



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

MUERTE A CAUSA DE GLUCÓSIDOS CARDIOTÓNICOS PRESENTES
EN SEMILLA NUEZ DE LA INDIA, PRODUCTO ADELGAZANTE
ILEGAL

LEON NARVAEZ ANDREA VICTORIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

MUERTE A CAUSA DE GLUCÓSIDOS CARDIOTÓNICOS
PRESENTES EN SEMILLA NUEZ DE LA INDIA, PRODUCTO
ADELGAZANTE ILEGAL

LEON NARVAEZ ANDREA VICTORIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

MACHALA
2021



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

MUERTE A CAUSA DE GLUCÓSIDOS CARDIOTÓNICOS PRESENTES EN SEMILLA
NUEZ DE LA INDIA, PRODUCTO ADELGAZANTE ILEGAL

LEON NARVAEZ ANDREA VICTORIA
BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

SEGURA OSORIO MARISELA BRIGITTE

MACHALA, 21 DE SEPTIEMBRE DE 2021

MACHALA
21 de septiembre de 2021

MUERTE A CAUSA DE GLUCÓSIDOS CARDIOTÓNICOS PRESENTES EN SEMILLA NUEZ DE LA INDIA, PRODUCTO ADELGAZANTE ILEGAL

por Andrea Victoria León Narváez

Fecha de entrega: 31-jul-2021 03:01p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1626248176

Nombre del archivo: COSIDOS_CARDIOTONICOS_PRESENTES_EN_SEMILLA_NUEZ_DE_LA_INDIA.docx
(88.74K)

Total de palabras: 2935

Total de caracteres: 16292

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, LEON NARVAEZ ANDREA VICTORIA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado MUERTE A CAUSA DE GLUCÓSIDOS CARDIOTÓNICOS PRESENTES EN SEMILLA NUEZ DE LA INDIA, PRODUCTO ADELGAZANTE ILEGAL, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 21 de septiembre de 2021



LEON NARVAEZ ANDREA VICTORIA
0707072625

DEDICATORIA

A Dios en primer lugar, por ser el ser encargado de brindarme salud y bienestar para cumplir mi meta.

A mi ángel allá en el cielo, mi abuelita Leonor por estar siempre conmigo y acompañarme en estos 26 años, por ser la primera persona en confiar en mí a pesar de todos los obstáculos que se presentaban, por ser mi inspiración y mi fuerza para obtener mi título, que aunque ella ya no este físicamente conmigo se que se sentirá orgullosa donde esté porque pude cumplir su sueño. Te amo madre mía.

A mis padres Kelvin y Lorena por apoyarme en todo momento y nunca dejarme sola a pesar de mis errores, gracias por creer en mí y demostrarme siempre su amor, los amo tanto. A mis hijos Angelito y André por ser también la fuerza para no rendirme en el camino y seguir adelante por un mejor futuro para ellos. Los amo infinitamente.

Andrea Victoria León Narváez

AGRADECIMIENTO

Totalmente agradecida con Dios por ayudarme a superar cada obstáculo durante estos años. A mis padres, a mi abuelita por su palabras de aliento y ser mi pilar fundamental para culminar mi carrera. A mis demás familiares que de una u otra forma me ayudaron en el camino a convertirme en una profesional.

A mi tutora la Dra. Marisela Segura por su paciencia y aporte en este trabajo. A mis compañeros por todos estos años compartidos y haber sido un buen grupo de trabajo. A la Universidad Técnica de Machala y a todos los docentes por los conocimientos impartidos.

RESUMEN

En la actualidad, los adelgazantes son comercializados libremente con una gran difusión en los medios de comunicación principalmente en redes sociales, lo cual hace que sean accesibles y fácilmente adquiridos. Sin embargo, el uso de estos representa un riesgo para la salud, dado por los efectos adversos que se producen en los consumidores. Aleurites Moluccana o Nuez de la India es una semilla que ha sido comercializada por varios años como un potente reductor de peso, sin conocerse los compuestos que contiene, así mismo en algunos países está prohibida su venta por algunos casos de intoxicación que se han presentado. El objetivo de esta investigación es evaluar la presencia de glucósidos cardiotónicos en la semilla mediante análisis fitoquímicos y toxicológicos, también establecer los efectos de la ingesta por consumir nuez de la India. Como resultado de los análisis fitoquímicos se determinó la presencia de alcaloides y terpenos en la semilla mediante una cromatografía de columna abierta, así como también se confirmó mediante la reacción de Kedde la presencia de glucósidos cardiotónicos que explican las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes que ingieren este producto especialmente en problemas gastrointestinales y cardíacos, mientras que en el análisis toxicológico realizado en ratones se determinó una toxicidad aguda por vía oral ya que observaron ciertas anomalías a nivel clínico, bioquímico e histológicos. Se recomienda realizar más estudios fitoquímicos en la semilla ya que según investigaciones bibliográficas esta presenta más compuestos tóxicos que serían toxoalbúmina y cianuro.

