

ACTUALIZACIÓN SOBRE LA INTOXICACIÓN POR *WEDELIA GLAUCA* (ORT.) HOFFM. EX. HICKEN, ASTERACEAE

MICHELOUD, J. F.¹ & ODRIOZOLA, E.²

RESUMEN

Wedelia glauca (Ort. Hoffm. ex. Hicken, Asteraceae) es una maleza muy extendida por toda Argentina. Constituye la planta de toxicidad aguda, de mayor importancia en la Pampa húmeda. Si bien es una planta perenne, durante el invierno desaparece la parte aérea, persistiendo los rizomas de un año al otro. Puede propagarse vegetativamente y a través de semillas. Una vez instalada en la pasturas es muy invasora debido a que posee potencial alelopático. Su toxicidad se conserva cuando la planta está seca y el consumo de heno contaminado ha sido asociado con grandes mortandades de animales. Produce una insuficiencia hepática aguda debido a la presencia de un carboxiatractilósido que actúa inhibiendo la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial en los hepatocitos. Se caracteriza clínicamente por salivación, depresión o agresividad que evoluciona rápidamente a la muerte, muchas veces sin signos previos. El hallazgo anatomopatológico más importante es la necrosis periácinar hemorrágica. La presente revisión destaca las características de su ciclo de crecimiento, los mecanismos de lesión celular, las características epidemiológicas de los brotes en la región, y los criterios a tener en cuenta para su diagnóstico.

Palabras claves: *Wedelia glauca*, intoxicación, toxicidad, epidemiología.

SUMMARY

Update of *Wedelia glauca* (ORT.) Hoffm. Ex. Hicken, Asteraceae poisoning.

Wedelia glauca (Ort. Hoffm. ex. Hicken, Asteraceae), is a widespread weed in Argentina. This plant of acute toxicity is the most important in the wet Pampa region. Although it is a perennial plant, the aerial parts disappear during the winter but the rhizomes persist from one year to another. It can be spread vegetatively and by seed. Once in pasture, it is very invasive because of its allelopathic potential. Furthermore, its toxicity is preserved even when the plant is dry and large die-offs have been associated with the consumption of contaminated hay. An acute liver failure is produced due to

1.- Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral. Kreder 2805. (3080) Esperanza, provincia de Santa Fe. E-mail: jmicheloud@yahoo.com.ar

2.- Servicio Especializado de Diagnóstico, INTA EEA Balcarce. Ruta Nacional 226 Km 73,5. (7620) Balcarce, Buenos Aires, Argentina. E-mail: eodrizola@balcarce.inta.gov.ar

Manuscrito recibido el 8 de marzo de 2012 y aceptado para su publicación el 20 de mayo de 2012.

the presence of its toxic principle, a carboxyatractyloside that inhibits the oxidative phosphorylation in hepatocyte mitochondrias. It is clinically characterized by salivation, depression or aggression that develops rapidly in death, often with no previous signs. The most important pathological finding is the periacinar hemorrhagic necrosis. This article describes the characteristics of plant growth cycle, how it spreads, the mechanisms of cell injury, the epidemiological characteristics of outbreaks in the region, and the criteria to be considered for diagnosis.

Key Words: *Wedelia glauca*, poisoning, toxicity, epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Wedelia glauca (*W. glauca*, *Ort. Hoffm. ex.Hicken, Asteraceae*), es una maleza perenne ampliamente difundida en la región centro y norte de Argentina, sur de Brasil y Uruguay (Gallo, 1987; Ragonese & Milano, 1984; Marzocca, 1979). En Argentina produce grandes pérdidas debido a su toxicidad (Oberti *et al.*, 1980) y se enfatiza que es una de las especies tóxicas de mayor importancia (Odriozola, 2003). Además es considerada una de las peores malezas latifoliadas que afecta a los cultivos de maíz, algodón, papa, girasol, alfalfa, montes frutales, huertas, jardines, parques y otros terrenos modificados como orillas de caminos, acequias, baldíos y potreros (Petetin & Molinari, 1982; Marzocca, 1979). En el año 1932, fue declarada plaga de la agricultura por el decreto de fecha 22-VIII-1932 (Marzocca, 1979). Se la conoce por diversas denominaciones: Yuyo sapo, Suncho, Sunchillo, Espanta Colono, Yuyo Sanjuanino, Clavel Amarillo, Clavel Asolador, Asolador, Sapo, Seca Tierra, Clavelillo, Chilquilla, Catay, Salieta, Seca tierra, etc. (Molina & Freire, 2009; Marzocca, 1979). El primer reporte de la toxicidad de esta especie fue hecho por Hieronimus en 1882 y luego varios autores efectuaron ensayos de toxicidad en distintas especies, entre estos Spagazzini en 1914; Houssay

y Negrete, y Giusti en 1930 (Ragonese & Milano, 1984). El género *Wedelia* es de distribución mundial y taxonómicamente forma parte de la Familia Compuestas, Subfamilia Asteroidea. Las asteráceas constituyen uno de los grupos taxonómicos más grandes del reino vegetal y muchas de sus especies son tóxicas (Bruneton, 2001). En Argentina se reconocen 6 especies del género *Wedelia* (Molina & Freire, 2009). Aunque sólo se registra como tóxica a *W. glauca* se ha comprobado que extractos de *W. padulosa* tienen efecto citotóxico (Batista *et al.* 2009). En Australia *Wedelia* aspérrima es considerada tóxica y es responsable de cuantiosas pérdidas, especialmente en ovinos (Cullen, 2007; Calanatan & Macleod, 1998; Macleod *et al.*, 1990).

