diversos autores de la literatura consultada (Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002;

Castilhos et al., 2004; da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007). Esta constituye una hipótesis que sólo podría ser confirmada por la determinación de concentración de alcaloides pirrolizidínicos en las hojas, tallos y flores de *Senecio grisebachii* en sus diferentes etapas de crecimiento.

Las plantas recolectadas en junio presentaron en promedio un 19,7% de materia seca, mientras que las colectadas en octubre presentaron un porcentaje mayor (27,5%). Esta diferencia puede explicarse por la fase del ciclo en que se encontraban las plantas al momento de la colecta, estando las del mes junio en su forma vegetativa y las de octubre en floración (presentando mayor relación tallos/hojas y además el componente flores y semillas).

Dados estos porcentajes en materia seca se puede inferir que las dosis de planta verde administradas al ternero del experimento I (Nº 114, dosis 45 g MS/kg/pv) fueron de 228,42 g/kg/pv cada una, haciendo un total de 20329,95 g de planta verde. Sobre los 21 días que duró la etapa de administración de la planta, dicho ternero habría consumido teóricamente unos 968,09 g de planta verde/día.

El ternero Nº 6797 del experimento II (dosis 24 g MS/kg/pv) habría recibido 6 dosis de planta verde equivalentes a 87,27 g/kg/pv cada una; unos 7592,72 g de planta verde en total. Si lo ponderamos por la cantidad de días que duró la administración del senecio, dicho ternero habría consumido 690,24 g de planta verde por día (calculado sobre 11 días).

Del mismo modo podemos inferir que durante el período de intoxicación el ternero Nº 6800 (15 g MS/kg/pv) consumió 4636,36 g de planta verde en total, subdivididos en 4 dosis de 54,54 g/kg/pv cada una. Esto significaría que teóricamente, en esos 7 días el ternero habría consumido aproximadamente unos 662,33 g de planta verde por día.

En relación al grado de toxicidad de esta especie de senecio para los bovinos, no fue posible obtener resultados concluyentes debido a que sólo se utilizó un bovino para probar cada dosis, sin realizar repeticiones y sin la determinación de la concentración de alcaloides pirrolizidínicos de las plantas que fueron administradas en cada experiencia. Lo que sí puede afirmarse con seguridad es que *S. grisebachii* se comportó en nuestro trabajo como una maleza altamente tóxica, de gran peligro para los bovinos, y cuya dosis tóxica letal mínima puede ser aún menor que la empleada en la experiencia II. Tanto es así que podría superar en toxicidad a *Senecio brasiliensis* si tomamos como referencia el trabajo de Méndez et al. (1990). En el mismo la dosis tóxica mínima probada (22,5 g MS/kg de pv) fue una vez y media mayor a la dosis utilizada en nuestra última experiencia (15 g MS/kg/pv) y, si bien desencadenó un cuadro clínico de intoxicación y retardo del crecimiento, no concluyó con la muerte del animal intoxicado a diferencia de lo acontecido en nuestros ensayos. Este fenómeno podría estar explicado, según lo citado por los autores consultados, tanto por diferencias en el contenido de alcaloides en las plantas probadas (especie de senecio utilizada, estadio del ciclo), como a diferencias determinadas por el medio ambiente (suelo, clima, manejo, efecto año, entre otros). Podrían existir

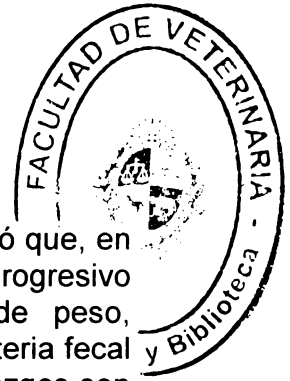


también diferencias de susceptibilidad a la intoxicación por alcaloides pirrolizidínicos entre los animales utilizados en las experiencias debidas a la edad, estado de nutrición, manejo, o diferencias de tipo individual, entre otros (Garner, 1970; Podestá et al., 1976; Jubb & Kennedy, 1980; Gallo, 1987; Rivero et al., 1989; Araya, 1990; Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; García y Santos et al., 2003; Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005; da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007; Santos et al., 2008).

