

Podestá, M. (1)
Tórtora, J. L. (2)
Moyna, P. (3)
Izaguirre, P. R. (4)
Arrillaga, B. (5)
Altamirano, J. (6)

Resumen:

Se describe por primera vez en el Uruguay, la intoxicación en bovinos causada por *Senecio brasiliensis* var. *tripartitus*, comprobándose la presencia de cinco alcaloides del grupo pirrolizidínico en hojas, flores, tallos y raíces.

Durante los años 1975 y 1976, se estudia el cuadro clínico de la forma crónica, comprobándose que la determinación de transaminasas séricas (GOT) y bilirrubina, no tienen clara importancia diagnóstica.

Se destacan en la patología macroscópica, cirrosis hepática y trasudados cavitarios. Los estudios histopatológicos del hígado ponen en evidencia: megalocitosis con poliploidia; con graves alteraciones de la mucosa de la vesícula biliar; siendo ambas lesiones de gran importancia diagnóstica.

La reproducción experimental en cobayos, muestra las típicas alteraciones producidas por los alcaloides pirrolizidínicos observadas en bovinos.

Se experimenta y discute el control de la maleza.

Se considera la necesidad de investigar la prevalencia de la Seneciosis a partir del estudio de hígados en frigoríficos, resaltando la gran importancia económica que puede tener esta intoxicación.

I — INTRODUCCION

La toxicología vegetal en Ciencias Veterinarias, es una rama de la patología que aún presenta aspectos ignorados. 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 por parte de técnicos no especializados, que actúan en el medio rural. Estos he-

- (1) Méd. Vet. Ejercicio Liberal.
- (2) Méd. Vet. Asistente da la Cátedra de Histol. y Embriol. Fac. Vet. Montevideo.
- (3) Ph. D. Ing. Yuim. Prof. Tit. Cátedra de Farmacognosis. Prof. Adj. Cátedra de Quim. Orgánica. Fac. de Química Montevideo.
- (4) Ing. Agr. Prof. Adj. Cátedra de Botánica. Fac. de Agronomía. Montevideo.
- (5) Ing. Agr. Prof. Tit. Cátedra de Botánica. Fac. de Agronomía. Montevideo.
- (6) Bachiller. Ayudante Cátedra de Quim. Orgánica. Fac. de Química. Montevideo.
- (7) Trabajo presentado a las II Jornadas Latinoamericanas. IV Uruguayas de Buiatría. Junio de 1976. Uruguay-Paysandú.

chos explican en parte por qué las intoxicaciones por vegetales ocupan en la mente del clínico un lugar secundario.

El género *Senecio* no escapa a la situación planteada, habiéndose constatado en el mundo más de 1500 especies cuya toxicidad no es en todos los casos conocida. (3) (29)

El género *Senecio* (*Compositae*), de amplia distribución en América, con excepción de las Islas del Pacífico, la Antártida y la región Amazónica, está representado por alrededor de 25 especies en el Uruguay. Todas ellas presentan caracteres florales uniformes, pero los vegetativos son sumamente variables. (6)

Senecio brasiliensis (Spreng.) Lessing, está distribuido en Sudamérica desde Río de Janeiro hasta Río Grande en el Brasil; Paraguay; zona noreste de Argentina (Misiones, Corrientes, Santa Fe) y en todo el territorio de Uruguay. (6)

La seneciosis ha sido diagnosticada en Argentina por Bowes, N. (1966) (2) y en Brasil por Martin Real, C. (1969) (*). Los nombres vernáculos dados a la planta son: "primavera del campo" y "flor amarilla" en la Argentina; "María mole, flor das almas y herba lanceta" en el Brasil; denominándose en Uruguay "Yuyo primavera".

El género *Senecio* que es cosmopolita, ocasiona daños de importancia en las especies bovina y equina, siendo los ovinos más resistentes (3) (17) (21) (29).

La primera descripción de la enfermedad data de 1903 y corresponde a Gilruth (3) (15).

Desde antes de conocerse su etiología la seneciosis ha sido denominada de distintas maneras según los países: *Pictou cattle disease* (Canadá); *Walking disease*

(EE.UU.); *Winton disease* (Nueva Zelanda), (16) (21) (29).

Desde comienzos del año 1975 (otoño), uno de nosotros fue consultado para estudiar un cuadro clínico que ocasionaba pérdidas de importancia desde 1970. En la primavera de este mismo año (1975), se confirma nuestra sospecha clínica de intoxicación per planta hepatotóxica, hallándose el *S. brasiliensis* var. *tripartitus* como posible responsable.

Siendo desconocida la Seneciosis en el Uruguay, se describen las principales características constatadas.

II — MATERIALES Y METODOS

A. Clínica y epizootiología

Los estudios ecológicos y clínicos se realizan en otoño, invierno, primavera y verano a partir del año 1975. En cada estación se determinan las plantas tóxicas existentes y se examina el 10% del ganado, de un establecimiento lechero de 75 Hás., con campos fertilizados con superfosfato y una dotación 1.3 a 1.5/Há (Cuadro I). Todos los animales examinados son del sexo hembra y raza Holando; el predio se localiza en el Depto. de Montevideo (Melilla).

Se realizan exámenes colaterales registrándose las tasas séricas de transaminasa glutámicooxalacética (GOT) por la técnica de Reitman y Frankel; bilirrubina con técnica de Jendrassik y Cleghorn; estudiándose también proteínas séricas, calcemia, fosfatemia, magnesemia, orina y líquido cavitario.

B. Patología (macro y microscópica)

Se efectúa la necropsia de un animal muerto espontáneamente de la forma crónica. Las biopsias de hígado, vesícula biliar, riñón, tiroides y adrenal, obtenidas en la necropsia, fueron fijadas en solución de formalina al 10%; incluídas en parafina; procesadas como es rutina en los

laboratorios de histología y coloreados cortes con hematoxilina y eosina.

C. Estudio Químico

1 — *Obtención de extractos.* En el período de mayor prevalencia de la enfermedad, se toman plantas de *Senecio* completas, para extraer, aislar, e identificar los alcaloides.

Las muestras frescas se extraen en frío con metanol. Las soluciones resultantes son filtradas y evaporadas al vacío en un evaporador rotatorio (con baño de agua a 40°C), obteniéndose así los extractos metanólicos crudos.