Descripción botánica

Es una planta perenne, herbácea, rizomatosa, mide de 30 a 80 cm de altura, con rizomas horizontales largos. Los tallos son largos, erectos y simples o poco ramificados (Molina & Freire, 2009; Ragonese & Milano, 1984; Marzocca, 1979). Las hojas son de disposición opuesta, simples, lanceoladas, trinervadas, enteras o pausidentadas, pubescentes y tienen de 7 a 15 cm de largo (Marzocca, 1979). Estas características constituyen una clave práctica para su identi-

ficación, incluso henificadas (Odrizola, obs. pers.). Las flores son amarillas y se disponen en capítulos solitarios en cada ramificación; las periféricas son femeninas y las centrales tubulosas hermafroditas. El involucreo es herbáceo con brácteas lineal-lanceoladas. El fruto es un aquenio y posee hasta 15 de ellos por capítulo (Molina & Freire, 2009; Marzocca, 1979). Es dicotiledónea, cada cotiledón es peciolado y de lámina oval; al principio el crecimiento es erguido y en matas (Ragonese & Milano, 1984).

Ciclo de crecimiento y forma de propagación

Se propaga por semillas y rizomas, su etapa vegetativa se extiende hasta fines de invierno, emerge en primavera-verano, florece en verano y fructifica en otoño; los meses restantes vive sólo la parte subterránea (Fig. 1) (Marzocca, 1979). El sistema subterráneo de rizomas le permite a esta especie persistir y expandirse en aquellos sitios en los que logra instalarse (Sobrero *et al.*, 2010 a-b-c).

La capacidad de regeneración de los rizomas a partir de sus segmentos es una de las estrategias biológicas más importantes para la perpetuación de la especie (Sobrero *et al.*, 2010 b-c). Para la brotación de los rizomas se requieren temperaturas mayores a 12 C°, lo que limita su crecimiento en áreas muy frías (Sobrero *et al.*, 2010 c). La supervivencia y persistencia de la planta quedaría asegurada por su vigorosa reproducción vegetativa y una importante asignación de energía a sus estructuras subterráneas (Sobrero *et al.*, 2010 c). Además posee potencial alelopático, lo que hace que se multiplique formando comunidades dominadas por *W. glauca*, debido a que logra inhibir el crecimiento de otras especies herbáceas asociadas (Sobrero *et al.*, 2004). Vegeta en todo tipo de suelos, con preferencia en lugares húmedos y en costas de arroyos y zanjas; igualmente habita en suelos arcillosos, pedregosos o en médanos, así como en suelos alterados, bordes de caminos, vías de ferrocarril y cultivos (Molina & Freire, 2009). En nuestro país

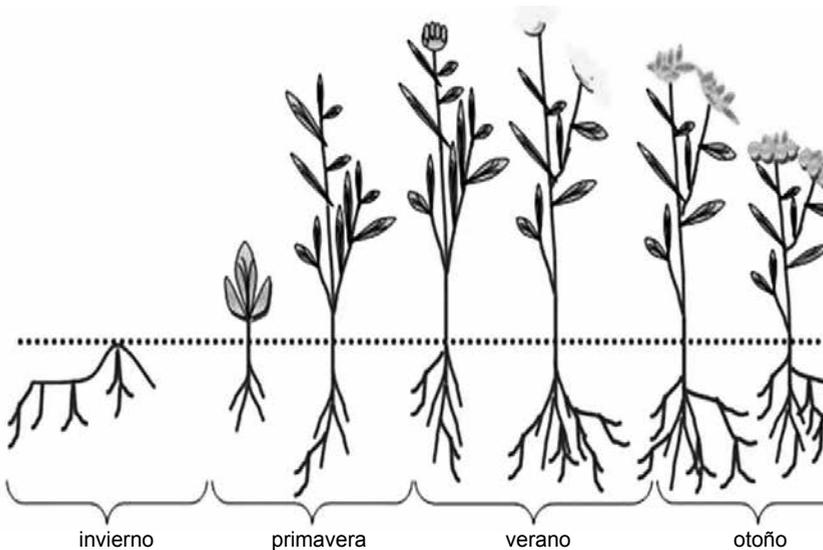


Fig. 1: Esquema del ciclo de crecimiento de *W. glauca* a lo largo del año. Obsérvese que durante el invierno solo persiste la forma subterránea de la planta.

abunda en las provincias de Santiago del estero, Córdoba, Corrientes, Entre Ríos, La Rioja, Catamarca, San Juan, Mendoza, San Luis, Santa Fe, Buenos Aires y La Pampa (Marzocca, 1979).

Principio tóxico y mecanismo de lesión celular

El principio tóxico encontrado en *W. glauca* es un carboxiatractilósido (Schteingart & Pomilio, 1984; Oberti *et al.*, 1980). Los atractilósidos se encuentran naturalmente en varias especies vegetales (Obatoni & Bach, 1998). Estas moléculas consisten básicamente en dos partes activas, una aglicona con una estructura perhidrofenantrénica y una fracción glicosídica compuesta por glucosa, sulfato e isovalerato. La glucosa tiene un solo grupo hidroxilo libre con un enlace beta (Piozzi, 1978). Los efectos biológicos de los atractilósidos dependen del mantenimiento de la integridad estructural (Vignais *et al.*, 1978). Durante mucho tiempo se creyó que los grupos sulfatos, y por lo menos tres de las cargas negativas en la

molécula, condicionaban la afinidad de esta por los sitios de fijación; pero en realidad, derivados disulfatos como el wedelósido (que no contiene carga negativa sobre la osa) conservan elevada afinidad y gran toxicidad (Bruneton, 2001). Los carboxiatractilósidos son atractilósidos que poseen un sustituyente carboxílico en R (Fig. 2) y esto les da mayor potencia biológica (Bruneton, 2001). Este grupo carboxílico extra le confiere un aumento de 10 veces en la afinidad por su ligando (Kedrov *et al.*, 2010).

