

CASOS CLÍNICOS

Presentación clínica de intoxicaciones con *Aleurites moluccana* y *Thevetia peruviana*. Acerca de dos casos de intoxicación con productos herbarios

Clinical presentation of *Aleurites moluccana* and *Thevetia peruviana* intoxications. About two cases of herbal products intoxication

Cortez, Analía E.^{1,2*}; Dozoretz, Daniel^{1,2}; Di Biasi, Beatriz^{1,2}; Damín, Carlos^{1,2}

¹División Toxicología, Hospital General de Agudos “Juan A. Fernández”. Cerviño 3356 (1425). Tel 4808-2600. ²Primera Cátedra de Toxicología Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155 (1121) Tel: 5285-3341

*acortez@fmed.uba.ar

Recibido: 05 de abril de 2023

Aceptado: 01 de noviembre de 2023

Editor: Adolfo Rafael de Roodt

Resumen. A las semillas de *Aleurites moluccana* (*A. moluccana*), conocida vulgarmente como “Nuez de la India” se le han adjudicado propiedades como complemento eficaz para la pérdida de peso. En algunas ocasiones, estas semillas han sido sustituidas inadvertidamente por semillas de *Thevetia peruviana* (*T. peruviana*). Se presentan dos casos de pacientes expuestos a productos de origen vegetal, el primero con ingesta accidental de *A. moluccana* y el segundo con ingesta accidental de *T. peruviana*, contenida en un paquete etiquetado como Nuez de la India y se expone una revisión acerca de estas dos plantas. Entre los principios activos presentes en las semillas de *A. moluccana*, se describen diterpenos, como los ésteres de forbol, triterpenos y saponinas. Su ingesta se asocia a cuadros gastrointestinales de diversa intensidad, pudiendo llegar a cuadros graves, asociados a deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas y trastornos secundarios a deshidratación grave. Las semillas de *T. peruviana* son ricas en glucósidos cardíacos, estructuralmente similares a la digitoxina, con efectos arritmogénicos. La mayoría de los pacientes presentan a las pocas horas de su ingesta, síntomas inespecíficos con compromiso gastrointestinal y en casos graves arritmias cardíacas, que van desde bradicardia sinusal hasta bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado. Para el manejo de ambas intoxicaciones se plantea la importancia del tratamiento de sostén, asegurando la estabilidad hemodinámica y el estado de hidratación, con las correcciones hidroelectrolíticas pertinentes. Respecto a la intoxicación por *T. peruviana*, se plantea el uso de carbón activado en dosis múltiples y para la intoxicación potencialmente mortal, la inmunoterapia pasiva mediante el uso de fragmentos Fab policlonales anti-digoxina. Debido a la amplia variedad de oferta, su fácil acceso y la falta de información tanto de los pacientes, como del personal de salud, consideramos importante la difusión de estos casos a fin de alertar sobre su existencia y el riesgo de intoxicación. Se refuerza para el manejo de pacientes con ingesta de productos de origen vegetal, el considerar la posibilidad de errores de sustitución por productos de mayor toxicidad. Se remarca la importancia de una evaluación cardiovascular completa en la atención de estos pacientes, con la realización de electrocardiograma y dependiendo el grado de sospecha y disponibilidad de recursos, el dosaje de digitoxina o digoxina en ausencia de ésta y la identificación de los productos consumidos.

Palabras clave: *Aleurites moluccana*; Nuez de la India; *Thevetia peruviana*; Adelfa Amarilla; Medicamentos herbarios.

Abstract. The seeds of *Aleurites moluccana* (*A. moluccana*), commonly known as “Indian Walnut,” have been reported to possess properties that make them an effective supplement for weight loss. Occasionally, these seeds are inadvertently substituted with seeds from *Thevetia peruviana* (*T. peruviana*). This report presents two cases of patients exposed to plant-derived products: the first involves accidental ingestion of *A. moluccana*, and the second involves accidental ingestion of *T. peruviana*, both of which were contained in packages labeled as “Indian Walnut”. A review of these two plants is also provided. Among the active compounds found in the seeds of *A. moluccana*

are diterpenes, such as phorbol esters, triterpenes, and saponins. Their ingestion has been associated with gastrointestinal symptoms of varying intensity, along with dehydration, electrolyte imbalances, and complications due to severe dehydration. The seeds of *T. peruviana* are rich in cardiac glycosides, structurally similar to digitoxin, and can have arrhythmogenic effects. Most patients exhibit nonspecific gastrointestinal symptoms within a few hours of ingestion, and in severe cases, they may experience cardiac arrhythmias ranging from sinus bradycardia to third-degree atrioventricular block. Management of both types of poisoning emphasizes supportive care, with a focus on ensuring hemodynamic stability and maintaining hydration, along with appropriate electrolyte corrections. For *T. peruviana* poisoning, the administration of activated charcoal in multiple doses is recommended, and in potentially life-threatening cases, passive immunotherapy with anti-digoxin polyclonal Fab fragments has been proposed. Given the wide availability, easy access, and lack of awareness among both patients and healthcare professionals, we consider it crucial to report these cases to raise awareness of the risks of poisoning. It is important to consider the possibility of substitution errors when managing patients who have ingested plant-derived products. Furthermore, a thorough cardiovascular evaluation, including electrocardiograms, is essential in the management of these patients. Depending on the degree of suspicion and resource availability, the measurement of digitoxin or digoxin levels, as well as the identification of the consumed products, may be necessary.