Tal cual lo cita la literatura consultada, la patogenia de los principios tóxicos componentes del *S. grisebachii* estaría centrada principalmente en el hígado (Jubb & Kennedy, 1980; Gallo, 1987; Kelly, 1990; Araya, 1991; Riet-Correa & Méndez, 1993; Maclachlan & Cullen, 1995; Tokarnia et al., 2000; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008). En las tres experiencias se desarrollaron lesiones hepáticas graves que en poco tiempo desencadenaron fallas en la funcionalidad de este órgano con signos digestivos y de desmejoramiento progresivo del estado general de los animales. Si bien se encontraron lesiones graves en otros órganos como corazón, pulmones y encéfalo, puede afirmarse que dichas lesiones no se produjeron por acción primaria de los alcaloides y que son hallazgos de tipo secundario. Esto se explica porque dichos órganos no presentaron lesiones específicas a la histopatología que indiquen la acción de los alcaloides sobre ellos como lo fue la megalocitosis hallada en los hepatocitos, hecho concordante con lo afirmado por los diversos autores (Rivero et al., 1989; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Stöber et al., 2005; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008). De todos modos, las lesiones secundarias (y por tanto falla de la función) de estos órganos son de especial importancia ya que probablemente hayan sido los causantes de la muerte de los animales, tal cual lo cita la literatura (Kelly, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Maclachlan & Cullen, 1995; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002).

Los cuadros clínicos presentaron una evolución crónica pero de menor duración que lo esperado según lo citado en la mayoría de las fuentes, en los que se mencionan cuadros de varias semanas a meses de evolución (Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood, et al., 2002; Santos et al., 2008). La explicación de este hecho puede deberse a la alta susceptibilidad de los animales utilizados en los ensayos, edad, y/o por la gran toxicidad del *S. grisebachii* (Garner, 1970; Podestá et al., 1976; Jubb & Kennedy, 1980; Gallo, 1987; Rivero et al., 1989; Araya, 1990; Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; García y Santos et al., 2003; Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005; da Silva et al., 2006; Brambilla et al., 2007; Santos et al., 2008).

Los signos clínicos que mostraron los animales en las diversas experiencias fueron similares entre sí, presentando coincidencias con los citados por la literatura (Rivero et al., 1989; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993;



Tokarnia et al., 2000; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008). Se observó que, en general, los terneros de las tres experiencias desarrollaron un cuadro progresivo de desmejoramiento de estado general, con marcada pérdida de peso, depresión, deshidratación, y un cuadro digestivo con deposición de materia fecal seca de color gris y maloliente, dolor abdominal y tenesmo. Estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por los diversos autores (Rivero et al., 1989; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008).

Por otro lado, los altos valores de las enzimas Aspartato Amino Transferasa Sérica (AST), Gamma Glutamil Transpeptidasa Sérica (GGT) y Fosfatasa Alcalina Sérica (FAS) que presentaron los terneros de la experiencia II durante el proceso de intoxicación concuerdan con el cuadro de lesión hepática encontrado en la histopatología. Los valores de concentración de Creatinina sérica mostraron también valores alterados, revelando la existencia de una insuficiencia renal, coincidente con los hallazgos a la histopatología y lo citado por los diferentes autores. El resto de los parámetros del examen de funcionalidad hepática se mantuvieron normales durante todo el experimento confirmando, al igual que lo citado en la bibliografía consultada, que los niveles séricos de las enzimas AST, GGT y FAS son mejores indicadores del estado de función hepática (Crawford, 2006; Villar et al., 2006; Barros et al., 2007; Santos et al., 2008).