Los efectos biológicos de los atractilósidos han sido probados tanto *in vitro* como *in vivo* (Dias Timm & Riet-Correa, 1997; Collazo & Riet-Correa, 1996; Tapia *et al.* 1996; Vignais *et al.*, 1978; Allman *et al.*, 1967; Santi, 1958). Su toxicidad resulta del bloqueo de la síntesis de ATP (Adenosin-trifosfato) mitocondrial (Obatoni & Bach, 1998; Bruneton, 2001). La síntesis del ATP es resultado de la acción de la ATP-sintasa, enzima que aprovecha la energía que resulta del flujo de protones al interior de la mitocondria para catalizar la reacción (Lodish *et*

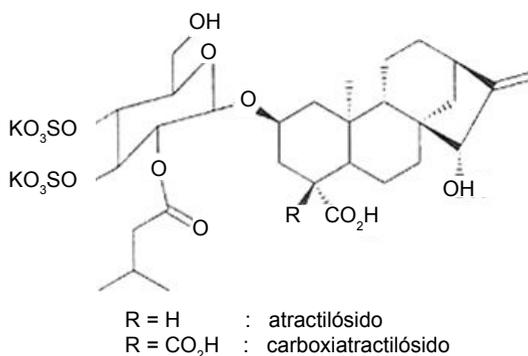


Fig. 2: Obsérvese la estructura básica de los atractilósidos y la diferencia existente con los carboxi-atractilósidos (Extraído y adaptado de Bruneton, 2001).

al., 2005). Así, los sustratos utilizados son una molécula de ADP (Adenosin-difosfato) y Pi (fosforo inorgánico) (Alberts *et al.*, 2011). El antiportador de ATP-ADP es un dímero de 2 subunidades y constituye el 10-15% de la proteína de membrana interna, por lo que es una de las proteínas mitocondriales más abundantes (Lodish *et al.*, 2005). Esta proteína se encarga del transporte del ADP al interior mitocondrial asegurando una concentración adecuada y la disponibilidad del mismo para la síntesis de ATP (Alberts *et al.*, 2011; Lodish *et al.*, 2005). Los atractilósidos son potentes inhibidores de la traslocación de los nucleótidos de adenina a nivel mitocondrial (Klingenberg, 2008, Vignais *et al.*, 1978; Allman *et al.* 1967; Santi, 1958). Se ligan a la proteína antiportadora de ATP/ADP impidiendo su funcionamiento (Klingenberg, 2008). El resultado final es una deficiencia de la ADP y un exceso de ATP intramitocondrial, que finalmente conduce la detención de la cadena respiratoria (Klingenberg, 2008; Obatomi & Bach, 1998). De este modo se produce la inhibición de la fosforilación oxidativa y de varias reacciones de oxidación del ciclo de Krebs en hepatocitos (Obatomi DK & Bach PH, 1998; Bernardi & Azzone, 1983) y células tubulares renales (Obatomi & Bach, 1996). También es reconocida la acción tóxica de los atractilósidos sobre las células cardíacas y neuronas (Allman *et al.*, 1967; Asimakis & Sordahl, 1981; Pande *et al.*, 1984). La falla en la producción de ATP mitocondrial y su descenso lleva a la apertura de los poros mitocondriales que desencadena la apoptosis o necrosis celular debido a fallas en la bomba iónica, peroxidación de lípidos y depleción en los niveles de glutatión intracelular (Stalker & Hayes 2007).

El hígado es particularmente vulnerable porque es el primero en recibir las toxinas absorbidas del tubo digestivo (Plumbee,

2004; Engelking & Anwer, 1999) y probablemente sea expuesto a mayores concentraciones de las mismas a partir de la sangre del sistema porta. En este órgano produce necrosis periacinar (centrolobulillar) que es característica de aquellos principios tóxicos que requieren activación microsomal debido a que los hepatocitos presentes en esta región tienen altas concentraciones de oxidasas mixtas (Cullen, 2007; Stalker & Hayes, 2007; Plumbee, 2004).

Especies susceptibles y dosis tóxica

Son especies susceptibles los ovinos, porcinos, bovinos, equinos y caprinos (Ragonese & Milano, 1984; Collazo & Riet Correa, 1996; Dias Timm & Riet-Correa, 1997; Riet-Correa, 1978), aunque la especie en donde más frecuentemente se reportan casos es la bovina (Rodríguez *et al.*, 2003; De Diego & Solla, 1991; Demayo & Escapil, 1998). También son frecuentes los brotes en animales de zoológico, asociados al consumo de heno contaminado (Magnano *et al.*, 2011; Diario "El Día", 2003; Diario "Hoy", 2003; Diario "Los Andes", 2004). La dosis tóxica del wedelósido purificado es de 1mg/kg de peso vivo en ratones (Habermehl & Fliegner, 1998). Se ha logrado reproducir la intoxicación en varias especies con una dosis de 1,5 Kg de materia seca de la planta por Kg. de peso vivo y de 4 a 10 g de materia verde por kg de peso vivo (Rivero *et al.*, 2010, Alonso & Cargnel, 2007; INTA, 2007; Odriozola, 2003; Collazo & Riet Correa, 1996, Platanow & López, 1978). Se sugiere que la intoxicación por *W. glauca* ocurre cuando la dosis tóxica es ingerida en un corto periodo de tiempo (pocas horas) (Collazo & Riet-Correa 1996). Se citan variaciones estacionales y regionales en la concentración de atractilósidos (Calmes *et al.*, 1994; Luciani *et al.*, 1978), aunque para el caso de

