

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS EN ESPECIES DEL GÉNERO *Karwinskia* (RHAMNACEAE)

Fernando Tapia-Pastrana*

RESUMEN

Se presentan de manera general, aspectos relacionados con las especies vegetales incluidas dentro del género *Karwinskia*, grupo de plantas reconocidas por su amplia distribución geográfica-ecológica en México y cuyos frutos provocan parálisis simétrica, progresiva ascendente e incluso la muerte. La toxicidad de este grupo se atribuye a la presencia de compuestos antracénicos contra los cuales no existe antídoto. Los síntomas de la intoxicación pueden confundirse con los del síndrome de Guillain-Barré o bien con poliomielitis. El examen clínico cuidadoso, estudios de neuroconducción y la detección de "tullidinol" en suero establecen el diagnóstico diferencial. La promoción de la investigación clínica, fitoquímica, de distribución del género y biosistemática es necesaria para el establecimiento de medidas que ayuden a reducir el número de intoxicaciones y muertes.

Palabras Clave: Toxicología, *Karwinskia*, (*tullidora*), intoxicación, síndrome Guillain-Barre, poliomielitis.

ABSTRACT

The purpose of the study was to describe the general characteristics of genus *Karwinskia*, which are known for their wide geographical and ecological distribution in México, its fruits cause symmetric progressive ascending paralysis and even death. Toxicity is due to anthracenic compounds and there are not to date antidotes for them. The intoxication symptoms can be confused with the Guillain-Barre syndrome or poliomyelitis. The differential diagnosis is determined by an accurate clinical analysis, neuroconduction test and detection of serum tullidinol. More research in different areas such as clinical, phitochemistry, genus distribution and biosystematic is necessary as a first step to reduce the number of intoxications and deaths.

Key Words: Toxicology, *Karwinskia*, (*tullidora*), intoxication, Guillain-Barresyndrome, poliomyelitis.

ARTÍCULO RECIBIDO EL XX DE XXXX DEL XXXX Y ACEPTADO EL XXXX DE XXXX DEL XXXX.

DISTRIBUCIÓN DEL GÉNERO *Karwinskia*

Karwinskia (Rhamnaceae) es un género que agrupa unas 15 especies de árboles y arbustos cuyo hábitat natural se extiende del SE de los Estados Unidos de América al N de Colombia y las Antillas (Cuba, Haití y República Dominicana), siendo su centro de distribución la República Mexicana. En nuestro país se encuentran 10 endemismos, considerados en su mayoría plantas tóxicas, algunos de los cuales alcanzan una amplia distribución. La mayor concentración de poblaciones se localiza en el norte y centro del país, existiendo masas importantes en San Luis Potosí y Querétaro, pero el número de individuos disminuye hacia el sur. Aunque el género frecuentemente se asocia a las zonas áridas podemos encontrarlo bien representado en bosques tropicales caducifolios, pastizales y en zonas ecotonales de encinares y matorrales xerófilos, prosperando

desde el nivel del mar hasta los 2200 msnm. Por otro lado, las zonas templadas, semihúmedas y húmedas parecen ambientes pocos propicios para el desarrollo de las especies de este género¹⁻³.

Karwinskia humboldtiana

En particular *Karwinskia humboldtiana* (*tullidora*, capulincillo, capulín tullidor, coyotillo, cachila) es la especie que alcanza mayor distribución en México y por tanto la de mayor tolerancia ecológica. Prospera en bosques tropicales caducifolios, bosques de encino, matorrales xerófilos y pastizales, encontrándose el grueso de sus poblaciones en las zonas áridas. Se le encuentra desde Baja California Sur hasta Tamaulipas, Veracruz, Sinaloa, Jalisco, región del Bajío y zonas adyacentes, Guerrero, Oaxaca, Campeche y Yucatán. Dentro de las especies del género es la que ofrece mayor dificultad para delimitar, ya que presenta polimorfismos en caracteres tales como hojas, flores y frutos². La mayoría de los estudios sobre esta especie se han centrado

*Laboratorio de Genecología, Facultad de Estudios Superiores-Zaragoza, UNAM. Apartado postal 9-020, 15000 México, D.F. tapl620809@ocelote.zaragoza.unam.mx

en sus propiedades tóxicas mismas que han permitido identificar a esta especie como una de las plantas más tóxicas, de nuestro país^{4-5,7}.

