



Universidad Nacional del Nordeste

Facultad de Ciencias Veterinarias

Corrientes – Argentina

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN MÓDULO DE INTENSIFICACIÓN PRÁCTICA

OPCIÓN: Clínica de Pequeños Animales.

TEMA: Estudio toxicológico de *Nerium olenader*.

TUTOR EXTERNO: Ana María Torres.

TUTOR INTERNO: Gladys Pamela Teibler.

RESIDENTE: Zadravec Daiana Mercedes.

E-MAIL: daizadravec95@gmail.com.

-AÑO 2023-

Dedicatoria:

Dedico este trabajo a todos los amantes de la vida, desde animal hasta vegetal.

Respetando siempre el lugar de cada uno, identificando sus peligros, pero también sus virtudes.

Agradecimientos

Quiero agradecer por todos estos años de carrera, a mis padres, ya que con todo y su forma de ver las cosas imprimieron en mí la motivación y perseverancia de mis objetivos, y me acompañaron en este recorrido. Mi pareja, un compañero fiel que nunca dudo de mí, sostén en mis momentos difíciles, gran impulsor de todos mis proyectos y quien festejó cada avance mío como si fuese el suyo. Mi mejor amiga, Paola que nos conocimos en el momento más importante y nos potenciamos desde el día uno confiando siempre en la otra, festejando nuestros logros y acompañando en los aprendizajes, socias desde la venta de comidas para ayudarnos con los gastos que implican ser estudiante y ojalá algún día socias de nuestra profesión. Le doy mi agradecimiento a todas las personas que confiaron y me animaron a esta carrera y a las que no también, ya que me dejaron de muestra la fortaleza que hay en mí. A Pamela Teibler, mi madre facultativa y gran maestra en investigación y organización de mis tiempos de becaria, con miles de actividades en la cabeza siempre tomándose un momento para enseñarme con tanta paciencia un contenido nuevo. Y a todo el grupo de toxicología por todas sus enseñanzas en mis años de investigación. A Cami Fernández que casi sin conocerme respondió todas mis dudas a todas horas para el armado de esta Tesis, ella es la representación de las personas hermosas y generosa que deja esta facultad. Quiero agradecer a Gladys Obregón quien me conoció en primer año y cambió mi vida en 5to aconsejando en el momento más difícil para mí, quien atendió mis crisis volviéndose el salvavidas y guía hacia una mejor salud mental. Mi psicóloga Nadia, ser empático y emocional que con cucharita me juntó, la testigo de mis evoluciones que refuerza mi salud mental día a día desde hace 2 años.

Y principalmente quiero agradecer a mi Yo del pasado, que con tan solo 18 años se atrevió a empezar la carrera soñada de toda su vida, mas allá de su forma de pensar e inmadurez no aflojó en ningún momento, superando toda batalla que la vida fue imponiendo para formarla como adulto, enfrentando la pérdida de su padre en mitad de la carrera, una enseñanza muy fuerte que le brindó la vida para poner a prueba su compromiso con esta hermosa facultad, a ella le agradezco por no aflojar en ningún momento y pelear en cada obstáculo.

Hoy acá me encuentro oficialmente a un paso de cumplir un sueño que lleva unos 23 años de espera y no puedo dejar de agradecer cada día de vida. Gracias...

Índice

Resumen	2
Introducción:	3
Materiales y Métodos:	6
Resultados:	8
Discusión:	14
Conclusión:	15
Bibliografía:	16

Resumen

Las diversidades vegetales son motivo de estudio debido a la toxicidad que pueden presentar. *Nerium oleander* (NO), perteneciente a la familia *Apocynacea*, reconocida como laurel de jardín distribuida en gran parte del mundo. Es un arbusto de 3-4 metros de altura, tiene hojas opuestas o verticiladas. Todas las partes de la planta son tóxicas. Casos fatales de intoxicación se han reportado en todo el mundo, afectando mamíferos domésticos incluyendo humanos. Contiene glucósidos cardíacos, los cardenólidos (olendrina, olandrigenina y deacetiloleandrina) inhiben en la membrana celular a la bomba $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPasa}$, que resulta en una alteración electrolítica, afectando la conductividad eléctrica del corazón, con el aumento de Ca intracelular. También producen incremento del tono vagal a los nódulos atrio ventricular y sinoatrial, desencadenando disturbios cardíacos. Los animales que consumen desarrollan alteraciones en aparato digestivo y cardíaco. El objetivo del presente trabajo fue confirmar la presencia de cardiotónicos en extracto de hojas de NO del Departamento Capital, Provincia de Corrientes y evaluar la toxicidad en ratones. El material vegetal fue recolectado en la ciudad de Corrientes y se envió al Instituto de Botánica del Nordeste: IBONE, de la UNNE, identificado como *Nerium oleander* y depositado en herbario CTES 001 SC. Del material vegetal las hojas fueron desecadas. Para detectar la presencia de compuestos cardiotónicos, se sembró 1mg/ml del extracto en cromatofolios de sílica gel GF. En el ensayo se utilizaron ratones de la cepa BALB/c, agrupados en 3 grupos. El grupo 1 y 2 recibieron por vía oral 15mg y 24mg del extracto. El tercer grupo constituyó el grupo control. El ensayo duró 7 días. Al finalizar la experiencia, se sacrificaron los ratones, se tomaron muestras de corazón, riñón, hígado y pulmón. Las muestras fueron fijadas y procesadas con técnicas histológicas clásicas. En la necropsia los ratones de 15mg a la microscopía revela en parénquima hepático necrosis centrolobulillar, vacuolizaciones intracitoplasmática, en tejido renal hemorragia cortical glomerular y glomerulonefritis. El grupo de 25mg a la microscopía presenta en el tejido cardíaco mionecrosis y edema interfibrilar y en pulmón grandes áreas de hemorragia y destrucción de pared alveolar.