W. glauca no parecen existir diferencias en la toxicidad de la planta según distintas etapas fenológicas de crecimiento y condiciones de desarrollo (Collazo & Riet Correa, 1996; Platanow & López, 1978). Si bien es sabido que otras sustancias presentes en las plantas pueden acentuar los efectos producidos por los atractilósidos (Obatomi & Bach, 1998), no existen antecedentes para esta especie.

Epidemiología

Normalmente *W. glauca* posee baja palatabilidad para los bovinos (Morán & Kosik, 1965; Platanow & López, 1978; Collazo & Riet-Correa, 1996), aunque puede darse el consumo voluntario en las primeras etapas de crecimiento (primavera) y cuando se encuentra en estado de fructificación (otoño), incluso con buena disponibilidad de forraje (Odrizola, obs. pers.). En cerdos se citan casos naturales de intoxicación debido al consumo voluntario cuando la planta se encuentra en el mismo estado (Morán & Kosik, 1965). *W. glauca* conserva su toxicidad aún seca, lo que determina que muchos

casos estén asociados al consumo de heno contaminado (Platanow & López, 1978). En Argentina se han diagnosticado varios casos asociados al consumo de fardos de *Medicago sativa* (Alfalfa) y de *Setaria italica* (Moha) contaminados (Rodríguez *et al.*, 2003). La presencia de heno contaminado puede desencadenar episodios de intoxicación en épocas y lugares donde la planta no abunda (Odrizola, obs. pers.). Según los registros del Servicio de Diagnóstico Veterinario Especializado de INTA-Balcarce (SDVE INTA-Balcarce) se observan casos tanto en sistemas intensivos como extensivos (Odrizola, datos no publicados).

En la Pampa húmeda la presentación de casos clínicos tiene 2 picos a lo largo del año, uno en marzo y otro en diciembre (Fig. 3). El primero se asocia al consumo voluntario de la planta en floración y el segundo al consumo de la misma cuando se encuentra en etapas vegetativas tempranas. Los casos correspondientes al periodo mayo-octubre se asocian con el consumo de heno contaminado y representan aproximadamente el

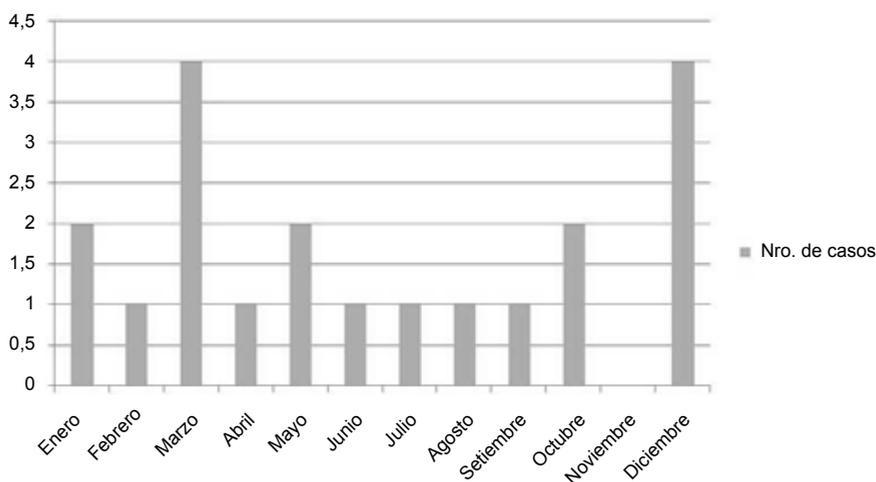


Fig. 3: Distribución temporal de los casos de intoxicación con *W. glauca*. Registro de casos durante el periodo 1996-2010 del SVDE INTA-Balcarce.

50 % de la casuística (Odriozola, datos no publicados). Se citan casos invernales de la intoxicación asociados al consumo de la planta verde, esto puede darse cuando las estructuras aéreas de la planta son protegidas de las heladas por algún rastrojo o cultivo acompañante (Rivero *et al.*, 2010).

En un estudio basado en el registro de veterinarios clínicos de la Provincia de Buenos Aires, la intoxicación con *W. glauca* fue considerada la quinta enfermedad de origen tóxico más diagnosticada. En este mismo trabajo, la tasa de ataque y mortalidad registrada fue del 3,7 % en ambos casos (Spath *et al.*, 2010). Para el caso de los registros del SEVD/INTA-Balcarce, la tasa de ataque y la mortalidad promedio registrada fue del 14,62 % y del 14,82 % respectivamente (Odriozola, datos no publicados).

