

SENECIOSIS. Enfermedad veno-oclusiva del hígado (EVOH) en Colombia. 1964-1996

Identificación, manejo y solución de un problema^I

por

Gabriel Toro González*, Elsa Rojas Villamil**, Gabriel Arango Uribe***

Resumen

Toro, G., E. Rojas & G. Arango: Seneciosis. Enfermedad veno-oclusiva del hígado (EVOH) en Colombia. 1964-1996. Identificación, manejo y solución de un problema. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **21**(79): 35-56, 1997. ISSN. 0370-3908.

Se presenta una síntesis (25 casos) de la seneciosis, enfermedad causada por la ingestión de infusiones de *Senecio formosus*. La EVOH se identificó en Colombia en 1964 tras lo cual se hicieron estudios fitoquímicos y farmacológicos. La retrorsina constituye el 50% de los alcaloides presentes, correspondiendo a ésteres de 1-Hidroximetil-1 :2 Dehidro-7-Hidroxi-pirrolizidinas. Desde 1968 se ha divulgado a todos los niveles información pertinente con lo cual ha disminuido sensiblemente el consumo de éstas infusiones, reduciéndose el número de casos a partir de 1973 a sólo 9, el último de ellos en 1993.

Palabras claves: *Senecio*, seneciosis, Colombia

Abstract

A historical synthesis of Senecio disease in Colombia since 1964 is presented (25 cases). Pharmacological and phytochemical studies showed that retrorsine constitutes 50% of alkaloids present in *Senecio formosus*. Published information regarding the toxicity of the use of Senecio has reduced the incidence of the disease in the last two decades.

Key words: *Senecio*, seneciosis, Colombia

I Esta nueva visita al tema es un homenaje a la memoria de Milton Argüello Jiménez.

* Profesor Honorario, Universidad Nacional. Investigador Emérito, Instituto Nacional de Salud. Miembro de número de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales - Santafé de Bogotá

** Docente adscrita (Gastroenteróloga) Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

*** Estudiante X Semestre, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Introducción-historia

La utilización de extractos de plantas para multitud de dolencias es una costumbre universal y muy antigua. En Colombia el *Senecio formosus* (Fig. 1), ("árnica de Bogotá" en lenguaje popular) es considerado desde hace años como una planta medicinal y a ello obedece su empleo en infusiones, tinturas y cataplasmas; así se explica que en nuestros libros de Botánica se haga de ella obligada referencia. **Enrique Pérez Arbeláez** afirma que es sudorífica, depuradora de la sangre y antisifilítica (1). **Santiago Cortés** garantiza que empleada en baños calientes tiene efectos benéficos contra el reumatismo crónico (2). **Eugenio Arias** dice que en infusión es útil en casos de gota, reumatismo, parálisis, trauma encefalocraneano, epilepsia y neuritis y advierte que en grandes cantidades causa vómitos y cólicos (3).

Sólo hasta 1975 nuestro más extenso texto sobre botánica y medicina, Flora Medicinal de Colombia (3 tomos) del profesor **Hernando García Barriga** (4) concede am-

plio espacio no sólo a sus cualidades sino más aún a sus efectos adversos, transcribiendo algunos hechos de nuestras primeras experiencias en Enfermedad venoclusiva hepática (EVOH) humana. Estos primeros nueve pacientes cuyas manifestaciones clínicas y cambios patológicos informamos en 1968 (5) fueron el origen de una investigación más extensa y más densa que incluyó no solamente la identificación y manejo de nuevos casos sino la prueba exitosa de reproducir en ratones lesiones sensiblemente idénticas a las causadas por la infusión de *S. formosus* en el hígado humano (6). La tesis titulada "Estudio fitoquímico y farmacológico del *S. formosus*" con la cual **Flor Cecilia Muñoz** opta en la Universidad Nacional al título de Químico Farmaceuta en 1974 (7) es de algún modo consecuencia de un problema que desde su aparición en nuestro medio en 1964 comenzamos a divulgar, pero al mismo tiempo se convirtió en el punto de apoyo más significativo para ayudarnos a comprender el porqué del problema que intentábamos resolver, manejo que por supuesto debía partir de un conocimiento lo más universal posible de la historia.

En 1852 **José Félix Merizalde** en su artículo publicado en el "Pasatiempo de Bogotá" (No. 59 de agosto 11) afirma que el ya fallecido **Francisco Javier Matiz** halló el árnica en el cerro de Monserrate (Colombia) y que curó con ella a muchos aporreados en la cabeza, pero **Matiz** supuso que el tabaquillo (árnica de Bogotá) era la misma árnica montana; (cita **M. Hernández**) error en el que infortunadamente muchos otros han caído y entre ellos autoridades como **Bonpland** y **Humboldt** quienes presentan el *S. formosus* como oriundo de Nova Hispania (México). Y este no es un hecho aislado pues se puede ver también en "Flora de la Provincia de Buenos Aires" como el *Senecio madagascariensis* es confundido con *Senecio burchellii*.

Daniel (hno) González Patiño hace en 1984 clara diferencia entre *S. formosus* y *Arnica montana*; esta última como indican **L Villar Pérez** y colaboradores crece entre los 1.500 y 2.300 m de altitud; se muestra bastante localizada en el Pirineo aragonés y es tóxica en todas sus partes, las gentes de Aragón lo saben y sólo le dan uso externo.

El género *Senecio* pertenece a la gran familia de las compuestas y cuenta con más de mil especies que en su mayoría han demostrado alto contenido de multitud de alcaloides, (más de treinta), muchos de ellos con acción hepatotóxica. Este género ha sido objeto de muy voluminosa investigación tanto en su aspecto botánico y fitoquímico (4, 8-38) como en lo referente a su acción farmacológica (39-97).



Figura. 1. *Senecio formosus*, "árnica de Bogotá". Herbario Nacional Colombiano No. 135565.

La primera voz de alerta registrada en la literatura sobre la acción tóxica de los Senecios fue la de **Osler** y data de 1883 (98); doce años más tarde (1895) **Grandval** y **Lajoux** (20) aislan y por primera vez un alcaloide de un Senecio, la Senecionina y Senecina del *Senecio vulgaris* L.

En 1904 **Chase** (99) atribuye a *S.burchellii* DC una dolencia que atacaba los caballos en la región este de la provincia del Cabo y cuya denominación popular era "Stomach Stagers" e intenta reproducir experimentalmente su lesión hepática. Pero un interés serio en la acción tóxica de los Senecios sólo se aprecia después de los trabajos de **Watt** en 1909 (10) y de **Cushny** en 1911 (39) quienes probaron que los alcaloides del *S.latifolius* eran la causa del daño hepático y de la muerte de los animales de pastoreo en Africa del Sur.

La entidad conocida como "Bread Poisoning" fue descrita por **Albertyn** en 1918 y atacaba principalmente familias pertenecientes a las clases pobres, cuya dieta tenía como base pan. **Willmot** y **Robertson** (78) sospecharon que su etiología fuese una especie de *Senecio* con capacidad hepatotóxica que contaminara los cultivos de trigo circunstancia por demás homóloga a lo ocurrido con la "Molteno Cattle Disease" o "Straining Disease" en Africa del Sur; "Winton Disease" (99) en Nueva Zelanda y "Pictou Disease" en Nueva Escocia; enfermedades que como la "Bread Poisoning" tenían como patología básica el daño hepático y cuyo origen se un comprobaron estos autores y argumentó convincentemente **Steyn** en 1930 en su libro *The Toxicology of Plants in South Africa* (16), fue la presencia en trigales y en los forrajes del *S.burchellii* D.C. y del *S.ilicifolius* Thun. Simultáneamente con estos hallazgos en Africa del Sur, se descubrió en otros países este efecto tóxico. En Inglaterra, se confirmó que el "Ragwort" (*S.jacobaea* L) es responsable de cirrosis hepática en el ganado y que en Canadá la misma especie era causante de la "Pictou Disease", una enfermedad de los caballos y del ganado vacuno semejante a la conocida como "Winton Disease" en Nueva Zelanda y a la "Walking Disease" en Nebraska, enfermedad observada en los caballos por ingestión de *S.ridellii*. Pero además con el paso del tiempo son ya demasiado numerosas las observaciones de alteración hepática en diferentes localidades, en diferentes vertebrados y por no pocas especies del género *Senecio*.

En nuestro país identificamos la EVOH en 1964, informamos los primeros 9 casos en 1968 (5) y también localmente publicamos diez años más tarde (1978) diez y seis casos incluyendo el análisis comparativo de la lesión en el hígado de personas que por diferentes dolencias in-

girieron infusiones de *Senecio formosus* (árnica de Bogotá) y el daño hepático que experimentalmente causamos a ratones con extractos de la misma planta suministrados por vía oral e intraperitoneal según ocho esquemas diferentes variando el tiempo y la dosis (6). Hicimos por entonces otros informes menores y la correspondiente comunicación tanto al público potencial consumidor como a los formuladores, primordialmente homeópatas. Así el problema disminuyó pero seguimos viendo casos, nueve pacientes nuevos en las últimas dos décadas (1976-1996) y uno de nosotros (G.Toro) que tuvo la oportunidad de participar desde el comienzo del manejo de esta patología en nuestro medio, invitó a sus colegas a revisitarse el tema cumpliendo un deseo y un compromiso, rendir culto a la memoria de quien entre nosotros ha llegado más lejos en su intento de desterrar de sus compatriotas la ancestral costumbre de consumir extractos de plantas sin conocer sus efectos adversos y en particular los del género *Senecio*.

Material y métodos

Nuestro material consta básicamente:

a) Del estudio clínico, análisis de los hallazgos de laboratorio y de los cambios patológicos en veinticinco pacientes que hicieron enfermedad venooclusiva hepática post-ingestión de infusión elaborada con extracto de la planta *Senecio formosus*, antecedente comprobado más allá de toda duda en veinticuatro de ellos. Pero también incluye,

b) una síntesis de hechos que nuestro grupo de trabajo ha podido coleccionar o comprobar, relacionados con la botánica, la fitoquímica y acción farmacológica del *S.formosus* administrando a ratones por vía oral o parenteral los extractos de las hojas completas, de las hojas desengrasadas y de los alcaloides totales presentes en ellas.

a). Casuística:

1. H.C. 376455. H.S.J.D.

Hombre de 36 años con antecedentes de ingestión de "árnica" durante varios años, quien 15 días antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho y distensión abdominal. Al examen físico se encontró tinte subictérico de escleras, ascitis y circulación colateral. En el servicio presentó hematemesis y melenas; cincuenta y dos días después de su ingreso falleció en coma hepático.

Laboratorio: proteínas totales 5.30 gms. %, albúmina 2.45 grs%, globulina 2.45 grs%, bilirubina total 1.43 mg %, bilirrubina conjugada 1.14 mgr%, transaminasas G.O. 96 U, G.P. 85 U, fosfatasa alcalina 5.8 U.B. Rx. V.D.A.

“várices esofágicas, duodeno deformado con posible nicho ulceroso. Biopsia hepática compatible con cirrosis.

Autopsia 449-64: Várices esofágicas, ascitis de 8.000 ml. el hígado con aspecto de nuez moscada, pesa 950 gr y tiene la imagen histopatológica de E.V.O.H.

2. H.C. 401173 H.S.J.D.

Mujer de 25 años con antecedentes de ingestión de “árnica” quien 20 días antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho, sensación de distensión abdominal y pérdida progresiva de peso.

Al examen físico se observan conjuntivas subictéricas, ascitis y circulación colateral. En el servicio presenta marcada ictericia y muere 34 días más tarde en coma hepático.

Laboratorio: hemoglobina 10 gr.%, hematocrito 26%, proteínas totales 5.8 gr%, albúmina 3.45 gr %, globulina 2.35 g%, bilirrubina total 3.6 mg%, bilirrubina conjugada 2.64 mg%.

Autopsia 292-65: Ascitis de 3.000 ml. El hígado que semeja congestión pasiva crónica, pesa 1.050 gr y sus cambios histopatológicos corresponden a E.V.O.H.

3. H.C. 15881 H.S.J.D.

Hombre de 58 años, quien tomó 4 tazas de infusión de “árnica” al día durante los últimos meses. 22 días antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho, distensión abdominal y 15 días después edema de miembros inferiores.

Al examen físico se encontró un paciente icterico, con ascitis, hepatomegalia, telangiectasias y cianosis. En el servicio presentó al séptimo día, hematemesis y melenas y posteriormente murió en coma hepático.

Laboratorio: proteínas totales 5.8 gr %, albúmina 3.8 gr %, globulina 2 mg, bilirrubina total 3.9 gr %, bilirrubina conjugada 3.7 mg%, fosfatasa alcalina 11. U.B.

Autopsia 027-67: várices esofágicas ascitis de 1.500 ml. El hígado semeja la nuez moscada, pesa 1000 gr y tiene los cambios histopatológicos de E.V.O.H.

4. H.C. 34862 H.S.J.D.

Hombre de 57 años, bebedor de alcohol con antecedentes de ingerir árnica que consulta por dolor en hipocondrio derecho y distensión abdominal.

Al examen físico se encuentra ictericia generalizada, ascitis y hepatomegalia. Durante su control presenta epi-

sodios de precoma hepático y muere por coma hepático dos meses más tarde.

Laboratorio: proteínas totales 7.28 gm%, albúmina 4.08 gr %, globulina 3.20 gr%, bilirrubina total 4.75 mgs %, bilirrubina conjugada 2.20 mgs %, fosfatasa alcalina 10 U.B. esofagoscopia: várices esofágicas. Dos biopsias hepáticas compatibles con E.V.O.H.

5. H.C. 299235 I.C.S.S.

Hombre de 47 años, con antecedentes de ingestión de infusiones de “árnica” (3 tazas diarias durante 15 días), quien dos meses antes de su ingreso presenta dolor en epigastrio y en dos ocasiones melenas: con diagnóstico de úlcera duodenal se practica laparotomía, encontrándose ascitis e hígado finamente nodular.

En el servicio aumenta la ascitis y muere en coma hepático siete días más tarde.

Laboratorio: hemoglobina 17.8 gr %, albúmina 3.2 gr %, globulina 1.30 gr %, protrombina 11" (100%). Dos biopsias hepáticas compatibles con E.V.O.H.

Autopsia 021-67: Úlcera gástrica de 0.5 cm en la pequeña curva; el hígado tiene aspecto de nuez moscada, pesa 1.250 gr. y muestra los cambios histopatológicos de la E.V.O.H.

6. H.C. 6531. H.S.J.D.

Mujer de 50 años con antecedentes de ingestión de bebidas de yerbas que incluían “árnica” y cascabelitos, en la cual se diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva por hipertensión arterial, habiendo sido tratada durante dos años; al estudio post-mortem se le diagnosticó E.V.O.H.

Autopsia 234-67: Se confirmaron los cambios de I.C.C. ascitis de 2.500 ml. El hígado es difusamente nodular, firme, pesa 2000 gr y microscópicamente muestra cirrosis y los cambios de la E.V.O.H. en fase tardía.

