

Guía para la Salud y la Seguridad No. 26

ALCALOIDES DERIVADOS DE LA PIRROLIDINA

GUÍA PARA LA SALUD Y LA SEGURIDAD



PISSQ PROGRAMA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD
DE LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS

(traducción)



CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGÍA HUMANA Y SALUD
DIVISIÓN DE SALUD Y AMBIENTE
ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Metepec, Estado de México, MÉXICO
1995

**PISSQ PROGRAMA INTERNACIONAL DE SEGURIDAD
DE LAS SUSTANCIAS QUÍMICAS**



Guía para la Salud y la Seguridad No. 26

**ALCALOIDES DERIVADOS
DE LA PIRROLIDINA**

GUÍA PARA LA SALUD Y LA SEGURIDAD

Este es un volumen que acompaña a la publicación
"Environmental Health Criteria 80: Pirrolizidine Alkaloids"
(Criterios de Salud Ambiental 80: Alcaloides Derivados de la Pirrolidina)



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGÍA HUMANA Y SALUD
DIVISIÓN DE SALUD Y AMBIENTE
ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

**Metepec, Estado de México, MÉXICO
1995**

ISBN 92 75 37054 0

(traducción)

La traducción de esta Guía se realizó bajo el patrocinio del Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (PISSQ), con un apoyo financiero otorgado por el "National Institute of Environmental Health Sciences" (Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental) de los Estados Unidos de América

Título original en inglés:

Pyrrrolizidine Alkaloids. Health and Safety Guide

Health and Safety Guide No. 26

ISBN 92 4 154347 7

ISSN 0259-7268

© World Health Organization 1989

Publicado por la Organización Mundial de la Salud para el Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas (un programa de colaboración entre el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, la Organización Internacional del Trabajo y la Organización Mundial de la Salud).

CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	5
1. IDENTIDAD Y USOS DEL PRODUCTO	7
1.1 Identidad	7
1.2 Propiedades físicas y químicas	8
1.3 Usos	8
2. RESUMEN Y EVALUACIÓN	9
2.1 Exposición humana a los alcaloides derivados de la pirrolidina	9
2.2 Metabolismo y excreción	9
2.3 Efectos en animales experimentales	9
2.4 Efectos en la salud humana	10
2.5 Efectos en el medio ambiente	11
3. EVALUACIÓN DE RIESGOS	12
4. MEDIDAS PREVENTIVAS Y ASESORÍA MÉDICA	13
4.1 Principales peligros para el hombre y el medio ambiente	13
4.2 Prevención de la intoxicación por los AsP	13
4.3 Asesoría para médicos	13
4.4 Medidas precautorias para proteger el medio ambiente y evitar enfermedades	14
4.5 Primeros auxilios	15
4.6 Manejo médico	15
5. REGLAMENTOS, GUÍAS Y NORMAS ACTUALES	16

INTRODUCCIÓN

Los documentos de los Criterios de Salud Ambiental (CSA) producidos por el Programa Internacional sobre la Seguridad de las Sustancias Químicas incluyen una evaluación de los efectos en el medio ambiente y en la salud del ser humano por la exposición a una sustancia o a una combinación de sustancias, o bien a agentes físicos o biológicos. Estos documentos también proporcionan guías para establecer los límites de exposición.

El propósito de una Guía para la Salud y la Seguridad es el facilitar la aplicación de estas guías en programas nacionales de seguridad química. Las tres primeras secciones de la Guía para la Salud y la Seguridad destacan la información técnica relevante en el CSA correspondiente. La sección 4 incluye la asesoría sobre medidas preventivas y de protección.

Los lectores a quien va dirigida incluyen a los profesionales de los servicios de salud ocupacional, a aquellos que trabajan en los ministerios y agencias gubernamentales, industrias y sindicatos, y que están preocupados por el uso seguro de las sustancias y por evitar peligros de salud ambiental, así como a quien desee mayor información sobre este tema. Se ha tratado de utilizar terminología que sea familiar al lector potencial; no obstante, las secciones 1 y 2 incluyen inevitablemente algunos términos técnicos. Puede encontrarse más información de fondo sobre el tema de esta Guía en los Criterios de Salud Ambiental 80: Alcaloides derivados de la Pirrolidina.