Signología y patología clínica

En bovinos y ovinos, las manifestaciones clínicas aparecen entre las 2 a 46 hs luego del consumo de la planta y la evolución es rápida por lo que muchas veces no se observan signos (Rivero *et al.*, 2010, Collazo & Riet-Correa, 1996), los animales afectados manifiestan depresión o manía, anorexia, constipación, temblores musculares, timpanismo, tendencia a permanecer en decúbito y finalmente se observa opistótono, nistagmo y movimientos de pedaleo (Rivero *et al.*, 2010; Rodríguez *et al.*, 2003; Collazo & Riet-Correa, 1996). A nivel sérico, se hallan aumentados los niveles de AST (Aspartato-aminotransferasa), bilirrubina total y conjugada (directa), 5'NT (5-Nucleotidasa), urea y creatinina (Alonso & Cargnel, 2007; Rodríguez *et al.*, 2003). Algunos autores indican que la elevación de la urea y creatinina parece tener origen en un trastorno renal secundario a la insuficiencia hepática (Rodríguez *et al.*, 2003), aunque se conoce el efecto de los carboxiatractilósidos a nivel

de las células tubulares (Obatomi & Bach, 1996).

Hallazgos patológicos

Las lesiones macroscópicas más destacadas se localizan en hígado donde se observa hepatomegalia, congestión y acentuación del patrón acinar con áreas rojas intercaladas con áreas más pálidas (INTA, 2007; Odriozola, 2003; Rodríguez *et al.*, 2003; Collazo & Riet-Correa, 1996). El área mesentérica de la región duodenal adyacente al hígado se observa con un edema amarillento. Este edema de aspecto gelatinoso en casos graves puede extenderse en la cavidad abdominal e incluso alcanzar la región perirenal (Odriozola, obs. pers.). La vesícula biliar se presenta pletórica y con engrosamiento de la pared (INTA, 2007; Odriozola, 2003; Rodríguez *et al.*, 2003; Collazo & Riet-Correa, 1996). Un hallazgo frecuente es la presencia de sangre libre en la primera porción del intestino delgado sin alteraciones macroscópicas observables en la mucosa (Odriozola, obs. pers.).

Histológicamente el hígado presenta necrosis periacinar hemorrágica, dilatación de los sinusoides, proliferación de células de Kupffer y degeneración vacuolar del citoplasma en hepatocitos del área periportal y de la región intermedia (INTA, 2007; Rodríguez *et al.*, 2003; Collazo & Riet-Correa, 1996; Morán & Kosik, 1965).

La extensión de la necrosis que desencadena va a depender de la dosis, pero cuando la intoxicación es letal con falla hepática aguda, se observa vacuolización mixonal y necrosis peri-acinar, aunque en algunos casos puede ser panlobular (Stalker & Hayes, 2007).

En el intestino y el abomaso se observan lesiones inflamatorias, con necrosis hemorrágica a nivel de las vellosidades (Rivero *et al.*, 2010; Rodríguez *et al.*, 2003). Además

se citan cambios degenerativos a nivel de las células tubulares renales (Rodríguez *et al.*, 2003).

Diagnóstico

En la práctica el diagnóstico se basa fundamentalmente en la presencia de signología clínica y lesiones anatomopatológicas compatibles durante la necropsia, sumado a la presencia de la planta o del heno contaminado con evidencias de haber sido consumidos (INTA, 2007). El análisis microhistológico cuantitativo de composición botánica de la dieta de los herbívoros puede ser una técnica complementaria que permite identificar las especies vegetales consumidas por los animales en el contenido gastrointestinal (Yagueddu *et al.*, 1998). Se basa en la identificación de las especies vegetales teniendo en cuenta las características histológicas de su epidermis (Holechek *et al.*, 1982, Sparks & Malecheck, 1968). Esta técnica ha sido utilizada con éxito para confirmar la presencia de *W. glauca* en el contenido gastrointestinal de animales intoxicados experimentalmente (Cid *et al.*, 2003; Yagueddu *et al.*, 1998). Su sensibilidad puede verse afectada por la digestión de los fragmentos epidérmicos en el contenido gastrointestinal, la dosis consumida y las especies acompañantes (Cid S., com. pers.). Experimentalmente las células epidérmicas de *W. glauca* resultaron bastante resistentes a la degradación ruminal (Yagueddu *et al.*, 1998).

Tratamiento

La intensidad y rapidez con que actúa la planta hacen sumamente difícil el tratamiento de los animales afectados (López *et al.*, 1991; Ragonese & Milano, 1984). En los casos que lo justifiquen puede establecerse una terapia de sostén basada en la rehidratación parenteral y el empleo de protectores hepáticos (Alonso & Cargnel, 2007).

Control

W. glauca es una especie que se propaga muy fácilmente vegetativamente a través de rizomas (Sobrero *et al.*, 2010b). El laboreo mecánico del suelo facilita en gran medida la propagación de la planta y la forma más común de trasladar esta maleza a lotes no infestados es por medio de las maquinarias de labranza contaminadas con fragmentos de rizomas (Ragonese & Milano, 1984). Es una maleza de difícil control y diversos herbicidas se han utilizado sin éxito (Severa, 2006). El empleo de glifosato está muy extendido como herramienta para controlarla aunque es reconocida su tolerancia a la droga (Dow AgroScience, 2010). Las dosis de glifosato varía según el estadio fenológico de la planta, así se recomienda: 2 L/ha (plantas de semilla de hasta 12 cm de altura), 2.5 L/ha (plantas de más de 15 cm de altura), 3.5 L/ha (rebrotos a partir de rizomas, con más de 4 hojas), 4.5 L/ha (plantas en floración) y 5.5 L/ha (plantas de más de 50 cm de altura) (Monsanto Argentina S.A.I.C, 2009).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

