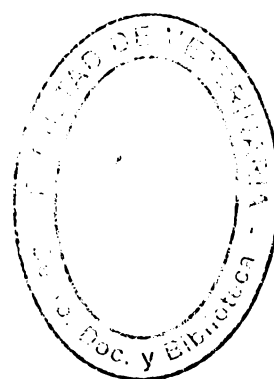


**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**DETERMINACION DE LA TOXICIDAD DE
Senecio madagascariensis PARA BOVINOS**

por



**ARROSPIDE PEREIRA, José Ignacio
LORENZELLI VARELA, Juan Marcelo
MONTEVERDE MONTANER, Juan Nicolás**

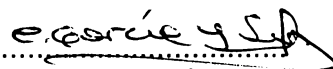
TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias.
(Orientación Producción Animal).
MODALIDAD: Ensayo Experimental



**MONTEVIDEO
URUGUAY
2010**

PÁGINA DE APROBACIÓN:

Presidente de Mesa:



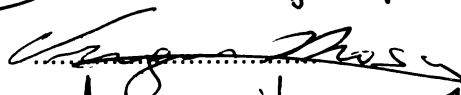
Carmen Garcia y Santos

Segundo Miembro (Tutor)




Jorge Moraes

Tercer Miembro



Virginia Mosca

Cuarto Miembro

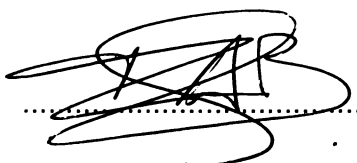


Radolfo Rivera

Fecha:

08/12/10

Autores:



José Ignacio Arrospide Pereira

FACULTAD DE VETERINARIA

Aprobado con 11 (once) vot

Juan Marcelo Lorenzelli Varela



Juan Nicolás Monteverde Montaner

FACULTAD DE VETERINARIA

Aprobado con 11 (once) vot

*Dedicado a todas aquellas personas e instituciones
que hicieron posible nuestra formación profesional.
Muy especialmente a 2 pilares fundamentales, mi familia y mi Señora.
Ignacio Arrospide.*

*A María Angélica Monteverde y flia.
Nicolás Monteverde.*

*A mis padres por el apoyo incondicional en el trayecto de mi carrera y a María Noel,
un verdadero sostén en mi vida.
Marcelo Lorenzelli.*

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Jorge Moraes, por la proposición para realizar este trabajo y ser nuestro tutor, y su total dedicación e influencia en nuestra formación profesional.
- Al Dr. Rodolfo Rivero por la dedicación, motivación y sus aportes en la planificación, realización y evaluación de este trabajo.
- Al Ing. Agr. Ramiro Zanoniani, por haber formado parte de la planificación de este trabajo.
- A la Estación Experimental Mario E. Cassinoni (EEMAC), por brindarnos alojamiento, y materiales necesarios para la realización del ensayo.
- A la Di.La.Ve "Miguel C. Rubino", a través del laboratorio regional Noroeste en la ciudad de Paysandú, y el Departamento de patología clínica del laboratorio central en Montevideo, por su colaboración e infraestructura brindada en el procesamiento de las muestras y aportes científicos.
- Al Dr. Gonzalo Uriarte por su colaboración.
- Al Dr. Pedro Dumestre por su colaboración permanente en las instancias de recolección de la planta en cuestión.
- A los Productores de Leche de Dolores (Pro. Le. Dol) por el aporte de material, diagnóstico y localización de zonas invadidas de *Senecio madagascariensis*.
- A los compañeros y amigos Drs. Rodrigo Fumero y Santiago Ferreira Chávez, por su incondicional colaboración y transmisión de experiencias vividas en esta misma experiencia.
- A Angel Colombino y a Diego Mosqueira, por su cooperación en la recolección de plantas y durante la reproducción del ensayo.
- A la Dra. Lourdes Adrién, por su colaboración y coordinación en los trabajos durante el ensayo en la EEMAC.
- A la Dra. Marcela Preliasco, por su colaboración y disposición para colaborar y aportes brindados.
- A la Dra. Carolina Matto, por su asistencia permanente en este trabajo.
- Al Dr. Alfredo Ferraris, por su apoyo, consejos y transmisión de experiencias aportadas en nuestra formación profesional.
- A los Estudiantes de Facultad de Agronomía (Pabellón 1, 2009), por su apoyo y colaboración en el trabajo de campo.

- A Martín Riet, por su colaboración y apoyo en la etapa práctica de la experimentación.
- A las Familias y Amigos, pilares fundamentales, tanto en la realización de este trabajo, como en el correr de nuestras vidas.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Página de aprobación.....	II
Agradecimientos.....	III
Lista de cuadros y figuras.....	IV
1. Resumen.....	V
2. Summary.....	V
3. Introducción.....	1
4. Revisión bibliográfica.....	3
4.1. Plantas tóxicas que contienen alcaloides pirrolizidínicos.....	3
4.1.1 Alcaloides Pirrolizidínicos.....	3
4.2. Plantas del género Senecio.....	5
4.3. <i>Senecio madagascariensis</i>	7
4.3.1 Toxicidad.....	10
4.4. El hígado en el ganado bovino.....	12
4.4.1. Definición y generalidades.....	12
4.4.2. Particularidades macroscópicas.....	12
4.4.3. Componentes de la estructura hepática.....	13
4.4.4. Irrigación.....	14
4.4.5. Fisiología.....	15
4.4.6. Patología.....	15
4.4.7. Signos clínicos de falla hepática.....	16
4.4.7.1. Ictericia.....	16
4.4.7.2. Edema.....	16
4.4.7.3. Hemorragia.....	17
4.4.7.4. Fotosensibilización.....	18
4.4.7.5. Signos neurológicos.....	18
4.4.8. A la necropsia.....	19
4.4.8.1 Cambios post-Morten.....	20
4.4.9. Alcaloides pirrolizidínicos y cobre.....	20
4.4.10. Medidas para evaluar el daño hepático.....	21
4.4.10.1 Bilirrubina sérica.....	21
4.4.10.2 Actividad enzimática.....	22
4.4.10.3 Proteínas plasmáticas.....	23
4.4.10.4 Biopsia hepática.....	23
5. Objetivos.....	24
5.1. Objetivos generales.....	24
5.2. Objetivos específicos.....	24
6. Hipótesis.....	24
7. Materiales y Métodos.....	25

7.1.	Recolección y procesamiento de la Planta.....	25
7.2.	Determinación y concentración de alcaloides pirrolizidínicos.....	26
7.3.	Lugar físico donde se desarrollo el experimento.....	26
7.4.	Elección de animales y procedimientos generales.....	27
7.5.	Exámenes de Laboratorio.....	27
7.6.	Reproducción Experimental.....	28
8.	Resultados.....	29
8.1	Reconocimiento de la planta y datos de materia seca.....	29
8.2	Contenido de alcaloides pirrolizidínicos.....	29
8.3	Reproducción experimental.....	29
8.4	Hallazgos de necropsia.....	32
8.5	Examen histológico.....	33
9.	Discusión.....	34
10.	Conclusiones.....	37
11.	Bibliografía.....	38
12.	Anexos.....	44

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadros

Cuadro I. Concentración y tipo de alcaloides pirrolizidínicos aislados en muestras procedentes de Australia y Hawaii de <i>Senecio madagascariensis</i> . Servicio de Investigación en Plantas Tóxicas del Departamento de Agricultura de EEUU.....	11
Cuadro II. Reproducción experimental.....	28
Cuadro III. Concentración y tipo de alcaloides pirrolizidínicos aislados en las muestras de <i>Senecio madagascariensis</i> enviadas al Servicio de Investigación en Plantas Tóxicas del Departamento de Agricultura de EEUU	29
Cuadro IV. Peso de los animales, dosis administrada de la planta, aparición de los signos clínicos (sgs) y duración del experimento.....	30

Figuras

Figura 1. Estructura básica de una Necina.....	4
Figura 2. Campo invadido por <i>Senecio madagascariensis</i>	6
Figura 3. Dispersión nacional de las diversas especies de Senecio.....	7
Figura 4. Flor de <i>Senecio madagascariensis</i>	8
Figura 5. Flor de <i>Senecio madagascariensis</i> con 13 pétalos.....	8
Figura 6. Flores maduras con los pelos, que facilitarían la diseminación.....	9
Figura 7. <i>S. madagascariensis</i> en estado vegetativo.....	9
Figura 8. <i>S. madagascariensis</i> en estado de floración.....	9
Figura 9. Alcaloides pirrolizidínicos aislados de <i>Senecio madagascariensis</i> de Australia y Hawai.....	11
Figura 10. Estructura del lobulillo hepático clásico.....	13
Figura 11. Estructura microscópica del hígado.	14
Figura 12. Ubicación del lugar físico de recolección del <i>Senecio madagascariensis</i>	25
Figura 13. Hojas y partes blandas de la planta, materia prima para el ensayo.....	26
Figura 14. Ternero 5885 con depresión.....	30
Figura 15. Ternero 5885 con leve corrimiento ocular.....	30
Figura 16. Ternero 5886 a 10 días de comenzado el ensayo.....	31
Figura 17. Ternero 5886, con leve lagrimeo.....	31
Figura 18. Xifosis por dolor abdominal.....	31
Figura 19. Ternero 5895 en decúbito.....	31
Figura 20. Ternero 5895 con prolapso rectal con materia fecal seca.....	31
Figura 21. Evolución de peso de los 4 terneros durante el ensayo.....	32
Figura 22. Edema en mucosa de abomaso del 5895.....	33
Figura 23. Hígado con vesícula biliar aumentada de tamaño.....	33
Figura 24. Edema y congestión a nivel cerebral.....	33
Figura 25. Ternero 5895. Fibrosis, proliferación canalicular y megalocitosis. H.E.60x.....	34

1. RESUMEN

El presente ensayo se realizó con el objetivo de comprobar la toxicidad de *Senecio madagascariensis* para bovinos. El *Senecio madagascariensis* es una maleza de la Familia Compositae conocida también como "Margarita" o flor amarilla, que ha invadido la zona suroeste del Uruguay y viene siendo denunciada como una amenaza en varios países. A nivel nacional no se ha comunicado ningún ensayo experimental que evidencie los niveles letales de toxicidad para *Senecio madagascariensis*. El trabajo se realizó con cuatro terneros machos, castrados, raza Holando. Tres de estos recibieron, mediante sondaje oro-esofágico, dosis de 61,93; 81,88 y 163,88 gramos de hojas y pecíolos de planta seca y molida por kilo de peso vivo. El cuarto ofició como control. El cuadro clínico se reprodujo a la dosis de 163,88 g. de planta por Kg. de peso vivo en un ternero que manifestó: pérdida de peso, depresión profunda, dolor abdominal, heces secas, decúbito y muerte. A la necropsia se pudo observar cuadro de edema generalizado, especialmente en abomaso, presencia de líquido en cavidad abdominal, hígado con tamaño disminuido, de color rojo oscuro, con focos grisáceos y marcado aumento de consistencia, con un importante aumento del tamaño de la vesícula biliar. La histología mostró un cuadro de fibrosis hepática con proliferación canalicular y fibroblástica y megalocitosis. La sintomatología clínica, los hallazgos a la necropsia y las alteraciones histopatológicas permitieron confirmar la hepatotoxicidad del *Senecio madagascariensis*.

2. SUMMARY

The aim of this experiment was to prove the toxicity of *Senecio madagascariensis* for cattle. *Senecio madagascariensis*, is a weed of the Compositae Family, commonly known as "Margarita" or "Flor amarilla", that has invaded the southwest of Uruguay, has been reported as a threat in different countries. In this country, no report about its toxicity for cattle has been published. Four Holstein castrated calves were used for this experiment. Three of them received, through an esofagic tube, three different doses: 61,93; 81,88; 163,88 g of dry plant per kilogram of body weight. The fourth animal was used as control. The clinical pattern was reproduced with the dose of 163,88 g/Kg. b.w. of dry plant. The clinical signs were loose of weight, depression, abdominal pain, dry feces, recumbency and death. Necropsy findings were widespread oedema, especially in abomasum, fluid in abdominal cavity, dark red liver diminished in size, with coloured grey areas and markedly increase in consistency. The gald bladder registered an important increase of size. Histology showed hepatic fibrosis with canalicular and fibroblastic proliferation with megalocitosis. The clinical picture, the autopsy findings, and the histopathology allowed to confirm the hepatotoxicity of the *Senecio madagascariensis*.

3. INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones por plantas tóxicas en Ciencias Veterinarias, presenta grandes desafíos en la patología. Esta situación, puede explicarse tanto por la existencia de una gran variedad de plantas de toxicidad variable, como por el desconocimiento de su ciclo y morfología. Estos hechos explican en parte el por qué las intoxicaciones por plantas presentan complejidades para su diagnóstico (Podestá *et al.*, 1976).

Se estima que de 7 a 16% para Brasil (Schild *et al.*, 2008), y 10 a 16% para nuestro país (Rivero *et al.*, 2009) de las pérdidas productivas fundamentalmente por muertes de los animales en producción pecuaria, evaluadas por los laboratorios de diagnóstico de la región son causadas por plantas tóxicas. Las pérdidas son por muerte de animales, disminución de los índices reproductivos y productividad de los sobrevivientes, decomisos en plantas frigoríficas, por 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 (Rivero *et al.*, 2000; Riet-Correa & Medeiros, 2001).

En la base de datos de los últimos diez años de los Laboratorios de Diagnóstico Regionales, Este y Noroeste de la División de Laboratorios Veterinarios (Di.La.Ve.) del Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca (M.G.A.P.) mostraron que para los bovinos las enfermedades de origen tóxico, representan el 16% y el 10% de los diagnósticos para cada región respectivamente (Matto, 2008).

En la región Noroeste del Uruguay, la intoxicación por *Senecio* spp., representa el segundo lugar de importancia, mientras que en la región Este es la principal causa de muerte atribuida a plantas tóxicas (Matto, 2008).

La seneciosis fue comunicada por primera vez por Podestá *et al.* (1976) en nuestro país siendo asociada a la ingestión de *Senecio brasiliensis*.

Existen en el mundo alrededor de 1300 especies de *Senecio*, de las cuales en nuestro país si bien hay 25 registradas. Las más difundidas son *S. brasiliensis*, *S. selloii*, *S. grisebachii* y *S. madagascariensis* (Marzocca *et al.*, 1976).

Los alcaloides producen una lesión hepática crónica, irreversible, caracterizada por inhibición de la mitosis. Los hepatocitos no se dividen, pero continúan sintetizando ADN en el núcleo y aumentando su tamaño (megalocitos). El metabolismo de ese hepatocito lesionado se torna subnormal. Posteriormente, esas células van muriendo, y en consecuencia ocurre la fibroplasia e hiperplasia de las células de los ductos y canalículos biliares (Riet Correa *et al.*, 1993).

Los alcaloides pirrolizidínicos son compuestos orgánicos básicos con un pH mayor a 7 que forman sales con los ácidos. Son insolubles o poco solubles en agua. Contienen Nitrógeno y normalmente es una estructura heterocíclica o aromática y se clasifican basándose en ese tipo de anillo (Araya, 1990; Villar *et al.*, 2006).