Introducción:

La diversidad vegetal que se estableció en las distintas regiones de nuestro planeta, son siempre motivo de estudio debido a la toxicidad que pueden presentar, como *Nerium oleander L.* (NO), perteneciente a la familia Apocynacea, denominada vulgarmente como adelfa, laurel de jardín. Debido la amplia distribución geográfica de la planta no se ha identificado una región precisa de origen, aunque se ha sugerido el suroeste de Asia, la ciudad antigua de Volubilis en Marruecos. Siendo ésta una de la más venenosa planta de jardín comúnmente cultivada (Shehab, 2014). En Argentina, se encuentra en chacras y fincas (Shepherd, 2004).

Es un arbusto alto de 3-4 metros de altura, tiene hojas opuestas o verticiladas en número de tres de color verde intenso, largamente lanceoladas (8–14 x 1,5–2,5 cm), coriáceas (consistencia recia) aunque con cierta flexibilidad, con nerviaciones secundarias pinnadas muy numerosas y densas (Bruneton, 2001) (**Figura 1 y 2**).

Todas las partes de la planta son altamente tóxicas, sin importar su estado, verdes o secas; siendo considerada tóxica en cualquier momento del año (Chakravarty, 1976). Los ejemplares con flores rojas producen más glucósidos cardíacos que las plantas con flores blancas (**Figura 3**), especialmente en la etapa de floración (Rania H. 2019). El humo producido por la quema también puede resultar toxico, ya que el calor no inactiva los glucósidos (Hameed, 2015). Casos fatales de intoxicación se han reportado en muchas partes del mundo, viéndose afectados bovinos, ovinos, caprinos, equinos, caninos, felinos y humanos. (Adam, 1995; Aslani *et al.* 2004). El envenenamiento en animales generalmente se debe a circunstancias accidentales (Rubini, 2019).

En niños una sola hoja puede ser letal, (Rubini, 2019) aun así se la cultiva en patios escolares (Majeed, 2012). En adultos los episodios de envenenamiento pueden ser el resultado de actos voluntarios, incluido el suicidio y casos maliciosos o criminales. El envenenamiento accidental también ocurre por inhalación de vapores tóxicos, debido al uso de partes de la planta como leña para barbacoa (Rubini, 2019).



Figura 1 y 2: en la imagen de la izquierda se puede observar de cerca las formas de las hojas y a la derecha se aprecia a una mayor distancia el tamaño promedio del arbusto



Figura 3: Ilustración de adelfa con floración roja, quien presenta mayor concentración de cardenólicos.

La presencia de las mismas en hogares la hace un potencial riesgo para las mascotas ya que los mismos transcurren gran parte del día en el interior del hogar y entonces, por diversión, fastidio o aburrimiento, las muerden (ingiriéndolas o no), o toman agua de floreros. (Barbenza, H. 2013).

Generalmente los casos que se presentan en la consulta ocurren más frecuentemente en cachorros que en adultos. Tanto los perros como los gatos están potencialmente expuestos al riesgo de consumir plantas tóxicas o sus partes, especialmente cachorros, que son más curiosos. Muchas veces la intoxicación en los gatos puede pasar desapercibida para el dueño ya que cuando se encuentran enfermos tienen cierta tendencia a aislarse. Los adultos pueden ingerir plantas tóxicas por trastornos de conducta o en casos de trastornos alimentarios (Camplesi, A; 2017).

A menudo los casos clínicos no son correctamente diagnosticados, debido a que el médico veterinario no dispone de información clara y concisa para la identificación y en los efectos que producen las distintas plantas toxicas (Caballero, 2007).

Los estudios de toxicidad de animales llevados a cabo en la India a los que se administró extracto de adelfa concluyeron que se observó que los roedores y las aves eran relativamente insensibles a los glucósidos cardíacos de adelfa. Sin embargo, otros mamíferos, como los perros y los seres humanos, son relativamente sensibles a los efectos de los glucósidos cardíacos ya con manifestaciones clínicas de la "intoxicación por glucósidos" (Chaudhary K, 2014).

La sintomatología por ingestión de adelfa produce náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, arritmias e hiperpotasemia. En la mayoría de los casos, el manejo del envenenamiento implica la administración de carbón activado y atención de apoyo. (Chaudhary K, 2014).

Además de sus efectos tóxicos también tiene propiedades anticancerígenas y antibacterianas, se reportaron efectividad contra *Escherichia Coli* y *Staphylococcus aurea*. (Shehab O, 2014).

Su toxicidad se debe a sustancias denominadas glucósidos cardiogénicos éstos 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 (Fernandez, C; 2015). Sus compuestos son absorbidos en el tracto digestivo, un 90% de lo ingerido llega a sangre y a los tejidos (González, Y; 2021).

Oleandrina, oleandrigenina y deacetiloleandrina son las más importantes toxinas de la planta que inhiben en la membrana celular a la bomba Na^+ / K^+ ATPasa, que resulta en una alteración electrolítica, afectando la conductividad eléctrica del corazón (Cheeke, 1998; Joubert, 1990). Con agotamiento intracelular de potasio y aumento del nivel de sodio que conduce a la entrada de calcio al interior de la célula y su liberación al sarcoplasma (Camplesi, A; 2017).