Palabras Claves: Aleurites moluccana, semilla, intoxicación, glucósidos cardiotónicos, problemas cardíacos.

ABSTRACT

At present, weight loss products are freely marketed with a great diffusion in the media, mainly in social networks, which makes them accessible and easily acquired. However, the use of these represents a health risk, given the adverse effects that occur in consumers. Aleurites Moluccana or Indian Nut is a seed that has been marketed for several years as a powerful weight reducer, without knowing the compounds it contains, likewise in some countries its sale is prohibited due to some cases of poisoning that have occurred. The objective of this research is to evaluate the presence of cardiac glycosides in the seed by means of phytochemical and toxicological analyzes, as well as to establish the effects of the intake from consuming the cashew. As a result of the phytochemical analyzes, the presence of alkaloids and terpenes in the seed was determined by open column chromatography, as well as the presence of cardiotoxic glycosides that explain the clinical manifestations presented by patients who ingest this product especially in gastrointestinal and cardiac problems, while in the toxicological analysis carried out in mice an acute toxicity was determined by oral route since they observed certain abnormalities at a clinical, biochemical and histological level. It is recommended to carry out more phytochemical studies in the seed since according to bibliographic research it presents more toxic compounds that would be toxalbumin and cyanide.

Key Words: Aleurites Moluccana, seed, intoxication, cardiac glycosides, heart problems.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ÍNDICE	5
ÍNDICE DE TABLAS	5
1.INTRODUCCIÓN	7
2.OBJETIVOS	8
2.1. GENERAL	8
2.2. ESPECÍFICOS	8
3.DESARROLLO	9
3.1. OBESIDAD Y SOBREPESO	9
3.1.1.Adelgazantes	9
3.2. PRODUCTOS NATURALES	9
3.3. ALEURITES MOLUCCANA “Nuez de la India”	10
3.3.1. Taxonomía	10
3.3.2. Composición química	10
3.3.3. Análisis Fitoquímicos	11
3.4. TOXICIDAD	12
3.4.1. Producto Ilegal	12
3.4.2. Análisis de casos por ingesta	12
3.4.4. Ensayo de toxicidad oral aguda	14
4. CONCLUSIONES	15
5. RECOMENDACIONES	15
6. BIBLIOGRAFÍA	16

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Análisis Fitoquímicos en semillas A. Moluccana	11
Tabla 2. Análisis Fitoquímico de Glucósidos Cardiotónicos	11
Tabla 3. Efectos por ingesta de semilla A. Moluccana	12

Tabla 4. Efectos de glucósidos cardiotónicos	13
Tabla 5. Ensayo de Toxicidad aguda oral	14

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1. Adelgazantes y sus tipos	9
Figura 2. Taxonomía de Aleurites Moluccana	10

1.INTRODUCCIÓN

A lo largo de los años variedades de plantas han sido usadas con fines terapéuticos para tratar infinidad de enfermedades y patologías.¹ La mayoría de estas plantas no cuentan con una aprobación o autorización ya que no se han hecho estudios clínicos necesarios para validar sus fines farmacológicos así como su toxicidad.² El uso de estos recursos naturales ha servido para poder desarrollar nuevos fármacos en el mercado e incluso alimentos suplementarios o tratamientos dietéticos. La familia Euphorbiaceae es muy popular y extensa en la flora brasileña ya que contiene gran cantidad de compuestos como lo son saponinas, terpenos, alcaloides, glucósidos entre otros.³

Dentro de esta familia se encuentra *Aleurites moluccana* el cual es un árbol nativo de Indo-Malasia y se lo ha usado como medicina tradicional en dolores de cabeza, cicatrización de heridas, úlceras, asma, etc. La famosa semilla “Nuez de la India” es un producto que se está comercializando ilegalmente y lo ofrecen como un reductor de peso muy efectivo, por su actividad como laxante provocando deshidratación, en donde el cuerpo elimina cantidad excesiva de minerales y esto sería la causa de reducción de peso en la persona.⁴

