

Alcaloides pirrolizidínicos en Plantas Medicinales que se expenden en la Ciudad de Córdoba (Argentina):

Heliotropium curassavicum L.

Mariel AGNESE, Sergio MELLINA y José L. CABRERA *

Farmacognosia, Departamento de Farmacia,
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba
(IMBIV, CONICET), C.C. 61, Sucursal 16, 5016 Córdoba, Argentina.

RESUMEN. Se expenden en el comercio local algunas plantas medicinales que contienen alcaloides pirrolizidínicos. *Heliotropium curassavicum* L. es uno de esos ejemplos, donde además de ser incierto su uso como agente terapéutico no se tiene en cuenta el riesgo tóxico asociado a su consumo. La valoración de sus alcaloides mostró resultados preocupantes, ya que se encuentran en una concentración de entre 3 y 110 ppm, valores que exceden el máximo recomendado de 0,1 - 0,2 ppm. Ello demuestra claramente la necesidad de ejercer su control, para evitar los conocidos efectos nocivos de aquellos materiales que los contienen.

SUMMARY. "Pyrrolizidines Alkaloids in Medicinal Plants Sold in the City of Córdoba (Argentina): *Heliotropium curassavicum*". Some medicinal plants which are sold in Córdoba City have pyrrolizidine alkaloids. *Heliotropium curassavicum* L. is one of them. Its use as a therapeutic agent is uncertain and its toxic effects on health has not been taken into consideration. The titration of its alkaloids showed concentrations of 3 - 110 ppm, far from the recommended maximum of 0.1 - 0.2 ppm. These results are alarming and clearly show the need to take control in order to avoid the well known harmful effects of this type of material.

INTRODUCCION

Las plantas medicinales en nuestro país carecen de una reglamentación que controle y ordene su dispensación. Esta falta de controles básicos (botánicos, toxicológicos, químicos, microbiológicos, etc.), permite que la venta de materiales herborísticos y sus preparados se lleve a cabo sin condicionamientos. Esto da lugar a que se los comercialice promocionando propiedades no demostradas fehacientemente, o que se expendan plantas de dudosa eficacia como medicinales pero con un alto potencial tóxico. *H. curassavicum* L. (*Boraginaceae*) comúnmente conocido como "heliotropium" o "heliotropo" es uno de estos ejemplos. A sus in-

PALABRAS CLAVE: Alcaloides pirrolizidínicos, *Boraginaceae*, Control en plantas medicinales, *Heliotropium curassavicum* L.

KEY WORDS: Pyrrolizidine alkaloids, *Boraginaceae*, Medicinal plants control, *Heliotropium curassavicum* L.,

* Autor a quien dirigir la correspondencia.

fusiones o extractos se les atribuyen propiedades tales como la de disminuir niveles séricos de colesterol y ácido úrico como así también ser depurativos de la sangre. Ninguna de estas afirmaciones cuenta con trabajos científicos que la respalde. Sin embargo *Heliotropium* es un género reconocido por su potencialidad tóxica ¹ debido a que se caracteriza, al igual que *Senecio*, por ser contenedor de alcaloides pirrolizidínicos. Sobre *H. curassavicum* se han realizado estudios químicos previos ² que confirman la generalidad enunciada.

Este grupo de alcaloides ha recibido especial interés desde el punto de vista toxicológico, por lo que son perfectamente conocidos sus efectos nocivos. El hígado es el órgano que recibe el mayor impacto ^{3,4}, llegando a producir cirrosis y tumores hepáticos. Su consumo durante el embarazo y lactancia es igualmente riesgoso ⁴. Algunos son también teratogénicos y neumotóxicos ^{5,6}. La ingesta de sus infusiones puede generar los distintos síndromes de envenenamiento que caracterizan a este grupo de alcaloides: agudo, subagudo y crónico ^{3,5}. Su ingestión a través del consumo de plantas que los contienen es reconocido como un problema mundial a nivel de salud humana ¹.

El potencial tóxico anteriormente descrito asociado a *H. curassavicum*, los importantes niveles de comercialización que alcanzan sus productos en nuestro medio y el desconocimiento del contenido alcaloídico que estas muestras presentan, nos orientó a realizar el presente trabajo. La valoración de alcaloides pirrolizidínicos de los diferentes preparados de *H. curassavicum* que se ofrecen a la venta en nuestra ciudad permitirá estimar y alertar sobre los posibles riesgos a que se someten quienes consumen estos productos. Con este fin se tomaron muestras al azar de cada uno de ellos y los resultados obtenidos fueron comparados con los valores máximos permitidos que rigen en países que contemplan su presencia en el control de calidad de plantas medicinales ¹.

MATERIALES Y METODOS

Material de estudio

El material vegetal fue adquirido en farmacias y herboristerías de la ciudad de Córdoba. Los mismos provienen de tres laboratorios (A, B y C) rotulados como "Heliotropium", "Heliotropium curassavicum" y el tercero con nombre de fantasía que identifica al laboratorio.

Fueron adquiridos asimismo, extractos de *H. curassavicum* que pertenecen a los laboratorios (C, E y F) rotulados como "fitoterápicos" o "gotas" y presentan leyendas de venta libre. C y E agregan a sus rótulos que su producto no tiene contraindicaciones. Cabe consignar que cada laboratorio involucrado cuenta con director técnico responsable.