Keywords: *Aleurites moluccana*; Indian Walnut; *Thevetia peruviana*; Yellow Oleander; Herbal medications.

INTRODUCCIÓN

Millones de personas utilizan productos de origen vegetal con fines medicinales como único tratamiento de enfermedades, complemento de otros tratamientos o para conservar la salud, basados en el conocimiento popular. Si bien algunos productos naturales de origen vegetal poseen efectos terapéuticos, también pueden ser nocivos para la salud (Fukuda de Castilho *et al.* 2021).

A las semillas de *Aleurites moluccana* (*A. moluccana*), conocida vulgarmente como “Nuez de la India”, se les han adjudicado propiedades como complemento eficaz para la pérdida de peso. Esto ha llevado a su venta en herboristerías, dietéticas y a través de Internet, como tratamiento para adelgazar que promete resultados milagrosos, en ausencia de datos clínicos que avalen esta propiedad. En algunas ocasiones, estas semillas han sido sustituidas inadvertidamente por semillas de *Thevetia peruviana* (*T. peruviana*), que contienen glucósidos cardiogénicos similares a la digitoxina, esto se ha asociado a cuadros de intoxicación, errores diagnósticos y evoluciones desfavorables de pacientes expuestos (Camphausen *et al.* 2005; AEMPS 2012; Tian *et al.* 2016; Fukuda de Castilho *et al.* 2021). Desde el año 2000 la ANMAT prohíbe la comercialización y uso en todo el territorio argentino de los productos rotulados como “Nuez de la India” (ANMAT 2000 y 2014).

El reconocimiento temprano de estas intoxicaciones, tanto por la identificación del producto, como de los signos y síntomas orientativos, permite un tratamiento eficiente, con mejores resultados, reduciendo la mortalidad, morbilidad y el tiempo de internación (Fentanes 2014).

Se presentan dos casos de pacientes expuestos a productos de origen vegetal, el primero con ingesta

accidental de *A. moluccana* y el segundo con ingesta accidental de *T. peruviana*, contenidas en un paquete etiquetado como Nuez de la India y se expone una revisión acerca de estas dos plantas.

CASOS

Caso 1. Paciente de género femenino de 33 años sin antecedentes de relevancia que consulta en el servicio de emergencias por un cuadro de dolor abdominal tipo cólico, vómitos y diarrea, secundario a la ingesta de una infusión elaborada con Semillas de *A. moluccana* (Figuras 1 y 2). Consulta previamente a un centro asistencial periférico donde se asume como gastroenteritis, por lo que se indica tratamiento sintomático. Por persistencia del cuadro, con presencia de deposiciones oscuras (compatibles con melena), concurre a nuestra institución donde se realizó una Video Endoscopia Alta por sospecha de hemorragia digestiva alta, en la que no se hallan signos patológicos, siendo posteriormente evaluada por el servicio de



Figura 1. Semillas de *Aleurites moluccana* traídas por la paciente 1.

Toxicología. La paciente permaneció internada para control clínico, con evolución favorable y disminución del número de deposiciones, sin presentar alteraciones hemodinámicas, deshidratación, alteración de parámetros bioquímicos ni electrocardiográficos, con alta hospitalaria a las 24 horas.



Figura 2. Semillas de *Aleurites moluccana* traídas por la paciente 1.

Caso 2. Paciente de género femenino de 40 años, sin antecedentes relevantes, que consulta por un cuadro de gastroenterocolitis de 12 horas de evolución, que inició 7 horas después de consumir una infusión elaborada con $\frac{1}{4}$ de semilla, comprada en una herboristería como “Nuez de la India”. Al ingreso presenta signos de deshidratación y falla renal (con Urea de 66 mg/dL y Creatinina de 2,8 mg/dL). Se inició tratamiento sintomático con buena respuesta a la reposición rápida y plan de hidratación amplio con cristaloideos (4 500 mL / 24 h), tras lo cual se normalizaron los parámetros de laboratorio a la par que disminuyó, de forma progresiva, el número de deposiciones. A las



Figura 3.a: Fragmentos de semillas traídas por la paciente 2, identificadas por el departamento de farmacobotánica de la U.B.A. como *Thevetia peruviana*.

36 horas de la ingesta se evidenció una bradicardia sinusal (*Figura 3 b*), con una frecuencia cardíaca de 40 latidos por minuto e hipotensión ortostática (Tensión Arterial de 80/55 mmHg), que revirtió con expansiones (5 000 mL / 24 h seguido por 3 500 mL / 24 h), egresando tras de 72 horas de internación, sin presentar complicaciones en los controles posteriores. A partir de la falta de coincidencia entre el cuadro clínico observado y el esperado para una intoxicación por semillas de *A. moluccana*, asociado a la confusión frecuente de esta con semillas de *T. peruviana*, se sospechó la probable intoxicación con esta última, por lo que se realizó dosaje de digoxina por método de Inmunoensayo KIMS (Método disponible), informada 0,28 ng/dL (Rango Terapéutico 0,8-2,0 ng/dL) y se realizó la identificación de las semillas traídas por la paciente (*Figura 3a*), en la cátedra de farmacobotánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, quienes informaron “producto compatible con *T. peruviana* (Pers.) K. Schum. (Apocynaceae)”.

