

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**

**"ESTUDIO DE LA TOXICIDAD DE *Nerium oleander* EN OVINOS"**

**Por**

**BONINO LEÁNIZ, Jorge Andrés  
LEGUISAMO UTARAVIÇIUS, Elías  
ALBANELL AGUIRREZABALA, Sebastián**

TESIS DE GRADO presentada como  
uno de los requisitos para obtener el  
título de Doctor en Ciencias  
Veterinarias Orientación: Producción  
Animal

MODALIDAD Ensayo Experimental

**MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2013**

## **AGRADECIMIENTOS**

1. Dres. Jorge Moraes y Rodolfo Rivero por su dedicación y colaboración permanente.
2. Dr. Alfredo Ferraris por su apoyo incondicional.
3. Br. José Luis Amorim y Dr. Leopoldo Amorim por la donación de los animales utilizados.
4. Dra. Carolina Matto por su especial disposición.
5. Dra. Lourdes Adrién por facilitarnos el material necesario para el presente experimento
6. Ing. Agr. Ramiro Zanoniani por su apoyo, generosidad y contribución.
7. Grupo de Trabajo del Laboratorio 1 de Procesamiento Primario de Muestras de la E.E.M.A.C. por ayudarnos y facilitarnos la utilización de los instrumentos en las distintas tareas.
8. “Pancho” Aréballo, Julio, y en su nombre a todo el personal de la EEMAC, por su permanente colaboración y disposición en el desarrollo experimental de la tesis.
9. Personal del Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE “Miguel C. Rubino” de Paysandú, por brindarnos entrenamiento apoyo científico, académico y ayuda en el procesamiento de las muestras.
10. Empleados de la Estación Experimental Mario A. Cassinoni (E.E.M.A.C.) de la Facultad de Agronomía, UdelaR, Paysandú, por su incondicional ayuda.
11. Funcionarios de la biblioteca de Facultad de Veterinaria por su disposición y colaboración en la búsqueda de material bibliográfico.
12. A todos de los integrantes del Grupo de Producción Animal 2011.
13. A nuestras familias y amigos por el apoyo incondicional recibido durante la realización de la carrera.

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN .....	¡Error! Marcador no definido.
AGRADECIMIENTOS .....	- 2 -
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS .....	- 1 -
1. RESUMEN .....	- 2 -
2. SUMMARY .....	- 2 -
3. INTRODUCCIÓN.....	- 4 -
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	- 6 -
4.1. PLANTAS TÓXICAS.....	- 6 -
4.1.1. Definición de planta tóxica.....	- 6 -
4.1.2. Importancia económica.....	- 7 -
4.1.3. Modo de acción de las plantas tóxicas .....	- 8 -
4.1.4. Epidemiología de las intoxicaciones por plantas.....	- 9 -
4.1.5. Diagnóstico de intoxicaciones por plantas .....	- 9 -
4.1.6. Control y profilaxis .....	- 10 -
4.1.7. Metodología de investigación sobre plantas tóxicas de interés pecuario .....	- 10 -
4.2. PLANTAS QUE AFECTAN EL FUNCIONAMIENTO DEL CORAZÓN .....	- 11 -
4.2.1. Consideraciones sobre las plantas que afectan el corazón .....	- 11 -
4.2.1.1. Dosis tóxica .....	- 11 -
4.2.1.2. Efecto acumulativo .....	- 11 -
4.2.1.3. Susceptibilidad .....	- 12 -
4.2.1.4. Diferencias en trabajos experimentales .....	- 12 -
4.2.1.5. Ejercicio físico.....	- 12 -
4.2.1.6. Hallazgos histológicos .....	- 12 -
4.2.2. Plantas que causan muerte súbita.....	- 12 -
4.2.3. Plantas con curso sub agudo a crónico .....	- 16 -
4.2.4. Plantas que causan degeneración y necrosis muscular.....	- 16 -
4.3. <i>NERIUM OLEANDER</i> .....	- 18 -
4.3.1. Origen y distribución.....	- 18 -
4.3.2. Identificación del arbusto .....	- 19 -
4.3.3. Identificación de su principio activo.....	- 20 -
4.3.4. Modo de acción de cardenólidos presentes en <i>Nerium oleander</i> .....	- 20 -

4.3.5.	Usos .....	- 21 -
4.3.6.	Antecedentes en humanos .....	- 22 -
4.3.7.	Antecedentes en animales .....	- 24 -
4.3.8.	Dosis tóxica .....	- 27 -
4.3.9.	Síntomas y signos .....	- 27 -
4.3.10.	Hallazgos macroscópicos observados .....	- 28 -
4.3.11.	Hallazgos histológicos .....	- 29 -
4.3.12.	Diagnóstico de intoxicación por <i>Nerium oleander</i> .....	- 29 -
4.3.13.	Tratamiento y profilaxis.....	- 30 -
4.4.	RESEÑA SOBRE ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA CARDÍACA .....	- 31 -
4.4.1.	Anatomía cardíaca .....	- 31 -
4.4.1.1.	Tipos de circulación sanguínea .....	- 31 -
4.4.1.2.	Corazón.....	- 32 -
4.4.1.3.	Estructura del músculo cardíaco.....	- 33 -
4.4.1.4.	Componentes celulares del músculo cardíaco.....	- 33 -
4.4.1.4.1.	Discos intercalares .....	- 33 -
4.4.1.4.2.	Miofilamentos .....	- 33 -
4.4.1.4.3.	Sistema sacrotubular .....	- 33 -
4.4.1.4.4.	Mitocondrias .....	- 34 -
4.4.1.4.5.	Otros organelos y componentes .....	- 34 -
4.4.2.	Fisiología cardíaca.....	- 34 -
4.4.2.1.	Regulación de la corriente sanguínea.....	- 34 -
4.4.2.2.	El ciclo cardíaco .....	- 35 -
5.	OBJETIVOS .....	- 36 -
5.1.	OBJETIVOS GENERALES.....	- 36 -
5.2.	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	- 36 -
6.	HIPOTESIS .....	- 36 -
7.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	- 36 -
7.1.	RECONOCIMIENTO, RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA PLANTA .....	- 36 -
7.2.	CÁLCULO DE MATERIA SECA .....	- 37 -
7.3.	REPRODUCCIÓN EXPERIMENTAL.....	- 37 -
7.3.1.	Ambiente de experimentación .....	- 37 -
7.3.2.	Elección y preparación de los animales.....	- 37 -
7.3.3.	Tratamientos .....	- 37 -

7.3.4.	Procedimientos generales .....	- 38 -
8.	RESULTADOS .....	- 38 -
8.1.	SINTOMAS Y SIGNOS.....	- 39 -
8.1.1.	Parámetros sanguíneos.....	- 40 -
8.1.2.	Hallazgos de necropsia .....	- 43 -
8.1.3.	Hallazgos histopatológicos .....	- 44 -
9.	DISCUSIÓN .....	- 45 -
10.	CONCLUSIONES .....	- 48 -
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	- 49 -



## LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

### CUADROS

Cuadro 1	Dosis tóxica para diferentes especies según sus autores.	27
Cuadro 2	Identificación y tratamientos de los ovinos utilizados en el experimento.	37
Cuadro 3	Tratamiento y resultados de intoxicación por <i>N. oleander</i> .	38
Cuadro 4	Grados de la sintomatología después de la administración de <i>N. oleander</i> .	39
Cuadro 5	Valores plasmáticos del animal N° 1 (Testigo).	40
Cuadro 6	Valores plasmáticos del animal N° 2 intoxicado con 0,5g/kg de planta verde.	41
Cuadro 7	Valores plasmáticos del animal N° 3 intoxicado con 0,25g/kg de planta verde.	41
Cuadro 8	Valores plasmáticos del animal N° 4 intoxicado con 0,15g/kg de planta verde.	41
Cuadro 9	Valores plasmáticos del animal N° 5 intoxicado con 0,103g/kg de planta seca.	41
Cuadro 10	Valores plasmáticos de referencia para ovinos	42
Cuadro 11	Severidad de las lesiones histológicas.	44

### FIGURAS

Figura 1	<i>Nerium oleander</i> . Hojas y flores	19
Figura 2	Ejemplar de <i>N. oleander</i> en cercanías de campos pastoreados. Estación experimental Mario A. Cassinoni.	19
Figura 3	Frecuencia cardíaca de los ovinos intoxicados por <i>N. oleander</i> .	39
Figura 4	Ovino N°4 con síntomas de depresión luego de la administración de <i>N. oleander</i> .	40
Figura 5	Valores plasmáticos de la enzima CPK en los ovinos N° 2, 3, 4 y 5 en el transcurso de la intoxicación.	42
Figura 6	Valores plasmáticos de la enzima CPK en el Ovino N°1 (Testigo).	43
Figura 7	Corazón. Ovino N° 2. Áreas blanquecinas en ventrículo izquierdo (Flecha 1) y zonas de hemorragias en ventrículo derecho. (Flecha 2).	44
Figura 8	Miocardio. Ovino N°2. Degeneración y necrosis de las fibras miocárdicas. Pérdida de la estriación con degeneración hialina (flecha).	45
Figura 9	Miocardio. Ovino N°4. Infiltración del miocardio por macrófagos (flechas).	45

## 1. RESUMEN

*Nerium oleander* es un arbusto ornamental que se encuentra frecuentemente en caminos, jardines e instalaciones de trabajo para ovinos y bovinos en establecimientos del Uruguay. Los glucósidos presentes en su composición química -entre ellos la oleandrina- son muy tóxicos para animales y humanos, provocando la muerte por insuficiencia cardio-respiratoria. En el país existe sólo un antecedente de intoxicación en animales en la especie bovina. El objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos tóxicos de *N. oleander* en ovinos. Se administró a 4 ovinos adultos, la planta por vía oral en dosis únicas de 0,5; 0,25 y 0,15 g/kg de peso vivo (PV) de hojas verdes y 0,103 g/kg de PV de hojas secas. Los signos clínicos comenzaron 1 hora después de la administración de la planta en el ovino N°2, 4 horas en el ovino N°3, 9 horas en el ovino N°4 y 2 horas para el ovino N°5. Estos se caracterizaron por depresión, disnea marcada, polaquiuria, taquicardia, bradicardia y arritmias cardíacas, finalizando con la muerte de 3 animales a las 6, 11 y 32 horas posteriores a la administración de la planta. El ovino N°4 que recibió la dosis de 0,15 g/kg de PV de hojas verdes, murió 204 horas después. Los hallazgos principales de necropsia se circunscribieron al corazón, con hemorragias petequiales en epi-endocardio y áreas blanquecinas en el miocardio, observándose congestión y edema en el pulmón. Las alteraciones histopatológicas del miocardio consistieron en áreas de necrosis y degeneración de las fibras miocárdicas con pérdida de la estriación. En algunas áreas del miocardio había infiltrado inflamatorio compuesto por células mononucleares y macrófagos. En el pulmón se encontró enfisema pulmonar, congestión y edema. En el hígado fue observado vacuolización de los hepatocitos, degeneración e infiltración grasa, apreciándose en algunos casos necrosis centrilobular, infiltración con células mononucleares, congestión y edema. Los niveles plasmáticos de creatin-fosfo-quinasa aumentaron considerablemente una hora post dosificación de la planta, cayendo luego con el correr del tiempo. Se concluye que las hojas verdes y secas de *N. oleander* son tóxicas para los ovinos a las dosis utilizadas.

## 2. SUMMARY

*Nerium oleander* is an ornamental shrub frequently found in roads, gardens and cattle-sheep farm working facilities in Uruguay. Glucosides present in its chemical composition –among them the oleandrin- are highly toxic for animals and humans, causing death from cardiac-respiratory failure. There is only one report of cattle poisoning in Uruguay. The objective of this work was to study the toxic effects of the *N. oleander* in ovine species. Four adult sheep were administered the plant orally in single doses of 0.5; 0.25 and 0.15 g/kg of live weight (LW) of green leaves and 0.103 g/kg of LW of dry leaves. The clinical signs started 1 hour after plant administration in sheep N°2; 4 hours in sheep N°3; 9 hours in sheep N°4 and 2 hours in sheep N°5. The clinical signs showed by the sheep were depression, severe dyspnoea, polakiuria, tachycardia, bradycardia and cardiac arrhythmias, concluding with the death of the 3 animals 6, at 11 and 32 hours after the administration of the plant. The sheep N°4, that received the 0.15 g/kg LW dose of green leaves, died after 204 hours. Autopsy main findings were limited to the heart, with petechial bleeding in the epi-endocardium, and white areas in the myocardium. Congestion and edema were verified in the lung. Myocardium histopathological alterations were characterized by areas of necrosis and myocardial fibers degeneration with striation loss. In some of the

myocardium areas, there was inflammatory infiltrate formed by mononuclear cells and macrophages. Pulmonary Emphysema; congestion and edema were found in the lungs. The liver presented vacuolisation of the hepatocytes; degeneration and fat infiltration; some cases presenting centrilobular necrosis; infiltration of mononuclear cells; congestion and edema. Phospho-creatine kinase plasma levels increased considerably one hour after plant dosage, decreasing after some time. Our findings verify that *N. oleander* green and dry leaves are toxic for sheep. The lethal toxic doses established in this investigation for sheep were 0.15 g/kg LW of green leaves and 0.103 g/kg LW of dry leaves

### 3. INTRODUCCIÓN

La importancia de las plantas tóxicas, fundamentalmente por su impacto económico, han sido estudiadas tanto a nivel regional (Riet-Correa & Medeiros, 2001; Rissi y col., 2007; Assis y col., 2010) como nacional (Riet-Correa & Medeiros, 2001; Matto, 2008; Rivero, 2011). Estos trabajos estiman que en Brasil representan aproximadamente un 14% de las pérdidas productivas.

En Uruguay, datos aportados por los Laboratorios de Diagnóstico Regional Este y Noroeste de División de Laboratorios Veterinarios Miguel C. Rubino (DILAVE), muestran que la incidencia de intoxicaciones por plantas en ovinos, representó 11% y 15% de los casos diagnosticados y que el porcentaje de mortalidad promedio fue 13,5% y 4.7% para las áreas de influencia respectivas (Rivero y col., 2011).

Las pérdidas económicas pueden ser clasificadas en directas e indirectas.

Las primeras son consecuencia de la muerte de animales, disminución de los índices reproductivos (aborto, infertilidad, malformaciones), reducción de la productividad y otras alteraciones debidas a enfermedades transitorias subclínicas, como disminución de la producción de leche, carne o lana y aumento de la susceptibilidad a otras enfermedades (Riet-Correa & Medeiros, 2001; Riet-Correa y col., 2007).

Las pérdidas indirectas incluyen: costos de control y, medidas de manejo para evitar intoxicaciones; reducción del valor del forraje debido al atraso en su utilización; compra de ganado para sustituir los muertos y los gastos asociados al diagnóstico y tratamiento de los animales afectados (Riet-Correa & Medeiros, 2001; Riet-Correa y col., 2007).

En el Uruguay se conocen más de 31 especies y 26 géneros de plantas tóxicas, pero las identificadas como causantes de pérdidas económicas son relativamente pocas (Rivero y col., 2011).

*Trifolium repens* y *Trifolium pratense* junto a otros géneros están implicados en la génesis del meteorismo espumoso, siendo una de las causas principales de muerte en el país. *Baccharis coridifolia* es considerada de importancia toxicológica en situaciones en que son transportados animales que desconocen la planta a áreas donde existe la presencia abundante de la misma (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

Los trabajos de Matto y col. (2010) y Rivero y col. (2011) sobre la epidemiología de las intoxicaciones en el país, demuestran que la causada por *Senecio* spp. es la más frecuente en la región este, ocasionando una disfunción hepática crónica fatal (Kelly, 2002) en los bovinos ya que los ovinos son más resistentes (Riet-Correa & Méndez, 2007). Por otra parte, en el litoral el mayor número de focos registrados se deben a causa del *Cestrum parqui* (Riet-Correa & Medeiros, 2001; Matto y col., 2010).

En nuestro país muchas muertes súbitas de animales suelen atribuirse a enfermedades infecciosas, como la clostridiosis o carbunco bacteriano, sin detectarse claramente la verdadera causa de la muerte. Esta es la base de por qué toman relevancia una serie de plantas tóxicas (Ej. *Nerium oleander*) que causan la muerte repentina de los animales y que a la inspección macroscópica no dejan evidencias claras de la verdadera etiología (Galey y col., 1996).

*Nerium oleander*, de la familia Apocynaceae, es conocida normalmente como “Laurel rosa”, “Laurel de jardín”, “Adelfa”, siendo nativa de las regiones del Mediterráneo y Asia, aunque se encuentra distribuida por países tropicales y sub tropicales de todo el mundo (Aslani y col., 2007). Adaptada a la sequía y muy decorativa, es una planta que se puede encontrar en los jardines y canteros, así como en instalaciones de trabajo para dar sombra y refugio a los animales (Wilson, 1909). Existen muchos cultivares diferenciados por sus flores de varios colores (Taheri y col., 2012).

Se reconoce como una planta tóxica letal para rumiantes, equinos, aves, mascotas, e incluso a nivel humano (Wilson, 1909; Schwartz, 1974; Armién y col., 1994; Adome y col., 2003; Omidí y col., 2012). Hay registros de la intoxicación de trescientos soldados franceses del cuerpo del ejército del Mariscal Suchet, en Cataluña, en la época del emperador Napoleón a principio del siglo XIX, que consumieron carne asada con estacas de laurel y varios de ellos murieron (Wilson, 1909). En España ocurrió la intoxicación de una mujer de 82 años que bebió una infusión con hojas de este arbusto (Arriola y col., 2006) y se reconoce que han habido casos de suicidios e intentos de asesinatos provocados por la ingestión de derivados del *Nerium oleander* (Langford y col., 1996; Aslani y col., 2007). En nuestro país existen dos casos de intoxicación en humanos registrados en el año 2011 (Laborde, 2011).

Wilson, (1909) en Arizona realizó trabajos de intoxicación en caballos, mulas, vacas y ovejas, demostrando la letalidad del *N. oleander* en diferentes dosis y con distintas partes de la planta.

Hasta la fecha son muchos los casos de intoxicación en distintos animales que demuestran la alta toxicidad de esta planta para la mayoría de los mamíferos (Schwartz y col., 1974). Durante el período de 1989 hasta el 1995 Galey y col. (1996) realizaron un relevamiento de treinta y siete casos de intoxicación por *Nerium oleander* en California, donde se describe la muerte de varios bovinos, equinos, ovinos, llamas e incluso ñandúes. Otros autores hacen referencia a casos en diferentes especies: bovinos (Soto-Blanco y col., 2006; Pedroso y col., 2009), cabras (Aslani y col., 2007; Barbosa y col., 2007), llamas (Di Paolo y col., 2010), ovejas (Armién y col., 1994; Adam y col., 2001; Aslani y col., 2004), monos (Schwartz y col., 1974), conejos (Taheri y col., 2012), aves (Omidí, y col., 2012), ratones (Ali Hussien y col., 2010) e incluso mascotas (Bruneton, 2001).

En humanos la dosis letal puede ser desde una sola hoja en niños, hasta entre siete y veinte hojas para adultos (Laborde, 2011). Soto-Blanco y col. (2006) afirman que la dosis letal es el 0,005% del peso vivo del animal tanto para bovinos, como para equinos. Por otra parte Pedroso y col., (2009) lograron intoxicar bovinos con una dosis única de planta fresca de 1,0 g/kg y 0,5 g/kg de peso vivo. Riet-Correa y col., (2009) afirman que la dosis experimental para ganado varía entre 0,5 g y 1 g/Kg de peso vivo. Armién y col., (1994) comprobaron la muerte en ovinos con dosis únicas de 1 g/kg a 0,125 g/kg de peso vivo. Por otra parte Aslani y col., (2004) aseguran la muerte de ovinos con una sola dosis en base seca de 110 mg/kg de peso vivo. En la investigación de Schwartz y col. (1974) se demuestra la toxicidad en monos capuchinos, con dosis acumuladas de 30 a 60 mg/kg de peso vivo, administrada de varias formas. Según Lorgue y col., (1987) la dosis tóxica (hojas secas) sería de 3 g en el perro y de 2,5 g en el gato.

La toxicidad de *N. oleander* se debe a la presencia de glucósidos cardíacos, de acción similar a los glucósidos digitálicos, que generan un efecto inotrópico positivo sobre las células cardíacas causando fallas en el ritmo. De los glucósidos cardíacos

aislados, oleandrina y nerina resultan ser los de mayor toxicidad (Di Paolo y col., 2008).

En el Uruguay, *N. oleander* ha sido registrada en el litoral oeste como causa de muertes en bovinos en 1997 (Rivero y col., 2011). Hasta el momento en el país no hay trabajos ni registro de casos donde se haya demostrado toxicidad para ovinos, ni se conoce claramente la sintomatología ni hallazgos patológicos que permitan demostrar la ocurrencia de la misma.

El objetivo del presente trabajo es reportar los hallazgos clínicos, macroscópicos e histológicos de la reproducción experimental de la intoxicación por *Nerium oleander* en ovinos.

## 4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 4.1. PLANTAS TÓXICAS

Las intoxicaciones por plantas en animales de producción en la región son conocidas desde que los pioneros españoles introdujeron las primeras cabezas de ganado en pasturas naturales (Riet-Correa y Medeiros, 2001). Existen incluso relatos anteriores que sugieren que los nativos utilizaban estas propiedades vegetales para la captura de peces (plantas ictiotóxicas). En aguas más o menos estancadas maceraban las raíces de estas plantas que, a través de la liberación de su principio tóxico, "atontaban" a los peces facilitando su cosecha. Es así que desde el crecimiento de la ganadería y el establecimiento de la producción animal como uno de los pilares fundamentales de la economía, ha sido necesario ahondar en el estudio de las plantas tóxicas, principalmente aquellas de interés pecuario (Tokarnia y col., 2000).

