

Cartas al Director

Intoxicación por *Nerium oleander* (baladre): dos casos clínicos

Sr. Director:

El término glucósido cardiaco engloba un numeroso grupo de compuestos de estructura química similar. Se trata de esteroideos glucosilados, que ejercen un efecto inotrópico positivo sobre el músculo cardiaco y modifican ciertas propiedades fisiológicas del corazón.

Estos compuestos se encuentran en plantas como: *Nerium oleander* (adelfa, baladre), *Convallaria majalis*, *Strophantus Apocynaceae* y diferentes especies de digitales, cuyas principales sustancias farmacológicamente activas son oleandrina, convallarina, ouabaina y digoxina respectivamente.

Una de las principales características de los glucósidos cardiacos empleados con fines terapéuticos (digoxina, metildigoxina) es la de ser un grupo de fármacos que presentan un estrecho margen terapéutico, produciéndose intoxicaciones de forma habitual. Sin embargo, las intoxicaciones causadas por el resto de glucósidos cardiotónicos naturales son mucho menos conocidas, debido a que no forman parte del arsenal terapéutico, y que a menudo pasan desapercibidas al ser su ingesta ocasional y/o con fines autolíticos. No obstante, la incidencia de intoxicación por *Nerium oleander* es elevada ya que se trata de una especie vegetal que ornamenta de modo habitual parques y jardines, y forma parte de presentaciones de herboristería.

El presente estudio describe dos casos de intoxicación por ingesta *Nerium oleander*, en los que se discute la utilidad de la determinación de niveles plasmáticos de oleandrina, así como la posible correlación con su toxicidad.

Descripción de los casos

Caso clínico 1

Hombre de 29 años, con antecedentes de varios intentos de autolisis, que acude a urgencias por presentar mareos, visión borrosa, diarrea líquida, náuseas, sudoración y temblores, tras 48 horas de haber ingerido una infusión de *Nerium oleander*.

La exploración física refirió un buen estado general, afebril, tensión arterial 130/70 mmHg y frecuencia cardiaca 130 lpm. En la auscultación cardiaca se apreció una taquicardia sinusal. El electrocardiograma mostraba una taquicardia supraventricular con ondas T negativas en cara anterolateral.

Hemograma, plaquetas, coagulación y bioquímica sanguínea normales. Se le realizaron niveles plasmáticos de digoxina obteniéndose un resultado de 0,67 ng/mL.

El paciente fue ingresado y por solicitud del servicio de farmacia se le realizaron dos niveles más de digoxina, a las 24 y 48 horas del ingreso, cuyos resultados fueron 0,6 y 0,55 ng/mL

respectivamente. Para estas concentraciones se calculó una semivida de eliminación de 138,2 h, y una concentración plasmática máxima teórica de 0,85 ng/ml tras la ingesta de la infusión de adelfa.

Al alta, cuatro días después del ingreso, el paciente llevaba dos días con deposición blanda diaria y ritmo cardiaco normal.

Caso clínico 2

Hombre de 30 años, en tratamiento psiquiátrico por varios intentos de suicidio previos, acude al servicio de urgencias tras ingerir un batido de *Nerium oleander* con fines autolíticos.

A su llegada una hora después de la ingestión del batido, el paciente refiere 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.

Exploración física: consciente y orientado, tensión arterial 50/85 mmHg y frecuencia cardiaca 105 lpm. Exploraciones cardiaca y pulmonar normales. Electrocardiograma sin signos destacables ni patológicos a excepción de una ligera taquicardia.

Hemograma, plaquetas, coagulación y bioquímica sanguínea normales. A las 9 horas de la ingesta se le realizó una determinación de digoxina, a petición del servicio de farmacia, cuyo resultado fue de 0,64 ng/mL.

El paciente es ingresado realizándole un segundo nivel de digoxina, a las 24 horas del primero, con un resultado de 0,6 ng/mL. A partir de dichas concentraciones se calculó una semivida de eliminación de 247 horas y una concentración máxima teórica de 0,66 ng/mL.

Durante su estancia hospitalaria la frecuencia cardiaca fue normal así como la bioquímica, hemograma y coagulación. El paciente es dado de alta 24 horas después.

Discusión

Nerium oleander contiene varios glucósidos cardiacos con estructura y acciones similares a las de digoxina¹ siendo el principal responsable de la actividad farmacológica la oleandrina².

Esta sustancia puede detectarse en sangre mediante cromatografía en capa líquida y espectrometría de masas (HPLC/MS)², pero esta técnica es compleja y no se encuentra disponible en la mayoría de los hospitales. Esta limitación ha provocado la aparición de diversos estudios que indican que los glucósidos cardiacos presentes en *Nerium oleander*, especialmente la oleandrina, cuya estructura es similar a la digoxina, presentan reactividad cruzada con los radioinmunoensayos utilizados para la medición rutinaria de esta última. Cheung y cols., así como Jortani y cols., usaron el inmunoensayo para digoxina TDx (FPIA) para detectar oleandrina^{3,4}. Recientemente se ha publicado un ensayo en el que se estudiaba la detección de ole-

andrina en plasma utilizando 5 inmunoensayos que comúnmente se emplean para la determinación de digoxina: un ensayo de polarización fluorescente (FPIA), un enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA), dos ensayos turbidimétricos y un ensayo de quimioluminiscencia (CLIA). Los resultados demostraron que la técnica más sensible para la determinación de oleandrina resultó ser FPIA mientras que CLIA no demostró reactividad cruzada. El ensayo MEIA sí presentó reactividad cruzada pero su sensibilidad fue muy inferior a la del ensayo FPIA⁵.