7. H.S.V.P.

Niño de 2 años, quien ingresa con ascitis de 15 días de evolución, hepatomegalia, edema de miembros inferiores y prolapso rectal.

Muere sesenta y dos días más tarde por bronconeumonía. El diagnóstico de E.V.O.H. se hace post mortem.

Laboratorio: proteínas totales 5.1 gr %, albúmina dentro de los límites normales. Biopsia hepática subcapsular, no adecuada, compatible con cirrosis.

Autopsia 2.439: Meningo-encefalitis purulenta, bronconeumonía, colitis balantidiana y ascitis; el hígado semeja la congestión pasiva crónica, pesa 475 gr y tiene los cambios histopatológicos de la E.V.O.H.

8. H.C. 103392 H.S.J.D

Mujer de 39 años, con antecedentes de ingestión de "árnica", quien tres meses antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho y distensión abdominal.

El examen físico comprobó escleras subictéricas y ascitis. La laparoscopia mostró hígado de superficie nodular. La paciente fue dada de alta por mejoría y se controló con diuréticos.

Laboratorio: proteínas totales 6.8 gr %, albúmina 3.3 gm %, globulina 3.5 gr% bilirrubina total 2 mgr %, bilirrubina conjugada 0.2 mg %, transaminasas G.O. 54 U.G.P. 18 U., protrombina 14" (62%) Biopsias hepáticas (laparoscopia, laparotomía): primera compatible con cirrosis. Segunda: E.V.O.H.

9. H.C. 45065. C.P.N.

Hombre de 33 años, con antecedentes de haber tomado infusión de "árnica" en los últimos dos meses, quien seis días antes de su ingreso presentó dolor abdominal y vómito.

Al examen físico se encuentra abdomen distendido, doloroso a la palpación. Se intervino quirúrgicamente, encontrándose el hígado finamente nodular y severa ascitis. El paciente murió cinco días más tarde en coma hepático.

Laboratorio: Proteínas totales 5.6 gr %, albúmina 2.04 mg%, globulina 2.56 gr %, bilirrubina total 0,6 mg % transaminasas G.O. 152 U. G. P 86 U. protrombina 26" (26%) Biopsia hepática E.V.O.H. Autopsia: E.V.O.H.

10. H.C. 615290. H.S.J.D.

Odontólogo de 42 años a quien por endoscopia se le diagnosticó gastritis, por lo cual decidió tomar gotas de "árnica" durante dos meses, cuando presentó dolor en hipocondrio derecho, sensación de "abombamiento abdominal", pérdida de peso (aproximadamente 10 kilos en los 2 últimos meses) y desde ocho días antes de su ingreso ictericia generalizada.

Al examen físico se encontró un paciente enflaquecido, con tinte icterico generalizado y ascitis. En el servicio recibió diuréticos y disminuyó la ascitis. La laparoscopia mostró hígado congestivo, con zonas de co-

lor pardo oscuro, hipervascularización del ligamento redondo y ascitis. En la gastroscopia se observaron pliegues engrosados, congestivos, con pequeñas ulceraciones superficiales. Continuó los diuréticos después del egreso y murió 8 meses más tarde en coma hepático.

Laboratorio: Hemoglobina 15.0 gr %, hematocrito 45%, leucocitos 8.800, proteínas totales 5.2 gr%, albúmina 3.1 gr %, globulina 2.1 gr %, bilirrubina total 2.8 mgr %, directa 2.2. mg%, transaminasa G.O. 52 U., G.P. 88 U., fosfatasa alcalina 45 U.K.A., protrombina 13", (77%). Biopsia de hígado compatible con E.V.O.H. Estómago: mucosa gástrica congestiva. No se practicó autopsia.

11. H.C. 626273 H.S.J.D.

Agricultor de 48 años con antecedentes de ingestión de infusiones de "llantén y árnica" quien tres meses antes de su ingreso presentó dolor en hipocondrio derecho y quince días más tarde ascitis y edema de miembros inferiores: recibió diuréticos con discreta mejoría.

Al examen físico se encontró un paciente enflaquecido, icterico, con ascitis y edema de miembros inferiores. La laparoscopia mostró hígado finamente granular con zonas de color pardo oscuro que alternan con zonas congestivas, ligamento redondo hipervascularizado y ascitis. El esofagograma demostró mucosa gástrica congestiva con pequeñas ulceraciones superficiales.

Dos días antes de morir en coma hepático el paciente presentó vómito abundante, deshidratación y estertores en ambos campos pulmonares.

Laboratorio: hemoglobina 17.2 gr%, hematocrito 50%, leucocitos 4.300, albúmina 3.9 gr%, bilirrubina total 2.2. mg%, directa 1.2 mg %, transaminasas G.O. 58 U., S.G.P. 60 U., fosfatasa alcalina 4. U.K.A., protrombina 17" (40%), biopsia hepática: congestión centrolobulillar.

Autopsia 143-72: Ascitis de 2.000 ml hígado que semeja nuez moscada, pesa 1.250 gr con cambios histopatológicos de E.V.O.H.

12. H.C. 464302 H.S.J.D.

Mujer de 32 años, quien dos meses antes de su ingreso presentó amenorrea, por lo cual ingirió infusiones de yerbas entre ellas "árnica" quince días después presentó dolor en hipocondrio derecho, adinamia y "abombamiento abdominal".

Al examen físico se encontró una paciente enflaquecida con ascitis. Se administraron diuréticos. La laparoscopia

mostró hígado congestivo, con zonas de color pardo oscuro, hipervascularización del ligamento redondo y ascitis.

La paciente salió voluntariamente y reingresó a los 14 días con cuadro de aborto incompleto y coma hepático. Se practicó raspado uterino y tratamiento para el coma; quince días más tarde murió en coma hepático.

Laboratorio: Hemoglobina 14 gr%, hematocrito 43%, leucocitos 8.200, proteínas 4.6 gr%, albúmina 3,6 gr%, globulina 1.0 gr%, bilirrubina total 0,80 mg%. Biopsia hepática: congestión lobulillar.

Autopsia 491-72: Ascitis de 4.000 ml. El hígado semeja la congestión pasiva crónica (Fig. 3), pesa 1000 gr y tiene los cambios histopatológicos de la E.V.O.H.

13. H.C. 691220. H.S.J.D.

Mujer de 32 años, quien ingirió infusión de "árnica" por recomendación de un farmacéutico (6 pocillos) un mes antes de su ingreso y veinte días más tarde sintió dolor en



Figura. 2. Mujer de 32 años (caso 13) con EVOH quien debido a la ascitis presenta gran distensión abdominal. Nótese también el estupor.

hipocondrio derecho y sensación de "abombamiento abdominal".

El examen físico reveló ictericia de escleras y ascitis. En el servicio presentó múltiples episodios de hematemesis y melenas tratados con sonda nasogástrica de Sengstaken-Blackemore y transfusiones.

Debido al gran volumen de ascitis (Fig. 2), a pesar del tratamiento diurético en ocasiones se le dificulta la respiración y fue necesario practicar paracentesis. El esofagograma reveló várices esofágicas confirmadas por la esofagoscopia. La laparoscopia mostró hígado con zonas de color pardo oscuro que alternan con otras de color rosado, ascitis y ligamento redondo hipervascularizado. Finalmente presentó hematemesis severa y murió en estado de shock.

Laboratorio: hemoglobina 11.9 gr%, hematocrito 38%, leucocitos 9.000, proteínas 4.7 gr%, albúmina 2.7 gr%, bilirrubina total 2.67 mgrs%, directa 1.75 mg%, transaminasas G.O. 52 U.G.P. 34 U., fosfatasa alcalina 27 U.K.A., protrombina 15" (45%) dos biopsias hepáticas fueron diagnósticas de E.V.O.H.

Autopsia 318-74: Várices esofágicas, ascitis de 8.000 ml. El hígado semeja la congestión pasiva crónica, pesa 1.630 gr y presenta los cambios histopatológicos de la E.V.O.H.

14. H.C. 705259 H.S.J.D.

Mujer de 30 años, dibujante, quien por amenorrea 18 meses antes de su ingreso ingirió durante 4 días un pocillo diario de infusión de "árnica" 12 meses antes durante 9 días un pocillo diario, lo cual repitió por la misma causa y en la misma cantidad 3 meses antes, cuando presentó dolor en hipocondrio derecho, enflaquecimiento, sensación de "abombamiento abdominal" y tinte icterico.

Dos meses antes de su ingreso, por maniobras abortivas se practicó raspado uterino extrayéndose restos ovulares y al puncionar el fondo de saco de Douglas se obtuvo líquido ascítico. El examen físico además de lo mencionado demostró edema de miembros inferiores.

La laparoscopia mostró hígado aumentado de tamaño, congestivo con zonas de color pardo oscuro, ligamento redondo hipervascularizado y ascitis. La esofagogastroduodenoscopia fue normal. Al salir del hospital la paciente tiene ascitis. Se recomienda continuar el tratamiento con diuréticos. Muere un año más tarde en coma hepático.

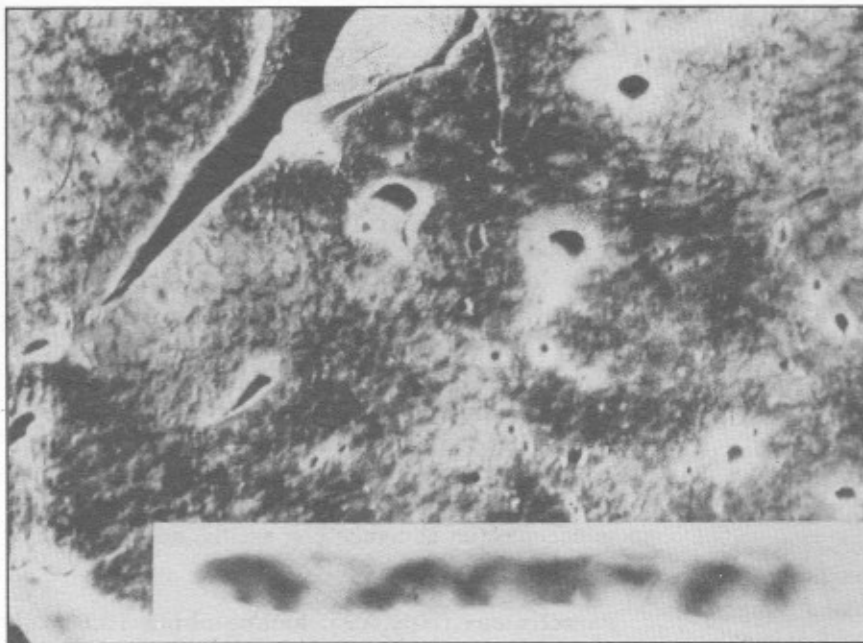


Figura 3. Hígado con enfermedad veno-oclusiva cuya superficie de corte se parece a la nuez moscada (Caso 12). El recuadro muestra idéntico aspecto en la biopsia hepática.

Laboratorio: Hemoglobina 15.8 gr%, hematocrito 50%, leucocitos 8.900, bilirrubina total 1.53 mgr%, directa 0,93 mgr%, transaminasas G.O. 66 U, G.P. 50 U, fosfatasa alcalina 11 U.K.A, protrombina 12" (100%). Dos biopsias hepáticas: primera inadecuada; segunda compatible con E.V.O.H. No se practicó autopsia.

15. H.C. 708204 H.S.J.D.

Hombre de 52 años de edad, vendedor ambulante, con glaucoma para el cual tomó una copa diaria de infusión de "árnica", manzanilla, mejorana y yerbabuena durante 10 meses, presentando dolor en hipocondrio derecho y sensación de "abombamiento abdominal".

Al examen físico se aprecian escleras subictéricas, ascitis y edema maleolar. La laparoscopia reveló un hígado congestivo con zonas de color pardo oscuro que alternaban con otras rosadas y de superficie finamente granular; en la esofago-gastro-duodenoscopia hay várices esofágicas. La gamagrafía muestra disminución global de captación.

El paciente continuó siendo controlado con diuréticos, persistiendo discreto grado de ascitis hasta un año después de su ingreso.

Laboratorio: hemoglobina 17 gr%, hematocrito 50%, leucocitos 5.800, proteínas totales 6.8 gr%, albúmina 3.4

gr%, bilirrubina total 3.3 mgr%, directa 1.95 mgr%, fosfatasa alcalina 19 U.K.A, protrombina 20" (30%) dos biopsias hepáticas fueron compatibles con E.V.O.H.

16. H.C. 525750. H.S.J.D.

Mujer de 54 años, quien por presentar várices en miembros inferiores tomó 3 pocillos diarios de infusión de "árnica" durante 15 días, después de lo cual presentó dolor en hipocondrio derecho, sensación de "abombamiento abdominal" y tinte icterico generalizado.

El examen físico, además de la ictericia, mostró ascitis. Por laparoscopia se observó hígado aumentado de tamaño, congestivo, de color pardo oscuro que alternaba con zonas de color rosado, ascitis y un quiste pediculado de ovario el cual posteriormente fue resecado sin complicación. La esofago-gastro-duodenoscopia mostró várices esofágicas y gastritis.

La paciente se encuentra asintomática 5 meses después de su egreso, controlada con diuréticos.

Laboratorio: hemoglobina 16 gr%, hematocrito 50%, leucocitos 6.000, bilirrubina total 4.64 mgr%, conjugada 2.74 mgr%, transaminasas G.O. 80 U., G.P. 70, fosfatasa alcalina 20.5 J.K.A. protrombina 13", (80%). Tres biopsias hepáticas; primera insuficiente; segunda compatible con E.V.O.H., tercera E.V.O.H

17. H.C. 992722 H.S.J.D.

Mujer de 23 años, con antecedentes de ingestión de árnica durante un mes para tratar un síndrome convulsivo, ingresa por dolor epigástrico, vómito, aumento del perímetro abdominal y un episodio de melena. Al examen físico se encontró ortostatismo, ascitis, hígado aumentado de tamaño y edema de miembros inferiores.

Paraclínicos: ecografía abdominal sugiere un síndrome de Budd Chiari, hemoglobina: 13.2 gr/dl, Hto. 42%, leucocitos 9000, proteínas totales 4.8 gr/dl, bilirrubina total 1,3 mg/dl, directa 0,43 gr/dl, fosfatasa alcalina 207 U/l, SGOT 125 u/l, SGPT 73 U/. TP 14.9" (11-13), TPT 49.1" (22-38). E.V.D.A, várices esofágicas GII, várices gástricas, gastropatía hipertensiva, várices duodenales. laparoscopia: hígado congestivo con linfangiectasias. Biopsia hepática (No.378/91), compatible con E.V.O.H.

Paracentesis: compatible con peritonitis. La paciente se somete a restricción hídrica y de sal y recibe espironolactona, colchicina, fenitoina y pefloxacina evolucionando satisfactoriamente hasta su recuperación completa.