#### 4.1.1. Definición de planta tóxica

Se considera "planta tóxica de interés pecuario", toda aquella que una vez ingerida por los animales domésticos en condiciones naturales causa daños a la salud (incluso la muerte), siendo necesaria la comprobación experimental de su toxicidad. No están incluidas dentro de esta definición a las plantas que sólo demostraron su toxicidad experimentalmente o aquellas que evidenciaron algún principio activo tóxico por análisis químicos u otras técnicas de laboratorio (Tokarnia y col., 2000).

El axioma de Paracelso "*Sola dosis facit venenum*" ("Sólo la dosis hace al veneno"), puede aplicarse perfectamente para el caso de las toxinas naturales. La toxicidad de una planta depende directamente de la cantidad de toxina ingerida por los animales, en una unidad de tiempo (Villar & Ortiz, 2006).

De este modo, existen plantas que debido a su toxicidad no deberían ser ingeridas nunca por los animales (ej. *Cestrum parqui*, *Nerium oleander*, *Senecio* spp.), mientras que otras tienen un alto valor nutritivo y buenas condiciones forrajeras (ej. *Medicago* spp., *Trifolium* spp., *Sorghum* spp.), siendo consideradas tóxicas bajo ciertas condiciones que deben conocerse bien para evitar problemas. (Villar & Ortiz, 2006).

#### 4.1.2. Importancia económica

Las plantas tóxicas en los sistemas de producción ganaderos son importantes por las pérdidas económicas que ocasionan. Dichas pérdidas son directas e indirectas.

Las pérdidas directas son aquellas debidas a muertes de animales, enfermedades subclínicas, disminución de los índices reproductivos (abortos, infertilidad, malformaciones) y productividad de los animales sobrevivientes, decomisos en plantas frigoríficas, alteraciones asociadas a inmunodepresión (aumento de la susceptibilidad a otras enfermedades, enfermedades transitorias), entre otros (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

Las pérdidas indirectas incluyen los costos de control de las plantas tóxicas en los predios, las medidas de manejo para evitar las intoxicaciones (instalación de cercas, pastoreo alternativo), la reducción del valor del forraje debido al retraso en su utilización, la reducción del valor de la tierra, la compra de ganado para sustituir a los animales muertos, y gastos asociados al diagnóstico de las intoxicaciones y tratamiento de los animales afectados (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

Resulta difícil estimar la magnitud de los perjuicios económicos causados por estas intoxicaciones debido a que no existen datos confiables de todos los componentes citados anteriormente. Sin embargo, las pérdidas causadas por muertes son fáciles de determinar cuándo se dispone de datos obtenidos de laboratorios de diagnóstico sobre la frecuencia de causas de muerte en una región determinada (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

Datos aportados por los Laboratorios de Diagnóstico Regional Este y Noroeste de la DILAVE, muestran que la incidencia de intoxicaciones por plantas en ovinos correspondió a 11% y 15% de los casos diagnosticados, respectivamente. El porcentaje de mortalidad promedio por plantas tóxicas en esta especie fue 13,5% para el área de influencia del Laboratorio Regional Este y 4,7% para el área de influencia del Laboratorio Regional Noroeste (Rivero y col., 2011).

Según los datos del Laboratorio de Patología Veterinaria del Hospital Veterinario de la Universidad Federal de Campina Grande en Paraíba, Brasil, en el periodo 2000-2007, el 7,4% de los diagnósticos de muertes en bovinos, el 13% en ovinos, el 6,4% en cabras y el 14% en equinos, fueron causados por plantas tóxicas. Las pérdidas en Paraíba, para este periodo, se estimaron en 3.895 bovinos, 8.374 ovinos, 6.390 caprinos y 366 equinos, lo que representa una pérdida económica anual debido a la muerte de los animales, de R \$ 2.733.097 (Assis y col., 2010).

En el Uruguay se conocen más de 31 especies y 26 géneros de plantas tóxicas, pero las identificadas como causantes de pérdidas económicas son relativamente pocas (Rivero y col., 2011). *Trifolium repens* y *Trifolium pratense*, los cuales junto a otros géneros, están implicados en la génesis del meteorismo espumoso y son identificados como las causas principales de muertes en el país (Riet-Correa & Medeiros, 2001). También alcanza gran importancia *Baccharis coridifolia* en animales transportados de áreas donde no existe la planta a lugares donde sí se puede encontrar (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

En el área de influencia del Laboratorio Regional Noroeste de Paysandú las principales plantas tóxicas que afectaron a bovinos fueron *Cestrum parqui*, *Senecio* spp., *Baccharis coridifolia*, *Trifolium* spp. (meteorismo) e intoxicación por nitritos. En la realidad el mayor número de problemas y muertes por plantas lo producen *Trifolium repens* y *Trifolium pratense* a través del meteorismo espumoso, pero al ser

esta una enfermedad muy conocida no se remiten casos al laboratorio y por tanto *Cestrum parqui* es identificada como la planta causante del mayor número de intoxicaciones (Matto, 2008). A su vez, en ovinos las más importantes han sido la intoxicación crónica por cobre causada por *Trifolium repens* y *Trifolium pratense* y las causadas por *Anagallis arvensis*, *Nierembergia repens* y *Sessea vestioides* (Rivero y col., 2011).

Por su parte, datos aportados por el Laboratorio Regional Este de Treinta y Tres establecen que en bovinos las principales causas de muertes fueron debidas a *Senecio* spp. y meteorismo por *Trifolium* spp.; siendo la intoxicación crónica por cobre la causa más frecuente de muertes en ovinos (Rivero y col., 2011).

#### **4.1.3. Modo de acción de las plantas tóxicas**

Para provocar efectos nocivos estas plantas deben ser ingeridas en cantidades relacionadas con el peso del animal y se expresan en gramos por kg de peso vivo (g/kg pv) o en porcentaje de planta en relación al peso del animal. La mayoría de las plantas tóxicas producen enfermedad cuando son ingeridas en dosis únicas, aunque otras, para causar daños, requieren su ingestión durante varios días. En función de la evolución del cuadro clínico-patológico, podemos tener una intoxicación aguda (hiperaguda, aguda y subaguda) o crónica (Tokarnia y col., 2000).

De acuerdo con su modo de acción, las plantas tóxicas pueden ser divididas en plantas de acción directa y de acción remota. Las primeras son aquellas que tienen efecto sobre el tubo digestivo, mientras que en las que presentan acción remota el principio activo es absorbido por la mucosa gastrointestinal, sin comprometer la funcionalidad digestiva, y es transportado al hígado a través de la circulación porta pudiendo en algunos casos alcanzar la circulación general. La gran mayoría de las plantas tóxicas de interés pecuario se incluye dentro de este último grupo, y contienen a su vez principios activos con acción específica causando un cuadro clínico-patológico más o menos característico (Tokarnia y col., 2000).

Algunas plantas tienen principios tóxicos que son absorbidos y eliminados con rapidez, por lo que en estos casos para que ocurra la muerte del animal la dosis letal debe ser ingerida en corto plazo. Dentro de este grupo se incluye *Cestrum parqui*, una solanácea que causa hepatotoxicidad aguda bajo condiciones de campo en América del Sur y Australia. Por su parte, existen otras cuyos principios activos son eliminados lentamente, reteniéndose en el organismo hasta alcanzar niveles tóxicos que derivan en la muerte del animal debido a su efecto acumulativo (Kelly, 1988; Tokarnia y col., 2000). La hematuria enzoótica causada por *Pteridium aquilinum*, constituye un claro ejemplo de estas últimas, debiendo ser consumida por períodos mayores a un año para provocar el cuadro clínico (Gava, 1993).

Las plantas contienen diversidad de sustancias que resultan tóxicas para los animales. Para cada órgano, tejido o sistema, existe en algún lugar del mundo plantas con sustancias que actúan como inhibidores químicos o antagonistas del metabolismo celular (Odriozola, 2003).

La mayor presión para la producción de toxinas es ejercida por microbios e insectos, y no tanto por los grandes animales. En general las malezas son más ricas en principios químicos de defensa que las forrajeras, ya que estas últimas han evolucionado con los animales de pastoreo, y por hábitos de crecimiento son capaces de sobrevivir a la defoliación frecuente (Odriozola, 2003).

#### 4.1.4. Epidemiología de las intoxicaciones por plantas

La ocurrencia, frecuencia y distribución geográfica de las intoxicaciones por plantas pueden estar determinadas por diversos factores:

La palatabilidad es un elemento que debe tenerse en cuenta ya que, al contrario de la creencia popular, de que solamente causan intoxicación las plantas no palatables consumidas en condiciones especiales, muchas de las plantas tóxicas son extremadamente apetecibles. Forrajeras como el sorgo (intoxicación por ácido cianhídrico) y algunas leguminosas (meteorismo e intoxicación crónica por cobre), constituyen claros ejemplos de este tipo. A su vez, el hambre y la sed son factores de gran importancia epidemiológica, asociados muchas veces al transporte de los animales. Durante el invierno o las sequías, algunas plantas tóxicas permanecen verdes y aunque poseen menor palatabilidad son ingeridas por los animales hambrientos. Por otro lado los animales con privación de agua pierden la palatabilidad y capacidad de selección, condiciones que también favorecen la ingesta de plantas tóxicas poco palatables (Riet-Correa & Méndez, 1991).

El desconocimiento de algunas plantas por parte de los animales es otro factor que puede estar asociado al transporte. Un claro ejemplo de esto es la intoxicación por *Baccharis coridifolia* que se presenta en animales que no conocen la planta y la consumen una vez que entran en contacto con la misma (Riet-Correa & Méndez, 1991).

Finalmente, otro componente a tener en cuenta en la epidemiología de las intoxicaciones por plantas, es la variación de toxicidad que puede sufrir una misma especie vegetal debido a diversos factores entre los que se destacan tipo de suelo, época del año y fase de crecimiento (Riet-Correa & Méndez, 1991).

En base a esto, Gallo, (1979) propone clasificarlas en tóxicas permanentes, temporarias, circunstanciales y forrajeras parasitadas por hongos tóxicos. Las primeras son aquellas que en cualquier momento de su ciclo vegetativo poseen el principio activo, sin variar sustancialmente su concentración (ej. *Conium maculatum*), mientras que las tóxicas temporarias incluyen aquellas plantas que en determinado período de desarrollo poseen alta concentración de principio tóxico (ácido cianhídrico), que luego pierden al completar su ciclo vegetativo, constituyendo forrajeras de elección (ej. Sorgo). Por su parte, se consideran plantas tóxicas circunstanciales las que en determinadas condiciones ecológicas o ambientales, o épocas del año, aumentan su concentración de principios activos (ej. *Cynodon dactylon*). El último grupo incluye huéspedes de hongos que poseen alta toxicidad (ej. *Paspalum dilatatum* - *Claviceps paspali*).

En la salud humana revisten importancia por la posibilidad de intoxicaciones accidentales, generalmente por infusiones, así como también por el consumo de leche, carne y huevos que presenten residuos tóxicos de plantas que el animal ingirió (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

#### 4.1.5. Diagnóstico de intoxicaciones por plantas

Para el diagnóstico de las intoxicaciones por plantas es necesario conocer las plantas tóxicas de la región y los cuadros clínico-patológicos causados por ellas. Son muy importantes los datos epidemiológicos como presencia de la planta, variaciones en su toxicidad, frecuencia de la enfermedad, época de ocurrencia y condiciones en las que ocurre la ingestión.

La constatación de los signos clínicos y su evolución también son necesarias, mientras que en algunos casos el estudio de la bioquímica sanguínea puede aportar datos importantes para el diagnóstico diferencial. Los estudios toxicológicos y reproducciones experimentales, a nivel de laboratorio, no son de rutina para el diagnóstico de intoxicación, considerando a su vez que los principios activos de muchas plantas tóxicas son desconocidos. Sin embargo, mediante la cuantificación del principio activo, es posible la confirmación del diagnóstico en algunas intoxicaciones (Riet-Correa & Méndez, 1991).

#### **4.1.6. Control y profilaxis**

Ante sospecha de intoxicación por consumo de plantas tóxicas como primer medida se deben retirar los animales del potrero en cuestión, con el fin de evitar que los mismos continúen consumiendo la planta. En caso de enfrentarse a una intoxicación que cause muerte súbita, el retiro debe realizarse con extremo cuidado y lentamente, ya que el ejercicio puede acelerar la muerte. Cuando se trata de intoxicaciones de evolución subaguda o crónica, esta medida de manejo no es efectiva, debido a la existencia de lesiones irreversibles. La segunda medida a ser tomada refiere al tratamiento de los animales enfermos (Tokarnia y col., 2000).

Cabe destacar que para la gran mayoría de las intoxicaciones por plantas no existen tratamientos específicos o antídotos. Esto hace que prevenir la absorción de los principios tóxicos a nivel gastrointestinal, el tratamiento sintomático, así como promover la excreción de las sustancias tóxicas, sea de vital importancia (Tokarnia y col., 2000).

No obstante, el mayor empeño debe enfocarse en la prevención de la intoxicación. La erradicación de las plantas tóxicas constituye la medida más eficiente de profilaxis, pero se debe tener en cuenta que resulta dificultosa en plantas nativas, donde la misma se logra en pequeña escala. Evitar el acceso de los animales en áreas invadidas por plantas tóxicas en las cuales la erradicación no es posible se hace imperioso. Conocer el ciclo biológico y epidemiología de la planta en cuestión, nos permite realizar un manejo diferencial estacional (Tokarnia y col., 2000).

El desarrollo de aversión condicionada es una de las estrategias profilácticas más difundidas y promisorias (Riet-Correa & Medeiros, 2001). A modo de ejemplo podemos citar la práctica habitual realizada en la región para evitar el consumo de *Baccharis coridifolia*, donde los productores practican frotamiento de los morros y encías de aquellos animales que no la conocen y que serán transportados hacia campos que sí la poseen, para de esta forma inhibir su consumo y la consecuente intoxicación (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

El hábito de pastoreo en los rumiantes se adquiere mediante la formación de grupos donde los animales jóvenes aprenden a comer emulando a los animales mayores que los guían en la selección del alimento. La selección de pasturas que realizará el animal en su vida adulta, dependerá del aprendizaje del tipo de dieta ingerido en etapas tempranas de su vida (Riet-Correa & Medeiros, 2001).

#### **4.1.7. Metodología de investigación sobre plantas tóxicas de interés pecuario**

Cuando pretendemos establecer la causa de una enfermedad de etiología desconocida, posiblemente causada por una planta tóxica, debemos realizar una

investigación basada en una metodología correcta para así obtener resultados confiables. A nivel pecuario el método principal de investigación se basa en la experimentación con animales con el fin de determinar la intoxicación. Posteriormente, en una segunda fase de la investigación, podrían realizarse estudios con el fin de aislar y caracterizar los principios activos (Tokarnia y col., 2000).

En las reproducciones experimentales debe tenerse en cuenta utilizar la misma especie que es afectada naturalmente. Un error frecuentemente cometido, es la generalización de resultados, definiendo que resultados experimentales obtenidos en una especie animal pueden ser válidos para otras. La planta utilizada en la reproducción debe ser administrada en base fresca recién cosechada. Esto es importante ya que algunas plantas ven afectada su toxicidad luego del proceso de secado. La administración se recomienda que sea de manera natural, emulando lo mejor posible la ingesta en condiciones normales. La reproducción experimental resulta el modo más fácil, rápido, económico y seguro para determinar la eventual toxicidad de una planta (Tokarnia y col., 2000).

## **4.2. PLANTAS QUE AFECTAN EL FUNCIONAMIENTO DEL CORAZÓN**

Las plantas que afectan el funcionamiento del corazón pueden ser divididas en las que causan “muerte súbita” (intoxicación súper aguda, sin alteraciones significativas del corazón) y las que causan intoxicación de evolución subaguda a crónica (con graves alteraciones regresivas y fibrosis cardiaca) (Tokarnia y col., 2000).

### **4.2.1. Consideraciones sobre las plantas que afectan el corazón**

Para un buen estudio de las plantas que afectan el funcionamiento del corazón se debe tener en cuenta una serie de características claves que pueden interferir en el modo de acción de las diferentes plantas tóxicas a la hora de su estudio. Entre ellas se encuentran:

#### **4.2.1.1. Dosis tóxica**

Dependiendo del principio activo que contenga la planta, variará su toxicidad, por lo que algunas plantas van a producir daños con dosis más bajas que otras. También se debe tener en cuenta el estado vegetativo de la planta pues suele suceder que en algunos casos, la planta verde es más nociva que la seca y en otros casos sucede a la inversa (Tokarnia y col., 1983; Tokarnia y col., 2004).

La región donde se recolecta la planta es importante, obteniéndose resultados dispares cuando la reproducción experimental se realiza con muestras de diferente procedencia, mientras que los resultados obtenidos con plantas de igual origen puedan llegar a conclusiones más claras (Tokarnia y col., 1987).

A modo de establecer con exactitud las dosis, siempre se debe considerar la posibilidad de utilizar dosis únicas o repetidas (Tokarnia y col., 2000).

#### **4.2.1.2. Efecto acumulativo**

Dependiendo de la planta en estudio, antes de desarrollar el trabajo experimental, se debe conocer si existe efecto acumulativo o no y de acuerdo a esto, definir la dosis a probar (Tokarnia & Döbereiner, 1986).

#### 4.2.1.3. Susceptibilidad

Es un error creer que el efecto tóxico, y por lo tanto su cantidad, en una especie animal puede ser la misma que en otras especies. Incluso, dentro de la misma especie hay variaciones entre razas, categorías e individuos (Tokarnia y col., 2000; Nogueira y col., 2010). Un ejemplo claro se aprecia en Brasil donde los bovinos son mucho más susceptibles que los búfalos (Barbosa y col., 2003; Tokarnia y col., 2004).

#### 4.2.1.4. Diferencias en trabajos experimentales

Otro punto a tener en cuenta siempre que se realiza una intoxicación experimental, es el reconocer que las condiciones a las que son sometidos los animales no son las naturales, por lo que los resultados quedan abiertos a discusiones entre lo que se puede dar en la realidad o no. En base a esto, es de mucho valor la descripción de casos de intoxicaciones naturales por plantas que afectan el funcionamiento del corazón, a lo largo del tiempo, y en diferentes lugares (Döbereiner y col., 1983).

#### 4.2.1.5. Ejercicio físico

Se ha demostrado que es un punto clave en el estudio de este tipo de intoxicaciones, pues el ejercicio muchas veces es el desencadenante de la sintomatología tóxica. Animales intoxicados con dosis altas desarrollaron síntomas en el mismo lapso que animales afectados con cantidades menores y expuestos a esfuerzos físicos (Gava y col., 1998; Tokarnia y col., 2000; Barbosa y col., 2003; da Silva y col., 2006; Vasconcelos y col., 2008; Nogueira y col., 2010; Soares y col., 2011).

#### 4.2.1.6. Hallazgos histológicos

Estos hallazgos dependen de la interpretación del investigador y en el momento en el que fueron analizados ya que con el correr de los años se adquieren nuevas técnicas y tecnologías que cambian el modo de interpretar algunas cosas (Tokarnia y col., 2000).

Otra consideración a recordar, es que en ensayos donde se administraron dosis repetidas, se obtuvieron lesiones histopatológicas más claras en hígado y corazón, que con dosis únicas lo que puede atribuirse a que son procesos con mayor evolución. (Soares y col., 2011).

### **4.2.2. Plantas que causan muerte súbita**

Existen alrededor de 88 especies de plantas tóxicas de interés pecuario, pertenecientes a 50 géneros, conocidas en Brasil. Doce de estas plantas pertenecen a este grupo, que son responsables del 60% de las muertes de bovinos por plantas tóxicas en este país (Haraguchi, 2003).

En Brasil, la muerte súbita en los rumiantes causada por la ingestión de plantas venenosas cardiotoxicas se ha asociado con el consumo de especies de los géneros *Palicourea*, *Arrabidaea*, y *Amorimia* (anteriormente *Mascagnia*), además de *Pseudocalymma elegans* y *Nerium oleander*. Entre las mencionadas plantas, y debido a su alta toxicidad, amplia distribución y alta palatabilidad, *Palicourea*

*marcgravii* es la principal causa de muerte súbita en rumiantes (Haraguchi, 2003; Barbosa y col., 2003; Soares y col., 2011).

En condiciones naturales la especie principalmente afectada por este tipo de plantas es la bovina, aunque pueden afectarse también ovinos y equinos dependiendo del lugar donde habiten (Tokarnia y col., 2000).

Estas plantas causan una intoxicación que puede ser reproducida administrando dosis únicas pequeñas (0.6 a 2 g/kg) (Barbosa y col., 2003; Tokarnia y col., 2004; Vasconcelos y col., 2008, Helayel y col., 2009); o medias (5 a 20 g/kg) (Vasconcelos y col., 2008; Soares y col., 2011) y se caracterizan por tener una evolución súper aguda. Los animales tienen una apariencia saludable y de un momento a otro caen al suelo muriendo en unos minutos (Tokarnia y col., 2000). Los hallazgos de necropsia son prácticamente nulos, pero los hallazgos histopatológicos revelan leves alteraciones degenerativas y circulatorias. No son muy constantes pero por lo general se sitúan en el hígado y corazón. Cuando está presente la lesión en riñón, es muy característico pero no patognomónico, produciendo una degeneración hidrópico vacuolar de las células epiteliales de los túbulos contorneados distales, típico de intoxicación por monofluoracetato presente en varias plantas de este tipo (Gava y col., 1998; Barbosa y col., 2003; Vasconcelos y col., 2008; Helayel y col., 2009; Nogueira y col., 2010; Soares y col., 2011; Pavarini y col., 2011). El cuadro clínico-patológico sugiere que estas plantas tienen principios tóxicos que interfieren en el funcionamiento del corazón; todo indica que los animales mueren de una insuficiencia cardiaca aguda (Gava y col., 1998; Tokarnia y col., 2000). Cuando la muerte es muy rápida por la ingesta de altas cantidades de estas plantas, es que probablemente no puedan encontrarse hallazgos histopatológicos (Nogueira y col., 2010).

Las plantas de interés pecuario que ocasionan estos daños en Brasil se clasifican en tres familias botánicas, a saber: *Rubiaceae*, *Bignoniaceae* y *Malpighiaceae* (Tokarnia y col., 2000).