2 — *Obtención de alcaloides.* El extracto crudo de despuntes con flores, se disuelve en agua (100ml) y extrae con cloroformo (5 veces con 10ml cada vez). Los lavados cloroformicos reunidos son extraídos a su vez con una solución acuosa de ácido sulfúrico (5%), hasta reacción negativa de Dragendorff(*) en la solución cloroformica. La solución ácida es purificada por tratamiento con carbón activado y la solución límpida se alcaliniza con amoníaco hasta pH 11 y se extrae con cloroformo. Se seca y evapora el cloroformo para obtener los alcaloides totales.

3 — *Obtención de N-óxidos.* La solución amoniacal agotada con cloroformo en la preparación anterior, se acidifica con ácido sulfúrico y luego se agrega un exceso de Zinc. Se agita la mezcla durante una hora y se deja en reposo durante la noche; se filtra y alcaliniza con amoníaco hasta pH 11 y se extrae con cloroformo. Luego de secada con sulfato de sodio, filtrada y evaporada, se obtienen los alcaloides correspondientes a los N-óxidos existentes en la muestra de planta.

4 — *Identificación de los alcaloides.* Los alcaloides totales purificados son analiza-

dos para las cuatro muestras (tallos, hojas, raíces y despuntes con flores) y separados por cromatografía en capa fina (placas de sílica gel G 20 x 20 cm), usando como solvente cloroformo-metanol-amoníaco (85:14:1). Luego de corridas las muestras, los alcaloides son revelados con reactivo de Dragendorff.

D. Reproducción experimental

A partir de la obtención de extracto metanólico de las cuatro muestras de la planta, se efectúa una prueba en cinco cobayos, machos, de peso promedio 600 g. Otros dos se mantienen como controles.

Diariamente se administra por vía oral (con jeringa) dosis crecientes de extracto metanólico de planta suspendido en agua; la cantidad de extracto se aumentó al doble cada dos días, hasta llegar a la dosis de 1.6 g (e.m.) equivalente a 22,88 g. de planta fresca. La alimentación en todos los casos es en base a pasto verde y concentrado (pellets) ad libitum.

A los 14 días de iniciada la prueba, se sacrifica uno de los cobayos por estar el animal muy debilitado. A los 30 días se sacrifican los cuatro restantes y los dos testigos.

Las diferentes biopsias de hígado, vesícula biliar, riñón y pulmón, obtenidas en las necropsias de los cobayos, son fijadas en líquido de Bouin, incluidas en parafina y procesadas como es rutina. Se colorean luego los cortes con hematoxilina-eosina; P.A.S. hematoxilina y con hematoxilina fcsfotungstica de Mallory. Parte de las biopsias son refijadas en formol al 10%, cortadas a congelación y coloreadas con Rojo Escarlata y Sudan negro.

E.—Control de la maleza

Se experimenta el uso de un herbicida (Torden 101M) (*) al 1% comparándose con la extirpación manual de la planta.

(*) Dyeing Reagents for Thin Layer and Paper Chromatography. E. Merck y Co. Darmstadt. 1974

Reactivo N° 132.

(*) Marca registrada de The Dow Chemical Co.

III — RESULTADOS

A. Las plantas tóxicas

Se identifican en el campo diferentes plantas tóxicas. En otoño, el género *Spirantes*, en invierno *Senecio selloi*, especie que no es comida por el ganado. En primavera se determina la presencia de escasa cantidad de *Echium plantagineuni* (Borraginacea) en pocos potreros y abundante cantidad de *Senecio brasiliensis var tripartitus*, con una densidad de población y dispersión diferente según los potreros.

De las dos variedades de *S. brasiliensis*, la *tripartitus* (DC) Baker es la más difundida en nuestro país y la describimos a continuación (6).

Es una hierba perenne, con tallos erectos, muy hojosos que pueden llegar a más de un metro de altura. Las hojas son alternas, sin pecíolo, muy divididas, de margen aserrado, verde y glabras en el haz y generalmente blancotomentosas en el envés.



Senecio
brasiliensis
var
tripartitus,
en flor

Las flores están reunidas en capítulos y estos a su vez en corimbos muy densos en el ápice de las ramas; son amarillas, liguladas las marginales del capítulo y las del disco tubulosas y hermafroditas. Los aquenios, muy pubescentes y acompañados

de pappus blanco, se forman en grandes cantidades, lo que favorece grandemente la diseminación de los frutos.

Es una especie que perfiere los lugares húmedos, en los bajos u orillas de arroyos, cañadas o lagunas, pero también suele vérselo en abundancia en los bordes de caminos y carreteras, sobre todo en el Sur del País.

Comienza a desarrollarse vegetativamente temprano, es decir que en el otoño y principios del invierno, brota del "tocón" basal sustentado por gruesas raíces, que se ha mantenido desde fines del verano y principio de otoño. El desenvolvimiento inicial a partir de yemas de renuevo de ese órgano, se verifica a fines de otoño hasta la primavera temprana, llegando a florecer a veces ya en el mes de setiembre, alcanzando el máximo de floración en diciembre. A fines de este mes comienza la declinación vegetativa y el máximo de dispersión de simientes. Las temperaturas altas y las sequías del verano, ejercen su acción sobre la planta,

que manifiesta marchitamiento y aparece en enero casi seca, dando al campo aspecto de "sucio".

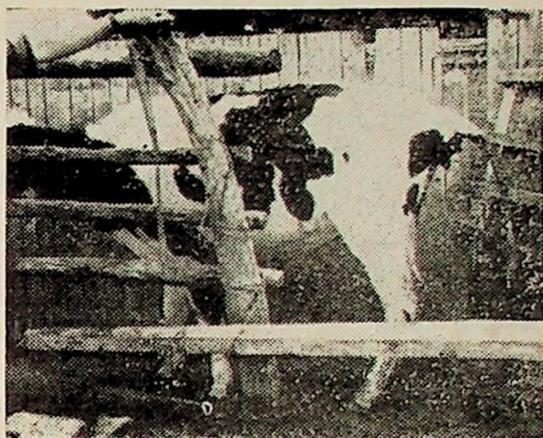
En nuestro caso se observa al avanzar la primavera numerosas plantas despuntadas (unos 15 cm por el ganado.