Se llevará a cabo, en el momento preciso, la revisión de la información contenida en esta Guía para la Salud y la Seguridad, siendo la meta final el uso de terminología estandarizada. Nos serán muy útiles sus comentarios sobre cualquier dificultad que haya usted tenido al utilizar la guía y deberán enviarse a:

The Manager
International Programme on Chemical Safety
Division of Environmental Health
World Health Organization
1211 Geneva 27
Switzerland

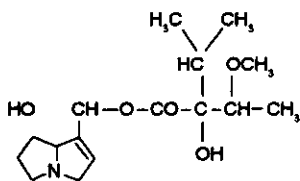
**LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA
GUÍA DEBERÁ CONSIDERARSE COMO EL
PUNTO INICIAL DE UN PROGRAMA
COMPLETO DE SALUD Y SEGURIDAD**

1. IDENTIDAD Y USOS DEL PRODUCTO

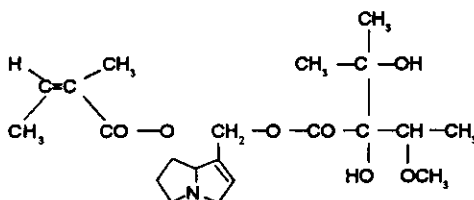
1.1 Identidad

Los alcaloides derivados de la pirrolidina tóxicos (AsP) son un amplio grupo de compuestos relacionados (se conocen alrededor de 160) que se hallan en plantas, principalmente en las especies de *Crotalaria* (Leguminosae), *Senecio* y géneros relacionados (Compositae), *Heliotropium*, *Trichodesma*, *Symphytum*, *Echium* y otros géneros de las Boraginaceae. A continuación, se muestran las estructuras químicas de algunos alcaloides que tienen importancia con respecto a la salud humana.

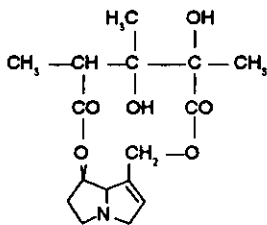
Heliotropina $C_{16}H_{27}NO_3$
No.de registro del CAS: 303-33-3



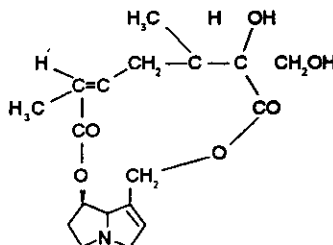
Lasiocarpina $C_{21}H_{33}NO_7$
No.de registro del CAS:303-34-4



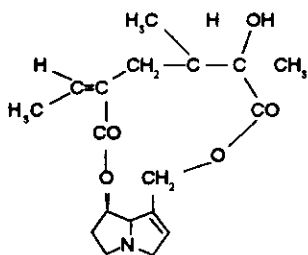
Monocrotalina $C_{16}H_{23}NO_6$
No.de registro del CAS: 315-22-0



Retrorsina $C_{18}H_{25}NO_3$
No.de registro del CAS:480-54-6



Senecionina $C_{18}H_{25}NO_3$
No.de registro del CAS: 130-01-8



. IDENTIDAD Y USOS DEL PRODUCTO

1.2 Propiedades Físicas y Químicas

Los alcaloides puros son en su mayor parte sólidos cristalinos; otros son gomas o sólidos amorfos. Algunos son sólo ligeramente solubles en agua, pero todos se disuelven cuando se les neutraliza con ácido. Se encuentran en las plantas en parte como *N*-óxidos, los cuales son solubles en agua. Los alcaloides son bastante estables, pero están sujetos a hidrólisis en solución alcalina y a descomposición enzimática. Esto último ocurre en algunas especies de plantas cuando se marchitan y se secan. Se desconoce la estabilidad de los alcaloides cuando se cocinan las plantas.