En el corazón, estos trastornos electrolíticos, afectan la conductibilidad eléctrica y generan todo tipo de alteraciones como, arritmias, bradicardia, bloqueos del primer y segundo grado, complejos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular, taquicardia sinusal y fibrilación. A su vez este evento induce indirectamente una disminución de la conducción eléctrica del corazón dado por el aumento de la tonicidad vagal; esto podría explicar la disminución de la frecuencia cardíaca (Camplesi, A; 2017).

La muerte del animal se puede dar por falla cardíaca en 12 a 24 horas. Los animales que consumen las hojas y tallos desarrollan inicialmente alteraciones en el aparato cardíaco y digestivo (Benson *et al.* 1979).

Soto-Blanco, habla que con tan solo el 0,005% del peso corporal de hojas de *NO*, es letal en ganado y caballos.

Camplesi, A menciona que con 0,25 g/kg dosis única de hojas frescas de *N. oleander* es suficiente para causar una intoxicación moderada.

El objetivo del presente trabajo fue confirmar la presencia de cardiotónicos en extracto de hojas de *NO* del Departamento Capital, Provincia de Corrientes y evaluar la intoxicación en ratones.

Materiales y Métodos:

Muestra Vegetal: El material vegetal fue recolectado en la ciudad de Corrientes, Departamento Capital, Provincia de Corrientes. Un ejemplar se envió al Instituto de Botánica del Nordeste: IBONE, de la UNNE, fue identificado como *Nerium oleander* y depositado en herbario CTES 001 SC.

Obtención de los Extractos: Del material vegetal se separaron las hojas y fueron desecadas por oreo. Se molió en molinillo hasta pasar tamiz 20. Se extrajo a reflujo durante 15 minutos 425g de material vegetal al que se agregó 40ml de acetato de plomo 10% y 1200ml de etanol 50%. Luego de enfriar y filtrar, la solución se extrajo con tres alícuotas de 150ml de diclorometano:isopropanol (3:2). Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y se rotaevaporó a presión reducida hasta sequedad (Wagner et al., 2001)

-Fitoquímica: Para detectar la presencia de compuestos cardiotónicos, se sembró una solución 1mg/ml del extracto en cromatofolios de silica gel GF. Se eluyó con acetato de etilo:metanol:agua (100:13,5:10), utilizándose dos reactivos reveladores: tricloruro de antimonio (solución al 20% en cloroformo) y posterior calentamiento a 100 °C por 8-10 minutos con observación a la luz UV de 365 nm como reactivo general y el reactivo de Kedde (5ml de solución recientemente preparada de ácido 3,5- dinitrobenzoico al 3% en etanol con 5ml de NaOH 2M) como reactivo específico para cardenólidos.

- Intoxicación en animales: Para la experiencia se utilizaron ratones *Mus musculus* de la cepa BALB/c, de 18 y 20gr de peso. Los mismos fueron agrupados en 3 grupos de 5 ejemplares cada uno. El grupo 1 recibió por vía oral una dosis de 15mg del extracto, mientras que al grupo 2 se le administró 25mg. El tercer constituyó el grupo control. Todos recibieron alimento balanceado y agua *ad libitum*. El ensayo duró 7 días llevándose a cabo en el laboratorio de Toxicología dependiente de la cátedra de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Ciencias Veterinaria de la Universidad Nacional del Nordeste Argentino. Al finalizar el ensayo, se sacrificaron los ratones, se tomaron muestras de tejido de corazón, riñón, hígado y pulmón. Posteriormente las muestras fueron fijadas y procesadas con las técnicas histológicas clásicas, coloreadas con hematoxilina-eosina para la observación a través de microscopía óptica.

-Histopatología: Se realizaron con las técnicas clásicas de procesamiento histopatológico en el Servicio de Microscopia del Hospital Escuela de la FCV-UNNE y tinción con Hematoxilina -eosina. Las imágenes fueron obtenidas con microscopio binocular Primo Star .

-Análisis sanguínea: Los análisis sanguíneos se realizaron en el Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Escuela de la FCV-UNNE

Resultados:

-Obtención del extracto: El rendimiento de peso seco a partir del extracto, fue de 1,4%.

-Fitoquímica: Los resultados de las cromatografías en capa delgada fueron observado con luz UV 365nm. Como puede observarse, con tricloruro de antimonio se detectó la presencia de compuestos cardiotónicos por la aparición de fluorescencia (amarillo, naranja, marrón y azul claro). Los colores observados con este reactivo generalmente corresponden a: naranja, marrón o amarillo verdoso derivados de la estrofantidina; fluorescencia azul clara glucósidos digitálicos, azul claro glucósidos de adelfa y amarillo, amarillo verdoso de bufadienólidos (fig 1A). Con el reactivo de Kedde, queda demostrada la presencia de varios derivados cardenólidos por la aparición de color rosado a azul-violeta (fig 1B).

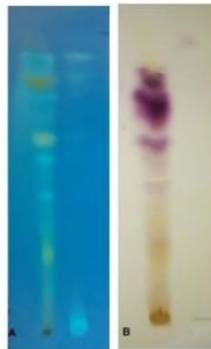


Figura 1: TCL que evidencian los reveladores empleados. Fig 1 A: Reveladores SbCL₃, a 365nm y Fig 1B: Reactivo de Kedde

Intoxicación de animales:

-Observación clínica: Durante el ensayo, los animales fueron observados diariamente y los mismos no manifestaron sintomatologías tales como apatía, disnea, tremores, cianosis, parestesia y tetraparesia. Al finalizar la experiencia los animales fueron sacrificados y durante la necropsia se observó que aquellos ratones que habían recibido la mayor dosis presentaron a la macroscopía solamente congestión hepática y hemorragia pulmonar.