B. Clínica y epizootiología

Vacas y vaquillonas constituyen la población a riesgo; los toros se encuentran a corral y el ganado de pedigrée (Cabaña) se alimenta en praderas y con concentrado (8 kg. de ración/animal/día) no teniendo acceso al campo "peligroso".

Smith (1952) citado por Donald (11) describe una mayor susceptibilidad de los machos a esta intoxicación.

La dotación, que ha presentado variaciones en años anteriores, no manifiesta correlación alguna con la prevalencia de la enfermedad (Cuadro I).



Animal afectado con la forma crónica de la enfermedad, tenesmo y diarrea.

CUADRO I - DATOS EPIZOOTIOLÓGICOS

Año	Nº de animales a riesgo (1)(2)	Dotación anim./Ha	Morbilidad %		Mortalidad %			
			% tot.	% relativo por estación	Evol. aguda	Evol. crónica	Total	
1970	110	1.0	0.9	Invierno	100%	—	—	—
				Otoño	50%			
1971	140	2.2	2.8	Primav.	50%	0.7	—	0.7
				Otoño	33%			
1972	125	1.9	7.2	Primav.	66%	1.6	3.2	4.8
				Verano	37%			
1973	150	1.6	6.6	Otoño	13%	2.0	2.0	4.0
				Primav.	50%			
				Otoño	40%			
1974	180	1.7	2.8	Invierno	20%	0.5	1.2	1.7
				Primav.	40%			
				Verano	40%			
1975	180	1.5	11.1	Otoño	20%	2.2	5.5	7.7
				Invierno	20%			
				Primav.	40%			
				Verano	40%			
				Otoño	60%			
1976	130	1.3	3.8	Otoño	60%	—	1.5	1.5

(1) (2) Vacas y vaquillonas, los toros no se incluyen porque se mantienen a corral, y no se consideran las terneras. No se incluyen los animales de pedigrée alimentados en praderas y con ocho kilos de ración diarios.

(3) Se alimentó el ganado con maíz molido durante el invierno.

(4) Datos que corresponden hasta mayo inclusive. En enero se comenzó el control de la maleza.

La morbilidad es casi siempre superior en primavera, llegando en un año a ser superior en el otoño. En el año en que iniciamos el estudio, la morbilidad es del 11% siendo aún incompletos los datos del presente año. La mortalidad máxima es de 7,7% en el mismo año en que la morbilidad también es la más elevada. Los animales afectados siempre son de edad superior al año, y preferentemente más de dos años.

La mortalidad más elevada corresponde a los cuadros con una evolución de uno a seis meses (preferentemente de dos a cuatro). Los cuadros agudos presentan una evolución de pocas horas, hasta 48 horas, siendo generalmente fatales (Cuadro I).

En la forma crónica, los síntomas consisten en descenso de la producción láctea, diarrea en un 25 a 30 % de los enfermos, con materias fecales de color negrozco (melena) no siempre de olor fétido.

Un signo particularmente llamativo es el tenesmo rectal, con constipación o diarrea, que probablemente esté asociado a dolor abdominal; los profanos observan fácilmente este síntoma que atribuyen a "dificultad para orinar". El abdomen es retraído, "agalgado", a veces (un solo caso) dilatado, flácido, siendo frecuente la hidropesía que se evidencia aún con punciones altas a nivel del hueco del flanco.

Las mucosas se observan pálidas, raramente con tinte subictérico, nunca hay fiebre. Aún pocas horas antes de la muerte, el animal sigue rumiando, y el apetito es normal.

La fotosensibilización se presenta en casos aislados, con lesiones leves y pasajeras, especialmente a nivel de los pezones.

En evoluciones largas son comunes la debilidad, caquexia y miastenia.

La forma crónica es a veces interrumpida por reagudizaciones. En algunos casos se observa arrastre de las extremida-

des posteriores, rozando con las puntas de las pezuñas el suelo.

La debilidad que presentan los animales enfermos, da lugar en muchos casos a muertes por causas accidentales, por ejemplo ahogados (29).

Si un animal en las primeras etapas de la forma crónica, es retirado del potrero "peligroso", manifiesta una total recuperación clínica. Si vuelve al potrero, puede recidivar en un corto período.

La sintomatología del cuadro agudo, consiste en temblores de todo el cuerpo, ceguera aparente, "masticación en vacío" (rechamamiento de dientes) excitación con orejas erectas, siendo frecuente que el animal corra en diferentes direcciones "como enloquecido" durante largo rato (8).

En todos los casos tiende a ponerse a resguardo de la luz, hay disorrexia, diarrea intensa y raramente constipación.

EXAMENES COLATERALES

Las tasas de enzimas séricas (GOT) en animales con la forma crónica, no muestran desviaciones de los valores normales. El promedio es de 91 u.i. Wiener/l., con extremos de 45 y 120 u.i./l.

La bilirrubina total en los mismos animales muestra valores promedio de 0,42 mg% con extremos de 0,12 y 0,81 mg%, considerándose dentro de lo normal.

Las proteínas séricas se mantienen con valores normales, al igual que la relación: albúmina/globulinas = 0,51 (22).

La fosfatemia es baja tanto en los animales enfermos como en los sanos, fósforo inorgánico \bar{x} 2,6 y 3,7 mg % respectivamente. La calcemia se localiza cercana al límite mínimo normal. La magnesemia muestra valores un poco elevados en los enfermos: \bar{x} 2,3 mg %, en relación con los sanos: \bar{x} 1,8 mg %, en relación calcio/magnesio es normal en los

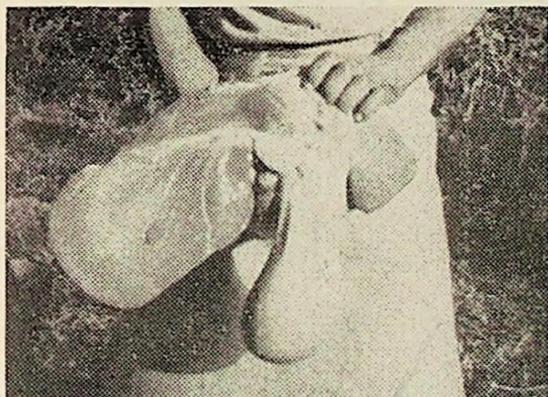
sanos: \bar{x} : 5 y es baja en los enfermos: x : 3,7.