1.3 Usos

Un alcaloide, la monocrotalina, se comercializa como un agente químico fino para propósitos de investigación; a otro, el *N*-óxido de la indicina, se le está sometiendo a prueba como fármaco antitumoral en los seres humanos.

2. RESUMEN Y EVALUACIÓN

2.1 Exposición Humana a los Alcaloides derivados de la Pirrolidina

La contaminación de los granos de cereal con semillas de plantas que contienen AP ha causado epidemias de intoxicación humana en cuatro países. Las plantas involucradas eran especies de *Heliotropium*, *Trichodesma*, *Crotalaria*, y *Senecio*. Algunas de estas plantas crecen en condiciones áridas y la sequía puede favorecer su crecimiento. Otra forma importante de exposición es el uso de hierbas con contenido de AP como medicinas, alimentos o bebidas; esto ha resultado en casos ocasionales de intoxicación humana. Las plantas más importantes entre las que contienen AP son las especies de *Heliotropium*, *Crotalaria*, *Senecio* y *Symphytum*; esta última (consuelda) puede obtenerse también como unguento y como remedio digestivo en forma de cápsulas.

Es posible que se presente una baja exposición en algunos países por la presencia de AsP en alimentos, como la miel y la leche, pero no se dispone de reportes de intoxicación humana causada de esta manera.

2.2 Metabolismo y Excreción

Los AsP se absorben con facilidad a través del tracto digestivo y causan efectos dañinos sólo después de sufrir activación en el hígado a metabolitos tóxicos. Los efectos incluyen una diversidad de cambios que llevan a un daño permanente en genes y cromosomas, en la capacidad de división celular, o bien al desarrollo de cáncer y aun a muerte celular. Los alcaloides se convierten con rapidez en compuestos inofensivos y son eliminados en gran parte del organismo pocas horas después de la absorción, de manera que no pueden detectarse trazas de los AsP ingeridos o de sus productos de degradación en tejidos y fluidos corporales. No existen indicaciones de que los alcaloides se acumulen en tejidos animales, pero sus efectos son acumulativos, aun con bajas tasas de ingestión. La proporción excretada en la orina varía según la solubilidad en agua del alcaloide. Los estimados de la ingestión total durante un largo período sólo pueden ser aproximados.

2.3 Efectos en Animales Experimentales

La toxicidad aguda de los AsP varía mucho. Las DL_{50} s en la rata de la mayoría de los alcaloides que se sabe son importantes para la salud humana se encuentran dentro del límite de 34-300 mg/kg, aunque algunas son casi de 1 000 mg/kg. La toxicidad del *N*-óxido de un alcaloide al ingerirlo es similar a la del alcaloide original.

Los AsP son tóxicos para una amplia variedad de animales domésticos, de laboratorio y de granja, los cerdos y las aves de corral son los animales de granja más sensibles, seguidos por los caballos y el ganado vacuno, y los más resistentes son las ovejas y las cabras, que sólo son afectadas después de largos períodos de exposición.

IDENTIDAD Y USOS DEL PRODUCTO

Los efectos tóxicos de la mayoría de los AsP ocurren primaria y fundamentalmente en el hígado. Algunos AsP tienen tendencia, en particular, a causar daño en los pulmones, sobre todo en los vasos sanguíneos, lo que resulta en una elevación de la presión sanguínea en dichos órganos, que lleva a efectos secundarios en el funcionamiento del lado derecho del corazón. Los riñones y algunos otros órganos son afectados con menor frecuencia. El cerebro es el órgano blanco principal de uno o dos AsP.

Los efectos de los AsP en los animales pueden ser agudos o crónicos, dependiendo del nivel de dosis y del periodo de sobrevivencia después de la exposición. En caso de intoxicación aguda, la muerte ocurre en un lapso aproximado de siete días, debido a un daño hepático severo. El daño hepático crónico puede presentarse después de la administración de una sola dosis subletal o de dosis bajas repetidas.

Los AsP producen aberraciones en los cromosomas de células vegetales y de mamíferos e inducen cambios en los genes que se perpetúan en las divisiones celulares subsecuentes en los sistemas de prueba de mutagénesis. Se ha demostrado que varios AsP son capaces de producir cáncer, especialmente hepático en ratas.

