

Intoxicación de una familia por *Karwinskia humboldtiana* (Tullidora)

María Victoria Bermúdez de Rocha,* Fabiola Eugenia Lozano Meléndez,* Martha Elizabeth Salazar Leal,* Noemí Waksman de Torres,* Alfredo Piñeyro López*

Resumen

La ingestión del fruto maduro de la *Karwinskia humboldtiana*, arbusto comúnmente conocido como tullidora o coyotillo, provoca una intoxicación descrita en la bibliografía como una parálisis flácida, simétrica de los miembros inferiores, progresiva y ascendente, que en casos graves puede causar parálisis bulbar y muerte. Se presenta el caso de una familia en la que diez de sus trece miembros ingirieron accidentalmente el fruto de la tullidora; tres fallecieron: el padre y dos hijas. Además, se describe por primera vez, la determinación de las toxinas en sangre por medio de la cromatografía en capa fina. Este método resulta útil para el diagnóstico diferencial con otras polirradiculoneuritis, v.gr. poliomyelitis y Síndrome de Guillain-Barré.

Palabras clave: *K. humboldtiana*, polirradiculoneuritis, coyotillo, tullidora.

Summary

The ingestion of ripe fruit of the *Karwinskia humboldtiana*, a shrub commonly known as tullidora or coyotillo, produces an intoxication described in the literature as a symmetric flaccid paralysis of the hind limbs, progressive and ascendent, that in severe cases may cause bulbar paralysis and death. The cause of an acute accidental intoxication of an entire family is presented here, wherein ten out of thirteen members ingested the ripe fruit of the tullidora. Three died, the father and two daughters. For the first time the toxins determination in blood by thin layer chromatography method is described. This method supports the diagnosis with other polyradiculoneuritis such as poliomyelitis and the Guillain Barre's syndrome

Key words: *K. humboldtiana*, polyradiculoneuritis, coyotillo, tullidora

* Departamento de Farmacología y Toxicología, Fac. de Medicina de la U.A.N.L., Monterrey, Nuevo León, México

Introducción

La *Karwinskia humboldtiana* conocida como tullidora, coyotillo, cacatsin o capulín tullidor, es un arbusto venenoso que pertenece a la familia de las Rhamnaceas y se encuentra prácticamente distribuido en toda la República Mexicana, Centro América y el Sureste de los Estados Unidos.^{1,2}

La ingestión del fruto provoca una intoxicación que se manifiesta con una parálisis flácida, simétrica, progresiva y ascendente, que en los casos graves puede causar parálisis bulbar y muerte.^{3,4,5} (Figura 1).

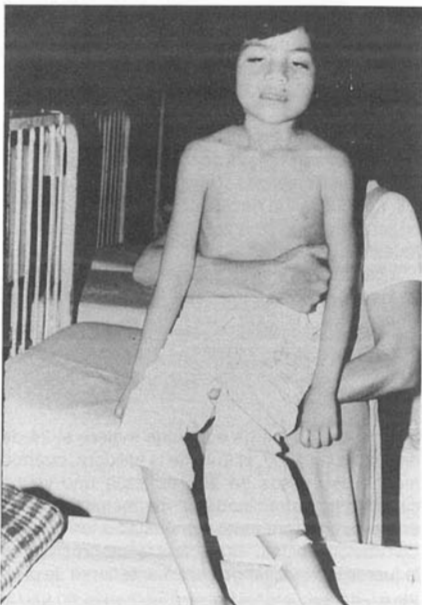


Figura 1. Cuadro clínico característico de una niña intoxicada con el fruto maduro de la *Karwinskia humboldtiana*. Se observa ptosis palpebral, pérdida del tono muscular, parálisis bilateral y manos en garra.

A fines del siglo XVIII, el historiador jesuita Francisco Xavier Clavijero,⁶ describió por primera vez los efectos tóxicos de esta planta. En 1917, Castillo Nájera⁷ relató la tragedia que en Guaymas, Son.

sufrieron 106 soldados de la División del Norte, al intoxicarse con la tullidora, muriendo más de un 20%. En las necropsias que se realizaron sólo se encontró daño en los nervios periféricos.