W. glauca se encuentra presente en varios países del cono sur de América, pero en ninguno de estos las mortandades debido a su toxicidad son tan frecuentes como en la región de la Pampa húmeda. Importantes pérdidas se producen cada año debido a la muerte de gran cantidad de animales. Quizás estas diferencias estén dadas por las condiciones de manejo y alimentación del ganado, aunque se desconocen muchos aspectos respecto a las variaciones en su toxicidad, teniendo en cuenta las condiciones edafoclimáticas de crecimiento. La mayoría de los trabajos indican que no existen cambios en la toxicidad, aunque no son concluyen-

tes. Intentar determinar si estas variaciones existen sería de gran utilidad práctica. No se encontraron estudios que justifiquen la observación de que *W. glauca* es consumida voluntariamente cuando se encuentra en las primeras fases de crecimiento y en fructificación. Además poco se sabe sobre aspectos tóxico-cinéticos del principio activo en los animales. Como se puede observar, son más los interrogantes que las certezas que se tienen sobre esta planta y sus efectos tóxicos, lo que indica la necesidad de que se investigue más al respecto.

AGRADECIMIENTOS

A Maria del Rocío Marini por su lectura crítica y las sugerencias realizadas en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBERTS, B.; BRAY, D.; HOPKIN, K.; JOHONSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; KEINTH, R. & WALTER, P. 2011. Generación de energía en Mitocondrias y cloroplastos (pp 453-492) En: Introducción a la Biología Celular. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johonson A, Lewis J, Raff M, Keinth R, Walter P. (Eds) Editorial Médica Panamericana. México.
- ALLMAN, D. W.; HARRIS, R. A. & GREEN, D. 1967. Site of action of atractilosyde in mitochondria. II. Inhibition of oxidative phosphorylation. Archives of biochemistry and biophysics. 122: 766-782.
- ALONSO, M. L. & CARGNEL, E. 2007. *Wedelia glauca*: Reporte de un caso en Medicina veterinaria. Boletín de la Sociedad Toxicológica Argentina. 21, 77:31-34.
- ASIMAKIS, G. K. & SORDAHL, L. A. 1981. Intramitochondrial adenine nucleotides and energy-linked functions of heart mitochondria. American Journal of Physiology. 10, 672- 678.
- BATISTA, R.; BRANDAO, G. C.; BRAGA, F. C. & OLIVEIRA, A. B. 2009. Cytotoxicity of *Wedelia padulosa* D.C. extracts and constituents. Braz J. Pharmacogn. 19 (1A): 36-40.
- BERNARDI, P. & AZZONE, G. F. 1983. The regulation of Ca²⁺ efflux in rat liver mitochondria. Role of membrane potential. European Journal of Biochemistry. 134: 377-383.
- BRUNETON, J. 2001. Asteraceae (Compositae) (pp153-175). En: Plantas tóxicas, vegetales tóxicos para el ganado y para el hombre. Bruneton J (Eds). Ed. Acribia S.A. España.
- CALMES, M.; CRESPI, F.; MAILLARD, C.; OLLIVIER, E. & BALANSARD, G. 1994. High performance liquid chromatographic determination of atractyloside and carboxyatractyloside from *Atractylis gummifera*. L. Journal of Chromatography. 663: 119-122.
- CID, M. S.; LOPEZ, T.; YAGUEDDU, C. & BRIZUELA, M. A. 2003. Acute toxic plant estimation in grazing sheep ingesta and feces. J of range management. 56, 4:353-357.
- COLLAZO, L. & RIET-CORREA, F. 1996. Experimental intoxication of sheep and cattle with *Wedelia glauca*. Vet Hum Toxicol. 38, 3: 200-3.
- CULLEN, J. M. 2007. Liver, biliary System and exocrine pancreas. (pp 393-461). En: Pathologic Basis of veterinary disease, Fourth edition. Mc Gavin DM & Zachary JF (Eds). Ed MOSBY-Elsevier., Philadelphia.
- CALANASAN, C. A. & MACLEOD, J. K. 1998. A diterpenoid sulphate and flavonoids from *Wedelia asperima*. Phytochemistry. 47,6:1093-1099.
- DE DIEGO, L. & SOLLA, D. 1991. *Wedelia glauca* (sunchillo), comunicación de un caso de intoxicación en bovinos. Rev Med Vet (Bs As). 7: 50 - 51.