18. H.C. 1023826 H.S.J.D.

Mujer de 40 años con antecedente de ingestión de infusión de árnica 3 veces al día durante los 2 meses anteriores al ingreso. Consultó por aumento del perímetro abdominal, edema de miembros inferiores y dolor en hipocondrio derecho de 10 días de evolución. Al examen físico se encuentra ascitis con circulación colateral y edema GIII de miembros inferiores. Paraclínicos: la ecografía abdominal muestra hepatomegalia, no se observan las venas suprahepáticas y hay signos de hipertensión portal (compatible con Budd Chiari). Hemoglobina 16.5 gr/dl, hematocrito 49%, leucocitos 9.200 VSG. 1mm, glicemia 65 mg/dl, proteínas totales 5.2 gr/dl, albúmina 2.6 gr/dl, SGOT 206 U/l, SGPT 150 U/l, bilirrubina total 1.6 mg/dl, directa 1.3 mg/dl. TP 15.8" (12) TPT 37 (32). E.V.D.A, várices esofágicas GI, esofagitis péptica GII, gastropatía hipertensiva, gastroduodenitis erosiva, úlcera duodenal activa. Laparoscopia: ascitis de 3000 cc. hígado congestivo y con adherencias. Biopsia hepática: (No. 1892/92): E.V.O.H. La paciente recibió tratamiento con espironolactona, colchicina, dieta hiposódica, misoprostol, lactulosa y plasma, mejora notablemente. En un control presentaba tinte subictérico y no tenía ascitis.

19. H.C. 962925 H.S.J.D.

Mujer de 49 años que ingirió infusión de árnica 1 vez al día durante un mes, siete meses antes de su ingreso. Consultó por cuadro de cinco meses de evolución consistente en aumento del perímetro abdominal, edema de miembros inferiores, dificultad para la marcha y disnea progresiva. Al examen físico se encuentra palidez conjuntival, ascitis con circulación colateral incipiente, edema de miembros inferiores GIII.

Paraclínicos: la ecografía abdominal muestra hígado pequeño (cirrosis?), hipertensión portal, colelitiasis y ascitis.

Hemoglobina 12 g/dl hematocrito 37%, leucocitos 7.400, glicemia 101 mg/dl, BUN 12 mg/dl, creatinina 061 mg/dl, bilirrubina total 0.81 mg/dl, directa 072 mg/dl, SGOT 39 U/l, SGPT 60 U/l, fosfatasa alcalina 271 U/l. PT 14" (11-13), PTT 31" (22-38). E.V.D.A.: várices esofágicas GI, gastritis crónica multifocal, úlcera duodenal. Laparoscopia en 1989: hígado micronodular disminuído de tamaño, de color oscuro y en 1993 cirrosis micronodular.

Biopsia hepática compatible con E.V.O.H. en fase inicial y cirrosis micronodular incipiente respectivamente. Recibió propranolol y se indica control de la hipertensión portal durante todo el seguimiento y restricción hídrica.

20. H.C. 843174.

Mujer de 47 años que ingirió 20 gotas de árnica cada 2 horas durante 1 año y llantén 3 pocillos al día durante 6 meses. Consultó porque hace tres años se le realizó una histerosalpingooforectomía (no se conoce la indicación) en otra institución, posterior a la cual presentaba eventración por la herida quirúrgica, con abundante salida de líquido amarillento. La herida cicatrizó y se realizó una eventrorrafia con posterior aumento del diámetro abdominal, edema de miembros inferiores y dificultad para la marcha; recibió espironolactona. Al examen físico se encontró un abdomen con ascitis, no depresible y edema GIII de miembros inferiores.

Paraclínicos (Nov./93). hemoglobina 10.6 g/dl, hematocrito 34%, leucocitos 5.600, glicemia 122 mg/dl, BUN 7 mg/dl, bilirrubina total 2.4 mg/dl, directa 1 gr/dl. No se realizó laparoscopia ni biopsia hepática. Fue tratada con dieta, furosemida, espironolactona, reingresa a este hospital en dos ocasiones con signos de encefalopatía hepática y tinte subictérico.

21. H.C. 787989.

Mujer de 38 años con antecedente de consumo de árnica, 3 tazas al día por un mes, que consulta por vómito, anorexia, aumento del diámetro abdominal, dolor lumbar, fue tratada en otro centro con analgesia y diurético, sin presentar mejoría por lo que se remite. Al examen físico presenta tinte subictérico en escleras, ascitis con circulación colateral y edema GII de miembros inferiores.

Paraclínicos: hemoglobina 12 gr/dl, hematocrito 37%, leucocitos 5.500 V.S.G: 62 mm/h, glicemia 70 mg/dl, BUN 14 mg/dl, creatinina 0.6 mg/dl, proteínas totales: 8.2 gr/dl, albúmina 3.45 gr/dl, bilirrubina total 9.4 mg/dl, directa 8.4 mg/dl, TP 16" (13), TPT 35" (30-45). E.V.D.A. várices esofágicas incipientes.

Biopsia hepática: se realizó en dos ocasiones (1361/80 y 1780/80) confirmando la E.V.O.H. La paciente se llevó a cirugía para realizar un Shunt peritoneo-venoso y evolucionó satisfactoriamente en año y medio de seguimiento.

Los casos restantes incluidos en la tabla 1 son aquellos de EVOH en los que pudimos conocer el antecedente de ingestión de árnica y demostrar convincentemente

Tabla 1. Información disponible en los casos

ENFERMEDAD VENOOCCLUSIVA HEPATICA*				
No.	SEXO	EDAD	Bh.	DIAG.
22	MUJER	48 AÑOS	424/79	EVOH
23	MUJER	37 AÑOS	194/90	EVOH
24	HOMBRE	64 AÑOS	3250/91	EVOH
25	MUJER	62 AÑOS	943/92	EVOH

* Todos hicieron hipertensión portal y sin excepción habían ingerido árnica y tuvieron laparoscopia positiva.

que hicieron EVOH pero que por problemas de archivo u otro imponderable no fue posible completar la documentación de la manera que la ilustramos en los primeros 21 pacientes.

En todos estos pacientes se descartaron hasta donde fue posible otras causas de venooclusión hepática como alcoholismo crónico, radioterapia, quimioterapia antineoplásica, trasplante de medula ósea entre otras y como puede verse en el resumen de estos casos los exámenes paraclínicos practicados con mayor frecuencia fueron pruebas para medir el funcionamiento hepático, laparoscopia y biopsia bajo control visual y esofagoscopia para evidenciar várices esofágicas.

El material histopatológico tanto de las 11 necropsias como de las 31 biopsias se coloreó con HE y tinciones especiales para fibras reticulínicas, fibras elásticas, tricromo de Masson y hematoxilina-ácido fosfotúngstico.

Con el microscopio de luz se analizaron las alteraciones en 11 necropsias y 31 biopsias y en 7 biopsias, procesadas según métodos ya clásicos se realizó estudio de ultraestructura.

b) La segunda parte de nuestro material, que en sentido estricto es la primera y sin duda nuestro punto de partida, se refiere a la planta *Senecio formosus* (Fig. 1). ingerida en infusiones por todos, excepto uno de nuestros pacientes. El vocablo árnica muy ampliamente utilizado para referirse a esta especie, deriva de la palabra griega anakis que significa forro de piel de cordero.

El *Senecio formosus* al lado de otras siete especies de este género está incluido en la antes citada obra del profesor **Hernando García Barriga** "Flora Medicinal de Colombia-Botánica médica" (4) y por supuesto ha sido objeto allí de una magistral descripción que empieza así:

"*Senecio formosus* HKB. Nov. gen. et Sp 4: 177, 1820.

Sinónimo: *Senecio tabacum* Turcz (1851).

N.V. "Arnica", "Arnica de Bogotá, (Cundinamarca y Boyacá), "Arnica de páramo (páramo de Choachí y de Guasca). Hermosa planta que habita en los páramos de Colombia y Venezuela, usada en medicina popular como sucedáneo de la Arnica montana, especie esta que vive en Europa y muy distinta por sus caracteres morfológicos al árnica de Bogotá".

Clasificación Botánica:

División: Embriofitas Sifonógamas

Clase: Dicotiledoneas

Orden: Campanulales

Familia: Compositae

Género: *Senecio*

Especie: *formosus*

La más detallada distribución en Colombia de *S. formosus* que encontramos es de **J. Piñeros Corpas, H. García Barriga y E. Montaña Barrera** en su libro *Estractos naturales de plantas medicinales* y por considerarla de gran ayuda nos permitimos transcribirla fielmente:

Boyacá: Tota, altura 3.200 m. *Silvio Yepes-Agredo* 3232.

Pauna: carretera a Muzo, las Curubitas, altura 2.850 m. *H. García-Barriga* 13228. Páramo de La Rusia, entre Duitama y Charalá, altura 3.650 m. *Jean H. Langenheim* 3478. Nevado del Cocuy, hacia la Cueva, en la Zanja, altura 3.700 m. *J. Cuatrecasas & H. García Barriga* 1629. Santa Rosa, al occidente de la ciudad en la subida al cerro de La Nariz, altura 3.500 m. *Lorenzo Uribe-Uribe* 5113.

Caldas: Cordillera Central, vertiente occidental, páramos del Nevado del Ruiz, altura 3.900-4.200 m. *J. Cuatrecasas* 9301.

Cordillera Central: Nevado del Ruiz, páramos entre termalés y Nevado y Líbano, altura 4.140 m. *Harriet G. Barclay & Pedro Juajibioy* 6374.

Cundinamarca: Cordillera Oriental, vertiente oriental (páramo) valle del río San Cristobal, alto de la Horqueta, altura 3.500-3575 m. *H. García-Barriga* 16164. Cordillera Oriental, páramo de Guasca, vertiente occidental, altura 2.800-3.300 m. *H. García-Barriga & R.E. Schultes* 13568. Páramo de Sumapaz, cerca al Alto de Caicedo, altura 3.700-3.800 m. *Lorenzo Uribe-Uribe* 4504. Macizo de Bogotá, páramo de Palacio, hacienda La Siberia, El Tablón, altura 3.350 m. *J. Cuatrecasas & al.* 25650. Macizo de Bogotá, páramo de Chisacá, altura 3.630 m. *J. Cuatrecasas & R. Jaramillo-M.*

25723. Fómeque, páramo de Chingaza, altura 3.000-3.300 m. Huertas & Camargo 5948. Municipio de Guasca, páramo de Guasca, altura 2.730 m. H. García-Barriga 6271.

Magdalena: Sierra de Perijá, oeste de Manaure, Sabana Rubia, páramo, altura 3.000-3.100 m. J. Cuatrecasas & R. Romero-Castañeda 25047. Sierra Nevada de Santa Marta, Valle del río Donachuí, camino Corisa-Naboba, altura 3.200-4.500 m. Th. van der Hammen 1185.

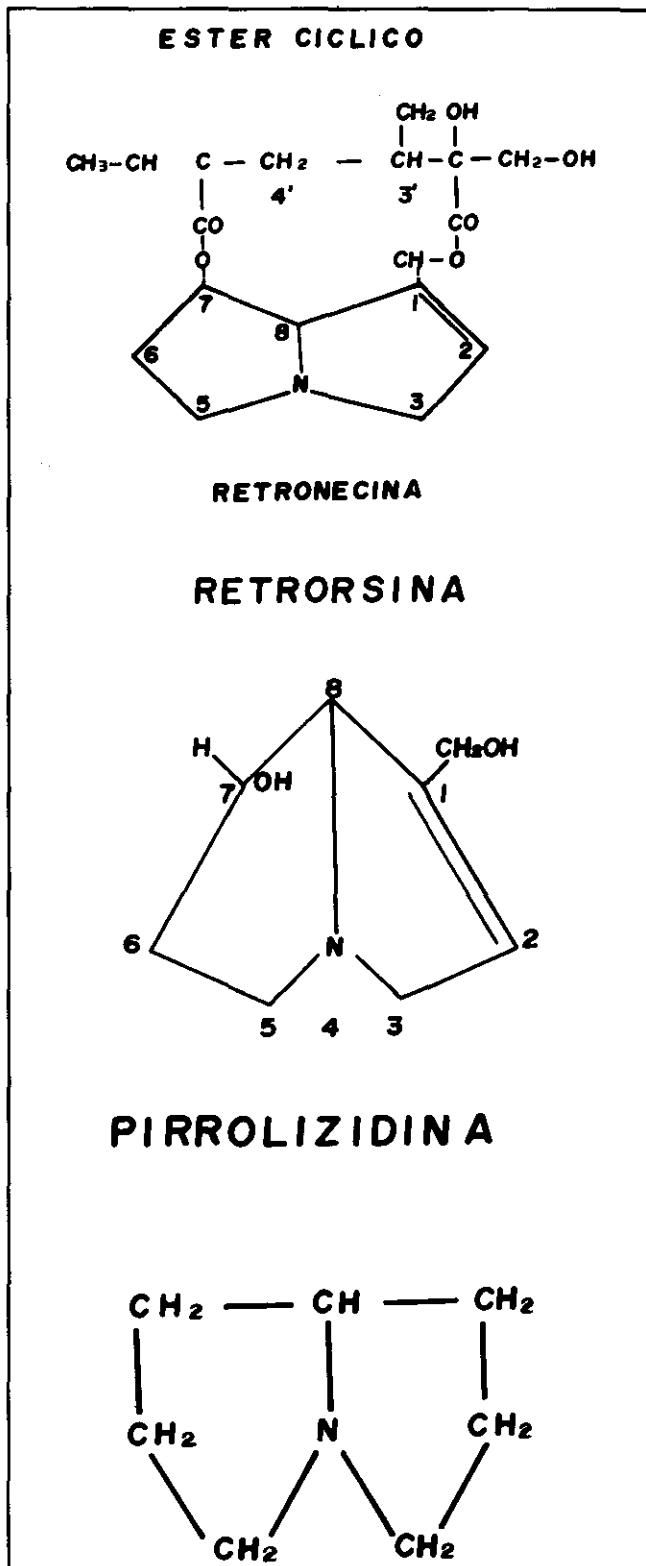
Nariño: Municipio de Túquerres, camino de herradura de Túquerres a volcán Azufral, altura 3.350-3.450 m. L.E. Mora 2203.

El material que nos permitió conocer la base química causante de la venooclusión hepática fue obtenido en el Páramo de Guasca a 3.000 metros sobre el nivel del mar y en el Páramo de Palacio con una altura de 3.200 metros entre septiembre y diciembre de 1973; su identificación tuvo la supervisión del profesor H. García Barriga y de su análisis fitoquímico (Tesis ya citada de F.C. Muñoz) se deduce que el mayor contenido de sustancias químicas está en las hojas pues se demuestran en bastante menor cantidad en raíz y tallo. La mayoría de los alcaloides del *Senecio* son esteres de aminoalcoholes con diferentes ácidos y sometidos a hidrólisis dan una alkanolamina (necina) y un ácido (nécico).