No se lograron reproducir signos de encefalopatía hepática como los que se vieron en las reproducciones experimentales realizadas por Méndez et al. (1990) y Pilati & Barros (2007), ni los signos de fotosensibilización o ictericia citados en la bibliografía (Rivero et al., 1989; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood, et al., 2002; Castilhos et al., 2004; Villar et al., 2006; Santos et al., 2008). De todos modos, debe considerarse que estas manifestaciones no son constantes y se presentan generalmente en animales que manifiestan la enfermedad avanzada con una evolución de varias semanas (Rivero et al., 1989; Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002; Kelly, 2002; Brambilla et al., 2007; Santos et al., 2008).

Los hallazgos de necropsia observados: edemas a nivel general, deshidratación, ascitis e hidrotórax, sangre que no coagula de color oscuro, hemorragias de las serosas, heces secas, grisáceas, malolientes y con mucus, cadena de ganglios mesentéricos aumentados de tamaño, edema de abomaso, disminución del tamaño hepático con alteración de color y aumento de la consistencia, agrandamiento de la vesícula biliar, son todos coincidentes con los mencionados en la literatura (Podestá et al., 1976; Rivero et al., 1989; Araya, 1990; Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005; Santos et al., 2008).

Si bien la muerte del ternero N° 6800 estuvo relacionada con un episodio de insuficiencia pulmonar aguda (edema y congestión pulmonar), la elevación de

los valores de las enzimas hepáticas investigadas y la lesión histológica a nivel hepático permiten confirmar la acción de los alcaloides pirrolizidínicos propios del senecio. Como lo citan diversos autores, las alteraciones o insuficiencia funcional de otros órganos (como riñones y pulmones) son responsables de la muerte de los animales en algunos casos de intoxicación por senecio (Kelly, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Maclachlan & Cullen, 1995; Tokarnia et al., 2000; Blood et al., 2002).

Los hallazgos de necropsia se correspondieron con los signos clínicos encontrados en las tres experiencias y citados por la bibliografía (Rivero et al., 1989; Araya, 1990; Kelly, 1990; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Kelly, 2002; Stöber et al., 2005; Santos et al., 2008). Los animales sufrieron pérdida de peso y de estado de manera progresiva presentando -a la necropsia- licuefacción de la grasa corporal y edemas, frente a los animales testigo que mantuvieron un excelente estado de salud con aumento de peso. También coinciden los cuadros de dolor abdominal, aspecto de la materia fecal y tenesmo que presentaron los terneros, con importantes edemas de los pre-estómagos e intestinos y prolapso rectal.

Los hallazgos a la histopatología encontrados en los ensayos I y II fueron claramente coincidentes con los descritos por los diferentes autores de la bibliografía consultada. Las mismas consistieron en lesiones a nivel de hígado como megalocitosis hepatocítica (característica de la intoxicación por alcaloides pirrolizidínicos según los autores citados), fibrosis, proliferación biliar y fibroblástica, degeneración grasa y necrosis individual de los hepatocitos (Jubb & Kennedy, 1980; Kelly, 1990; Maclachlan & Cullen, 1995; Junqueira & Carneiro, 2006). También coincidieron los hallazgos encontrados en otros órganos como el encéfalo en el cual se hallaron lesiones de tipo degenerativo en la sustancia blanca como microcavitaciones y vacuolización, tal cual lo menciona la literatura consultada (Rivero et al., 1989; Méndez et al., 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia et al., 2000; Stöber et al., 2005; Santos et al., 2008).

En la tercera reproducción experimental (ternero N° 6800, dosis: 15 g MS/kg/pv), si bien se encontraron las mismas lesiones, éstas fueron menos evidentes, probablemente debido a la muerte prematura del animal.

Al igual que lo mencionado por los diversos autores, la histopatología resultó ser el método de elección para realizar el diagnóstico definitivo de esta intoxicación (Rivero et al., 1989; García y Santos et al., 2003; Crawford, 2006; Villar et al., 2006; Barros et al., 2007; Santos et al., 2008). Además, y de acuerdo con los autores antes mencionados, los resultados de los valores de las enzimas hepáticas son un auxiliar para el diagnóstico ya que permiten orientarlo hacia una afección de tipo hepático, aunque no permiten su confirmación.

