

Trabajo de Revisión

Toxicología Clínica

Actualización sobre intoxicación con *Thevetia peruviana*

Torres, Nicolás

Docente-ayudante de la Cátedra de Farmacología y Toxicología. Escuela de Medicina.

Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

Correspondencia: torresnicolas@live.com

Resumen

Las mismas semillas o infusiones de hierbas que consumen algunas personas con la esperanza de bajar de peso, en otras regiones del mundo constituyen un método habitual de autointoxicación con fines suicidas y con un elevado porcentaje de mortalidad. Este es el caso particular de la *Thevetia peruviana*, una planta de gran belleza con fines ornamentales y con elevados riesgos a su exposición con otros fines. Esta planta posee glucósidos cardíacos entre sus principios activos, siendo las semillas las partes de la misma que mayor porcentaje posee. Se revisan sus características, usos, dosis tóxicas, cuadro clínico, pronóstico y tratamiento.

Abstract

*Update about *Thevetia peruviana's* poisoning*

The same seed or herb tea that some people consumed in the hope to lose weight, in other regions of the world are a common method of self-poisoning, with a high rate of mortality. This is the case of *Thevetia peruviana*, a beautiful plant for ornamental purposes and with high risks by its exposure to other uses. This plant has cardiac glycosides between its active ingredients, where seeds are the parts with higher percentage. We review its features, uses, toxic dose, clinical features, prognosis and treatment

Introducción

“Lo natural” es un concepto que resulta seductor en muchos sentidos. Popularmente es asociado a una imagen de vida y bienestar al mismo tiempo que se aleja de lo artificial e industrial. Se suelen elogiar sus ventajas a distintos niveles, entre ellos la salud, ofreciéndose como opción terapéutica casi milagrosa e inofensiva en el tratamiento de distintas enfermedades. Resulta común haber oído o recibido alguna vez recomendaciones animando a consumir algún “remedio natural”, sea este comercial o no. Sin embargo, muchos desconocen que algunos de estos mismos productos que aparentan ser inocuos y que se usan frecuentemente, pueden llegar a ser peligrosos. Las mismas semillas o infusiones de hierbas que consumen algunas personas con la esperanza de bajar de peso, en otras regiones del mundo constituyen un método habitual de autointoxicación con fines suicidas y con un elevado porcentaje de mortalidad. Este es el caso particular de la *Thevetia peruviana*, una planta de gran belleza con fines ornamentales y con elevados riesgos a su exposición con otros fines.

Esta planta es originaria del centro y sur de América ⁽¹⁾, aunque se refiere también que su procedencia corresponde a la India Oeste. ⁽²⁾ Actualmente se encuentra distribuida en distintas regiones tropicales y subtropicales del mundo, ^(1, 2, 3) Etimológicamente su nombre científico se relaciona con André Thévet (1502-1590), misionero francés que colectó plantas en Sudamérica y con su procedencia peruana. Pertenece a la familia Apocynaceae y también se la conoce como Yellow Oleander, Adelfa amarilla, Azuceno, Laurel Amarillo, Flor del Perú, etc. ^(2, 4, 5) El grupo de las adelfas hace referencia a dos especies de plantas, *Nerium oleander* conocida también como adelfa común y *T. peruviana* o adelfa amarilla. Ambas poseen entre sus principios activos glucósidos cardíacos que producen un cuadro similar de intoxicación, como de sobredosis de digitálicos. ^(1, 6, 7)