El inconveniente de los ensayos que utilizan anticuerpos es que sólo permiten detectar cualitativamente la oleandrina debido a la diferente afinidad de unión y de especificidad de dichos anticuerpos antidigoxina con la oleandrina¹. Esto hace que a diferencia de digoxina, donde los niveles medidos se correlacionan con la toxicidad, el nivel de concentración aparente de digoxina obtenido en el caso de intoxicación con *Nerium oleander* puede no corresponderse con la gravedad de la misma⁶, debido a que la respuesta no es lineal con el incremento de concentración.

Esta falta de correlación entre el dato analítico obtenido con técnicas de detección de digoxina y la gravedad de la intoxicación por baladre, es reflejada en diversos casos encontrados en la bibliografía científica (Tabla I).

Tabla I. Casos clínicos de intoxicación por *Nerium oleander* descritos en la literatura médica

Intoxicación por <i>Nerium oleander</i> (baladre o adelfa)			
Referencia	Técnica analítica	Concentración plasmática	Consecuencias clínicas
Osterloh et al ¹	Radioimmunoanálisis	5,8 ng/mL	Paciente muere
Eddleston et al ⁸	FPIA	1,1 ng/mL	Sin complicaciones
		2,21 ng/mL	Cardiotoxicidad severa
Haynes ⁹	Radioimmunoanálisis	1,2 ng/mL	Paciente muere
Shumaik et al ¹⁰	Radioimmunoanálisis	1,5 ng/mL	Cardiotoxicidad moderada
Tracqui et al ²	HPLC/MS	1,1 ng/mL	Cardiotoxicidad moderada
Arao et al ⁷	LC/MS	9,8 ng/mL	Paciente muere

En la intoxicación aguda por *Nerium oleander* se producen efectos similares a los de una intoxicación farmacológica con digoxina: inicialmente vómitos y náuseas seguidos de taquiarritmias y bradiarritmias con varios tipos de bloqueo aurículo-ventricular y latidos ventriculares prematuros. Si no se trata, el cuadro puede empeorar produciéndose taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o asistolia e incluso hiperkalemia, complicación conocida de la toxicidad de digoxina^{2,7}.

En los dos casos presentados la determinación de los niveles de oleandrina se realizó utilizando el ensayo MEIA. Aunque dicho ensayo no es el más idóneo, debido a la baja sensibilidad que presenta, los valores obtenidos inicialmente en ambos

pacientes, 0,67 y 0,64 ng/mL, pueden relacionarse con toxicidad, ya que ambos presentaban síntomas compatibles con intoxicación de baladre a su llegada a urgencias.

Por lo tanto, la determinación de oleandrina mediante los métodos analíticos empleados para la detección de concentraciones plasmáticas de digoxina (FPIA, MEIA) no supone un valor cuantitativo relevante, pero sí aporta un dato cualitativo significativo para confirmar la ingesta de *Nerium oleander*.

Además, la mayoría de hospitales y servicios de farmacia en los que se determinan concentraciones plasmáticas de digoxina emplean la técnica MEIA, por lo que la notificación por parte de estos de los casos de intoxicaciones ocasionadas por *Nerium oleander*, aportaría un número de datos suficiente para intentar establecer una relación entre la concentración plasmática de oleandrina detectada con el enzimoimmunoanálisis de micropartículas (MEIA), el cuadro clínico y la gravedad de la posible intoxicación ocasionada por la ingesta de baladre.

B. Martínez Castro, R. Ferrando Piqueres, J. Milara Payà,
E. Soler Company

Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Bibliografía

- Osterloh J, Herold S, Pond S. Oleander interference in the digoxin radioimmunoassay in a fatal ingestion. JAMA 1982; 247: 1596-7.
- Tracqui A, Kintz P, Branche F, Ludes B. Confirmation of oleander poisoning by HPLC/MS. Int J Legal Med 1998; 111: 32-4.
- Cheung K, Hinds JA, Duffy P. Detection of poisoning by plant origin cardiac glycosides with the Abbott TDx analyzer. Clin Chem 1989; 35: 295-7.
- Jortani S, Helm A, Valdes R. Inhibition of Na,K-ATPase by oleandrin and oleandrogenin and their detection by digoxin immunoassays. Clin Chem 1996; 42: 1654-8.
- Dasgupta A, Datta P. Rapid detection of oleander poisoning using digoxin immunoassays: comparison of five assays. Ther Drug Monit 2004; 26: 658-63.
- Bayer MJ. Recognition and management of digitalis intoxication: implications for emergency medicine. Am J Emerg Med 1991; 9 (Supl. 1): 29-32.
- Arao T, Fuke C, Takaesu H, Nakamoto M, Morinaga Y, Miyazaki T. Simultaneous determination of cardenolides by sonic spray ionisation liquid chromatography-ion trap mass spectrometry-a fatal case of oleander poisoning. J Anal Toxicol 2002; 26: 222-7.
- Eddleston M, Ariaratnam CA, Sjostrom L, Jayalath S, Rajakanthan K, Rajapakse S, et al. Acute yellow oleander (Thevetia peruvica) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. Heart 2000; 83: 301-6.
- Haynes BE, Bessen HA, Wighman WD. Oleander tea: Herbal draught with death. Ann Emerg Med 1985; 14: 350-3.
- Shumaik GM, Wu AW, Ping AC. Oleander poisoning: treatment with digoxin-specific Fab antibody fragments. Ann Emerg Med 1988; 17: 732-5.