Análisis histopatológico:

-Grupo 1, ensayo experimental con 15mg de extracto:

A esta dosis (15mg) de extracto se observaron únicamente lesiones en hígado y riñón. A nivel hepático se presentó necrosis centrolobulillar, vacuolizaciones intracitoplasmáticas, necrosis y picnosis celular (Figura 4) y a nivel renal se reveló degeneración turbia, desorganización estructural, necrosis en túbulos contorneados y colectores, hemorragia cortical glomerular y glomerulonefritis (Figura 5).

Tejido hepático:

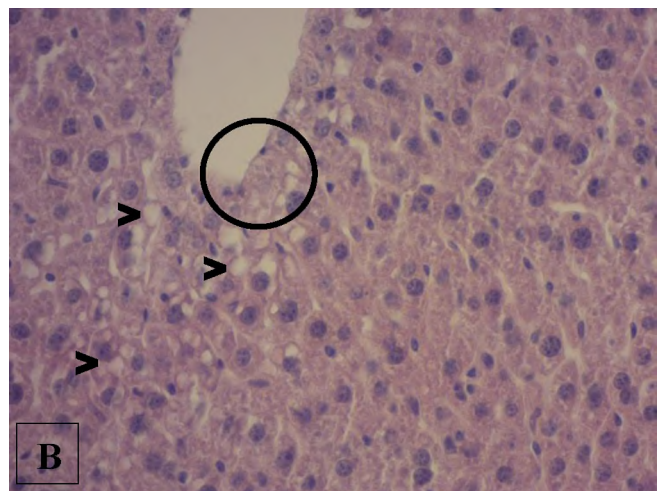
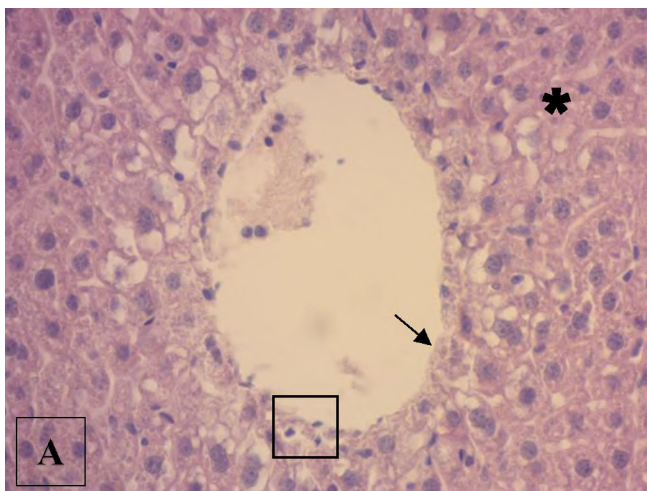


Figura 4: Corte histológico de tejido hepático. En A se observa degeneración turbia (*), necrosis centrolobulillar (flecha) y picnosis nuclear (cuadrado). En B se visualiza extensa vacuolización intracitoplasmática (>), necrosis celular (circulo) desorganización estructural de parénquima hepático. Tinción H&E 400x.

Tejido renal:

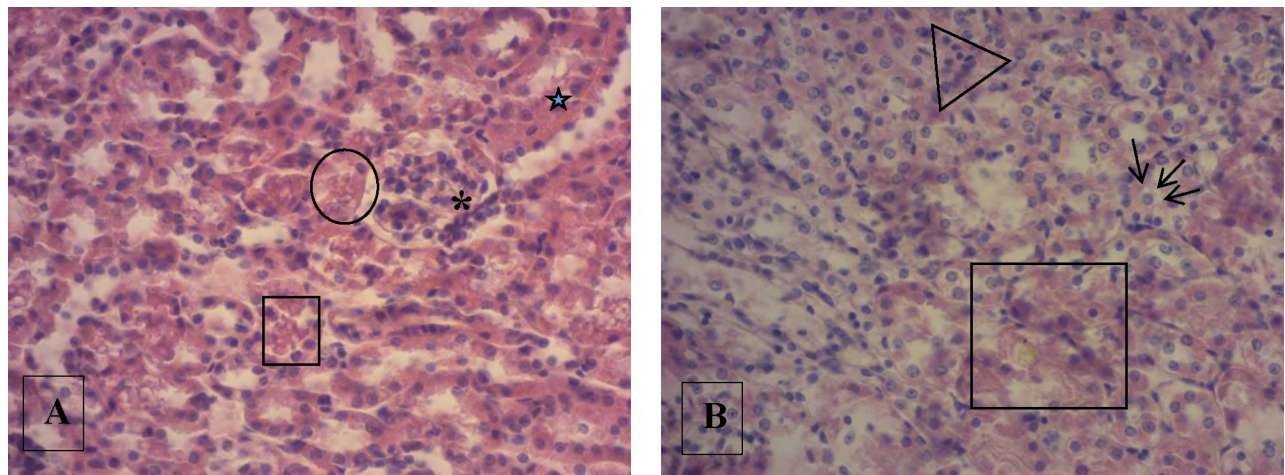


Figura 5: Corte histológico de tejido renal. En A se observa hiperemia (estrella), hemorragia (cuadrado), necrosis (circulo) y la alteración observada en glomérulo es compatible con una glomerulonefritis (*). La imagen B revela extensa necrosis (cuadrado), vacuolización intracitoplasmática (flechas) e infiltrado inflamatorio (triangulo). Tinción H&E 400x.