Las hojas secas de *Senecio formosus* contienen lo siguiente:

Alcaloides totales 0.52%, sustancias grasas 6.85%, además ácidos esteroides, taninos, principios amargos y aceite esencial y lo más interesante siete alcaloides, uno principal la Retrorsina y de los seis secundarios sobresale la Integerrimina como pudo comprobarse por cromatografía de capa delgada. Conviene anotar que desde 1931 Manske (15) comprobó que la Senecifolinina es idéntica a la Retronecina, que logró hidrolisando la Retrorsina del *S. retrorsus* Benth (gráfica 1) y se sabe ahora que la Retronecina es la Necina característica de los alcaloides en general del género *Senecio* y su fórmula es 1-hidroximetil 7-hidroxipirrolizidina. Es especialmente significativo que el descubrimiento del anillo pirrolizidínico ocurre cuando se verifica su presencia en los alcaloides del *Senecio*.

Nuestro grupo de trabajo para el informe que entregó en 1978 (6) aprovechó este conocimiento fitoquímico para adelantar un ensayo farmacológico que permitiera comparar las lesiones del hígado humano con el de ratones a cuya dieta a base de purina para roedores se agregaba por vía oral extracto acuoso del polvo de las hojas de *Senecio formosus* y el resultado lo consideramos demostrativo de



Gráfica 1.

una patología idéntica o por lo menos equivalente (Fig. 4,5,6 y 7, 8, 9,10, 11 y 12).

Resultados

Estos 25 casos de enfermedad venooclusiva hepática correspondían a 10 hombres y 15 mujeres. Exceptuando el caso 7 que era un niño de dos años, todos los demás son adultos cuyas edades fluctuaron entre 23 y 64 años. Todos menos el niño acusaron el antecedente de ingestión de árnica como se ve en la tabla 2. No fue posible determinar con precisión el tiempo durante el cual cada paciente ingirió infusiones de árnica pero sí pudo establecerse que fue en extremo variable, años meses o tan corto como 6, 12 y 15 días y tres pacientes expresaron estar habituados a las "aguas de yerbas" con preferencia por el árnica.

La ascitis fue un síntoma común a todos los pacientes que se referían a ella como sensación de "distensión o abombamiento abdominal" y casi sin excepción se presentó la queja de dolor en el hipocondrio derecho. Doce de los

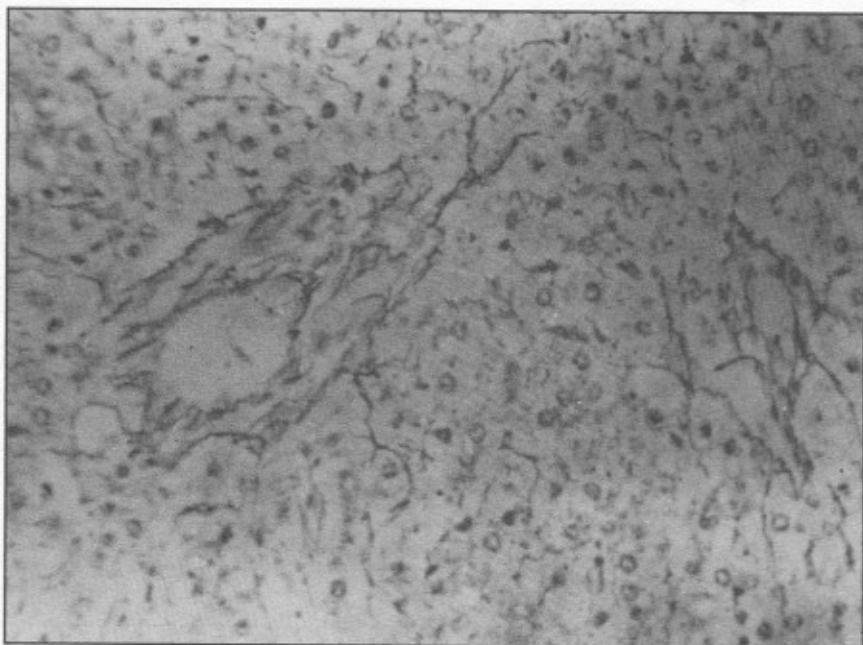


Figura 4. Marcado engrosamiento de la pared y disminución proporcional de la luz de una vena centrolobulillar en el hígado de un ratón que recibió el alcaloide por vía oral durante 30 días. Tinción para retículo, 250 X aprox.

veintiún casos con historia clínica completa tenían ictericia. De los trece fallecidos el coma hepático fue el evento

final en once y los otros dos murieron en insuficiencia cardíaca congestiva (caso 6) y meningoencefalitis purulenta (caso 7). Una hemorragia digestiva fue en tres de los casos (3o, 5o, y 13o) un factor que pudo acelerar la muerte. De los 12 pacientes que sobrevivieron la recuperación total fue la regla pero algunos requirieron además del control médico terapia diurética prolongada (hasta 12 meses). El seguimiento intentado en todos los casos se ha logrado en poco más del 50%.

El laboratorio demostró un patrón consistente en disminución moderada de las proteínas totales, elevación discreta de las transaminasas y elevación de la bilirrubina total pero sobre todo de su fracción conjugada. En 80% se notó elevada la fosfatasa alcalina.

La esofagoscopia fue, como es sabido, de gran valor para visualizar y valorar la severidad de las várices esofágicas y la laparoscopia practicada en 15 pacien-

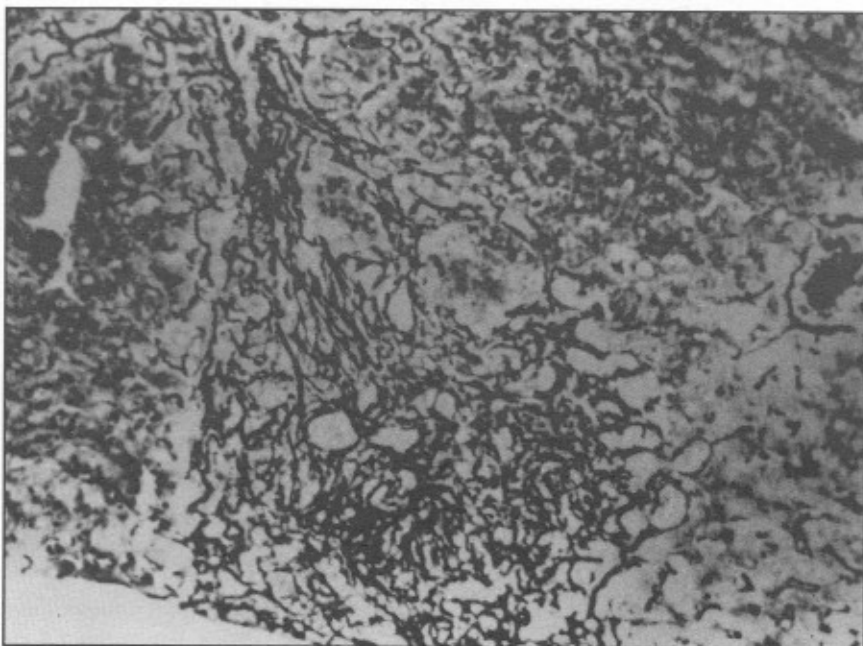


Figura 5. Trama muy densa de fibras de reticulina con eliminación casi total de la luz de la pequeña vena que aparece en el centro en el mismo animal de la figura 4. Tinción para retículo, 100 X aprox.

Tabla 2. Enfermedad veno-oclusiva del hígado. Estudio de 25 casos

No.	Sexo	Edad	T.ingestión Arnica	Iniciacion Sintomas	Evolución	Causa de muerte	Tiempo total enfermedad	
1	M	36	A	15 D.	52 D.	COMA HEPATICO	67 D.	
2	F	25	Hábito	20 D.	34 D.	COMA HEPATICO	54 D.	
3	M	58	M	22 D.	9 D.	COMA HEPATICO	31 D.	
4	M	57	Hábito		60 D.	COMA HEPATICO		
5	M	47	15 D	7 D.	7 D.	COMA HEPATICO	14 D.	
6	F	50	A		24 M.	I.C.C.		
7	M	2		15 D.	62 D.	M- ENCEFALITIS	77 D.	
8	F	39	5 A	3 M	MEJORIA			
9	M	33	2 M	6 D.	5 D.	COMA HEPATICO	11 D.	
10	M	42	2 M.	2 M.	8 M.	COMA HEPATICO	10 M	
11	M	48	Hábito	3 M.	40 D.	COMA HEPATICO	4 M	
12	F	32	- 1 M	45 D.	81 D.	COMA HEPATICO	4 M	
13	F	32	6 D.	10 D.	107 D.	COMA HEPATICO	4 M.	
14	F	30	12 D.	3 M.	12 M.	COMA HEPATICO	15 M.	
15	M	52	10 M	10 M	CONTROL 12 M			
16	F	54	15 D	15 D	CONTROL 5 M			
17	F	23	1 M				MEJORIA	
18	F	40	2 M	10 D			MEJORIA	
19	F	49	1 M	5 M			MEJORIA	
20	F	47	1 A				ENC.HEPATICA	
21	F	38	1 M				S HUNT.P VENOSO	
22	F	48	En estos 4 casos la información disponible incluye antecedente de ingestión de árnica, cuadro hipertensión portal laparoscopia positiva y biopsia de hígado .					
23	F	37						
24	M	64						
25	F	62						

A: Años ; M: Meses ; D: Días

tes dejó ver con mucha nitidez la hipervascularización del ligamento redondo, la ascitis y el aspecto congestivo del hígado. La gamagrafía realizada a tres pacientes, mostró zonas de captación subnormal.

De treinta y una biopsias hepáticas practicadas a veintinueve pacientes diez y seis fueron concluyentes de EVOH, catorce compatibles con este diagnóstico y una fue inadecuada para estudio. La biopsia laparoscópica fue de calidad muy superior a la obtenida con aguja.

El estudio de once necropsias nos permite concluir que en un cuidadoso estudio postmortem la EVOH puede ser diagnosticada en el 100%.

Los cambios que ilustra la figura 3 son el común denominador en cuanto a alteración macroscópica del hígado

do y un análisis detenido de las figuras 4 a 10 no sólo nos da la suma del daño microscópico sino también nos permite comparar y concluir que existe similitud muy estrecha entre la EVOH humana causada por *Senecio formosus* y la que los extractos de esta misma planta ocasionan al ratón.

De los hallazgos ultraestructurales sólo ilustramos en las figuras 11 y 12 el fenómeno trombótico y la alteración mitocondrial.

Discusión

Como tantas otras observaciones pioneras es de William Osler la primera mención en 1883 sobre un efecto tóxico de los Senecios (98) y el primer aislamiento de un

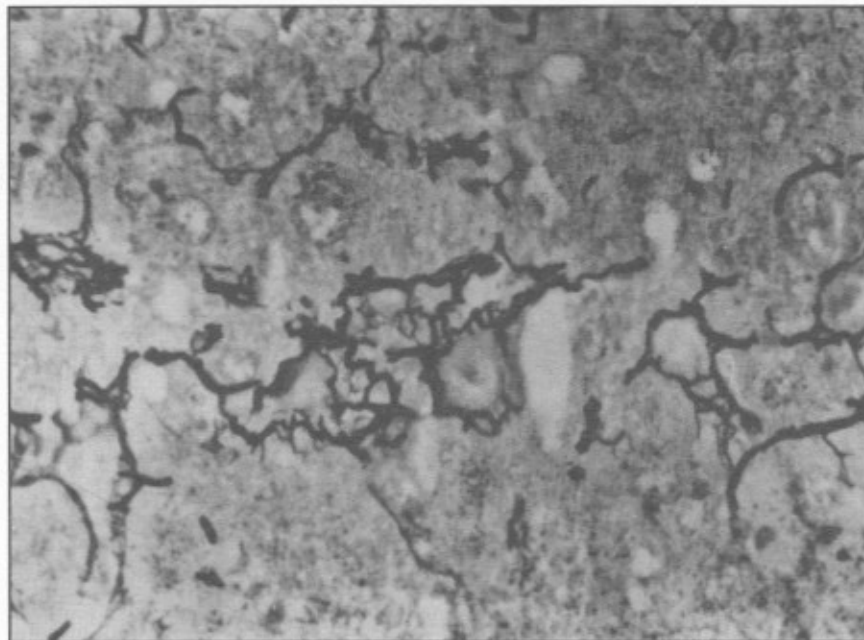


Figura 6. Notoria fragmentación, cambios en el diámetro y amontonamiento de las fibras de reticulina, no sólo en la contigüidad de las pequeñas venas que aparecen en el centro sino a distancia. Este ratón recibió el alcaloide por vía oral durante 30 días. Tinción para retículo, 250 X aprox.

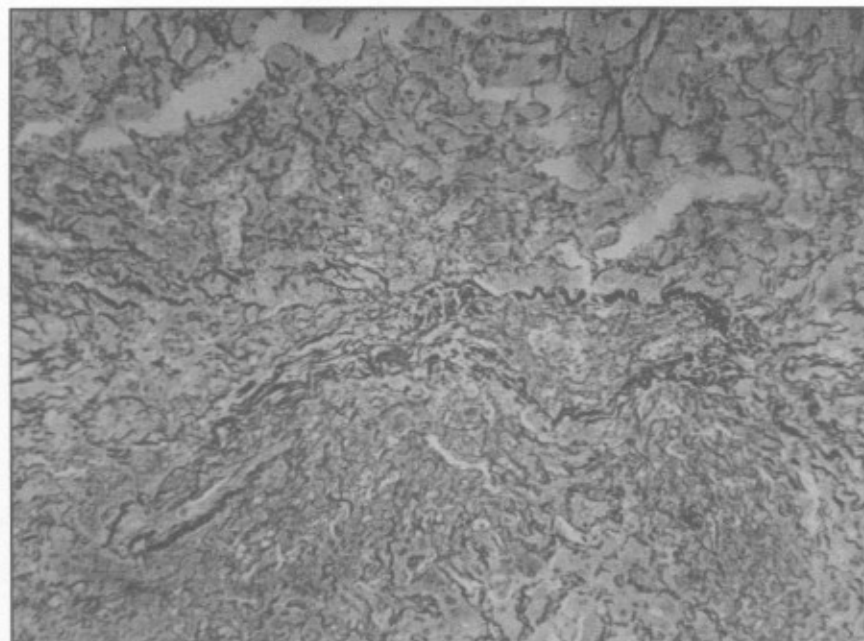


Figura 7. Oclusión prácticamente total de una vena centrolobulillar en el caso de un paciente con EVOH subaguda. Tinción para retículo, 250X aprox. Nótese la semejanza con figuras anteriores que muestran la lesión en el ratón.

alcaloide de un *Senecio*, la Senecionina y Senecina es un aporte de **Grandval** y **Lajoux** (20) hace ya cien años (1895). Dos años más tarde (1897) **Loefgren** (9) no sólo identifica numerosas sustancias químicas en multitud de especies de este género sino que busca acción farmacológica y efectos tóxicos en diversas especies animales. Las primeras investigaciones que aportan plena prueba de hepatotoxicidad de plantas de este género son las de **Watt** (10) y de **Cushny** (39) entre 1909 y 1911 cuando comprobaron que en Africa del Sur animales de pastoreo morían intoxicados con *S. latifolius*. Desde el envenenamiento con pan (Bread poisoning) descrito en 1918 por **Albertyn** se acepta que el hígado humano puede resultar lesionado por algunas especies de *Senecio* y de ello no quedó duda a partir de 1930 cuando **Steyn** demuestra que el contaminante del trigo es el *S. burchellii* y el *S. ilicifolius* (16).