Se ha reportado varios casos de toxicidad en Argentina en donde 4 mujeres entraron al área de UCI de 2 instituciones de salud diferentes al ingerir esta semilla deseando perder peso, experimentando síntomas como dolores de cabeza y estómago por 5 días posteriores a la ingestión, una de las mujeres intoxicadas presentó problemas cardíacos. En España se reportó sobre otro caso de intoxicación de una mujer de 33 años que consumió la semilla con la esperanza de adelgazar consumiendo este producto como laxante, presentando náuseas, vómitos y diarreas solo 1 día después de la ingestión y posteriormente bradicardia.⁵

Se presume que la semilla contiene sustancias tóxicas para el organismo como lo son toxoalbúmina, glucósidos cardiotónicos y cianuro los cuales son dañinos para órganos y sistemas de quien la consume, causando efectos adversos tales como vómitos, diarreas y arritmias cardiacas, ocasionando la prohibición de su venta en diferentes países como Brasil, España y Argentina.⁶

Por ello es de suma importancia saber los tóxicos y efectos que causan los compuestos de este recurso, ya que está afectando la salud al ser ofrecido como un tratamiento dietético milagroso⁷. En la actualidad se conoce que *Aleurites Moluccana* es una planta con múltiples propiedades; tanto ornamental como medicinal, encontrando en sus hojas un gran poder antiinflamatorio, así como analgésico. Sin embargo, son escasos los estudios toxicológicos generando ausencia de conocimiento en el usuario. Hay que realizar más investigaciones con este recurso sobre todo con las semillas que según estudios realizados y bibliografías científicas provocan toxicidad.³

Se han reportado aproximadamente del 1 al 2% de intoxicaciones por el uso de sustancias vegetales, en su mayoría por administración oral. Así también se ha reportado que en algunos países el 70-80% de la población emplea productos naturales o herbarios para patologías leves.⁸ Esta investigación se realiza con el fin de conocer que tiene la semilla que mató a una mujer de 33 años, los compuestos tóxicos que presenta mediante análisis fitoquímicos y efectos que produce su ingesta.

2.OBJETIVOS

2.1. GENERAL

- Evaluar la presencia de glucósidos cardiotónicos presentes en la semilla “Nuez de la India” consumida como producto adelgazante, mediante análisis químicos toxicológicos, para comprobar la causa de la muerte.

2.2. ESPECÍFICOS

- Establecer los efectos que causa consumir la semilla “Nuez de la India” en caso de intoxicación por ingesta de productos adelgazantes.
- Identificar los compuestos tóxicos presentes en semillas “Nuez de la India” mediante análisis fitoquímicos para determinar principios activos y actividad toxicológica
- Analizar los potenciales tóxicos presentes en la semilla “Nuez de la India” mediante técnicas aplicadas dentro del laboratorio químico forense.