Muestras de lo anteriormente descrito se encuentran, archivadas en el laboratorio de Farmacognosia del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

Método de extracción

a) Material Vegetal

El material vegetal seco y fragmentado (5 g), fue sometido a extracción con etanol mediante equipo Soxhlet durante 12 h. El extracto alcohólico se concentró

a presión reducida hasta sequedad, el residuo fue retomado con ClH 5 %, filtrado y extraído con benceno. El extracto acuoso posteriormente fue alcalinizado con NH_4OH (c) y particionado con cloroformo en extractor líquido/líquido. El extracto clorofórmico resultante fue secado con sulfato de sodio anhidro, filtrado y evaporado a presión reducida.

b) Extractos

El material presentado en forma de extracto (20 ml), fue concentrado a presión reducida en rotavapor a los fines de eliminar el contenido alcohólico. El extracto acuoso resultante fue acidificado con ClH (c) y posteriormente tratado del mismo modo que el material vegetal desde su partición con benceno.

Todos los extractos finales obtenidos previo a su cuantificación, fueron ensayados de acuerdo a Mattocks ⁷ y Dann ⁸ para determinar la presencia de alcaloides pirrolizidínicos, dando en todos los casos resultados positivos.

Valoración

Cada extracto clorofórmico obtenido fue llevado a sequedad y retomado con 1 ml de etanol, adicionandole 25 ml de agua y 0,25 ml de solución de Rojo de Metilo ⁹. Luego se tituló con ClH 0,01 N hasta la obtención de la coloración presentada por la solución testigo siguiente: 1 ml de EtOH, 25 ml de agua y 0,25 ml de Rojo de Metilo.

Un ml de ClH 0,01 N corresponde a 3,83 mg de alcaloides totales, calculado como 9-(3'-isovaleril) viridifloril retronecina ($\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}$, PM 383) ². Los procedimientos anteriormente expuestos siguen las pautas de la *Farmacopea Sutzza* 7a. edición.

La valoración de cada muestra se realizó por duplicado y los resultados expresados son promedio de las mismas.

RESULTADOS Y DISCUSION

En estudios químicos previos ², se demostró que *H. curassavicum* L. contiene alcaloides pirrolizidínicos esterificados en el hidroxilo de C-9 y con insaturación 1, 2 de la base necina, características mínimas necesarias para conferirles la toxicidad anteriormente descripta ¹.

Para evaluar el potencial tóxico de los distintos preparados de *H. curassavicum* que se comercializan en nuestro medio, se valoró el contenido alcaloídico de material vegetal desecado y extractos fluidos de distintos laboratorios que presentan dichos productos. En la Tabla 1 pueden observarse los resultados obtenidos.

Las concentraciones de alcaloides pirrolizidínicos en los materiales vegetales analizados fluctuaron entre valores mínimos de 10 ppm y máximos de 110 ppm, lo cual es indicativo de lo variado de su procedencia.

Los fitoterápicos presentaron valores menores que oscilaron entre 3 y 6 ppm.

Para considerar la potencialidad tóxica de los materiales analizados es necesario compararlos con los valores máximos permitidos para plantas que son utilizadas con fines medicinales, sugeridos por *The German Federal Health Office* ⁵. Este organismo fija los límites máximos para alcaloides pirrolizidínicos en Plantas Medicinales entre 0,1-0,2 ppm, considerando peligrosos para consumo humano valores superiores a los mencionados.

Muestras analizadas	Alcaloides pirrolizidínicos (ppm)
<i>Material Vegetal</i>	
Laboratorio A	10
Laboratorio B	81
Laboratorio C	110
<i>Extractos</i>	
Laboratorio C	3
Laboratorio E	6
Laboratorio F	3

Tabla 1. Contenido de alcaloides pirrolizidínicos en muestras vegetales y extractos de *H. curassavicum* provenientes de distintos laboratorios.

CONCLUSION

Los resultados obtenidos evidencian claramente que *H. curassavicum* no cumple con los requerimientos de seguridad mínima que permitan considerarlo apto para consumo humano. La relación riesgo-beneficio se encuentra absolutamente desequilibrada por ser su potencial tóxico el único fundamentado. Esto nos permite afirmar que su uso es peligroso y que no se justifica su utilización en la búsqueda de efectos terapéuticos que son en definitiva inciertos y no comprobados.

Lo anteriormente expuesto pone de manifiesto la necesidad de profundizar los estudios en el área de las plantas medicinales, con la finalidad de aportar datos que en un futuro puedan delinear normas para su control de calidad.

Agradecimientos. Al Consejo de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Provincia de Córdoba (CONICOR) y la Secretaría de Ciencia y Técnica (SECYT) por los subsidios recibidos para el desarrollo del presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Robins, D.J. (1982) "The Pyrrolizidine Alkaloids" en *"Progress in the Chemistry of Organic Natural Products"* (W. Herz, H. Grisebach, G.W. Kirby, Eds.), Springer-Verlag, Wien New York, págs. 143-86
- Davicino, J.G., M.J. Pestchanker & O.S. Giordano (1988) *Phytochemistry* **27**: 960-2
- Schöental, R. (1968) *Cancer Research* **28**: 2237-46
- Mc Lean, E.K. (1970) *Pharmacological Reviews* **22**: 429-82
- Westendorf, J. (1992) "Pyrrolizidine Alkaloids - General Discussion" en *"Adverse Effects of Herbal Drugs 1"*, (M. De Smet, K. Keller, R. Hänsel & R.F. Chandler, Eds.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, págs. 193-205
- Harris, P.N. & K.K. Chen (1970) *Cancer Research* **30**: 2881-6
- Mattocks, A.R. (1967) *J. Chromatog.* **27**: 505-8
- Dann, A.T. (1960) *Nature* **186**: 1051
- Farmacopea Helvetica* 7a. ed. Berne (1987). VII- 1.1. Reactifs R, 2. Suplemento 1994 VII.1.1. Reactifs R