-Grupo 2. ensayo con 25mg de extracto:

A la mayor dosis (25mg) los órganos afectados fueron corazón y pulmón, mientras que el resto de los tejidos orgánicos no presentaron alteraciones. A nivel cardíaco se observó mionecrosis, vacuolización, hemorragia y edema interfibrilar (Figura 6); mientras que en pulmón se observó infiltrado inflamatorio mononuclear grandes áreas de hemorragia y destrucción de pared alveolar (Figura 7).

Tejido cardiaco:

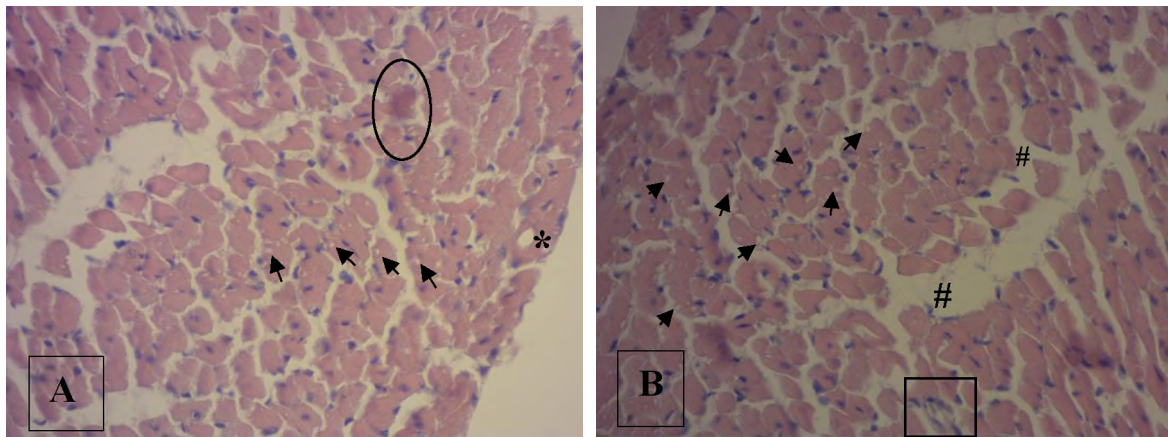


Figura 6: Preparado histológico de tejido cardiaco. En A se observa necrosis de miocitos (*), intensa vacuolización (flechas), foco hemorrágico (circulo), infiltrado inflamatorio (cuadrado) y extensa edematización (#). H&E 400x.

Tejido pulmonar:

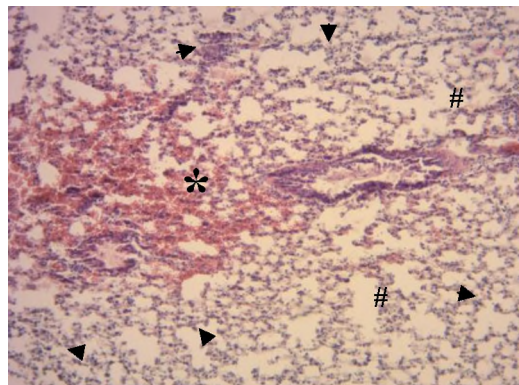


Figura 7: Preparado histológico de tejido pulmonar. Se observa intensa hemorragia (*), extenso infiltrado inflamatorio (flecha) y destrucción de la pared alveolar (#). H&E 400x.

Análisis sanguíneo

En el análisis sanguíneo el hemograma no presento alteraciones de los valores fisiológicos, excepto las plaquetas que se presentó aumentado en ambos grupos tratados siendo más elevado aun en los de mayor dosis.

En cambio, en la bioquímica sanguínea se observó modificaciones de los valores de las enzimas hepáticas lactato deshidrogenasa (LDH) y aspartato aminotransferasa (AST), siendo más elevado en el grupo tratado con mayor dosis de extracto (25 mg), cuadro 1.

Cuadro 1. Valores del análisis sanguíneo

	Control	Grupo 1-1	Grupo 1-2	Grupo 1-3	Grupo 2-1	Grupo 2-2	Grupo 2-3
Hto (%)	42	40	41	40	42	40	42
GR (T/l)	9,21	8,45	8,45	8,30	7,33	7,84	7,77
HB (g /l)	12,30	12,00	12,30	12,5	12,2	12,2	12,2
VCM	51	50	49	51	57	51	54
HCM	15	15	15	13	17	16	16
CHCM	29	25	30	27	29	31	29
N (%)	40	27	27	25	32	36	30
L (%)	56	70	70	68	65	59	64
M (%)	4	3	3	3	3	5	6
E (%)	0	0	0	0	0	0	0
B (%)	-	-	-	-	-	-	-
Pla_q (/mm³)	408	1.030	1.023	1.020	1.723	1.305	1.217
GB (g/l)	2.400	4.900	5.100	5.000	3.100	4.600	2.300
CPK	1.800	148	220	215	156	280	148
Alb (g/dl)	3,24	3,70		3,70	2,50	3,70	3,30
LDH	350	1.838	1.795	1.800	3.355	2.690	2.106
GOT (UI/L)	95	92	120	120	132	152	260
Urea (g/l)	0,55	0,53	0,59	0,55	0,62	0,58	0,64

GPT (UI/L)	33	43	42	43	49	37	38
-----------------------	----	----	----	----	----	----	----

Discusión:

Se sabe que la ingestión de *Nerium oleander* lleva a la absorción de sustancias digitálicas como Oleandrina, oleandrigenina y deacetiloleandrina entre otras, las que a nivel cardiaco inhiben en la membrana celular a la bomba $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPasa}$, afectando la conductividad eléctrica del corazón, con un desequilibrio electrolítico y posterior aumento de Ca intracardiaco, con efectos inotrópicos positivo con mayor esfuerzo del corazón, agotamiento del mismo y finalmente necrosis.