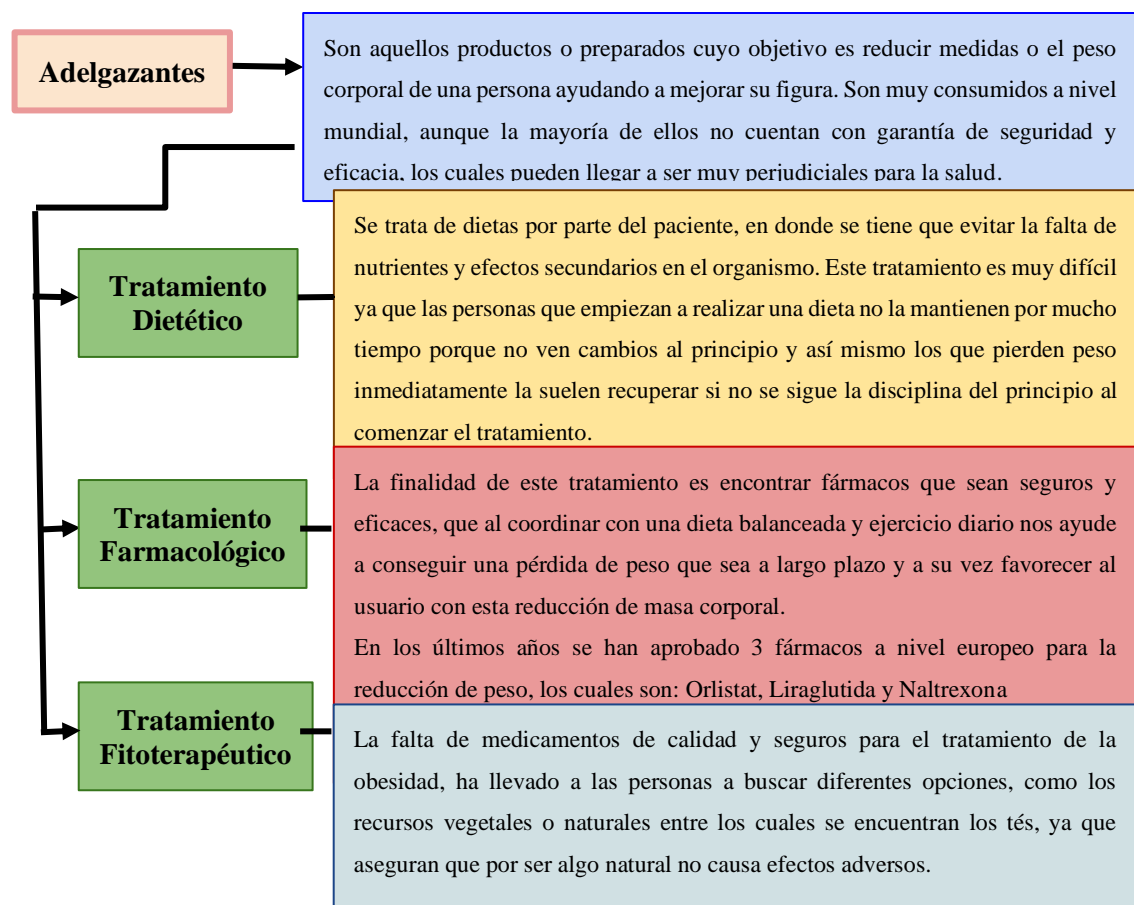
3.DESARROLLO

3.1. OBESIDAD Y SOBREPESO

La obesidad es considerada un grave problema a nivel mundial, esta se da a consecuencia de malos hábitos alimenticios y una vida sedentaria. La obesidad es la acumulación de grasa excesiva en el cuerpo del ser humano, la cual requiere de atención y sobre todo de acciones para mejorar el estilo de vida de la persona que padece esta enfermedad.⁹

3.1.1. Adelgazantes

Figura 1. Adelgazantes y sus tipos



Fuente: 10,11,12,13

3.2. PRODUCTOS NATURALES

Son productos que se elaboran a base de plantas, teniendo un costo alcanzable por el usuario. Muchos de estos productos son considerados como productos herbales que se

usan en diferentes patologías.¹⁴ Se utilizan desde mucho tiempo atrás para crear fitofármacos, los cuales se sabe que no representan mucha toxicidad, sin embargo no hay estudios que certifiquen que sean seguros.¹⁵

3.3. ALEURITES MOLUCCANA “Nuez de la India”

Aleurites Moluccana es un árbol que pertenece a la familia Euphorbiaceae, cuenta con aproximadamente 20 metros de altura, hojas verdes muy marcadas, flores con un color verdoso y blanco, frutos de color verde a marrón en donde se encuentra alrededor de 2 a 3 semillas.¹⁶ Ha sido usado en los últimos años en productos farmacéuticos, pinturas y en preparación de especias para cocinar. En sus semillas se encuentra gran cantidad de aceite que suele ser utilizado en ingredientes medicinales, así como también en cosméticos por los beneficios que aporta a la piel y cabello.¹⁷ Las semillas son nombradas “Nuez de la India” y popularmente conocidas por sus efectos analgésicos y laxantes. Estas semillas han sido comercializadas por redes con publicidad falsa ofreciendo el beneficio de reducir peso milagrosamente. Se recomienda consumir la cuarta parte de la semilla, ya que podría ocasionar efectos secundarios severos.¹⁸

3.3.1. Taxonomía

Figura 2. Taxonomía de Aleurites Moluccana

Reino:	Plantae
Subreino:	Tracheobionta
División:	Magnoliophyta
Clase:	Magnoliopsida
Subclase:	Rosidae
Orden:	Malpighiales
Familia:	Euphorbiaceae
Subfamilia:	Crotonoideae
Tribu:	Aleuritideae
Subtribu:	Aleuritinae
Género:	<i>Aleurites</i>
Especie:	<i>A. moluccanus</i>

Fuente: ^{19,20}

3.3.2. Composición química

En sus semillas encontramos ácidos grasos en mayor cantidad el ácido linoleico y el oleico, a su vez también contiene esteroides, flavonoides y triterpenos.²¹ Contiene ésteres

de forbol.²² Estas semillas no solo contienen compuestos nutricionales también encontramos toxoalbúmina.^{23,24} Un estudio además reveló que contiene glucósidos cardiotónicos lo cual es muy peligroso y puede producir intoxicación en usuarios.²⁵