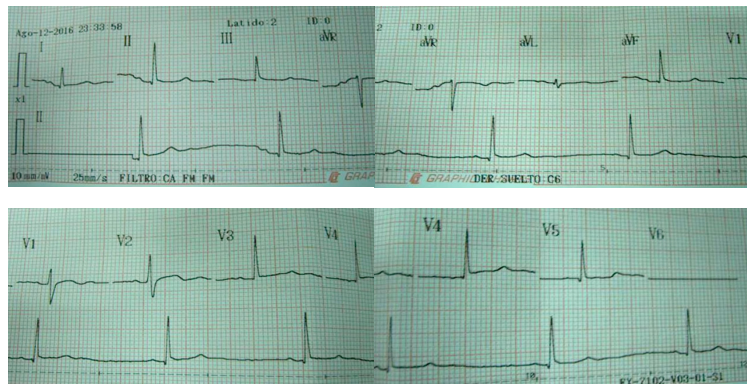


Figura 3.b: ECG de la paciente a las 36 horas de iniciado el cuadro, donde se observa la bradicardia sinusal.

DISCUSIÓN

La alusión al carácter natural de muchos productos se asocia con baja percepción de riesgo. En determinadas situaciones se agregan las leyendas “inofensivo para la salud” o “sin químicos ni fármacos”, lo que da al usuario una apariencia de seguridad engañosa que no se corresponde con sus probables efectos secundarios. Muchos productos naturales, además de no disponer de datos científicos que avalen sus supuestas propiedades beneficiosas, no son evaluados ni autorizados por los organismos de regulación como la ANMAT y no poseen controles de calidad y seguridad, lo que supone un riesgo para los consumidores (AEMPS 2012). En el anexo “características de las plantas” se

describen las características de las mismas.

Los casos descritos exponen probables formas de presentación de estas intoxicaciones en el marco del consumo de productos medicinales herbarios. El caso 1 representa un cuadro de deshidratación secundaria a un cuadro gastrointestinal, producto de terpenos y saponinas, compatible con intoxicación por semillas de *A. moluccana*, con evolución rápida y favorable. En el segundo caso el cuadro fue asumido inicialmente como una intoxicación con esta misma planta, a partir de la referencia de la paciente de haber consumido semillas compradas y etiquetadas como “Nuez de la India”, sin embargo, se evidenció la presencia de signos sintomatología de mayor gravedad como hipotensión ortostática y bradicardia, sostenidas en el tiempo, compatibles con el efecto de glucósidos digitálicos, presentes en las semillas de la *T. peruviana*. En ambos casos el tratamiento constó de medidas de sostén, con respuesta favorable, no habiendo requerido medidas terapéuticas avanzadas, medidas de eliminación invasivas ni tratamientos específicos como el uso de fragmentos Fab anti-digoxina. Aun así, en el primer caso conllevó la realización de estudios complementarios para descartar diagnósticos diferenciales y en el segundo caso, ameritó la permanencia hospitalaria por el término de 72 horas con requerimientos de monitoreo no invasivo.

Entre los principios activos de las semillas de *A. moluccana*, asociados a su toxicidad, se han descrito los diterpenos (como los ésteres de forbol, activos por vía oral, con efectos laxantes), triterpenos y saponinas (Orwa *et al.* 2009; AEMPS 2012; Orellana-Cuéllar *et al.* 2014). Según Keller *et al.* (2013) y Britos *et al.* (2014), las semillas también contienen ácido hidrocianico y trazas de toxoalbuminas, que producen inhibición de la función de los ribosomas en los enterocitos, generando necrosis de los mismos, lo que se asocia a su toxicidad en estado crudo, con cuadros gastrointestinales de variada intensidad. Fukuda de Castilho *et al.* (2021) identificaron por medio de caracterización fotoquímica en las semillas de *A. moluccana*, cumarinas, naftoquinona, esteroides-triterpenos y saponinas presentes en baja proporción y compuestos fenólicos, taninos y flavonoides, presentes en mayor proporción. Se ha planteado que al cocer las semillas se inactivan estos principios activos y pasan a ser comestibles, formando parte de la cocina de Indonesia y Malasia (Krisnawati *et al.* 2011).

Las semillas de *T. peruviana* contienen glucósidos cardíacos altamente tóxicos. Kohls *et al.* (2012) describen la presencia de Acetilthevetina A, Acetilthevetina B, Acetilthevetina C, Thevetina A, Thevetina B y Thevetina C, las últimas cuatro como compuesto puro en pequeñas concentraciones. Se ha descrito también la posible presencia de otras sustancias aún

no identificadas (Rajapakse 2009; Selladurai y Kanagasingham 2013).

Los efectos arritmogénicos de los glucósidos cardíacos se deben a una combinación de efectos directos tanto sobre el miocardio como sobre el sistema de conducción cardíaco y el aumento de la actividad autonómica mediados por mecanismos neuronales sobre el sistema nervioso autónomo (Rajapakse 2009; Tian *et al.* 2016).

Respecto al cuadro de intoxicación, la ingesta de *A. moluccana* se asocia a cuadros gastrointestinales de diversa intensidad, pudiendo llegar a cuadros graves con riesgo de deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas, hipotensión arterial y trastornos secundarios a deshidrataciones graves, como alteración de la función renal, observada en el primer caso.