Descripción de la planta

Arbusto o árbol pequeño siempre verde que puede crecer hasta aproximadamente los 10 metros de altura (Ver lámina 1). Sus hojas son de color verde, más oscuras en su cara superior, lineares lanceolada, miden unos 15 centímetros de largo y en las mismas destaca una nervadura central. A menudo sus bordes son enrollados. (Ver lámina 2). Sus flores son tubulares con forma de embudo, de color amarillo a naranja, miden 7,5 centímetros y están ubicadas en el extremo de las ramas. En Argentina florecen en primavera y verano. (Ver lámina 3). El fruto es globular y carnoso, puede llegar a medir hasta 4 centímetros, primero es verde y al madurar se torna negro y puede observarse casi todo el año (Ver lámina 4). En su interior se encuentra una nuez o almendra conocida popularmente en algunas regiones como "codo de fraile", de forma triangular o con forma de almeja y que contiene en su interior de 2 a 4 semillas. (Ver lámina 5). Todas las partes de la planta contienen un jugo lechoso o savia. ^(1, 2, 8)

Principios activos y mecanismo de acción

Entre los cardenólidos identificados en *T. peruviana* se encuentran en orden decreciente de toxicidad, Peruvosido, Rubosido, Thevetina A, Nerifolina, Cerebrina y Thevetina B. ^(1, 2, 4, 9). Se encuentran distribuidos en toda la planta pero no de manera homogénea: semillas 4,8%, hojas 0,070%, frutas 0,045% y en la savia 0,036%. ^(1, 2, 10). Las semillas de *T. peruviana* contienen también ácido cianhídrico, en pequeñas proporciones, que puede provocar intoxicación en personas que la ingieren de manera constante y por periodos prolongados. El mecanismo de acción de los cardenólidos es similar al de los digitálicos con inhibición de la bomba Na/K ATPasa. ^(1, 2, 4, 11)

Usos y exposición

Son utilizadas ampliamente en distintas regiones tropicales y subtropicales con fines ornamentales debido al elegante follaje que ofrecen ^(1, 2, 7). Sus semillas son usadas por artesanos en la producción de collares e indumentarias de adorno y danza ^(2, 11). No tiene ninguna indicación terapéutica aceptada en el tratamiento de enfermedades, ni

margen de seguridad que justifique su uso. En medicina folklórica y herbaria se la suele usar como antiparasitaria, reductora de peso, como abortiva, para tratar enfermedades de piel y hemorroides, etc ^(3, 5, 12). Al respecto resulta interesante destacar el uso de esta y otras plantas con fines medicinales desde tiempos inmemorables, que según algunos autores se remonta hasta la cultura Moche (AC 100 – 800), en el norte del Perú. ⁽¹³⁾ Se suele utilizar también en forma endémica con fines homicidas y suicidas en algunas regiones. ^(3, 6, 7, 14) T. peruviana esta incluida dentro del listado negativo de especies para ser empleadas en la elaboración de fitoterápicos - ANMAT- INAME ⁽¹⁵⁾.

Hojas y semillas de T. peruviana suelen estar implicadas en intoxicaciones. Las semillas mantienen su toxicidad estando deshidratadas siendo el riesgo de intoxicación mayor cuanto menos maduro se encuentra el fruto. Las vías de intoxicación más frecuentes son oral, por ingestión de alguna de sus partes o a través de infusiones, y cutánea, por contacto directo de la piel o mucosas con la savia o extractos de la planta ^(1, 2, 6, 16) Otras vías menos importantes e incluso teóricas son la vía inhalatoria y la absorción transcutánea a través de la piel no intacta. ^(1, 2, 5, 16) La descripción de cuadros de intoxicaciones no intencionales severos e incluso letales en la literatura revisada es escasa ^(2, 4, 6, 17), atribuible al sabor amargo desagradable, a la escasa cantidad ingerida, al vomito espontáneo que puede producir y/o al hecho de que este tipo de intoxicaciones generalmente sucede en personas jóvenes y sin enfermedades de base o comorbilidades. ^(2, 6) No ocurre lo mismo en autointoxicaciones intencionales donde la morbimortalidad es superior. La mayoría de las defunciones resultan del consumo de semillas con fines suicidas, particularmente en Sri Lanka, donde se ha convertido en un método común de autointoxicación intencional y es responsable de miles de casos cada año, con una mortalidad cercana al 10%. ^(7, 12, 14, 17) En la elección de este método influye lo fácil que resulta obtenerlas, ya que un número importante de pacientes las han obtenido a partir de jardines propios o cercanos. ⁽¹⁸⁾

La tendencia o moda de considerar que lo natural, sea cual sea su origen, es saludable, ha llevado a que actualmente estos productos se consuman más, incluso en cantidades elevadas, desconociendo cuál o cuáles son sus principios activos y peligros.