La concentración de proteínas en el líquido cavitario y su densidad, corresponden a los valores de un trasudado: 1,9 g% y $D = 1,016$.

Los exámenes de orina en los enfermos son negativos a pigmentos biliares, sangre, glucosa, proteínas y cetonas.

C. Patología macroscópica

Las alteraciones dominantes consisten en trasudados cavitarios, cirrosis hepática y dilatación de la vesícula biliar. El hígado se presenta pequeño, firme y de color azul-grisáceo, cruje al corte. La vesícula biliar está muy aumentada de tamaño, con un litro aproximadamente de bilis verde oscura.



En la autopsia: hígado disminuído de tamaño de color gris-azulado, vesícula aumentada de tamaño.

Es llamativa la presencia de unos cinco litros de trasudado seroso amarillento en las cavidades torácica y abdominal, así como el edema subcutáneo, intermuscular, mesentérico y de epiplón. El intestino grueso contiene materias hemorrágicas y líquidas, la mucosa es también hemorrágica. No se observan alteraciones ni en el bazo ni en los ganglios.

D.—Patología microscópica

BOVINO. — En riñón, tiroides y adrenal no se presentan alteraciones.

En hígado y vesícula biliar es donde se observan las lesiones de mayor interés; en el primero coinciden con las ya señaladas por otros autores en la intoxicación por alcaloides pirrolicidínicos de los animales domésticos (3, 9, 10) y de los animales de laboratorio (4, 12, 26, 27, 28, 30).



Hígado de bovino, hematoxilina-eosina, megalocitosis y poliploidia, en la banda se ha representado el tamaño aproximado de un núcleo de hepatocito normal (7 micras). Se observan imágenes de kariolisis y acúmulos de macrófagos. 400x

El elemento más llamativo en el examen microscópico del hígado, es la presencia en todo el campo de grandes células hepáticas con grandes núcleos, megalocitosis con poliploidia (3, 9, 26, 27, 28, 30). Estas células de gran tamaño, se distribuyen uniformemente en todo el lo-

bulillo desdibujando la estructura trabecular.

El tamaño de los núcleos medidos con ocular micrométrico, oscila entre 10 y 19 micras; encontrándose la mayoría de las medidas realizadas entre 10 y 15 micras, \bar{x} : 12,3 micras. Las medidas realizadas en igual forma para los núcleos de un hígado normal de bovino, se agruparon entre las 6 y 8 micras, \bar{x} : 7,3 micras. Al comparar los valores obtenidos, el intervalo de confianza, de la diferencia de los promedios poblacionales, no incluyó el valor 0, de modo que puede rechazar

la hipótesis nula y afirmar que existe diferencia estadísticamente significativa entre las dos poblaciones de núcleos.* Cuadro II.

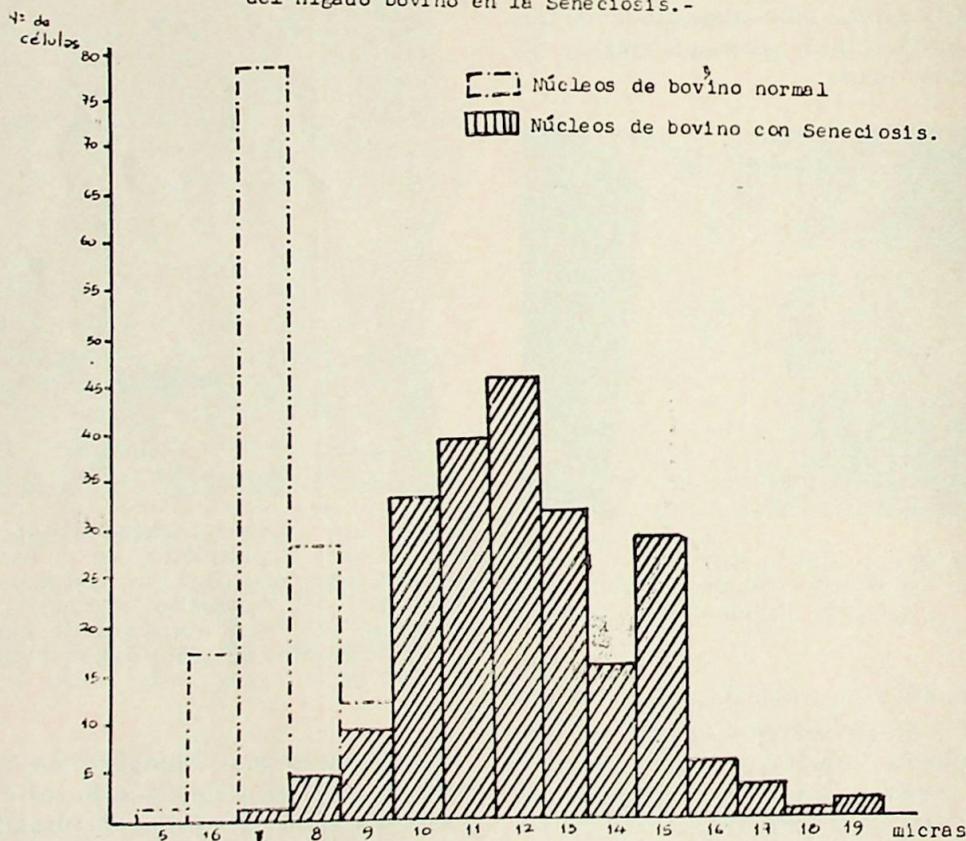
Los núcleos de las células de Kupffer también están aumentados de tamaño. (30)

Los núcleos de los hepatocitos megalocíticos son generalmente ovales, con cromatina poco coloreada, destacándose uno o dos núcleos prominentes. En algunas células se observan vacuolas intranucleares rodeadas por un halo basófilo.