Respecto a *T. peruviana*, la mayoría de los pacientes presenta a las pocas horas de su ingesta, síntomas inespecíficos con compromiso gastrointestinal como vómitos, mareos, diarrea, dolor abdominal y somnolencia, también se han descrito palpitaciones y entumecimiento de boca y lengua. En casos graves pueden sumarse arritmias cardíacas que van desde bradicardia sinusal, como lo observado en el segundo caso, hasta bloqueo auriculoventricular de tercer grado, situaciones en las que la bradicardia y el pulso irregular, son los hallazgos semiológicos más frecuentes. Los pacientes gravemente afectados pueden llegar a presentar fibrilación ventricular refractaria. La toxicidad cardíaca se desarrolla dentro de las 24 horas posteriores a la ingesta. Los vómitos persistentes, el dolor abdominal intenso, los signos neurológicos y la hiperpotasemia persistente, son factores de mal pronóstico con riesgo de muerte (Saravanapavanathan y Kanagasingham. 1988; Fentanes 2014).

El tiempo requerido para la progresión y resolución de la toxicidad cardíaca es variable, la absorción continua de glucósidos cardíacos desde los fragmentos de vegetal que quedan en el tracto gastrointestinal, explica las arritmias recurrentes descritas en algunos pacientes y también la latencia prolongada entre la ingesta y la aparición de arritmias graves en algunos casos (Eddleston *et al.* 2000; Selladurai y Kanagasingham 2013).

La mortalidad por *T. peruviana* varía según distintas instituciones y estudios, con una mortalidad global del 3 - 10%. La gravedad no necesariamente se correlaciona con la cantidad de semillas ingeridas, se han descrito casos con compromiso cardíaco con menos de 3 semillas, a pesar del manejo en hospital de referencia con experiencia en la atención de esta intoxicación y casos con ausencia de afectación cardíaca, con más de 6 semillas. Los cambios electrocardiográficos son los marcadores más evidentes de la intoxicación, la anomalía más común es la bradicardia, que pue-

de ser bradicardia sinusal, paro sinusal o bloqueo de salida sinoauricular, o la disociación del nódulo aurículoventricular (Selladurai y Kanagasingam 2013).

La similitud estructural y química entre los glúcidos cardiogénicos de la *T. peruviana*, los de la *Nerium oleander* (Oleandrina) y los de la *Digitalis purpurea*, permiten cierta reactividad cruzada y posibilita la detección mediante métodos de inmunoensayos utilizados para medir los niveles séricos de digitoxina, con una pequeña reactividad cruzada con la digoxina (Camphausen *et al.* 2005; Fentanes 2014).

Se ha planteado una sensibilidad variable dependiendo del método, cantidad, parte de la planta ingerida y el tiempo de latencia (Camphausen *et al.* 2005; Fentanes 2014). En el segundo caso, al igual que lo expuesto por Camphausen *et al.* (2005), solo se pudo realizar el dosaje de digoxina (por ser el único método disponible) que mostró una pequeña concentración sérica, quedando la duda de si un dosaje de digitoxina hubiese resultado en valores más elevados.

Para el manejo de la intoxicación por *A. moluccana*, se plantea la importancia de las medidas de sostén, asegurando la estabilidad hemodinámica y el estado de hidratación, con las correcciones hidroelectrolíticas pertinentes, tal cual lo requerido en el caso 1. Respecto al tratamiento de la intoxicación por *T. peruviana*, son fundamentales las medidas de soporte vital básicas y avanzadas, como medida inicial, según la gravedad del cuadro. Si bien no es una recomendación firme, se ha descrito el uso de carbón activado en dosis múltiples con resultados favorables. Debido a que los glucósidos cardíacos, como la digitoxina y la digoxina, se secretan desde el torrente sanguíneo a la luz intestinal por la acción de una glicoproteína P, presentando circulación enterohepática, es posible que la administración tardía de carbón activado, más allá de la primera hora tras la ingesta, sea eficaz (de Silva *et al.* 2003; Selladurai y Kanagasingam 2013; Fentanes 2014). Se ha planteado la mayor eficacia del carbón activado en dosis múltiples frente a la dosis única, de Silva *et al.* (2003) han planteado su seguridad y eficacia para reducir la mortalidad y las arritmias cardíacas potencialmente mortales, sugiriendo su administración a todos los pacientes que hayan ingerido semillas de *T. peruviana* (Selladurai y Kanagasingam 2013).

Las correcciones hidroelectrolíticas suelen ser necesarias, debido a la hipovolemia frecuente, producto de los vómitos repetidos y, a veces, a la diarrea intensa. Ante la presencia de vómitos se sugiere el uso de antieméticos como metoclopramida, con una dosis de 0,1 mg/kg/dosis hasta 10 mg/dosis, con precaución en insuficiencia renal y niños menores de 3 años por el riesgo de cuadros extrapiramidales, u ondansetrón en mayores de 3 años, con una dosis de 0,15 mg/kg/

dosis y un máximo de 8 mg/dosis, por vía intravenosa (Taketomo *et al.* 2012). Se ha descrito el uso de insulina-dextrosa, para el manejo de la hiperkalemia, aunque su papel en esta intoxicación no ha sido adecuadamente estudiado (Rajapakse 2009). Se indica el uso de bicarbonato de sodio en caso de acidosis metabólica o insuficiencia renal aguda. El uso de calcio intravenoso es controvertido, basado en que teóricamente, las concentraciones de calcio intracelular son altas en el contexto de esta intoxicación y la administración de calcio podría empeorar las arritmias. Para el tratamiento de las bradiarritmias severas se ha propuesto el uso de atropina a 0,02 mg/kg/dosis, con una dosis mínima de 0,1 mg/dosis y una máxima de 1 mg/dosis en niños y 2 mg/dosis en adolescentes y adultos, pudiendo repetirse luego de 5 minutos (Taketomo *et al.* 2012). En casos graves, se ha descrito la necesidad del uso de marcapasos cardíaco temporal. Las taquiarritmias se asocian a mal pronóstico y son más difíciles de tratar (Rajapakse 2009).