Durante el tiempo en que se realizó este trabajo pudo corroborarse la presencia de la planta en litoral noroeste de nuestro país, su alto poder invasor, y la importancia que revisten las condiciones epidemiológicas (sobre todo el efecto

año) para su desarrollo, facilitando la ocurrencia de los brotes de intoxicación tal cual lo afirma la literatura consultada y lo confirma la información aportada por la Base de Datos del Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino" de Paysandú (Rivero et al., 1989; Riet-Correa & Méndez, 1993; Blood et al., 2002; García y Santos et al., 2003; Castilhos et al., 2004; Stöber et al., 2005; Crawford, 2006; Villar et al., 2006; Barros et al., 2007; Santos et al., 2008).

## 9. CONCLUSIONES

Los resultados de los experimentos demostraron que *Senecio grisebachii* es una maleza tóxica y letal para los bovinos.

El cuadro clínico, hallazgos de necropsia y lesiones histopatológicas observados coinciden con los citados en la literatura en bovinos intoxicados espontáneamente o de modo experimental con *Senecio spp.*

Por su presencia en el país, su alta capacidad de invasión, y por ser causa potencial de enfermedad y muerte en bovinos, debe de considerarse a *Senecio grisebachii* como una maleza altamente peligrosa para la producción pecuaria. Esto permite destacar la importancia de la confección e implementación de métodos para el control de esta maleza.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Araya, O. (1990) Seneciosis en caballos. Monografías de Medicina Veterinaria. Instituto Ciencias Clínicas Veterinarias. Facultad Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile. Disponible en: [http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon\\_vet\\_seccion/0.1419.SCID%253D14002%2526ISID%253D420.00.html](http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_seccion/0.1419.SCID%253D14002%2526ISID%253D420.00.html). Fecha de consulta: 11/09/07.
2. Araya, O. (1991) Manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática en bovinos: diagnóstico y tratamiento. Jornadas Uruguayas de Buiatría, XIX, Paysandú, Uruguay, pp.11-112.
3. Asociación Toxicológica Argentina (2002) Toxinas vegetales en la miel. Informe N° 12. Disponible en: <http://www.ataonline.org.ar/bibliotecavirtual/eboletin/eboletin57/b57.htm>. Fecha de consulta: 25/08/07.
4. Barros, C.; Castilhos, L.; Rissi, D.; Kommers, G.; Rech, R. (2007) Biópsia hepática no diagnóstico da intoxicação por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em bovinos. *Pesq Vet Bras*, 27(1):53-60. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/pvb/v27n1/10.pdf>. Fecha de consulta: 17/01/08.
5. Blood, D.C.; Radostits, O.M.; Gay, C.C.; Hinchcliff, K.W. (2002) Enfermedades causadas por toxinas vegetales, de hongos, cianofitos, clavibacterias y venenos de garrapatas y animales vertebrados. En: Blood, D.C.; Radostits, O.M.; Gay, C.C.; Hinchcliff, K.W. *Medicina Veterinaria*. 9ª ed. México, Ed. Interamericana, Volumen II, pp.1939-2029.
6. Bondan, C.; Mendes Soares, J.C.; da Silva, M.; Lopes, C.; Graça, D.; da Rocha, R. (2005) Estresse oxidativo e resposta antioxidante em eritrócitos de bovinos intoxicados por *Senecio spp.* Disponible en: <http://www.coralx.ufsm.br/ppgmv/seminarios2005/CarlosBondan.pdf>. Fecha de consulta: 17/01/08.
7. Brambilla, G.; Epifane, M.; Fumeo, L.; Pontiggia, R. (2007) Alcaloides. *Revista de Facultades de Ciencias Exactas y Naturales, y Salud; Universidad de Belgrano*. Disponible en: [http://www.ub.edu.ar/revistas\\_digitales/Ciencias/A2Num5/articulos.htm](http://www.ub.edu.ar/revistas_digitales/Ciencias/A2Num5/articulos.htm). Fecha de consulta: 25/08/07.
8. Cabrera, A.L. (1953) *Manual de la flora de los alrededores de Buenos Aires*. Buenos Aires, Ed. Acme, 589p.