En la familia Rubiaceae se encuentran las plantas del género *Palicourea*. Dentro de estas, *Palicourea marcgravii* es la que causa el 80% de las muertes en animales por plantas tóxicas en la región amazónica. Distribuida en prácticamente todo Brasil, a excepción de la Región Sur y en el estado de Mato Grosso, y con una muy buena palatabilidad, esta planta suele causar problemas de muertes súbitas en bovinos que tienen acceso a ella (Barbosa y col., 2003; Vasconcelos y col., 2008; Riet-Correa y col., 2009). Además hay registros de intoxicaciones experimentales en otras especies como equinos, ovinos, caprinos, conejos y cobayos. Está establecido que su principio activo es el ácido monofluoroacético, y se sabe que esta sustancia interfiere en el ciclo de Krebs, teniendo marcado efecto tóxico sobre el funcionamiento del corazón y del sistema nervioso central, causando la muerte del animal a causa de una fibrilación ventricular, o por una excesiva estimulación del sistema nervioso central (Haraguchi, 2003; Nogueira y col., 2010). Dependiendo de la especie, hay un predominio de síntomas cardiacos sobre los nerviosos y viceversa. En el bovino, el efecto principal asienta en el corazón (Allcroft & Jones, 1969; Hall, 1972; Robinson & Maxie, 1993).

*Palicourea aeneofusca*, de la zona de Pernambuco y del este de Bahía, *Palicourea juruana*, de la región de Pará, Amazonas y Porto Velho, y *Palicourea grandiflora*, distribuida en Porto Velho y Mato Grosso, son otras plantas de la familia Rubiaceae que causan muertes súbitas en Brasil. A diferencia de *P. marcgravii*, como la

localización de estas plantas es más puntual y menos extensa, no tienen tanta incidencia como la anterior, aunque sus características y toxicidad son muy similares (Tokarnia y col., 2000; Vasconcelos y col., 2008).

De la familia Bignoniaceae; *Arrabidaea bilabiata* es la más reconocida en la zona del Amazonas. Si bien es causa común de muerte en bovinos, no es tan reconocida como la *P. marcgravii*. A diferencia de esta última, los casos suelen darse en las zonas de inundación y en las épocas de julio y agosto cuando hay movimientos de animales. Además es una planta de baja palatabilidad por lo que los animales la consumen más comúnmente en caso de pasar hambre. Su principio activo son los glucósidos de tipo esteroideos cardio-activos y causan una sintomatología similar a los del ácido monofluoroacético (Tokarnia y col., 2000, Haraguchi, 2003; Tokarnia y col., 2004). Además se ha demostrado la presencia de monofluoracetatos por cromatografía (Nogueira y col., 2010).

*Arrabidaea japurensis* y *Pseudocalymma elegans* son otras plantas de esta familia con alta toxicidad, que causan muerte súbita, aunque su principio activo no está establecido, y su incidencia se ve muy limitada a las zonas donde se encuentran (Tokarnia & Döbereiner 1981; Helayel y col., 2009).

La última familia de plantas que afecta al corazón y mata de forma sobreaguda es la Malpighiaceae. A diferencia de las anteriores familias mencionadas, ésta se caracteriza por causar la muerte con dosis más elevadas que las anteriores. Dosis medias de entre 5 g/kg y 60g/kg de peso vivo que por lo general se ingieren en varias oportunidades con efecto acumulativo. Naturalmente sólo hay registro de casos en bovinos y caprinos, aunque experimentalmente se demostró su toxicidad en otras especies (Gava y col., 1998; Tokarnia y col., 2000; Vasconcelos y col., 2008; Soares y col., 2011). Si bien no es claro cuáles son sus principios tóxicos, se reconoce cromonas (Haraguchi, 2003), y por cromatografía se sospecha la presencia de monofluoracetatos (Nogueira y col., 2010).

*Amorimia rigida*, *Amorimia elegans*, *Amorimia pubiflora*, *Amorimia aff. Rigida* y *Amorimia sp.* (anteriormente el género Mascagnia) pertenecen a esta familia. En las zonas donde están presentes, se ha visto que los bovinos buscan ingerirlas en cualquier época del año y son altamente tóxicas (Tokarnia y col., 2000; da Silva y col., 2006; Vasconcelos y col., 2008; Soares y col., 2011; Pavarini y col., 2011).

Si bien no existe ningún tratamiento para contrarrestar estas intoxicaciones, las medidas profilácticas que eviten su consumo por los animales, el control de la vegetación y el buen reconocimiento de las diferentes plantas, se hacen esenciales para evitar muertes de este tipo. Hay casos en los que los animales pueden llegar a recuperarse, pero para esto es indispensable evitar los esfuerzos físicos, como corridas y arreos prolongados, y que no vuelvan a consumir la planta tóxica (Tokarnia y col., 2000; Barbosa y col., 2003). Hoy en día, se está estudiando en Australia, el uso de bacterias de la flora ruminal modificadas genéticamente, para degradar de forma inocua el monofluoracetato, ya que este principio activo, presente en varias plantas que causan muerte súbita, es causante o al menos el principal responsable de la muerte de los animales (Nogueira y col., 2010).

La mayoría de los síntomas que acompañan estas intoxicaciones aparecen durante el ejercicio y se caracterizan por: pérdida del equilibrio, ataxia, taquicardia, disnea, estertores, temores musculares con posterior caída del animal en decúbito esternal y luego costo abdominal. Aparecen síntomas nerviosos como estrabismo, nistagmo, bruxismo y movimientos de pedaleo. Los animales suelen morir en las siguientes 2 a

10 horas de empezado el cuadro (Barbosa y col., 2003; Vasconcelos y col., 2008; Helayel y col., 2009; Pereira Soares y col., 2011). En casos donde el consumo de la planta tóxica no fue tan elevado, pueden aparecer animales caídos durante mucho tiempo, con arritmias cardíacas y prueba de la yugular positiva (Tokarnia y col., 2000; Riet-Correa y col., 2009; Soares y col., 2011).

No existen lesiones claras que identifiquen estas intoxicaciones a causa de este tipo de plantas. Lo más significativo se encuentra en el riñón, y es la degeneración hidrópica vacuolar de las células epiteliales de los túbulos distales, lo cual no está claro, si es debido al cuadro tóxico presente o a la eliminación de los principios activos (como el monoflouracetato) u otros metabolitos excretados por los riñones. Si bien esta lesión aparece en muchos casos, no es siempre y puede aparecer en otro tipo de enfermedades e intoxicaciones (Gava y col., 1998; Barbosa y col., 2003; Vasconcelos y col., 2008; Helayel y col., 2009; Nogueira y col., 2010; Soares y col., 2011). Muchas veces es tan rápida la muerte por falla cardíaca, que los daños en el riñón y otros órganos no llegan a presentarse (Nogueira y col., 2010).

El diagnóstico se hace por el reconocimiento de hojas o parte de las plantas en el tubo digestivo, la presencia de la planta en el ambiente donde sucedió la muerte, y la diferenciación de otras causas de muerte súbitas como pueden ser otras plantas, carbunco o ataques por ofidios (Tokarnia y col., 2000). Otra forma de diagnóstico es realizando la intoxicación experimental en conejos con la planta sospechosa de causar un foco de muertes súbitas (Helayel y col., 2009; Soares y col., 2011).

Por otra parte en el sur de África, también se reconocen a las plantas cardiotóxicas como las más importantes y conocidas. De las que matan de forma aguda, las de mayor importancia económica son las que presentan glucósidos cardíacos y pertenecen a las familias Iridaceae y Liliaceae. Además dentro de las que presentan glucósidos cardíacos, se encuentran las familias Apocynaceae y Asclepiadaceae pero estas no repercuten tanto en la economía de los productores, porque los animales las consumen naturalmente, sólo en casos excepcionales (Kellerman y col., 1990).

De la familia Iridaceae los géneros más conocidos son *Homeria* spp. y *Moraea* spp. Normalmente son llamadas tulipanes y aunque hay más 70 especies potencialmente tóxicas en toda África, sólo las especies *H. pallida*, *H. miniata*, *H. fláccida*, *M. polystachya* y *M. bipartita* se consideran de importancia económica. Dosis de 1 a 2 g/kg de peso vivo de planta seca son suficientes para matar ovinos en 9 – 70 horas. Novillos murieron con dosis de 1,25 g/kg de peso vivo de planta seca en menos de 48 horas. Animales que no conocen los tulipanes y son ingresados a campos con estas malezas y los que son alimentados con forrajes contaminados, son los que se encuentran en mayor riesgo de intoxicarse naturalmente (Kellerman y col., 1990).

Dentro de la familia Liliaceae los géneros *Urginea* spp., *Ornithoglossum* spp., *Lindneria* spp. y *Scilla* spp. presentan las especies más comunes de encontrar en casos de intoxicación por este tipo de plantas. Son bulbos que afectan sobre todo en las épocas de escasez de agua, donde sus reservas les permiten sobrevivir sobre otras especies. Las plantas más jóvenes son muy palatables para el ganado. Una sola dosis de 2-5 g/kg de peso vivo puede ser letal para bovinos, ovinos y cabras entre 2 a 8 días luego del consumo de la planta (Kellerman y col., 1990).

De la familia Apocynaceae los generos *Nerium* spp., *Strophanthus* spp., *Acokanthera* spp. y *Adenium* spp., y de la familia Asclepiadaceae la especie *Asclepias fruticosa*, son las plantas con glucósidos cardíacos cardenólidos más

estudiados en África y si bien son extremadamente tóxicas para el ganado los casos de intoxicación no son muy comunes. Dentro de este grupo las intoxicaciones con *Nerium oleander* son las más comunes y la mayoría de casos son accidentales y en situaciones especiales (Kellerman y col., 1990).

#### **4.2.3. Plantas con curso sub agudo a crónico**

En Brasil se conocen tres plantas que al ser ingeridas causan una intoxicación de curso sub agudo a crónico con graves alteraciones degenerativas y fibrosis cardíaca. Ellas son: *Tetrapteryx acutifolia*, *Tetrapteryx multiglandulosa* y *Ateleia glazioviana*. Las dos primeras son plantas de importancia para la región sudeste y la última se encuentra principalmente en la zona sur de Brasil. El mecanismo de acción de estas tres plantas es diferente al de las plantas que causan una “muerte súbita” (Gava y col., 2001; Tokarnia y col., 2000; Soares y col., 2011).

A modo de ejemplo, *Tetrapteryx* spp. cuando es ingerida por un bovino en un lapso de 60 días aproximadamente, con una dosis media de 5 g/kg/día, provoca una intoxicación sub aguda a crónica, donde se ponen de manifiesto claros signos de afección cardíaca, como lo son venas yugulares ingurgitadas y con pulso, y marcados edemas en la región esternal. En la necropsia se encuentran lesiones cardíacas con zonas blanquecinas ocupando buena parte de la superficie de corte del miocardio. Con frecuencia el hígado presenta aspecto de nuez moscada, con edemas generalizados, inclusive se puede apreciar ascitis e hidrotórax. Histológicamente las lesiones en el corazón son características, con necrosis de las fibras cardíacas y fibrosis de miocardio (Tokarnia y col., 2000).

En el caso de *Ateleia glazioviana*, se reconocen tres diferentes tipos de cuadros clínicos en bovinos y ovinos. Uno de letargia duradera con enflaquecimiento progresivo que lleva a la muerte. Otro de muerte súbita, con sintomatología nerviosa. Y un tercer cuadro bien característico de un proceso sub agudo a crónico, que termina con la muerte de los animales por insuficiencia cardíaca, como lo hacen por la intoxicación por *Tetrapteryx* spp. En el miocardio se pueden observar áreas blanquecinas y firmes, principalmente en zonas cercanas a las venas coronarias y en el septo interventricular. En este caso se puede alcanzar la intoxicación con dosis únicas de 40 o 50 g/kg de peso vivo o dosis acumuladas de entre 2g y 7g/kg/día. El cuadro clínico depende mucho de la forma de cómo se administró la planta (Gava y col., 2001; Stigger y col., 2001).

En Sud África se conocen algunas especies de la familia Crassulaceae como plantas con glucósidos cardíacos que causan efectos acumulativos y crónicos con una importante repercusión económica. Estas plantas producen una sintomatología de paresia típica en ovinos y cabras, acompañada con síntomas cardíacos y digestivos (Kellerman y col., 1990).

#### **4.2.4. Plantas que causan degeneración y necrosis muscular**

Corresponden a las plantas que afectan principalmente la musculatura esquelética, aunque también provocan la aparición de lesiones menos acentuadas en el corazón y menos aún en otros órganos (Tokarnia y col., 2000).

Las miopatías animales responden a pocas etiologías, siendo la presencia de componentes tóxicos de origen vegetal una de ellas (Marin, 2010).

Hasta el momento la única planta perteneciente a este grupo que es importante para la región es la *Cassia occidentalis*., que es perenne, perteneciente a la familia Leguminosae caesalpinosae conocida normalmente en Brasil como “fedegoso” o “manjerioba” (Tokarnia y col., 2000) y en Argentina como “cafetillo” (Marin, 2010).

Ha sido descrita en Estados Unidos, Francia, Australia, Brasil y Argentina, en zonas bajas con campos fértiles, cultivados y con altas cargas animales. Las especies susceptibles son bovinos, equinos y cerdos, aunque experimentalmente se ha demostrado también su toxicidad en cabras, ratas y aves (Tokarnia y col., 2000; Marin, 2010).

Los signos clínicos fueron observados cuando los animales ingirieron todas las partes de la planta, tanto verdes como secas, pero el mayor poder tóxico correspondió a las semillas. Las condiciones de intoxicación más comunes son debido el consumo por parte de animales, de raciones de sorgo o maíz, contaminadas con semillas de *C. occidentalis*, o por el pastoreo intensivo en zonas con presencia de la planta (Tokarnia y col., 2000).

La dosis toxica varía según la especie afectada. Barros y col., (1990) provocaron la muerte de terneros con dosis totales de 10g/kg de peso vivo, uno con dosis única y otro con dosis acumuladas. Los síntomas comenzaron a partir de las 24-48 hs y la muerte se produjo a los 5-6 días del inicio de la intoxicación. Irigoyen y col., (1991) describieron la muerte de equinos con dosis totales de 1,5 g/kg, 2 g/kg y 3 g/kg, administradas de forma única y acumulativas. En cerdos Martins y col., (1986) demostraron la intoxicación en lechones con dosis de entre un 10% y 20% en la ración, de semillas molidas de *Cassia occidentalis* (Tokarnia y col., 2000).

El cuadro clínico observado en bovinos y equinos con intoxicaciones experimentales y naturales por *C. occidentalis* se caracteriza por diarreas, mioglobinúria, taquicardia, disnea, temores musculares, ataxia, postración, decúbito esternal, decúbito lateral y finaliza con la muerte (Tokarnia y col., 2000).

Marin, (2010) observó que los bovinos afectados se apartan del resto en primera instancia, luego quedan postrados en decúbito esternal, y están atentos a lo que sucede a su alrededor. Presentan actitud de incorporación, pero con respuesta parcial de los cuatro miembros, adoptando posiciones de sentado, o no pueden mover los miembros, principalmente los posteriores. En cerdos además pueden aparecer síntomas como anorexia, apatía y vómitos (Tokarnia y col., 2000).

En lo concerniente a la bioquímica sanguínea, hay aumento sérico de las enzimas musculares ocasionado por la destrucción de las células musculares. La creatinfosfoquinasa (CPK) y transaminasa glutámico oxalacética (GOT) presentan valores elevados. La CPK es indicativa de daño muscular agudo tanto esquelético como cardíaco, mientras que la GOT se encuentra tanto en daño muscular como del hígado (Marin, 2010). Tokarnia y col., (2000) coinciden en que además de la sintomatología descrita, se encuentran elevados los niveles séricos de las enzimas CPK, aspartato tras-aminasa y gama glutamil-transferasa.

En la necropsia se observa en los músculos semitendinoso y semi-membranoso, importantes cambios de coloración al corte transversal, con palidez marcada, aunque en algunos sectores, puede apreciarse una coloración rojiza intensa. En los músculos de la región del omoplato los musculos supraespinoso e infraespinoso también presentan una palidez similar a la antes mencionada (Tokarnia y col., 2000; Marin, 2010).

En lo concerniente a otros órganos, se pueden encontrar partes de la planta: en el abomaso, omaso y rumen, así como una congestión moderada, y hemorragias petequiales diseminadas en la mucosa del primero (Marin, 2010).

El corazón presenta áreas pálidas, casi imperceptibles, sobretodo en el miocardio del ventrículo izquierdo (Marin, 2010).

El hígado evidencia un aumento de tamaño con aspecto de nuez moscada, y en la vejiga, la orina es de color amarillo negruzca. En cerdos también puede aparecer un cambio en la coloración de los riñones (Tokarnia y col., 2000).

A nivel histopatológico hay degeneración fragmentaria severa con conservación del sarcolema y núcleos, y áreas de necrosis sin mineralización en músculo estriado (semitendinoso). También se evidencia sectores con acumulo de macrófagos satélites en procesos regenerativos. En músculo cardíaco se presentan lesiones de degeneración y necrosis de fibras aisladas. En hígado hay degeneración balonosa de hepatocitos centro lobulillares con necrosis celular aislada (Marin, 2010). Tokarnia y col., (2000) describen las lesiones del músculo esquelético con presencia de edema intersticial, tumefacción de las fibras y degeneración flocular y hialina con ruptura de las fibras. En el miocardio, las lesiones son menos pronunciadas y se caracterizan por una pequeña vacuolización de las fibras musculares. En hígado, se observa vacuolización difusa y necrosis individual de los hepatocitos. Además, asegura que varios autores confirman, que las lesiones en los músculos estriado de equinos son menos pronunciadas que en bovinos.

Se debe sospechar de un caso de intoxicación por *Cassia occidentalis* cuando ocurren muertes caracterizadas por debilidad muscular, dificultad de mantenerse en pié y decúbitos prolongados en zonas donde crece esta planta, sobre todo en épocas de otoño e inicio del invierno. La presencia de la orina color oscura es un dato importante, así como los hallazgos microscópicos (Tokarnia y col., 2000).

El diagnóstico diferencial se realiza con todas las enfermedades que presentan la orina de este color (por ejemplo leptospirosis, mioglobinuria de los equinos), y con miopatía degenerativa (enfermedad del músculo blanco). En cerdos hay que tener en cuenta también el síndrome de stress porcino (Tokarnia y col., 2000).

*Cassia occidentalis* es una planta a la que se le conocen varios agentes potencialmente tóxicos como alcaloides, una albúmina tóxica, N-metilmorfolina y oximetilantraquinosa, pero no se sabe cuál es el principio activo que afecta la musculatura. No existe tratamiento y el principal control radica en la profilaxis y el cuidado de no permitir el acceso de los animales a zonas donde se encuentra esta planta, y cuidar de que las raciones utilizadas no estén contaminadas con semillas de esta maleza (Tokarnia y col., 2000).

### **4.3. NERIUM OLEANDER**

#### **4.3.1. Origen y distribución**

*Nerium oleander* es nativa de las regiones del Mediterráneo y Asia donde se puede ver crecer espontáneamente en las orillas rocosas de ríos y en campos. Adaptada a la sequía y muy decorativa, se encuentra actualmente en muchas regiones del mundo con climas tropicales y sub tropicales. Si bien es de clima cálido también puede ser encontrada como arbusto de jardín de zonas más frías. Debido a su gran resistencia, fácil crecimiento y buen aspecto, este arbusto aparece normalmente en

jardines, parques, cercos y canteros de muchas ciudades. En el ámbito rural es común que esta planta esté en las cercanías de casas, galpones y corrales de trabajo, otorgando reparo y estando al alcance de animales (Wilson, 1909; Schwartz y col., 1974; Laborde & Leon, 1997; Armien y col., 1994; Bruneton, 2001; Aslani y col., 2007).

#### 4.3.2. Identificación del arbusto

Es un arbusto ornamental de la familia Apocynaceae conocido vulgarmente como Adelfa (Puerto Rico, España); Alhelí Extranjero (Puerto Rico); Baladre (Catalunya-España); Espirradeira, Flor de Sao José, Loandro, Loureiro rosa (Brasil); Oleander (Brasil, Inglaterra, Estados Unidos); Rose bay (Inglaterra); Laurel de jardín, Laurel rosa (Argentina y Uruguay); Laurier rose (Francia); Oleana, Oliwa (Hawái); Rosa Francesa (Cuba) y Rosa Laurel (México) (Laborde & Leon, 1997). Sus hojas son perennes y puede alcanzar una altura 4 metros. Posee hojas de color verde oscuro a grisáceo, aunque en algunos cultivares pueden tener variedades blancas y amarillas, largamente lanceoladas que pueden llegar a medir hasta 15 cm de largo y 2,5 de ancho. Presentan un tallo medio muy marcado y nerviaciones secundarias pinnadas, muy numerosas y densas. Estas hojas por lo general nacen opuestas y verticales en grupos de a tres. Tiene flores en corimbos terminales que por lo general son rosadas o blancas, sin embargo existen en el mundo más de 400 cultivares con gran variedad en los colores de sus flores, pudiendo observarse rosadas, rojas, amarillas, violetas, lilas, anaranjadas y blancas. Tienen corola infundibuliforme con garganta rosa abierta en 5 lóbulos estrellados con un apéndice de 3 o 4 cortos dientes. Se abren en la época de primavera verano. El fruto consiste en dos folículos alargados (8-16 x 0,5-1,5 cm), soldados con semillas vellosas en su interior que presentan un vilano sentado que facilita su dispersión (Armién y col., 1994; Laborde & León, 1997; Bruneton, 2001; Aslani y col., 2007) (Figuras 1 y 2).



**Figura 1:** *Nerium oleander*. Hojas y flores.



**Figura 2:** Ejemplar de *N. oleander* en cercanías de campos pastoreados. Estación experimental Mario A. Cassinoni.

### 4.3.3. Identificación de su principio activo

*Nerium oleander* es un arbusto extremadamente tóxico para animales y humanos debido a la cantidad de glucósidos cardiotónicos que presenta en todas las partes de su estructura. Tanto las hojas, como ramas, semillas, flores, raíces y savia, frescas o en seco, tienen estos compuestos cardiotóxicos (Schwartz y col., 1974; Laborde & León, 1996; Zibbu & Batra, 2010).