Se ha reportado el uso de fragmentos Fab policlonales anti-digoxina para el tratamiento de la intoxicación potencialmente mortal como cuadros de arritmias ventriculares, bradiarritmias progresivas, bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado que no responde a la atropina, hipotensión refractaria y/o hiperpotasemia refractaria a las medidas terapéuticas convencionales (Eddleston *et al.* 2000; Camphausen *et al.* 2005; Fentanes 2014). En los casos presentados no se observaron estos criterios, por lo que no fue necesario el uso de estos anticuerpos.

Los fragmentos Fab policlonales anti-digoxina no se encuentran ampliamente distribuidos y la mayoría de los autores han remarcado la ausencia de estudios controlados y aleatorizados que avalen su efectividad, remarcando que sus indicaciones en el marco de estas intoxicaciones aún permanecen inciertas y que su recomendación se basa en reportes de casos (Eddleston *et al.* 2000; de Silva *et al.* 2003). En contraparte, según Rajapakse (2009), los fragmentos Fab policlonales anti-digoxina tienen un beneficio comprobado para revertir las arritmias cardíacas severas, pero su alto costo y la falta de disponibilidad en muchos países limitan su uso. Si bien la dosis empírica de fragmentos Fab para intoxicaciones por digoxina es de 400 mg, Eddleston *et al.* (2000) recomiendan una dosis inicial de al menos 800 mg, basado en una menor afinidad del Fab específico de la digoxina, a los glucósidos cardíacos distintos a ésta.

CONCLUSIONES

Debido a la amplia variedad de oferta, su fácil acceso y la falta de información tanto de los pacientes como del

personal de salud, consideramos importante la difusión de estos casos de intoxicación por *A. moluccana* y *T. peruviana*, a fin de alertar sobre su existencia y los riesgos de su exposición. Se remarca la importancia de contemplar la posibilidad de errores de sustitución por productos de mayor toxicidad para el manejo de pacientes con ingesta de productos de origen vegetal. Se resalta la importancia de una correcta evaluación cardiovascular en la atención de estos pacientes, con la realización de electrocardiogramas y dependiendo del grado de sospecha, el dosaje de digitoxina o digoxina en ausencia de ésta, al igual que la identificación de los productos consumidos, según la disponibilidad de recursos. En cuanto al tratamiento, la base son las medidas de sostén con manejo hemodinámico y reposiciones hidroelectrolíticas. Se plantea para la intoxicación por *T. peruviana* la utilidad del carbón activado seriado y en los casos con intoxicación potencialmente mortal, de estar disponibles, el uso de fragmentos Fab anti-digoxina.

Agradecimiento:

Doctor Wagner Marcelo L., Cátedra de Farmacobotánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, por la identificación de las semillas de *Thevetia peruviana*.

Doctora Apenburg N., Laboratorio del Hospital Dr. J. P. Garrahan, por la realización del dosaje de digoxina.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente trabajo.

REFERENCIAS

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). 2012. Retirada del producto nuez de la india-magicnuez. [Internet] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/icm_mi_13-2012/. Citado el 26 de octubre de 2023.

ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). 2000. Disposición 1788/2000: MEDICAMENTOS FITOTERAPICOS - DROGAS VEGETALES -. [Internet] Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-1788-2000-62629/texto>. Citado el 03 de septiembre de 2023.

ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). 2014. Disposición 309/2014: PRODUCTOS - PROHIBESE COMERCIALIZACION Y USO. [Inter-

net] Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-309-2014-225284#:~:text=PROHIBESE%20LA%20COMERCIALIZACION%20Y%20USO,DE%20CUELLO%2C%20CALMA%20EL%20DOLOR>. Citado el 26 de octubre de 2023.

Britos L, Degen de Arrúa R, Mereles F. 2014. *Aleurites moluccanus* (L.) Willd. (Euphorbiaceae), nuevo género y especie adventicia para la flora paraguaya. ROJASIANA. 13(1): 5-30.

Camphausen C, Haas NA, Mattke AC. 2005. Successful treatment of oleander intoxication (cardiac glycosides) with digoxin-specific Fab antibody fragments in a 7-year-old child. Case report and review of literature. Z Kardiol. 94: 817–823. DOI: 10.1007/s00392-005-0293-3.

de Silva HA, Fonseka MMD, Pathmeswaran A, Alahakone DGS, Ratnatilake GA, Gunatilake SB, Ranasinha CD, Lalloo DG, Aronson JK, de Silva HJ. 2003. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 361(9373): 1935–38. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13581-7.

Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan K, Jayalath S, Sjöström L, Santharaj W, Thenabadu PN, Sheriff MHR, Warrell DA. 2000. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. Lancet. 355(9208): 967–72. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)90014-X.