9. Castilhos Karam, F.S.; Pereira Soares, M.; Haraguchi, M.; Riet-Correa, F.; Méndez, M.C.; Jarenkow, J.A. (2004) Aspectos epidemiológicos da seneciose na região sul do Rio Grande do Sul. *Pesq Vet Bras*, 24(4):191-198. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/pvb/v24n4/a04v24n4.pdf>. Fecha de consulta: 17/09/07.
10. Censo General Agropecuario DIEA (2000) Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca. Disponible en: [http://www.mgap.gub.uy/diea/CENSO2000/censo\\_general\\_agropecuario\\_2000.ntm](http://www.mgap.gub.uy/diea/CENSO2000/censo_general_agropecuario_2000.ntm). Fecha de consulta: 18/07/07.
11. Chans, L.E.; Vitale, E.; Caponi, O. (2006) Actualización en epidemiología. Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca; Dirección Nacional de Servicios Ganaderos, Unidad de Epidemiología. Disponible en: [http://www.mgap.gub.uy/Cartelera/Llamados/Epidemiologia\\_Sistema%20Mundial%20de%20OIE.zip](http://www.mgap.gub.uy/Cartelera/Llamados/Epidemiologia_Sistema%20Mundial%20de%20OIE.zip). Fecha de consulta: 14/03/08.
12. Crawford, J.M. (2006) El hígado y las vías biliares. En: Kumar, V.; Abbas, A.K.; Fausto, N. Robbins & Cotran: Patología estructural y funcional. 7ª ed. Madrid, Ed. Elsevier, pp.881-941.
13. da Silva, C.; Abati, A.; Heinzmann, B. M. (2006) Alcaloides pirrolizidínicos em espécies do gênero Senecio. *Quim Nova*, 29(5):1047-1053. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n5/31069.pdf>. Fecha de consulta: 29/09/07.
14. Dyce, K.M.; Sack, W.O.; Wensing, C.J.G. (1999) Anatomía veterinaria. 2ª ed. México, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 952p.
15. Gallo, G. (1987) Plantas tóxicas para el ganado en el cono sur de América. 2ª ed. Buenos Aires, Ed. Hemisferio sur, 213p.
16. García y Santos, C.; Elias, F.; Ramos, A.; Soares, M.P.; Schild, A.L. (2003) Intoxicaciones diagnosticadas en bovinos por el Laboratorio Regional de Diagnóstico (UFPel) entre 1990 y 2002. *Jornadas Uruguayas de Buiatría, XXXI*, Paysandú, Uruguay, pp.141-143.
17. Garner, R.J; Papworth, D.S. (1970) Toxicología Veterinaria. 3ª ed. Zaragoza, Ed. Acribia, 470p.
18. Geneser, F. (2006) Aparato digestivo. En: Geneser, F. *Histología: Sobre bases biomoleculares*. 3ª ed. Buenos Aires, Ed. médica Panamericana, pp.465-533.