Los glucósidos cardíacos se caracterizan por presentar en su molécula una porción esteroide acoplada a una porción azúcar. El efecto farmacológico está determinado por la primera porción mencionada; el azúcar no tiene efecto significativo más que influir en la liposolubilidad. Dentro de estos esteroides existen dos tipos, los cardenólidos y los bufadienólidos. *N. oleander* posee cardenólidos y se caracterizan por presentar un anillo de lactonas insaturado a nivel del C-17 de la molécula esteroide (Kellerman y col., 1990).

Estos cardenólidos representan alrededor del 1,5% del peso de las hojas de *N. oleander*. La oleandrina, la más abundante, es un heterósido de la oleandrosa (es decir, la 2-desoxi-3-O-metilrhamnosa) y de la oleandrigenina (=16-acetilgitoxigenina). Otros de sus principales compuestos tóxicos son los glucósidos digitálicos neriina, folinerina, digitoxina y digoxina. En segundo orden se pueden encontrar otros cardenólidos poco o nada activos, como adineringenina y uzaringenina. Además es una planta rica en minerales,  $\alpha$  tocoferol, resinas, taninos, glucosa, parafina, ácido ursólico, vitamina C y ácidos grasos esenciales (Bruneton, 2001; Soto-Blanco y col., 2006; Bai y col., 2010a; Zibbu & Batra, 2010).

Los tallos contienen aminoácidos como arginina, alanina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glicina, histidina, leucina, isoleucina, lisina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina (Zibbu & Batra, 2010).

La lista de componentes conocidos de las hojas, tallos y flores de *N. oleander* aumenta progresivamente y hoy ya se conocen 16 cardenólidos presentes. Los últimos tres en ser aislados fueron los cardenólidos B-1, B-2 y oleagenina (Bai y col., 2010b).

### 4.3.4. Modo de acción de cardenólidos presentes en *Nerium oleander*

Algunos estudios farmacocinéticos que se hicieron con esta planta demuestran que la oleandrina es rápidamente absorbida luego de la administración oral. Más tarde, a través de procesos enzimáticos se convierte en oleandrigenina. En cuanto es absorbida, la oleandrina llega al corazón y causa daño inmediato en las células cardíacas. Está demostrado que este principio activo puede atravesar la barrera hemato-encefálica y acumularse en el sistema nervioso central. La eliminación ocurre principalmente por la materia fecal, lo que sugiere excreción hepato-biliar, aunque se sabe que también hay algo de excreción urinaria (Soto-Blanco y col., 2006).

Los cardenólidos presentes en *N. oleander* son absorbidos en el tracto digestivo, y casi un 90% de lo ingerido llega a sangre, para ser transportado a los diferentes tejidos que terminará lesionando. Estos llegan primero al corazón y son responsables de interferir en la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa de la fibra de músculo cardíaco que lleva a una depleción del  $\text{K}^+$  intracelular y aumento del  $\text{Na}^+$ ; lo que consecuentemente hace aumentar la liberación de  $\text{Ca}^{+2}$  desde el retículo sarcoplásmico. Estos disturbios electrolíticos afectan la conductibilidad eléctrica,

generando todo tipo de alteraciones del ritmo cardíaco, como taquicardia, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación y arritmias, llevando a la muerte por falla cardíaca (Scharwtz y col., 1974; Galey y col., 1996; Di Paolo y col., 2010).

El efecto cronotrópico está determinado por el aumento en el tono vagal, causado principalmente a nivel central, que disminuye el nivel de despolarización del nodo sinoatrial (Schwartz y col., 1974).

Se ha demostrado que la digoxina, glucósido cardiotónico importante en el *N. oleander*, no traspasa la barrera hemato-encefálica, por lo que las lesiones en tejidos nerviosos no son constantes (Schwartz y col., 1974).

En algunos casos de intoxicación por altas dosis de glucósidos cardíacos se puede observar que hay una fuerte crisis respiratoria antes de aparecer signos cardiacos. Se cree que el origen de esta disfunción en la respiración puede ser neuromuscular (Kellerman y col., 1990).

Se reconoce que la oleandrina también actúa a nivel renal siendo un potente diurético en todas las especies (Zibbu y Batra, 2010).

#### **4.3.5. Usos**

Hace mucho tiempo que se reconoce que *N. oleander* tiene un gran poder tóxico, por lo que se ha utilizado en la conformación de varios venenos caseros. Lo más común es en el uso para el control de roedores e insectos. Las hojas y corteza se machacaban con agua y se utilizaban como insecticida (Wilson, 1909; Laborde & León, 1997; Zibbu & Batra, 2010). Además se sabe que las hojas contienen pequeñas cantidades de látex que pueden ser utilizadas para fabricar caucho, aunque la cantidad es demasiado pequeña para su empleo comercial. De las flores se puede extraer un colorante verde, y su sistema extenso de raíces es el elegido a menudo para estabilizar el suelo en zonas cálidas (Adome y col., 2003; Zibbu & Batra, 2010).

A lo largo de la historia se han probado las propiedades de *N. oleander* y la de sus componentes químicos para poder ser utilizados en la medicina humana. Eber Barthar, escritor árabe del año 1248, ya aseguraba que esta planta era utilizada para el tratamiento de varias enfermedades de la piel (Wilson, 1909). Las hojas y flores tienen poder cardiotónico, diurético, anticancerígeno, anti-bacteriano, anti fúngico y expectorante. Una cocción de las hojas se ha aplicado tópicamente en el tratamiento de la sarna y reducción de procesos inflamatorios. La raíz se utiliza en forma de emplastos y se aplica en la superficie de tumores. También se hace una pasta con agua y se aplica a lesiones y úlceras de pene. La corteza es amarga y se utiliza como purgante y febrífugo. El aceite preparado a partir de la corteza de la raíz se utiliza en el tratamiento de enfermedades de la piel como la lepra. Las semillas en algunos casos se utilizan como purgantes y para el tratamiento de hidropesías y reumatismo. Sin embargo hay que tener en cuenta que se trata de una planta muy venenosa, que contiene potentes toxinas cardíacas y sólo debe utilizarse con extrema precaución (Laborde & León, 1997; Zibbu & Batra, 2010).

Hay estudios actuales sobre diferentes ensayos con derivados de oleandrina que intentan demostrar su utilidad médica. Se observó que la oleandrina muestra una potente actividad contra el cáncer y se encuentra actualmente en fase I de ensayos clínicos como un tratamiento para los pacientes con tumores sólidos. Se ha demostrado previamente que neriifolina, que está estructuralmente relacionada con

oleandrina, proporciona neuro protección en cortes de cerebro y en lesiones isquémicas de animales vivos. Sin embargo, neriifolina por sí misma no es una buena candidata para el desarrollo de un fármaco adecuado y la digoxina (glucósido cardíaco ya aprobado para su uso) no cruza la barrera hemato-encefálica. Se ha estudiado que la oleandrina también puede proporcionar neuro protección significativa a los tejidos dañados por la privación de oxígeno y glucosa, como ocurre en el ictus isquémico. Por lo tanto hasta el momento, se reconocen las propiedades anti tumorales y neuro protectoras de la oleandrina, pero su uso no se ha podido controlar (Stegenmaier, 2011).

Además se demostró que el ácido ursólico, presente en *N. oleander* tiene propiedad antiviral, antitumoral, citotóxico, antibacterial, antioxidante y antiinflamatorio, por lo que esta planta sigue constantemente en estudios para desarrollar estas cualidades en medicamentos (Ibrahim y col., 2008).

#### 4.3.6. Antecedentes en humanos

Si bien en el estudio de Marck (1984) se subraya que “una hoja puede matar un adulto”, el único caso descrito de sospecha de ingestión de una hoja, confirmada por el análisis inmunológico sérico, corresponde al de un sujeto asintomático (Cheung y col., 1989). Hay datos publicados que confirman graves intoxicaciones en adultos que sobrevivieron, con 7 hojas (Romano & Mambelli, 1990), 15 hojas (Mansoor y col., 1992; Goerre & Frohli, 1993) o de 10 a 20 hojas (pero parte de ellas vomitadas) (Osterloh y col., 1982). Otros datos relatan un desenlace fatal con una cantidad estimada en 4 g (o sea, 15 hojas) (Osterloh y col., 1982). Un niño que comió 3 hojas desarrolló un bloqueo de las extremidades pero salió del hospital a las 24 horas (Shaw & Pearn, 1979). Entre 7 y 20 hojas fueron ingeridas por un adulto que se recuperó completamente. En niños una sola hoja puede ser letal (Laborde & León, 1997). Estos datos son de difícil interpretación, debido a que muchas veces no se cuenta con información precisa sobre la cantidad de hojas ingerida.

Desde hace muchos años se vienen describiendo casos de intoxicación en humanos por esta planta. Wilson (1909) hace un compilado de algunos casos interesantes que muestran lo peligroso que el *N. oleander* puede llegar a ser.

Cinco soldados se intoxicaron por agitar en una olla de sopa con una rama de *N. oleander*. Esto les produjo vómitos y mareos. Trescientos soldados franceses de las tropas del Mariscal Suchet (En la época de Napoleón, comienzos del siglo XIX) en Cataluña, se enfermaron luego de comer carne asada puesta en estacas de éste árbol. Un cierto número de estos soldados murieron. Un soldado francés, cerca de Madrid, utilizó una rama de *N. oleander* como estaca para sostener la carne que estaba asando y provocó la muerte de siete soldados de los doce que comieron (Wilson, 1909).

Tres italianas bebieron un destilado alcohólico de *N. oleander* y sufrieron de dolores abdominales, vómitos, hemorragias, pérdida del conocimiento y variaciones en su pulso y ritmo cardíaco sin llegar a la muerte (Wilson, 1909).

En 1881 se registró un caso en India de intento de suicidio al consumir cantidades desconocidas de raíces de *N. oleander*. Los síntomas en aparecer fueron vómitos, convulsiones cada media hora, hipertermia, aumento de frecuencia cardíaca (120 pulsaciones/minuto) y pérdida del conocimiento. Luego la frecuencia cardíaca disminuyó considerablemente (40 pulsaciones/minuto) y comenzó con un cuadro de

alteraciones nerviosas. En 1887 una persona en India bebió una infusión de raíces de *N. oleander*, y luego de una hora comenzó con vómitos, calambres abdominales y de las extremidades, convulsiones y espasmos musculares en mandíbula y extremidades, pulso débil y perdió el conocimiento. Luego de 4 días falleció (Wilson, 1909).

En Arizona (Estados Unidos), se registraron 184 llamadas en 1988 pero generalmente con consecuencias menores (Clark y col., 1991). Según algunos autores son muchas las circunstancias que podrían provocar intoxicaciones. Algunas de estas pueden ser: el consumo de aguas estancadas contaminadas por hojas o por flores, consumo de carnes colocadas en ramas de *Nerium* spp. y la inhalación de humos de maderas y hojas quemadas (Marck, 1984; Geehr, 1984).

En Bilbao, España, ingresó una mujer de 82 años de edad a sala de emergencia, con un malestar general junto con náuseas y vómitos tras la ingestión de una infusión de plantas recogidas de su jardín, en donde luego se comprobó que ésta contenía hojas de *N. oleander*. La paciente recibió tratamiento de soporte y se produjo la recuperación por completo (Arriola y col., 2006).

En 2007 ingresó un niño de 13 meses de edad al Hospital del Mar (Barcelona) que había ingerido una hoja de *N. oleander*. Luego de una serie de estudios se determinó la presencia de oleandrina en sangre. Con lavajes gástricos y tratamiento de sostén, se recuperó en 24 horas (Marín y col., 2007). En Valencia, España, un hombre de 29 años, con antecedentes de varios intentos de suicidio, presentó mareos, visión borrosa, diarrea líquida, náuseas, sudoración y temblores. Fue tras 48 horas de haber ingerido una infusión de *N. oleander* y luego de 4 días de tratamiento de sostén se logró estabilizar (Martínez Castro y col., 2007).

Un hombre de 30 años, con antecedentes de varios intentos de suicidio, acude al servicio de urgencias tras ingerir un batido de *N. oleander*. Una hora después, el paciente presenta vómitos, dolor abdominal, mareo y visión alterada. Se le realizó un lavado gástrico y se le colocó una sonda nasogástrica que produjo en el paciente vómitos de contenido alimentario. Es dado de alta 24 horas después (Martínez Castro y col., 2007).

En Uruguay se reconoce un caso de intento de suicidio por un hombre que ingresó a la Emergencia del Hospital de Clínicas con sintomatología de vómitos luego de haber ingerido entre seis y once hojas de *N. oleander* conociendo sus propiedades tóxicas. Finalmente el individuo no muere pero sí presentó sintomatología cardíaca clara (Pronczuk & Laborde, 1987). En 2011, de 151 sospechas, se estudiaron dos casos de intoxicación de personas por *N. oleander* (Laborde, 2011).

Los primeros signos de intoxicación son digestivos: náuseas y vómitos. Los signos neurológicos consisten habitualmente en una sensación de malestar, debilidad y, a menudo, de confusión mental. Se notan también trastornos en la visión (Bruneton, 2001). Enseguida aparecen signos cardíacos: bradicardia a 30 (Driggers y col., 1989; Shumaik y col., 1988) o 40 pulsaciones/min. (Haynes y col., 1985; Romano & Mombelli, 1990), el pulso es débil e irregular. El electrocardiograma muestra profundas alteraciones, objetivando los trastornos de la conducción consecutivos a la perturbación de la polarización de la membrana; notablemente un bloqueo aurículo ventricular. El examen biológico subraya la casi constancia de una hipercalemia más o menos pronunciada: 6,1 (Driggers y col., 1989), 6,6 (Haynes y col., 1985) o 8,6 mmol/l (Osterloh y col., 1982). Ciertos casos provocan una muerte rápida por fibrilación ventricular y asístole (Bruneton, 2001).

#### 4.3.7. Antecedentes en animales

Se ha demostrado que muchas especies de animales son susceptibles al poder tóxico del *Nerium oleander*. Se reconoce como una planta tóxica letal para rumiantes, equinos, aves, mascotas, roedores, primates y potencialmente tóxico para todos los mamíferos (Schwartz y col., 1974), aunque los casos naturales obviamente están descriptos en herbívoros (Mahin y col., 1984). Las intoxicaciones naturales por esta planta no son comunes y los más afectados son los rumiantes. Experimentalmente se ha comprobado su letalidad en varias otras especies (Wilson, 1909; Schwartz, 1974; Armién y col., 1994; Galey y col., 1996; Adome y col., 2003; Omidí y col., 2012).

Al ser una planta ornamental, los casos de intoxicación por consumo voluntario se dan en situaciones muy especiales. La presencia de esta planta es mayoritariamente en ciudades y jardines, difícilmente puede encontrarse en campos abiertos, a no ser en su región natal (Mediterráneo y Asia), por lo que el acceso a ella por parte de los animales es muy difícil. Además, es una planta muy poco palatable para la mayoría de los animales, por lo que las épocas de hambruna o la privación de alimentos, pueden ser determinante para que sea consumida. Muchos autores afirman que al secarse las hojas resultan mucho más apetecibles para los animales (Soler, 2000; Bruneton, 2001; Soto-Blanco y col., 2006). Es por estas razones que la mayoría de los casos de intoxicación por *N. oleander* se describen luego de que los animales tuvieron acceso a ramas caídas, desechos de podas o mezclada en otros alimentos, sobre todo en épocas de verano, donde la vegetación escasea o cuando los animales están encerrados por mucho tiempo sin acceso a alimentos y con alcance a este arbusto (Galey y col., 1996; Soler, 2000; Durval y col., 2006; Soto-Blanco y col., 2006; Riet-Correa y col., 2009).

La mayoría de casos de intoxicación por *N. oleander* que se han registrado, son en bovinos, tanto por accidentes naturales como por estudios experimentales.

Wilson (1909) provocó la muerte de una ternera de raza lechera con una dosis única de 18g de hojas de la planta verde.

Mahin y col. (1984) describieron un caso en el que se comprobó la intoxicación natural de 17 bovinos que accedieron a ramas cortadas de *N. oleander*. De estos animales 7 murieron en las primeras 36 horas, uno a los 4 días y otros 3 animales sólo presentaron síntomas.

Entre los años 1989 y 1995 se registraron 37 focos de intoxicación por *N. oleander* en el Estado de California (Estados Unidos), 21 de ellos fueron en bovinos de diferentes razas y edades, en los cuales se constataron 122 animales muertos y 262 enfermos de los casi 4450 bovinos expuestos al consumo de este arbusto (Galey y col., 1996).

Soto-Blanco y col. (2006) describen la intoxicación en el noreste de Brasil de 92 bovinos, de los cuales murieron 57, entre los años 1992 y 2005. La mayoría fue por consumir hojas y ramas caídas de *N. oleander*, aunque hubo casos que se debieron a la mezcla de hojas en la comida de los bovinos.

En 2002 se describen casos en Brasil (en época de escasez de alimentos) en los que bovinos tienen acceso a podas de *N. oleander* y se intoxican. En uno de ellos mueren 5 de 8 animales y todos presentan síntomas. En otro caso, de 40 bovinos expuestos, 28 presentaron síntomas y 3 murieron. Además ocurrió la intoxicación de 3 animales que consumieron la planta, 2 murieron y el tercero logró recuperarse. Por

último se describe la intoxicación de 20 bovinos de los que 7 murieron (da Silva y col., 2006).

En 2007 se describe el caso de 4 bovinos que ingieren restos de podas con hojas de *N. oleander* y dos de ellos terminan muriendo a las 72 horas (Assis y col., 2010).

Pedroso y col. (2009) describen un caso en el que en un lote de bovinos de diferentes categorías y edades aparece un ternero y una vaca muerta. Se reconoce la presencia de ramas podadas de *N. oleander* y se confirma que el consumo de unas hojas de estas ramas por parte de los animales fue la causa de muerte. Para esto realizaron la intoxicación experimental de dos vaquillonas de un año de edad a las que se le dio 1 y 0,5 g/kg de peso vivo de las hojas que estaban en el potrero donde ocurrieron las muertes naturales. La de dosis más alta murió 91 horas post intoxicación y el otro bovino murió 44 horas post tratamiento.

En Argentina, Fazzio y col. (2007) describen la intoxicación de 91 vaquillonas de 15 meses de edad que estaban en engorde a corral y que tuvieron acceso a hojas podadas de *Nerium oleander*, de las cuales, 56 murieron.

En ovinos, Wilson (1909) también realizó prueba de toxicidad con *N. oleander*. Primero intoxicó a un cordero de 6 meses de edad con 1g de hojas verdes y murió a las 6 horas. Luego probó con una oveja adulta a la cual le administro 2 g de raíz de *N. oleander* sin observar ningún efecto. En otro ensayo utilizó 2 g de pétalos de flores, sin efectos aparentes. Más tarde suministró por boca 2 g de rama de este arbusto, sin repercusiones. Finalmente una semana después intoxicó a la oveja con 4 g de hojas verdes y murió a las 24hs. Por último le dio a ingerir a otra oveja adulta 2 g de hojas secas, muriendo a las 30 horas de la intoxicación.

Galey y col. (1996) se describe un caso natural de intoxicación en ovinos en Estados Unidos.

Armién y col. (1994) realizaron la intoxicación experimental en 17 ovinos de diferente sexo y edad a los cuales les administraron dosis entre 0,125 g/kg y 1 g/kg, demostrando la letalidad para dosis iguales o mayores a 0,5 g/kg.

Aslani y col, (2004) lograron intoxicar 6 ovinos machos con solamente 110 mg/kg de hojas secas. De estos animales, 5 murieron entre las 4 y 12 hs y uno sólo sobrevivió.

En especies no rumiantes, Wilson (1909) realizó el estudio en dos equinos machos de buena salud. Al primero, de 17 años de edad, le dio una capsula con un macerado de hojas verdes de *N. oleander* de 10 gramos. Como no observó cambios a los 7 días repitió la experiencia pero con 25 gramos totales de planta, muriendo esa misma noche. Al segundo equino se le dio una dosis inicial de 10 g de una infusión acuosa de hojas verdes. Posteriormente a los 25 días se volvió a dosificar con 6 g de hojas secas. A los dos días se reiteró la dosificación con 12 g de hojas secas. Finalmente cuatro días posteriores se le administraron 14 g de hojas secas y el animal murió a las 2:30 horas de la última dosis.

Galey y col. (1996) también describen casos naturales de intoxicación por *N. oleander* en diferentes razas (Shetland Pony, Cuarto de Milla, Árabe) y categorías (potrillos y adultos) de equinos.

Tanto en la investigación de Wilson (1909) como en la de Galey y col. (1996) se demuestra también la toxicidad del *N. oleander* en mulas de forma experimental y natural.

También se describen casos de intoxicaciones en caprinos. Aslani y col, (2007) describen la intoxicación experimental que realizaron en 2005 dosificando a 5 hembras adultas con 110 mg/kg de una suspensión acuosa con hojas secas y pulverizadas de *N. oleander*. En este caso murieron 4 cabras entre las siguientes 4 y 84 horas luego de la dosis letal. Barbosa y col. (2006) provocaron la muerte de tres machos adultos con dosis repetidas de *N. oleander*. Durante los primeros 6 días se dosificaron las cabras con 50 mg/kg/día de hojas frescas. Al séptimo día se volvieron a dosificar con tres dosis de 110 mg/kg y una de 330 mg/kg en intervalos entre si de una hora. La muerte ocurrió entre los 60 y 127 minutos luego de la última dosificación.

También se describe casos en llamas. Según Galey y col. (1996) es una especie a la que le resulta palatable este arbusto. En su trabajo relatan la intoxicación natural de 6 casos, en llamas en la que mueren 7 animales de diferentes categorías, en los 5 años de relevamiento. A su vez Di Paolo y col. (2010) describen la intoxicación natural de 4 llamas de 45 expuestas, que murieron por consumir restos de una poda en el potrero que se encontraban.