3.3.3. Análisis Fitoquímicos

Tabla 1. Análisis Fitoquímicos en semillas A. Moluccana

ANÁLISIS FITOQUÍMICOS		
ANÁLISIS	METODOLOGÍA	RESULTADO
CROMATOGRÁFICO	Se realizó cromatografía en columna abierta utilizando como fase estacionaria gel sílice 60 teniendo un tamaño de partícula de 0.063 a 0.200 mm, se usó cloroformo, acetato de etilo, metanol y agua como fase móvil.	Este estudio dio como resultado la presencia de terpenos y alcaloides en la semilla de Aleurites Moluccana. ²⁶

Fuente: ²⁶

Tabla 2. Análisis Fitoquímico de Glucósidos Cardiotónicos

ANÁLISIS FITOQUÍMICO DE COMPUESTO TÓXICO		
COMPUESTO	METODOLOGÍA	RESULTADO
Identificación de Glucósidos Cardiotónicos	Realizamos la reacción de Kedde la cual es una prueba colorimétrica, en donde realizamos una mezcla de 4 ml de solución metanólica de ácido 3,5-dinitrobenzoico al 2% y agregamos KOH al 1N aproximadamente 6 ml y finalmente agregamos 2 gotas del reactivo al extracto,	La muestra estudiada reveló la presencia de glucósidos cardiotónicos, el cual es un compuesto que produce toxicidad.

	si nos da un color marrón o rojo violeta es positivo para cardiotónicos. ²⁵	
--	--	--

Fuente: ²⁵

3.4. TOXICIDAD

3.4.1. Producto Ilegal

Son productos que son expandidos al usuario aunque cuenten con prohibiciones de su venta por organizaciones nacionales e internacionales. ²⁷ En Brasil, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ha decidido prohibir la comercialización de Aleurites Moluccana “Nuez de la India” debido a algunas muertes que se han dado por consumirlas en otros países presentando efectos tóxicos en la salud. ²⁸

3.4.2. Análisis de casos por ingesta

Tabla 3. Efectos por ingesta de semilla A. Moluccana

Edad	Efectos Adversos	Diagnóstico
44 años	Diarrea, dolor abdominal, vómitos, problemas para respirar, debilidad total y palpitaciones	Se realizó un Electrocardiograma el cual mostró bloqueo cardíaco auriculo-ventricular de segundo grado. ⁶
16 años	Dolor en el tórax, adormecimiento y vómitos	En el electrocardiograma realizado se muestra un bloqueo cardíaco de segundo grado. ²⁹
33 años	Mareos, vómitos, diarreas, hipotensión, bradicardia	En el examen físico realizado mostró una frecuencia cardíaca baja, mientras que en el electrocardiograma realizado muestra una bradicardia sinusal con bloqueo AV de primer grado. ⁵

Fuente: ^{6,29,5}

3.4.3. Efectos del tóxico en la salud

Tabla 4. Efectos de glucósidos cardiotónicos

EFFECTOS DE GLUCÓSIDOS CARDIACOS O CARDIOTÓNICOS	
A nivel del corazón, ocasionan alteraciones electrolíticas, afectando la conductividad eléctrica y originando alteraciones del ritmo cardíaco, pudiendo provocar bloqueos cardíacos los cuales pueden llevar a la muerte en 12 o 24 horas. ³⁰	
MECANISMO DE ACCIÓN	Son compuestos que se encuentran principalmente en plantas y su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la bomba sodio-potasio (Na ⁺ - K ⁺ -ATPasa), con efecto inotrópico positivo, aumentando la contractilidad cardíaca. ³¹
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	En una intoxicación aguda se presentan síntomas como diarrea, dolor abdominal, vómitos entre otros problemas gastrointestinales. Ya cuando es una intoxicación grave o crónica puede provocar bradicardia, arritmias y bloqueos cardíacos. ³²
DIAGNÓSTICO	Si presenta los síntomas como arritmias o bradicardias es importante realizar un electrocardiograma para poder esclarecer y saber con certeza cuál es la alteración cardíaca que está presentando el paciente. ³³