2.4 Efectos en la Salud Humana

Aunque todos los grupos de edad son afectados, los niños son particularmente vulnerables a los efectos de los AsP. Los síntomas, que suelen ser agudos al principio, se caracterizan por malestar abdominal superior que se desarrolla con rapidez y progresa a hinchazón del abdomen, resultando en una mayor circunferencia, algunas veces acompañada por una disminución en la orina excretada e hinchazón de pies. La enfermedad se llama enfermedad veno-oclusiva (EVO) debido a la obstrucción característica de los pequeños canales sanguíneos venosos que llevan sangre de regreso del hígado hacia el corazón. Con frecuencia la enfermedad progresa con rapidez y la mortalidad es alta. Puede haber vómito de sangre en las etapas avanzadas de la enfermedad. En tanto que muchos pacientes se recuperan, el mal puede persistir durante largo tiempo en otros, resultando en un hígado gravemente cicatrizado - condición llamada cirrosis. Algunos pacientes pueden presentar sólo síntomas vagos y el único signo de la enfermedad puede ser un agrandamiento persistente del hígado.

El hígado suele ser el órgano blanco, pero en una epidemia causada por la contaminación de cereal básico con semillas de *Trichodesma*, el cerebro y el sistema nervioso fueron los principalmente afectados.

Se han reportado aberraciones cromosómicas en las células sanguíneas de niños afectados por la enfermedad veno-oclusiva pero, hasta ahora, no hay evidencia que señale una mayor incidencia de cáncer hepático o en otros órganos, o bien de anomalías congénitas en los recién nacidos de pacientes expuestos a los AsP.

IDENTIDAD Y USOS DEL PRODUCTO

2.5 Efectos en el Medio Ambiente

Es posible que las plantas que contienen AsP crezcan como semillas entre los cultivos de alimentos básicos y las pasturas, en especial después de sequías, y que el consumo de dichas cosechas puedan causar brotes a gran escala de enfermedad tóxica, tanto en el hombre como en los animales de granja. Se sabe poco acerca de los efectos en la vida silvestre, pero existe un reporte en donde la muerte de ciervos fue atribuida al apacentamiento sobre plantas tóxicas.

Se considera que los AsP son biodegradables de manera que no se sospecha de los suministros de agua.

3. EVALUACIÓN DE RIESGOS

No se han establecido los niveles de efecto adverso no observado en los estudios en animales experimentales con los AsP. Los estimados de las ingestiones que causan efectos tóxicos en los seres humanos indican que son más sensibles que las ratas y los animales domésticos. Las ratas a las que se dieron dosis de lasiocarpina a una proporción equivalente 0.2 mg/kg de peso corporal por día (equivalente aproximadamente a 2 mg/kg en la dieta) desarrollaron tumores. Los cerdos alimentados con monocrotalina a una proporción de 1.8 mg/kg de alimento (equivalente a alrededor de 0.08 mg/kg de peso corporal por día) desarrollaron daño hepático crónico en varios meses. Se estimó que la tasa de ingestión más baja que causa enfermedad veno-oclusiva en el hombre es de 0.015 mg/kg de peso corporal por día y fue el resultado de una auto-medicación con una preparación de consuelda. Debido a la habilidad establecida de algunos AsP para producir cáncer en las ratas, no se deben comer ni beber productos vegetales que los contengan.

4. MEDIDAS PREVENTIVAS Y ASESORÍA MÉDICA

4.1 Principales Peligros para el Hombre y el Medio Ambiente

El consumo humano de granos contaminados o el uso de plantas que contengan AP como hierbas medicinales, bebidas o alimentos, o bien el apacentamiento de animales en pasturas contaminadas, puede causar enfermedad aguda o crónica. El órgano blanco principal en el hombre y en la mayor parte de los animales es el hígado, lo que resulta en una acumulación de líquidos en el abdomen, hinchazón de pies, etc. Se sabe que en animales experimentales, la administración de los ASP produce cáncer. Aunque todavía no existen pruebas de desarrollo de cáncer en el hombre, no puede excluirse por completo dicha posibilidad.