*Nerium oleander* también es tóxico para aves según comunican Galey y col. (1996) donde hacen referencia a la muerte natural de un ñandú que ingirió hojas secas. También lo es para aves de corral como gansos y pollos. Omidi y col. (2012) describen un caso experimental donde se intoxicaron pollos con 500 mg/kg de hojas secas de *N. oleander* provocando la muerte de todos ellos. Además se sabe que puede ser mortal para otras aves como canarios, loros, cotorras, cisnes y ocas (Bruneton, 2001).

También está descripta la intoxicación accidental en gatos (Meyer y col. 1993) y perros, sobre todo teniendo en cuenta que con solo masticar las hojas de laurel ya pueden aparecer los síntomas. Entre los años 1984 al 1992, se han reportado en el Centro Toxicológico de Lyon, Francia, 16 casos de perros intoxicados, de los cuales sólo uno murió (Clark y col., 1991; Costaz, 1993; Gault, 1993).

Se reconoce la intoxicación fatal por *N. oleander* en varias especies de animales utilizadas en los laboratorios como monos, conejos y ratas. Schwartz y col. (1974) realizaron la intoxicación experimental en monos capuchinos. En este caso intoxicaron con dosis, repetidas cada 48 horas, de hojas secas, a tres grupos de tres animales cada uno. Los animales a los que se les dieron dosis de 30 mg/kg y 7,5 mg/kg murieron con dosis totales que iban desde 30 a 60 mg/kg. El tercer grupo recibió dosis repetidas de 3 mg/kg, no muriendo ningún animal.

Ali Hussien (2010) comprobó la muerte de 4 ratones con 520 mg/kg de peso vivo en 4 a 24hrs.

En Uruguay se conoce un sólo caso natural de intoxicación por esta planta que sucedió al litoral noroeste del país en el año 1997, donde ochenta vaquillonas de dos años de edad fueron introducidas en un potrero donde habían podado ramas de *Eucaliptus* spp. que se mezclaron con otras de *Nerium oleander*. Entre 24 y 48 horas posteriores al ingreso de los animales, cinco de ellos aparecieron muertos, con presencia de hojas de *N. oleander* en el rumen. Experimentalmente se reprodujo la intoxicación en dos terneros con dosis de 1 y 0,5 g/kg de peso vivo de hojas verdes, muriendo a las 6 y 36 horas. Un tercer animal se dosificó con 0,25 g/kg presentando signos de bradicardia para luego recuperarse. Hasta el momento no hay registros de casos en otras especies en Uruguay (Rivero y col., 2011).

#### 4.3.8. Dosis tóxica

Varios estudios se han realizados para poder determinar la dosis letal (en gr de planta por kg de peso vivo) de *Nerium oleander* en animales, y se ha observado que varía entre especies, y dependiendo del estado de la planta.

Para bovinos hay autores que afirman que la dosis tóxica letal, varía entre 0,5 y 1 g/kg de peso vivo de hojas verdes (Laborde & León, 1997; Riet-Correa y col., 2009; Pedroso y col., 2009). Otros afirman que la dosis sería 0,005% del peso corporal del animal de hojas secas (Galey y col., 1996; Soto-Blanco y col., 2006).

En ovinos, Armién y col. (1994), estimaron la dosis letal entre 0,5 y 1 g/kg de peso vivo de hojas verdes. Sin embargo Aslani y col. (2004), comunican que lograron provocar la muerte con tan sólo 110 mg/kg de peso vivo de hojas secas.

Para otras especies la dosis letal de *Nerium oleander* son: equinos, 0,005 % del peso corporal de hojas verdes (Galey y col., 1996; Soto-Blanco y col., 2006); caprinos 110 mg/kg de peso vivo de hojas secas (Aslani y col., 2007); caninos: 3 g totales de hojas secas para un animal de tamaño medio (Lorgue y col. 1987); felinos; 2,5 g totales; roedores: 4000 mg/kg de peso vivo (Taheri y col., 2012); aves: 120 mg de hoja (Arai y col., 1992) (Cuadro 1).

**Cuadro 1:** Dosis tóxica de *N. oleander* para diferentes especies según sus autores.

<b>Especie</b>	<b>Dosis Letal</b>	<b>Autor</b>
<b>BOVINOS</b>	0,5-1 gr/kg PV (verde)	Laborde & León., 1997
<b>BOVINOS</b>	0,5-1 gr/kg PV (verde)	Riet-Correa y col., 2009
<b>BOVINOS</b>	0,5-1 gr/kg PV (verde)	Pedroso y col., 2009
<b>BOVINOS</b>	0.005% del PV (verde)	Galey y col., 1996
<b>BOVINOS</b>	0.005% del PV (verde)	Soto-Blanco y col., 2006
<b>OVINOS</b>	110 mg/kg hoja seca	Aslani y col., 2004
<b>OVINOS</b>	0,5-1 gr/kg PV (verde)	Armién y col., 1994
<b>EQUINOS</b>	0.005% del PV (verde)	Galey y col., 1996
<b>EQUINOS</b>	0.005% del PV (verde)	Soto-Blanco y col., 2006
<b>CAPRINOS</b>	110 mg/kg hoja seca	Aslani y col., 2007
<b>CANINOS</b>	3 gr totales	Lorgue y col., 1987
<b>FELINOS</b>	2,5 gr totales	Lorgue y col., 1987
<b>ROEDORES</b>	4000 mg/kg de PV	Taheri y col., 2012
<b>AVES</b>	120 mg de hoja	Arai y col., 1992

#### 4.3.9. Síntomas y signos

En la mayoría de los casos la muerte por intoxicación con *Nerium oleander* es repentina y no se observan síntomas ni signos claros. En los casos en los que los animales no mueren, los síntomas que se observan, en prácticamente todas las especies, son generales como anorexia, debilidad, depresión y trastornos digestivos, renales, nerviosos, respiratorios y principalmente cardíacos (Schwartz y col., 1974;

Laborde & León, 1997; Bruneton, 2001; Aslani y col., 2004; Pedroso y col., 2009; Riet-Correa y col., 2009).

Por lo general los primeros síntomas y signos en aparecer son los digestivos, y se describe al equino como la especie en la cual son más relevantes. Se puede observar luego de la ingesta de *N. oleander*, cólicos, íleo paralítico, timpanismo y diarreas (Wilson, 1909; Galey y col., 1996). En rumiantes, además de cólicos, timpanismo y diarrea, hay también hipotonía, atonía ruminal, reflejo de eructación y regurgitación disminuidos (Wilson, 1909; Galey y col., 1996; Aslani y col., 2004; Aslani y col., 2007; Fazzio y col., 2007; Pedroso y col., 2009; Riet-Correa y col., 2009). Puede observarse, además de dolor abdominal y diarrea, vómitos en perros (Costaz, 1993), gatos (Meyer y col., 1993), monos (Schwartz y col., 1974) y aves. (Omidí y col., 2012).

En todas las especies y sobre todo en rumiantes, se puede apreciar que enseguida de consumir la planta, presentan una marcada polaquiuria (Wilson, 1909; Schwartz y col., 1974; Galey y col., 1996; Aslani y col., 2004; Aslani y col., 2007; Fazzio y col., 2007; Pedroso y col., 2009; Riet-Correa y col., 2009).

La sintomatología nerviosa que está presente en un caso de intoxicación por *N. oleander* puede ser variada. Se describe a los animales, en primera instancia, deprimidos y luego se observa sialorrea, rechinar de dientes, temblores musculares generalizados y mugidos intensos (Aslani y col., 2004; Pedroso y col., 2009). Finalmente caen en decúbito lateral, realizan movimientos de pedaleo y pueden padecer convulsiones hasta llegar a un estado comatoso (Schwartz y col., 1974; Bruneton, 2001; Aslani y col., 2004; Aslani y col., 2007; Pedroso y col., 2009).

Los síntomas respiratorios más comunes son: disnea con aumento de la frecuencia respiratoria y disminución de su profundidad (polipnea), asociado a la acción que tiene esta planta sobre el corazón (Schwartz y col., 1974; Kellerman y col., 1990; Pedroso y col., 2009).

Los animales terminan muriendo por una insuficiencia cardíaca a causa de los glucósidos cardíacos que *N. oleander* presenta en todas sus partes. Dentro de estos síntomas se pueden constatar arritmias, taquicardia y bradicardia (Wilson, 1909; Schwartz y col., 1974; Galey y col., 1996; Aslani y col., 2004; Aslani y col., 2007; Fazzio y col., 2007; Pedroso y col., 2009; Riet-Correa y col., 2009). Aslani y col. (2004) observaron en ovinos que la bradicardia fue el primer signo clínico destacable, ocurriendo 30 minutos posteriores a la administración de *N. oleander*. Este signo se manifiesta por pausas y taquiarritmias en las etapas finales. Los electrocardiogramas (ELC) revelaron la presencia de bradicardia y arritmia sinusal, bloqueos en primero y segundo grado auricoventricular (AV), taquicardia sinusal, disociación AV, depresión del segmento ST, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

#### **4.3.10. Hallazgos macroscópicos observados**

Las lesiones macroscópicas en una intoxicación por *Nerium oleander* no son muy específicas. En la necropsia se puede constatar congestiones y zonas extensas de hemorragias en el tejido sub cutáneo. Además es común la aparición de hidrotórax, hidropericardio, ascitis, hemorragias petequiales en epicardio y endocardio, especialmente en el ventrículo izquierdo y congestión en riñones e hígado. Los pulmones también pueden encontrarse congestionados y edematosos con líquido en

bronquios y tráquea. El tracto gastrointestinal presenta sus mucosas congestivas y hemorrágicas en todo su trayecto y es común ver las hojas de *N. oleander* en rumen y retículo. En las meninges y el parénquima cerebral se puede encontrar zonas de congestión y hemorragias en forma de petequias (Schwartz y col., 1974; Aslani y col., 2004; Soto-Blanco y col., 2006; Di Paolo y col., 2010).

#### **4.3.11. Hallazgos histológicos**

Las lesiones principales asientan a nivel de todo el miocardio, pudiendo ser de variada severidad y existir hemorragias subendocardicas locales y difusas; núcleos del endocardio agrandados e hiper cromáticos; infiltración de células mononucleadas. Las fibras musculares están aumentadas de tamaño y presentan extensas áreas de necrosis hialina, picnosis y vacuolas citoplasmáticas. En algunos casos existe miofibrosis de las células (Schwartz y col., 1974; Kellerman y col., 1990; Galey y col., 1996; Aslani y col., 2004; Di Paolo y col., 2010; Taheri y col., 2012).

En el hígado hay lesiones de degeneración vacuolar con infiltración grasa, presencia de células inflamatorias en el parénquima y en algunos casos, necrosis multifocal de los hepatocitos (Galey y col., 1996; Aslani y col., 2004; Di Paolo y col., 2010).

El tejido renal puede presentar congestión y necrosis de las células epiteliales de los túbulos distales y proximales (Schwartz y col., 1974; Aslani y col., 2004; Di Paolo y col., 2010).

El omaso, rumen y retículo aparecen normalmente con degeneración de la capa superficial, a veces acompañada de infiltración de células mononucleares y gastroenteritis en cualquier sección del tracto (Kellerman y col., 1990; Aslani y col., 2004).

A nivel pancreático hay degeneración de las células de los acinos con vacuolización y fragmentación del citoplasma, e infiltración de linfocitos en las lesiones degenerativas y áreas peri ductales (Schwartz y col., 1974).

En el sistema nervioso hay lesiones congestivas y hemorrágicas tanto en la materia blanca como la gris. En algunos casos se observan también edemas y lesiones isquémicas perivasculares y perineurales del cerebelo (Aslani y col., 2004).

El pulmón puede tener lesiones típicas de edema y congestión; neumonía intersticial, hemorragias alveolares, reducción de la matriz intra-alveolar y pérdida de alveolos (Kellerman y col., 1990; Galey y col., 1996; Aslani y col., 2004; Di Paolo y col., 2010; Taheri y col., 2012).

En el músculo estriado, miopatías focales con las fibras aumentadas, con granulomas y vacuolas en el sarcoplasma, así como zonas de necrosis muscular (Schwartz y col., 1974).

#### **4.3.12. Diagnóstico de intoxicación por *Nerium oleander***

La intoxicación por *N. oleander* muchas veces está determinada únicamente por la presencia de hojas u otras partes de la planta en la ingesta o en el ambiente donde estaban los individuos problema. En este caso es imprescindible hacer una buena diferenciación con otras hojas que puedan parecer similares como las de *Eucalyptus* spp. (Galey y col., 1996; Bruneton y col., 2001; Soto-Blanco y col., 2006; Di Paolo y col., 2010) o verificarlas mediante un estudio microscópico de los fragmentos encontrados en el tracto digestivo (Bruneton, 2001).

La cromatografía de capa fina permite determinar la presencia de oleandrina en el contenido de la ingesta, mientras que en la orina podrán aparecer trazas o no (Galey y col., 1996).

También se pueden utilizar métodos de inmunoensayo fluorescente polarizado para determinar la presencia de digoxina en sangre. Actualmente existe el ensayo Digoxin III en el que se confirma una mayor sensibilidad para determinar la presencia de oleandrina en plasma (Laborde & León, 1997; Dasgupta y col., 2008).

En caso de sospechas con condiciones epidemiológicas acordes, el encontrar lesiones histológicas a nivel del miocardio es de gran importancia (Riet-Correa y col., 2009).

El diagnóstico diferencial debe ser hecho con todas aquellas intoxicaciones y enfermedades que matan de forma aguda y generalmente sin síntomas aparentes como son las ocurridas por duraznillo negro (*Centrum parqui*), plantas que contienen glucósidos cianogénéticos; meteorismo gaseoso y espumoso; intoxicaciones por urea, cianobacterias, monensina y organofosforados. Dentro de las enfermedades las más destacadas y comunes son la tetania hipomagnésica; carbunco bacteriano; clostridiosis; edema y enfisemas pulmonares agudos; hematozorios; pasteurelisis sobreaguda. Además casos de muertes por shock anafiláctico, tormenta eléctrica o mordedura de ofidios se deben tener en cuenta, para el diagnóstico diferencial, por concordar muchas veces su anamnesis y epidemiología (Blood & Radostits, 2002).

#### **4.3.13. Tratamiento y profilaxis**

Por lo general no existen tratamientos que puedan aplicarse en los casos de intoxicación por *Nerium oleander*, ya que lo más común es un curso sobreagudo donde sólo se aprecian los animales muertos. Es por esto que el control se basa prácticamente en evitar las intoxicaciones con medidas profilácticas y de prevención. Para esto es sumamente importante el reconocimiento del arbusto como una planta potencialmente tóxica para todas las especies y conocer su presencia en los predios, aunque sean jardines o caminos. La profilaxis está en evitar el contacto entre la planta y los animales hambrientos o con sed, y procurar tener cuidado en el manejo de ramas caídas y podas de *N. oleander*. En algunos casos se puede favorecer su recuperación con la administración de un tratamiento de sostén con fluidos electrolíticos (Soto-Blanco y col., 2006; Riet-Correa y col., 2009).

En humanos y mascotas existe la posibilidad de tratamiento como si fuese para una intoxicación por drogas digitálicas, utilizándose carbón activo lo antes posible. Además en casos donde se trate de individuos jóvenes y con dosis no muy altas, el uso de inyecciones de atropina puede llegar a combatir la bradicardia y permitir el regreso a un ritmo miocárdico normal. En situaciones más graves se puede recurrir a anti-arrítmicos, adrenalina, simpaticomiméticos, desfibrilación por choque eléctrico y la colocación de una sonda electro-sistólica. Nada de esto asegura evitar los problemas cardíacos y en casos extremos el fatal desenlace (Bruneton, 2001; Arriola y col., 2006).

## 4.4. RESEÑA SOBRE ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA CARDÍACA

### 4.4.1. Anatomía cardíaca

El aparato cardiovascular está conformado por corazón, vasos sanguíneos (arterias, venas y capilares) y vasos linfáticos siendo, la función principal, transportar la sangre así como la linfa, entre el corazón, los distintos tejidos del organismo y los órganos linfáticos (Ross y col., 2003).

El corazón bombea la sangre a través de todo el organismo con una presión adecuada para que los vasos sanguíneos la transporten a todos los tejidos de cada parte del organismo. Las arterias son los vasos que llevan la sangre desde el corazón hasta los capilares y la morfología particular de su pared, les permite conservar la presión necesaria. Las arterias más pequeñas se denominan arteriolas, que conducen y regulan la sangre hasta las redes capilares. (Ross y col., 2003).

En los capilares sanguíneos ocurre un intercambio bidireccional entre la sangre y los demás tejidos. Un filtrado sanguíneo que lleva oxígeno (O<sub>2</sub>) y metabolitos principalmente, atraviesa la pared capilar mientras que en los tejidos, estas moléculas son intercambiadas por dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y productos de deshecho. La mayor parte del líquido vuelve al sistema vascular por el extremo distal de los capilares sanguíneos, pero una menor proporción se introduce en los capilares linfáticos en forma de linfa, y retorna finalmente a la sangre a través del sistema de vasos linfáticos. Los capilares sanguíneos se continúan como vénulas y cuando alcanzan un tamaño mayor, se denominan venas, las cuales cierran el circuito, permitiendo el retorno de la sangre hacia el corazón (Ross y col., 2003).

#### 4.4.1.1. Tipos de circulación sanguínea

Existen dos circuitos de circulación sanguínea, el pulmonar, en el que la sangre se distribuye entre el corazón y los pulmones; y el sistémico, que transporta la sangre entre el corazón y el resto de los tejidos del organismo (Ross y col., 2003).

En la circulación pulmonar, la sangre venosa proveniente del organismo va desde el corazón derecho hacia el tejido pulmonar, a través de la arteria pulmonar para oxigenarse y deshacerse del dióxido de carbono que traía desde el resto del organismo. Una vez oxigenada, la sangre retorna al corazón a través de la vena pulmonar, completando el circuito pulmonar (Ross y col., 2003).

En contraposición, la circulación sistémica transporta la sangre oxigenada desde el corazón a través de la arteria aorta hacia todos los tejidos del organismo y una vez producido el intercambio vía redes capilares, la sangre desoxigenada vuelve al corazón a través de las venas cavas. Si bien en ambos tipos de circulaciones, el trayecto de la sangre es arteria – capilar - vena, en ciertas partes de la circulación sistémica este trayecto se modifica para conformar sistemas porta (Ross y col., 2003).

En un sistema porta se halla una vena o una arteriola interpuesta entre dos redes capilares. Un ejemplo de sistema porta-arterial se halla en el riñón, entre las arteriolas aferente y eferente. Los sistemas porta-venosos se encuentran entre los vasos que llevan sangre hacia el hígado desde el intestino (sistema porta-hepático) y en los vasos que irrigan la hipófisis (sistema porta-hipofisario) (Ross y col., 2003).

#### 4.4.1.2. Corazón

Ubicado en el mediastino y dentro de la cavidad pericárdica está compuesto por cuatro cavidades que son los atrios (o aurículas) derecho e izquierdo y los ventrículos derecho e izquierdo. Estas cavidades presentan válvulas que impiden el flujo retrógrado y así, la sangre es bombeada de forma unidireccional (Ross y col., 2003).

Su estructura corresponde a tres capas bien definidas, y que son análogas a las que conforman los vasos sanguíneos. La más interna es el endocardio, compuesto por endotelio (monocapa interna de células epiteliales planas) y un tejido conectivo subendotelial; una media de tejido conectivo y algunas células musculares lisas y una capa externa de tejido conectivo (también llamada subendocárdica, lugar donde se halla el sistema conductor de impulsos nerviosos) que se continúa con el tejido conjuntivo del miocardio (Ross y col., 2003).

La capa siguiente corresponde al miocardio, formado por músculo estriado cardíaco que es el principal componente del corazón y se dispone de forma dispar en el órgano, siendo de mayor espesor en ventrículos y menor en los atrios. Cabe aclarar que está profusamente irrigada debido a la constante necesidad de nutrientes puesto que a mayor o menor ritmo siempre está en funcionamiento (Ross y col., 2003).

El corazón está innervado por el sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático y esta innervación no inicia las contracciones del músculo, sino que, según las necesidades inmediatas del organismo, regula la frecuencia de los impulsos que salen del nódulo sinoauricular (Bloom, 1996).

Por último el epicardio es la capa más externa, formado por un tejido conectivo subepitelial y una monocapa de células mesoteliales (con un epitelio plano simple). Los vasos sanguíneos y los nervios que irrigan e inervan al corazón discurren en el epicardio y están rodeados por tejido adiposo, el cual ejerce una acción amortiguadora para el órgano (Bloom, 1996).

Otro componente estructural de gran importancia para el funcionamiento del corazón son las válvulas cardíacas, las cuales se encuentran a la salida de las cuatro cavidades que lo componen. Están formadas por dos o tres valvas que están fijadas por uno de sus lados a los anillos fibrosos que rodean los orificios atrio-ventriculares, el aórtico y el pulmonar. Las mismas se denominan válvulas atrioventriculares: mitral o bicúspide (izquierda), tricúspide (derecha) y sigmoideas: aórtica y pulmonar. Cada válvula está compuesta por tres capas, de las cuales, la central o fibrosa contiene una extensión del tejido conectivo de los anillos fibrosos. En ambas caras, las valvas se recubren con endotelio que se continúa con el de las cavidades cardíacas (Bloom, 1996; Geneser, 2006).

En el caso de las válvulas atrioventriculares, la capa ventricular se continúa con las cuerdas tendinosas y estas se extienden desde el borde libre de las válvulas atrioventriculares hacia proyecciones musculares de la pared, los músculos papilares (Bloom, 1996; Geneser, 2006).

#### 4.4.1.3. Estructura del músculo cardíaco

El músculo cardíaco de los vertebrados es de estructura semejante al músculo esquelético, no obstante, posee una serie de características propias que lo diferencia (Bloom, 1996).

Las fibras musculares se disponen de manera ramificada formando una red tridimensional compleja y muy resistente, con un tamaño de  $150 \times 10\text{-}50\mu$ , un sólo núcleo, aunque excepcionalmente aparecen dos en posición central y por último, éstas células se adosan longitudinalmente mediante discos intercalares dándole un aspecto de escalera cuando se observan mediante micrografías (Bloom, 1996).