En esta intensa búsqueda de aproximadamente una centuria la toxicidad y más selectivamente la hepatotoxicidad de los Senecios no sólo ha quedado aceptada para el hombre sino también para otros vertebrados que comprenden bovinos (100-112), equinos (113-115), caprinos (116,117), ovinos (118-121), roedores como rata (122-130), ratón (131,132), conejo (133,134), curí (135,136) y algunas aves (137,138).

A pesar de tan voluminoso universo investigativo en esta área el *S. formosus* no había sido objeto al mismo tiempo de un análisis fitoquímico, farmacológico experimental clínico y patológico y ello limita por supuesto muestra posibilidad de plantear comparaciones.

Identificada por **Manske** en 1931 la Retrorsina (15), F.C Muñoz demostró (1974) en material nuestro que este es el alcaloide principal del *S. formosus* y que el factor hepatotóxico químicamente es 1. Hidroximetil 1-2 dehidro 7 hidroxipirrolizidina (7). Como tantas veces ocurre en biología el daño causado por esta sustancia al hígado parece depender más de

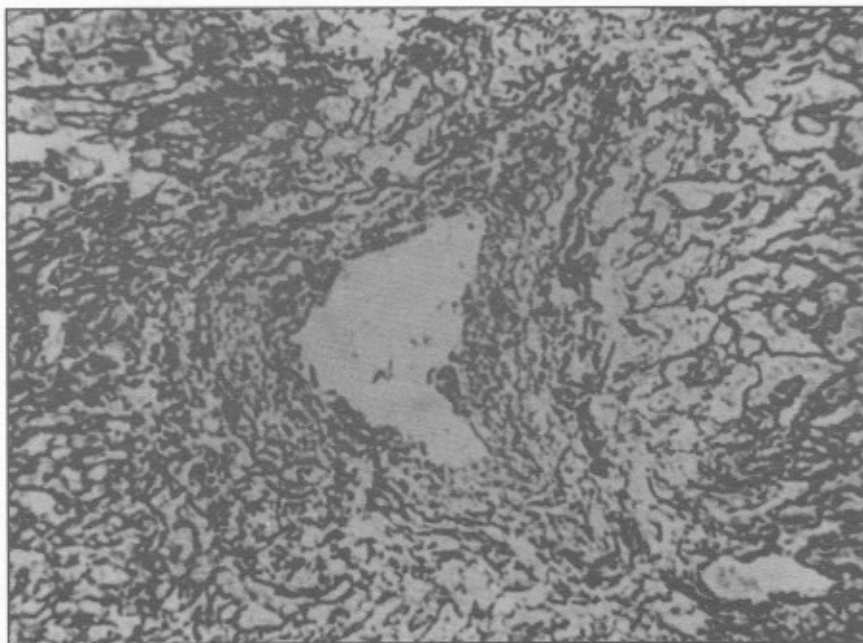


Figura 8. Vena centrolobulillar con abolición casi total de la luz por edema subintimal. Nótese la presencia de minúsculas fibras de reticulina también bajo la íntima. Tinción para retículo, 250 X aprox.

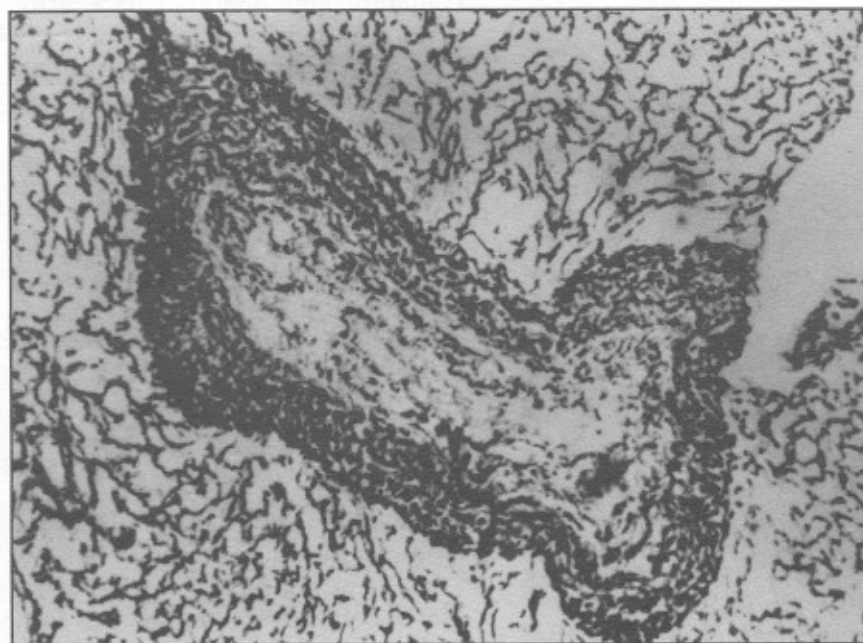


Figura 9. Vena centrolobulillar con abolición total de la luz. Se reconocen bien múltiples pequeñas y muy fragmentadas fibras de reticulina en el material subintimal. Tinción para retículo, 250 X aprox.

una factor personal individual que de la dosis ingerida y en nuestra casuística varios pacientes hicieron un cuadro grave tras muy breve lapso de ingestión de pequeñas dosis, pero también vimos lo contrario.

Como se nota de manera muy evidente en las figuras 4-10 la lesión hepática es muy semejante en el ratón y en el hombre y consiste de estenosis de las venas centrolobulillares y sublobulares con notable compromiso de las fibras de reticulina, consistente en cambios en el diámetro, fragmentación y aglutinación tanto a nivel de la pared venosa como en la trama general de soporte del parenquima pudiéndose hablar de colapso de la arquitectura lobulillar. El engrosamiento de los canaliculos biliares es de grado menor y no constante, el daño hepatocelular es mínimo. Lo anterior indica que la coloración más útil para valorar la biopsia hepática es la electiva para fibras de reticulina.

No vimos trombosis en la microscopía de luz pero en siete biopsias procesadas para ultraestructura sí se detectó este fenómeno y además se apreciaron cambios de organelos, primordialmente mitocondriales. Hallazgos hasta cierto punto comparables con los de **Putzke (139)**, **Brooks, Miller y McKenzic (140)**. La documentación que más allá de toda duda ha confirmado una patología causada por el *S. formosus* en el humano se refiere exclusivamente a la vía oral y circunstancialmente y de manera estricta esto coincide con las condiciones de nuestro experimento en ratones. **Piñeros** y colaboradores afirman que un estudio experimental demostró la ausencia de lesiones hepatotóxicas hasta 6 meses después de haber aplicado durante 30 días, en un área extensa de la piel del ratón el extracto de *S. formosus*.

Fieles a costumbres de hondo arraigo popular, al consejo de algunos textos de botánica y de la muy variada y voluminosa información naturista, la ingestión de los extractos de las hojas de árnica tenía como propósito provocar aborto, adel-

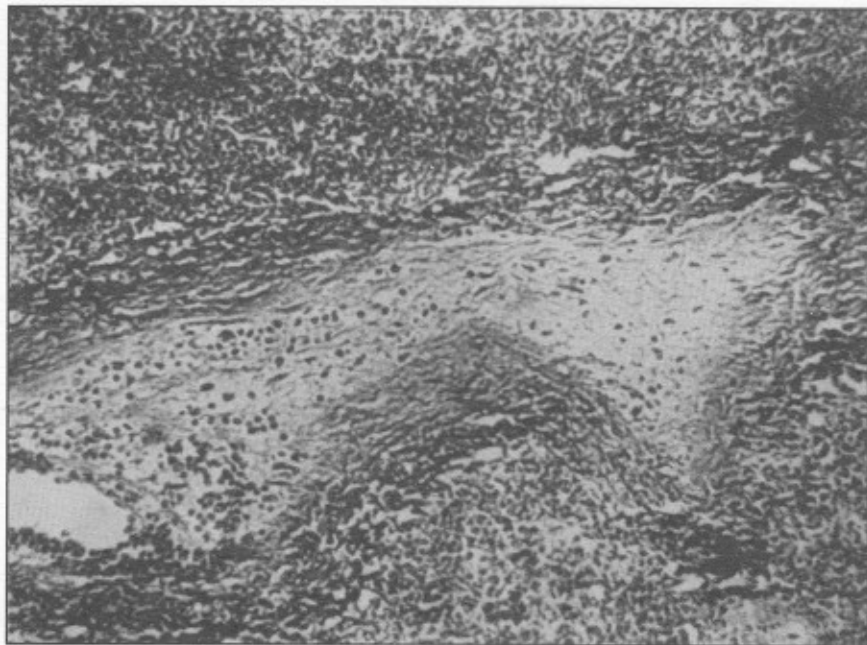


Figura 10. Vena sublobular con edema subintimal y oclusión de la luz. Tinción para retículo, 250 X aprox.

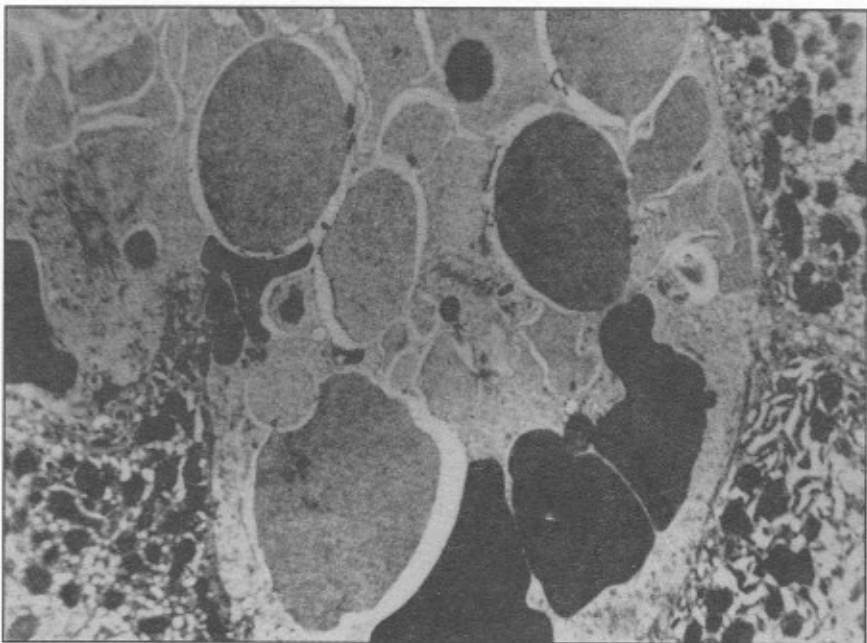


Figura 11. Trombosis de una pequeña vena, hay desaparición de los espacios de Dissé y aplanamiento de la superficie del hepatocito contiguo a este espacio. El retículo endoplásmico está dilatado. 3.200 X.

gazar, o curar gastritis, glaucoma y síndrome varicoso, uno de nuestros pacientes quería tratar su epilepsia.

El diagnóstico clínico de EVOH se apoya en el antecedente de ingestión de muy variadas especies de *Senecio*, en nuestro caso *S. formosus* (árnica), ascitis, dolor en hipocondrio derecho, frecuente edema de miembros inferiores y en pruebas de función hepática alteradas y en los cambios descritos antes en la biopsia hepática (141-154). La esofagoscopia para valorar las várices esofágicas y la laparoscopia para apreciar el aspecto de nuez moscada del hígado y para lograr una biopsia de máxima calidad son puntos de apoyo definitivos. Con un buen uso de toda esta información la EVOH humana puede ser diagnosticada oportunamente en un 100%; sin desconocer la semejanza que puede ofrecer con el Síndrome de Budd-chiari (155-156').

La gráfica 2 esquematiza la evolución clínica que observamos en la EVOH y el signo de interrogación que vemos en la forma subaguda y crónica de ningún modo pone en duda la existencia de estos perfiles clínicos y más bien quieren significar que a tales estados se llega teniendo siempre como punto de partida la etapa aguda y por lo menos desde una concepción histopatológica esto no tendría excepción. En nuestra casuística sólo 3 de 25 enfermos tuvieron un curso subagudo dos de los cuales pasaron a la etapa crónica y uno de ellos murió 40 días después de su ingreso. Clínicamente la forma crónica se comporta como una cirrosis. Entre nosotros la cirrosis hepática consecuente a EVOH resultó excepcional a diferencia de lo informado por **Bras, Jelliffe y Stuart** (154') y de una experiencia en Jamaica cuando **Bras, Brooks y Walter** comprobaron que entre 77 cirróticos 23 tenían como etiología EVOH (155'). Aunque no pocos autores consideran la EVOH como una entidad primordialmente infantil, 24 de nuestros 25 pacientes (96%) son adultos. En la mención que se hace a seis niños de una familia de Hato Viejo-Calamar-Bolí-

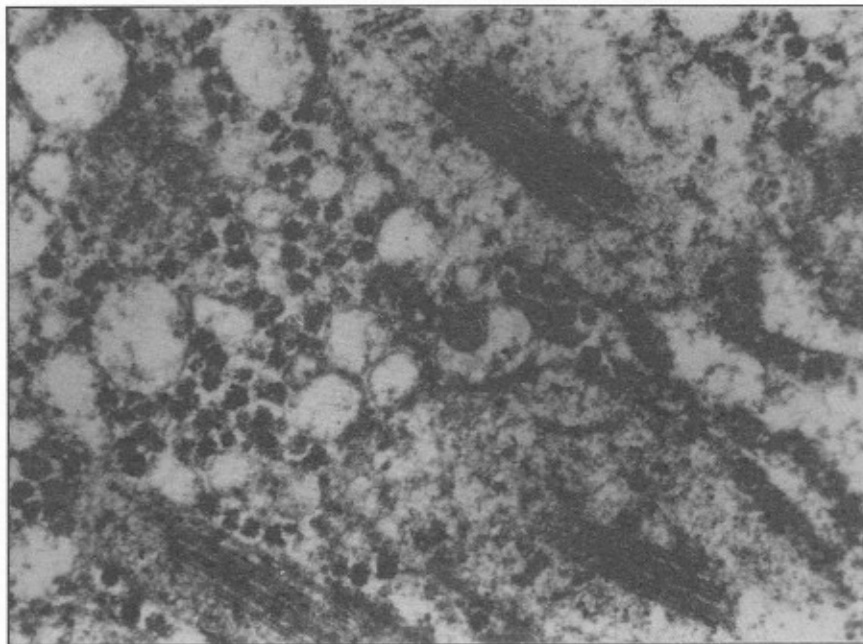


Figura 12. Se aprecian mitocondrias con figuras de tipo mielínico paralelas al eje mayor del organito, el cual muestra disminución de las crestas 33.000 X.

var que desarrollaron EVOH en 1994 (157) la causa no pudo establecerse pero sí se comprobó que nada tuvo que ver en ese accidente el *S.formosus*. También fue posible excluir en esta ocasión otras causas conocidas de enfermedad venooclusiva hepática

como son radioterapia (158), quimioterapia antineoplásica (159-160) y por supuesto la enfermedad hepática alcohólica (161, 162) lo cual indica que sin duda entre nosotros existen para la EVOH otras etiologías que aún nos falta descubrir.