El principio tóxico de esta planta se encuentra en la semilla, de donde se extrajeron inicialmente cuatro toxinas denominadas de acuerdo a su peso molecular como: T-496, T-514, T-516, y T-544.⁸ Su concentración varía en función del clima, de la altitud, de la composición química del terreno y del grado de humedad en donde crece la planta. Recientemente se han aislado compuestos de estructura similar en otras plantas del mismo género: un diastereoisómero de la T-514 en la *K. parvifolia*, una toxina que se denominó T-510 en la *K. affinis humboldtiana*, y otro isómero de la T-514 en la *K. umbellata*.⁹ También se han demostrado T-544 y T-516 en la raíz y T-496 en las hojas de la *K. humboldtiana*, pero en concentraciones más bajas.¹⁰ Todas estas sustancias han sido consideradas como neurotoxinas;^{11,12,13} sin embargo, ensayos en cabras y ovejas han mostrado que también provocan lesiones extraneuronales como edema agudo de pulmón, necrosis del músculo esquelético y cardíaco, así como daño hepático seguido de degeneración grasa.^{14,15} En estudios realizados en nuestro laboratorio con toxinas aisladas, se encontró que la T-544 es la responsable de la parálisis, la T-496 produce un cuadro diarreico y la T-514 causa daño al hígado, al pulmón y al riñón, lo cual podría explicar la muerte de los pacientes aun antes de que el cuadro de parálisis se llegue a establecer.^{2,16,20}

Debido a la mayor comunicación que hoy en día se mantiene con los hospitales urbanos y los rurales de nuestra entidad, así como con los estados vecinos, se recibe notificación de intoxicaciones accidentales en humanos, de las distintas zonas del Sector Salud, principalmente en niños entre los tres y los once años de edad. La frecuencia actual es de alrededor de 30 a 40 casos de intoxicación al año.

Uno de los motivos para presentar los siguientes casos clínicos, es el hecho de que en algunos pacientes, la muerte ocurre sin que se hayan establecido ni la cuadriplejía, ni la parálisis bulbar^{2,16} que, hasta el momento habían sido consideradas como las causantes de la misma. Otro propósito es demostrar que la cromatografía en capa fina para

detectar las toxinas en la sangre de los pacientes, es una herramienta útil para establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de parálisis flácidas agudas como la poliomielitis y el Síndrome de Guillain Barré.

Material y método

Para determinar las toxinas de la *K. humboldtiana* en muestras de sangre de pacientes intoxicados, se utilizó el método modificado de Guerrero y cols.¹⁸

Condiciones para la toma de la muestra de sangre:

- 1.- Ayuno de 6 horas.
- 2.- 5 ml de sangre con anticoagulante (EDTA).
- 3.- Protegerla de la luz y refrigerarla.

Metodología

1. Los 5 ml de sangre total con anticoagulante, se sometieron a tres extracciones con 5 ml de acetato de etilo; después se evaporó el solvente en un rotavapor Büchi 461 a 40 °C. El residuo se disolvió en el mínimo volumen de cloroformo.
2. La sangre control se procesó simultáneamente.
3. Los extractos obtenidos en los pasos 1 y 2, se aplicaron en placas de gel de sílice G 60 Merck (espesor 0.2 mm), junto con un extracto de la *K. humboldtiana* que contiene las toxinas T-544, T-514 y T-496.

La placa se eluyó primero con éter de petróleo, se secó y luego se eluyó con benceno: acetona 3:1, 0.1% en ácido acético. Con el objeto de distinguir en las muestras problema la aparición de alguna mancha que tuviera un Rf similar a alguna de las toxinas investigadas, cuya fluorescencia coincidiera con la de los estándares y que, además, no apareciera en las muestras control, las manchas se observaron en el visible y en el UV (λ 375 nm y 253.7 nm).

Presentación de casos

Con base en el informe que se recibió por parte del Centro de Salud de Cuatro Ciénegas, Coah., en

febrero de 1989, tuvimos conocimiento de la intoxicación de varios integrantes de una familia de 13 miembros residentes del Municipio de Ocampo, Coah., quienes comieron el fruto maduro de la tullidora. Los padres desconocían el efecto nocivo de la planta y prepararon con los frutos una especie de mermelada, misma que envasaron y almacenaron. Se comprobó que 10 de ellos ingirieron tanto el fruto como la mermelada en diversas ocasiones a partir del 10 de noviembre. Para febrero, dos de las hijas (2 y 4 años de edad) habían fallecido, el padre se encontraba grave y dos niñas más (7 y 8 años) presentaban signos de esta intoxicación. Por este motivo se solicitó su traslado a la ciudad de Monterrey para su hospitalización; sin embargo, el padre empeoró y murió poco tiempo después. Las niñas ingresaron al Hospital de Especialidades No. 25 del IMSS, para su estudio y tratamiento.