#### 4.4.1.4. Componentes celulares del músculo cardíaco

##### 4.4.1.4.1. Discos intercalares

Los discos intercalares poseen dos componentes, uno transversal y otro longitudinal.

El transversal está siempre en lugar de una línea Z, mostrando un trayecto sinuoso y dentro de este componente se distingue la fascia adherens lugar de anclaje de los filamentos de actina y contiene las proteínas de la placa de adhesión (actinina  $\alpha$ , proteína de coronación de los filamentos de actina, vinculinas, cateninas y placoglobina y la glucoproteína transmembranosa cadherina E). También hay desmosomas (mácula adherens) que contienen las proteínas características como la desmoplaquina, desmogleínas y desmocollinas; y por último están presentes las uniones de tipo hendidura distribuidas espaciadamente por la fascia adherens (Bloom, 1996; Geneser, 2006).

El componente longitudinal recto es una unión de hendidura y cada uno, uno dos transversales contiguos dándole el aspecto de escalera que presentan los discos (Bloom, 1996; Geneser, 2006).

##### 4.4.1.4.2. Miofilamentos

En el músculo cardíaco existe la misma estriación transversal y longitudinal que en el músculo esquelético (organización de los miofilamentos en el sarcómero) pero se aprecian diferencias, las miofibrillas están menos individualizadas, presentan un diámetro muy variable entre unas y otras e incluso se anastomosan con las miofibrillas adyacentes. Otro punto desigual es que los filamentos de actina son de longitud diferente por lo que la banda H es de contorno irregular (Bloom, 1996; Geneser, 2006).

##### 4.4.1.4.3. Sistema sacrotubular

Al igual que en los puntos anteriores, este sistema es de similar apariencia que el del músculo estriado esquelético, pero presenta diferencias como los túbulos T que rodean los discos Z y no hay uniones A-I existiendo solo un túbulo T por sarcómero. Otra peculiaridad es que el retículo sarcoplásmico consiste en un sistema de cisternas anastomosadas que se extienden cada dos túbulos T consecutivos y al establecer vínculo entre éstos, los envuelve parcialmente formando díadas en vez de tríadas, como sucede en el músculo estriado esquelético (Bloom, 1996; Geneser, 2006).

#### 4.4.1.4.4. Mitocondrias

Este organelo tiene un gran desarrollo si lo comparamos con las mitocondrias que integran al músculo estriado esquelético, son muy largas (a veces se extienden a lo largo de varios sarcomeros) y se acumulan donde no hay miofilamentos bajo la membrana celular y en los extremos del músculo (Geneser, 2006).

#### 4.4.1.4.5. Otros organelos y componentes

La situación central del núcleo en la célula muscular cardíaca determina que el material contráctil no pueda ir siempre en paralelo y tenga que separarse al llegar al núcleo, contribuyendo a explicar el aspecto irregular de las miofibrillas. Esto determina que en los extremos nucleares se creen unos conos sarcoplásmicos donde se acumulan organelos y en cada uno, además de mitocondrias hay pequeños complejos de Golgi, ribosomas, algo de retículo endoplasmático rugoso, inclusiones lipídicas y numerosos gránulos de lipofuscina (Geneser, 2006). Fisiología cardíaca

### 4.4.2. Fisiología cardíaca

El corazón se contrae en forma rítmica, a una frecuencia promedio por minuto de acuerdo a cada especie animal, variando proporcionalmente al tamaño (pequeños animales poseen mayor ritmo cardíaco). A modo de ejemplo, en caninos las pulsaciones por minuto varían entre 70 y 120, mientras que en los equinos son de 32 a 44 con el animal en estación, en bovinos entre 60 a 70 y en suinos de 60 a 80 (Rubio, 1995).

Anatómicamente se describe al corazón como un sólo órgano, pero desde el punto fisiológico se habla de dos: el derecho y el izquierdo. El primero está formado por el atrio o aurícula derecha y el ventrículo correspondiente, que bombea sangre venosa para su oxigenación y eliminación de dióxido de carbono hacia los pulmones. El izquierdo está constituido por el atrio o aurícula izquierda y su correspondiente ventrículo, el cual recibe sangre arterial de los pulmones (sangre oxigenada) que bombea al resto del cuerpo (Rubio, 1995).

En el ejercicio, aumenta la frecuencia cardíaca, debido a que el corazón se ajusta a las demandas del organismo y en condiciones de esfuerzo máximo, por ejemplo en equinos de competición, el gasto cardíaco puede llegar incluso a duplicarse si se compara con el volumen utilizado en actividades normales (Cunningham & Klein, 2009).

#### 4.4.2.1. Regulación de la corriente sanguínea

Básicamente, la regulación de la corriente sanguínea está dada por la secuencia de las contracciones del corazón ya que en definitiva, todo su movimiento se deriva de la función cardíaca, por lo que es clave conocer la función contráctil (Cunningham & Klein, 2009).

Dicha función depende de un foco de excitación constituido por un conjunto de células especializadas, que están situadas cerca de la “desembocadura” de la vena cava craneal en el atrio derecho, y que se denomina nodo sinusal o sinoauricular. Este nódulo actúa a manera de marcapasos y a diferencia de otros tejidos excitables, no requiere de un estímulo externo para funcionar. Sin embargo la

frecuencia rítmica y la fuerza de sus contracciones están reguladas por impulsos llegados del sistema nervioso autónomo, en donde las fibras del nervio vago o parasimpático tienden a inhibir la función del corazón, al disminuir la intensidad de contracción, la frecuencia de impulsos y la corriente sanguínea dentro del sistema circulatorio propio del corazón (sistema coronario) (Rubio, 1995).

Por el contrario las fibras del nervio simpático incrementan la actividad del corazón lo que provoca un aumento de las contracciones, de la frecuencia de conducción de impulsos y del riego coronario. Por lo tanto, el estímulo simpático aumenta la actividad cardíaca, obligándole a enviar más sangre a la musculatura estriada, hígado y cerebro, cuando se lleva al organismo a condiciones de esfuerzo (Rubio, 1995).

El impulso que parte del nódulo sinusal se trasmite a través de las paredes de la aurícula, tanto derecha como izquierda, y provoca la contracción cardíaca que da lugar a la sístole auricular. Cerca del tabique interauricular, en el atrio derecho posterior e inferior, existe otro nódulo llamado aurículo ventricular con igual función que el sinusal, pero de menor frecuencia. Su función es la de recoger el impulso procedente de la despolarización de las membranas de los músculos atriales y conducirlo a los músculos ventriculares a través de la vía del fascículo de His y de la red de Purkinje, lo que desencadena la sístole ventricular (Cunningham & Klein, 2009).

Este nódulo atrioventricular es una región que ofrece resistencia al paso del impulso cardíaco, regulando de esta forma los ciclos de contracción entre las aurículas y los ventrículos (Rubio, 1995).

Esta vía la constituyen los nódulos atrial o sinusal, atrioventricular, el haz de His, la red de Purkinje, y la forman células musculares modificadas. Es la única comunicación con facultad de transmitir impulsos nerviosos desde las aurículas a los ventrículos (Rubio, 1995).

#### 4.4.2.2. El ciclo cardíaco

Se define como la sucesión de eventos en el curso de un latido cardíaco. Se producen en forma ordenada y para su estudio se han dividido en forma arbitraria como sigue:

Fase diastólica: (del griego: dyastole=dilatación). Se refiere a la distensión de una cavidad del corazón un poco antes y durante su llenado, puede ser de aurículas o de ventrículos, derecho o izquierdo (Cunningham & Klein, 2009).

Fase sistólica: (de griego systole= contracción). Se refiere a la contracción de una cavidad con la consecuente expulsión de su contenido y que al igual que el anterior, puede ser de aurículas o ventrículos, derecho o izquierdo (Cunningham & Klein, 2009).

Tanto el corazón derecho como el izquierdo constan de una cámara de recibo en la cual desembocan las venas, llamadas atrios o aurículas (derecha e izquierda). La sangre llena dichas cámaras y luego pasa a través de una válvula atrio ventricular (en el corazón derecho se denomina válvula tricúspide y en el izquierdo válvula mitral) hacia el respectivo ventrículo donde salen las arterias pulmonar y aorta respectivamente (Rubio, 1995).

Cada una de estas arterias posee en su origen unas válvulas denominadas semilunar pulmonar en el derecho y semilunar aórtica en el ventrículo izquierdo. La función de estas válvulas, tanto atrioventriculares como semilunares, es darle un sólo sentido a la corriente sanguínea, previendo el efecto de reflujo (Rubio, 1995).

En algunos estados patológicos, éstas válvulas no se cierran o abren correctamente, lo que ocasiona las diferentes patologías cardíacas (Rubio, 1995).

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. OBJETIVOS GENERALES**

Generar conocimientos acerca de las intoxicaciones por plantas existentes en nuestro país.

### **5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar la dosis tóxica de *Nerium oleander* en la especie ovina.
- Estudiar el efecto de la ingestión de la planta en la salud de los ovinos.
- Determinar y estudiar los principales hallazgos clínicos y patológicos que produce la intoxicación por *Nerium oleander*.

## **6. HIPOTESIS**

La ingestión de *Nerium oleander* resulta tóxica para los ovinos provocando un cuadro de insuficiencia cardio-respiratoria, siendo letal a diferentes dosis.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

El estudio se desarrolló en la Estación Experimental “Dr. Mario A. Cassinoni” (E.E.M.A.C.) de la Facultad de Agronomía, ubicada en el Km. 363 de la Ruta Nacional N° 3 en el Departamento de Paysandú, Uruguay.

### **7.1. RECONOCIMIENTO, RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA PLANTA**

La planta utilizada en el experimento fue recolectada en estado vegetativo en los alrededores del Km 369 de la ruta 3 en el mes de junio del año 2012. Fue reconocida como *Nerium oleander* por el Ing. Agr. Ramiro Zanoniani del Departamento de Producción Animal y Pasturas de la Facultad de Agronomía, UDELAR.

En el Laboratorio N°2 de Producción Vegetal de la EEMAC, se pesaron 100 g de hojas verdes de *N. oleander* con una balanza electrónica (MFD by A&D Co. Ltda. Serie C0317457, fabricada en Japón, capacidad 12.000 g x 1 g EK-12KA) y se colocaron en una estufa de secado (modelo 320 SE, Fanem®, San Pablo, Brasil), a 60°C durante 48 horas para calcular el porcentaje de materia seca de la planta.

En los casos que se utilizaron hojas frescas, las mismas fueron recolectadas y molidas. Posteriormente se pesó la dosis establecida, se mezcló con agua y se administró de inmediato a los animales a través de una dosificadora oral de 20 ml.

Las hojas secas fueron molidas y se mezclaron con maíz y sorgo para que fueran ingeridas voluntariamente.

## 7.2. CÁLCULO DE MATERIA SECA

El porcentaje de materia seca del *N. oleander* fue 41,2 %.

## 7.3. REPRODUCCIÓN EXPERIMENTAL

### 7.3.1. Ambiente de experimentación

El ensayo experimental se llevó a cabo en el período comprendido entre el 3 y el 23 de junio de 2012.

Se seleccionó un potrero cercano a las instalaciones para manejo de los ovinos con buena disponibilidad de forraje natural, agua en cantidad y calidad adecuada, y libre de plantas tóxicas.

### 7.3.2. Elección y preparación de los animales

Se utilizaron 4 ovinos, hembras adultas (8 dientes), no gestantes (ultrasonografía negativa), de raza Ideal, procedentes del departamento de Salto, con un peso vivo (PV) que varió entre 31 y 35 kg, y un carnero adulto (8 dientes), raza Southdown de 64 kg de PV perteneciente al predio donde se realizó el trabajo.

Todos los animales fueron identificados con caravanas numeradas del 1 al 5, siendo clínicamente sanos al examen objetivo general y desparasitados previamente con Monepantel (Zolvix®, Novartis) a dosis de 2,5 mg/kg de PV por vía oral y Closantel (Saguacid®, Dispert) a dosis de 5 mg/kg.

### 7.3.3. Tratamientos

Fueron utilizados 5 ovinos, de los cuales 4 recibieron diversas dosis de *Nerium oleander* y un animal testigo que no recibió tratamiento. Los tratamientos realizados se presentan en el Cuadro 2.

**Cuadro 2:** Identificación y tratamientos de los ovinos utilizados en el experimento.

Identificación de los ovinos	Sexo	Raza	Peso (kg)	Estado de la planta	Dosis administrada (g/kg)
2	H	Ideal	31	Verde	0,5
3	H	Ideal	35	Verde	0,25
4	H	Ideal	33	Verde	0,150
5	M	Southdown	64	Seca	0,103*
1	H	Ideal	33	Testigo	0

El animal N° 5 recibió la planta seca en dosis única total de 6,59 g (0,103g/kg de PV) mezclada con maíz y sorgo en una batea. El animal consumió la mezcla de forma voluntaria.

#### 7.3.4. Procedimientos generales

Administrada la dosis tóxica de *Nerium oleander*, en todos los animales se realizó examen objetivo general diariamente y periódicamente, enfatizando en el registro de los valores de frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca. Se extrajo muestras de sangre venosa de la vena yugular, de forma periódica a todos los ovinos en simultáneo.

Al producirse la muerte de los animales se procedió de manera inmediata a la realización de la necropsia con registro fotográfico y extracción de muestras de diferentes órganos que fueron fijados en formol bufferado al 10%, y se enviaron al Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE "Miguel C. Rubino", para estudios histopatológicos. La sangre colectada fue enviada al Departamento de Patología Clínica del Laboratorio Central de la DILAVE para determinación de la concentración en plasma de las enzimas creatin fosfoquinasa (CPK), aspartato amino transferasa Sérica (AST), gamma glutamil transpeptidasa sérica (GGT), proteínas totales, concentración plasmática de albúmina, globulinas, creatinina y urea. Las muestras se procesaron por la técnica de espectrofotometría, utilizando un auto analizador Vitalb selecta 2.

## 8. RESULTADOS

*Nerium oleander* fue tóxico en estado fresco y seco para los animales N° 2, 3, 4 y 5, ocasionando la muerte de los mismos (Cuadro 3).

**Cuadro 3:** Tratamiento y resultados de intoxicación por *N. oleander*.

N° Caravana	Peso (Kg)	Fase de la Planta	Procesamiento	Dosis (g/Kg)	Horas hasta la Muerte
2	31	Vegetativo	Planta verde	0.5	6
3	35	Vegetativo	Planta verde	0.25	34
4	33	Vegetativo	Planta verde	0.15	204
5	64	Vegetativo	Planta seca	0.103	11

## 8.1. SINTOMAS Y SIGNOS

La sintomatología de los animales a los cuales se le suministró *N. oleander* varió dependiendo de la dosis y estuvieron principalmente vinculados con la frecuencia respiratoria, cardíaca y frecuencia de micción (Cuadro 4).

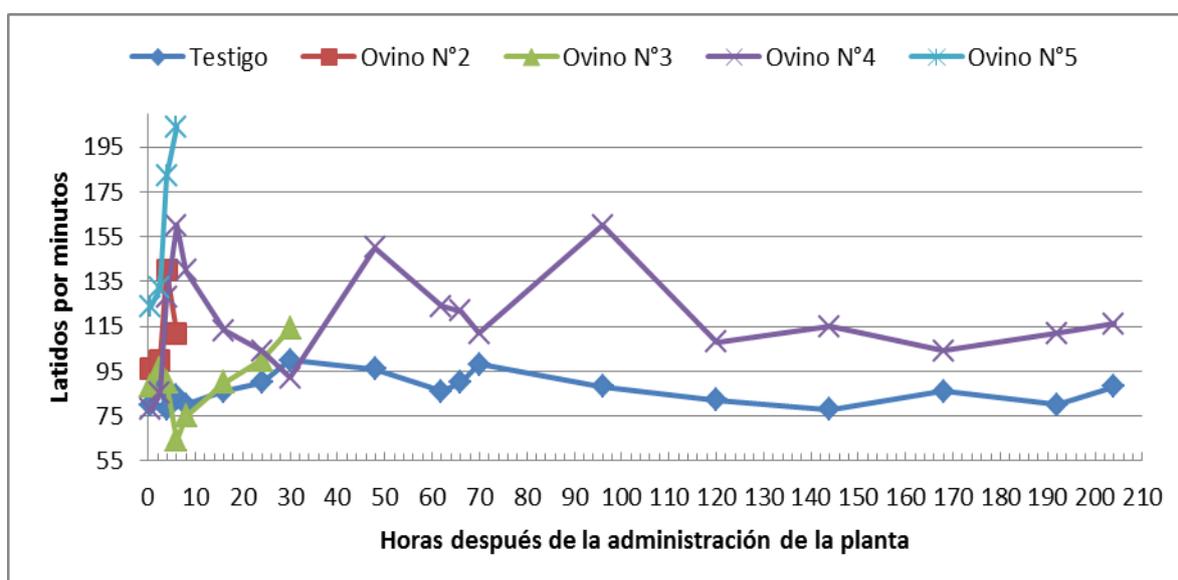
**Cuadro 4:** Grados de la sintomatología después de la administración de *N. oleander*.

N°	Disnea	Polaquiuria	Sensorio deprimido	Taquicardia	Arritmias
2	+++	++	+	++	+
3	++	+++	+++	++	-
4	+	++	+	++	++
5	+++	+++	+++	+++	-

(+): leve; (++) : moderado; (+++) : acentuado.

La disnea con estertores húmedos en la expiración fue el primer síntoma en observarse y los animales adoptaban una posición ortopneica para compensar la dificultad respiratoria. En los animales intoxicados con más larga evolución (ovinos N° 3,4 y 5) los estertores se evidenciaron de forma más pronunciada a mitad del curso de la intoxicación, disminuyendo progresivamente hasta el momento de la muerte. Además se registró aumento de la sintomatología respiratoria cuando los animales experimentaban agitación y estrés.

La frecuencia cardíaca aumentó notoriamente luego de la intoxicación en todos los casos pudiéndose constatar arritmias en los ovinos N° 2 y 4 (Figura 3).



**Figura 3:** Frecuencia cardíaca de los ovinos intoxicados por *N. oleander*.

En el animal N° 4, se apreciaron síntomas claros en las primeras 48 horas, luego problemas respiratorios y depresión (Figura 4), hasta el día 6 de observación en el

que comenzó una leve mejoría que finalmente se revirtió ocurriendo la muerte al octavo día (204 horas posteriores a la administrada de la planta).

Los ovinos tratados presentaron polaquiuria marcada durante toda la evolución clínica.



**Figura 4:** Ovino N°4 con síntomas de depresión luego de la administración de *N. oleander*.

### 8.1.1. Parámetros sanguíneos

Los resultados de los estudios de niveles plasmáticos de proteínas (Prot), albúminas (Alb), globulinas (Glob), enzimas AST, GGT, CPK y urea y creatinina (CREAT), de los diferentes animales en varios momentos, son presentados en los Cuadros 5,6,7,8 y 9. Se destaca los valores de CPK aumentados en todos los casos, siendo mucho mayores en los animales N° 2,3,4 y 5, enseguida de la administración de las dosis. Los niveles de AST están aumentados también, a excepción del ovino N° 5, donde se encuentran normales. En el Ovino N° 4 se destaca el gran aumento en plasma de urea y creatinina luego de las 48 horas de administrada la dosis.

**Cuadro 5:** Valores plasmáticos del animal N° 1 (Testigo).

Días	Prot	Alb	Glob	AST	GGT	CPK	UREA	CREAT
0	62	32	30	146+	46	252+	6.13	94
5	65	33	32	159+	44	311+	6.17	91
10	92	39	53	191+	53	758+	6.90	116

(+) Valores por encima de los valores de referencia.

**Cuadro 6:** Valores plasmáticos del animal N° 2 intoxicado con 0,5g/kg de planta verde.

Horas	Prot	Alb	Glob	AST	GGT	CPK	UREA	CREAT
1	63	31	32	194+	40	2509+	4.31	89
4	78	35	43	724+	48	1762+	7.33	108
6	71	34	37	261+	46	1643+	5.15	90

(+) Valores por encima de los valores de referencia.

(\*) Muerte a las 6 Hs.

**Cuadro 7:** Valores plasmáticos del animal N° 3 intoxicado con 0,25g/kg de planta verde.

Horas	Prot	Alb	Glob	AST	GGT	CPK	UREA	CREAT
1	63	31	32	616+	47	2208+	7.22	108
4	68	33	35	666+	46	1920+	7.25	109
6	84	36	48	756+	50	1459+	7.10	128
24	91	38	53+	855+	54	1359+	8.17+	164+
30	90	36	54+	838+	56	867+	16.4+	427+

(+) Valores por encima de los valores de referencia.

(\*) Muerte a las 34 Hs.

**Cuadro 8:** Valores plasmáticos del animal N° 4 intoxicado con 0,15g/kg de planta verde.

Horas	Prot	Alb	Glob	AST	GGT	CPK	UREA	CREAT
1	91	34	57+	163+	52	2200+	7.62	42
24	109	36	72+	186+	54	2058+	6.77	160+
48	108	40	68+	310+	38	702+	55.5+	394+
72	105	37	68+	286+	43	309+	67.0+	232+

(+) Valores por encima de los valores de referencia.

(\*) Muerte a las 204 Hs.

**Cuadro 9:** Valores plasmáticos del animal N° 5 intoxicado con 0,103mg/kg de planta seca.

Horas	Prot	Alb	Glob	AST	GGT	CPK	UREA	CREAT
1	61	21	40	71	61+	2635+	6.70	126
4	87	25-	62+	79	68+	836+	6.85	145+
6	74	23-	51	84	67+	312+	7.66	221+

(+) Valores por encima de los valores de referencia.