Senecio madagascariensis es una planta herbácea, perteneciente al Orden Asteracea y Familia Compositae. Es originaria del sur de África y Madagascar, que en nuestro país ha venido siendo motivo de preocupación para los productores de la región Litoral suroeste, debido a su rápida dispersión a partir de la década del 90. Pese a ser considerada una maleza de escasa significación en los lugares de origen, se comporta como una agresiva invasora en otras regiones del mundo, ocasionando serios problemas como ocurre en Argentina y Australia (Villalba & Fernández, 2007).

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 escasez de forraje que generalmente está asociado a sequías (Blood *et al.*, 2002; Castilhos *et al.*, 2002; Stöber *et al.*, 2005; Villar *et al.*, 2006). Pese a que no todos son tóxicos, se caracterizan por tener sabor amargo, un factor importante que lo hace poco palatable (Villar & Ortiz, 2006).

Dada la alta difusión de esta planta en la región Suroeste del país, la preocupación en el sector agropecuario al respecto del *Senecio madagasriensis* como limitante productiva, y ser una posible causa de muerte en bovinos, motivaron la realización del presente estudio. El objetivo de este trabajo es comprobar la toxicidad del *Senecio madagascariensis* en bovinos, y describir los principales hallazgos clínicos y patológicos.

4. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

4.1 Plantas Tóxicas que contienen Alcaloides Pirrolizidínicos

Las plantas tóxicas se definen como aquellas que al ser ingeridas por los animales domésticos en condiciones naturales, causan determinados daños en la salud pudiendo llevar a la muerte. Comprobándose de forma experimental su toxicidad (Tokarnia & Döbereiner, 2000).

De este modo existen plantas que debido a su toxicidad no deben ser ingeridas por animales (por ejemplo *Cestrum parqui*), mientras que otras tienen un alto valor nutritivo y buenas condiciones forrajeras (ejemplo *Sorghum* spp.), siendo consideradas tóxicas bajo ciertas condiciones que deben conocerse bien para evitar problemas de intoxicación (Villar *et al.*, 2006; Monroy & Preliasco, 2008).

Los géneros conocidos mundialmente como *Senecio* y *Crotalaria* poseen alcaloides pirrolizidínicos como principios activos. Durante periodos en que el forraje es escaso, estas plantas son consumidas por los animales pese a ser poco apetitosas y también pueden ser consumidas accidentalmente en forraje henificado y silos que contenga *Senecio* spp.. El contenido de estos alcaloides puede estar incrementado en periodos secos, con temperaturas altas o fertilizaciones de suelos (Radostits *et al.*, 2002).

4.1.1 Alcaloides Pirrolizidínicos

Los alcaloides pirrolizidínicos, son metabolitos secundarios que se originan en una gran variedad de plantas, responsables de cantidad de casos de envenenamiento de ganado, causando grandes pérdidas económicas tanto directas (muerte de animales, disminución de los índices reproductivos y productivos de los animales sobrevivientes, decomisos en plantas frigoríficas). Además provocan pérdidas indirectas (costos de control de plantas tóxicas, reducción del valor del forraje y de la tierra, gastos asociados al diagnóstico y/o tratamientos, entre otros) (Rivero *et al.*, 2000; Riet-Correa & Medeiros, 2001). También constituye un problema para la salud pública, a consecuencia de la contaminación de alimentos para consumo ocasionando muertes (Brambilla, 2007).

La gran mayoría de estos alcaloides son ésteres de dos amino-alcoholes, y se agrupan en tres clases: mono-ésteres, di-ésteres no cíclicos y di-ésteres cíclicos, en orden creciente de toxicidad. La mayoría son hepatotóxicos y para serlo, estos alcaloides tienen un doble enlace 1,2 en el núcleo pirrolizidina y una cadena lateral en el grupo éster (Radostits *et al.*, 2002).

La estructura de estos amino-alcoholes, como por ejemplo la heliotridina y la retronecina, se basa en dos anillos de 5 átomos unidos compartiendo un mismo átomo de nitrógeno. En la naturaleza generalmente tiene como sustitutos grupos hidroximetileno en la posición C-1 y grupos hidroxilos en C-7, estructura conocida como Necina (Figura 1) (Brambilla *et al.*, 2007).

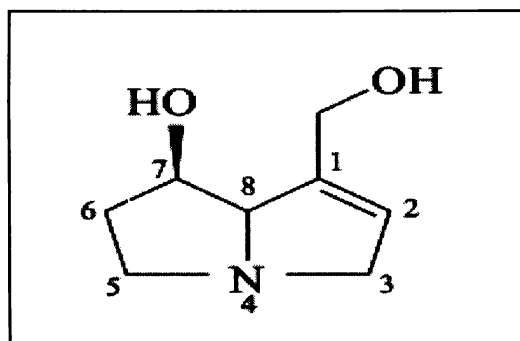


Figura 1. Estructura básica de una Necina.
(Fuente: Da Silva et al., 2006).

Estas necinas 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 (Maclachlan & Cullen, 1995; Brambilla *et al.*, 2007).

Se ha logrado aislar de diferentes especies de Senecio, distintos tipos de alcaloides, como ser la integerrimina, retrosina, senecionina, noesenkirina y florosenina (Méndez *et al.*, 1990).

Los alcaloides pirrolizidínicos contenidos en las plantas no son químicamente reactivos, gran parte de ellos son excretados inalterados. Algunos compuestos pueden ser metabolizados por el hígado y se convierten a una forma tóxica reactiva conocida como dihidroalcoholes (da Silva *et al.*, 2006; Villar *et al.*, 2006; Brambilla *et al.*, 2007).

Las principales rutas del metabolismo hepático de los alcaloides son la hidrólisis por éster, la N-oxidación y la deshidrogenación. Las dos primeras reacciones representan mecanismos de desintoxicación, mientras que la deshidrogenación forma los pirroles y esta asociado con la toxicidad de los alcaloides. El equilibrio entre esas reacciones es el que determina el efecto tóxico de los alcaloides pirrolizidínicos (Leite Anjos *et al.*, 2010).

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).

El contenido de alcaloides es variable según la especie de planta en estudio, pudiendo llegar a ser un porcentaje importante del peso seco. Se han encontrado grandes cantidades en las semillas, representando un riesgo si estas fuesen utilizadas como alimento. Debido a sus propiedades antimutogénicas, es que se han sintetizado pirrolizidinas con el fin de utilizarlas en medicina como tratamiento para tumores (Brambilla *et al.*, 2007).

Las pirrolizidinas son electrofílicas y reaccionan con ácidos nucleicos y proteínas. Como el hígado es lugar de producción de esas pirrolizidinas tóxicas, es uno de los principales órganos blanco, seguido por los pulmones. Las pirrolizidinas lesionan las

células hepáticas por inhibición de la mitosis (efecto alquilante), causando megalocitosis, necrosis y reducción del número de hepatocitos, que son sustituidos por tejido fibroso; en virtud de eso llevan a que aparezca el cuadro clínico y la defunción hepática.

Parte de las pirrolizidinas producidas en el hígado escapan por la circulación general causando lesiones en otros tejidos siendo la causa de nefrosis y de neumonía intersticial que ocurre en algunas intoxicaciones (Radostits *et al.*, 2002).

Las intoxicaciones crónicas, pueden presentarse con un intervalo de tiempo después de la ingesta (meses en algunos casos), pudiendo no encontrarse la planta en los potreros al momento de la presentación de los signos. La categoría preferentemente mayor afectada son las vacas, por ser estas las que permanecen más tiempo en el establecimiento ingiriendo a lo largo del tiempo mayor cantidad de Senecio (Riet-Correa *et al.*, 1993).

Tokarnia *et al.*, (2000), señalan que los alcaloides pirrolizidínicos, son excretados por los animales de forma rápida, por lo que no debería considerarse que estos tengan un efecto acumulativo a nivel hepático, por lo que se trata de una intoxicación crónica provocada por una acción progresiva de las pirrolizidinas.

4.2 Plantas del género Senecio

En base a la información aportada por los laboratorios de Brasil, en Río Grande do Sul, las plantas tóxicas son responsables entre el 7 y 16% de las muertes en bovinos (Schild *et al.*, 2008). Las pérdidas anuales por muertes ocasionadas por plantas tóxicas se estiman en aproximadamente 90.000 animales causando perjuicios económicos del entorno a los 15 millones de dólares americanos (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

Para el caso de Uruguay, las plantas que provocan pérdidas importantes provienen de 26 géneros diferentes, entre ellos se encuentran *Trifolium repens* y *Trifolium pratense* responsables del meteorismo espumoso, principal causa de muerte en bovinos adultos. También importa *Baccharis coridifolia* y plantas del género Senecio, que constituyen la principal causa de intoxicación en bovinos adultos en algunas regiones del país (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

En Uruguay las especies de Senecio más difundidas son: *S. brasiliensis*, *S. selloj*, *S. grisebachii* y *S. madagascariensis* (Lombardo, 1984), pudiendo encontrar a nivel mundial más de 1000 especies diferentes (Podestá, 1976; Lombardo, 1984; Tokarnia *et al.*, 2000; Villar *et al.*, 2006).

Esta planta ha sido apodada de diferentes maneras según el país en que se encuentre. En Argentina, "flor amarilla"; "Maria Mole", "flor das almas" y "herva lanceta" en Brasil, y yuyo primavera en Uruguay (Podestá *et al.*, 1976; Gallo, 1987; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia *et al.*, 2000).

Esta planta tiene la particularidad de tener un gran poder invasor (Figura 2) presentándose años en los que se manifiesta la forma vegetativa inmadura, estado en que el productor generalmente no reconoce su existencia, y años que la reconoce fácilmente ya que se presenta en estado de floración (Cabrera, 1953; Marzocca *et al.*, 1976; Lombardo *et al.*, 1984; Blood *et al.*, 2002).



Figura 2. Campo invadido por *Senecio madagascariensis*. Soriano, Mayo 2009.

Esta característica se debe a que presenta dos tipos de reproducción: por semillas (sexuada) y por medio de estolones (asexuada), ya que son de ciclo perenne de vida corta (*S. brasiliensis* y *S. madagascariensis*) o ciclo bienal (*S. grisebachii* y *S. selloi*) (Cabrera, 1953; Marzocca *et al.*, 1976; Lombardo, 1984).

La dispersión de las distintas especies de Senecio en nuestro país no es uniforme, encontrándose zonas con mayor predominio de una u otra. Así, puede encontrarse al *S. brasiliensis* en el eje longitudinal del país, abarcando un radio aproximado de 50 Km. a ambos lados de la Ruta nacional N° 5, a *S. selloi*, predominando en las zonas del litoral Este. A *S. grisebachii* en el eje de la Ruta N° 3 y a *S. madagascariensis* en el litoral Oeste, entorno a las rutas 2 y 21 de nuestro territorio (Figura 3) (Moraes com. pers. 2008).

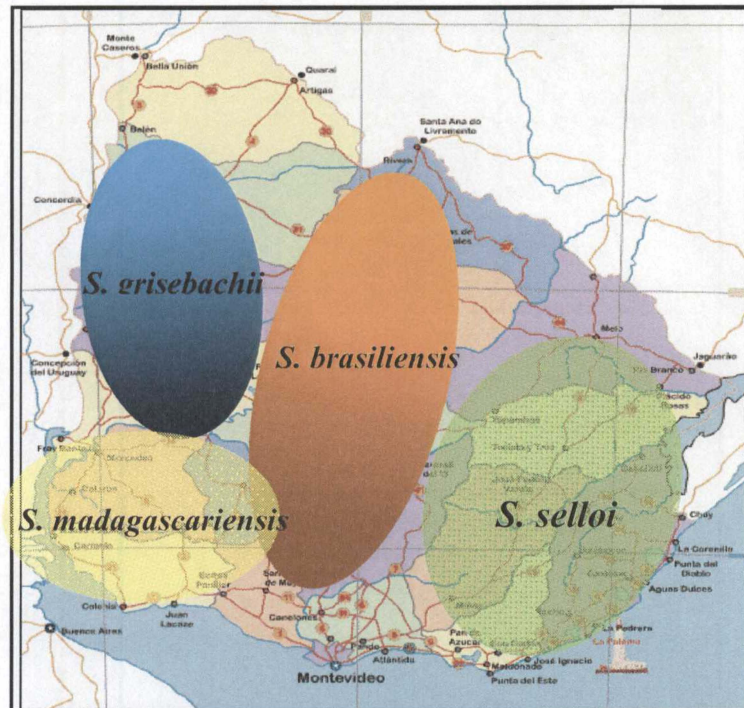


Figura 3. Dispersión nacional de las diversas especies de Senecio. (Fuente: Moraes, 2008).

4.3 Senecio madagascariensis

La especie de interés para este estudio, es una planta originaria del sur de África y Madagascar. A pesar que en su país de origen no ha tenido gran repercusión, ha invadido en otras regiones del mundo, ocasionando serios problemas como ocurre en Argentina y Australia (Villalba & Fernández, 2007).

En África se ha distribuido por diferentes regiones, Madagascar, Mascaren, las costas de Mozambique, llegando incluso al distrito de Uniondale (Hilliard, 1977). En Australia se diagnosticó por primera vez en 1918, encontrándose en el Valle de Hunter, esparciéndose por las costas de Nueva Gales del Sur. En 1940 junto a semillas de trébol fue invadiendo la costa norte, y progresivamente el resto del país (Watson *et al.*, 1984).

S. madagascariensis, en Argentina fue clasificado como *S. incognitus* (Cabrera, 1953) y *S. burchelli* (Cabrera y Ré., 1965), encontrándose por primera vez en 1940 en el Puerto de Bahía Blanca. Desde ese momento se expandió por la región sureste de la provincia de Buenos Aires (Verona *et al.*, 1982).

En Uruguay viene siendo denunciada su presencia desde fines de la década del 90 por productores de la zona de Colonia Concordia, Dolores, departamento de Soriano. Actualmente ha invadido esta localidad y alrededores y se ha expandido a otras zonas del departamento y a otros como Colonia, San José, Montevideo y Canelones.

Inclusive se ha observado en banquinas y campos de Salto, Rocha y Treinta y Tres (Ferreira & Fumero, 2008).

A diferencia del *S. grisebachii* y el *S. brasiliensis*, presenta menor porte y menor cantidad de ramificaciones. Los tallos simples, son poco lignificados en la base y solo ramifican en la parte superior. Las hojas basales son de color verde brillante, alternas, en general sin pelos, enteras, de forma lanceolada y borde irregularmente dentado. Las hojas superiores pueden ser muy partidas. Esta variabilidad de forma en hojas también ocurre en otras especies de Senecio y no resulta un carácter distintivo. Presentan frecuentemente 13 pétalos con 20 a 21 brácteas en el involucre (Figuras 4 y 5) (Villalba & Fernández 2007).



Figura 4. Flor de *Senecio madagascariensis*.



Figura 5. Flor de *S. madagascariensis* con 13 pétalos.
(Fuente: Villalba & Fernández, 2007).

Estas plantas pueden producir hasta 200 flores y cada flor puede producir de 100 a 150 semillas, por lo tanto cada planta puede llegar a producir entre 25.000 y 30.000 semillas. Estas últimas son pequeñas, de 1 a 3 mm. de largo y presentan pelos sedosos. Una vez maduras las flores, se forma una bola de aspecto algodonoso que favorece la propagación de las semillas por el viento (Figura 6). La raíz es ramificada y puede crecer entre 10 y 20 cm. en profundidad (Watson *et al.*, 1997; Villalba & Fernández, 2007).



Figura 6. Flores maduras con los pelos, que facilitarán la diseminación.