Fentanes E. 2014. Eating seeds from the 'be still' tree, yet having lucky nut poisoning: a case of acute yellow oleander poisoning. BMJ Case Rep.2014: bcr2013200392. DOI: 10.1136/bcr-2013-200392.

Fukuda de Castilho P, Gomes da Silva Dantas F, Pires de Araújo R, Almeida Castro LH, Souza de Araújo FH, Negri M, Carvalho dos Santos A, Carvalho Souza RI, Lima Cardoso CA, Oesterreich SA, Pires de Oliveira KM. 2021. General and genetic toxicology studies of *Aleurites moluccana* (L.) Willd. seeds *in vitro* and *in vivo* assays. Journal of Ethnopharmacology. 280(114478): 1-13. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114478.

Keller HA, Stampella PC, Delucchi G, Hurrell JA. 2013. *Vernicia fordii* y *Aleurites moluccanus* (Euphorbiaceae) en la Argentina. Naturalización y etnobotánica. Bol. Soc. Argent. Bot. 48(3-4): 553-561.

Kohls S, Scholz-Böttcher BM, Teske J, Zark P, Rullkötter J. 2012. Cardiac glycosides from Yellow Oleander

der (*Thevetia peruviana*) seeds. Jürgen Rullkötter a Phytochemistry. 75: 114–127. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.11.019.

Krisnawati H, Kallio M, Kanninen M. 2011. *Aleurites moluccana* (L.) Willd. Ecology, silviculture and productivity. Center for International Forestry Research. [Internet] Disponible en: https://www.doc-developpement-durable.org/file/Culture/Arbres-Bois-de-Rapport-Reforestation/FICHES_ARBRES/Aleurite%20moluccana/Aleurites_moluccana_Krisnawati.pdf. ISBN 978-602-8693-40-0. Citado el 26 de octubre de 2023.

Kumar GNP, Atreya A, Kanchan T. 2015. *Thevetia peruviana*. Wilderness & Environmental. Medicine. 26: 590–591.

Orellana-Cuéllar LR, Montañez Jara M, Moron Moran ID, Orellana Mantarí AM, Casildo Benavente LA, Vergara EL, Barrutia Yovera JF, Granda Arana BA, SánchezVilcapuma WJ, Villanueva Ospino AA. 2014. Toxicidad aguda de *Aleurites moluccana* por vía oral en ratas sprague-dawley. CIMEL. 19(1): 4-9.

Orwa C, Mutua A, Kindt R, Jamnadass R, Simons A. 2009. Agroforestry Database: a tree reference and selection guide version 4.0. [Internet] Disponible en: https://apps.worldagroforestry.org/treedb2/AFTPDFS/Aleurites_moluccana.PDF. Citado el 26 de octubre de 2023.

Quintão NLM, Antonialli CS, da Silva GF, Rocha LW, de Souza MM, Malheiros A, Meyre-Silva C, Lucinda-Silva RM, Bresolin TMB, CechinelFilho V. 2012. *Aleurites moluccana* and its main active ingredient, the flavonoid 2"-O-rhamnosylswertisin, have promising antinociceptive effects in experimental models of hypersensitivity in mice. Pharmacol Biochem Behav. 102(2): 302-11. DOI: 10.1016/j.pbb.2012.05.005.

Rajakpase S. 2009. Management of yellow oleander poisoning; Management of yellow oleander poisoning. Clinical Toxicology. 47(3): 206–212. DOI: 10.1080/15563650902824001.

Saravanapavananthan N, Ganeshamoorthy J. 1988. Yellow Oleander Poisoning -A Study Of 170 Cases. Forensic Science International. 36(3-4): 247-250. DOI: 10.1016/0379-0738(88)90150-8.

Selladurai P, Kanagasingham A. 2013. Yellow oleander poisoning in eastern province: an analysis of admission and outcome. Indian Journal of Medical Sciences. 67(7-8): 178-83. DOI: 10.4103/0019-5359.125879.

Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. 2012. Manual de prescripción pediátrica y neonatal. 18° Edición. México. Lexi-Comp.

Tian DM, Cheng HY, Jiang MM, Shen WZ, Tang JS, Yao XS. 2016. Cardiac Glycosides from the Seeds of *Thevetia peruviana*. J. Nat. Prod. 79(1): 38-50. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00611.

ANEXO

Características de las plantas

Aleurites moluccana (Figura 4) es una planta de tamaño mediano que pertenece a la familia Euphorbiaceae, conocida también como Nuez de la India, Nogal de la India, Árbol de la Candela, Árbol Candil, Lumbán, Tung Comestible, Shi Li, Nogueira do litoral, Nogueira de Iguape, Lauci, Kemiri o Kukui. Son árboles atractivos, que se cultivan con fines ornamentales, para sombra o como pantallas vegetales, por sus hojas grandes y flores blancas. Es nativa de las regiones tropicales y subtropicales de Asia, el Pacífico y Oceanía, con gran capacidad de adaptación a diferentes suelos, temperaturas y climas, con una distribución geográfica amplia en los trópicos. Naturalizada en nuestro país, en las provincias de Misiones y Corrientes, en torno a cultivos, parques y jardines. Fue introducido en la provincia de Misiones entre 1928 y 1930, como planta ornamental y por sus semillas oleaginosas (Krisnawati *et al.* 2011; Quintão *et al.* 2012; Keller *et al.* 2013; Britos *et al.* 2014; Fukuda de Castilho *et al.* 2021).