K. humboldtiana es un árbol o arbusto pequeño, de 1 a 8 m de alto, con tallos de hasta 20 cm de diámetro, con una amplia distribución geográfica y ecológica y poblaciones numerosas. Florece de junio a septiembre con una máxima fructificación de octubre a febrero, aunque estos ciclos pueden ser también variables a lo largo del año. El fruto ya maduro presenta un color negro lustroso, subgloboso de 6-10 mm de diámetro, muy parecidas al fruto del capulín comestible^{3,8}.

Usos

Aunque la semilla se registra como altamente tóxica, la pulpa del fruto es comestible. La tintura de las hojas se emplea como anticonvulsionante contra el tétanos, la infusión hecha del cocimiento de las hojas es utilizada para lavar heridas infectadas, en tanto que el cocimiento de la raíz se utiliza como antídoto contra la intoxicación por ingesta accidental de la semilla⁹. Por presentar actividad antiespasmódica se le ha utilizado en el tratamiento contra la rabia. La corteza se utiliza como laxativo en las zonas áridas de México^{3,10}. La infusión de hojas y raíces se utiliza como remedio contra la neuralgia y el dolor de muelas. Por otra parte, las infusiones de las partes aéreas de esta planta han sido recomendadas para el tratamiento de epilépticos¹¹. En la práctica médica popular el cocimiento de las hojas se usa para bajar la fiebre y en ocasiones para provocar el vómito¹.

ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS EN *Karwinskia humboldtiana*

Los efectos tóxicos de esta planta fueron descritos por primera vez en 1769¹². Otros registros describen intoxicaciones fatales tanto en niños como en adultos que consumieron el fruto, una drupa, de forma accidental^{4,11,13}.

Estudios experimentales sobre la intoxicación con *K. humboldtiana* en donde se emplearon ratas y gatos como sistemas de pruebas, mostraron que luego de la administración oral de papilla preparada con la semilla de la tullidora, todos los animales mostraron incoordinación motora en el tren posterior seguida rápidamente de parálisis flácida. La parálisis ascendió progresivamente hasta afectar las extremidades anteriores, en aproximadamente 48 a 72 hrs. En los animales ya completamente paralizados había signos de dificultad respiratoria. El estudio histológico demostró lesiones en los nervios periféricos que corresponden a los de una neuropatía desmielinizante segmentaria y lesiones inespecíficas en el cerebelo, corteza cerebral y formación reticular, posiblemente debidas a anoxia¹⁴. También se ha registrado la muerte en gatos luego de la administración aguda de grandes dosis¹⁵. La parálisis ocasionada por *K. humboldtiana* se debe tanto al bloqueo en la conducción de los impulsos nerviosos como a la denervación muscular¹⁶. Otros autores han registrado daños en órganos como hígado (necrosis y degeneración grasa), pulmón (hemorragia pulmonar), corazón (necrosis) y riñón¹⁷.

IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS TÓXICOS EN ESPECIES DEL GÉNERO *Karwinskia*

El conocimiento empírico, en un principio, y la observación clínica apoyada por los estudios experimentales señalan que los principios activos responsables de la toxicidad de estas plantas se encuentran en las semillas de los frutos, particularmente en el endocarpio (componente de la pared del ovario en el fruto)^{5,7,18-19}. Se han tipificado cuatro toxinas (antracénonas) nombradas como T-544, T-496, T-514 y T-516 (de acuerdo con su peso molecular) extraídas de los frutos y responsables de las propiedades neurotóxicas y deletéreas y que representan aproximadamente el 2% del peso seco de las semillas²⁰. Dos de estos compuestos también fueron identificados en las raíces de la planta¹¹. También se ha confirmado que la cantidad de toxinas es mayor en la fruta verde que en la madura²¹.