19. Ilha, M.R.S.; Loretto, A.P.; Barros, S.S.; Barros, C.S.L. (2001) Intoxicação espontânea por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em ovinos no Rio Grande do Sul. *Pesq Vet Bras*, 21(3):123-138. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/pvb/v21n3/6558.pdf>. Fecha de consulta: 17/09/07.
20. Jubb, K.V.F.; Kennedy, P.C. (1980) El hígado y el sistema biliar. En: Jubb, K.V.F.; Kennedy, P.C. *Patología en los animales domésticos*. Montevideo, Ed. Hemisferio Sur, pp.229-311.
21. Junqueira, L.C.; Carneiro, J. (2006) Órganos anexos al tracto digestivo. En: Junqueira, L.C.; Carneiro, J. *Histología básica*. 6ª ed. Barcelona, Ed. Masson, pp. 317-338. Incluye CD.
22. Kelly, W.R. (1990) El hígado y sistema biliar. En: Jubb K.V.F.; Kennedy, P.C.; Palmer, N. *Patología de los animales domésticos*. 3ª ed. Montevideo, Ed. Hemisferio Sur, Volumen II, pp.277-360.
23. Kelly, W.R. (2002) Enfermedad del hígado en grandes y pequeños rumiantes. *Jornadas Uruguayas de Buiatría*, XXX, Paysandú, Uruguay, pp.1-6.
24. Lombardo, A. (1984) *Flora montevicensis*. Montevideo, Ed. Intendencia Municipal de Montevideo, 2 V, 465p.
25. Maclachlan, N.J.; Cullen, J.M. (1995) Liver, Biliary System, and Exocrine Pancreas. En: Carlton, W.; McGavin, M.D. *Thomson's Special Veterinary Pathology*. 2ª ed. St. Louis, Ed. Mosby, pp.81-115.
26. Marzocca, A.; Marisco, O.J.; Del Puerto, O. (1976) Guía de identificación de las principales malezas. En: Marzocca, A.; Marisco, O.J.; Del Puerto, O. *Manual de malezas*. 3ª ed. Buenos Aires, Ed Hemisferio Sur, pp.137-507.
27. Méndez, M.C.; Riet-Correa, F.; Schild, A.; Martz, W. (1990) Intoxicação experimental por cinco espécies de *Senecio* em bovinos e aves. *Pesq Vet Bras*, 10:63-69.
28. Odriozola, E. (2003) Intoxicaciones de frecuente diagnóstico en la Pampa Húmeda, Argentina. *Jornadas Uruguayas de Buiatría*, XXXI, Paysandú, Uruguay, pp.19-25.
29. Pilati, C.; Barros, C. (2007) Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) em eqüinos. *Pesq Vet Bras*, 27(7):287-296; Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/pvb/v27n7/a06v27n7.pdf>. Fecha de consulta: 08/01/08.



30. Podestá, M.; Tórtora, J.L.; Moyna, P.; Izaguirre, P.R.; Arrillaga, B.; Altamirano, J. (1976) Seneciosis en bovinos: Su comprobación en el Uruguay. En: Riet Alvariza, F. Apuntes de toxicología veterinaria. Montevideo, Instituto de Farmacología y Medicina Experimental, Facultad de Veterinaria, UDELAR, pp.75-97.
31. Portalfarma (2002) Alcaloides. Disponible en: [http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/4DE2A2030B26B6F0C1256A790048D68C/\\$File/web\\_alcaloides.htm](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/4DE2A2030B26B6F0C1256A790048D68C/$File/web_alcaloides.htm). Fecha de consulta: 11/09/07.
32. Riet-Correa, F.; Medeiros, R. (2001) Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. *Pesq Vet Bras*, 21(1):38-42. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/pvb/v21n1/a08v21n1.pdf>. Fecha de consulta: 10/09/07.
33. Riet-Correa, F.; Méndez, M.C.; Schild, A.L. (1993) Intoxicações por plantas e micotoxicoses em animais domésticos. Montevideo, Ed. Agropecuaria Hemisferio Sur, 340p.
34. Rivero, R.; Quintana, S.; Ferola, R.; Haedo, F. (1989) Principales enfermedades diagnosticadas en el área de influencia del Laboratorio de Diagnóstico Regional Noroeste de CIVET. Miguel C. Rubino. Jornadas Uruguayas de Buiatría, XVII, Paysandú, Uruguay, pp.1-73.
35. Rivero, R.; Riet-Correa, F.; Dutra, F. (2000) Toxic plants affecting cattle and sheep in Uruguay. Congreso Mundial de Buiatría: Resúmenes, XXI, Punta del Este, Uruguay, p.10.
36. Romero, A.; Zeinsteger, P.; Teibler, P.; Montenegro, M.; Ruiz de Torrent, R.; Ríos, E.; Acosta de Perez, O. (2002) Lesiones hepáticas inducidas por componentes volátiles de *Senecio grisebachii* (margarita del campo o primavera) en ratones. Departamento Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNNE, Corrientes, Argentina. *Rev Vet*, 12/13:1-2. Disponible en: <http://vet.unne.edu.ar/revista/12-13/12y13-Romero-Lesiones.pdf>. Fecha de consulta: 10/09/07.
37. Santos, J.C.; Riet-Correa, F.; Simões, S.; Barros, C. (2008) Patogênese, sinais clínicos e patologia das doenças causadas por plantas hepatotóxicas em ruminantes e eqüinos no Brasil. *Pesq Vet Bras*, 28(1):1-14. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/pvb/v28n1/a01v28n1.pdf>. Fecha de consulta: 06/04/08.