Esta planta tolera períodos secos y se desarrolla en suelos fértiles, arenosos, e incluso de poca productividad (Watson *et al.*, 1984). Aunque presenta la capacidad de germinar, crecer y reproducirse durante la mayor parte del año, las emergencias se observan principalmente en otoño y principios de primavera (Villalba & Fernández, 2007).



Figuras 7. *S. madagascariensis* en estado vegetativo Soriano; Mayo 2009.



Figura 8. *S. madagascariensis* en estado de floración, Soriano; Mayo 2009

Es una planta muy invasora que coloniza rápidamente aquellos campos que sufrieron sobrepastoreo o tierras que pasaron por un periodo de descanso luego de ser cultivadas. Compite fuertemente con otras plantas por luz, agua y nutrientes. Su propagación se ve favorecida por períodos de sequía (Watson *et al.*, 1997).

Se realizó un ensayo en invernáculos y a campo, con el fin de medir el efecto del incremento en la densidad de *Senecio madagascariensis* en la producción de *Avena strigosa*. Fue detectada una reducción significativa en la producción cuando existía una planta por m², mientras que, en una infestación de cinco plantas por m², causó un 25 % de pérdidas en la productividad. La competitividad de esta especie con la avena tuvo una influencia directa en la cantidad de pasto ofrecido y por ende disminuyó el área efectiva de pastoreo ya que el pasto que se encuentra alrededor no es consumido por los animales (Sindel, 1989).



En otro trabajo Sindel *et al.* (1990) en Australia demostraron que el raigrás italiano (*Lolium multiflorum*) es un excelente competidor de esta maleza, reduciendo la sobrevivencia y el crecimiento de *S. madagascariensis*, y a su vez, no mostró una reducción de sí mismo. De esto se deduce que este tipo de raigrás significa una buena opción a ser utilizada para el control de esta maleza particularmente bajo condiciones de alta fertilidad del suelo.

A través de otros ensayos se pudo comprobar que con altos niveles de fósforo y nitrógeno en el suelo, el Senecio es favorecido en su crecimiento, mientras que el potasio no alteró su desarrollo (Sindel & Michael, 1992).

4.3.1 Toxicidad

Varios son los factores que pueden afectar la toxicidad de *Senecio madagascariensis*. Los más conocidos son: palatabilidad y edad de la planta, la disponibilidad de otro alimento, la variación en la tolerancia animal y diferencias en las condiciones climáticas (Sindel, 1986). Son tóxicas durante todo su ciclo, verdes o secas, encontrándolas además contaminando henos o ensilajes (Watson *et al.*, 1997).

Las categorías más afectadas son las jóvenes, tanto en la especie equina como en la bovina (Watson *et al.*, 1997). Mientras que los ovinos y caprinos tendrían mayor resistencia, aunque también correrían riesgo frente a exposiciones repetidas (Anon, 1997 citado por Starr *et al.*, 2003).

Los ovinos serían más resistentes debido a la presencia en rumen de una mayor cantidad de microorganismos capaces de transformar los alcaloides de manera más eficiente que los bovinos (Craig *et al.*, 1992).

Leite Anjos *et al.* (2010), sugiere que el ovino es susceptible a presentar la intoxicación por alcaloides pirrolizidínicos (monocrotalina), pero desarrolla una gran resistencia luego de una ingestión diaria con dosis no tóxicas.

Áreas que serán destinadas para la elaboración de heno y/o procesos de ensilajes, se deberán considerar peligrosas ya que los alcaloides pirrolizidínicos no serán destruidos durante el proceso de elaboración de estos alimentos. Los animales tendrán menor poder de selección, quedando más expuestos a una posible intoxicación (Sindel, 1986).

Gardner *et al.* (2006) examinaron el contenido en alcaloides pirrolizidínicos en plantas de *Senecio madagascariensis* recogidas en Australia y Hawai, no encontrándose diferencias significativas entre estas dos ubicaciones; en cambio hubo variaciones individuales entre plantas. El promedio total en el contenido de alcaloides varió entre un mínimo de 217 µg/g. hasta un máximo de 1990 µg/g. entre las locaciones. Basados en la comparación entre el contenido de alcaloides y los casos de seneciosis documentados de Australia, los autores consideran que el *Senecio madagascariensis* puede significar un riesgo para el ganado que pastorea en campos muy infestados de las islas de Hawai (Figura 9).

Cuadro I. Concentración y tipo de alcaloides pirrolizidínicos aislados en muestras procedentes de Australia y Hawaii de *Senecio madagascariensis*. Servicio de Investigación en Plantas Tóxicas del Departamento de Agricultura de EEUU

ID muestra	336	352	382	418	424	442	460	TOTAL ug/g
Australia	340.0	642.6	89.5	30.3	321.4	55.4	480.6	1959.8
Hawaii	101.4	243.5	167.2	35.5	324.1	74.1	339.1	1284.8

(336 = senecivenine, seneionine, integerrimine; 352 = mucronatinine, retrorsine, usaramine; 382 = otosenine; 418 = desacetyldoronine; 424 = florosenine; 442 = floridanine; 460 = doronine.)

Los valores representados en el Cuadro I, son considerados como de referencia por el USDA, ya que al momento de enviar resultados de análisis de concentración y tipo de alcaloides pirrolizidínicos los utiliza como tal para realizar una comparativa con los muestreos recibidos.

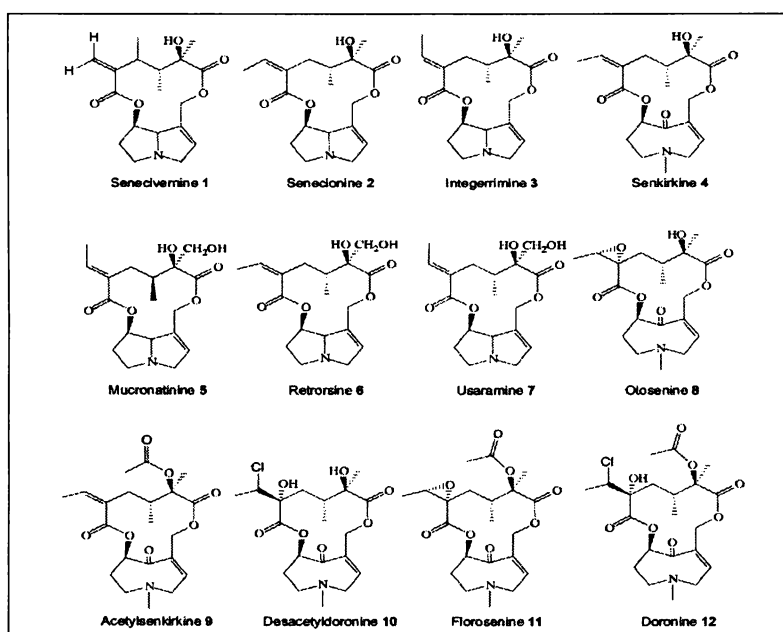


Figura 9. Alcaloides pirrolizidínicos aislados de *Senecio madagascariensis* de Australia y Hawai. (Fuente: Gardner *et al.*, 2006).

El contenido de estos compuestos en las diferentes especies de *Senecio* es muy variable, y en lo que respecta al *Senecio madagascariensis* el alcaloide más destacado es senecionina (Radostits *et al.*, 2002).

Los alcaloides pirrolizidínicos afectan principalmente al tejido hepático (Kelly, 2002) produciendo una lesión crónica de forma irreversible, caracterizada por inhibición de la mitosis. Los hepatocitos dejan de dividirse, pero continúan sintetizando ADN en su núcleo y aumentando su tamaño (megalocitos). El metabolismo de ese hepatocito lesionado se torna subnormal. Posteriormente esas células van muriendo y en consecuencia ocurre fibroplasia e hiperplasia de las células de los ductos y canalículos biliares (Riet Correa *et al.*, 1993).

4.4 El Hígado en el Ganado Bovino

4.4.1 Definición y generalidades

El hígado es un órgano abdominal, fundamental para cumplir con los procesos metabólicos del cuerpo. Se relaciona con el sistema gastrointestinal y es indispensable para la vida ya que una falla importante o su remoción producirían la muerte en aproximadamente 12 horas (Mullen, 1976 citado por Araya, 1991).

Según el tamaño del animal, el peso del órgano puede oscilar entre los 3 y 6 Kg., representando el 1% del peso vivo total y el 2% de la canal (Sisson & Grossman, 1979; Maclachlan & Cullen, 1995; Dyce *et al.*, 1999). Los ligamentos, y principalmente la presión ejercida por las vísceras vecinas, son los responsables de mantener a este órgano en la posición habitual (Dyce *et al.*, 1999).

El hígado en los bovinos adultos está ubicado a la derecha del plano medio. La proyección del órgano, se extiende entre el tercio ventral del sexto espacio intercostal hasta la porción superior del último espacio intercostal. Su cara parietal, convexa está relacionada con la curvatura del diafragma y con las dos o tres últimas costillas. Su cara visceral es cóncava y contacta con el retículo, atrio ruminal, omaso, duodeno, vesícula biliar y páncreas, dejando sobre la superficie hepática, impresiones evidentes que se reconocen en el animal sacrificado (Habel, 1982; Dyce *et al.*, 1999).

Presenta una depresión limitada por la proyección papilar, una prolongación caudal y la zona de la unión del páncreas conocida como *porta hepatis*, por la que entran la vena porta y la arteria hepática y por donde abandona el hígado el conducto hepático común (Habel, 1982).

Este órgano cumple con un rol esencial en la fisiología, ya que participa en procesos de biosíntesis y biodegradación, manteniendo así la homeostasis del organismo (González Gallego, 1995).

4.4.2 Particularidades macroscópicas

Se deberá tener en claro características como forma, tamaño, contorno y color, para así poder determinar diferentes alteraciones que se puedan hallar a la necropsia, tratando de determinar una enfermedad hepática (Kelly, 1990; Kelly, 2002). La forma está dada por el flujo sanguíneo y la distribución biliar, la cual es constante.

El tamaño puede variar según el estado nutricional, presencia de factores hepatotróficos en la sangre portal (provenientes de los intestinos y páncreas), o factores humorales (por ejemplo insulina) 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 hepatocitos); y procesos patológicos diversos (Kelly, 2002).

En cuanto al contorno, este se podrá ver alterado debido a la proliferación de hepatocitos, los cuales desencadenarán los fenómenos de regeneración e hipertrofia nodular, evidenciándose en el parénquima hepático. La fibrosis hepática puede desencadenar el desvío de sangre a zonas alteradas, llevando factores hepatotróficos, lo cual provocará una atrofia de la zona y una deformación mayor (Kelly, 2002).

El hígado presenta una coloración homogénea rojo-amarronado profundo, debido principalmente a la alta concentración de enzimas oxidativas como la citocromo oxidasa presentes en los hepatocitos. Un hepatocito que esté sano y reciba un aporte sanguíneo normal, podrá mantener una concentración adecuada de enzimas. Una afección del órgano de origen múltiple, sea inflamatorio, degenerativo o tumoral, podrá dejar una coloración pálida (Maclachlan & Cullen, 1995; Kelly, 2002).

4.4.3 Componentes de la estructura hepática

Básicamente, los hepatocitos son los componentes esenciales del parénquima hepático. A su vez existen células especializadas, como células del sistema fagocítico mononuclear llamadas de Kupffer y lipocitos. Las ramificaciones de la arteria hepática y vena porta aportan la irrigación, y el drenaje sanguíneo es por la vena hepática. Un sistema de canaliculos biliares, vasos linfáticos y estroma de tejido conectivo brinda soporte a todas estas estructuras (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

A la unidad estructural del hígado se la conoce como lobulillo hepático, cuyo componente fundamental es el hepatocito (Figura 10) (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

Esta unidad (lobulillo), tiene una forma hexagonal, formado por cordones de hepatocitos dispuestos en placas de una célula de espesor que difunden hacia el borde desde un vaso central llamado vena centrolobulillar. Los hepatocitos están separados entre sí por pequeños espacios por los que transcurren los capilares sinusoides. Dichos espacios están alternados por una hendidura llena de líquido, llamado espacio de Disse. Los lobulillos se encuentran separados entre sí por tejido conectivo (interlobulillar) (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

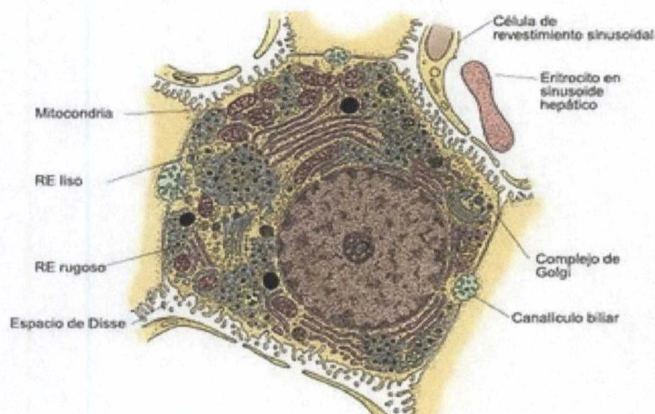


Figura 10. Estructura del lobulillo hepático clásico.
(Fuente: <http://higado-med-uaa.blogspot.com>)

En el contorno del lóbulo están las tríadas portales, que consisten en una vena porta, una arteria hepática y un conducto biliar. Los sinusoides reciben sangre de la arteria hepática y la vena porta, mientras que la bilis drena de modo periférico hacia los túbulos y finalmente hacia los conductos biliares en la triada portal (Argenzio, 1999).

El lobulillo portal es una unidad funcional dirigida a las actividades exógenas del hígado. Se centra en torno al conducto biliar del espacio porta y está definido por 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).

El conducto cístico se forma a partir de la unión de los conductos hepáticos que se acoplan en la región portal, llegando así un único conducto a la vesícula. La continuidad de este conducto, luego de una desviación en la vesícula, forma el conducto colédoco que desemboca en el duodeno (Dyce, 1999).

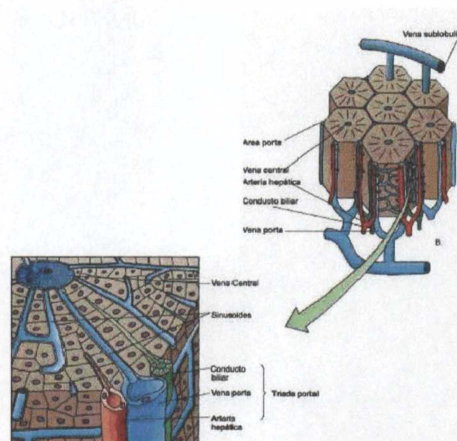


Figura 11. Estructura microscópica del hígado.
(Fuente: <http://higado-med-uaa.blogspot.com>)

4.4.4 Irrigación

El hígado presenta dos fuentes de aporte sanguíneo. Uno pobre en oxígeno y rico en nutrientes, sangre que llega del tubo esófago-gastro-intestinal, bazo y páncreas. También recibe sangre procedente de la arteria hepática (circulación general), rama de la celíaca. Ésta, a diferencia de la anterior, rica en oxígeno. Ambos vasos ingresan por el hilio y en su alrededor presentan tejido conectivo, junto con el conducto hepático común y vasos linfáticos (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

Las ramificaciones provenientes de la arteria hepática y de la vena porta, finalizan en los capilares sinusoides (Stinson & Calhoun, 1994; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

Las células de Kupffer, son macrófagos que se encuentran en los capilares sinusoides y representan un 15% del total de las células que se encuentran en el hígado. Su

función es la de 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 de intestino grueso (Stinson & Calhoun, 1994; Crawford, 2006; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).