El compuesto T-544 (tullidinol) está asociado con los efectos neurológicos, el compuesto T-514 con las lesiones pulmonares y el T-496 al parecer únicamente produce diarrea. Todas las especies del género *Karwinskia* presentes en México se caracterizan por la presencia de alguno de los compuestos antracénónicos responsables de la toxicidad, existiendo diferencias en el contenido de las mismas entre las diferentes especies, sin embargo, de acuerdo con ensayos de letalidad realizados en ratones *K. latifolia* y *K. ventura* no presentan efectos letales²².

SINTOMATOLOGÍA DE LA INTOXICACIÓN POR *Karwinskia*

Los síntomas aparecen 5 a 28 días después de la ingestión del fruto, con malestar general, (excepcionalmente cursa con confusión) seguida de parálisis de los miembros inferiores, ascendente hacia los miembros superiores (no obstante existe el registro de parálisis de extremidades superiores seguida de paresia de miembros inferiores)¹⁹. En los casos más graves se presenta disnea, disfagia y disartria por acción sobre el bulbo y los músculos respiratorios. Las alteraciones son esencialmente motoras, la parálisis al principio espástica es posteriormente flácida, hay hiporreflexia y en los graves arreflexia, no se observan alteraciones sensitivas evidentes, la sensibilidad al dolor, tacto y temperatura se conservan y sólo ocasionalmente se ha descrito un déficit sensitivo distal discreto. Otro signo invariable y constante que se observa en los individuos intoxicados son las manos en garra (atrofia temprana de los músculos de las manos). El funcionamiento de esfínteres es normal. El paciente se encuentra mentalmente alerta durante toda la enfermedad y conserva el apetito. La muerte, cuando ocurre, se debe a las alteraciones respiratorias y sucede una a dos semanas después de iniciados los síntomas. Si el paciente sobrevive, la parálisis se vuelve regresiva en sentido inverso a como se inició. En los casos menos graves los pacientes se recuperan completamente, pero la rehabilitación puede durar hasta un año^{4,23-24}. La mortalidad llega al 20% de los casos si no se brinda adecuado respaldo respiratorio²⁵. En algunos Estados de nuestra República el problema de las neuropatías tóxicas ocasionadas por plantas del género *Karwinskia* es considerado como un serio problema de salud pública regional²⁶.

DIAGNÓSTICO

A pesar de que las características de este padecimiento son conocidas empíricamente en ciertas regiones del país y de que existe un incremento de los datos experimentales sobre envenenamiento por *Karwinskia*, la diagnosis clínica de envenenamiento agudo en humanos (quienes pueden presentar coma) puede ser muy difícil o imposible si no está disponible la evidencia de ingesta previa del fruto. Los síntomas suelen confundirse con el síndrome de Guillain-Barre (sobre todo cuando los pacientes tienen antecedentes recientes de alguna infección respiratoria aguda) o bien con poliomielitis^{4,14,23,26}. Sin embargo, el examen clínico cuidadoso incluyendo estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo, ya que el tullidinol en suero puede unirse a albúmina o a otras proteínas de unión, puede considerarse útil para el diagnóstico diferencial. Por otra parte, los estudios de neuroconducción (velocidad de la conducción nerviosa) y electromiografía brindan la oportunidad de hacer evaluaciones de carácter pronóstico, fundamentalmente en los casos graves^{23,26}.

Por fortuna, en fechas relativamente recientes se han desarrollado técnicas espectrofotométricas y de separación por cromatografía para la detección del tullidinol (T-544), ensayadas en animales de laboratorio²⁷ y que ya se utilizan en el diagnóstico de intoxicación por tullidora en el humano en nuestro país²³.

TRATAMIENTO

Puesto que se carece de antídotos contra las toxinas de *Karwinskia* el tratamiento es inespecífico. La asistencia consiste en fisioterapia, hidroterapia y prevención de las complicaciones pulmonares. Las estancias hospitalarias de los pacientes intoxicados pueden variar desde pocos días hasta varios meses y el manejo hospitalario incluye asistencia ventilatoria mecánica, traqueostomía, administración de soluciones parenterales, alimentación por sonda nasogástrica, esteroides, múltiples esquemas de antibióticos, complejo B, hierro, calcio, fluidificantes y dilatadores bronquiales, diuréticos y antimicóticos²⁶.