La literatura consultada no se detiene en la determinación de anticuerpos antinucleares para la EVOH; sólo lo hicimos en dos biopsias hepáticas con resultado negativo.

Aunque desconocemos el mecanismo íntimo de la oclusión venosa sabemos que el material que reemplaza la luz de las venas es muy homogéneo y tiñe sólo débilmente con la coloración de HE por lo cual expresamos otra vez que la técnica que tiñe fibras de reticulina nunca puede omitirse cuando se sospecha EVOH. **Stirling, Bras y Urquhart** definen como fibrina el material subintimal.

En once necropsias no encontramos venooclusión en otros órganos y la buscamos con particular cuidado en pulmón teniendo en cuenta lo descrito por **Heath** en 1966 cuando se refiere a enfermedad venooclusiva pulmonar (164).

El tratamiento consiste en controlar la ascitis y en mantener el balance hidroelectrolítico; transfusiones cuando se presenta hemorragia digestiva y succión nasogástrica. El empleo esporádico de corticosteroides no nos dió resultado, el beneficio de una anastomosis porto-cava, pocas veces practicada, en EVOH (165, 166) es prometedor pero sin duda requiere mayor documentación.

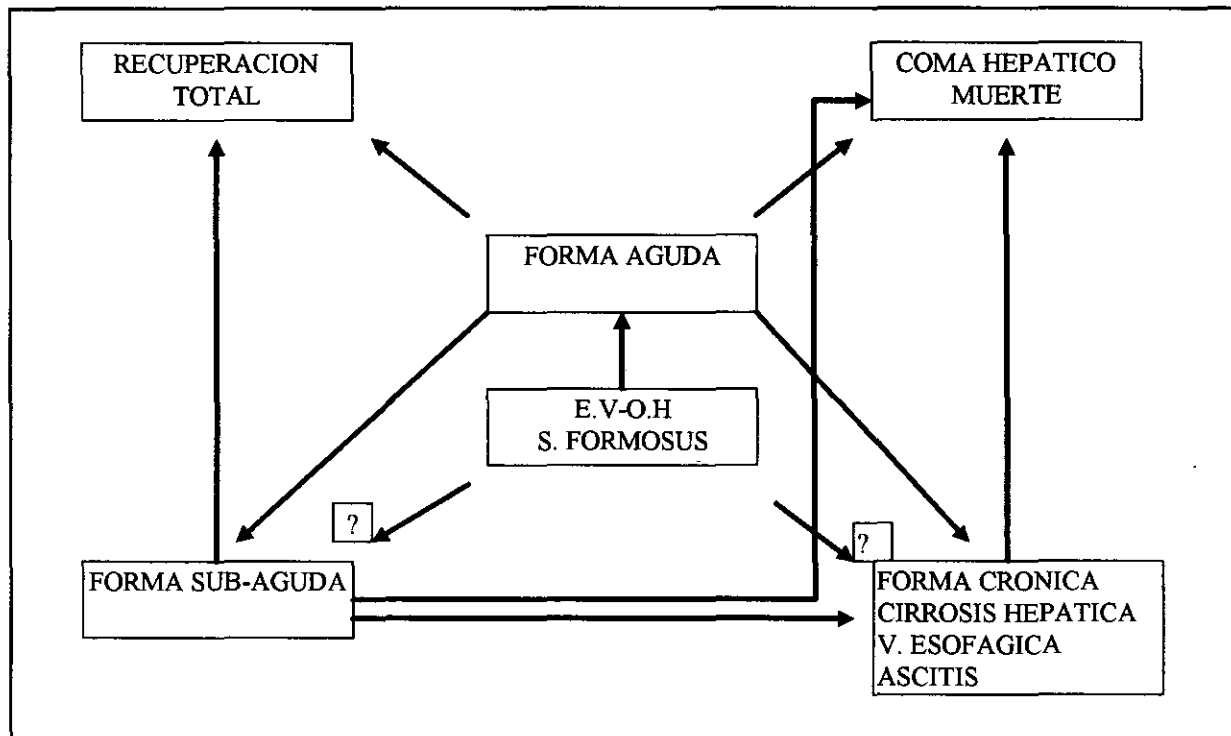
Para el coma hepático, complicación que presentaron 9 de 25 pacientes (36%) se administraron neomicina o sulfas no absorbibles, colchicina vía oral, enemas evacuadores, líquidos parenterales, laxantes y estricto control hidroelectrolítico, pese a todo ello los enfermos que llegaron a este estado murieron.

Entendemos lo limitado de los hallazgos de ultraestructura que ilustramos y somos conscientes de la necesidad de ampliar posteriormente la información a este respecto. Es igualmente escasa la información disponible sobre efectos mutagénicos y carcinogénicos de estos alcaloides (167-169). Las recientes descripciones de daño hepático causado por la planta *Larrea tridentata* ("Chaparral") la responsabilizan básicamente de una hepatitis tóxica (170,171).

Finalmente y apenas como orientación adicional recordamos que la literatura considera sinónimos de Enfermedad Venooclusiva Hepática los términos Seneciosis (172) y Hepatosis Serosa, éste último introducido por **Hill, Rhodes, Stafford** y **Abu** en 1953 (173). Estos términos no equivalen en modo alguno a variables de la EVOH y por el contrario es fácil verificar que las manifestaciones clínicas y el sustrato patológico son idénticos cuando analizamos las magistrales descripciones de **Bras, Hill y Stuart** en Jamaica (174-176), las de **Safouh** (177) y **Al-Hasany** (178) en pacientes egipcios e iraquíes respectivamente, el brote de Afganistan Occidental (179) o el ocurrido hace 20 años (1976) en India Central (180) y en esta experiencia original para el caso del *S.formosus*.

En síntesis este trabajo es la identificación, manejo y solución de un problema.

La enfermedad venooclusiva hepática la hemos identificado en nuestro medio en 1964 y la historia clínica y patología de los primeros nueve pacientes los hemos comunicado en 1968.



Gráfica 2.

La aparición de esta entidad nueva en nuestro registro nacional de enfermedades causó mucha inquietud cuando divulgamos su presencia ante la comunidad médica, ante los botánicos, los homeópatas y ante el público en general.

Esta evidencia genera dos hechos muy afortunados: 1). **Flor Cecilia Muñoz**, dedica su tesis para optar al título de Químico Farmacéutico en la Universidad Nacional en 1974 al estudio fitoquímico y farmacológico del *Senecio formosus*, planta cuyo extracto de las hojas había sido ingerido por los 9 pacientes referidos antes. Este estudio puntualiza que la hepatotoxicidad puede ser causada sólo por aquellos alcaloides esterés de 1 Hidroximetil -1:2. Dehidro-7-Hidroxipirrolizidinas, condición comprobada en la Retrorsina, sustancia que constituye el 50% de los alcaloides de *Senecio formosus* y 2). En 1975 en Flora Medicinal de Colombia, **H. García Barriga** incluye efectos nocivos para la salud humana de esta planta, haciendo referencia a nuestros hallazgos iniciales.

La gente disminuye pero no logra en tan corto lapso abandonar una costumbre ancestral y por ello seguimos atentos y para 1976 cuando dimos cuenta de 16 casos, 13

de ellos fallecidos con un cuidadoso estudio postmortem en 11, incluimos un análisis comparativo de las lesiones vistas en biopsias y autopsias humanas y las provocadas en el hígado de ratones cuya comida (purina para roedores) habíamos mezclado previamente con extractos de hojas de *Senecio formosus*, lesiones que uno de nosotros (G.Toro) examinó y que como muy bien lo ilustran las figuras 4-10 tienen muy estrecha semejanza.

Seguimos informando en diversas instancias y pidiendo hasta vehementemente el abandono del hábito de tomar infusiones de plantas cuyos eventuales efectos adversos desconocemos y al mismo tiempo identificando y evolucionando los nuevos casos, por fortuna cada vez menos frecuentes, sólo nueve en el lapso 1976-1996 y el último es de 1993.

Habíamos decidido con **Milton Arguello** volver veinte años más tarde a visitar este tema y ante su prematura y muy sentida ausencia, esta nueva incursión en la EVOH que tiene algún perfil de inventario, que revive antecedentes y que completa el estudio de veinticinco pacientes víctimas de esta intoxicación, la hacemos como un homenaje a su memoria.

Agradecimientos

Al Académico don Santiago Díaz Piedrahíta por su generosa ayuda en la copilación de algunos hechos de la historia de los Senecios.

Bibliografía

1. **Pérez, E.** 1956. Plantas útiles de Colombia. Tercera redacción, Librería Colombiana, Camacho Roldán & Cía Ltda, Bogotá, 302.
2. **Cortés, S.** 1919. Flora de Colombia, Segunda Edición. Librería del Mensajero, Bogotá, 202.
3. **Arias, E.** 1966. Plantas Medicinales. Editorial Bedout, 5a. Ed. Medellín, Colombia. p. 88-89.
4. **García-Barriga, H.** 1975. Flora medicinal de Colombia-Botánica médica. Tomo III. Talleres Editoriales de la Imprenta Nacional-Bogotá, p. 398-409.
5. **Vélez, M., G. Toro, L. Amaya, M. Llorente, D. Cadena, & C. Restrepo,** 1968. Enfermedad Venó-Oclusiva del hígado. Estudio de 9 casos. Revisión del tema. Trib. Med. (Colombia) VII: 1-21.
6. **Arguello, M., G. Toro, J.E. Ospina, & F.C. Muñoz.** 1978. Efectos adversos de los extractos de la planta *Senecio formosus* (árnica) en el hígado humano y en el animal de experimentación. Acta Médica Colombiana. Vol 3 No. 3, 139-167.
7. **Muñoz, F.C.** 1974. Estudio fitoquímico y farmacológico del *Senecio formosus*. Facultad de Ciencias, Dpto. de farmacia Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, noviembre/74. (Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico).
8. **Caminho, A.** 1971. Plantas tóxicas do Brasil (Tese de Concurso da Cadeira de Botânica Médica da Fac. Med. Rio de Janeiro).
9. **Loefgren, A.** 1897. Familia compositae de Flora Paulista, Boletín de Com. Geof. E Geolog. de Sao Paulo, No. 12.
10. **Watt, H.E.** 1909. Alkaloid of *Senecio latifolius*, J. Chem. Soc. 95: 466.
11. **Long, Harold, C.** 1924 Plants poisonous to live stock, Cambridge Agricultural Monographs, 2a. Ed. London.
12. **Dias Da Silva, R.A.** 1926. Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil. Sao Paulo, 884.
13. **Orekhov, A., R.A. Konovalova, & W. Tiedebel.** 1930 *Senecio* Alkaloids.: platyphylline, Ber., 63-B, 1886.
14. **Kelly, E.A., & E.V. Lynn,** 1931. Chemical study of *Senecio aureus*, J. Amer. Pharm. Assoc. 20: 755.
15. **Manske, R.H.F.** 1931. The alkaloids of *Senecio* species, Canadian. J. Research, 5: 651.
16. **Steyn, D.G.** 1934. The toxicology of plants in South Africa, Central News Agency, South Africa.
17. **Menschikov, G.P., & J. Zhdanovich.** 1936. Über Die Alkaloide von *Heliotropium lasiocarpum*. V Mitteil: Über Lasiocarpin, Ber., 69: 1110.
18. **Konovalova, R.A., & A. Orekhov,** 1937. Alkaloids of *Senecio* species; degradation of senecionine, Bull. Soc. Chem, 54: 1285.
19. **Floriani, L.** 1938. Análisis químico de los vegetales, Editorial Vázquez, Buenos Aires, p. 59.
20. **Grandval, A. & H. Lajoux,** 1939. Compte rendu, 120: 1120, 1895, in Henry, TA. "Plant alkaloids" 3rd ed. London p. 636.
21. **Hoehne, F.C.** 1939. "Plantas e substancias vegetais tóxicas e medicinais", Sao Paulo, págs, 38 e 316.
22. **Rocha e Silva,** 1940. O problema das plantas tóxicas no Estado de Sao Paulo, o Biológico, 6: 59 e 254.
23. **Morales Melo, E.M. & J. Sampaio Fernandes,** 1941. Contribução ao estudo das plantas tóxicas brasileiras Min. Agr. R. Jan.
24. **Rocha e Silva,** 1943. Ensaio com 27 plantas consdradas suspeitas. Arq. Do. Inst. Biol. 14:15.
25. **Noveli, A., J. Molfino, & M.H. Giunti,** 1944. *Senecio brasiliensis* (Possiva planta tóxica). Semana Médica, 2. 646, Buenos Aires, Stembro.
26. **Ochioni, P.** 1944. Contribução para o conecimento das plantas tóxicas brasileiras, Bol. Min. Agr. Dezembro.
27. **Noveli, A., & A. de Varela,** 1945. Alcaloides de *Senecio* en Argentina; *Senecio brasiliensis*. Anales Asoc. Quim. Argentina, 33: 176.
28. **Almeida Costa, O.,** 1949. Plantas tóxicas para ganado. Rev. de Flora Medicinal, año XVI, No. 1 Janeiro.
29. **Moraes, E., De CF.** 1951. Contribução ao Estudo Quimico-Toxicológico do *Senecio brasiliensis* Less., Tesis de Libre Docencia, Fac. de Farm. Odont. Univ. S. Paulo, 49.
30. **Bras, G., D.M. Berry, & P. Gyorgy,** 1957. Plants as aetiological factor in V.O.D. of the liver. The Lancet, 1: 960-962.
31. **González-Fragoso, DR., PA. Lusier, & DP. Fontquer,** 1960. Historia natural tomo III Botánica 5a. Ed. Instituto Gallach de Librería y ediciones Barcelona, 314, 390, 440.
32. **Wall, M.E.** 1954. J. Am. Pharm. Ass., 43: 1, según Calderón, E: Guía para el análisis de plantas y notas prácticas sobre fitoquímica. Conferencias Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, desde p 13 y 38, 1963.
33. **Aristeguieta, L.,** 1964. Compositae. Edicion especial del Instituto Botánico, Universidad Central de Venezuela, Caracas, 10, parte segunda, 324.
34. **Motidonme, M., & P. Carvalho,** 1966. Alcaloides do *Senecio brasiliensis* Less, Fac. Farm. Bioquim. S. Paulo, 4: 13-44.
35. **Zhao, X.L., M.Y. Cham, & C.W. Ogle,** 1989. The identification of pirrolizidine alkaloid-containing plants. A study on 20 herbs of the compositae family. Am. J. Chin. Med. 17 (1-2): 71-78.
36. **Bah, M., R. Bye, & R., Pereda-Miranda,** 1994. Hepatotoxic pirrolizidine alkaloids in the Mexican medicinal plant *Packera candidissima* (Asteraceae; Senecioneae). J. Ethnopharmacol., 43 (1): 19-30.
37. **Ducker, SR., M.W. Lame, & H.F. Segall,** 1995. Hydrolysis rates of pirrolizidine alkaloids derived from *Senecio jacobaea* Arch Toxicol., 69 (10) 725-728.
38. **Knox, E.B., & D.J. Palmer,** 1995. Chloroplast DNA variation and the recent radiation of the giant senecios (Asteraceae) on the tall mountains of eastern Africa. Proc. Natl. Acad. Sc. USA. OC 24; 92 (22): 10349-53.
39. **Cushny, AR.** 1911. On the action of *Senecio* alkaloids and the causation of the hepatic cirrhosis of cattle, J. Pharm. 2:531.