- DEMAYO, M. & ESCAPIL, J.** 1998. Intoxicación con mortandad por *Wedelia glauca* en toros. *Therios*. 27: 259 - 260.
- DIAS TIMM, C. & RIET-CORREA, F.** 1997. Plantas tóxicas para suinos. *Ci. Rural*. 27, 3:521-528.
- DIARIO "HOY"**. La Plata, miércoles 15 de enero de 2003. Animales intoxicados agonizan en el zoo local. <http://pdf.diariohoy.net/2003/01/15/pdf/14.pdf>.
- DIARIO "EL DÍA"**. La Plata, miércoles 16 de enero de 2003. Mueren seis llamas en el Zoo por comer fardo contaminado. <http://www.eldia.com.ar/ediciones/20030116/laciudad0.asp>
- DIARIO "LOS ANDES"**. Martes 23 de marzo de 2004. Murieron envenenadas las jirafas del Zoo. <http://www.losandes.com.ar/notas/2004/3/23/sociedad-103281.asp>
- DOWW Agrosience**. 2010. Malezas tolerantes al glifosato. http://www.dowagro.com/ar/herbicidas/barbecho/malezas_tolerantes.htm.
- ENGELKING, L. R. & ANWER, M. S.** 1999. Hígado y árbol biliar. (pp 195-252) En: *Gastroenterología veterinaria*. Segunda edición; Anderson NV (Eds). Editorial Inter-médica. Buenos Aires.
- GALLO, G.** 1987. Plantas tóxicas para el ganado en el cono sur de América, Segunda edición. (pp 216) Ed. Hemisferio Sur. Buenos Aires.
- HABERMEHL, G. G. & FLIEGNER, W.** 1998. Terpenes and their Biological Relevance. *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 20. Elsevier Science B.V. All rights reserved. Atta-ur-Rahman (Eds.)
- HOLECHEK, J. L.; VAVRA, M. & PIEPER, R. D.** 1982. Botanical Composition determination of range herbivore diets: a review. *J Range Manage*. 35:309-315.
- KEDROV, A.; HELLAWELL, A. M.; KLOSIN, A.; BROADHURST, R. B.; KUNJI, E.R.S. & MÜLLER, D. J.** 2010. Probing the Interactions of Carboxy-atractyloside and Atractyloside with the Yeast Mitochondrial ADP/ATP Carrier. *Structure*. 18, 39-46,
- KLINGENBERG, M.** 2008. The ADP and ATP transport in mitochondria and its carrier. *Biochimica et Bichimica Acta*. 1778: 1978-2021
- INTA**. Plantas hepatotóxicas agudas: *Wedelia glauca*. Noticias y Comentarios. N° 418. 2007. Ediciones Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria.
- LOPEZ, T.; ODRIOZOLA, E. & EYHERABIDE, J. J.** 1991. Vegetal toxicity for livestock, pathology, prevention and control. (p 56). Centro regional Buenos Aires Sur. Instituto Nacional de tecnología Agropecuaria. Balcarce (Bs As, Argentina).
- LODISH, H.; BERK, A.; MATSUDAIRA, P.; KAISER, C. A.; KRIEGER, M.; SCOTT, M. P.; ZIPURRSKY, S. L. & DARNELL, J.** 2005. Energética celular (pp 301-347). En: *Biología celular y molecular*. 5ta edición. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipurrsky SL, Darnell J (Eds.). Editorial Médica Panamericana. Argentina.
- LUCIANI, S.; CARPENEDO, F. & TARJAN, E. M.** 1978. Effects of atractyloside and carboxyattractyloside in the whole animal. (pp 109). En: *Atractyloside Chemistry, Biochemistry and toxicology*. Santy R and Luciani S (Eds). Piccin Padova, Italy.
- MACLEOD, J. K.; LEWIS, I. A. S.; MOELLER, P. D. R. & OELRICHS, P. B.** 1990. The toxic extractives from *Wedelia asperma*, III. Structures of two naturally occurring rhamnosyl analogues of wedeloside. *J. Nat. Prod*. 53: 1256-1261.
- MAGNANO, G.; CIALLELLA, M.; SANCHEZ, E.; FLORES, A.; RIVEROS, M.; MACIAS, A. & SCHLEEF, N.** 2011. Un Caso de Intoxicación en Llamas (*Lama glama*) por *Wedelia glauca*. *Vet. Arg*. 28, 279.
- MARZOCCA, A.** 1979. *Wedelia glauca* (pp 413-414) *Manual de malezas*. 3ra. Edición. Marzocca (Eds.) Hemisferio Sur, Bs.As.