4.2 Prevención de la Intoxicación por los AsP

La prevención de la exposición es el único método eficaz para limitar la toxicidad debida a los AsP. Aun las dosis bajas ingeridas durante un cierto periodo pueden presentar un riesgo para la salud por lo que la exposición debe evitarse o reducirse en tanto sea posible. Se requieren medidas en diversos puntos de acción.

4.3 Asesoría para los Médicos

La presencia de síntomas como el incremento rápido de distensión abdominal acompañado por una molestia con sensación de tracción en el abdomen superior derecho, en particular si afecta a más de un miembro de la familia o a varios miembros de una comunidad durante un período limitado y en una área geográfica, debe originar sospechas. Se recomienda examinar la dieta de estas personas para determinar una posible contaminación con semillas de plantas tóxicas y es necesario preguntar a los afectados sobre la posible ingestión de preparaciones herbarias. Si algún antecedente es positivo, deben analizarse las semillas/hierbas tóxicas sospechosas para determinar la presencia de AsP utilizando una prueba de campo simple, que puede llevarse a cabo en un laboratorio químico no muy especializado.

Es muy probable que el examen del hígado de los pacientes por biopsia con aguja o bien el examen *postmortem* provea la clave crucial. Las características distintivas de la enfermedad son necrosis centrilobular hemorrágica y oclusión de las radículas de la vena hepática en el hígado, si se encuentran en pacientes con los síntomas antes descritos. La biopsia con aguja del hígado debe realizarse sólo en un hospital equipado con instalaciones en forma apropiada para transfusión de sangre.

MEDIDAS PREVENTIVAS Y ASESORÍA MÉDICA

4.4 Medidas Precautorias para Proteger el Medio Ambiente y para Evitar Enfermedades

- (a) Es necesario identificar la flora que contiene AsP tóxicos que crece en la región, en particular la que pueda contaminar a los cultivos de granos de cereal y la que se utiliza localmente como alimentos, bebidas o medicinas herbarios, tanto si se cultivan en el lugar como si se importan.
- (b) Se deben seguir prácticas agrotécnicas apropiadas para la prevención/control del crecimiento de plantas que contienen AsP en medio de los cultivos de cereales y de las pasturas.
- (c) Se deben desarrollar sistemas apropiados para el monitoreo rutinario de los cultivos de granos de semilla y de granos cosechados para detectar la presencia de plantas y semillas que contengan AsP.
- (d) Si se descubre que el cultivo está contaminado, deben tomarse medidas inmediatas para eliminar las plantas tóxicas de los campos y para retirar de los almacenes los granos de cereales domésticos y comerciales de las semillas tóxicas al tamizar o seleccionar y destruir las semillas/plantas tóxicas.
- (e) El contaminante sospechoso y sus AsP tóxicos deben ser identificados en laboratorios especializados.
- (f) Con la ayuda de los medios de comunicación debe crearse la conciencia pública de los riesgos originados por el consumo de granos contaminados por semillas, y por el uso de preparaciones herbarias que contengan AsP como alimento, o medicinas.
- (g) Se debe restringir la importación y venta de semillas, hierbas y preparaciones herbarias que contengan AsP.
- (h) En caso de un brote, se deben llevar a cabo investigaciones epidemiológicas de la población afectada y deben hacerse planes de seguimiento a largo plazo.
- (i) Los Centros de Control de Intoxicaciones u otras agencias gubernamentales apropiadas deben registrar los casos de intoxicación por los AsP y organizar la vigilancia.

MEDIDAS PREVENTIVAS Y ASESORÍA MÉDICA

4.5 Primeros Auxilios

Las medidas inmediatas de primeros auxilios son raras veces posibles para una exposición aguda, pero pueden ser necesarias en el manejo de emergencias, como el vómito de sangre causado por vasos sanguíneos hemorrágicos en el esófago.

No se conoce un antídoto específico para los efectos tóxicos inducidos por los AsP. La única medida válida inmediata es:

- identificar el origen del AP y
- SUSPENDER cualquier exposición continua.