Se realizó un seguimiento directo a estas niñas durante los tres meses de su internamiento. A los demás familiares sólo se les vió en dos ocasiones allí, por lo que fue necesario acudir a su lugar de origen para ampliar más la información y obtener muestras de sangre.

Los datos de las tres defunciones se obtuvieron de los expedientes clínicos del IMSS de Monclova, Coah.

Caso 1

Niña de 2 años de edad que ingiere el 24 de diciembre de 1988, el fruto de la tullidora, cuando menos dos vasos de 200 cc cada uno y una cantidad no determinada de mermelada. El 8 de enero de 1989, presentó manifestaciones clínicas con trastornos motores de carácter progresivo que la fueron incapacitando para mantenerse de pie y para caminar, además presentó manos en garra. Fue internada en el hospital de su localidad con el diagnóstico de poliradiculoneuritis por intoxicación con tullidora. Desde el principio se le sometió a terapia con corticosteroides pero, debido al incremento de la incapacidad respiratoria por afección de los músculos respiratorios, requirió el ventilador mecánico. Ocho días después presentó un paro cardiopulmonar irreversible. En ningún momento se tomaron muestras de sangre para detectar

toxinas. No se solicitó la autopsia. Los diagnósticos de defunción fueron: 1. Polirradiculoneuropatía por intoxicación portullidora. 2. Insuficiencia respiratoria aguda grave, 3. Paro cardiorrespiratorio.

Caso 2

Niña de 4 años de edad que ingiere aproximadamente la misma cantidad de fruto y en la misma fecha que su hermana. El 8 de enero presentó alteraciones motoras de los miembros inferiores, por lo que ese mismo día se internó para recibir tratamiento de corticosteroides; su respuesta fue favorable, cinco días después se decidió su alta. Sin embargo, a las 24 hs. presentó incapacidad respiratoria aguda e irreversible, independiente de los trastornos motores, pues éstos no aparecieron más. Los diagnósticos de defunción fueron: 1. Intoxicación portullidora. 2. Neumonía fulminante. 3. Paro cardiorrespiratorio. Los familiares denegaron la solicitud de autopsia.

Caso 3

El padre de esta familia, de 45 años de edad, comió tanto el fruto como la mermelada el 10 de noviembre; se desconoce la cantidad y si antes del 24 de diciembre los hubiera comido. Ese día refirió sentir hormigueo, con sensación de adormecimiento y debilidad en las piernas; se ignora cómo evolucionó; sin embargo, el 9 de enero se internó en el hospital del IMSS. Al día siguiente fue dado de alta y remitido a fisioterapia; a pesar de los esfuerzos no mejoró, y el 31 del mismo mes reingresó al hospital con mayor dificultad para caminar. El 9 de febrero reporta mejoría y solicita su alta voluntaria; sin embargo, su estado de salud empeoró, y el día 14 se interna nuevamente por un cuadro de insuficiencia respiratoria que ameritó manejo con ventilador mecánico. Dado su estado de gravedad se intentó el traslado a Monterrey, pero sus condiciones generales lo impidieron. Durante su estancia en el hospital de Monclova presentó atelectasia total del pulmón derecho, hipoventilación pulmonar bilateral, e imágenes de infiltrados pulmonares difusos en todo el parénquima pulmonar. El 20 de febrero, en Monclova, se

tomaron las muestras necesarias para la detección de toxinas. El paciente falleció el 22 de febrero. Los diagnósticos de defunción fueron: 1. Intoxicación portullidora. 2. Parálisis de músculos respiratorios. 3. Paro cardiorrespiratorio.

Los familiares denegaron la solicitud de autopsia.