Los citoplasmas en general presentan la imagen de la degeneración hidrópico-va-

CUADRO II

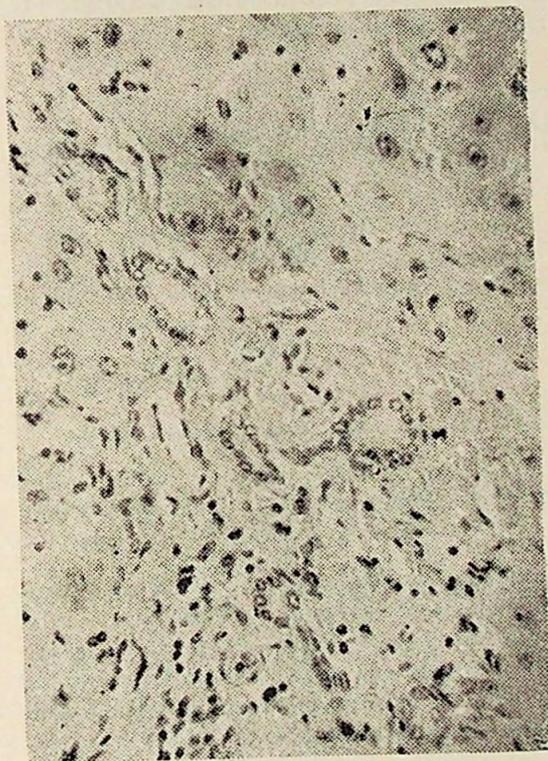
Cuadro comparativo de la medida de los núcleos del hígado bovino en la Seneciosis.-



(*) García Moreira, C. y López Pérez, A. Introducción a la Bioestadística en Veterinaria. 1974 (Montevideo - Uruguay) Pg. 172-174.

cuolar. Las vacuolas eosinófilas descritas por otros autores no fueron observadas por nosotros (3.30).

En muchas células la cariólisis y la vacuolización del citoplasma señalan procesos de degeneración y necrosis celular. Menos comunes son los acúmulos de macrófagos que indican la existencia de necrosis focal. En algunas áreas se observan imágenes de necrosis zonal, que no presentan una posición constante dentro del lobulillo. En todos los casos se observa alrededor de la vena centrolobulillar, fibrosis y necrosis de aspecto fibrinoide.



Hígado de bovino, hematoxilina-eosina, proliferación de canaliculos biliares. 240x

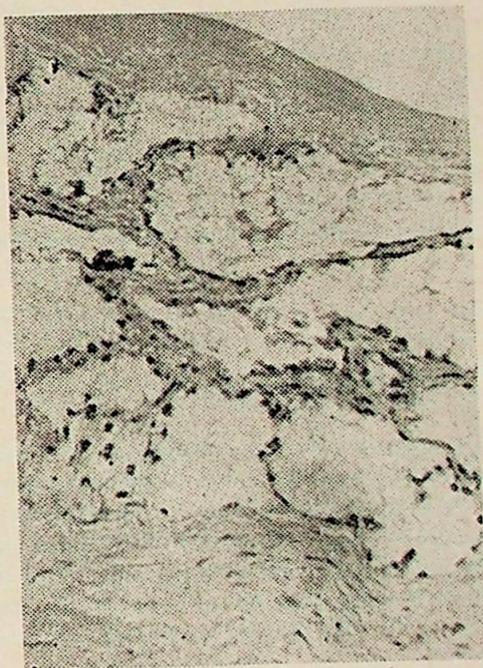
En a zona portal del lobulillo hay moderada fibrosis, infiltración mononuclear y proliferación de canaliculos biliares. (4, 26, 27).

Es muy marcado el aumento de espesor de la cápsula de Glisson, 7 a 10 veces más ancha que lo normal. La fibrosis y el aumento de tamaño de la cápsula, probablemente sean la explicación de la dure-

za que presentaba al corte el hígado; dado que la fibrosis no es el elemento más importante en el resto del órgano, limitándose a lo ya descrito para el espacio porta.

No se observan nódulos o zonas de regeneración.

El examen histológico de la vesícula biliar indica una pared notablemente engrosada y fibrosada, la mucosa ha sido sustituida en su totalidad por tejido fibroso. Sólo son observables algunas glándulas con núcleos picnóticos y claros indicios de degeneración. Las alteraciones señaladas corresponden a las de la necrosis de coagulación.



Vesícula biliar de bovino, hematoxilina-eosina, detalle de la mucosa con sus glándulas en degeneración, no se observa epitelio y sí una marcada fibrosis. 240x

E. — Estudio Químico

Se comprueba la presencia de alcaloides pirrolicidínicos en raíces, tallos, ho-

jas y despuntes que incluyen flores, logrando en las diferentes etapas los siguientes resultados:

1. *Obtención de extractos*, los rendimientos fueron: extracto seco en raíz: 8,2 %; en tallo: 4,5 %; en hojas: 8,8 %; en despuntes con flores: 8,4 %.

2. *Obtención de alcaloides*, rendimiento de 270 mg. es decir, el 0,15 % sobre la muestra fresca de despuntes con flores. Con raíz se obtuvo un rendimiento del 0,4 %.

3. *Obtención de N-óxidos*, rendimiento de 30 mg. es decir, un 0,016 % sobre la muestra fresca de despuntes con flores.

4. *Identificación de los alcaloides*. Se reconocieron cinco alcaloides entre ellos *senecionina* (por comparación contra sustancia tipo pura) la posible presencia de *jacobina* y tres alcaloides menores. Los N-óxidos son los correspondientes a los alcaloides libres presentes en las muestras. Las concentraciones relativas determinadas por este método fueron:

<i>Alcaloide</i>	<i>Raíz</i>	<i>Tallo</i>	<i>Hoja</i>	<i>Despuntes con flores</i> (es lo que comen los animales)
Desconocido A	baja	baja	baja	baja
<i>Senecionina</i>	media	alta	alta	alta
Desconocido B	baja	baja	baja	baja
<i>Jacobina</i> (:)	media	baja	baja	media
Desconocido C	alta	alta	media	baja

F. — *Reproducción experimental*

En ninguno de los cobayos sacrificados se encontraron alteraciones macroscópicas al realizar las necropsias. Las hemorragias petequiales y los edemas, descriptos por otros autores en diferentes órganos del cobayo y la rata, no fueron observados por nosotros (2, 12, 26, 27 y 28).