Entre las propiedades atribuidas a *T. peruviana* se destaca la de facilitar la reducción del peso corporal, (“almendras quema grasas”), sin embargo la reducción que se logra es sobre todo una consecuencia de sus efectos secundarios. Entre sus reacciones adversas se mencionan los vómitos persistentes, los que inducen pérdidas hidroelectrolíticas y crean la sensación de una disminución real del peso corporal. Algunos individuos pulverizan las semillas antes de ingerirlas, aumentando el riesgo de intoxicación, pues de esta manera se mejora su absorción. Otro de los factores que incrementa los efectos adversos es que muchas personas cuando comienzan a reducir su peso aumentan la confianza en el producto y pueden aumentar también las cantidades que ingieren. Se han registrado severas intoxicaciones e incluso algunas muertes tras el uso de estas semillas, y no solo con fines estéticos como se mencionó recién, sino también como resultado de su utilización como antiparasitario (*, **). La intoxicación puede deberse al consumo de productos comerciales “naturales”. Un ejemplo es el caso de las capsulas o tabletas “Capslim”, que se comercializan en México “para adelgazar, mejorar la circulación, evitar gastritis, colitis y estreñimiento, así como reducir el estrés y la celulitis, y desinflamar várices”. Ante las denuncias por parte de consumidores contra este producto que tenía aprobación como suplemento alimentario pero que se vendía como si fuera un medicamento herbolario, la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) de México comenzó una investigación donde encontró que el fabricante no solamente había hecho aseveraciones erróneas sobre lo anterior, sino que también había ocultado información a la autoridad sanitaria. Con estos antecedentes, fue suspendida su venta en el mercado, aunque lamentablemente se continuó con su venta ilegal a través de Internet y en algunos locales clandestinos. (16, 19, 20)

* Previene especialista sobre uso de la semilla “hueso de fraile” (19/01/2009), [online]. El Porvenir. Disponible online, http://www.elporvenir.com.mx/notas.asp?nota_id=279360, revisada el 05/08/2009.

** jcp (07/10/2008), Desparasitación fatal en México con *Thevetia*. Disponible online, <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=News&file=article&sid=1262>, revisada el 05/08/2009.

Cuadro clínico de la intoxicación, pronóstico y dosis letal

La mayor parte de los cuadros son sintomáticos, sin embargo un porcentaje de los pacientes pueden permanecer asintomáticos. Los signos y síntomas más frecuentes son los vómitos, cambios electrocardiográficos, bradicardia, bloqueos AV, depresión del segmento ST, mareos, vértigo y diarrea. Con menos frecuencia pueden haber alteraciones electrolíticas, latidos ectópicos, palpitaciones, dolor abdominal, dolor y sensación de quemazón en la región oral y finalmente aquellos más infrecuentes aún como convulsiones y coma. ^(1, 2, 6)

La respuesta de cada paciente resulta muy variable y su pronóstico va a depender de factores como la edad, cantidad del compuesto absorbido, existencia de patologías de base o co-morbilidades que favorezcan el desarrollo de mayores concentraciones plasmáticas y/o que aumenten el riesgo de complicaciones, de la existencia de factores que modifiquen la toxicidad de estos compuestos como por ejemplo la ingesta de medicamentos con los que haya interacciones potencialmente peligrosas, tipo e intensidad de las alteraciones cardíacas producidas y del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la terapéutica. Resulta útil conocer si la exposición fue intencional o no. ^(2, 6, 16, 21, 22) El desarrollo de hiperpotasemia, bloqueos cardíacos y latidos ectópicos ventriculares son indicadores de una intoxicación severa. ^(1, 6) La absorción desde el tubo gastrointestinal parece prolongarse en el tiempo y justificar el porque algunos pacientes presentan un ECG normal al momento de su admisión y horas después progresan a diferentes manifestaciones. ^(6, 23)