Caso 4

Niña de siete años de edad, quien al igual que sus hermanas ingiere el fruto de la tullidora y la mermelada el 24 de diciembre. El 25 de enero presentó debilidad muscular de miembros inferiores y como ya casi no podía caminar, la llevaron al IMSS de Monclova. Permaneció hospitalizada dos días al nueve de febrero, día en que se dio de alta "por mejoría", pero el 15 de ese mismo mes hubo necesidad de internarla otra vez porque no sólo se había reinstalado la parálisis flácida de los miembros inferiores, sino además tenía dificultades para respirar. Al día siguiente se trasladó al Hospital de Especialidades No. 25 de Monterrey, N.L. Al principio evolucionó mal, se estableció cuadríparasia flácida, arrefléctica y desarrolló bronconeumonía por *Pseudomona*, así como insuficiencia respiratoria de causa mixta, por lo que hubo necesidad de practicarle una traqueostomía. La determinación de toxinas fue positiva para la T-514 al ingreso, así como dos y cuatro meses después de haberse manifestado clínicamente la intoxicación. La fisioterapia durante nueve meses logró la recuperación funcional completa.

Caso 5

Niña de ocho años de edad quien ingiere el fruto, también el 24 de diciembre. El 28 de enero se interna en el hospital del IMSS de Monclova por presentar debilidad muscular en miembros inferiores que evoluciona hasta la parálisis. El 16 de febrero se trasladó a la Ciudad de Monterrey y al igual que la paciente anterior, se le tomó muestra de sangre el mismo día. Durante su estancia hospitalaria, la parálisis progresó hasta los miembros superiores, complicándose con un cuadro bronconeumónico acompañado de insuficiencia respiratoria aguda, por lo que fue necesario practicarle una traqueostomía. Evolucionó satisfactoria-

mente y se le retiró la cánula dos meses después. Se dio de alta en mayo y 11 meses después de la fisioterapia se logró la recuperación funcional completa.

Caso 6

Niña de 5 años de edad que ingiere el fruto el 24 de diciembre. Permaneció asintomática hasta que el 13 de marzo se internó en el hospital del IMSS de Monclova, por haber perdido la fuerza muscular de los miembros inferiores y además tener dificultad respiratoria. El cuadro progresó hasta la parálisis completa de los miembros inferiores y además presentó manos en garra, signo constante en los pacientes que sufren de esta intoxicación con manifestaciones neurológicas. Su evolución fue favorable y se recuperó por completo en un término de cinco meses. La muestra de sangre para la detección de toxinas, se tomó el 20 de febrero, y aún cuando la sintomatología no había comenzado, resultó positiva para T-514.

Caso 7

La madre de 45 años de edad, refirió haber comido y escupido la semilla del fruto el 24 de diciembre. Dos semanas después presentó ligera debilidad en los miembros inferiores, que no le impidió caminar y desapareció una semana después de haber metido las piernas en el lodo, tratamiento popular en su pueblo para remediar las parálisis. Presentó además una leve infección de vías respiratorias altas. La toma de muestra se realizó el 20 de febrero y el resultado no fue concluyente.

Caso 8

Niño de 11 años de edad, en el que se confirmó el antecedente de la ingesta el 10 de noviembre. Refiere haber comido tres puños del fruto en una sola ocasión, pero además, dijo haber escupido la semilla. Únicamente se quejó de dolor en las piernas y dificultad para caminar, molestias que desaparecieron al poco tiempo. La muestra se tomó el 20 de febrero.

También se tomaron muestras a dos hermanos de 22 y 23 años respectivamente, a pesar de que negaron haber ingerido el fruto; no presentaron signos de intoxicación y la detección de toxinas fue negativa.

Resultados

La única muestra de sangre que se pudo obtener de los pacientes fallecidos (No. 3) resultó positiva para la T-514 (Figura 2)

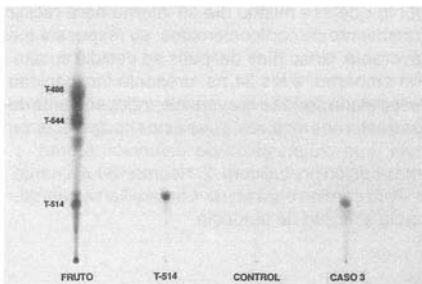


Figura 2. Cromatograma del Caso 3. La detección se realizó en sangre completa un mes y medio después de la ingestión del fruto. Se observó la presencia de un compuesto con Rf semejante a la T-514. Fase estacionaria: Silica gel G 60 Merck, espesor de capa 0.2 mm. Fase móvil: Benceno/Acetona 3:1 al 0.1% de Ácido acético.

Los casos 4 y 5 se estudiaron en hospitalización seis semanas después de haber comido el fruto, y el seguimiento ulterior comprendió la detección semanal, de las toxinas en sangre, durante dos meses. Todas las muestras resultaron positivas para T-514.