En el cobayo sacrificado a los 14 días del tratamiento, se observaron áreas de hepatización pulmonar, atribuibles a "falsa ruta" al administrar los extractos. El análisis histológico del hígado de este animal mostró: congestión, zonas de necrosis con infiltrado mononuclear, sin localización específica en el lobulillo y los hepatocitos presentaban en general citoplasmas vacuolados que recuerdan la imagen de

la degeneración grasa. No se observó megalocitosis y tampoco poliploidía. En el riñón no hay lesiones; el pulmón aparece infiltrado en la zona hepatizada y con congestión capilar en las zonas macroscópicamente normales.

En los cobayos sacrificados a los 30 días de tratamiento, se observó la misma imagen de degeneración grasa, ya señalada, que también estaba presente en los testigos. En tres de los cobayos se observan los vasos congestivos y en uno de ellos hay áreas de hemorragia. En dos de los animales hay necrosis zonales, sin localización específica dentro del lobulillo. En todos los cobayos se observa poliploidía y megalocitosis, principalmente en las zonas portales del lobulillo. Al igual que

en el bovino la medida de los núcleos en animales tratados y controles, indicó diferencias estadísticamente significativas, con valores promedio de 9,3 micras para los cobayos tratados y 7,0 micras para los controles. En los cobayos tratados los máximos valores registrados son de 13 micras.

La degeneración grasa observada en tratados y testigos, no pudo ser demostrada como tal, con las técnicas específicas utilizadas por nosotros.

G. — Control de la maleza

En el área en que se aplica herbicida sistémico (Tordón 101M), se constata que las plantas tratadas se secan, no observándose rebrotes en el otoño. En las zonas de campo donde se extirpan las plantas de raíz, aparecen infinidad de plántulas provenientes de semillas diseminadas en toda la superficie.

IV. — DISCUSION

A — Clínica y Epizootiología

Es frecuente constatar en la práctica de la clínica, bovinos con sintomatología relacionable a afecciones hepáticas. En Uruguay las causas más frecuentes son: fascioliasis, plantas tóxicas y micotoxicosis.

Forsyth (1954) (11), plantea que el *Senecio jacobaea* probablemente ocasiona por sí solo, más pérdidas anuales en el ganado, que todas las demás plantas tóxicas juntas.

Considerando la importante incidencia de cirrosis hepática de etiología indeterminada constatada en frigoríficos del Uruguay (*), recordamos conceptos de Gibbons (1970) (14) que indican a las plantas tóxicas como la causa principal de cirrosis en los bovinos. El género *Senecio*

sería dentro de ellas, el más importante en el mundo (11).

Evidentemente la seneciosis es una enfermedad que ha presentado dificultades para llegar a los primeros diagnósticos. En nuestro caso la sospechamos en base a la historia clínica, la diagnosticamos con la sintomatología y hallazgos post-mortem y la confirmamos con la histopatología y la presencia de la planta despuntada.

El diagnóstico diferencial debe ser planteado según las áreas geográficas donde se presente y el tipo de explotación. En explotaciones lecheras la paratuberculosis, la forma consuntiva de la acetonemia y la leptospirosis. Sin embargo, un correcto estudio permite fácilmente diferenciarlas.

Junto con el *Senecio* existen en nuestro medio los géneros *Heliotropium* (con varias especies) y *Echium* (Borragina-ceas), que producen el mismo cuadro clínico, genéricamente denominado Pirrolidino alcalidosis (29). La presencia y predominancia de dichas plantas, permite establecer la etiología.

Las aflatoxicosis, si bien con una sintomatología diferente, presentan lesiones hepáticas que no se distinguen de las provocadas en la seneciosis crónica (16, 30).

El *Senecio brasiliensis* debe considerarse más palatable que otras especies, dado que no existe correlación positiva con la dotación y ha sido ingerido en períodos de abundancia de pasturas, siendo evidencia cierta de que lo comen, la presencia de muchas plantas despuntadas.

Las plantas son más palatables cuanto mayor es en ellas la concentración de N-óxidos (27, 16), en nuestro caso sin embargo estos se encuentran en una concentración del 10% en relación a alcaloides totales.

Donald (1956) (11), señala que el *Senecio jacobaea*, es comido solamente cuando hay escasez de pasturas. Según Lloyd

(*) García Vidal, W. (1976) Prof. Tit. Tecnol. de la Carne. Fac. Vet. Montevideo. Comunicación personal.

(1957) (19) y Selwyn (1974) (29) el periodo de latencia del *S. jacobaea* es de seis meses, con mayor frecuencia entre dos y cuatro meses; ésto explicaría por qué se presentan cuadros clínicos en momentos en que la planta está seca y sin hojas (Cuadro I).

Los valores de SGOT y de bilirrubina, en los animales con la afección crónica, no presentan variaciones de significación. Por otra parte Johnson (1976) (15), niega a las SGOT, LDH y GGTP, una hepaatoespecificidad diagnóstica. — Gibbons (1970) (14) señala que el índice icterico y el test de la bromosulfaleina (BSF) no han sido útiles para el diagnóstico de seneciosis.

Si bien Galimberti (1975) (13) demuestra el gran valor de la BSF para determinar una leve insuficiencia hepática, Vardiman (1953) (31) la considera digna de confianza solamente en los últimos estadios de la cirrosis hepática.

Nosotros consideramos que la prueba más al alcance del veterinario en Uruguay y de mayor seguridad diagnóstica para el cuadro estudiado, puede ser la biopsia hepática, para su realización es necesaria la utilización de instrumental apropiado. La prueba no es peligrosa y como método de diagnóstico es digna de confianza. (31)

B. — Patología

De acuerdo a lo observado por nosotros, creemos más apropiado para el proceso hepático en estudio, el término empleado por Dick de hepatitis atrófica con megalocitosis (10), que el de cirrosis, utilizado comúnmente para describir las lesiones crónicas de esta enfermedad. No debe descartarse la posibilidad de que la cirrosis como tal pueda establecerse más tardíamente y en forma secundaria.

La necrosis y la fibrosis observadas alrededor de la vena centrolobulillar, son lesiones que corresponden generalmente a procesos congestivos (insuficiencia cardí-

ca) en el hígado, faltando estos la lesión debe ser atribuída a causas tóxicas que actúan sobre el parénquima (25). No se observaron procesos alterativos que pudieran corresponder a la enfermedad veno oclusiva, discutida por otros autores en la seneciosis (4, 16, 30).