Fuente:^{30,31,32,33}

3.4.4. Ensayo de toxicidad oral aguda

Tabla 5. Ensayo de Toxicidad aguda oral

SUSTANCIA	METODOLOGÍA	RESULTADO
La sustancia a administrar a los ratones se elaboró colocando una semilla de Aleurites Moluccana previamente pelada, cortándola en trozos pequeños y molerlas con ayuda de un mortero, Luego se siguió a diluir en diferentes volúmenes de agua, de acuerdo a la concentración que se necesitaba	Se realizó el ensayo en animales de experimento en este caso ratones de la cepa Sprague-Dawley, los cuales se dividieron en 3 grupos aleatoriamente. Se distribuyeron 10 ratas en cada grupo, de los cuales 2 grupos eran de dosis A1 que recibió 8,2 mg/kg de la sustancia y el grupo dosis A2 que recibió 2000 mg/kg, en el grupo 3 que era el grupo de control se administró agua libre de CO ₂ . Se administró una dosis una vez al día, por 14 días antes de su alimentación en las noches. Se realizaron estudios a nivel clínico, bioquímico e histológico.	El grupo A1 y A2 presentaron diferentes síntomas de toxicidad. Entre ellos: caída de pelo, movimiento lento, disminución de reflejos, mostrando una toxicidad aguda oral. Mientras que el tercer grupo que era de control no presentó ningún síntoma de toxicidad. Se observó células hepáticas binucleadas en mayor volumen en los grupos administrados A. Moluccana. Se produjo 3 muertes, las cuales sucedieron al segundo, tercer y cuarto día de la administración, al realizar la necropsia se observó el hígado con un tamaño anormal y color más oscuro.

Fuente: ⁴

4. CONCLUSIONES

Podemos concluir que la evaluación de glucósidos cardiotónicos en la semilla de Nuez genera toxicidad aguda en sus consumidores que pueden causar su muerte, al ser productos ilegales que se expenden por redes sociales sin ningún control por parte de las autoridades de salud porque no existen estudios clínicos que verifiquen su calidad y seguridad en el tratamiento de bajar de peso.

Los efectos por intoxicación debido a la ingesta de esta semilla en diferentes casos fueron problemas gastrointestinales y cardíacos: diarrea, dolor abdominal, vómitos, problemas para respirar, debilidad total, palpitaciones, hipotensión y bradicardia. Mediante electrocardiograma se demostró que todos los pacientes sufrían de bloqueo cardíaco de segundo o primer grado que al no ser tratado con tiempo puede provocar incluso la muerte es por esto que en algunos países está prohibida su venta.

A través del análisis fitoquímico por cromatografía se demostró la presencia de alcaloides y terpenos en la semilla “Nuez de la India”, así mismo el contenido de glucósidos cardiotónicos mediante la reacción de Kedde, la presencia de este tóxico explica las manifestaciones clínicas presentadas.

Al realizar el ensayo de toxicidad en ratones de cepa Sprague-Dawley, se comprobó que evidentemente el consumir estas semillas produce intoxicación aguda por vía oral, los ratones presentaron síntomas a nivel clínico como caída de pelaje, movimiento lento y disminución de reflejos. A nivel hepático se observaron células hepáticas binucleadas en los grupos donde se administró A. Moluccana y se registró la muerte de 3 ratas las cuales presentaron hígado con un color más oscuro y más grande de lo normal al realizarles la necropsia.

5. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar más estudios fitoquímicos de la semilla de Aleurites Moluccana, ya que la bibliografía nos da información de que existen otros compuestos tóxicos como la toxoalbúmina y el cianuro, pero no hay estudios científicos que lo respalden.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Insfrán, J. M. S.; Samaniego, A. R. V.; Acuña, A.; Penner, L.; Penner, D.; Giménez, M.; Villagra, R.; Vega, N.; Sanabria, M. Poisoning by plants in the National Center of Toxicology during the period 2011 - 2017. Asunción, Paraguay. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna* **2019**, 6 (2), 11-20. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06.02.11-020>.
- (2) Paixao, A.; Mancebo, B.; Regalado, A. I.; Chong, D.; Sánchez, L. M. Oral Acute Toxicity of a *Tephrosia vogelii* Hook (kalembe) ethanolic extract. *Rev. Salud Anim.* **2017**, 39 (2), 1-8.
- (3) Castilho, P. F. de; de Castilho, P. F.; de Oliveira, K. M. P.; da Silva Dantas, F. G. *Aleurites moluccana* (L.) Willd.: características gerais, farmacológicas e fitoquímicas. *Evidência.* **2019**, pp 275-292. <https://doi.org/10.18593/eba.v19i2.21528>.
- (4) Rocío, L.; Jara, M.; Moran, M.; Daniel, I.; Mantarí, O.; Melissa, A.; Benavente, C.; Astrid, L.; Vergara, A.; Lindsay, E.; Yovera, B.; Francesca, J.; Arana, G.; Augusto, B.; Vilcapuma, S.; Junior, W.; Ospino, V.; Alejandro, A. TOXICIDAD AGUDA DE *Aleurites moluccana* POR VIA ORAL EN RATAS SPRAGUE-DAWLEY. *Cienc. e Investig. Med. Estud. Latinoam.* **2014**, 19 (1), 4-9.
- (5) Enrique Go, A.; Ortiz Rive, J. Toxicity of candlenut seed (*Aleurites moluccanus*), A purported herbal weight loss supplement. *Pharmacologia* **2017**, 8 (1), 25-31. <https://doi.org/10.5567/pharmacologia.2017.25.31>.
- (6) Koons, A. L.; Laubach, L. T.; Katz, K. D.; Beauchamp, G. A. Mobitz Type II Atrioventricular Heart Block After Candlenut Ingestion. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **2020**, 120 (12), 839-843. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2020.136>.
- (7) Corell-Doménech, M. TERAPEUTAS ALTERNATIVOS EN MÉXICO Y LA ESTRATEGIA DE LA OMS SOBRE MEDICINA TRADICIONAL 2014-2023: COMUNICACIÓN, CREENCIAS Y FACTORES SOCIO-ECONÓMICOS. *Perspectivas de la comunicación.* **2019**, pp 59-77. <https://doi.org/10.4067/s0718-48672019000100059>.
- (8) Álvarez-Falconí, P. P. DECISIONES EN REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS, INTOXICACIONES Y RESPUESTAS INESPERADAS DE PRODUCTOS NATURALES como problemas de salud pública. *Rev Peru Med Exp*

Salud Publica **2007**, 24 (4), 405-426.

(9) Karina Machado, Patricia Gil, Inocencio Ramos, Catalina Pérez. Sobrepeso/obesidad en niños en edad escolar y sus factores de riesgo. *Archivos de Pediatría del Uruguay* **2018**, 89 (1), 16-25. <https://doi.org/10.31134/ap.89.s1.2>.

(10) Garrote, A.; Bonet, R. Adelgazantes. *Elsevier. Farmacia Profesional* **2017**, 31 (3), 18-22.

(11) Riobo, P. PAUTAS DIETÉTICAS EN LA DIABETES Y EN LA OBESIDAD. *Nutrición Hospitalaria* **2018**, 35 (4). <https://doi.org/10.20960/nh.2135>.

(12) Alarcón Sotelo, A.; Gómez Romero, P.; De Regules Silva, S.; Pardinas Llergo, M. J.; Rodríguez Weber, F.; Díaz Greene, E. J. Actualidades en el tratamiento farmacológico a largo plazo de la obesidad. ¿Una opción terapéutica? *Med Int Méx.* **2018**, 34 (6), 946-958. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i6.2022>.

(13) Rodrigo-Cano, S.; Soriano del Castillo, J. M.; Merino-Torres, J. F. Causas y tratamiento de la obesidad. *Nutr. clín. diet. hosp.* **2017**, 37 (4), 87-92. <https://doi.org/10.12873/374rodrigo>.

(14) Carrasco, D.; Espinoza, R.; Alejandro, G.; Martínez, J.; Santamaría-Aguirre, J.; Zúñiga, F.; Endara, P.; Terán, R. Evaluation of the microbiological quality of natural processed products for medicinal use marketed in Quito, Ecuador. *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica* **2020**, 37 (3), 431-437. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.4889>.

(15) Zurita, M. G. Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. *An Fac med* **2016**, 77 (4), 327-332. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15381/anales.v77i4.12647>.

(16) Castilho, P. F. POTENCIAL MUTAGÊNICO E CITOTÓXICO DE SEMENTES DE *Aleurites moluccana* (L.) WILLD. IN VITRO; UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – UFGD, Outubro de **2016**.

(17) Leny; Ekayanti Ginting, E.; Hafiz, I. Formulation and Evaluation of Candlenut (*Aleurites moluccana* L.) Oil in Gel Preparation. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development.* **2020**, 8 (5), 41-43. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v8i5.842>.

(18) Asociación Española de Toxicología. ¿Cómo mejorar en el Servicio de Urgencias la calidad de la asistencia a los pacientes con intoxicaciones agudas?

Revista de Toxicología **2007**, 24 (2-3), 83-89.

(19) Llayqui, M. J. M. EFECTO DEL EXTRACTO ACUOSO DE Aleurites moluccana «NUEZ DE LA INDIA» SOBRE NIVELES DE TGP Y ALTERACION HISTOLOGICA DE HIGADO EN Rattus norvegicus var. Sprague Dawley, UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN DE AREQUIPA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS, **2016**.