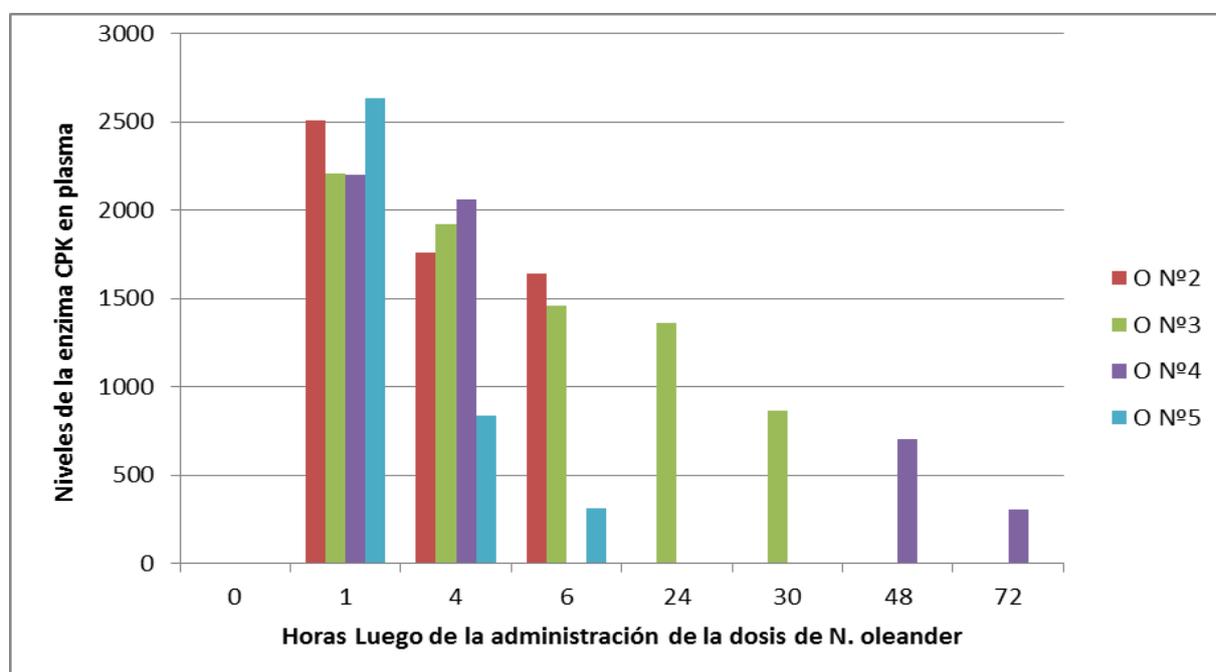
(\*) Muerte a las 11 Hs.

**Cuadro 10:** Valores plasmáticos de referencia para ovinos.

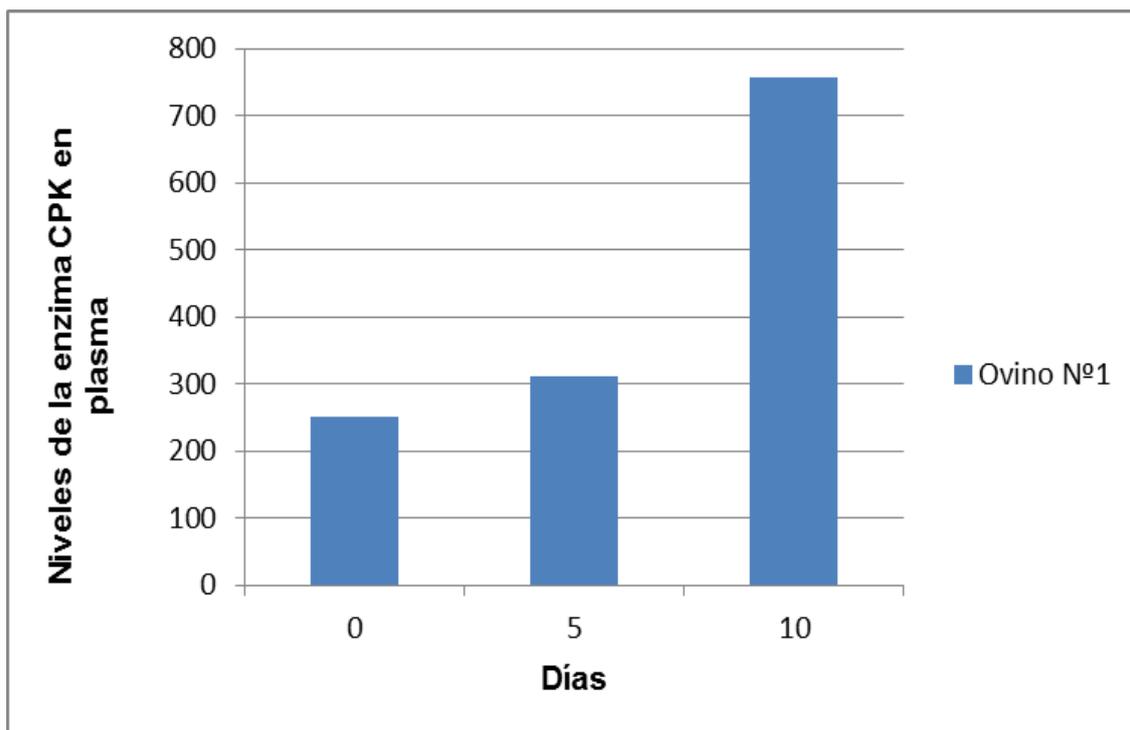
<b>VALORES DE REFERENCIA</b>	
Proteínas totales (Prot) (g/L):	68-88
Albúmina (Alb) (g/L):	29-41
Relación Alb/Glob:	0.80-1.20
ASAT (U/L):	<100
GGT (U/L):	<60
CPK (U/l):	<40
Urea (mMol/L):	4.8-8.8
Creatinina (CREA) (μMol/L):	<135

(\*) Fuente: Departamento de Patología Clínica. DILAVE Miguel C. Rubino.

Como se puede apreciar en la Figura 5, los niveles de CPK de los animales tratados muestran una tendencia a ir disminuyendo con el correr del tiempo, a diferencia de lo que sucede con el ovino N°1 (Testigo) donde los valores séricos se mantienen más bajos a los valores de los ovinos intoxicados, (Figura 6).



**Figura 5:** Valores plasmáticos de la enzima CPK en los ovinos N° 2, 3, 4 y 5 en el transcurso de la intoxicación.

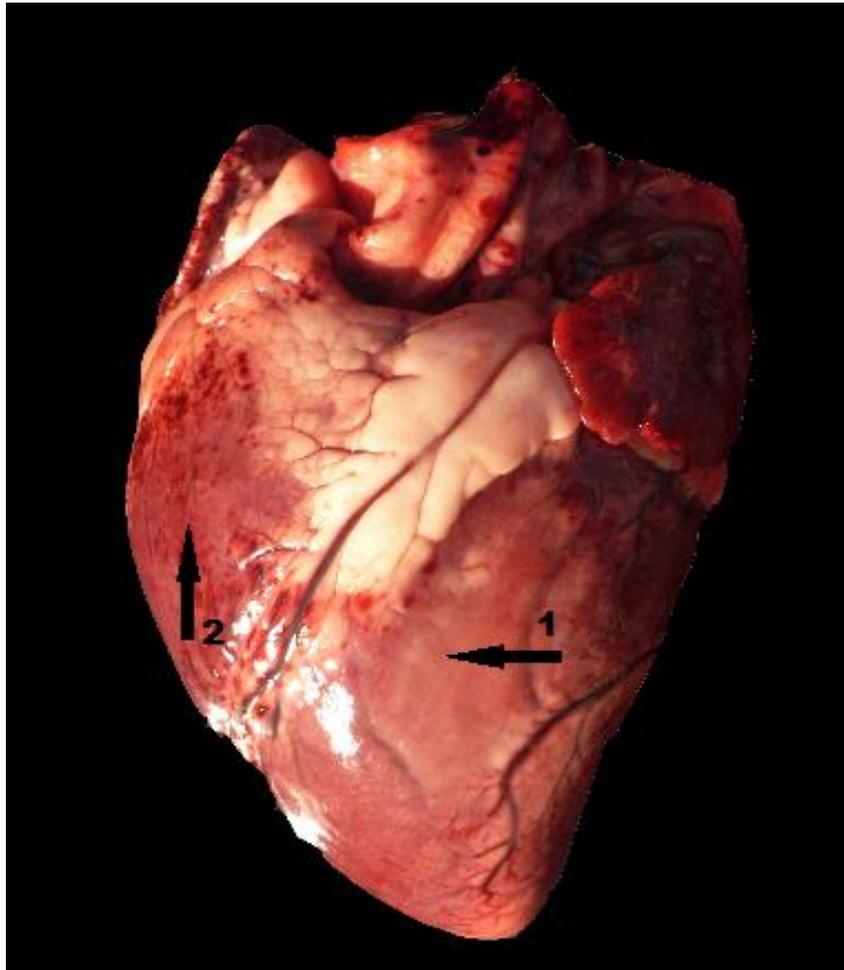


**Figura 6:** Valores plasmáticos de la enzima CPK en el Ovino N°1 (Testigo).

### 8.1.2. Hallazgos de necropsia

Se constataron zonas extensas de hemorragia y congestión en el tejido subcutáneo. En algunos animales había hemorragias petequiales y áreas blanquecinas en epicardio y endocardio, especialmente en el ventrículo izquierdo (Figura 7) y congestión en riñones e hígado. Los pulmones estaban, en todos los casos, congestionados y edematosos, siendo más marcado en el animal N° 4.

Se encontraron trozos de hojas de *Nerium oleander* sin digerir en el rumen, y zonas congestivas y hemorrágicas en la mucosa del tracto gastrointestinal.



**Figura 7:** Corazón. Ovino N° 2. Áreas blanquecinas en ventrículo izquierdo (Flecha 1) y zonas de hemorragias en ventrículo derecho. (Flecha 2).

### 8.1.3. Hallazgos histopatológicos

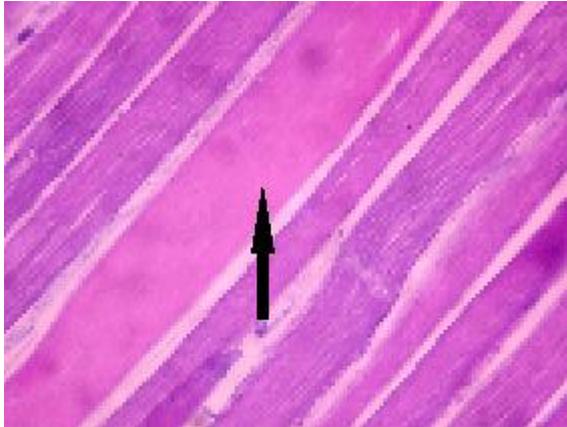
El grado de las lesiones histológicas observadas en los 4 ovinos intoxicados se presenta en el Cuadro 11.

**Cuadro 11:** Severidad de las lesiones histológicas.

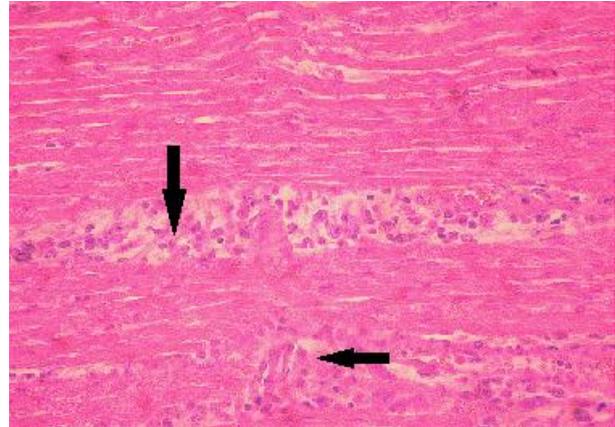
Nº	Miocardio			Hígado		Pulmón	Riñón	SNC	T. digestivo			
	Necrosis de fibras	Inf. Cel.	Deg. Picnosis	Deg. e Inf. Grasa	Necrosis C.L.	Inf. Cel.	C. y E.	Deg. Tubular	C. y E.	C.yE.	Inf. Cel.	Deg.
2	+++	+++	++	+	++	-	+	++	+	+	+	+
3	++	++	+	++	++	+	++	+++	++	++	+	-
4	+	++	++	+	+	-	+++	+++	+	++	+	+
5	++	+	+	++	++	+	++	++	++	+	+	+

Inf: Infiltración; Deg: Degeneración; C.L: Centrolobulillar; C y E: Congestión y Edema.  
(+): leve; (++): moderada; (+++): severa

Los principales hallazgos histopatológicos que se constataron en los 4 ovinos fueron localizados a nivel del miocardio donde se observaron áreas de necrosis y degeneración de las fibras, con pérdida de la estriación y tendencia a la hialinización y picnosis (Figuras 8). También se encontró edema y congestión del miocardio e infiltrado inflamatorio compuesto por células mononucleares y macrófagos (Figura 9).



**Figura 8:** Miocardio. Ovino N°2. Degeneración y necrosis de las fibras miocárdicas. Pérdida de la estriación con degeneración hialina (flecha).



**Figura 9:** Miocardio. Ovino N°4. Infiltración del miocardio por macrófagos (flechas).

A nivel hepático las principales alteraciones se caracterizaban por vacuolización de los hepatocitos, degeneración e infiltración grasa, apreciándose en algunos casos necrosis centrolobulillar, infiltración con células mononucleares, congestión y edema.

Los pulmones se presentaban con enfisema y áreas con colapso de la luz alveolar por la congestión y el edema.

En los riñones era una constante cuadro de degeneración y necrosis tubular.

A nivel de sistema nervioso central, se observó congestión y edema perivascular y perineural.

En el tracto gastrointestinal de los diferentes animales, se apreció una leve a moderada enteritis linfoplasmocitaria con congestión y edema del epitelio. En rumen se pudo observar discreta degeneración balonosa de las células epiteliales.

## 9. DISCUSIÓN

Los resultados del trabajo experimental comprobaron que *N. oleander* fue tóxico y letal para ovinos a diferentes dosis. En concordancia con lo reportado por la literatura (Wilson y col., 1909; Galey y col., 1996, Armién y col., 1994; Aslani y col., 2004) se puede afirmar que *N. oleander* produce una intoxicación aguda, ocasionando rápidamente la muerte como ocurrió en los animales 2, 3 y 5. Éstos presentaron los primeros síntomas a las pocas horas de la administración de la planta, y la muerte se produjo entre 6 y 34 horas más tarde, como consecuencia de la insuficiencia cardíaca aguda (Cuadro 3).

Los ovinos N°3 y N°5 murieron con dosis de 0,25 g/kg de PV de hojas verdes y 0,103 g/Kg de PV de hojas secas respectivamente, mientras que el animal N°4

presentó síntomas de intoxicación solamente con 0,15 g/Kg de PV de planta verde, muriendo 204 horas después (Cuadro 3).

Las dosis empleadas en todos los tratamientos (Cuadro 3) fueron menores a las reportadas para ovinos por Armién y col. (1994), quienes determinaron que dosis de 0,5 a 1 g/kg fueron letales.

Como afirman varios autores (Soler, 2000; Bruneton y col., 2001; Soto-Blanco y col., 2006) *Nerium oleander*, es igualmente tóxica tanto con hojas seca como con hojas verdes, hecho que coincide con los resultados en el animal N°5. La dosis de 0,103 g/kg de PV de hojas secas, en base al cálculo de materia seca efectuado, correspondería a 0,25g/kg de PV de hoja verde.

En este trabajo se comprobó que animales que no mueren rápidamente después de ingerida la planta, pueden morir en los días posteriores como consecuencia de las lesiones producidas a nivel cardíaco, como sucedió en el animal N° 4. Esto podría tener relación con la menor dosis utilizada (0,15 g/kg de PV de hoja verde) que determinaría una evolución más larga.

El ovino N° 4 murió 204 horas después del tratamiento con hallazgos clínicos, patológico, histológico y serológicos caracterizados por severa insuficiencia respiratoria aguda, lesiones de miocardio similares a los otros tratamientos y elevadas concentraciones de urea y creatinina (Cuadro 8) que estarían marcando también una falla renal probablemente de origen secundario circulatorio (Cuadro 11).

Aslani y col. (2004) establecieron que la dosis letal en ovinos era de 110 mg/kg PV de hojas secas. En el presente estudio, la dosis que causó muerte aguda fue de 103 mg/kg de PV de hojas secas y estaría en correlación con los hallazgos de dichos autores (Cuadro 3).

La muerte del ovino N°2 ocurrió en el momento del registro de los parámetros clínicos y de la extracción de sangre. Probablemente esto provocó estrés en el animal, incrementando la dificultad respiratoria y la frecuencia cardíaca. Este hecho hace suponer que el estrés acelera el cuadro cardíaco como ya fue reportado por otros autores (Gava y col. 1998; Tokarnia y col. 2000; Barbosa y col. 2003; Da Silva y col. 2006; Vasconcelos y col. 2008; Noriega y col. 2010; y Soares y col. 2011). Esto podría corresponder con lo observado en bovinos donde la muerte súbita en momentos en que los mismos son movidos, es una característica de la intoxicación por las plantas que producen muerte súbita por falla cardíaca (Tokarnia y Döbereiner, 1981). También, la muerte súbita es la principal manifestación que presentan los bovinos intoxicados naturalmente por *N. oleander* siendo que cólicos, diarrea, debilidad, taquicardia, ataxia y anorexia., son considerados signos inespecíficos (Galey y col. 1996).

El efecto tóxico del *N. oleander* es debido al contenido de glicósidos cardiotóxicos. Los cardenólidos son absorbidos en el tracto digestivo y casi un 90% de lo ingerido llega a sangre para ser transportado a los diferentes tejidos que terminará lesionando. Estos llegan primero al corazón y son responsables de interferir en la bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa de la fibra de músculo cardíaco que lleva a una depleción del K<sup>+</sup> intracelular y aumento del Na<sup>+</sup>; lo que consecuentemente hace aumentar la liberación de Ca<sup>2+</sup> desde el retículo sarcoplásmico. Estos disturbios electrolíticos afectan la conductibilidad eléctrica, generando todo tipo de alteraciones del ritmo cardíaco, como taquicardia, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación y

arritmias, llevando a la muerte por falla cardíaca (Schwartz y col., 1974; Galey y col., 1996; Di Paolo y col., 2010).

Según Soto-Blanco y col., (2006) el daño del músculo cardíaco se produce al poco tiempo después de ser ingerida la planta. Esto puede explicar los altísimos niveles séricos de la enzima CPK (indicadora de daño muscular) en las primeras horas posteriores a la intoxicación (Cuadros 6,7,8,9). A su vez se puede apreciar una tendencia a que estas concentraciones van disminuyendo con el correr del tiempo (Figura 5), lo que podría deberse a que la CPK tiene una semidesintegración entre 4 y 6 horas luego de un episodio de miopatía aguda, mostrando una recuperación de la concentración sérica, a partir de los 3 o 4 días, como es expresado en el trabajo de Marín (2010).

Si bien los niveles plasmáticos de CPK en el ovino testigo fueron bastante inferiores que los de los ovinos tratados, estos valores igualmente se encuentran por encima de los normales (Cuadro 5), lo que podría explicarse por lesiones en músculos debidas al manejo, transporte y como consecuencia de la extracción de sangre, no presentando incluso la misma tendencia a ir disminuyendo (Figura 6).

Los valores de AST se encuentran elevados (Cuadros 5, 6, 7, 8, 9), y si bien varios autores (Schwartz y col., 1974; Marín, 2010) comunican aumento manifiesto de los niveles plasmáticos de esta enzima, en nuestros resultados esa elevación es discreta y teniendo en cuenta que la AST mide tanto daño muscular, cardíaco y hepático los valores encontrados no tendrían una importancia específica.

Los síntomas clínicos, hallazgos de necropsia y lesiones histológicas son similares a las reportadas anteriormente (Schwartz y col., 1974; Armien y col., 1994; Galey y col., 1996; Aslani y col., 2004; Riet-Correa y col., 2009; Pedroso y col., 2009; Di Paolo y col., 2010) (Cuadro 4). A su vez se comprobó, también, que la planta es cardiotoxica dado que la principal lesión se presenta en corazón (necrosis y degeneración de las fibras del miocardio) (Cuadro 11). El cuadro de polaquiuria que presentaron todos los animales podría explicarse a que se reconoce que la oleandrina también actúa a nivel renal siendo un potente diurético en todas las especies (Zibbu y Batra, 2010).

En contrapartida, el ovino Nº 4, no murió de forma aguda, sino 204 horas después, con una insuficiencia pulmonar, con lesiones en miocardio y en el resto de los órganos, similares a las encontradas en los otros animales (Cuadro 11). Esta evolución más larga podría deberse a la dosis más baja utilizada (0,15 g/kg de PV de hojas vedes).

En lo concerniente a la palatabilidad, algunos autores citan que en *N. oleander* es muy baja, lo que hace disminuir el riesgo de intoxicación. Sin embargo sin descartar la posibilidad de ingestión de la planta verde, aseguran que los animales la ingieren más fácilmente cuando está seca (Soler, 2000; Bruneton y col., 2001; Soto-Blanco y col., 2006). En este trabajo, el ovino Nº 5, fue intoxicado con hojas secas mezcladas con su normal alimento siendo consumido voluntariamente, lo que concuerda con la bibliografía citada.

A pesar de que *N. oleander* se encuentra difundida en todo nuestro país, existe un único caso diagnosticado de dicha intoxicación en bovinos (Rivero y col., 2011), y ninguno en ovinos. Probablemente esto se deba a que no es común el acceso a la planta por los animales por tener esta un carácter de uso ornamental en jardines y parques y no encontrarse normalmente en áreas de pastoreo.

Tokarnia y col. (2001) manifiestan que esta planta no es de preocupación en el sector pecuario, debido a que hay pocos reportes de casos de esta intoxicación, pero también se debe tener en cuenta, que la poca casuística, puede deberse a la falta de conocimiento de su toxicidad, que ocasiona muertes repentinas sin permitir observar signos clínicos y por tanto, no hay consultas a los veterinarios para su diagnóstico.

## **10. CONCLUSIONES**

Las hojas verdes y secas de *Nerium oleander* son tóxicas para los ovinos.

Los resultados clínicos, patológicos y plasmáticos conforman un cuadro característico de insuficiencia cardíaca.