La dosis letal varía, entre otros aspectos, de acuerdo al sector de la planta que esté implicada y a la edad del paciente. Resulta potencialmente letal una cantidad en el rango de entre 1 - 2 y 8 - 10 semillas, para niños y adultos respectivamente. En cuanto a las hojas algunos autores la han calculado en 4 gramos, y la absorción equivalente a dos de ellas puede matar a un menor de 12,5 Kg. ^(1, 2, 24, 25) Hay que tener en cuenta que esta relación no siempre es tan simple, la muerte puede surgir tras ingerir un número de semillas muy bajo, o por el contrario puede que haya pacientes que evolucionen favorablemente a pesar de haber consumido diez o más semillas. ^(7, 23, 26) Uno de los

factores que influiría es la forma en la que son ingeridas, lo que modificaría su biodisponibilidad. ^(7, 23) La muerte ocurre habitualmente dentro de las primeras 24 horas y es debida casi siempre a la fibrilación ventricular, aunque también puede ser consecuencia de un shock cardiogénico. ^(1, 2, 26)

Tratamiento

El manejo inicial del paciente intoxicado con T. peruviana resulta similar al de otras intoxicaciones e incluye por ejemplo medidas generales de soporte, hidratación y administración de antieméticos en caso de vómitos severos ^(1, 2, 26) El carbón activado genera un incremento en el clearance de estos cardenólidos y aunque no se pueden hacer recomendaciones en cuanto a la eficacia de administraciones múltiples, resulta racional su administración en dosis simple. ^(23, 26, 27, 28) El mejor tratamiento de la hiperkalemia es la administración de insulina-dextrosa y la hemoperfusión puede considerarse en casos refractarios o severos. La utilización de bicarbonato de sodio estaría justificada en casos de acidosis metabólica o insuficiencia renal aguda. ^(1, 2, 26, 29) Es poco probable que los valores séricos del magnesio sean afectados. A pesar de desconocerse las consecuencias de sus alteraciones, en caso de hipomagnesemia se la deberá corregir. ^(2, 6, 26) No se recomienda la administración de potasio, a menos que exista hipokalemia. ^(2, 26) Las bradiarritmias pueden ser tratadas principalmente con atropina, isoprenalina y marcapasos cardiaco temporal en casos severos. ^(1, 2, 26) El manejo de las taquiarritmias ventriculares puede requerir el uso de lidocaína o fenitoína ^(1, 2, 26, 29) En general es mejor evitar la administración de calcio y el uso de la cardioversión. ^(1, 2, 26, 29) Finalmente, la administración de anticuerpos antidigoxina (fragmentos Fab) se ha mostrado eficaz en la corrección de las hiperkalemias, reversión de las arritmias cardiacas y reducción de la mortalidad. ^(26, 30, 31) Si se encuentra disponible, se debe considerar su administración en las hiperkalemias severas y en aquellas arritmias que amenazan con la vida del paciente. ^(2, 29) Además de su eficacia demostrada y mayor seguridad que los marcapasos presentan características adicionales

como el hecho de no requerir de personal especialista ni de equipos especiales. (17, 30, 31, 32, 33)

Conclusiones

Concluimos recordando la gran diversidad de plantas toxicas existentes en nuestro entorno y enfatizando en la necesidad de revisión y actualización en estos temas, como en este caso se hizo con T. peruviana.