(20) Krisnawati, H.; Kallio, M.; Kanninen, M. *Aleurites Moluccana (L.) Willd.: Ecology, Silviculture and Productivity*; CIFOR, **2011**.

(21) Limbong, G. D.; Nababan, L. N.; Manurung, A.; Martgrita, M. M. Antioxidant and Antibacterial Activities Enhancement of Solid-State Fermented Candlenut Kernels by *Aspergillus Oryzae*. *Microbiol. Indones.* **2019**, 13 (2), 2-2. <https://doi.org/10.5454/mi.13.2.2>.

(22) Frausto-González, O.; Narváez-González, F.; Bautista, C. J.; González-Trujano, M. E. La Semilla de Bertholletia Excelsa: Riesgo O Beneficio Como Opción Terapéutica Para El Sobrepeso Y La Obesidad. *Revista Latinoamericana de Química* **2018**, 46 (2-3), 1-16.

(23) Mamang; Mamang, M.; Bilang, M.; Salengke, S. Pengaruh Pemanasan Basah Dengan Autoklaf Terhadap Aktifitas Senyawa Toxalbumin Pada Biji Kemiri (Aleurites moluccana (L.) Willd). *Indo. J. Chem. Res.* **2018**, pp 53-57. <https://doi.org/10.30598/ijcr.2018.5-mam>.

(24) Barg, D. G. Plantas tóxicas. *Instituto Brasileiro de* **2004**.

(25) Silva, A. R. da; Silva, C. de L.; Nascimento Júnior, W. do; Alves, A. K. de S.; Santana, L.; Gonçalves, J. N. A.; Soares, F. P.; Dourado, R. C. de M. Morphoanatomical and phytochemical study of seed samples marketed as Indian Nut (Aleurites moluccana). *Research, Society and Development* **2020**, 9 (7), 1-15. <https://doi.org/10.33448/rsd-vi.3518>.

(26) González, José Becerra, Rodríguez Carpena Jg, Aguilar Guadarrama Ab, and Ávila Villarreal Gm. Estudio Fitoquímico Preliminar Y Evaluación de La Toxicidad Oral Aguda de Aleuritesmoluccana González, José Becerra, Rodríguez Carpena Jg, Aguilar Guadarrama Ab, and Ávila Villarreal Gm. **2007**. «Estudio Fitoquímico Preliminar Y Evaluación de La Toxicidad Oral Aguda de Aleuritesmoluccana.» [Sqm.org.mx](https://sqm.org.mx) 26. https://sqm.org.mx/wp-content/uploads/2021/04/15Memorias_QPNT.pdf#page=30.

- (27) Dewey, M. La demanda de productos ilegales Elementos para explicar los intercambios ilegales desde la perspectiva de la sociología económica. *Papeles de Trabajo* **2017**, 11 (20), 35-58.
- (28) Luna, Y. C.; da SILVA, W. R.; Torres, V. M. A PROIBIÇÃO DA NOZ DA ÍNDIA, Aleurites moluccana, NO BRASIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA. *Anais do(a) Anais da Mostra de Pesquisa em Ciência e Tecnologia 2017* **2017**. <https://doi.org/10.29327/13461.8-8>.
- (29) O'Brien, D. R.; Szymczuk, V.; Albaro, C. A. Weight loss supplement causing acute heart block in a child. *Cardiology in the Young*. **2020**, pp 131-133. <https://doi.org/10.1017/s104795111900283x>.
- (30) Freyre, Y. G.; Pavón, L. A. B.; Viera, L. B.; González, Y. G.; Lobaina, A. L.; Carrazana, A. I. Intoxicación Por Adelfa, Un Caso Poco Frecuente. *Revista Cubana de Medicina Militar* **2021**, 50 (2), 02101052.
- (31) Botelho, A. F. M.; Pierezan, F.; Soto-Blanco, B.; Melo, M. M. A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon*. **2019**, pp 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.11.429>.
- (32) Roberts, D. M.; Gallapathy, G.; Dunuwille, A.; Chan, B. S. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *British Journal of Clinical Pharmacology*. **2016**, pp 488-495. <https://doi.org/10.1111/bcp.12814>.
- (33) Martín, D. del V.; del Val Martín, D.; Rodríguez Muñoz, D.; Zamorano Gómez, J. L. Bradiarritmias: Disfunción sinusal, bloqueo auriculoventricular y trastornos de la conducción intraventricular. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. **2017**, pp 2267-2274. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.07.002>.