4.4.5 Fisiología

Las funciones del órgano en estudio se clasifican en: de síntesis y secreción (producción de bilis, glucosa, albúminas, bilirrubina, colesterol y otras macromoléculas solubles); de transformación como oxidación, hidrólisis y conjugación, realizados por enzimas del retículo endoplásmico liso de los hepatocitos que permiten metabolizar compuestos y serán eliminados vía urinaria (Kelly, 1990; Kelly, 2002; Geneser, 2006; Junqueira & Carneiro, 2006).

Otra de las funciones llevadas a cabo por el hígado es la de excreción de pigmentos biliares, sustancias ingeridas, y filioeritina. Funciones inmunitarias a través de las células de Kupffer que actúan frente a agentes infecciosos patógenos antes de que alcancen la circulación sistémica, también son realizadas por el hígado (Maclachlan & Cullen, 1990).

Además la función sobre la hematopoyesis en el feto, fijación de Hierro alimenticio y de la sangre, almacenamiento de sustancias antianémicas y de fibrinógeno, absorción y utilización de vitamina K para la formación de la protrombina, son funciones que se han estudiado en este órgano. De ahí la importancia de éste en ciertas afecciones hemorragíparas. (Kelly, 2002).

El hígado puede tolerar una pérdida de hasta el 70% de su parénquima normal, y al sobrepasar este límite es cuando se desarrollará una falla en su función, conocida como insuficiencia hepática (Kelly, 1990; Kelly, 2002; Crawford, 2006; Santos *et al.*, 2008).

4.4.6 Patología

La detoxificación es la función más importante del hígado, ésta se encarga de la transformación de sustancias tóxicas a no tóxicas a través de procesos de conjugación, oxidación, acetilación entre otros. De no realizarse una detoxificación adecuada, habrá un acumulo de contaminantes y metabolitos dañando la función del propio hígado. Por lo que los sistemas enzimáticos dependerán de un hígado sano para llevar su función a cabo (Araya, 1991).

El diagnóstico de una enfermedad hepática puede ser difícil de establecer con exactitud, ya que el tipo de afección del órgano, gravedad, evolución y los signos clínicos de esta patología son inespecíficos (Araya, 1991).

Debido a las múltiples funciones del hígado es que a la clínica, se pueden involucrar aspectos digestivos, nerviosos, óseos, cutáneos, circulatorios y sanguíneos, entre otros. Estas, junto a interrogantes de orden técnico, explican el conjunto de

dificultades con las que se encuentra el clínico al enfrentar un problema hepático (Liegeois, 1967).

4.4.7 Signos clínicos de falla hepática

En bovinos el cuadro clínico se caracteriza por insuficiencia hepática en consecuencia de las lesiones crónicas del hígado. Los signos clínicos son variables, generalmente hay encefalopatía hepática con apatía o hiperexcitabilidad, agresividad, presión de la cabeza contra objetos, andar en círculo y movimientos descontrolados. Tenesmo, diarrea y ocasionalmente prolapso rectal, son las características de este cuadro.

El curso clínico es generalmente de 24 a 96 horas. Algunos bovinos presentan adelgazamiento progresivo con un curso clínico que puede ser de hasta 3 meses, pudiendo observarse antes de la muerte encefalopatía hepática en los animales que permanecen en decúbito. Se puede observar también ascitis y edemas en miembros y babilla (Tokarnia & Döbereiner 1984, Méndez *et al.*, 1990, Karam *et al.*, 2002, Barros *et al.* 2007).

En la intoxicación en ovinos podemos observar tres cuadros clínicos: intoxicación crónica con fotosensibilización y/o encefalopatía hepática; intoxicación crónica por cobre secundario; e intoxicación aguda. En la intoxicación crónica los animales presentan signos clínicos variables que incluyen adelgazamiento progresivo, apatía, perturbaciones neurológicas como depresión, presión de la cabeza contra objetos, ictericia, y fotosensibilización (Ilha *et al.*, 2001).

4.4.7.1 Ictericia

La bilirrubina es el principal componente de los pigmentos biliares no conjugados, los cuales son producto del metabolismo de los grupos haem. Esta bilirrubina no conjugada es transportada unida a la albúmina y es captada por los hepatocitos. La bilirrubina antes de ser eliminada vía biliar, es conjugada principalmente con ácido glucorónico, aunque en algunas especies se ha encontrado conjugación con glucosa o xilosa (Cornelius *et al.*, 1975).

Teóricamente se esperaría un incremento de la bilirrubina conjugada como consecuencia ya sea del aumento de degradación de hemoglobina, indicando hemólisis; o de una reducción de la captación y conjugación por los hepatocitos (Gopinath & Ford, 1972).

4.4.7.2 Edema

Al ocurrir una falla en la síntesis de albúmina y otras proteínas del plasma en un hígado alterado se pueden presentar los edemas hipoproteinémicos, específicamente debido a una hipoalbuminemia, ya que la albúmina constituye aproximadamente el 50% de las proteínas plasmáticas y es un importante contribuyente a la presión oncótica. El edema en rumiantes y equinos ocurre principalmente en la región ventral de tejido subcutáneo y en cavidades orgánicas, en mesenterio y paredes de algunas vísceras (Barros *et al.*, 2007).

Las dolencias que causan fibrosis hepática, como intoxicación por *Senecio* spp. en bovinos y la hipertensión en la vena cava posterior fundamentalmente y también en la vena porta generada por la fibrosis hepática, pueden tener participación en la génesis del edema. Por esta razón, la presencia de edema en afecciones hepáticas puede indicarnos una grave afección del órgano y generalmente se observa en cuadros crónicos terminales (Barros *et al.*, 2007).

La ascitis es un edema cavitario, el cual juega un papel importante en el incremento de la función portal. Algunos de los factores responsables de la formación de la ascitis son: el aumento de la presión hidrostática intravascular, disminución de la presión hidrostática intersticial y aumento de la presión coloidal osmótica de los tejidos. Por otra parte, cuando existe una obstrucción venosa del flujo hepático o una cirrosis se produce una marcada ascitis, aunque existe un moderado incremento de la presión portal (Reynolds, 1982).

4.4.7.3 Hemorragia

Otros signos de afección hepática que pueden también observarse en una alteración hepática está relacionado con alteraciones de la coagulación (Blood & Radostits, 1989).

Diátesis hemorrágica. La tendencia a sangrar a veces acompaña a la falla hepática ya que el fibrinógeno, protrombina, y muchos otros factores de la coagulación son sintetizados por el hígado.

Las hemorragias se pueden producir debido a una lesión aguda grave del hígado. En este proceso de necrosis gran proporción de sangre del animal toma contacto con parte importante de tejido lesionado y endotelio vascular, para disparar la cascada de la coagulación que a su vez iniciará también el fenómeno de fibrinólisis compensatoria. El resultado de esta secuencia de eventos es de forma rápida. Los animales con este cuadro clínico patológico, terminan presentando diátesis hemorrágicas observadas principalmente en la necropsia en forma de petequias y equimosis (Kelly 1990, Kelly 2002).

La exploración general de los enfermos en los que se sospecha una hemopatía no difiere de la que se lleva a cabo en cualquier otro paciente. Respecto a las enfermedades de la sangre y los órganos hematopoyéticos cabe señalar que, muchas veces, el hallazgo de anomalías en los parámetros hematológicos más usuales no traduce la existencia de una enfermedad de la sangre, sino de otro órgano o sistema, que de forma secundaria produce tales alteraciones (Farreras & Rozman, 2000).

La exploración física del enfermo con una hemopatía debe ser completa, con especial atención a la existencia de *adenopatías*, hepatomegalia y esplenomegalia. A menudo sin embargo, el hallazgo de las adenopatías o visceromegalias no traduce la existencia de una enfermedad hematológica sino de otro tipo. La exploración neurológica puede poner de manifiesto trastornos producidos por diversas hemopatías tanto agudas como crónicas (Farreras & Rozman, 2000).

4.4.7.4 Fotosensibilización

La fotosensibilización es causada por los rayos solares que emiten una luz UV que, mediante la activación de pigmentos fotodinámicos producen lesiones a nivel de tejidos cutáneos. Estas generalmente se presentan en áreas desprovistas de pelo o no pigmentadas. A esta se la reconoce como fotosensibilización primaria. Mientras que una fotosensibilización secundaria (hepatógena), esta dada por pigmentos fotodinámicos que presentan ciertas plantas y algunas drogas, y la disfunción hepática es la responsable de esta fotosensibilización (Araya *et al.*, 1970).

Un signo de la hepatopatía crónica, aunque generalmente de poca intensidad es la fotosensibilización. Rimington y Quin (1934, citado por Araya *et al.*, 1970) fueron los primeros en estudiarla en ovinos. Ellos explicaron que dicha manifestación se debía a la presencia en sangre de fileritrina, un pigmento fotodinámico proveniente de la clorofila.

La fotosensibilización es causada por bajos niveles de fileritrina que normalmente es absorbida vía porta, llega al hígado y allí es excretada a la bilis en animales con un hígado normal. Sin embargo, al presentarse un daño en los hepatocitos, este mecanismo de excreción es alterado, produciendo una obstrucción biliar. Dicho pigmento llega a la circulación periférica, alojándose en los tejidos (Araya *et al.*, 1970).

La fotosensibilización hepatógena es generalmente encontrada en cuadros crónicos y es de utilidad para sospechar una afección hepática, con lo que será posible establecer un tratamiento y medidas de manejo tendientes a controlar el problema. En el Hospital Veterinario de la Universidad Austral de Chile, se observó fotosensibilización hepatógena especialmente en animales afectados por seneciosis crónica y distomatosis (Araya *et al.*, 1970).

4.4.7.5 Signos neurológicos

Se presentan dos categorías de signos neurológicos que están asociados a hepatoencefalopatía. Uno de ellas involucra trastornos periféricos causando debilidad muscular (ataxia, disfagia y colapso respiratorio alto). La otra incluye errores del sistema nervioso central: letargia o excitación, presión de la cabeza, somnolencia, etc. (Byars, 1983).

El origen de esta encefalopatía hepática aún no se ha descrito con exactitud, por lo que se han presentado tres hipótesis, que son citadas por Araya *et al.*, (1991) y explican la causa de la aparición de estos signos de la alteración.

La primera hipótesis elaborada por Zieve (1981) llamada de las Neurotoxinas Sinérgicas, indica que las alteraciones neurológicas y el coma hepático se deberían a la acumulación de toxinas, como así también el aumento de anormalidades metabólicas, tales como hipoglicemia. En esta hipótesis, el amoníaco se considera como la toxina más importante, ya que él es normalmente convertido a urea en el hígado, los valores de amoníaco sérico aumentan en enfermedades hepáticas

severas. Conjuntamente con un aumento en los valores de amoníaco sanguíneo, se observa una disminución de la concentración de nitrógeno sanguíneo ureico. En la segunda hipótesis citada, James y *et al.* (1979) intenta explicar la encefalopatía hepática, llamada de los Falsos Neurotransmisores. Ella se basa en un desbalance de aminoácidos plasmáticos, en el cual la salida de glutamina desde el cerebro incrementa la captación por este de triptófano, fenilalanina y tirosina. El resultado de esto es una excesiva producción de serotonina y falsos neurotransmisores, tales como octopamina y una disminución en la síntesis de dopamina y norepinefrina. El exceso de neurotransmisores inhibitorios (serotonina y sus receptores), y el déficit de neurotransmisores excitatorios (dopamina y norepinefrina) puede causar encefalopatía y coma.

La tercera hipótesis, elaborada por Jones *et al.* (1984) llamada de los Neurotransmisores Verdaderos, trata de explicar la patogénesis de la hepato-encefalopatía basada en el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y otros neurotransmisores "verdaderos". Al fallar el hígado, el GABA, el cual es producido por las bacterias entéricas sobrepasa este órgano, el que contiene hasta un 80% de actividad de la enzima GABA-transaminasa, la que a su vez es responsable de catabolizar el GABA. Este cruza la barrera hematoencefálica, se une a receptores de GABA en las membranas neurales post-sinápticas y contribuye así a la inhibición neural de la hepato-encefalopatía. El ácido gamma-aminobutírico es considerado el principal inhibidor de neurotransmisores en el cerebro de los vertebrados.

La alteración hepática que produce este trastorno neuropsíquico puede estar dado por la manifestación de estos 3 factores en conjunto, o también por otros aún no conocidos. En el sur de Chile, se ha observado la signología nerviosa en bovinos afectados por un cuadro crónico de seneciosis (Araya *et al.*, 1991). La afección hepática habitualmente irreversible que produce una sintomatología nerviosa lleva a la muerte del animal en pocos días. Esta manifestación es debida a un compromiso hepático con necrosis y generalmente con una fibrosis hepática difusa (Araya *et al.*, 1991).

4.4.8 A la necropsia

En los bovinos afectados por Senecio se encuentra un hígado firme, con superficie irregular y áreas blancas mezcladas con áreas amarillas oscuro. Hay edema de mesenterio y paredes del abomaso. Ictericia moderada, ascitis, hidropericardio e hidrotórax también pueden ser observados.

Las lesiones histológicas del hígado se definen por una fibrosis, especialmente periportal, megalocitosis y proliferación de células de los ductos biliares (Tokarnia & Döbereiner 1984, Barros *et al.*, 1987, Méndez *et al.*, 1987, Karam *et al.*, 2004).

A la necropsia, el hígado de los ovinos presenta áreas amarronadas entremezcladas con áreas pálidas. Al corte se observa una superficie capsular firme, la vesícula biliar esta aumentada de tamaño, observándose ascitis, edemas de abomaso y de mesenterio. A la histopatología se observa fibrosis periportal, proliferación de células epiteliales de ductos biliares, y megalocitosis de las células hepáticas. En el encéfalo

se presentan microcavitaciones principalmente en la sustancia blanca (*Status spongiosus*), características de encefalopatía hepática (Ilha *et al.*, 2001).

4.4.8.1 Cambios post-mortem

La lisis del hígado se manifiesta rápidamente e incluso antes que ocurra en otros tejidos, debido a las bacterias liberadas del tracto gastro intestinal que proliferan velozmente en el hígado posterior a la muerte. Comenzada la degradación bacteriana se aprecian zonas pálidas sobre la superficie capsular. Luego de un tiempo, el órgano se torna verde-azulado, al tiempo que las bacterias degradan los pigmentos sanguíneos en sulfato de hidrógeno (Carlton & Gavin, 1995).

La porción hepática cercana a la vesícula biliar es coloreada por los pigmentos biliares. Rápidamente se pierde la consistencia normal del órgano, formándose burbujas de gas debajo de la cápsula y en el parénquima como resultado de la fermentación bacteriana (Carlton & Gavin, 1995).

4.4.9 Alcaloides pirrolizidínicos y cobre

Los hígados afectados por los alcaloides pirrolizidínicos tienen aumentada su afinidad por el cobre. La intoxicación por los alcaloides pirrolizidínicos en ovinos esta asociada al acumulo excesivo de ese metal en el hígado en consecuencia de la insuficiencia hepática provocada por los alcaloides. El cobre es liberado causando hemólisis, hemoglobinuria e ictericia (Ilha *et al.*, 2001).