En el caso 6, la detección de toxinas se practicó con la paciente asintomática y resultó positiva para la T-514; dos semanas después, aparecieron los síntomas.

En el caso 7, también sin manifestaciones clínicas de la intoxicación, en la detección de toxinas sólo se descubrió una mancha con Rf por debajo de la T-514.

En el caso 8 también sin las manifestaciones clínicas, la detección fue positiva.

No se encontraron alteraciones en la biometría hemática, la química sanguínea y LCR en ninguno de los pacientes.

Discusión

Los criterios que se utilizaron para establecer el diagnóstico de intoxicación por *K. humboldtiana*, fueron el antecedente de la ingestión del fruto y la detección de toxinas en sangre mediante cromatografía en capa fina.

Al efecto tóxico de la *K. humboldtiana* se le ha atribuido carácter neurotóxico, y existen muy pocos informes respecto al daño extraneuronal, como la hemorragia pulmonar encontrada por Bustamante en 1978,¹⁴ o la necrosis del miocardio, degeneración grasa y necrosis del hígado descritas por Weller en 1980.¹⁵

Los estudios de Bermúdez y cols.^{2,20} en distintas especies animales, mostraron que cuando la ingesta del fruto es abundante, la muerte ocurre en los primeros días de la intoxicación y sin que aparezca la parálisis característica. En cambio, se encontraron lesiones pulmonares, hepáticas y renales de tal magnitud que las consideró como las causantes de la muerte.¹⁶

En las personas intoxicadas con tullidora se ha considerado que la muerte obedece a parálisis bulbar.¹⁷ Sin embargo, algunos pacientes que sufren una intoxicación aguda pueden desarrollar un cuadro clínico muy similar al descrito en los animales de experimentación.² Además, algunos evolucionan con insuficiencia respiratoria, misma que pone en peligro la vida e incluso provoca la muerte, aun antes de que aparezca la parálisis de los músculos intercostales. Esto correspondería a lo que en la bibliografía se reporta como una "complicación bronconeumónica",^{2,19} consecuencia de una marcada acción tóxica de la T-514 sobre el pulmón. De esta manera se explicaría el desenlace del caso 2, en el que la niña fallece por una "bronconeumonía fulminante" 24 hs. después de su alta.

Llaman la atención las variantes entre el tiempo de ingestión, la aparición de las manifestaciones clínicas y el tiempo de detección de las toxinas, como en el caso 3, en el que a pesar de que se refirió una ingesta única en el mes de noviembre, la T-514 haya aparecido incluso hasta tres meses después y el desenlace haya sido fatal. Sólo se explicaría porque el paciente hubiera comido el fruto en repetidas ocasiones, a pesar de haberlo

negado. Además, en el caso de esta familia, cabe resaltar que el fruto procesado fue envasado y almacenado, y que además la planta se localizaba a pocos metros de la casa.

El hecho de haber detectado las toxinas en la sangre del caso 6 antes de que se presentara el cuadro neurológico, demuestra la utilidad del método para establecer un diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de esta intoxicación con otras polineuropatías como la poliomielitis, el Síndrome de Guillain-Barré y otras parálisis flácidas agudas, se ha basado en la falta de fiebre, el desarrollo simétrico y ascendente de la parálisis, que no se observa exantema, que el LCR no presenta alteraciones y que puede ser regresiva sin dejar secuelas neurológicas.² Ahora es necesario agregar la detección de toxinas en sangre, mediante la cromatografía en capa fina con modificación al método de Guerrero,¹⁸ en el que se ha podido demostrar la T-514 y en algunas ocasiones la T-544 en la sangre de los pacientes intoxicados. También se recomienda obtener la muestra de sangre al momento de conocer el caso, lo cual varía entre dos y ocho semanas después de la ingesta.

Mediante estudios experimentales realizados en ratas con dosis únicas, tanto del fruto como de las toxinas purificadas, sólo se ha logrado detectar la T-544 hasta el 27avo. día, y la T-514 hasta el 7º día. Además se ha demostrado que la T-544, es la responsable de la parálisis, misma que aparece tres semanas después de la intoxicación y que coincide con el tiempo en el cual se deja de detectar la T-544.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración brindada por el personal del Hospital de Especialidades No. 25. Centro Médico del Noreste, I.M.S.S., Monterrey, N.L.