En coincidencia con la mayoría de otros investigadores, Cheeke, 1998; Joubert, 1990, Camplesi, A. 2017, Rania H. 2019. Majeed, 2012; las lesiones a nivel cardiaco como necrosis, infiltrado inflamatorio y congestión pudieron ser observado post mortem en el estudio histopatológico.

En nuestro ensayo, sintomatológicamente no se observó ninguna manifestación clínica en ambas dosis, solamente nerviosismo no coincidente con los que Benson et al. 1979 menciona incluso una muerte en 12 a 24hs post exposición.

A nivel hepático el aumento de las GOT, LDH que indica estado inflamatorio en varios tejidos en coincidencia con Rania H. 2019, Majeed, 2012.

Lesiones a nivel renal como glomerulonefritis y necrosis y pulmón focos hemorrágicos e infiltrado inflamatorio refuerza el trabajo presentado por Majeed, 2012.

También se comparte con Camplesi, A. 2017 donde menciona una toxicidad moderada a 0,25g de extracto en dosis única, que no fue el caso de esta actividad ya que ésta se llevó a cabo de 7días.

Chaudhary K, 2014, habla de cierta tolerancia en roedores a las toxinas de la planta, los que se puede confirmar ya que con las dosis trabajadas no se observación manifestaciones clínica, como mareos, anorexia y decaimiento.

Conclusión:

Se concluye con este trabajo que los efectos tóxicos de la planta *Nerium oleander* son realmente de importancia para el estudio, ya que los mismos no solo involucre a los animales sino también a los humanos, tomando relevancia desde el reconocimiento de la planta para que el diagnóstico sea certero, hasta el entendimiento de las múltiples consecuencias en el organismo que nos permita tomar herramientas para el correcto tratamiento.

Las alteraciones que menciona Camplesi, A. 2017 a nivel cardíaco, desde congestión hasta necrosis de los miositos, fueron observados en nuestros ensayos a dos. Daños múltiples a causa de los radicales libre como menciona Rania, H. 2019.

Los efectos y en los distintos estadios donde puede ser corrosivo, desde la planta verde hasta el humo producto de su quema ayudaría a prevenir intoxicaciones de gravedad variable entendido por Chakravarty, 1976, Rania, H, 2019 y Hameed, 2015.

También aprender a transmitir que también tiene efectos beneficiosos pero que no se consiguen con la ingestión directa, sino que tiene un procedimiento que necesita ser llevado por profesionales Shehab, 2014.

Bibliografía:

ADAMS, H. R. 1995. Digitalis and Vasodilator Drugs in Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Adams HR (Editor).

ASLANI, M. R; MOVASSAGHI, A. R; MOHRI, M., ABBASIAN, A & ZAREHPOUR, M. 2004. Clinical and pathological aspects of experimental oleander (*Nerium oleander*) toxicosis in sheep. *Veterinary research communications*, 28(7), 609-616.

BARBENZA, H; SÁNCHEZ, A; MARTORELL, J. C; VAL, S; JALQUIAS, A; LUSTIG, E; CAZZOLLA, M; LEGASPI, E. R; LÓPEZ, M. L; GARCÍA, M. F; GISBERT, M. A; ALLERA, C; ALBARELLOS, G; HONNORAT, R. 2013. Asociación Argentina de Medicina Felina: AAMeFe. Anuario Pag 92.

BENSON, JM; SEIBER, JN; BAGLEY, CV; KEELER, RF; JOHNSON, AE; YOUNG, S. 1979. Effects on sheep of the milkweeds *Asclepias eriocarpa* and *A. labriformia* and of cardiac glycoside-containing derivative material. *Toxicon* 17: 155–165.

BONINO LEÁNIZ, J., LEGUISAMO UTARAVIÇIUS, E., ALBANELL AGUIRREZABALA, S. "Estudio de la toxicidad de *Nerium oleander* en ovinos". Tesis de grado, Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Veterinaria, 2013.

BRUNETON, J. 2001. Plantas tóxicas: vegetales peligrosos para el hombre y los animales (No. QK 100. A1. B7818 2001).

CABALLERO, AP. 2007. Una guía a las plantas venenosas de la casa y del jardín.

CAMPLESI, A, C; BELLODI, C; SOCHA, J, J, M; HATAYDE, M, R; FERREIRA DA ROSA SOBREIRA, M; ARAUJO, G, H, M; ARAUJO, C, F, M. 2017. Dogs poisoned with *Nerium oleander* fresh leaves: clinical and electrocardiographic

findings Cães intoxicados com folhas frescas de *Nerium oleander*: achados clínicos e eletrocardiográficos. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.47: 06, <http://dx.doi.org/10.1590/0103-8478cr20160970>

CHAKRAVARTY, H. 1976. *Plant Wealth of Iraq: A Dictionary of Economic Plants*. Botany Directorate, Ministry of Agriculture & Agrarian Reform.