- MORAN, B. & KOSIK, C.** 1965. Intoxicación de cerdos por *Wedelia glauca*. Rev. Fac. C. Vet. La Plata. 16: 115 -119.
- MOLINA, A. M. & FREIRE, S.** 2009. Flora Chaqueña-Argentina: Formosa, Chaco y Santiago del Estero. Familia Asteraceae. (p 640). Ediciones INTA, Buenos Aires.
- MONSANTO ARGENTINA S.A.I.C.** 2009. Manual de uso de Roundup full II. Buenos Aires. Argentina.
- OBATOMI, D. K. & BACH, P. H.** 1998. Biochemistry and toxicology of the diterpenoid glycoside atractyloside. Food and chemical toxicology. 36: 335-346.
- OBATOMI, D. K. & BACH, P. H.** 1996. Inhibition of mitochondrial respiration and oxygen uptake in isolated rat renal tubular fragments by atractyloside. Toxicology letters. 89: 151-161.
- OBERTI, J. C.; POMILIO, A. B. & GROS, E. G.** 1980. Diterpenes and sterols from *Wedelia glauca*. Phytochemistry.19: 2051-2052.
- ODRIOZOLA, E.** 2003. Intoxicaciones de frecuente diagnóstico en la Pampa húmeda Argentina (pp 19-25). XXXI Jornadas Uruguayas de Buiatría. Paysandú.
- PANDE, S.V.; GOSWAMI, T. & PARVIN, R.** 1984. Protective role of adenine nucleotide translocate in O₂-deficient hearts. American Journal of Physiology. 247: 25-34.
- PLATANOW, N. S. & LOPEZ, T. A.** 1978. *Wedelia glauca*. Estudios sobre su toxicidad. Producción Animal (Argentina). 6:620-625.
- PETETIN, C. A. & MOLINARI, E. P.** 1982. Reconocimiento de semillas de malezas. Colección Científica. INTA. Buenos Aires. 21: 146.
- PLUMLEE, K. H.** 2004. Hepatobiliary system In: Clinical Veterinary Toxicology, Ed, Mosby. St Luis, Missouri.11: 61-69.
- PIOZZI, F.** 1978. The chemistry of atractyloside (pp 13). En: Atractyloside: chemistry, Biochemistry and toxicology. Santi R and Luciani S (Eds). Piccin, Padova Italia.
- RAGONESE, A. E. & MILANO, V. A.** 1984. Vegetales y sustancias tóxicas de la flora Argentina. Segunda edición Tomo II. (pp 354-357). Enciclopedia Argentina de agricultura y jardinería. ACME S.A.C.I, Buenos Aires.
- RODRÍGUEZ, R.A.; PERALTA, C.; ZIMMERMANN, R.; OCHOTECO, M.; REPETTO, A. & PICCO, E. J.** 2003. Mortandad en bovinos atribuible a la ingestión de *Wedelia glauca*. Veterinaria Argentina. 20:745- 751.
- RIET-CORREA, F.** Enfermedades de los suinos diagnosticadas por el Centro de Investigaciones Veterinarias "Miguel C. Rubino" durante el período 1969-1976. 1978. Veterinaria (Montevideo). Supl. N°2: 5-10.
- RIVERO, R.; ADRIEN, M. L.; MATTO, C.; NOVOA, F.; URIARTE, G. & CHARBONIER, D.** 2010. Intoxicación por *Wedelia glauca* en bovinos en Uruguay. Veterinaria, (Montevideo). 46: 177-180.
- SANTI, R.** 1958. Potassium atractylate, a new inhibitor of tricarboxylic acid. Nature. 182: 257-258.
- SERVERA, A.** 2006. Control de sunchillo *Wedelia glauca* (Segunda Parte). <http://www.inta.gov.ar/valleinferior/info/r60/06.pdf>.
- SCHTEINGART, C. D. & POMILIO, A. B.** 1984. Atractyloside, toxic compound from *Wedelia glauca*. J. Nat. Prod. 47, 1046-1047.
- SPARKS, D. R. & MALECHEK, J. C.** 1968. Estimating percentage dry weight in diets using a microscope technique. J Rage Manage. 21:264-265.
- SOBRERO, M.T.; OCHOA, M. DEL C. & CHAILA, S.** 2004. Potencial alelopático de *Wedelia glauca*: Efecto sobre especies hortícolas. Planta Daninha, Viçosa-MG. 22,1:71-75
- SOBRERO, M.T.; CHAILA, S.; SABBATINI, M. R.; FERNANDEZ, A. O. & PECE, M.** (A) Variación estacional de la biomasa de *Wedelia glauca* (Ortega) O. Hoffm. ex Hickken proveniente de semilla durante su primer

- ciclo anual de crecimiento presentado en el XXVII Congresso Brasileiro da Ciência das Plantas Daninhas 19 a 23 de julho de 2010 - Centro de Convenções - Ribeirão Preto - SP.
- SOBRERO, M. T.; CHAILA, S.; SABBATINI, M. R.; FERNANDEZ, O. A. & PECE, M.** (B) Producción de biomasa aérea y subterránea en plantas establecidas de *Wedelia glauca* (Ortega) O. Hoffm. ex Hicken. XXVII Congresso Brasileiro da Ciência das Plantas Daninhas 19 a 23 de julho de 2010 - Centro de Convenções - Ribeirão Preto - SP
- SOBRERO, M. T.; CHAILA, S.; SABBATINI, M. R.; FERNANDEZ, A. O. & PECE, M.** (C) Efecto de la temperatura, longitud y grosor de rizomas de *Wedelia glauca* (Ortega) O. Hoffm. ex Hicken sobre la brotación. XXVII Congresso Brasileiro da Ciência das Plantas Daninhas 19 a 23 de julho de 2010-Centro de Convenções - Ribeirão Preto - SP.
- STALKER, M. J. & HAYES, M. A.** 2007. Domestic Liver and biliary system (pp 297-393) En: Pathology of domestic animals Vol II. Fifth Edition. Maxie, MG (Eds). Ed: Saunders-Elseviers. Philadelphia.
- SPÄTH, E.; ENTROCASSO, C.; PLORUTTI, F.; BRUSCA, G.; MANAZZA, J. & FAVERRIN, C.** 2010. Las enfermedades en rodeos bovinos de cría de la Cuenca del Salado y el sur de Buenos Aires, años 2001 al 2007. www.inta.gov.ar/balcarce/gsa/programa/PIP2001a2007.pdf
- TAPIA, M. O.; CRAVERO, A.; CADENAZZI, G. E. & KOCH, O.** 1996. Liver necrosis induced by *Wedelia glauca* in rats. A light and electron microscopy study. *Vet Hum Toxicol.* 38 (1):10-4.
- VIGNAIS, P. M.; VIGNAIS, P. V. & DEFAYE, G.** 1978. Structure activity relationship of atractyloside and diterpenoid derivatives on oxidative phosphorylation and adenine nucleotide traslocation in mitochondria (pp 39). En *Atractyloside: Chemistry, Biochemistry and toxicology.* Santi R and Luciani S (Eds). Piccin. Podova, Italy.
- YAGUEDDU, C.; CID, S. M. & LOPEZ, T.** 1998. Microhistological analysis of sheep gastrointestinal content to confirm poisonous plant ingestion. *J. of Range Management.* 51; 6:655-699.