4.6 Manejo Médico

No se conoce antídoto ni terapéutica específicos para la toxicidad por los AsP. El tratamiento es de apoyo.

5. REGLAMENTOS, GUÍAS Y NORMAS ACTUALES

PAÍS	PRODUCTO RESTRINGIDO	NATURALEZA DE LA RESTRICCIÓN
Australia	<i>Symphytum</i> (consuelda) (Cualquier parte de la planta seca y su extracto o preparación para uso interno humano)	Catalogado como veneno, su venta se evita eficazmente para propósitos medicinales
Austria	<i>Senecio numorensis</i> <i>Symphytum officinale</i> <i>Petasites officinalis</i> <i>Tussilago farfara</i> <i>Pulmonaria officinalis</i> (utilizadas como preparaciones medicinales)	La preparación medicinal debe registrarse ante el Ministerio de Salud y Protección Ambiental Federal y se vende sólo en farmacias
Canadá	<i>Senecio jacobaea</i> (zuzón) <i>Symphytum asperum</i> Lepech (consuelda espinosa) <i>Symphytum officinale</i> L., raíz (consuelda común) <i>Symphytum x uplandicum</i> Nym. (consuelda rusa)	Propuestas para su inclusión en la lista de los adulterantes, por consiguiente se prohíbe la venta de dichos compuestos en o como alimentos (Sección B.01.046 de los Reglamentos Canadienses para Alimentos y Fármacos)
	Echimidina o cualquiera de sus sales, o bien cualquiera de las siguientes especies de plantas, o los extractos o tinturas de éstas: (i) <i>Symphytum asperum</i> (ii) <i>Symphytum x uplandicum</i> (iii) Cualquier otra especie de planta que contenga echimidina	Propuestas para su inclusión en la lista de los adulterantes, por consiguiente se prohíbe la venta de dichas sustancias en o como medicamentos (Sección C.01.038 de los Reglamentos Canadienses para Alimentos y Fármacos)
Indonesia	<i>Symphytum officinale</i> L., o sus partes frescas o secas	Los dispensarios y las farmacias no están autorizados a prepararlo, venderlo o anunciarlo

REGLAMENTOS, GUÍAS Y NORMAS ACTUALES

E.U.A.	<i>Crotalaria spectabilis</i> <i>Crotalaria sagittalis</i> <i>Crotalaria striata</i>	<p>Las guías sobre políticas de acatamiento requieren que la presencia de un promedio de por lo menos una semilla completa por libra de producto, represente el criterio para un decomiso de referencia directa a la oficina de asuntos reglamentarios (ORA) HFC-25 y para un emplazamiento directo por las oficinas distritales (OB/01/82)</p>
	Lasiocarpina	<p>Cualquier desecho sólido (excepto doméstico) que contenga lasiocarpina debe indicarse como desecho peligroso (sujeto a requerimientos reglamentarios y de notificación); cuando la lasiocarpina sea el principal constituyente peligroso orgánico en el permiso de la EPA, la incineración debe lograr una eficacia de destrucción y de eliminación del 99.99%</p>
U.R.S.S.	<p>Grano almacenado:</p> <p><i>Heliotropium lasiocarpum</i></p> <p>- Semilla</p> <p><i>Trichodesma incanum</i></p> <p>- Semilla</p> <p>- Grano de la semilla</p>	<p>Límite de contaminación</p> <p>0.1%</p> <p>0%</p> <p>Se prohíbe la contaminación con ambas especies</p> <p>(Nota: Se ha calculado que una tolerancia del 0.1% para las semillas de <i>H. lasiocarpum</i> en granos almacenados pudiera resultar en 1.82 mg de AP por kg de trigo almacenado)</p>

Nota: A parte de lo anterior, varios países tienen propuestas reglamentarias en desarrollo y algunos otros refuerzan las guías administrativas o de acatamiento basadas en provisiones prohibitorias generales para los productos alimenticios básicos y farmacológicos; se están llevando a cabo estudios para evaluar más el riesgo.