La acción alkilante atribuída a los alcaloides pirrolicidínicos, sería el principal factor causal de la poliploidía observada (9, 10, 15, 30). Los alcaloides parecen actuar a nivel nuclear alterando la síntesis de RNA; los estudios bioquímicos indican que la cantidad de DNA permanece inalterada, mientras que disminuye la cantidad de RNA y proteínas en las primeras etapas del proceso (30). Se ha demostrado que la síntesis de DNA no es afectada por los alcaloides pirrolicidínicos, pero sí se altera la capacidad mitótica de las células (24). Estas modificaciones bioquímicas pueden explicar el aumento de tamaño de los núcleos, así como las modificaciones observadas en el aspecto de la cromatina y los nucléolos.

Las alteraciones registradas por otros autores a nivel de la respiración celular (7), serían secundarias a los procesos antes citados y probablemente pueden explicar las imágenes vacuoladas en los citoplasmas de los megalocitos (25).

La necrosis de coagulación observada en la pared de la vesícula biliar se observa en los casos de isquemia (trombosis) o corresponde a causas tóxicas.

C. — Los alcaloides

Los alcaloides pirrolicidínicos identificados ya han sido descritos en otras especies de *Senecio* (5, 18, 20), provocando las lesiones encontradas en el presente estudio. En nuestro medio ya han sido estudiados químicamente otros *Senecios*: *S. selloi* que en la planta total contiene *senecionina*, *retrorsina* y otros dos alcaloides menores (*).

(*) Falco, M. R. Prof. Quím. y Gelabert de Brovotto Ing. Quím. (1976). Comunicación personal.

S. crassiflorus en el que se encuentra *senecionina* y otros cuatro alcaloides(*).

En nuestro caso todas las fracciones tienen los mismos alcaloides, habiendo variaciones solamente en la concentración y en las cantidades relativas; las concentraciones halladas van de medias a altas.

Los N-óxidos son los correspondientes a los alcaloides libres presentes y están como ya se ha manifestado, en concentraciones que no son elevadas, aproximadamente el 10 % de las de los alcaloides.

Según zona, terreno y época de la recolección, se han encontrado variaciones en las cantidades relativas de alcaloides entre sí y de alcaloides con N-óxidos(*).

Los alcaloides pirrolicidínicos están presentes en otras plantas de nuestro campo (*Echium*, *Heliotropium*) que aún no han sido estudiadas.

Plantas que no se han encontrado en Uruguay (*Crotalaria*, *Amsinckia*, *Cynoglossum*, *Trichodesma*, *Atalaya*) contienen el mismo grupo de alcaloides.

V. — CONCLUSIONES

En diferentes partes del mundo se han constatado formas enzooticas de cirrosis hepática en bovinos, asignándose gran importancia a las plantas tóxicas como agentes causales; entre ellas al género *Senecio* la mayor responsabilidad (11, 14).

En todos los predios donde se presente diarrea por causa indeterminada, debe incluirse esta intoxicación en el diagnóstico diferencial dado que forma parte de nuestra patología.

La inspección y estudio de hígados en frigoríficos, puede señalarnos indirectamente la existencia de la enfermedad en determinada zona del País.

Dado que el *Senecio* se encuentra presente en todo el Uruguay, es de suponer que los perjuicios, por intoxicaciones clínicas y sub-clínicas en relación a producción de carne y leche, deben ser importantes.

Puede constituir un problema de Salud Pública dado que metabolitos tóxicos pueden eliminarse por la leche (1, 15, 23, 27).

En predios chicos es aconsejable la eliminación "a mano" de las plantas, operación que debe realizarse antes de la madurez de los frutos, para impedir la propagación de las semillas, que germinan abundante y rápidamente luego de las primeras lluvias. De todas maneras, la extirpación resulta en extremo difícil, ya que los frutos muy ligeros, arrastrados por el viento pueden cubrir largas distancias.

Si bien la aplicación del herbicida (Tordon 101M al 1 %) ha dado buenos resultados, sería interesante estudiar la posibilidad del control biológico de la maleza, en ese sentido el *Margus corcidae*, es un insecto que ataca al *Senecio*, produciendo grandes daños al presentarse en importantes cantidades en el período de vegetación activa de la planta; Muth (1961) indica que podría ser eficaz la lucha biológica por medio de insectos depredadores (23).

Otros países han legislado a los efectos de lograr la destrucción anual de la maleza (23), siendo aconsejable que en nuestro país prosigan los estudios que fundamenten la aplicación de medidas de control a nivel Nacional.

Summary:

The intoxication produced by *Senecio brasiliensis* var. *tripartitus* in the cattle is described for the first time in Uruguay. It has been observed the occurrence of five pyrrolizidine alkaloids in the leaves, flowers, stems and roots.

During 1975 and 1976 we studied the clinical aspects of the chronic varieties and we concluded that the determination of serum transaminases (GOT) and bilirubin has not a real value for diagnosis.

Macroscopically there is hepatic cirrhosis and transudates in the body cavities. Microscopically in the liver there are megalocytosis with poliploidia, severe alterations at the mucose membrane of the gall bladder, both lesions being of considerable value for diagnosis.

Experimental lesions induced in guinea pigs are identical to those naturally occurring in cattle.

We study experimentally and discuss underbrush control.

It is recommended to investigate the incidence of *Seneciosis* studying the livers in the slaughter house, this according to the potentially great economical importance of this intoxication.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro de Investigaciones Veterinarias "M. C. Rubio" (M.P.A.) por la realización de todos los exámenes colaterales.

Al Laboratorio Rosenbusch S.A. por haber cedido los animales de experimentación.

Al Dr. Bowes, N. por la bibliografía aportada.

Al Ing. Agr. Vicino (Domingo Basso), por su colaboración en la experimentación con el herbicida.

A los Dres. Ohanian, C. y Navarrete, H. por su colaboración en el análisis de las láminas histológicas.

Al Preparador Sr. Mario Nesti por su colaboración en el procesamiento de los materiales para histopatología.

Al Dr. Pablo Colucci por su colaboración en los primeros estudios clínicos.

A la Sra. Beatriz Agratti por la confección de los cuadros.

Moyna, P. y Altamirano, J. agradecen las donaciones de equipo de la Embajada Británica y de la Canadian International Development Agency, que hicieron posible la parte química del trabajo.