Lámina 1



Lámina 2



Lámina 3



Lámina 4

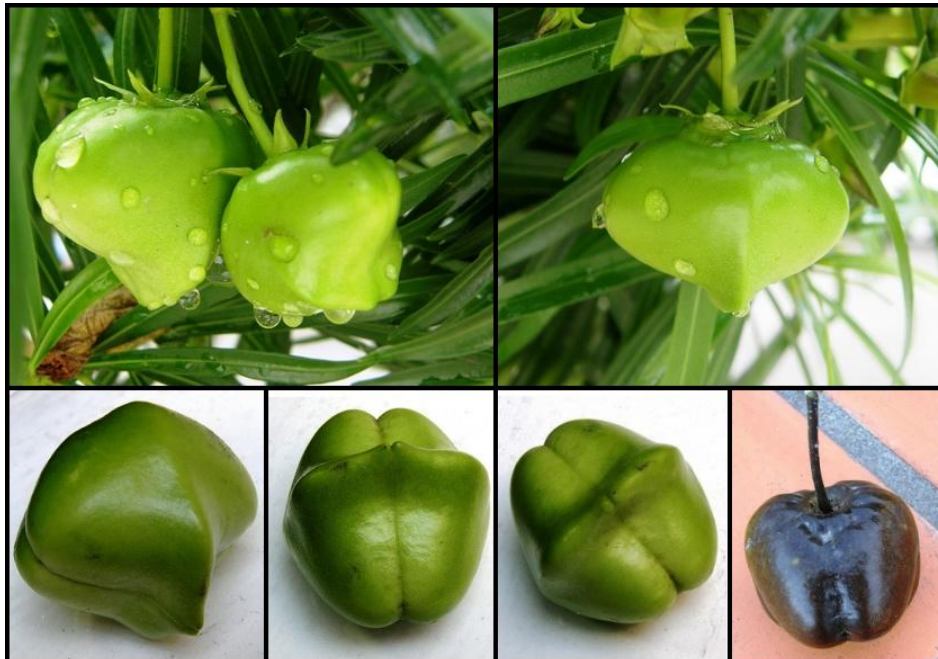


Lámina 5



Referencias

1. Dr Ravindra Fernando and Miss Deepthi Widyaratna (1989). *Thevetia peruviana* (1990). IPCS. INCHEM HOME. [online], <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/thevetia.htm>, revisada el 05/08/2009.
2. PLANTS-THEVETIA. Micromedex Thompson Healthcare. POISINDEX® Managements. 1974-2009 Thomson Reuters.
3. The International Programme on Chemical Safety. Management of Poisoning: A handbook for health care workers. Part 2: Information on specific poisons: Medicines. [online]. Disponible en: http://www.who.int/ipcs/publications/training_poisons/management_of_poisoning/en/index6.html, revisada el 05/08/2009.
4. Langford SD, Boor PJ. Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures. *Toxicology*, 1996; 109(1):1-13. [PubMed: 8619248] Disponible en online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8619248>
5. Senthilkumaran S, Saravanakumar S, Thirumalaikolundusubramanian P. Cutaneous absorption of Oleander: Fact or fiction. *J Emerg Trauma Shock*. 2009 Jan;2(1):43-5. [PubMed: 19561955] Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561955>, revisada el 05/08/2009.
6. Eddleston M, Ariaratnam CA, Sjöström L, Jayalath S, Rajakanthan K, Rajapakse S, Colbert D, Meyer WP, Perera G, Attapattu S, Kularatne SA, Sheriff MR, Warrell DA. Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. *Heart*. 2000 Mar;83(3):301-6. [PubMed: 10677410] Disponible online, <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1729329>, revisada el día 05/08/2009.
7. Eddleston M, Ariaratnam CA, Meyer WP, Perera G, Kularatne AM, Attapattu S, Sheriff MH, Warrell DA. Epidemic of self-poisoning with seeds of the yellow oleander tree