La dosis tóxica mínima encontrada fue de 0,15 g/kg de PV de hojas verdes y 0,103 g/kg de PV de hojas secas.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Adam SEI, Al-Yahya MA, Al-Farhan AH (2001). Acute toxicity of various oral doses of dried *Nerium oleander* leaves in sheep. *Am J Chinese Med*; 29: 525-532.
2. Adome RO, Gachihi JW, Onegi B, Tamale J, Apio SO (2003). The cardiotoxic effect of the crude ethanolic extract of *Nerium oleander* in the isolated guinea pig hearts. *Af Health Sci*; 3(2): 77-86.
3. Ali Hussien S (2010). Effect of the median lethal dose of the ethanolic extract of (*Nerium oleander*) leaves on the histopathology features of the vital organs in mice. *Iraqi J Vet Med*; 34(2): 103-109.
4. Allcroft R, Jones JSL (1969). Fluoroacetamide poisoning. *Vet Res*; 84: 399-402.
5. Arai M, Stauber E, Shropshire CM (1992). Evaluation of selected plants for their toxic effects in canaries. *J Am Vet Med Assoc*; 200: 1329-1331.
6. Armién AG, Peixoto PV, Barbosa JD, Tokarnia CH (1994). Intoxicação experimental por *Nerium oleander* (Apocinaceae) em ovinos. *Pesq Vet Bras*; 14: 85-93.
7. Arriola P, Montero E, Martínez P, de la Villa FM (2006). Intoxicación por ingesta de adelfa (*Nerium oleander*). *Med Clin*; 127(19): 756-759.
8. Aslani MR, Movassaghi AR, Mohri M, Abbasian A, Zarehpour M, (2004). Clinical and pathological aspects of experimental oleander (*Nerium oleander*) toxicosis in sheep. *Vet Res Com*; 28(7): 609-616.
9. Aslani MR, Movassagi AR, Janati-Pirouz H, Karazma M (2007). Experimental oleander (*Nerium oleander*) poisoning in goats: a clinical pathological study. *Iran J Vet Res*; 8(1): 18: 58-63.
10. Assis TS, Medeiros RMT, Riet-Correa F, Galiza GJN, Dantas AFM, Oliveira DM (2010). Intoxicações por plantas diagnosticadas em ruminantes e equinos e estimativa das perdas econômicas na Paraíba. *Pesq Vet Bras*; 30(1): 13-20.
11. Bai L, Zhao M, Toki A, Sakai J, Yang X, Bai Y, Ando M, Hirose K, Ando M (2010b). Tree New Cardenolids from Methanol Extract of Stems and Twigs of *Nerium oleander*. *Chem Pharm Bull*; 58(8): 1088-1092.
12. Bai Y, Zhao M, Bai L, Hasegawa R, Sakai J, Hasegawa T, Mitsui T, Ogura H, Kataoka T, Hirose K, Ando M (2010a). The biological activities of cardenolide triglycosides from stems, twigs, and leaves of *Nerium oleander*. *J Wood Sci*; 57: 56-65.
13. Barbosa JD, Oliveira CMC, Tokarnia CH, Riet-Correa F (2003). Comparação da sensibilidade de bovinos e búfalos à intoxicação por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae). *Pesq Vet Bras*; 23(4): 167-172.
14. Barbosa RR, Fontenele-Neto JD, Soto-Blanco B (2006). Toxicity in goats caused by oleander (*Nerium oleander*). *Res Vet Sci*; 85(2): 279-281.

15. Barros CSL, Pilati C, Andujar M, Graça D, Irigoyen L, Lopes S, Santos C (1990). Intoxicação por *Cassia occidentalis* em bovinos. *Pesq Vet Bras*; 10(3/4): 47-58.
16. Blood DC, Radostits OM (2002). Enfermedades causadas por agentes químicos (II). En: Blood DC, Radostits OM. *Medicina veterinaria, libro de texto de las enfermedades del Ganado vacuno, ovino, porcino, caprino y equino*. 8a ed. Madrid, Interamericana, McGraw-Hill; pp 1421-1458.
17. Bloom H, Fawcett E (1996). Tejido Muscular. En: Bloom J, Fawcett E. *Tratado de Histología*. 12a ed. Madrid, Interamericana, McGraw-Hill; pp. 328-333.
18. Bruneton J, (2001). Apocynaceae. Apocinácea. En: Bruneton, J. *Plantas Toxicas. Vegetales peligrosos para el hombre y los animales*. Zaragoza, Acribia, pp 119-130.
19. Cheung K, Hind J, Duffy P (1989). Detection of poisoning by plant-origin cardiac glycoside with the Abbott TDx analyzer. *Clin Chem*; 35: 295-297.
20. Clark RF, Selden BS, Curry SC (1991). Dogoxin-specific Fab fragments in the treatment of oleander toxicity in a canine model. *Ann Emerg Med*; 20: 1073-1077.
21. Costaz A (1993). Intoxications d'origine végétale chez les carnivores domestiques. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon; 424p.
22. Cunningham JG, Klein BG (2009). Generalidades sobre la función cardiovascular. En: Cunningham JG, Klein BG *Fisiología veterinaria*. 4a ed. Barcelona. Elsevier Saunders; pp. 178-286.
23. Da Silva DM, Riet-Correa F, Medeiros RMT, de Oliveira OF (2006). Plantas Tóxicas para ruminantes e eqüídeos no Seridó Ocidental e Oriental do Rio Grande do Norte. *Pesq Vet Bras*; 26(4): 223-236.
24. Dasgupta A, Risin SA, Reyes M, MD, Actor JK (2008). Rapid Detection of Oleander Poisoning by Digoxin III, a New Digoxin Assay. *Am J Clin Pathol*; 129: 548-553.
25. Di Paolo LA, Ancinas MD, Tassara F, Peralta LM, Hoyo L (2010). Intoxicación natural con *Nerium oleander* en llamas (*Lama glama*) en un establecimiento de la provincia de Buenos Aires. *Vet Arg*; 27(263). Disponible en: [http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad\\_intoxicaciones\\_metabolicos/intoxicaciones/114-Nerium\\_oleander\\_Llamas.pdf](http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/intoxicaciones/114-Nerium_oleander_Llamas.pdf). Fecha de consulta: 08/05/12.
26. Driggers DA, Solbrig R, Steiner JF, Swedberg J, Jewell GS (1989). Acute Oleander Poisoning: A Suicide Attempt in a Geriatric Patient. *West J Med*; 51(6): 660-662.
27. Döbereiner J, Tokarnia CH, Silva MF (1983). Intoxicação por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em bovinos na Região Amazônica do Brasil. *Pesq Vet Bras*; 3(1): 17-24.
28. Fazzio LE, Costa EF, Mattioli GA, Idiart JR (2007). Intoxicación natural por laurel de jardín (*Nerium oleander*). Descripción de un caso. *Rev Med Vet*; 88(6): 261-265.

29. Galey FD, Holstege DM, Plumlee KH, Tor E, Johnson B, Anderson ML, Blanchard PC, Brown F (1996). Diagnosis of Oleander Poisoning in Livestock. *J Vet Diag Invest*; 8: 358-364.
30. Gallo GG (1979). Plantas tóxicas para el ganado en el cono sur de América. Buenos Aires, Eudeba; 255p.
31. Gault G, (1993). Épidémiologie des intoxications végétales chez les animaux domestiques et sauvages á partir des données de CNITV-Lyon de 1990 á 1992. Étude de la toxicologie de quelques plantes. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon; 231p.
32. Gava A (1993). Intoxicação por *Pteridium aquilinum*. En: Riet-Correa F, Méndez MC, Schild AL. Intoxicações por plantas e micotoxicoses em animais domésticos. Montevideo, Hemisferio Sur; pp 247-258.
33. Gava A, Cristani J, Branco JV, Neves DS, Mondadori AJ, Souza RS (1998). Mortes súbitas em bovinos causadas pela ingestão de *Mascagnia* sp. (Malpighiaceae), no Estado de Santa Catarina. *Pesq Vet Bras*; 18: 16-20.
34. Gava A, Barros CSL, Pilati C, Barros SS, Mori AM (2001). Intoxicação por *Ateleia glazioviana* (Leg.Papilionoideae) em bovinos. *Pesq Vet Bras*; 21(2): 49-59.
35. Geehr E (1984). Common toxic plant ingestions, *Emerg Med Clin North Amer*; 2: 553-562.
36. Geneser F (2006). Aparato circulatorio. En: Geneser F. *Histologia sobre bases biomoleculares*. 3a ed. Buenos Aires. Médica Panamericana; pp 377-400.
37. Goerre ST, Frohli P (1993). Der fall aus der Praxis. *Rundsch Med Pra*; 82: 121-122. (abstract).
38. Hall RJ (1972). The distribution of organic fluorine in some toxic tropical plants. *New Phytol*; 71: 855-871.
39. Haraguchi M (2003). Plantas tóxicas de interesse na pecuária. *Pesq Vet Bras*; 65(1/2): 37-39.
40. Haynes BE, Bessen HA, Wightman WD (1985). Oleander tea: herbal drought of death. *Ann Emerg Med*; 14: 350-353.
41. Helayel MA, França TN, Seixas JN, Nogueira VA, Caldas SA, Peixoto PV (2009). Morte súbita em bovinos causada pela ingestão de *Pseudocalymma elegans* (Bignoniaceae) no município de Rio Bonito, RJ. *Pesq Vet Bras*; 29(7): 498-508.
42. Ibrahim A, Khalifa SI, Khafagi I, Youssef DT, Khan S, Mesbah M, Khan I (2008). Microbial Metabolism of Biologically Active Secondary Metabolites from *Nerium oleander* L. *Chem Pharm Bull*; 56(9): 1253-1258.
43. Irigoyen L, Graca D, Barros CSL (1991). Intoxicação experimental por *Cassia occidentalis* em equinos. *Pres Vet Bras*; 11(1/2): 35-44.
44. Kellerman TS, Coetzer JAW, Naudé TW (1990). Heart. En: Kellerman TS, Coetzer JAW, Naudé. *Plant poisonings and mycotoxicoses of livestock in Southern Africa*. 2a. ed. Cape Town, Oxford; pp. 83-99.
45. Kelly WR (1988). El hígado y el sistema biliar. En: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. *Patología de los animales domésticos*. 3a ed. Montevideo, Hemisferio Sur; pp. 277-360.

46. Kelly WR (2002). Enfermedad del hígado en grandes y pequeños rumiantes. XXX Jornadas Uruguayas de Buiatría, Paysandú, Uruguay; pp. 1-6.
47. Laborde A, León C (1997). *Nerium oleander* L. Disponible n: <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim366.htm>. Fecha de consulta 12/11/2012.
48. Laborde A (2011). Agentes químicos como causa de enfermedad. En: Intoxicaciones. Casuísticas del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. Montevideo, CIAT; pp. 41-67.
49. Langford SD, Boor PJ (1996). Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures. *Toxicology*; 109(1): 1-13.
50. Lorgue G, Lechenet J, Rivière A (1987). Précis de toxicologie clinique vétérinaire. Maisons-Alfort, du Point Vétérinaire; 208p.
51. Mahin L, Marzou A, Huart A (1984). A case report of *Nerium oleander* poisoning in cattle. *Vet Hum Toxicol*; 26: 303-304.
52. Mansoor O, Gonzales D, Aquilina G, Laurant E, Guelon D, Dissaint F, Meyrieux J, Lamaison D, Schoeffler P (1992). Intoxication grave an laurier-rose traitée par anticorps antidigoxine. *J Eur Res*; 5: 228-230.
53. Marín M, Arce A, Martínez A, Mateu J (2007). Diagnóstico de intoxicación por *Nerium oleander*. ¿un único método analítico es suficiente? *Farm Hosp*; 31(4): 251-259.
54. Marin RE (2010). Miopatía Tóxica en bovinos asociada al consumo de *Cassia occidentalis* en el Norte de Salta. *Vet Arg*; 27(267): 210-218.
55. Marck RB (1984). To see a world in a grain of sand and a heaven in a wild flower. Oleander poisoning. *N Carolina Med J*; 45: 729-730.
56. Martínez B, Ferrando R, Milara J, Soler E (2007). Intoxicación por *Nerium oleander* (baladre): dos casos clínicos. *Farm Hosp*; 31(2): 128-136.
57. Martins E, Martins V, Riet-Correa F, Soncini R, Paraboni S (1986). Intoxicação por *Cassia occidentalis* (Leguminosae) em suínos. *Pesq Vet Bras*; 6(2): 35-38.
58. Matto C (2008). Caracterización De Los Laboratorios Regionales De Diagnóstico Veterinario Este Y Noroeste De La Dilave "Miguel C. Rubino" Y Principales Enfermedades Diagnosticadas Utilizando Una Base De Datos Relacional. Tesis de grado, Fac de Vet, UdelaR; 67p
59. Matto C, Giannechini E, Rivero R (2010). Descripción de focos de intoxicación por *Cestrum parqui* (Duraznillo negro) en bovinos diagnosticados por el Laboratorio Regional Noroeste, DILAVE "Miguel C. Rubino" en el período 1998-2010. XXXVIII Jornadas Uruguayas de Buiatría, Paysandú, Uruguay; pp. 154-156.
60. Meyer HP, va der Linden WJ, van der Linde-Sipman JS (1993). Ean geval van oleanderintoxicatie bij de kat. *Tijdschr Diergeneesk*; 118(13): 436-438. (abstract).
61. Nogueira VA, França TN, Peixoto TC, Caldas SA, Armien AG, Peixoto PV (2010). Intoxicação experimental por monofluoroacetato de sódio em bovinos: aspectos clínicos e patológicos. *Pesq Vet Bras*; 30: 533-540.

62. Odriozola E (2003). Intoxicaciones de frecuente diagnóstico en la Pampa Húmeda, Argentina. Jornadas Uruguayas de Buiatría, XXXI, Paysandú, Uruguay; pp. 19-25.
63. Omid A, Razavizadeh AT, Movassaghi AR, Aslani MR (2012). Experimental oleander (*Nerium oleander*) intoxication in broiler chickens (*Gallus gallus*). Human Experimental Tox; 31(8): 853-855.
64. Osterloh J, Herold S, Pond S (1982). Oleander interference in the digoxin radioimmunoassay in a fatal ingestión. J Amer Vet Med Assoc; 247: 1596-1597.
65. Pavarini SP, Soares MP, Bandarra PM, Gomes DC, Bandinelli MB, Cruz CEF, Driemeier D (2011). Mortes súbitas causadas por *Amorimia exotropica* (Malpighiaceae) no Rio Grande do Sul. Pesq Vet Bras; 31: 291-296.
66. Pedroso PMO, Bandarra PM, Bezerra PS, Djeison L, Raymundo L, Borba MR, Leal JS, Driemeier D (2009). Intoxicação natural e experimental por *Nerium oleander* (Apocynaceae) em bovinos no Rio Grande do Sul. Pesq Vet Bras; 29(5): 404-408.
67. Pronczuk J, Laborde A (1987). Plantas silvestres Y de cultivo. Riesgo de intoxicación para el hombre. Montevideo, Universidad de la Republica; 50p.
68. Riet-Correa F, Méndez MdelC (1991). Introdução ao estudo das plantas tóxicas. En: Riet-Correa F, Méndez MdelC, Schild AL. Intoxicações por plantas e micotoxícoses em animais domésticos. Montevideo, Hemisferio Sur; pp. 1-20.
69. Riet-Correa F, Medeiros RMT (2001). Intoxicações por plantas em ruminantes no Brasil e no Uruguai: importância econômica, controle e riscos para a saúde pública. Pesq Vet Bras; 21(1): 38-42.
70. Riet-Correa F, Medeiros RMT, Tokarnia CH, Döbereiner J (2007). Toxic plants for livestock in Brazil: Economic impact, toxic species, control measures and public health implications. En: Panter KE, Wierenga TL, Pfister JA. Poisonous Plants: Global research and solutions. Wallingford, CAB; pp. 2-14.
71. Riet-Correa F, Méndez MdelC (2007). Intoxicações por plantas e micotoxinas. En: Riet-Correa F, Schild AL, Lemos RAA, Borges JRJ. Doenças de Ruminantes e Eqüídeos. 2a ed. Santa María, Pallotti; pp. 99-219.
72. Riet-Correa F, Medeiros RMT, Pfister J, Schild AL, Dantas AFM (2009). Plants causing acute cardiac failure. En: Riet-Correa F, Medeiros RMT, Pfister J, Schild AL, Dantas AFM, Poisonings by plants, mycotoxins and related substances in Brazilian livestock. Patos, Vicente Pallotti; pp. 15-24.
73. Rissi DR, Rech RR, Pierezan F, Gabriel AL, Trost ME, Brum JS, Kommers GC, Barros CSL (2007). Intoxicações por plantas e micotoxinas associadas a plantas em bovinos no Rio Grande do Sul: 461 casos. Pesq Vet Bras; 27: 261-268.
74. Rivero R, Riet-Correa F, Dutra F, Matto C (2011). Toxic plants and mycotoxins affecting cattle and sheep in Uruguay. En: Riet-Correa F, Pfister J, Schild AL, Wierenga T. Pôisoning by Plants, Mycotoxins and Related toxins. Cambridge, Cabi; pp. 25-37.

75. Robinson WF, Maxie MG (1993). The cardiovascular system. Fluoroacetate poisoning. En: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. Pathology of Domestic Animals. 4a ed. San Diego, Academic Press; pp. 30-31.
76. Romano GA, Mombelli G (1990). Intoxikation mit Oleanderblättern. Schweiz Med Wochenschr; 120: 596-597. (abstract)
77. Ross MH, Kaye GI, Paulina W (2003). Aparato cardiovascular. En: Ross MH, Kaye GI, Paulina W. Histología, texto y atlas color con biología celular y molecular. Philadelphia, Panamericana; pp. 328-435.
78. Rubio MD (1995). Consideraciones generales sobre la circulación. En: García A, Castejón F, De la Cruz LF, González J, Murillo MD, Sálido G. Fisiología Veterinaria. Madrid, Interamericana, McGraw-Hill; pp. 289- 372.
79. Schwartz WL, Bay WW, Dollahite JW, Storts RW, Russell LH (1974). Toxicity of *Nerium oleander* in the Monkey (*Cebus apella*). Vet Path; 1: 259-277.
80. Shaw D, Pearn J (1979). Oleander poisoning. Med J Aust; 2: 267-269.
81. Shumaik GM, Wu AW, Ping AC (1988). Oleander poisoning: treatment with digoxin-specific Fab antibody fragments. Ann Emerg Med; 17: 732-735.
82. Soares MP, Pavarini S, Adrien MdeL, Quevedo P, Schild AL, Peixoto P, Farias da Cruz C, Driemeier D (2011). *Amorimia exotropica* poisoning as a presumptive cause of myocardial fibrosis in cattle. J Vet Diag Invest; 23(6): 1226-1229.
83. Soler F, (2000). Intoxicaciones vegetales causadas por el pastoreo en pequeños rumiantes. Prod Ov Capr; 25 (2): 35-40.
84. Soto-Blanco B, Fontenele-Neto JD, Silva DM, Reis PFCC, Nóbrega JE (2006). Acute cattle intoxication from *Nerium oleander* pods. Trop Anim Health Prod; 38: 351-354.
85. Stegelmeier B, (2012). Myotoxic Plants. Curso de educación continua, actualización de intoxicaciones. Fac de Vet, UdelaR, Montevideo; pp. 21-27.
86. Stigger AL, Barros CSL, Langohr IM, Barros SS (2001). Intoxicação experimental por *Ateleia glazioviana* (Leg. Papilionoideae) em ovinos. Pesq Vet Bras; 21(3): 98-108.
87. Taheri S, Solati A, Moradi P, Tabassoly A, Yadi J (2012). Toxic effects of *Nerium oleander* aqueous leaf extract on hematological parameters and histopathological changes of the lungs and heart in rabbits. Comp Clin Pathol; 12: 1548-1549.
88. Tokarnia CH, Döbereiner J (1981). Intoxicação por *Arrabidaea japurensis* (Bignoniaceae) em bovinos em Roraima. Pesq Vet Bras; 1(1): 7-17.
89. Tokarnia CH, Döbereiner J, Couceiro JEM, Cordeiro Silva AC (1983). Intoxicação por *Palicourea aeneofusca* (Rubiaceae), a causa de mortes súbitas em bovinos na Zona da Mata Pernambucana. Pesq Vet Bras; 3(3): 75-79.
90. Tokarnia CH, Döbereiner J (1986). Intoxicação por *Palicourea marcgravii* (Rubiaceae) em bovinos no Brasil. Pesq Vet Bras; 6(3): 73-78.
91. Tokarnia CH, Döbereiner J, Canella C (1987). Intoxicação experimental por *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) em coelhos. Pesq Vet Bras; 7(1): 11-16.
92. Tokarnia CH, Döbereiner J, Peixoto PV (2000). Plantas Tóxicas do Brasil. Rio de Janeiro, Helianthus; 310p.

93. Tokarnia CH, Barbosa JD, Oliveira CMC, Brito MF, Oliveira RB, Barbas LA (2004). Aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos comparados da intoxicação por *Arrabidaea bilabiata* (Bignoniaceae) em búfalos e bovinos. *Pesq Vet Bras*; 24(2): 74-79.
94. Vasconcelos JS, Riet-Correa F, Dantas AFM, Medeiros RMT, Dantas AJA (2008). Mortes súbitas em bovinos causadas por *Palicourea aeneofusca* (Rubiaceae) e *Mascagnia rigida* (Malpighiaceae) na Zona da Mata Paraibana. *Pesq Vet Bras*; 28(10): 457-460.
95. Villar D, Ortiz JJ (2006). *Plantas Tóxicas de Interés Veterinario: Casos Clínicos*. Barcelona, Elsevier; 179p.
96. Wilson FW (1909). Oleander Poisoning of Livestock. *Agr Exp Station*; 56: 383-396.
97. Zibbu G, Batra A (2010). A Review on Chemistry and Pharmacological activity of *Nerium oleander* L. *J Chem Pharm Res*; 2(6): 351-358.