40. **Barger, G., & JJ. Blackie**, 1937. Alkaloids of *Senecio*, J. Chem. Soc. 584.
41. **Blackie, JJ.** 1937. The alkaloids of the genus *Senecio*. Pharm. J. 138: 102.
42. **Adams, R. & EF. Rogers.** 1939. The Structure of monocrotaline, The Alkaloid in *Crotalaria spectabilis* and *Crotalaria retusa*, J Am Chem. Soc. 61: 2815.
43. **Manske, RHF.** 1939. The alkaloids of *Senecio* species, Canadian, J. Research, 17 B, 1.
44. **Chen, KK., PN. Harris, & GL. Rose,** 1940. The action and toxicity of platyphiline and Seneciphylline. J. Pahr. Exper. Therap. 68: 130.
45. **Chen, KK., PN. Harris, & HA. Schulze.,** The toxicity of lasiocarpine, J. Pharm. Exper. Therap.
46. **Adams, R. & EF. Rogers,** 1941. Structure monocrotaline; the structure of retronecine, platynecine and retronecanol, J. Am. Chem. Soc. 63: 537.
47. **Adams, R. & KE. Hamlin,** 1941. Structure of monocrotaline; the proof of primary and secondary hydroxyl groups in retronecine, a derivative of 1-methyl-pyrrolizidine, J. Am. Chem. Soc. 53: 228.
48. **Adams, R., M. Carmack, & JH. Mahan,** 1942. Structure of monocrotaline; structure of retronecine and related bases. J. Am. Chem. Soc. 64: 2593.
49. **Adams, R., JE. Mahan,** 1942. Basicity studies of tertiary vinylamine. J. Am. Chem. Soc. 64: 2588.
50. **Harris, PN., RC. Anderson, & KK. Chen,** 1942. The action of monocrotaline and retronecine; J. Pharm. Exper. Therap. 73:78.
51. **Harris, PN., RC. Anderson, & KK. Chen,** 1942. The action of isatidine, pterophine and scleratine, J. Pharm. Exper. Therap. 75:83.
52. **Harris, PN., RC. Anderson, & KK. Chen,** 1942. The action of senecionine integerrimine jacobine, longilobine and spartiodine. J. Pharm. Exper. Therap 75: 69.
53. **Adams, R., & JE. Mahan,** 1943. Estructure of monocrotaline; Proof of the Double Bond in retronecine, J. Am. Chem. Soc. 65: 2009.
54. **Harris, PN., RC. Anderson, & KK. Chen,** 1943. The action of carthamoidine, J. Pharm. Exper. Therap. 79: 133.
55. **Harris, PN., RC. Anderson, & KK. Chen,** 1943. The action of riddelline, J. Pharm. Exper. Therap 78: 3782.
56. **Adams, R., & NJ. Leonard,** 1944. Structure of monocrotaline, proof of the structure of retronecine, J. Am. Chem. Soc. 66: 257.
57. **Teixeira de Carvalho, GS. & GC. Mauge,** 1946. Acao Tóxica do *Senecio brasiliensis* Less. Fac. Med. Vet. Vol III, dez.
58. **Rosenfeld, I. & OA. Beath,** 1947. Pharmacological action of *Senecio riddellii*, J. Amer. Pharm. Assoc. 36: 331.
59. **Adams, R., FL. Warren, M. Kropman, TR. Govindashari, & J. Looker,** 1947. The identity of beta-longilobine with retrorsine, J Am Chem Soc., 71: 1953.
60. "*Senecio* and related alkaloids". Eli Lilly and Company research awards. vol. V, No. 3, Winter, 1949.
61. **Aschina, Y.** 1950. Arch. Pharm. 251: 355, 1903, según Manske y Holmes en "The Alkaloids", Vol I New York, p. 116.
62. **Manske, RH., & HL. Holmes,** 1950. The Alkaloids, Vol 1, p. 107, New York.
63. **Adams, R., & M. Gianturgo,** 1956. The Alkaloids of *Crotalaria juncea*, J. Am. Chem. Soc., 78: 1919.
64. **Rose, CL. PN. Harris, & col.** 1959. Some pharmacological actions of supinine and lasiocarpine. J. Pharm. 126: 179.
65. **Schoental, R., & AR. Mattocks,** 1960. Hepatotoxic activity of semisynthetic analogues of pyrrolizidine alkaloids, Nature, 185: 842.
66. **Lindo, V., & G. Bras,** 1967. Further investigations on the toxicity of *Crotalaria fulva* in Jamaica. West Indies Med. J. 15: 34-39.
67. **Sharma, RK., GS. Khajuria, y col.** 1965. Thin-layer chromatography of pyrrolizidine alkaloids, J. Chromatog, 19, 433.
68. **Chalmers, AH., JC. Culvenor, y col.** 1965. Characterization of pyrrolizidine alkaloids by gas chromatography, thin layer chromatography and paper chromatography, J. Chromatog. 20: 270.
69. **Jago, MV.** 1969. Development of the hepatic megalocytosis of chronic pyrrolizidine alkaloid poisoning, Amer. J. Farm. Path. 56, 405-21.
70. **Stahl, E.** 1969. Thin-layer chromatography. A laboratory hand book, 2nd. ed. Academic Press Publishers, New York, 435.
71. **Eastman, DF., & HJ. Segall,** 1980. The effect of pirrolizidine alcaloids (*Senecio vulgaris*) on the liver mixed-function oxidase system. Toxicol-Lett 5 (6): 369-74.
72. **Carballo, M., MD. Mudry, IB. Larripa, E., Villamil, & M. D'Aquino,** 1992. Genotoxic action of an aqueous extract of *Heliotropium curassavicum* var. *argentinun*. Mutat.-Res. 279 (4): 245-253.
73. **Chu, PS., MW. Lame, & HJ. Segall,** 1993. In vivo metabolism of retrorsine and - N- oxide. Arch. Toxicol, 67 (1): 39-43.
74. **Obermeyer, WR., SM. Musser, JM. Betz, RE. Casey, AE. Pehland, & SW. Page,** 1995. Chemical studies of phytoestrogens and related compounds in dietary supplements: Flax and Chaparral. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 208 (1): 6-12.
75. **Stashower, ME. & RZ. Torres,** 1995. Chaparral and liver toxicity. JAMA, 274 (11) 871-872.
76. **Gilruth, JA.** 1902. Chirrosis of the liver (Winton disease in horses), Veterinarian, 75: 436.
77. **Pethick, WH.** 1906. Special report o Pictou cattle disease, Dept. Agr. Canadá, 8.
78. **Willmot, FC., & GW. Robertson,** 1920. *Senecio* disease or cirrhosis of the liver caused by *Senecio* poisoning, Lancet, 2, 848.
79. **Van Es, L., Cantwell, LR., HM., Martin, & J. Kramer,** 1929. On the nature and cause of "The walking disease" of Northwestern Nebraska, Univ. Nebr. Res. Bull., 43.
80. **Mathews, FP.** 1933. Poisoning of cattle by species of groundsel, Tex. Agr. Exp. Stat. Bull. 481.
81. **Davidson, J.** 1935. The action of retrorsine on rat's liver, J. Path Bact. 40: 285-295.
82. **Rose, CL., RD. Fink, PN. Harris, & KK. Chen,** 1945. The effect of hepatoxic alkaloids on the Prothrombin time of rats. J Pharm Exper Therap. 83: 265.
83. **Harris, PN., RC. Anderson, & KK. Chen,** 1946. The action of alloxan, senecionine, sulfadiazine and thiouracil in the hamster, J. Pharm. Exper. Therap. 87: 382.

84. **Wakim, KG., P. Harris, & KK. Chen,** 1946. The effects of senecione on the monkey. *J. Pharm. Exper. Therap.* 87: 38.
85. **Selzer, G., RGF. Parker, & N. Sapeika,** 1951. An experimental study of *Senecio* poisoning in rats. *Brit. J. Exp. Path.* 32: 14-20.
86. **Bull, LB.** 1955. The histological evidence of liver damage from pyrrolizidine alkaloids: megalocytosis of the liver cells and inclusion globules, *Aust. Vet. J.* 31: 33-40.
87. **Schoental, R. & PN. Magee,** 1957. Chronic liver changes in rats after a single dose of lasiocarpine, a pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloid. *J. Path. Bact.* 74: 305.
88. **Stoner, HB. & PN. Magee,** 1957. Experimental studies on toxic liver injury. *Brit. Med. Bull.* 13: 102-106.
89. **Bull, LB., Dick, AT. y col.** 1958. The acute toxic effects of heliotrine and lasiocarpine, and their N-oxides, on the rat. *J. Path. Bact.* 75: 17-25.
90. **Hill, KR., & CF. Stephenson,** 1958. Hepatic veno-occlusive disease produced experimentally in rats by the injection of monochromaline, *Lancet*, 1: 623.
91. **Bull, LB., & TA. Dick,** 1959. 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.
92. **Schoental, R., & PN. Magee,** 1959. Further observation on the subacute and chronic liver changes in rats after a single dose of various pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. *J. Path. Bact.* 78: 471-482.
93. **Mclean, E., G. Bras & P. Gyorgy,** 1964. Veno-occlusive lesions in liver of rats fed *Crotalaria fulva*, *Brit. J. Exp. Path.* 40: 242.
94. **Peterson, JE.** 1965. Effects of the pyrrolizidine alkaloids, lasiocarpine N-oxide, on nuclear and cell division in the liver of rats. *J. Path. Bact.* 89: 153-171.
95. **Afzelius, BA., & R. Schoental,** 1967. The Ultrastructure of the enlarged Hepatocytes induced in Rats, with a single oral dose of Retrorsine, a Pyrrolizidine (*Senecio*) Alkaloid, *J. Ultrastruct. Res.* 20: 328-345.
96. **Allen, JR., LA. Carstens & BE. Olson,** 1967. Venoocclusive disease in *Macaca speciosa* Monkeys. *Am. J. Path.* 43: 653.
97. **Downing, DT., & JE. Peterson,** 1968. Quantitative Assessment of the persistent antimitotic effect of certain hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids on rat's liver, *Aust. J Exp Biol Med Soc.* 46: 493-502.
98. **Osler, WM.** 1883. Report on Pictou Disease Investigation. *Veterinarian*, 56: 478.
99. **Chase, WH.** 1904. The Molteno cattle disease, *Agr. J.* 25: 675.
100. **Walker, KH., & PD. Kirland,** 1981. *Senecio laetus* toxicity in Cattle. *Aust. Vet J.* 57: 1-7.
101. **Johnson, AE.** 1982. Failure of mineral vitamin supplements to prevent tansy ragwort (*Senecio Jacobaea*) toxicosis in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 43: 718-723.
102. **Kirkland, PD., RE. Moore, KH. Walker, JT. Seaman, & SE. Dunn.** 1982. Deaths in cattle associated with *Senecio laetus* consumption. *Aust. Vet. J.*, 59: 64.
103. **Johnson, AE., & RJ. Molineux,** 1984. Toxicity of threadleaf groundsel (*Senecio douglasii* var *longilobus*) to cattle. *Am. J. Vet. Res.* 45: 26-31.
104. **Cheeke, PR., JA. Schmitz, ED. Lassen, & EG., Pearson,** 1985. Effects of dietary supplementation with ethoxyquin, magnesium oxide methionine hydroxy analog and B vitamin on tansy ragwort (*Senecio Jacobaea*) toxicosis in beef cattle. *Am. J. Vet. Res.* 46: 2179-83.
105. **Johnson, AE., RJ. Molineux, & LD. Stuart,** 1985. Toxicity of Riddells groundsel (*Senecio riddellii*) to cattle. *Am J Vet Res.* 46: 577-82.
106. **Molineux, RJ., AE. Johnson, & LD. Stuart,** 1988. Delayed manifestation of *Senecio* induced pyrrolizidine alkaloidosis in cattle case reports. *Vet. Hum. Toxicol.* 30: 201-205.
107. **Baker, DC., JA. Pfister, RJ. Molineux & P. Kechele,** 1991. Cynoglossum officinale toxicity in calves. *J Comp Pathol.* 104: 403-410.
108. **Lloyd, OL, MM. Lloyd, FL. Willams, A. Mckenzie, & A. Hay,** 1991. Toxicity from ragwort and fat cow syndrome or from industrial chemical: The value of epidemiological analysis for interpreting clinicopathological findings. *Sci Total Environ.* 106: 83-96.
109. **Molineux, RJ., AE. Johnson, JD. Olsen, & DC. Baker,** 1991. Toxicity of pyrrolizidine alkaloids from groundsel (*Senecio riddellii*) to cattle. *Am. J. Vet. Res.* 52: 146-151.
110. **Nobble, JW., J. Crossley, BD. Hill, et al.** 1994. Pirrolizidine alkaloids of cattle associated with *Senecio laetus*. *Aust. Vet. J.* 71: 196-200.
111. **Odriozola, E., C. Campero, A. Casaro, et al.** 1994. Pirrolizidine alkaloidosis in argentinian cattle caused by *Senecio selloi*. *Vet. Hum. Toxicol.* 36: 205-208.
112. **Smith, RA., & E. Panariti,** 1995. Intoxication of Albanian Cattle after ingestion of *Senecio subalpinus*. *Vet. Hum. Toxicol.* 37: 478-479.
113. **Gulick, BA., IK. Liu, CW Qualls, Jr. et al.** 1980. Effects of pyrrolizidine alkaloid induced hepatic disease on plasma amino acid patterns in the horse. *Am. J. Vet. Res.* 41: 1894-8.
114. **Garrett, BJ., DW. Holtan, PR. Cheeke, et al.** 1984. Effects of dietary supplementation with butylated hydroxyanisole, cysteine and vitamins B on tansy ragwort (*Senecio Jacobaea*) toxicosis in ponies. *Am. J. Vet. Res.* 45: 459-464.
115. **Mendel, VE., MR. Witt, BS. Gitchell, et al.** 1988. Pirrolizidine alkaloids induced liver disease in horses: an early diagnosis. *Am. J. Vet. Res.* 49: 572-578.
116. **Goeger, DE. PR. Cheeke, JA. Schmitz, & DR. Buhler,** 1982. Toxicity of tansy ragwort (*Senecio jacobaea*) to goats. *Am. J. Vet. Res.* 43: 252-254.
117. **White, RD., PH. Krumperman, PR. Cheeke, et al.** 1984. Mutagenic responses of tansy ragwort (*Senecio jacobaea*) plant pyrrolizidine alkaloids and metabolites in goat milk the *Salmonella* mammalian microsome mutagenicity test. *J. Anim. Sci.* 58: 1245-54.
118. **Swick, RA., PR. Cheeke, HS. Ramsdell, & DR. Buhler,** 1983. Effect to sheep rumen fermentation and methane inhibition on the toxicity of *Senecio jacobaea*. *J. Anim. Sci.* 56: 645-51.
119. **Swick, RA., CL. Miranda, PR. Cheeke, & DR. Buhler,** 1983. Effect of phenobarbital on toxicity of pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids in Sheep. *J. Anim. Sci.* 56: 887-894.