El aumento de cobre en la corriente sanguínea puede estar asociado con stress oxidativo de los eritrocitos y una posible tendencia a hemólisis, ya que es un metal pro-oxidante (Bremmer, 1998). El transporte de oxígeno a través de la hemoglobina es llevado a cabo por los eritrocitos y están constantemente expuestos a "especies reactivas de oxígeno" (ERO) (Tiano *et al.*, 2000).

La oxidación de los eritrocitos ha sido estudiada como un modelo de daño oxidativo de biomembranas y también ha sido expresado que los ERO atacan la membrana de los eritrocitos causando la oxidación de lípidos y proteínas y eventualmente causan hemólisis (Kondo *et al.*, 1997; Racek *et al.*, 2001).

Estudios recientes han descrito un aumento en la fragilidad osmótica de los eritrocitos en modelos experimentales de stress oxidativo (Kondo *et al.*, 1997; Fernández & Fink, 2000). Siendo que el daño al sistema antioxidante o el aumento en la producción de ERO son los responsables de las alteraciones en la estructura celular (Tiano *et al.*, 2000). Un desequilibrio en el estatus oxidante/antioxidante de las células conduce al stress oxidativo, esto determina una cascada de eventos que puede ser causa de hemólisis y anemia (Soares *et al.*, 2005).

La acumulación de cobre en hígado por largo tiempo debido a una ingestión o absorción del metal, llevará a una intoxicación de tipo crónica (Bostwich, 1982). Debido a la acumulación del cobre en el hígado se pueden diferenciar tres posibles

formas crónicas: intoxicación crónica simple, crónica hepatógena y crónica fitógena (Jubb y Kennedy, 1980).

La de tipo hepatógena es consecuencia del acumulo de alcaloides tóxicos de origen vegetal, esto se ha diagnosticado solamente en ovinos. Las plantas mas comúnmente involucradas son el *Heliotropium europaeum* y *Senecio* spp. (Blood *et al.*, 1986).

4.4.10 Medidas para evaluar el daño hepático

Varios son los parámetros para valorar la funcionalidad del órgano pero, al existir independencia de éste con otros órganos, es que todos presentan ciertas restricciones (Morais *et al.*, 2000). Los tests de funcionalidad hepática incluyen los que miden transporte (secreción, conjugación y excreción) tales como bilirrubina y ácidos biliares. Otros miden la actividad enzimática en suero detectando necrosis, colestasis y carcinomas. Por último los bioquímicos que evalúan la capacidad del hígado para la metabolización de nutrientes como carbohidratos, lípidos y proteínas (Kramer y Hoffman, 1997).

4.4.10.1 Bilirrubina sérica

La bilirrubina se presenta en el suero bajo dos formas: indirecta o no conjugada (hemobilirrubina) y directa o conjugada (diglicuronato de bilirrubina); de la sumatoria de ambas, surge el valor de bilirrubina total. Para la determinación de causa de ictericia se deberá medir en laboratorio su concentración en suero, tanto conjugada como no conjugada (Coles, 1984; Smith, 2002).

En las lesiones hepáticas o del tracto biliar ocurre una caída en la excreción de bilirrubina. En las anemias hemolíticas ocurre un aumento en la producción de ésta. El acúmulo de bilirrubina conjugada resulta en ictericia más pronunciada que la causada por cantidad similar de la no conjugada, de ahí el resultado de que la ictericia más pronunciada es generalmente observada en los casos de lesión obstructiva biliar o hepática. En las anemias hemolíticas están elevados los niveles de bilirrubina no conjugada (Smith, 2002).

El comienzo de la manifestación de la ictericia y la concentración de bilirrubina sérica, no tienen una relación constante en el bovino, ya que existe un retardo en la presentación de la ictericia que probablemente se deba a la lenta difusión entre el plasma y los tejidos. Al ligar el conducto biliar en esta especie, gran parte de la bilirrubina sérica detectada era directa (conjugada) (Ford & Gopinath, 1976).

El aumento de la bilirrubina sérica indirecta indica la presencia de hemólisis o un defecto en la captación, almacenaje o conjugación a nivel hepático. El incremento de la bilirrubina directa revelaría una alteración hepato-biliar con colestasis. Sin embargo, las cantidades de bilirrubina directa o indirecta presentes, son sólo estimaciones y no necesariamente revelan la real cantidad de ellas (Cornelius, 1987).

4.4.10.2 Actividad enzimática

Hay varias enzimas intracelulares que se encuentran en grandes concentraciones en los hepatocitos. Cuando sus niveles están aumentados en sangre, es posible que esté ocurriendo una falla hepática activa. Las enzimas específicas del hígado difieren entre las distintas especies (Kelly, 2002).

En bovinos adultos, gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina sérica (FAS), sorbitol-deshidrogenasa (SDH) y aspartato aminotransferasa (AST) son las más útiles para la identificación de una dolencia hepática crónica. La AST, es encontrada principalmente en el hígado, los eritrocitos y en los músculos esqueléticos y cardíaco. Normalmente es utilizada para evaluar lesiones musculares en conjunto con creatin-fósfoquinasa (CK) y lactato deshidrogenasa. En rumiantes y equinos, debido a sus altas concentraciones en el hígado, es usada también para investigar dolencias hepáticas (Kerr 2003), sin embargo no es específica para un diagnóstico de hepatopatías (Radostits *et al.*, 2002).

La pérdida de enzimas intracelulares del hepatocito al plasma durante la fase pre hemolítica sugiere una ruptura en la permeabilidad selectiva de su membrana. Por lo que habrá presencia de algunas como deshidrogenasa láctica (DLH), alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en plasma. La DLH y AST plasmáticas aumentan 4-8 semanas antes de la puesta en marcha de la crisis hemolítica (Van Saun, 1988).

La GGT tiene una alta actividad a nivel renal y hepático, pero solamente la de este origen es la encontrada en plasma, mientras que la de origen renal se excretará en orina. Esta enzima se encuentra en todas las células menos en las musculares. La evaluación de la GGT es utilizada para el diagnóstico de colestasis en rumiantes, por ser una enzima originaria de las membranas de los canalículos y ductos biliares; el incremento de la actividad de esa enzima está estrechamente vinculado a la colestasis intra y extra-hepática y con proliferación de ductos biliares (Seawright *et al.* 1978).

Los alcaloides pirrolizidínicos son activados por el sistema de oxidación mixta, causando lesiones en los hepatocitos y liberando al suero la GGT que se encontraba en el retículo endoplásmico liso. Cuando se observe un aumento en las enzimas, principalmente GGT se debe hacer una biopsia para evaluar la intensidad de las lesiones hepáticas (Curran *et al.*, 1996).

En general, la ALT puede ser considerada una enzima indicadora de lesión hepática en primates, perros, gatos, conejos y ratones, pese a que también se encuentra en otros órganos como, riñones, músculo esquelético y miocardio. Sin embargo, en suinos, equinos, bovinos, ovinos y caprinos, ALT da poco valor diagnóstico, una vez que es encontrada en concentraciones muy bajas en el hígado de esas especies (Scheffer & González 2006).

4.4.10.3 Proteínas Plasmáticas

Las proteínas presentes en el plasma son las albúminas, las globulinas y el fibrinógeno. Estas logran ser separadas por métodos químicos y determinando la cantidad de cada una de ellas, se obtiene la relación albúmina – globulina. La determinación de proteínas totales es un examen que permite conocer la concentración de proteínas totales en el suero. Si el valor de las proteínas totales estuviera fuera del rango normal para la especie, se deben realizar más exámenes para identificar la fracción involucrada en el aumento o disminución de este parámetro para luego identificar la proteína cuyo valor esta alterado (Ettinger, 1992).

La valoración cuantitativa de las diferentes proteínas plasmáticas constituye por sí misma un elemento útil para el diagnóstico, pero siempre debe incluirse el análisis de otros parámetros y por supuesto el examen físico del animal (Ettinger, 1992).

4.4.10.4 Biopsia hepática

Esta técnica se ha perfeccionado cada vez más, siendo una herramienta importante en la clínica veterinaria para realizar el diagnóstico con antecedentes de muertes sin diagnóstico o pronóstico económico-productivo de un rodeo con pérdidas en la producción lechera o disminución en el peso vivo (Zaballa, 2008).

Ha permitido monitorear el curso de hepatopatías y determinar el contenido de vitaminas A y E, glucógeno, grasa, enzimas, plomo, entre otras sustancias del hígado (Rosemberger, 1977). También puede estar indicada para investigar sospechas o casos subclínicos de intoxicación por *Senecio* spp. (Barros *et. al.*, 2007). Para Kelly (2002), las muestras deben medir un mínimo 7mm de manera que haya tejido suficiente que permita un diagnóstico histológico adecuado o para análisis químico, como por ejemplo cobre.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GENERALES

Contribuir con la investigación y generar conocimientos sobre la toxicidad de las plantas presentes en el Uruguay, indicadas como posiblemente tóxicas para los bovinos.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comprobar la toxicidad del *Senecio madagascariensis* para bovinos.

Observar el impacto en la salud de los animales que ingirieron la planta.

Seguir la evolución clínica y paraclínica de la intoxicación y describir lesiones macroscópicas y microscópicas que produce.

6. HIPOTESIS

La primera hipótesis que se buscará probar es que *Senecio madagascariensis*, maleza que ha invadido la región suroeste del Uruguay, en donde se han diagnosticado casos de muerte de bovinos que hayan ingerido la planta, se comporta como tóxica para los mismos, causando una enfermedad hepática crónica con manifestaciones clínicas y patológicas coincidentes con las halladas para otras especies de Senecio.

A su vez probar que dosis pequeñas repetidas, administradas diariamente no generan resistencia en bovinos.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Recolección y procesamiento de la planta.

Una muestra de plantas fue enviada para su identificación al Dpto. de Producción Animal y Pasturas de la Estación Experimental "Mario A. Cassinoni" (EEMAC), de la Universidad de la República.

Se colectaron plantas de *Senecio madagascariensis* provenientes de dos establecimientos de la Colonia Concordia, 5ta seccional policial del Departamento de Soriano el día 14 de mayo de 2009. Los predios fueron identificados como Predio "A" y Predio "B", correspondiendo ambos a suelos con aptitudes agrícolas. En ambas oportunidades la planta fue colectada manualmente, encontrándose un número considerable de estas en distintos estados de desarrollo, algunas ya florecidas, fundamentalmente en el segundo predio.



Figura 12. Ubicación del lugar físico de recolección del *Senecio madagascariensis*. (Fuente: googlemaps.com)

Se depositó en un lugar seco, ventilado y techado por 4 días. Luego se separaron las raíces, se descartaron tallos leñosos, seleccionando solamente hojas y pecíolos, como materia prima para el ensayo, procesándose en el Laboratorio de Análisis Primario de Muestras Vegetales de la EEMAC.

Fue distribuida en bolsas de arpillera y colocada 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 (48 a 72 horas). A medida que se obtenía el material seco, se procedió a realizar la molienda de la planta en un molino mecánico estándar

(modelo N° 3, Wiley Maill Arthur H. Thomas Company, Philadelphia, U.S.A.) con mallas de poros de 1 mm de diámetro, colocando el producto en bolsas de polietileno con 350 g de planta seca, y almacenada en un lugar fresco y seco. Se separó una muestra de cada predio previo a mezclar la planta de los dos orígenes.



Figura 13. Hojas y partes blandas de la planta, materia prima utilizada para el ensayo.

Con el fin de determinar el porcentaje de materia seca, se tomaron muestras al azar de hojas y pecíolos, 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) envasadas en bolsas de papel, y colocadas en estufa a 60° C. Una vez completado el proceso de secado se pesaron las muestras nuevamente y se hicieron los cálculos correspondientes.

7.2 Determinación y concentración de alcaloides pirrolizidínicos

Se envió una muestra de planta seca molida de cada predio al Servicio de Investigación en Plantas Tóxicas del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA), Logan, Utah, USA, para la identificación y concentración de diferentes tipos de alcaloides pirrolizidínicos. La determinación de estos, se realizó mediante el método de Cromatografía líquida y Espectrofotometría de masa (LC-MS) (Gardner *et al.*, 2006).

7.3 Lugar físico donde se desarrolló el experimento

El ensayo experimental se realizó en la Estación Experimental "Dr. Mario A. Cassinoni" (EEMAC), de la Universidad de la República sobre la Ruta Nacional N° 3 General Artigas, km. 363, en el Departamento de Paysandú, Uruguay. Los animales fueron ubicados en un área de 0,24 há. elegida previamente, con buena disponibilidad de pasturas naturales, libre de plantas tóxicas y buena fuente de agua de calidad en bebederos. Se utilizaron comederos individuales de material plástico para la administración de ración.

7.4 Elección de animales y procedimientos generales

El ensayo se realizó con 4 terneros machos, castrados, de raza Holando, identificados con caravanas numeradas. Los mismos fueron elegidos al azar de un grupo de terneros, cuidando que reunieran características similares en cuanto a desarrollo, peso y estado corporal, encontrándose clínicamente sanos, con un peso inicial entre 70 y 74 kg. Fueron desparasitados con un antiparasitario de amplio espectro (Ivermectina) de Laboratorio Ripoll ®.

Los mismos fueron sometidos a un examen clínico pormenorizado previo y durante el experimento. Se realizaron controles diarios del comportamiento general registrando en una ficha clínica los parámetros de temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, mucosas, movimientos ruminales y grandes funciones.

Se extrajo materia fecal, colocando la muestra en bolsas de polietileno individuales e identificadas con el número de cada animal. Sobre dichas muestras se realizó Test de Mc. Master (examen cuantitativo con el fin de determinar la infestación por nemátodos gastrointestinales) y Test de Sedimentación de Happich & Boray (examen cualitativo para detectar la presencia de *Fasciola hepatica*). Este procedimiento se repitió semanalmente para monitorear el grado de infestación por parásitos internos.

Los animales fueron pesados al inicio del experimento y antes de cada administración de la planta. Para la administración de la planta se utilizó una sonda esofágica de material polietileno, lisa y flexible de ¾ pulgadas (Faco Flex®), de un largo de 90 cm., la que se lubricó previo a cada sondaje con vaselina líquida.

Los requerimientos alimenticios de materia seca (3% del peso vivo) se cubrieron por los aportes de pasturas naturales (50%), ración balanceada (30%) y fardos de *Setaria italica*, Moha (20%). La ración balanceada utilizada fue de COPAGRAN® "TERNEROS 1 Destete Precoz" (18% de proteínas y 8% de fibra y Rumensin 0,52 g/Kg.)

7.5 Exámenes de Laboratorio

Muestras de diferentes órganos del animal muerto, fueron fijadas en formol buffereado al 10%, y enviadas al Laboratorio Regional Noroeste de la DI.LA.VE "Miguel C. Rubino" de Paysandú para estudios histopatológicos. Fueron incluidas en parafina, cortadas en secciones de 5 micras y teñidas por la técnica de Hematoxilina-Eosina (H.E)

7.6 Reproducción experimental

De los cuatro terneros elegidos, se utilizaron tres a los efectos experimentales identificados con los números 5885, 5886 y 5895, recibiendo cada uno una dosis diferente de planta seca y molida. El cuarto animal N° 5896 ofició de control.

Al ternero N° 5885, con un peso inicial de 72,5 kg. se le administró una dosis 61,93 g/kg de peso vivo. Las dosificaciones fueron cada 48 hs. fraccionadas en 2 administraciones, una por la mañana y otra en la tarde. El período de administración transcurrió entre el 10 de junio y el 22 de junio del 2009.