38. Sisson, S.; Grossman, J.D. (1979) Esplacnología. En: Sisson, S.; Grossman, J.D. Anatomía de los animales domésticos. 4ª ed. Barcelona, Ed. Salvat, pp.367-496.
39. Stinson AL.W.; Calhoun M.L. (1994) Sistema digestivo. En: Dellmann, H.D. Histología veterinaria. 2ª ed. Zaragoza, Ed. Acribia, pp.177-221.
40. Stöber, M.; Martig, J.; Renner, E.; Laiblin, Ch. (2005) Enfermedades alimentarias, metabólicas, carenciales y tóxicas con la participación de varios sistemas orgánicos. En: Dirksen, G.; Gründer, H-D.; Stöber, M. Medicina Interna y Cirugía del Bovino. 4ª ed. Buenos Aires, Ed. Interamericana, Volumen II, pp.1125-1157.
41. Teibler, P.; Rios, E.; Amarilla, O.; Ciotti, E.; Acosta de Pérez, O. (1999) Resistencia del ovino a la intoxicación con *Senecio grisebachii* (Margarita Del Campo). Revista de Investigaciones Agropecuarias (RIA) N° 30. Disponible en: <http://www.agroparlamento.com.ar/agroparlamento/notas.asp?n=0794>. Fecha de consulta: 11/09/07.
42. Tokarnia C.H.; Döbereiner J.; Peixoto P.V. (2000) Plantas tóxicas do Brasil. Río de Janeiro, Ed. Helianthus, 297p.
43. Tomioka, M.; Calvo, F.; Siguas, A.; Sánchez, L.; Nava, E.; García, U.; Valdivia, M.; Reátegui, E. (1995) Enfermedad Hepática veno-oclusiva asociada a la ingestión de huamanripa (*Senecio tephrosioides*). Rev Gastroent Perú, 15(3):299-302. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/gastro/Vol\\_15N3/enferm\\_hepat.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/gastro/Vol_15N3/enferm_hepat.htm). Fecha de consulta: 03/04/08.
44. Vieira da Silva, M.L. (2003) Manual das doenças transmitidas por alimentos: Alcalóides Pirrolizidínicos. Programa de Aprimoramento Profissional em Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmitidas por Alimentos da Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE. Disponible en: <http://ftp.cve.saude.sp.gov.br>. Fecha de consulta: 03/04/08.
45. Villar, D.; Ortiz, J.J. (2006) Plantas tóxicas de interés veterinario: Casos clínicos. Barcelona, Ed. Masson, 179p.
46. Zeinsteger, P.; Acosta de Pérez, O.; Teibler, P.; Ríos, E.; Jorge, N. (2002) Hepatotoxicidad de compuestos volátiles de *Senecio grisebachii* (primavera). Facultad de Ciencias Veterinarias – UNNE, Corrientes, Argentina. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/Web/cyt/cyt/2001/4-Veterinarias/V-033.pdf>. Fecha de consulta: 10/09/07.