CHAUDHARY, K; PRASAD, D. N. 2014. A Review on: *Nerium oleander* Linn. (Kaner). Institute of Pharmaceutical Sciences, Pandoga, Distt.Una (H.P.) 2Shivalik College of Pharmacy, Naya Nangal, Distt.Ropar, Punjab.

CHEEKE, P. R. 1998. *Natural toxicants in feeds, forages, and poisonous plants* (No. Ed. 2). Interstate Publishers, Inc., PO Box 50

FERNÁNDEZ, C. H. R; VILLANUEVA DE LA CRUZ, C. J; 2015. *Uso del laurel rosa (Nerium o/eander) como rodenticida*. Tesis. CAJAMARCA – PERÚ.

GONZÁLEZ FREYRE, Y; BESTARD PAVÓN, L, A; BARRERO VIERA, L; GARCÍA GONZÁLEZ, Y; LONDRES LOBAINA, A; IGLESIAS CARRAZANA, A. 2021. Intoxicación por adelfa, un caso poco frecuente. (Revista Cubana de Medicina Militar. 50(2): e02101052)

<http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1052>

HAMEED, I, H; JASIM, H; MUHANNED ABDULHASAN, K; HUSSEIN, A, O. 2015. Alkaloid constitution of *Nerium oleander* using gas chromatography-mass spectroscopy (GC-MS). *Journal of Medicinal Plants Research*. Vol. 9(9), pp. 326-334, DOI: 10.5897/JMPR2015.5746. <http://www.academicjournals.org/JMPR>

JOUBERT, P. H. 1990. Are all cardiac glycosides pharmacodynamically similar. *European journal of clinical pharmacology*, 39(4), 317-320.

KHORDADMEHR, M; NAZIFI, S; MANSOURIAN, M; BASIRI, S & KOLAHIAN, S. 2017. Experimental Nerium Oleander poisoning in Balb/c mice and wistar rat: comparative hepatotoxicity and nephrotoxicity effects based on biochemical and pathological studies. Turkish Journal of Biochemistry, 42(4), 427-434.

LANGFORD, S. D & BOOR, P. J. 1996. Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures. Toxicology, 109(1), 1-13.

MAJEED, L, J; 2012. Histopathological Effects of Aqueous Extract of Oleander (Nerium oleander) Flower in Albino Male Mice. Tropical Biological Research Unit , College of Science, University of Baghdad. Al- Mustansiriya J. Sci Vol. 23, No 1, 2012.

RANIA, H; ABDOU; WALAA, A; BASHA, Y; WALEED, F; KHALIL. 2019. Toxicidad subaguda del extracto etanólico de Nerium oleander en ratones. Departamento de Medicina Forense y Toxicología, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad del Canal de Suez, Ismailia, Egipto. Departamento de Anatomía y Embriología, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad del Canal de Suez, Ismailia, Egipto. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad del Canal de Suez, Ismailia, Egipto.

SHEHAB AL-OBAIDI, O, H 2014. Efectos antibacterianos y anticancerígenos de los extractos de Nerium Oleander Sección C-Documento de investigación. EUR. química Bol., 3(3), 259-262. 259.

SHEPHERD, R. C. H. 2004. Pretty but poisonous: plants poisonous to people: an illustrated guide for Australia. RG and FJ Richardson.

SILVA, R; STRANO ROSSI. S; MESTRIA, S; ODOARDI, S; CHENDI, S; POLI, A; MERIALDI, G; ANDREOLI, G; FRISONI, P; GAUDIO, R. M; BALDISSEROTTO, A; BUSO, P; MANFREDINI, S; GOVONI, G; BARBIERI, S;

CENTELLEGHE, C; CORAZZOLA, G; MAZZARIOL, S & LOCATELLI, C. A. 2019. A Probable Fatal Case of Oleander (*Nerium oleander*) Poisoning on a Cattle Farm: A New Method of Detection and Quantification of the Oleandrin Toxin in Rumen.

SOTO-BLANCO, B; FONTENELE-NETO, J. D; SILVA, D. M; REIS, P. F. C. C; N´OBREGA, J. E. 2006. Acute cattle intoxication from *Nerium oleander* pods. Original article. Trop Anim Health Prod. 38:451–454. DOI: 10.1007/s11250-006-4400-x

WAGNER H, BLADT S. 2001. Plant drug analysys. A thin Layer Chromatography Atlas. Springer. 99-122.

TRABAJOS PUBLICADO Y PRESENTADOS EN EVENTOS CIENTIFICOS

PUBLICACION

- Título: “SYSTEMIC TOXICITY BY *Nerium oleander* IN EXPERIMENTATION ANIMALS”. Autores: Cabrera Benítez Angelica, Zadravec Daiana, Pistan Elena, Canteros Sandra, Coppo Norma, Torres Ana, Teibler Pamela. Publicado en la REVISTA MEDICINA BsAs, Vol. 79, Supl IV-2019