El segundo animal N° 5886, comenzó el ensayo con 72 kg., y recibió una dosis de 81,88 g/Kg de peso vivo, con el mismo esquema de dosificación, iniciando el mismo día (10/06/09), culminando el día 26 de junio de 2009.

El tercer ternero N° 5895, con un peso inicial de 70,5 kg. se le suministró una dosis de 163,88 g/kg de peso vivo, con similar esquema de los anteriores, comenzando también el mismo día y culminando el 1° de julio.

Como animal control se utilizó el ternero número 5896 con un peso inicial de 74 kg de peso, que no recibió tratamiento.

Cuadro II. Reproducción experimental.

ID	Peso Inicial (Kg) (día 0)	Total (g MS)	Dosis (g MS/kg PV)	N°de Dosis	Inicio de las dosificaciones	Fin de las dosificaciones
5885	72,5	4350	61,93	7	10/06.	22/06.
5886	72	5760	81,88	8	10/06.	24/06.
5895	70,5	10700	163,88	11	10/06.	01/07.
5896(t)	74	-	-	-	-	-

Se realizaron muestreos de sangre en los cuatro animales con una frecuencia semanal, con el fin de evaluar los niveles séricos de Aspartato Amino Transferasa Sérica (AST), Gamma Glutamil Transpeptidasa Sérica (GGT), proteínas totales, relación Albúmina/Globulina, Urea y Creatinina.

Luego de finalizar con cada uno de los tratamientos se siguió con controles –pesas - durante un período de 15 días después de la última administración de la planta.

8. RESULTADOS

8.1 Reconocimiento de la planta y datos de Materia Seca

La planta fue reconocida como *Senecio madagascariensis* por el Ing. Agr. Ramiro Zanoniani del Departamento de Producción Animal y Pasturas de la Estación Experimental "Mario A. Cassinoni" de la Facultad de Agronomía. El porcentaje de materia seca obtenido fue de 24,3%.

8.2 Contenido de alcaloides pirrolizidínicos

Los resultados obtenidos de la concentración de los distintos alcaloides pirrolizidínicos en las muestras enviadas al Servicio de Investigación en Plantas Tóxicas del Departamento de Agricultura de Estados Unidos se presentan en el Cuadro II.

Cuadro III. Concentración y tipo de alcaloides pirrolizidínicos aislados en las muestras de *Senecio madagascariensis* enviadas al Servicio de Investigación en Plantas Tóxicas del Departamento de Agricultura de EEUU.

ID de muestra	336	352	382	418	424	442	460	TOTAL ug/g
Predio A	227.6	276.2	27.7	3.9	117.0	21.5	59.4	733.3
Predio B	201.5	366.1	46.5	4.5	270.7	35.0	117.3	1041.7

(336 = senecivenine, seneionine, integerrimine; 352 = mucronatinine, retrorsine, usaramine; 382 = otosenine; 418 = desacetyldoronine; 424 = florosenine; 442 = floridanine; 460 = doronine.)

8.3 Reproducción experimental

Los principales detalles a cerca de los datos referente al número de días transcurridos, entre el inicio de los síntomas clínicos y la muerte de uno de los animales, como su dosificación se expresan en el Cuadro III.

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

ID	Peso Inicial (Kg) (día 0)	Peso Final (Kg) (día 42)	Total de planta (g MS)	Dosis	Nº de dosificaciones	Comienzo sgs clínicos (d)	Duración sgs clínicos	Día de muerte	Duración de las administraciones (d)
5885	72,5	85	4350	61,93	7	7	7	-	12
5886	72	66	5760	81,88	8	10	25	-	16
5895	70,5	-	10700	163,88	11	12	35	37	22
5896(t)	74	108	-	-	-	-	-	-	-

(t= testigo; Kg= kilogramos; g MS= gramos de materia seca; PV= peso vivo; d= días)

Los resultados de las muestras sanguíneas tomadas semanalmente para estudios de funcionalidad hepática y renal, no se expresan debido a una falla de laboratorio que impidió el total procesamiento de las mismas.

A los 7 días de transcurrido el experimento, el ternero 5885, comenzó a manifestar signos de depresión, anorexia, leve lagrimeo ocular (Figuras 14 y 15) y pérdida de su peso inicial (72,5 Kg.). A los 14 días, comenzó una rápida recuperación de su estado, llegando al día 42 del ensayo con un peso final de 85 Kg, obteniendo una ganancia diaria promedio de 297 g.

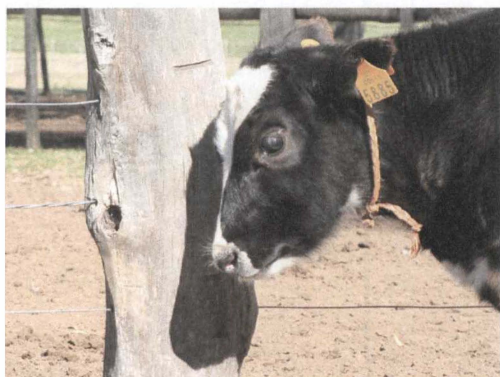


Figura 14. Ternero 5885 con depresión.

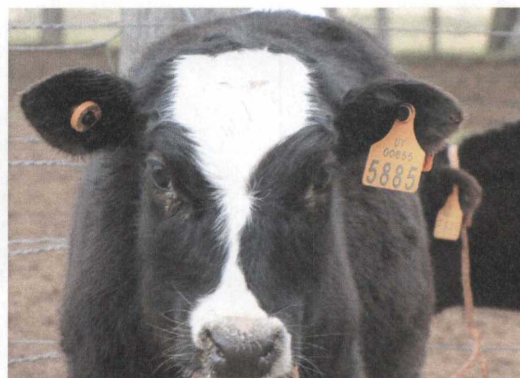


Figura 15. Ternero 5885 con leve corrimiento ocular.

El animal 5886 al inicio del ensayo pesaba 72 Kg. Los signos clínicos comenzaron a los 10 días del inicio del tratamiento, similares al anterior ternero, con un acentuado malestar general, lagrimeo, opacidad corneal (Figura 16 y 17). Comenzando un leve ascenso de peso al día 28 del ensayo, llegando al día 42, con 66 Kg. traducido a una ganancia diaria promedio de 143 g.



Figura 16. Ternero 5886 a 10 días de comenzado el ensayo.



Figura 17. Ternero 5886, con leve lagrimeo.

El ternero N° 5895 a los 12 días de comenzado el ensayo comenzó a manifestar signos de depresión, anorexia, deshidratación progresiva, xifosis, dolor abdominal, tenesmo y deposición de materia fecal seca (Figura 18 y 19). Al día 36 del ensayo lagrimeo, marcada congestión de las mucosas oculares, dolor abdominal intenso, tenesmo y prolapso rectal (Figura 20). Al día siguiente (37 del experimento) muere y posteriormente se procede a la realización de la necropsia.

En el transcurso del ensayo, desde el día 0 hasta el día final para este animal, la pérdida de peso promedio diaria fue de 328 g.



Figura 18. Ternero 5895 Xifosis por dolor abdominal.



Figura 19. Ternero 5895 en decúbito.

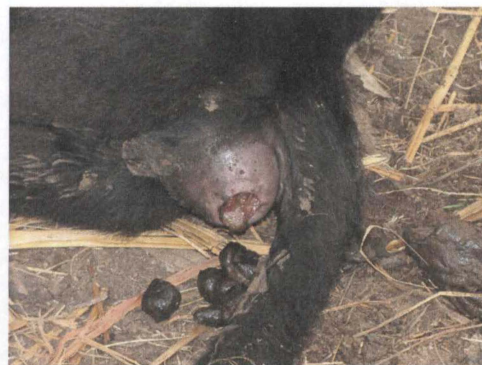


Figura 20. Ternero 5895 con prolapso rectal con materia fecal seca.

El ternero testigo no presentó signos de ningún tipo, pesando 74 kg al inicio del ensayo, llegando al día 42 con 108 kg, obteniendo una ganancia diaria de 809 g.

En la Figura 21 se expresa la evolución comparativa de los pesos de los cuatro terneros en el desarrollo del trabajo experimental.

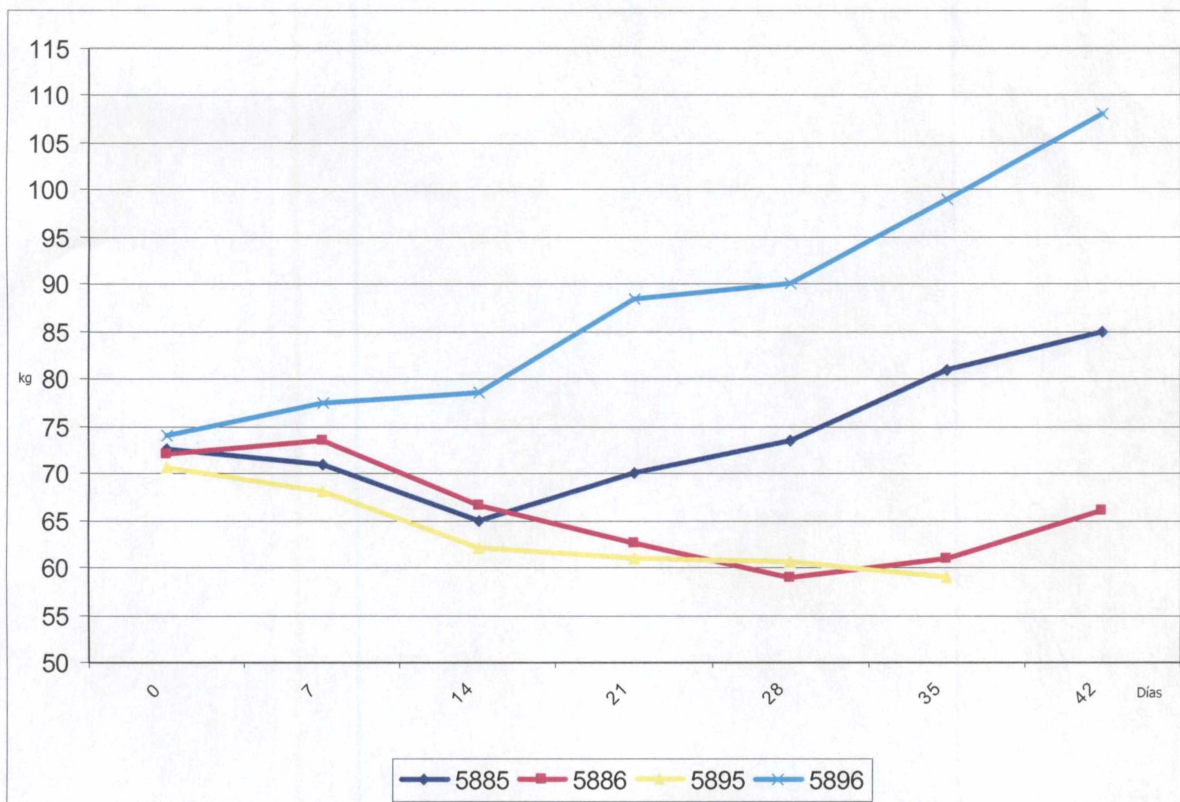


Figura 21. Evolución de peso de los 4 terneros durante el ensayo.

8.4 Hallazgos de necropsia

Los hallazgos macroscópicos en el ternero 5895 fueron principalmente: edema generalizado a nivel de tejido subcutáneo, líquido en la cavidad torácica, congestión y edema pulmonar, corazón con sus paredes ventriculares engrosadas. Ascitis en cavidad abdominal con edema de abomaso (Figura 22), intestino delgado y grueso con paredes engrosadas por edema, ganglios mesentéricos aumentados de tamaño, prolapso rectal y presencia de heces secas,. El hígado se presentó reducido de tamaño con color rojo oscuro con diferentes zonas de coloración más claras y aumento de la consistencia. La vesícula biliar muy aumentada de tamaño, con abundante contenido de color amarillo intenso (Figura 23). El sistema nervioso central se encontró edematoso y congestivo (Figura 24).



Figura 22. Edema en mucosa de abomaso del ternero 5895.

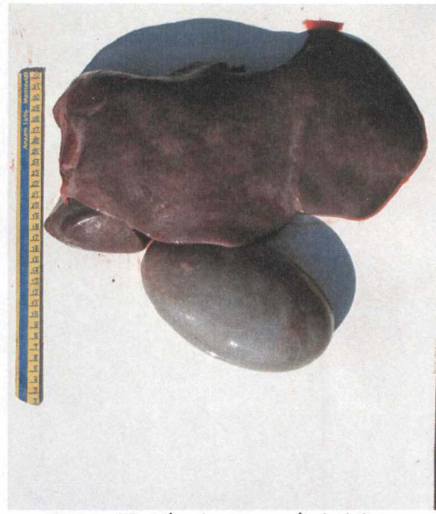


Figura 23. Hígado con vesícula biliar aumentada de tamaño

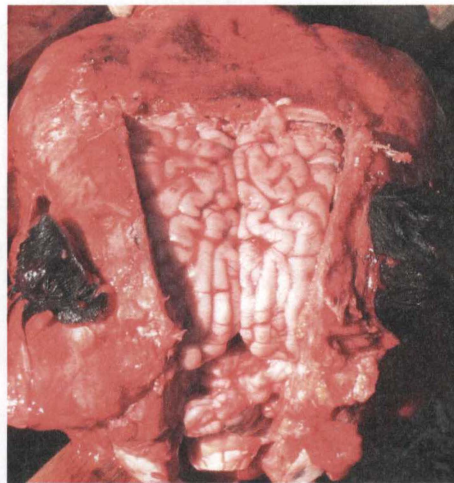


Figura 24. Edema y congestión a nivel cerebral.

8.5 Examen histológico

En el animal que se hizo necropsia se observó hígado con áreas de fibrosis difusa con proliferación canalicular, megalocitosis, degeneración y necrosis hepatocítica, moderada infiltración grasa y congestión con áreas hemorrágicas (Figura 25). A nivel renal, degeneración y necrosis tubular moderada con congestión y discreto infiltrado inflamatorio a nivel intersticial. En pulmón, edema y congestión. Miocardio, congestivo. Intestino delgado, moderado infiltrado inflamatorio a nivel de mucosa y atrofia de vellosidades. En intestino grueso enteritis catarral, congestión, infiltrado inflamatorio difuso de tipo mononuclear, necrosis superficial de la mucosa. En el sistema nervioso central, moderada vacuolización de la sustancia blanca (*status spongiosus*).