120. White, RD., RA. Swick, & PR. Cheeke, 1984. Effects of dietary copper and molybdenum on tansy ragwort (*Senecio jacobaea*) toxicity in sheep. Am. J. Vet. Res. 45: 159-161.
121. Wachenheim, DE., LL. Blythe, & AM. Craig, 1992. Effects of antibacterial agents on in vitro ovine ruminal biotransformation of the hepatotoxic pyrrolizidine alkaloid jacobine. Appl. Environ. Microbiol. 58: 2559-64.
122. White, IN. 1976. The role of liver glutathione in the acute toxicity of retrorsine to rats. Chem. Biol. Interact. 13: 333-342.
123. Miranda, CL., PR. Cheeke, JA. Schmitz, & DR. Buhler, 1980. Toxicity of *Senecio jacobaea* (tansy ragwort) in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 56: 432-442.
124. Garrett, BJ., PR. Cheeke, CL. Miranda, et al. 1982. Consumption of poisonous plants *Senecio jacobaea*, *Symphytum officinale*, *Pteridium aquilinum*, *Hypericum perforatum* by rats chronic toxicity, mineral metabolism, and hepatic drug metabolizing enzymes. Toxicol Lett. 10: 183-188.
125. Miranda, Cl., MC. Henderson, RL. Redd, et al. 1982. Protective action of zinc against pyrrolizidine alkaloid induced hepatotoxicity in rats. J. Toxicol. Environ. Health. 9: 359-366.
126. Goeger, ED., PR. Cheeke, HS. Ramsdell, et al. 1983. Comparison of the toxicities of *Senecio jacobaea*, *Senecio vulgaris* and *Senecio glabellus* in rats. Toxicol. Lett. 15: 19-23.
127. White, RD., RA. Swick, & PR. Cheeke, 1983. Effects of microsomal enzyme induction on the toxicity of pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids. J. Toxicol. Environ. Health. 12: 633-640.
128. Petry, TW., GT. Bowden, RJ. Huxtable, & IG. Sipes, 1984. Characterization of hepatic DNA damage induced in rats by the pyrrolizidine alkaloids monocrotaline. Cancer, Res. 44: 1505-9.
129. Mattocks, AR., & E. Driver, 1987. Toxic actions of senaetnine, a new pyrrolizidine type alkaloid in rats. Toxicol. Lett. 38: 315-319.
130. Morris, P., D. O'Neill, & S. Tenner, 1994. Synergistic liver toxicity of copper and retrorsine in the rat. J. Hepatol. 21: 735-742.
131. Kim, HL., & LP. Jones, 1982. Protective effects of butylated hydroxyanisole ethoxyquin and disulfiram on acute pyrrolizidine alkaloids poisoning in mice. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 36: 341-344.
132. Miranda, CL., MC. Henderson, DR. Buhler, & JA. Schmitz, 1982. Comparative effects of antioxidant on the toxicity of mixed pyrrolizidine alkaloids from *Senecio jacobaea* in mice. J. Toxicol. Environ. Health. 9: 933-939.
133. Pierson, ML., PR. Cheeke, & EO. Dickinson, 1977. Resistance of the rabbit to dietary pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloid. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 16: 561-564.
134. Leidinger, E., G. Loupal, R. Gutleb, et al. 1992. Toxic effects in rabbits after immunization against the pyrrolizidine alkaloid retrorsine DTW DTsch Tierarztl Wochens. 99: 332-335.
135. Swick, RA., PR. Cheeke, DE. Goeger, & DR. Buhler, 1982. Effect of dietary *Senecio jacobaea* and injected *Senecio* alkaloids and monocrotalina on guinea pigs. J. Anim. Sci. 55: 1411-1416.
136. Chung, WG., CL. Miranda, & DR. Buhler, 1995. Cytochrome P450B form is the major bioactivation enzyme for the pyrrolizidine alkaloid senecionine in guinea pig. Xenobiotica. 25: 929-939.
137. Cheeke, PR., ML. Pierson, & DE. Goeger, 1983. Toxicity of *Senecio jacobaea* and pyrrolizidine alkaloids in various laboratory animals and avian species. Toxicol. Lett. 18: 343-349.
138. Huan, J., PR. Cheeke, RR. Lowry, et al. 1992. Dietary pyrrolizidine *Senecio* alkaloids and tissue distribution of copper and vitamin A in broiler chickens. Toxicol. Lett. 62: 139-153.
139. Putzke, HP., et al. 1972. Fine structure of the liver in experimental venoocclusive disease. Exp. Path. (Jena) 6: 325-332.
140. Brooks, SEH., CG. Miller, K. Mckenzie, JJ. Audretsch, & G. Ras, 1970. Acute Venoocclusive disease of the liver. Fine structure in Jamaican Children Arch. Path. 89: 507-520.
141. Parker, RGF. 1959. Occlusion of hepatic veins in man. Med. 38: 369.
142. Hill, KR., 1960. Discussion on seneciosis in man and animals. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 53: 281.
143. Scott, R.B., JM. Budinger, RAM. Predergast & I. Nydick, 1962. Hepatic venoocclusive syndrome in an american adult. Gastroenterology, 42: 631-636.
144. Leger, L. 1970. Maladie Veino-occlusive du foie. La Presse Medicale. 29 Aout-5 Septembre, 78: 1559-1560.
145. Carter, RL. 1970. Some implications of hepatic venoocclusive disease. Path. Microbiol. (Basel) 35: 215-219.
146. Grases, PJ. & S. Beker, 1972. Venoocclusive disease of the liver. Amer. J. Med. 53: 511-516.
147. Kapoor, SK., M. Singh, & V. Kumar, 1972. Venoocclusive disease of liver. Indian Pediat. 9:225-228.
148. Toro, G. 1972. EVOH pags. 24 y 29, 30, 31. En Hipertensión Portal editado por Patiño JF. y Casas R. Ediciones Lerner-Bogotá.
149. Kuraskova, MV. 1972. Venoocclusive disease. Ter. Arkh, 44: 105-106.
150. Barge, J., CL. Carbon, & S. Lamotte-Barrillón, 1976. La maladie venoocclusive du foie: Situation nosologique et difficultes diagnostiques. Sem. Hop. Paris. (avril 23) 1.023-1025.
151. Toro, G., & M. Arguello, 1979. Enfermedad venoocclusiva del hígado (EVOH). Seneciosis. Medicina (Academia Nacional de Medicina de Colombia). 1 (2): 5-9.
152. Kumana, CR., NgM., H. Julin, W. Ko, et al., 1983. Hepatic venoocclusive disease due to toxic alkaloid in herbal tea. The Lancet. (dec 10) 1360-1361.
153. Ortiz-Cansado, A., E. Crespo-Valades, P. Morales-Blanco & J. Saénz de Santamaría, 1995. Veno-occlusive liver disease due to intake of *Senecio vulgaris* tea. Gastroenterol. Hepatol 18: 413-416.
154. Tomioka, M., F. Calvo, A. Siguas, et al., 1995. Hepatic venoocclusive disease associated with ingestion of *Senecio tephrosioides*. Rev. Gastroenterol.-Perú. 15: 299-302.
- 154'. Bras, G., DB. Jelliffe, & KL. Stuart, 1954. Venoocclusive disease of liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. Arch. Path. 57: 285-300.
155. Selzer, G., RGF. Parker, 1951. *Senecio* poisoning exhibiting as Chari's Syndrome. Amer. J. Path. 27: 885-907.
- 155'. Bras, G., SEH. Brooks, & H. Walter, 1961. Cirrhosis of the liver in Jamaica. J Path Bact. 82: 503-512.

156. **Leger, L., et al.**, 1970. "Veno-occlusive disease of the liver and Budd-Chiari Syndrome". *Presse Med.* 78: 1561-1564.
- 156'. **Mc. Farlane, Al., & WJ. Brandy**, 1945. Hepatic enlargement with ascites in children. *Brit. J. Med.* 1: 838.
157. **Varona, M., O. Páez, J. Jara, F. Rivas, V. Cárdenas, A. Alarios, & B. Buitrago**, 1994. Brote intrafamiliar de enfermedad venooclusiva del hígado de etiología sin determinar en Hato Viejo-Calamar, Bolívar, (en proceso de publicación, 1996. Comunicación personal de Marcela Varona).
158. **Reed, JB. & AJ. Cox**, 1966. The human liver after radiation injury a form of venoocclusive disease. *Am. J. Pathol.* 48: 597-611.
159. **Pueblitz, S., A. Mohar-Betancourt, & M. del C. Askins**, 1984. Lesión veno-oclusiva y otros cambios histológicos hepáticos asociados a quimioterapia antineoplásica, *Patología (Mex)* 22: 357-365.
160. **Woods, WG., LP. Denher, ME. Nesbit, et al.**, 1980. Fatal veno-occlusive disease of the liver following high dose chemotherapy irradiation and bone marrow transplantation. *Am. J. Med.* 68: 285-290.
161. **Goodman, DZ., JK. Ishak**, 1981. Occlusive venous lesions in alcoholic disease. A study of 200 cases. *Gastroenterology* 83: 786-794.
162. **Mohar-Betancourt, A., & R. Pérez-Tamayo**, 1984. Lesiones venooclusivas en hepatopatías alcohólicas crónicas. *Patología (Méx)* 23: 111-122.
163. **Stirling, GA., G. Bras, & AE. Urguhart**, 1962. The early lesion in venoocclusive disease of the liver. *Arch. Dis. Child.* 37: 535-538.
164. **Heaht, D.**, 1966. Pulmonary veno-occlusive disease. *Circulation* 34: 242.
165. **Patiño, JF.**, 1968. Aspectos quirúrgicos de la hipertensión portal en niños. *Pediatrics in Latin América. Report of Macy Conferences.* Río de Janeiro, Brazil, March 17, 19, pp: 59-103.
166. **Lamouliatte, H., A. Quinton, D. Plane, et al.**, 1983. Maladie veno-occlusive du foie. Traitement par anastomose porto-cave. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 7: 346-351.
167. **Rubiolo, P., L. Pieters, M. Colomme, et al.**, 1992. Mutagenicity of pyrrolizidine alkaloids in the *Salmonella typhimurium* mammalian microsome system. *Mutat Res.* 281: 143-147.
168. **Rao, MS. & JK. Reddy**, 1978. Malignant neoplasms in rats fed lasio-carpine. *Br. J. Cancer.* 37: 289-293.
169. **Habs, H., M. Habs, H. Marquardt, et al.**, 1982. Carcinogenic and mutagenic activity of an alkaloidal extract of *Senecio nemorensis* ssp *fuchsii*. *Arzneimittelforschung.* 32: 144-148.
170. **Alderman, S., S. Kailas, S. Goldbar, et al.**, 1994. Cholestatic hepatitis after ingestion of Chaparral leaf: Confirmation by endoscopic retrograde cholangiopancreatography and liver biopsy. *J. Clin. Gastroenterol.* 19: 242-247.
171. **Gordon, DW., G. Rosenthal, J. Hart, et al.**, 1995. Chaparral ingestion. The broadening spectrum of liver injury caused by herbal medications. *JAMA.* 273: 489-490.
172. **Hill, KR., LM. Markson, & R. Schoental**, 1960. Discussion on Seneciosis in Man and Animals. *Proc. Roy. Soc. Med.* 53: 281-288.
173. **Hill, KR., K. Rhodes, JL. Stafford, & R. Aub**, 1953. Serous hepatitis; A pathogenesis of hepatic fibrosis in Jamaican children. *Brit. Med. J., Jan.* 17: 117-122.
174. **Stuart, KL., & G. Bras**, 1955. Clinical observations on veno-occlusive disease of the liver in Jamaican adults. *Brit. J. Med.* 11: 348.
175. **Bras, G., & KR. Hill**, 1956. Veno-occlusive disease of the liver. *The Lancet*, July 28, p. 161-163.
176. **Stuart, KL., & G. Bras**, 1957. Veno-occlusive disease of the liver. *Quart. J. Med. New Series XXVI:* 291-315.
177. **Sofouth, M., A. Shehata, & A. Elwi**, 1965. Hepatic vein inclusion disease in Egyptian Children. *Arch. Path.* 300-306.
178. **Al-Hasany, M., & AS. Mohamed**, 1970. Veno-occlusive disease of the liver in Iraq. *Arch. Dis. Chil.* 45: 722-724.
179. **Mohabat, O., MS. Younos, AA. Merzad, RN. Srivastava, GG. Sedig, & GM. Aram**, 1976. An outbreak of hepatic Venooclusive disease in North Western Afghanistan. *Lancet* 2: 269-271.
180. **Tandon, BN., HD. Tandon, RK. Tandon, M. Narndranathan, & JK. Joshi**, 1976. An epidemie of venoocclusive disease of livers in Central India. *Lancet* 2: 271-272.

Otras lecturas recomendadas

- I. Humboldt A.v. & A. Bonpland. 1820. *Nova Genera et species plantarum* Tomo IV. N Maze, Paris.
- II. **Cabrera AL. & E. Zardini** *Senecio burchellii* (De Candolle), *S. incognitus*. (Cabrera) 1963. En *Flora de la Provincia de Buenos Aires*. Vol VI p. 309 (Fig.97).
- III. **González-Patiño D. (FSC)** 1984. Utilización terapéutica de nuevas plantas medicinales.-Un resumen de materia médica. Publicaciones de la Universidad de La Salle 1a. Edición.
- IV. **Villar L, H. Palacios, & E. Montaña**, 1988. Extractos naturales de plantas medicinales -Concepto preparación, usos. Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan N. Corpas, 1a. Edición. p 121-126.
- V. **Piñeros, J., García, H., Iregui, A. et al.** Plantas medicinales. Compendio de farmacología vegetal, Fedicor, Fondo Editorial Universitario. Escuela de Medicina Juan M. Corpas. Bogotá-Colombia, 1991 p 122.
- VI. **Hernández, M.**, 1992. Plantas colombianas. Su aplicación medicinal. Biblioteca Banco Popular, Colección Textos Universitarios, p 41-43.
- VII. **Díaz Piedrahita, S.** Aventuras y desventuras de un miniaturista. *Boletín de Historia y Antigüedades* 1993, Vol 530 No. 783 p 1011-1040.