TRABAJOS PRESENTADO EN EVENTOS CIENTIFICOS

- **XIII JORNADA INTERNACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA, XI JORNADA DE BECARIOS Y TESISISTAS - FOUNNE.** Título: “TOXICIDAD DE NO (LAUREL DE JARDÍN) EN TEJIDO RENAL DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN”. Autores: Zadravec Daiana, Canteros Sandra, Pistan Elena, Torres Ana, Teibler Pamela. **CON MENCIÓN ESPECIAL**
- **XVII SESIONES DE COMUNICACIONES TÉCNICAS Y CIENTÍFICAS ESTUDIANTILES - FCV - UNNE** Título: “DAÑOS PULMONARES CAUSADO POR EXTRACTO DE NO (LAUREL DE JARDÍN) DE CORRIENTES EN RATONES”. Autores: Zadravec Daiana, Gómez María, Luna Carolina, Pistan Elene, Canteros Sandra. – Facultad de Ciencias Veterinaria-UNNE.
- **XXV COMUNICACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS - UNNE.** Título: ESTUDIO TOXICOLÓGICOS NO (LAUREL DE JARDÍN) DE CORRIENTES EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN”. Autores: Zadravec Daiana, Canteros Sandra, Pistan Elena, Torres Ana, Teibler Pamela.

- **XIV JORNADA INTERNACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA, XII JORNADA DE BECARIOS Y TESISISTAS - FOUNNE.**, título: “LAUREL DE JARDIN, *Nerium oleander*, UNA PLANTA TOXICA PARA TU FAMILIA”. Autores: Zadravec Daiana, Canteros Sandra, Mussart, Pistan Elena, Torres Ana, Teibler Pamela. **CON MENCIÓN ESPECIAL**
- **XVIII SESIONES DE COMUNICACIONES TÉCNICAS Y CIENTÍFICAS ESTUDIANTILES - FCV-UNNE** Título: “INTOXICACIÓN A NIVEL SISTÉMICO DE *Nerium oleander*, LAUREL DE JARDÍN, EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN”. Autores: Zadravec Daiana, Canteros Sandra, Mussart Norma, Pistan María Elena, Torres Ana, Teibler Pamela.
- **LXIV REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (SAIC), LI REUNIÓN ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL (SAFE), XXI REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE BIOLOGÍA (SAB), XXXI REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PROTOZOOLOGÍA (SAP).** Título: “SYSTEMIC TOXICITY BY *Nerium oleander* IN EXPERIMENTATION ANIMALS”. Autores: Cabrera Benítez Angelica, Zadravec Daiana, Pistan Elena, Canteros Sandra, Coppo Norma, Torres Ana, Teibler Pamela.

TRABAJOS PUBLICADO Y PRESENTADOS EN EVENTOS CIENTIFICOS

PUBLICACION

- Título: "SYSTEMIC TOXICITY BY *Nerium oleander* IN EXPERIMENTATION ANIMALS". Autores: Cabrera Benítez Angelica, Zadravec Daiana, Pistan Elena, Canteros Sandra, Coppo Norma, Torres Ana, Teibler Pamela. Publicado en la REVISTA MEDICINA BsAs, Vol. 79, Supl IV-2019

TRABAJOS PRESENTADO EN EVENTOS CIENTIFICOS

- **XIII JORNADA INTERNACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA, XI JORNADA DE BECARIOS Y TESISISTAS - FOUNNE.** Título: "TOXICIDAD DE NO (LAUREL DE JARDÍN) EN TEJIDO RENAL DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN". Autores: Zadravec Daiana, Canteros Sandra, Pistan Elena, Torres Ana, Teibler Pamela. **CON MENCIÓN ESPECIAL**
- **XVII SESIONES DE COMUNICACIONES TÉCNICAS Y CIENTÍFICAS ESTUDIANTILES - FCV - UNNE** Título: "DAÑOS PULMONARES CAUSADO POR EXTRACTO DE NO (LAUREL DE JARDÍN) DE CORRIENTES EN RATONES". Autores: Zadravec Daiana, Gómez María, Luna Carolina, Pistan Elene, Canteros Sandra. – Facultad de Ciencias Veterinaria-UNNE.
- **XXV COMUNICACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS - UNNE.** Título: ESTUDIO TOXICOLÓGICOS NO (LAUREL DE JARDÍN) DE CORRIENTES EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN". Autores: Zadravec Daiana, Canteros Sandra, Pistan Elena, Torres Ana, Teibler Pamela.
- **XIV JORNADA INTERNACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA, XII JORNADA DE BECARIOS Y TESISISTAS - FOUNNE.**, título: "LAUREL DE JARDIN, *Nerium oleander*, UNA PLANTA TOXICA PARA TU FAMILIA". Autores: Zadravec Daiana, Canteros Sandra, Mussart, Pistan Elena, Torres Ana, Teibler Pamela. **CON MENCIÓN ESPECIAL**
- **XVIII SESIONES DE COMUNICACIONES TÉCNICAS Y CIENTÍFICAS ESTUDIANTILES - FCV- UNNE** Título: "INTOXICACIÓN A NIVEL SISTÉMICO DE *Nerium oleander*, LAUREL DE JARDÍN, EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN". Autores: Zadravec Daiana, Canteros Sandra, Mussart Norma, Pistan María Elena, Torres Ana, Teibler Pamela.

- **LXIV REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (SAIC), LI REUNIÓN ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL (SAFE), XXI REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE BIOLOGÍA (SAB), XXXI REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PROTOZOOLOGÍA (SAP).** Título: "SYSTEMIC TOXICITY BY *Nerium oleander* IN EXPERIMENTATION ANIMALS". Autores: Cabrera Benítez Angelica, Zdravec Daiana, Pistan Elena, Canteros Sandra, Coppo Norma, Torres Ana, Teibler Pamela.