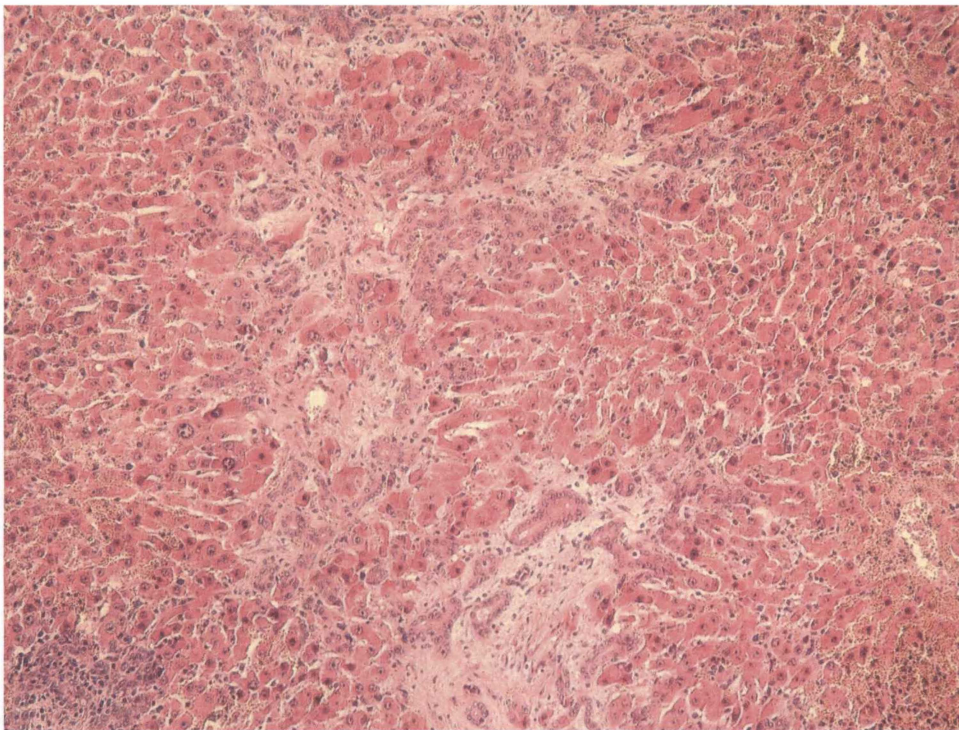


Figura 25. Ternero 5895. Fibrosis, proliferación canalicular y megalocitosis. H.E. 60x

9. DISCUSIÓN

Senecio madagascariensis fue tóxico para bovinos a la dosis de 163,88 g de planta seca por Kg. de peso vivo. Si bien existen diversos reportes sobre la intoxicación natural por esta especie en bovinos, no establecen la dosis tóxica (Kelly, 1990; Watson, 1997; Gardner *et al.*, 2006; Brambilla *et al.*, 2008; Cruz *et al.*, 2010).

Las dosis de 61,93 g/kg y 81,88 g/kg no resultaron tóxicas, en concordancia con el trabajo de Ferreira & Fumero (2008), quienes suministrando dosis similares (65 y 80 g/Kg) no lograron reproducir la enfermedad, aunque sí elevación de la GGT y AST indicativas de la alteración hepática que no condujo a la muerte.

Para otras especies existentes en el país, Mendez *et al.*, (1990) establecen que *Senecio selloi* resultó tóxico a dosis de 22,5 g de planta seca/kg de peso vivo, pero no con dosis de 45 y 90 g/Kg de peso. Sin embargo sí lo fue a dosis de 180 g/kg. Los autores adjudican la intoxicación con 22,5 g/kg a una susceptibilidad individual del animal. Para *Senecio brasiliensis*, Tokarnia & Döbereiner (1984), reprodujeron la intoxicación con dosis de 18 y 37 g de planta seca por kilo de peso vivo. Mientras que Monroy & Preliasco (2008), lograron reproducir cuadros de intoxicación con dosis de 45, 24 y 15 gramos de planta seca de *Senecio grisebachii* por kilogramo de peso vivo. Estos resultados indicarían que *Senecio brasiliensis* y *grisebachii*, son potencialmente más tóxicos, requiriendo una dosis considerablemente menor para producir la intoxicación que *Senecio madagascariensis* y *selloi*.

La toxicidad de *Senecio* spp. varía de acuerdo con el contenido total de alcaloides pirrolizidínicos que varía con el ciclo vegetativo, lugar y año; con la composición individual de alcaloides pirrolizidínicos; con la capacidad de cada animal de transformar en el hígado los alcaloides pirrolizidínicos no tóxicos en sus componentes tóxicos y con la toxicidad relativa de los compuestos así formados (Mendez *et al.*, 1990).

La concentración total de alcaloides encontrada en las plantas colectadas de *Senecio madagascariensis* en nuestro trabajo, muestra una diferencia entre el "Predio A" y "Predio B", 733,3 y 1041,7 µg/g respectivamente (Cuadro II), estando dentro de los rangos globales de concentración que son riesgosos para los bovinos (Gardner *et al.* 2006). A su vez, Gardner com. pers., 2009, encuentran para *Senecio madagascariensis* procedente de Australia y Hawaii, concentraciones de 1959,8 ug/g y 1284,8 ug/g respectivamente (Cuadro I). Estas variaciones entre predios y países podrían deberse a la etapa del ciclo vital o diferencias del medio ambiente (suelo, clima, manejo, efecto año, entre otros) en concordancia con lo expresado por Mendez *et al.*, 1990.

Mendez *et al.*, 1990, encontraron concentraciones totales de alcaloides pirrolizidínicos para *Senecio brasiliensis* y *Senecio selloi*, de 0,31% materia seca (3100 µg/g) y 0,10% materia seca (1000 µg/g) respectivamente. La concentración total de muestras analizadas provenientes del litoral oeste de nuestro país de *Senecio grisebachii*, fue de 2944,5 µg/g y 3761,2 µg/g (Rivero com. pers., 2009). Las diferencias encontradas en las distintas concentraciones de alcaloides, explicarían la mayor o menor toxicidad de las cuatro especies predominantes en Uruguay. Esto estaría en relación con las dosis tóxicas mencionadas anteriormente, donde *Senecio madagascariensis* y *selloi*, requieren un mayor consumo de planta para provocar la intoxicación en referencia a la menor concentración de alcaloides pirrolizidínicos totales.

Radostits *et al.*, 2002; indica como el principal alcaloide pirrolizidínico en el *Senecio madagascariensis* es la senecionina, sin embargo en las muestras empleadas en este trabajo, fue la retronicina la que se encontró en mayor cantidad (Cuadro II). En Australia también la retronicina fue la más destacada, en cambio para Hawaii fue la doronina la que se encontró en mayor concentración (Gardner com. pers., 2009). Estos hallazgos indican que una misma especie de *Senecio* puede tener diferentes tipos y concentraciones de alcaloides para distintas regiones, por lo que los estudios deben ser nacionales o regionales. Si bien existe una variedad de alcaloides pirrolizidínicos identificados (integerrimina, retrosina, senecionina, noesenkirquina, florosenina, doronina, entre otros) Mendez *et al.*, 1990, señala que la toxicidad se ve favorecida por la presencia de varios alcaloides actuando en conjunto, que la acción individual de uno solo.

Reafirmando lo citado por Araya 1990; Riet-Correa & Mendez, 1993; Tokarnia *et al.*, 2000; Radostits *et al.*, 2002; Garcia y Santos *et al.*, 2003; Villar *et al.*, 2006; Monroy & Preliasco, 2008, la desecación de la planta de *Senecio* spp. no determinó la pérdida de la toxicidad (Cuadro II).

Los ovinos serían más resistentes que los bovinos, debido a una rápida adaptación de los microorganismos del rumen para metabolizar los alcaloides y a la capacidad de las enzimas hepáticas para detoxificarlos (Anjos *et al.*, 2010).

Estos mismos autores demostraron en ovinos que se puede generar resistencia a los alcaloides pirrolizidínicos de *Crotalaria retusa*, administrando pequeñas dosis diarias no tóxicas de la planta. Esta situación no sería aplicable a los vacunos, ya que a los animales de este ensayo se les administró dosis repetida de la planta reproduciendo la intoxicación a la dosis de 163,88 g de planta seca por kilogramo de peso vivo (Cuadro III).

Tal como lo citan diferentes autores (Podestá *et al.*, 1970; Jubb & Kennedy, 1980; Rivero *et al.*, 1989; Tokarnia *et al.*, 2000; Kelly, 2002), la manifestación más evidente de la intoxicación, que se pudo evaluar en primera instancia fue la disminución de la ganancia de peso o la pérdida del mismo.

Los tres terneros en tratamiento, desarrollaron un progresivo cuadro de desmejoramiento, con marcada pérdida de peso (Figura 21), depresión y deshidratación, que para el caso de los terneros que recibieron menor dosis (61,93 y 81,88 g/kg p.v. respectivamente), se fue revirtiendo una vez terminado el mismo, con una leve y progresiva mejoría en su estado general. En el animal que se suministró la mayor dosis (163,88 g/kg p.v.), las manifestaciones clínicas continuaron hasta su muerte, caracterizándose por pérdida de estado, dolor abdominal, tenesmo y prolapso rectal y síntomas nerviosos finales de depresión. Estas observaciones coinciden con lo referido por varios autores (Araya *et al.*, 1970; Barros *et al.*, 1987; Rivero *et al.*, 1989; Méndez *et al.*, 1990; Riet-Correa & Méndez, 1993; Tokarnia *et al.*, 2000; Villar *et al.*, 2006; Ferreira & Fumero, 2008).

Los hallazgos de necropsia más relevantes de edema a nivel general, deshidratación, ascitis e hidrotórax, sangre que no coagula, hemorragias de las serosas, heces secas, cadena de ganglios mesentéricos aumentados de tamaño, edema de abomaso, disminución del tamaño y aumento de la consistencia del hígado, agrandamiento de la vesícula biliar, son coincidentes con los mencionados por varios autores (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; Monroy & Preliasco, 2008; Santos *et al.*, 2008).

Las áreas de fibrosis con proliferación canalicular, así como megalocitosis y necrosis, infiltración grasa moderada, congestión con áreas hemorrágicas a nivel hepático; como las lesiones de tipo degenerativo encontradas en la sustancia blanca del encéfalo en la histología, también concuerdan con lo señalado por Jubb & Kennedy, 1980; Sindel, 1986; Rivero *et al.*, 1989; Araya, 1991; Riet-Correa *et al.*, 1993; Maclachlan & Cullen, 1995; Watson, 1997; Kelly, 2002; Radostits *et al.*, 2002; Stöber, 2005; Junqueira & Carneiro, 2006; Monroy & Preliasco, 2008.

10. CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos e hipótesis planteados inicialmente es que se puede manifestar que *Senecio madagascariensis*, especie que ha invadido en los últimos tiempos la zona del Suroeste del Uruguay, resultó tóxico para bovinos.

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

Deberá considerarse al *Senecio madagascariensis*, por su alto potencial invasivo una maleza peligrosa para la producción agropecuaria nacional, que puede ocasionar pérdidas productivas por disminución de producción de forraje y muerte en bovinos.

Métodos de control de esta maleza se sugiere deberan ser implementados para evitar su mayor diseminación.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Anjos, B.L.; Nobre, V.M.; Dantas, A.F.; Medeiros, R.M.; Neto, T.S.; Molyneux, R.J.; Riet-Correa, F. (2010) Poisoning of sheep by seeds of *Crotalaria retusa*: acquired resistance by continuous administration of low doses. *Toxicon* 55:28-32.
2. 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,S CID%253D14002%2526ISID%253D420,00.html. Fecha de consulta: 12/07/10
3. Araya, O. (1991) Manifestaciones clínicas de insuficiencia hepática en bovinos: diagnóstico y tratamiento. Jornadas Uruguayas de Buiatría, XIX, Paysandú, Uruguay, p.11-112.
4. Argenzio, R. (1999). Funciones secretoras del conducto gastrointestinal. En: Swenson, M. J.; Reece, W. O. Fisiología de los animales domésticos de Dukes. 2ª ed. México, UTEHA, p. 349-361.
5. Barros, C.; Castilhos, L.; Rissi, D.; Kommers, G.; Rech, R. (2007) Biopsia 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: 12/07/10
6. 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, Interamericana, p.1939-2029.
7. 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/ppgm/v/seminarios2005/CarlosBondan.pdf>. Fecha de consulta: 16/08/10
8. 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_digitaless/Ciencias/A2Num5/articulos.htm. Fecha de consulta: 12/07/10
9. Cabrera, A.L. (1953) Manual de la flora de los alrededores de Buenos Aires. Buenos Aires, Acme, 589p.
10. Cabrera, A.L. Re. (1965). Sobre un *Senecio* adventicio en la provincia de Buenos Aires. *Rev. Fac. Agr. La Plata*, 41:43-50.

11. Castilhos Karam, F.S.; Pereira Soares, M.; Haraguchi, M.; Riet-Correa, F.; Méndez, M.C.; Jarenkow, J.A. (2002). Fenología de cuatro especies tóxicas de *Senecio* (Asteraceae) na região Sul do rio Grande de Sul. *Pesq. Vet. Bras.* 22:33-39.
12. Craig, A. M. *et al.* (1992). Metabolism of toxic pyrrolizidine alkaloids from tansy ragwort (*Senecio jacobea*) in ovine ruminal fluid under anaerobic conditions. *Appl. Environ. Microbiol.* 58: 2730-2736.
13. 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, Elsevier, p.881-941.
14. Center S.A. Fisiopatología y diagnóstico de laboratorio de las enfermedades del hígado. En Ettinger S., Tratado de medicina interna veterinaria. 3er ed. Madrid. Intermédica p. 1949-1554.
15. Cruz C.E.; Karam, F.C.; Dalto, A.C.; Pavarini, S.P.; Bandarra, P.M.; Driemeier D. (2010). Fireweed (*Senecio madagascariensis*) poisoning in cattle. *Pesq Vet Bras.* 30: 10-12.
16. da Silva, C.; Abati, A.; Heinzmann, B. M. (2006) Alcaloides pirrolizidínicos em espécies do género *Senecio*. *Quim Nova*, 29(5):1047-1053. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n5/31069.pdf>. Fecha de consulta: 12/07/10.
17. Dyce, K.M.; Sack, W.O.; Wensing, C.J.G. (1999) Anatomía veterinaria. 2ª ed. México, Mc Graw-Hill Interamericana. 952p.
17. Farreras, V.; Rozman, C. (2000) Medicina Interna. 15ª ed. España, Elsevier. 2783p.
18. Fernández, O. N., Verona, C. A. (1984). Características reproductivas de *Senecio madagascariensis* Poir. *Rev. Fac. Agr.* 5:125-137.
19. Ferreira, S., Fumero, R. (2008). Investigación sobre la toxicidad de *Senecio madagascariensis* en bovinos. Tesis de Grado. Facultad de Veterinaria Universidad de la República. 56p
20. Gallo, G. (1987) Plantas tóxicas para el ganado en el cono sur de América. 2ª ed. Montevideo, Hemisferio sur, 213p.
21. 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, p.141-143.
22. Gardner, D.; Thorne, M.; Molyneux, R.; Pfister, J.; Seawright, A. (2006). Pyrrolizidine alkaloids in *Senecio madagascariensis* from Australia and Hawaii and assessment of possible livestock poisoning. *Biochem. Syst. Ecol.* 34:736-744.