RECOMENDACIONES

Se debe promover la investigación clínica sobre las intoxicaciones ocasionadas por la ingesta de frutos de *Karwinskia* y realizar a nivel nacional campañas preventivas contra la ingestión de este fruto, tomando en consideración que la mayoría de los casos de envenenamiento reportados se dan en niños con nivel socioeconómico y cultural bajo^{26,28}. Es necesario también continuar con la investigación fitoquímica sobre este grupo de plantas a fin de encontrar un antídoto contra los compuestos paralizantes²⁹ y propiciar de manera paralela estudios más profundos sobre su distribución, biología y tratamiento taxonómico, particularmente si se considera que algunas especies incluyen poblaciones simpátricas, condición que podría favorecer el fenómeno de hibridación^{3,30}.

COMENTARIO

El género *Karwinskia* agrupa a varias especies de reconocida

toxicidad que vegetan en territorio mexicano. En efecto, el elevado número de intoxicaciones y muertes así lo demuestran. Lo anterior ha llevado a sugerir que si en un futuro próximo no se encuentran aplicaciones terapéuticas a sus principios activos sería conveniente su destrucción para evitar así nuevos envenenamientos⁴. Sin embargo vale la pena señalar que tratándose de un género de amplia distribución geográfica y ecológica, tal labor sería prácticamente imposible. Por otro lado, muchas de las especies del género son parte de nuestros valiosos endemismos, los cuales representan recursos genéticos potenciales que requieren aún de numerosos estudios que nos permitan conocerlos y valorarlos de manera más integral. No hay plantas buenas ni malas, sólo existen, y es nuestro deber conocerlas y respetarlas, la destrucción de un recurso jamás ha solucionado nada.

REFERENCIAS

1. Fernández NR. Tres especies nuevas de *Karwinskia* (Rhamnaceae) de México. Acta Bot Mex 1988; 2: 11-20.
2. Fernández NR, Waksman N. Una especie nueva de *Karwinskia* (Rhamnaceae) de Tehuacán, Puebla, México. Phytologia 1992; 73: 435-438.
3. Fernández NR. Nombres comunes, usos y distribución geográfica del género *Karwinskia* (Rhamnaceae) en México. Anales Inst Biol Univ Nac Autón México, Ser Bot 1992; 63: 1-23.
4. Padrón-Puyou F. Estudio clínico-experimental de la parálisis por *Karwinskia humboldtiana* ("tullidora") en niños. Gac Med Mex 1951; 81: 299-311.
5. Kim HL, Camp BJ. Isolation of a neurotoxic substance from *Karwinskia humboldtiana* Zucc. (Rhamnaceae). Toxicon 1972; 10: 83-89.
6. Bermúdez MV, González-Spencer D, Guerrero M, Waksman N, Piñeyro A. Experimental intoxication with fruit and purified toxins of Buckthorn (*Karwinskia humboldtiana*). Toxicon 1986; 24: 1091-1097.
7. Bermúdez MV, Lozano FE, Salazar ME, Waksman N, Piñeyro A. Intoxicación de una familia por *Karwinskia humboldtiana* (tullidora). Gac Med Mex 1995; 131: 100-106.
8. Carrada T, López H, Vázquez Y, Ley A. Brote epidémico de polirradiculoneuritis por tullidora (*Karwinskia humboldtiana*). Bol Med Hosp Infant Mex 1983; 40: 139-142.
9. Aguilar A, Zolla C. Plantas tóxicas de México. Instituto Mexicano del Seguro Social. México. 1982: 126-127.
10. Fernández NR. El género *Karwinskia* Zucc. (Rhamnaceae) en México. Tesis M. en C. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. México. 1989 D.F. 89 p.
11. Domínguez XA, Temblador S, Cedillo ME. Estudio químico de la raíz de la tullidora (*Karwinskia humboldtiana* Zucc.) Rev Latinoam Quim 1976; 7: 46-48.
12. Clavijero FX. Historia de la Antigua o Baja California. 3ª ed. México, D.F.: Porrúa, 1982.
13. Castillo-Nájera F. Contribución al estudio de la parálisis tóxica. Un envenenamiento colectivo con tullidora. En: Memoria del V Congreso Médico Mexicano. México, D.F.: Dirección de talleres gráficos, 1920: 240-244.