- (Thevetia peruviana) in northern Sri Lanka. Trop Med Int Health. 1999 Apr; 4(4):266-73. [PubMed: 10357862] Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10357862>, revisada el día 05/08/2009.
- 8.** Comisión Asesora del área Toxicológica y al Programa de Prevención y Control de Intoxicaciones del Minsiterio de Salud de la Nación. MANUAL DE INTOXICACIONES PARA AGENTES DE ATENCIÓN PRIMARIA (PARTE ESPECIAL). Ministerio de Salud [online]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/htm/site/pngcam/normas/r%2002_652%20.pdf, revisada el 05/08/2009.
- 9.** Radford DJ, Gillies AD, Hinds JA, Duffy P. Naturally occurring cardiac glycosides. Med J Aust. 1986 May 12;144(10):540-4. [PubMed: 3086679]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3086679?dopt=Abstract>, revisada el día 05/08/2009.
- 10.** Oji O, Okafor QE. Toxicological studies on stem bark, leaf and seed kernel of yellow oleander (Thevetia peruviana). Phytother Res. 2000 Mar;14(2):133-5. [PubMed: 10685114] Disponible online en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/70001439/abstract>, revisada el día 05/08/2009.
- 11.** Revista electrónica de la Comisión Nacional Forestal (2009, junio). Campanilla de Oro o Codo de Fraile, una verde dualidad. Thevetia peruviana. DC: Revista electrónica de la Comisión Nacional Forestal, N° 112. Disponible online en: http://www.mexicoforestal.gob.mx/nuestros_arboles.php?id=118, revisada el día 05/08/2009.
- 12.** Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. QJM. 2000 Nov;93(11):715-31. [PubMed: 11077028]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077028>, revisado el día 05/08/2009.
- 13.** Bussmann RW, Sharon D. Traditional medicinal plant use in Northern Peru: tracking two thousand years of healing culture. J Ethnobiol Ethnomed. 2006 Nov 7;2:47.

[PubMed: 17090303]. Disponible online en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090303>, revisado el día 05/08/09.

- 14.** Eddleston M, Sheriff MH, Hawton K. Deliberate self harm in Sri Lanka: an overlooked tragedy in the developing world. *BMJ*. 1998 Jul 11;317(7151):133-5. [PubMed: 9657795]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9657795>, revisado el día 05/08/09.
- 15.** Dr. Alberto Angel Gurni. Listado negativo de especies para ser empleadas en la elaboración de fitoterápicos – ANMAT – INAME (2004, febrero). Disponible online, <http://www.sertox.com.ar/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=301>, revisado el día 05/08/2009.
- 16.** Aular González de Y., M. Peña, J. Pérez Ágreda, M. Díaz. INTOXICACIÓN POR LA ADMINISTRACIÓN DE TABLETAS DE THEVETIA PERUVIANA COMO TRATAMIENTO PARA BAJAR DE PESO: PRESENTACIÓN DE UN CASO (2003). *Revista de Toxicología - Asociación Española de Toxicología*. Número 003. *Rev. Toxicol.* (2003) 20: 221-223. Disponible online, <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/919/91920311.pdf>, revisada el día 05/08/2009.
- 17.** Eddleston M, Persson H. Acute Plant Poisoning and Antitoxin Antibodies. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(3):309-15. [PubMed: 12807314]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807314>, revisado el día 05/08/09.
- 18.** Eddleston M, Karunaratne A, Weerakoon M, Kumarasinghe S, Rajapakshe M, Sheriff MH, Buckley NA, Gunnell D. Choice of poison for intentional self-poisoning in rural Sri Lanka. *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(3):283-6. [PubMed: 16749546]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16749546>, revisado el día 05/08/09.
- 19.** Sen. José Luis Máximo García Zalvidea y Sen. Guadalupe Francisco Javier Castellón Fonseca (2008). PROPOSICIÓN CON PUNTO DE ACUERDO CON RELACIÓN A LA VENTA DE LOS PRODUCTOS CAPSLIM EN NUESTRO PAÍS. Senado de la República. LX Legislatura. [online] Disponible en: <http://www.senado.gob.mx/gace.php?sesion=2008/07/16/1&documento=135>, revisada el 05/08/2009.