Puede alcanzar los 20 m de altura y 0,9 m de diámetro del tronco con una copa grande y extendida, aunque normalmente crece hasta los 10-15 m en áreas abiertas. Florece desde la primavera hasta el otoño y fructifica en otoño. Posee fruto carnoso, globoso comprimido lateralmente, de 4 a 6 cm de diámetro, con una a tres semillas ovoides de color castaño grisácea y superficie trabeculada, contenidas en una cáscara dura, negra y rugosa, de forma elíptica y de unos 2,5 a 3,5 cm de largo (Krisnawati *et al.* 2011; Keller *et al.* 2013; Britos *et al.* 2014).

Las semillas se pueden almacenar durante varios meses luego de secarse. Dentro de los usos, el aceite de las semillas se utiliza para fabricar barnices, pinturas, jabones, lubricantes y combustibles. Casi todas las partes del árbol se han utilizado en la medicina folklórica, iluminación, construcción, tinturas, alimentación y decoración, entre otros. Dentro de la medicina folklórica en distintas partes del mundo, se le ha adjudicado a la corteza propiedades antitumorales, al aceite y a las semillas propiedades laxantes y a las semillas despulgadas, en forma de cataplasma, propiedades anal-

gésicas, antifebriles y antisépticas para úlceras, por último, la corteza se ha utilizado para el tratamiento de diarrea sanguinolenta y disentería, entre otras patologías (Orwa *et al.* 2009; Britos *et al.* 2014; Orellana-Cuéllar *et al.* 2014; Fukuda de Castilho *et al.* 2021).

Thevetia peruviana (Pers.) K. Schum (*Figura 5*), conocida popularmente como Adelfa Amarilla es un arbusto ornamental de hoja perenne, perteneciente a la familia Apocynaceae, originario de América Central y las Indias Occidentales, que crece ampliamente de forma silvestre en áreas tropicales y subtropicales. Su flor amarilla atractiva es la razón por la cual se cultiva para embellecer los paisajes. En la medicina folklórica se le han adjudicado propiedades antipiréticas, molsquicidas, rodenticidas, antibacterianas y terapéutica para la insuficiencia cardíaca (de Silva *et al.* 2003; Kohls *et al.* 2012; Fentanes 2014; Tian *et al.* 2015).

Toda la planta, particularmente sus semillas, son ricas en glucósidos cardíacos, estructuralmente similares a la digitoxina, con una concentración en semillas de aproximadamente 4,8% (Kohls *et al.* 2012; Tian *et al.* 2016).

El envenenamiento intencional con sus semillas, provoca cada año en el sur de Asia una morbilidad y mortalidad significativa, principalmente en Sri Lanka, donde representa un problema sanitario grave (Camphausen *et al.* 2005; Selladurai y Kanagasingam 2013). El consumo con fines medicinales o comestibles en adultos y por error o curiosidad en niños, también ha resultado en envenenamientos (Kumar *et al.* 2015). La intoxicación puede ser grave, con una tasa de letalidad de aproximadamente el 10 % cuando se ingiere con intención autolesiva (de Silva *et al.* 2003; Selladurai y Kanagasingam 2013; Kumar *et al.* 2015)