Todos los autores expresan su profundo agradecimiento al Sr. Ferber Arocena C. y a su personal, que les han proporcionado todo cuanto se ha solicitado para el estudio del caso en su propio establecimiento.

REFERENCIAS

1—Bhattacharyya, K. Foetal and neonatal responses to hepatotoxic agents. — J. Path. Bact. 90: 151-161 1965

2 — Bowes, N.D. Intoxicación por *Senecio*. Rev. Agr. y Vet. 1: 22-44 1972.

3 — Bull, L.B. The histological evidence of liver damage from pyrrolizidine alkaloids: Megalocytosis of the liver cells

- and inclusion globules. *Aust. Vet. J.* 31: 33-40 1955.
- 4 — Bull, L.B. and Dick, A.T. The chronic pathological effects on the liver of the rat of the pyrrolizidine alkaloids: heliotrine, lasiocarpine and their N-oxides. *J. Path. Bact.* 78: 483-502 1959.
- 5 — Bull, L.B.; Culvenor, C.C.J. and Dick, A.T. The pyrrolizidine alkaloids. Ed. John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y. 1973, 409.
- 6 — Cabrera, A.L. El género *Senecio* (Compositae) en Brasil, Paraguay y Uruguay. *Arq. do Jardim. Bot. R.J.* 15: 163-269, 1957.
- 7 — Christie, G.S.; LePage, R.N. and Bailie, M.J. Pyridine nucleotide metabolism in heliotrine poisoning. *Nature* 189: 593-594, 1961.
- 8 — Cockburn, R.S.; Eaton, G.; Hudson, J.R.; Morgan, K.G.; Wood, E.C. and Worden, A. Acute poisoning of cattle by common Ragwort (*Senecio jacobaea*). *Vet. Record* 67: 640, 1955.
- 9 — Culvenor, C.C.J.; Dann, A.T. and Dick, A.T. Alkylation as the mechanism by which the hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids act on cell nuclei. *Nature* 195: 570-573, 1962.
- 10 — Dick, A.T.; Dann, A.T.; Bull, L.B. and Culvenor, C.C.J. Vitamin B12 and the detoxification of the hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids in rumen liquor. *Nature* 197: 207-208, 1963.
- 11 — Donald, L.G. and Shanks, P.L. Ragwort poisoning from silage. *Brit. Vet. J.* 112: 307-311, 1956.
- 12 — Evans, W.C. and Evans, E.T.R. Poisoning of farm animals by the marsh Ragwort (*Senecio aquaticus* Ruds). *Nature* 164: 30-31, 1949.
- 13 — Galimberti, A. e Bertoni, G. La prova della BSF per evidenziare le insufficienze della funzionalità epatica. *Rivista di Zoot. e Vet.* 2: 163-166, 1975.
- 14 — Gibbons, W.J.; Catcott, E.J. and Smithcors, J.F. *Bovine Medicine and Surgery*. Ed. Amer. Vet. Publ. 444-445, 1970.
- 15 — Johnson, A.E. Changes in calves and rats consuming milk from cows fed chronic lethal doses of *Senecio jacobaea* (Tansy Ragwort) *Amer. J. Vet. Res.* 37: 107-110, 1976.
- 16 — Jubb, K.V.F. y Kennedy, P.C. *Patología de los animales domésticos (Pathology of Domestic Animals)*. Ed. Labor (Barcelona). Traducción de Sánchez-García Y. Montes, C. 260-263, 1974.
- 17 — Kater, J.C. Cotton fine weed (*Senecio quadridentata*) poisoning in cattle. *Vet. Yrs. N.S.W.* 29: 45-47, 1965.
- 18 — Keeler, R.F. Toxic and teratogenic alkaloids of the western range. *Agric. Food. Chem.* 17: 473, 1969.
- 19 — Lloyd, J. R. The use of a liver function test in the prognosis of Ragwort poisoning in cattle. *Vet. Record* 69: 623-625, 1957.
- 20 — Mattocks, A. R. *Phytochemical ecology*. Ed. J. B. Harborne. Academic Press, London 1972.
- 21 — McLintock, J. and Fell, B.F. A case of acute Ragwort poisoning in the horse. *Vet. Record* 65: 319, 1953.
- 22 — Medway, W.; Prier, J.E. y Wilkinson, J.S. *Patología clínica veterinaria. (A textbook of Veterinary Clinical Pathology 1969)* Ed. Uteha (México). Traducción de Ruiz Skewes, H. 1973. 45-49.
- 23 — Muth, O.H. Tansy Ragwort (*Senecio jacobaea*), a potential menace to livestock. *Javma* 153: 310-312, 1968.
- 24 — Paterson, J.E. Effects of the pyrrolizidine alkaloid lasiocarpine N-oxide, on nuclear and cell division in the liver of rats. *J. Path. Bact.* 89: 153-171, 1965.
- 25 — Robbins, S.L. *Patología estructural y funcional (Pathologic Basis of Disease)* Ed. Interamericana (México) pág. 968, 1975. Traducción de Folch y Pi, A. y Vela Treviño, H.
- 26 — Schoental, R. and Magee, P.N. Chronic liver changes in rats after a single dose of lasiocarpine, a pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloid. *J. Path. Bact.* 74: 305-319, 1957.
- 27 — Schoental, R. Liver lesions in young rats suckled by mothers treated with the pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids, lasiocarpine, and retrorsine. *J. Path. Bact.* 77: 485-495, 1959.
- 28 — Schoental, R. and Magee, P.N. Further observations on the subacute and chronic liver changes in rats after a single dose of various pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids.

cio) alkaloids. J. Path. Bact. 78: 471-482, 1959.

29 — Selwyn, L.E. Poisoneus plants of Australia. Ed. Angus and Robertson. 16-38 | 130.136, 1974.

30 — Svoboda, D. and Soga, J. Early effects of pyrrolizidine alkaloids on the fi-

me structure of rat liver cells. Amer. J. Path. 48: 347-373, 1966.

31 — Vardiman, P.H. The bromsulfa-lein liver function test and biopsy of the liver in the diagnosis of Senecio poisoning in cattle. Amer. J. Vet. Res. 14: 175.178, 1953.