VERTIENTES

14. Escobar A, Nieto D. Aspectos neuropatológicos de la intoxicación con *Karwinskia humboldtiana*. Estudio experimental. Gac Med Mex 1965; 95: 163-177.
15. Del Pozo EC. Los efectos paralizantes de la "tullidora". Estudios clínicos y experimentales. Gac Med Mex 1965; 95: 179-182.
16. Muñoz EJ, Cueva J, Joseph-Nathan P. Denervation caused by tullidora (*Karwinskia humboldtiana*). Neuropathol Appl Neurobiol 1983; 9: 121-134.
17. Weller RO, Mitchell J, Doyle G. Buckthorn (*Karwinskia humboldtiana*) toxins. Experimental and clinical neurotoxicology. Chicago: Williams and Wilkins, 1980: 336-347.
18. Shaver TN. Isolation of a toxic naphthoquinone from *Karwinskia humboldtiana*. Ph.D. Thesis, Texas A&M University. College Station, Texas. 1966 146 p.
19. Bustamante-Sarabia J, Olvera-Rabiela JE, Nieto-Canedo LC. Intoxicación fatal por tullidora (*Karwinskia humboldtiana*). Comunicación de un caso. Gac Med Mex 1978; 114: 241-244.
20. Dreyer AI, Bachman C, Anderson W, Smith R, Daves D. Toxins causing non-inflammatory paralytic neuropathy. Isolation and structure elucidation. J Am Chem Soc 1975; 97: 4986-4990.
21. Guerrero M, Piñeyro A, Waksman N. Extraction and quantification of toxins from *Karwinskia humboldtiana* (Tullidora). Toxicon 1987; 25: 565-568.
22. Waksman N, Martínez L, Fernández R. Chemical and toxicological screening in genus *Karwinskia*. Rev Latinoamer Quim 1989; 20: 27-29.
23. Bermúdez-De Rocha MV, Lozano-Meléndez FE, Tamez-Rodríguez VA, Díaz CG, Piñeyro-López A. Frecuencia de intoxicación con *Karwinskia humboldtiana* en México. Rev Sal Pública de México 1995; 37: 57-62.
24. Montoya CMA, López MG, Hernández ZA. Intoxicación por *Karwinskia humboldtiana*. Conceptos actuales. Rev Med IMSS 1982; 20: 707-710.
25. Alcalá H. Diagnóstico diferencial de la poliomiелitis y otras parálisis flácidas agudas. Bol Med Hosp Infant Mex 1993; 50: 136-144.
26. Arellano-Cervantes E, Mendoza-Cruz JF, Domínguez-Chávez FJ. Intoxicación por *Karwinskia johnstonii* Fernández: estudio de 12 pacientes. Bol Med Hosp Infant Mex 1994; 51(2): 105-111.
27. Flores-Otero G, Cueva J, Muñoz-Martínez EJ, Rubio-Franchini C. Spectrophotometric and chromatographic detection of *Karwinskia humboldtiana* (tullidora) toxin in rat serum after tullidora ingestion. Toxicon 1987; 25: 419-426.
28. Puértolas MMA, Nava JO, Medina LHA, López OFX, Oyervides PJF. Polirradiculoneuritis por *Karwinskia humboldtiana*. Informe de seis casos. Rev Med IMSS 1984; 22: 25-27.
29. Waksman N, Benavides-Cortez G, Rivas-Galindo V. Biologically active anthracenones from roots of *Karwinskia parvifolia*. Phytochemistry 1999; 50: 1041-1046.
30. Tapia-Pastrana F, Mercado-Ruaro P, López SA, Gómez AS. Estudio citogenético en *Karwinskia humboldtiana* (Rhamnaceae) del Valle de Actopan, Hidalgo, México. Anales Inst Biol Univ Nac Autón México, Ser Bot 2002. En prensa.