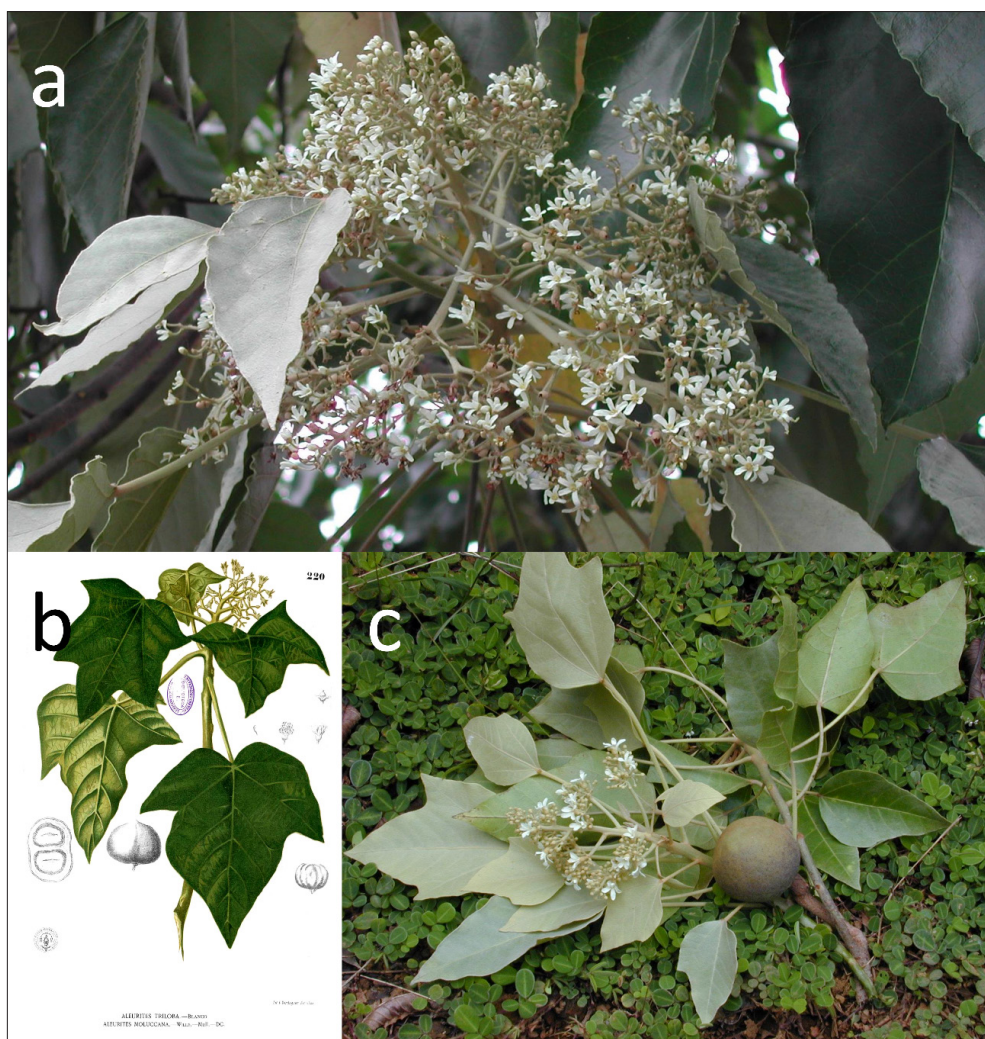


Figura 4. *Aleurites moluccana*. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Aleurites_moluccanus. Autores: **a)** WingkLEE; **b)** Francisco Manuel Blanco. 1880-1883. Flora de Filipinas. Gran Edición; **c)** Forest & Kim Starr. Citado el 26 de octubre de 2023.

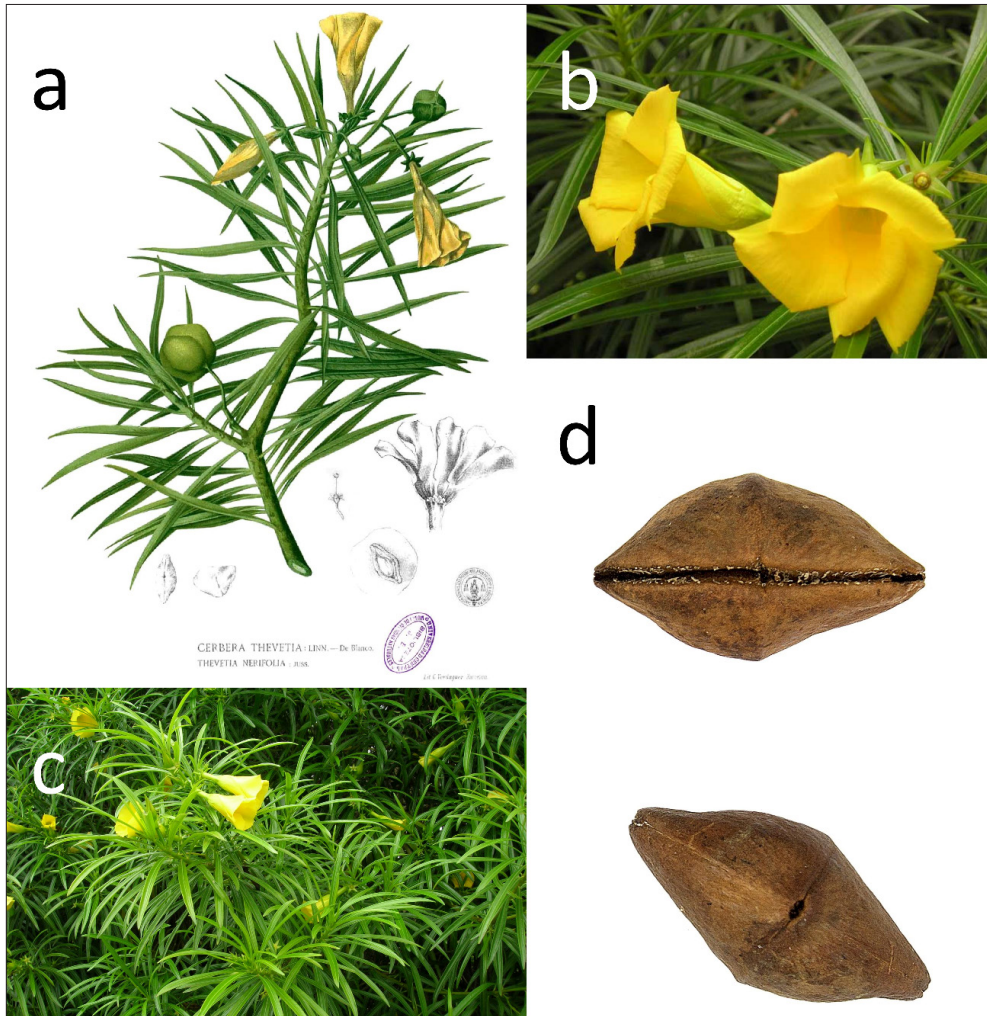


Figura 5. *Thevetia peruviana*. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Thevetia_peruviana. Autores: **a)** Francisco Manuel Blanco. 1880-1883. Flora de Filipinas. Gran Edición; **b)** Bernard Loison; **c)** Forest & Kim Starr; **d)** Roger Culos. Citado el 26 de octubre de 2023.