Referencias

1. Fernández-Nava R. El género *Karwinskia* Zucc. (Rhamnaceae) en México. Tesis, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México, D.F., 1988.

2. **Bermúdez-Barba MV.** Toxicidad aguda de la *Karwinskia humboldtiana* en diferentes especies de animales. Tesis, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., 1989.
3. **Del Pozo EC.** Los efectos paralizantes de la tullidora. Estudios clínicos y experimentales. *Gac Méd Méx* 1965; 95: 179 - 182.
4. **Escobar A, Nieto D.** Aspectos neuropatológicos de la intoxicación con *Karwinskia humboldtiana*. Estudio experimental. *Gac Méd Méx* 1965; 95: 163 - 177.
5. **Puértolas-Márquez MA, Nava-Jiménez O, Medina-López HA, López-Orozco FX, Oyervides-Pinales JF.** Polirradiculoneuritis por *Karwinskia humboldtiana*. Informe de seis casos. *Rev Méd IMSS* 1984; 22: 25 - 27.
6. **Clavijero FX.** Historia de la Antigua o Baja California. 3a ed. México, D.F: Editorial Porrúa S.A. 1982: 31.
7. **Castillo-Najera F.** Contribución al estudio de la parálisis tóxica. Un envenenamiento colectivo con tullidora. Memoria del V Congreso Médico Mexicano, México, D.F. Dirección de Talleres Gráficos, 1920; 1: 240 - 244.
8. **Dreyer DL, Arai I, Bachman CD, Anderson Jr WR, Smith RG, Daves Jr GO.** Toxins causing noninflammatory paralytic neuropathy. Isolation and structure elucidation. *J Am Chem Soc* 1975; 97: 4985 - 4990.
9. **Rivas V, Torres R, Waksman N.** Dimeric anthracenones from *Karwinskia* species. *Planta Méd* 1990; 56: 562-563.
10. **Domínguez XA, Temblador S, Cedillo ME.** Estudio químico de la raíz de la tullidora (*Karwinskia humboldtiana*, Zucc.). *Rev Latinoam Quím* 1976; 7: 46-48.
11. **Charlton K, Pierce K.** A neuropathy in goats caused by experimental coyotillo (*Karwinskia humboldtiana*) poisoning. *Path Vet.* 1970; 7: 385 - 407.
12. **Carrada T, López H, Vázquez Y, Ley A.** Brote epidémico de polirradiculoneuritis por tullidora (*Karwinskia humboldtiana*). *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1983; 40: 139-146.
13. **Dewan ML, Benson JB, Dollahite JW, Bridges CH.** Toxic myodegeneration in goats produced by feeding mature fruits from the coyotillo plant (*Karwinskia humboldtiana*). *Path Vet* 1964; 46: 215 - 226.
14. **Bustamante-Sarabia J, Olvera-Rabiela J, Nieto-Cañedo L.** Intoxicación fatal por tullidora (*Karwinskia humboldtiana*). Comunicación de un caso. *Gac Méd Méx* 1978; 114: 241-244.
15. **Weller R, Mitchell J, Daves D Jr.** Buckthorn (*Karwinskia humboldtiana*) toxins. Peter S. Spencer and Herbert H. Schaumburg, ed. *Experimental and Clinical Neurotoxicology*. Baltimore: Williams and Wilkins. 1980: 336-347.
16. **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.
17. **Padrón-Puyou F.** Estudio clínico experimental de la parálisis por *Karwinskia humboldtiana* (Tullidora) en niños. *Gac Méd Méx* 1951; 81: 300-311.
18. **Guerrero M, Piñeyro A, Waksman N.** Extraction and quantification of toxins from *Karwinskia humboldtiana* (tullidora). *Toxicon* 1987; 25: 565 - 568.
19. **Arellano-Cervantes E, Mendoza-Cruz J.F., Domínguez-Chávez F.J.** Intoxicación por *Karwinskia johnstonii* Fernández: estudio de 12 pacientes. *Bol Med Hosp Infant Méx*. 1994; 51: 105 - 112.
20. **Bermudez MV, Martínez FJ, Salazar ME, Waksman N, Piñeyro A.** Experimental acute intoxication with ripe fruit of *Karwinskia humboldtiana* in rat, guinea-pig, hamster and dog. *Toxicon* 1992; 30: 1493- 1496.