23. Geneser, F. (2006) Aparato digestivo. En: Geneser, F. Histología: Sobre bases biomoleculares. 3ª ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, p.465-533.64
24. González Gallego, J. (1995). Hígado y secreción biliar. En: García Sacristán, A. *et al.* Fisiología veterinaria. Madrid. Mc Graw-Hill. Interamericana. p.586-598.
25. Habel, R. E. (1982). Sistema digestivo de los rumiantes. En: Sisson, S.; Grossman, J. D. Anatomía de los animales domésticos. 5ta ed. Barcelona, Salvat, p.957-1016.
26. Hilliard, O. M. (1977). Compositae in Natal Disponible en: [http://www.ecologia.edu.mx/publicaciones/resumeness/ABM/ABM.63.2003/acta63\(83-96\).pdf](http://www.ecologia.edu.mx/publicaciones/resumeness/ABM/ABM.63.2003/acta63(83-96).pdf). Fecha de consulta: 12/07/10.
27. 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: 12/07/10.
28. 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, Hemisferio Sur, p.229-311.
29. Junqueira, L.C.; Carneiro, J. (2006) Órganos anexos al tracto digestivo. En: Junqueira, L.C.; Carneiro, J. Histología básica. 6ª ed. Barcelona, Masson, p. 317-338.
30. Karam, F.S.C. , Méndez, M.C., Jarenkow, J. A. , Riet-Correa, F.(2002) Fenología de cuatro especies tóxicas de *Senecio* (Asteraceae) na região sul do Rio Grande do Sul. *Pesq. Vet. Bras*, 22:33-39.
31. 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, Hemisferio Sur, p.277-360.
32. Kelly, W.R. (2002) Enfermedad del hígado en grandes y pequeños rumiantes. *Jornadas Uruguayas de Buiatría, XXX, Paysandú, Uruguay*, p.1-6.
33. Kirkland, P. D.; Moore, R. E.; Walker, K. H.; Seaman. J. T., Dunn, S. E. (1982). Deaths in cattle associated with *Senecio lautus* consumption. *Aust. Vet. J.* 59:64
34. Liégeois, F. (1967). Glándulas anexas al tubo digestivo. En: Liégeois, F. Tratado de patología médica de los animales domésticos. 4ª. ed. Buenos Aires, EUDEBA, p. 126-168.
35. Lombardo, A. (1984) Flora montevicensis. Montevideo, Ed. Intendencia Municipal de Montevideo, 2 v.

36. 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, Mosby, p.81-115.
37. 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. Montevideo, Hemisferio Sur, p.137-507.
38. Matto, C. (2008). Caracterización de los Laboratorios Regionales de Diagnostico Veterinario Este y Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino" y principales enfermedades diagnosticadas utilizando una base de datos relacional. Tesis de Grado. Facultad de Veterinaria. Universidad de la República. Uruguay. 90p.
39. 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.
40. Monroy N. & Preliasco, M. (2008). Investigacion sobre la toxicidad de *Senecio grisebachii* en bovinos del Uruguay. Tesis de Grado. Facultad de Veterinaria. Universidad de la República. Uruguay. 65 p.
41. Nelson, N. R., Michael, P.W. (1982). Germination and growth of *Senecio madagascariensis* poir (fireweed), a toxic plant of pastures in coastal New South Wales. Proceedings of the 2nd Australian Agronomy Conference, Netley, Australia pp173.
42. Podesta, M. *et al.*, (1977) Seneciosis en bovinos. Su comprobación en el Uruguay. Rev. Veterinaria (Montevideo) 13:97-112.
43. 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, p.75-97.
44. Radostits, O. M. *et al.* (2002). Enfermedades causadas por tóxicos 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, Interamericana, p. 1939-2029.
45. 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: 14/07/10.
46. Riet-Correa, F.; Méndez, M.C.; Schild, A.L. (1993) Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos. Montevideo, Agropecuaria Hemisferio Sur, 340p.

47. 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.
48. 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: 14/07/10.
49. Seaman, J. T. (1987). Pyrrolizidine alkaloid poisoning of sheep in New South Wales. *Aust. Vet. J.* 64:164-167.
50. Sindel, B. (1986). The ecology and control of fireweed (*Senecio madagascariensis* Poir). *Plant Prot. Quart.* 1:163-168.
51. Sindel, B. (1989). Competition between fireweed, *Senecio madagascariensis* and oats, *avena strigosa*. Proceedings of the 8th Australian Weeds conference, Sydney. p. 171-174.
52. Sindel, B.; Michalel, P. (1990). Competition between Fireweed, *Senecio madagascariensis* Poir, and Italian Ryegrass, *Lolium multiflorum*. Proceeding of the 9th Australian Weeds Conference, Adelaide, Australia. p. 369-372.
53. Sindel, B.; Michael, P. (1992). Growth and competitiveness of *Senecio madagascariensis* Poir (fireweed) in relation to fertilizer use and increases in soil fertility. *Weed Res.* 32:399-406.
54. Sisson, S.; Grossman, J.D. (1979) Esplacnología. En: Sisson, S.; Grossman, J.D. Anatomía de los animales domésticos. 4^a ed. Barcelona, Salvat, pp.367-496.
55. Stinson AL.W.; Calhoun M.L. (1994) Sistema digestivo. En: Dellmann, H.D. Histología veterinaria. 2^a ed. Zaragoza, Ed. Acribia, p.177-221.
56. Starr, F.; Star, K.; Loope, LI. (2003). *Senecio madagascariensis*. United States Geological Survey- Biological Resources Division, Haleakala Field Station, Maui, Hawaii. Disponible en: http://www.hear.org/starr/hiplants/reports/pdf/senecio_madagascariensis.pdf. Fecha de consulta: 16/08/10.
57. Stöber, M.; Gründer, H.-D (2005). Enfermedades del hígado y vesicular biliar. En: Dirksen, G.; Gründer, H-D.; Stöber, M. Medicina Interna y Cirugía del Bovino. 4^a ed. Buenos Aires, Interamericana, p. 570-604.
58. 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. 4^a ed. Buenos Aires, Interamericana, p.1125-1157.

59. Tokarnia C.H.; Döbereiner J. (1984). Intoxicação experimental por *Senecio brasiliensis* (Compositae) en bovinos. *Pesq Vet Bras*, 4(2):39-65.
60. Tokarnia C.H.; Döbereiner J.; Peixoto P.V. (2000) Plantas tóxicas do Brasil. Río de Janeiro, Helianthus, 297p.
61. Verona, C. A., Fernández, O. N.; Montes, L.; Alonso, S. I. (1982). Aspectos Agroecológicos y Biológicos del *Senecio madagascariensis* Poir (Compositae). *Ecol. Arg.* 7:17-30.
62. Villalba, J; Fernández, G. (2007). *Senecio madagascariensis* Poir. En Seminario de Actualización Técnica en control y manejo de malezas de campo sucio. Serie Técnica N° 164. INIA, Uruguay. p. 23-28.
63. Villar, D.; Ortiz, J.J. (2006) Plantas tóxicas de interés veterinario: Casos clínicos. Barcelona, Masson. 179p.
64. Walker, K.; Kirkland, P. (1981). *Senecio Lautus* toxicity in Cattle. *Aust. Vet. J.* 57:1-7.
65. Watson, R.; Launders, T.; Macadam, J. (1984). Fireweed. Disponible en: <http://www.westmauifarms.com/FARMING/items/WC-2.pdf>. Fecha de consulta: 14/07/10.
66. Watson, R.; Allam, H.; Munnich, D.; Launders, T.; Macadam, J. (1997). Fireweed. Disponible en : <http://www.westmauifarms.com>. Fecha de consulta: 14/07/10.
67. Zaballa, A. (2008). Uso de la biopsia hepática en el diagnóstico de la hepatopatía crónica en vacas. Tesis de Grado. Facultad de Veterinaria. Universidad de la República. Uruguay. 58 p.

12. ANEXOS



COPAGRAN

COOPERATIVA AGRARIA NACIONAL
18 de Julio 1645 Piso 8 - Tel.: (598 2) 408 7887 / Fax: (598 2) 408 7972
MONTEVIDEO - URUGUAY / e-mail: copagran@copagran.com.uy

PLANTA PAYSANDU
REG N° 06091055
CAT.: SUPERIOR

PLANTA YOUNG
REG N° 06181054
CAT.: SUPERIOR

TERNEROS 1 (Destete Precoz)

Terneros de más de 60 kgs. de peso vivo en comederos sobre pasturas. 1% del peso vivo (1-1,5 kg./día).
Contiene **RUMENSIN**: 0,52 grs/kg.
(se puede aumentar a pedido del comprador)

Período de validez: 90 días

Finalidad productiva: Crecimiento

COMPONENTES: Sorgo, maíz, cebada, trigo, avena, afrechillo de trigo o arroz, harina o expeller de soya o girasol, brotes de cebada y melaza. Carbonato de calcio, fosfato bicaicico, sal.

PROCESO: Molienda, Mezclado y/o Pelleteado.

ELABORACION NACIONAL

COMPOSICIÓN QUÍMICA CUANTITATIVA PORCENTUAL			CONTIENE VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS AGREGADOS DOSIS C/1000 KGS. DE RACION.	
Minimo de:	PROTEÍNA (Nx F)	18	LASER BEEF FEED LOT INIC. 1,5 kg.	
	EXTRACTO AL ÉTER	2,5		
Máximo de:	HUMEDAD	12,5	Vit A	5400000 UI
	FIBRA	8	Vit D3	1050000 UI
	MINERALES TOTALES	7	Vit E	36000 UI
	CLORURO DE SODIO	1	Mn	78 grs.
	CENIZAS INSOL. AL HCl	2	Zn	90 grs.
Máximo de:	CORNEZ. DE CENTENO	0,03	Cu	36 grs.
	DON	2ppm	Se	0,6 grs.
			I	1,05 grs.
			Co	0,225 grs.

Fórmula aprobada por la Unidad de Calidad de la Dirección General de Servicios Agrícolas del MGAP.
NÚMERO DE REGISTRO: 9685 - Vto. 06/02/2011 - Técnico Responsable: Dr. Lorenzo Mérola

CONTENIDO NETO: 40, 45 o 50 kgs.

Fecha de Fabricación:

DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
MES	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SET	OCT	NOV	DIC	ANO	2006	2007	2008	2009	2010	2011												



Laboratorio Regional Noroeste
Ruta 3, km 369. Paysandú.
Telefax: (072) 25229 - 27971 - 27614
dilavepd@adinet.com.uy

INFORME DE RESULTADOS
AREA PARASITOLOGIA

Página: 1 de 1

Fecha: 11/6/09

Ficha Nº: 566

Recepción: 10/6/09

Técnico: Dr. S.J. Moraes-R. Rivero

Tel. y Fax:

Dirección: -

Email:

Productor: Fac. Agronomía

DICOSE:

Departamento: Pdú

Localidad: La Lata

Especie: bovina Raza: Hol.

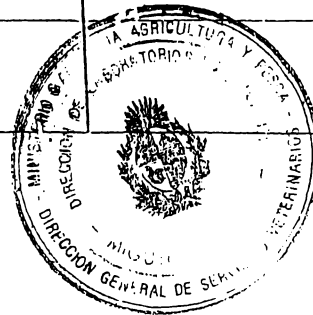
Categoría: terneros

Motivo de consulta: control coproparasitario - Proyecto: Intox. por Senecio

Material/es remitido/s: 4 m. fecales

INFORME:

IDENTIFICACIÓN MUESTRAS	GASTROINTESTINALES TEST MC. MASTER (cuantitativo)	FASCIOLA HEPÁTICA TEST SEDIMENTACIÓN (cualitativo)
Ter. 5885	menos 100h/gr.	no se visualiza
Ter. 5896	200h/gr.	no se visualiza
Ter. 5895	menos 100h/gr.	no se visualiza
Ter. 5886	menos 100h/gr.	no alcanzó la muestra



OBSERVACIONES:

SJ

Sin otro particular atentamente,
Dr. S. Quintana

Técnico encargado del diagnóstico

Dr. Rodolfo Rivero
Jefe Laboratorio Regional Noroeste



Laboratorio Regional Noroeste
Ruta 3, km 369. Paysandú.
Telefax: (072) 25229 -27971 -27614
dilavepd@adinet.com.uy

INFORME DE RESULTADOS
AREA PARASITOLOGIA

Página 1 de 1

Fecha: 17/6/09

Ficha Nº: 581

Técnico: Dr. Jorge Moraes.

Dirección:

Productor: Facultad Veterinaria.-

Departamento: Páú

Especie: Bovino.

Raza: Holando.

Categoría: Terneros.-

Motivo de consulta: control coproparasitario.-

Material/es remitido/s: 4 m. fecales.

Recepción: 16/6/09

Tel. y Fax:

Email:

DICOSE:

Localidad: La Lata

INFORME:

IDENTIFICACIÓN MUESTRAS	GASTROINTESTINALES TEST MC. MASTER (cuantitativo)	FASCIOLA HEPÁTICA TEST SEDIMENTACIÓN (cualitativo)
5895:	menos de 100h/grs.-	
5896:	menos de 100h/grs.-	
5886:	menos de 100h/grs.-	
5885:	300h/grs.-	

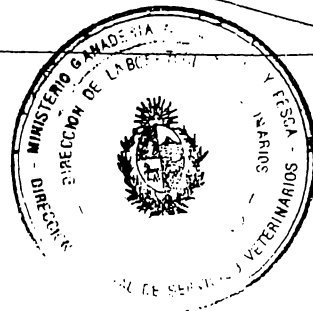
OBSERVACIONES:

Sin otro particular atentamente,
Dr. Sthella Quintana

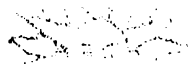
Técnico encargado del diagnóstico

Sra. B. Fábregas.

Operador.-



Dr. Rodolfo Rivero
Jefe Laboratorio Regional Noroeste



MINISTERIO DE GANADERÍA
AGRICULTURA Y PESCA
REPUBLICA DOMINICANA DEL CARIBE


DILAVE
Division Laboratorios Veterinarios
Dr. Miguel C. Rubino

INFORME FINAL:

Salvo el muestro del día 0, los otros presentan grados importantes de hemólisis que no hacen posible la correcta interpretación de los resultados. La muestra 5896 es la única que no presenta hemólisis en los distintos muestreos.
Se recomienda extremar las medidas de sangrado/procesamiento de las muestras a fin de que éstas tengan la utilidad deseada.

Dr. Gonzalo Unarte
Patología Clínica

Fecha: 26/6/09

Bres. Ignacio Arrospide, Marcelo Lorenzelli, Nicolas Monteverde, Dr. Jorge Moraes:

Estimados colegas:

Con referencia al material remitido.

Organos refrigerados y/o de 1 Bovino Ternero/a Holando DL para Histopatología en formol

propiedad de Facultad Veterinaria, DICOSE: 110401795 N° de Ficha P718/09

recibido el 20/07/2009, le comunicamos que:

Enfermos: 1 Muertos: 1 Total en riesgo: 4 Visita al caso: Si

motivo de consulta: Desmejoramiento muerte

Otros datos:

Animal en reproducción experimental de Intoxicación por *Senecio madagascariensis*, dosis 150 gr/Kg peso.

RESULTADOS

Diagnóstico histopatológico - bloques parafina: cantidad 15, fecha y lugar de realización: Paysandú 05/08/2009

Al examen histopatológico se observa a nivel de:

Pulmón: edema y congestión pulmonar terminal.

Intestino delgado: moderado infiltrado inflamatorio a nivel mucoso, atrofia de vellosidades

SNC: moderada vacuolización de la sustancia blanca con algún foco gliocitario.

Intestino grueso: enteritis catarral, congestión, infiltrado inflamatorio difuso de tipo mononuclear, necrosis superficial de la mucosa. En síntesis: cuadro importante de enteritis catarral.

Riñón: degeneración y necrosis tubular moderada, congestión y moderado infiltrado inflamatorio a nivel intersticial.

Miocardio: congestivo.

Hígado: áreas de fibrosis difusa con proliferación canalicular, megalocitosis, degeneración y necrosis hepatocítica, moderada infiltración grasa, congestión con áreas hemorrágicas.

En suma: Se destaca cuadro de fibrosis hepática con proliferación canalicular y fibroblástica, megalocitosis, compatible con un cuadro de intoxicación por *Senecio* sp.

Sin más, le saluda atentamente,

Dr. Rodolfo Rivero
Técnico responsable