- 20.** Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. COFEPRIS ordena el retiro de productos CAPSLIM (2008, junio). DC: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Disponible online en: http://cofepris.salud.gob.mx/notas_principal/capslim.html, revisado el día 05/08/09.
- 21.** Bose TK, Basu RK, Biswas B, De JN, Majumdar BC, Datta S. Cardiovascular effects of yellow oleander ingestion. J Indian Med Assoc. 1999 Oct;97(10):407-10. [PubMed: 10638101] Disponible online en: <http://emedicine.medscape.com/article/816781-overview>, revisada el día 05/08/2009.
- 22.** Eddleston M, Dissanayake M, Sheriff MH, Warrell DA, Gunnell D. Physical vulnerability and fatal self-harm in the elderly. Br J Psychiatry. 2006 Sep;189:278-9. [PubMed: 16946365]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946365>, revisado el día 05/08/09.
- 23.** Darren M Roberts, Emma Southcott, Julia M Potter, Michael S Roberts, Michael Eddleston, and Nick A Buckley. Pharmacokinetics of digoxin cross-reacting substances in patients with acute yellow oleander (Thevetia peruviana) poisoning, including the effect of activated charcoal. Ther Drug Monit. 2006 December ; 28(6): 784–792. [PubMed: 17164695] Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164695>, revisada el 05/08/2009.
- 24.** Driggers DA, Solbrig R, Steiner JF, Swedberg J, Jewell GS. Acute oleander poisoning. A suicide attempt in a geriatric patient. West J Med. 1989 Dec;151(6):660-2. [PubMed: 2618042]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2618042>, revisada el día 05/08/2009.
- 25.** Osterloh J, Herold S, Pond S. Oleander interference in the digoxin radioimmunoassay in a fatal ingestion. JAMA. 1982 Mar 19;247(11):1596-7. [PubMed: 7038154]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7038154>, revisado el día 05/08/09.
- 26.** Senaka Rajapakse. Management of yellow oleander poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009 Mar;47(3):206-12. [PubMed: 19306191]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19306191>, revisada el día 05/08/2009.

27. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W, Hittarage A, Azher S, Jeganathan K, Jayamanne S, Sheriff MR, Warrell DA; Ox-Col. Poisoning Study collaborators. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):579-87. [PubMed: 18280328]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280328?dopt=AbstractPlus>
28. de Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, Alahakone DG, Ratnatilake GA, Gunatilake SB, Ranasinha CD, Lalloo DG, Aronson JK, de Silva HJ. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 7;361(9373):1935-8. [PubMed: 12801736]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801736?dopt=AbstractPlus>
29. Raffi Kapitanyan, Mark Su. Plant Poisoning, Glycosides - Cardiac: Treatment & Medication. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/816781-treatment>, revisada el 05/08709.
30. Eddleston M, Senarathna L, Mohamed F, Buckley N, Juszczak E, Sheriff MH, Ariaratnam A, Rajapakse S, Warrell D, Rajakanthan K. Deaths due to absence of an affordable antitoxin for plant poisoning. *Lancet*. 2003 Sep 27;362(9389):1041-4. [PubMed: 14522536]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14522536>, revisado el día 05/08/09.
31. Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan K, Jayalath S, Sjostrom L, Santharaj W, Thenabadu PN, Sheriff MHR, Warrell DA. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:967-72. [PubMed: 10768435] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768435>
32. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication - is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31:261-273. [PubMed: 8492339]. Disponible online en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8492339>

33. Food and Drug administration. DIGIFAB DIGOXIN IMMUNE FAB (OVINE). Disponible online en:

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm117624.pdf>,

revisada el 05/08/09.

Recibido: 02/07/09

Aceptado: 12/08/09