

TRABAJOS ORIGINALES

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"

EFFECTO DEL *ALOE BARBADENSIS* EN LA INVOLUCIÓN TÍMICA DEL RATÓN BALB/C

Tte. Cor. Mario González-Quevedo Rodríguez,¹ Dr. Gonzalo Abín Montalván,² Dr. Nelson Merino García,² Lic. José de la Paz Naranjo³ y Lic. Miguel Alonso González³

RESUMEN

Ratones Balb/c recién destetados recibieron por vía subcutánea 300 μ g de extracto acuoso inyectable de *Aloe barbadensis* Miller o vera Linné durante 97 d consecutivos, con el objetivo de corroborar la aparición o no de cambios estructurales en el timo producidos por el medicamento, los que pudieran alterar incluso la involución normal de éstos. Los resultados de los exámenes histológicos fueron comparados con los exámenes homólogos de ratones de un grupo control sin tratamiento y los otros tratados con inyecciones de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. La mayoría de los timos de los ratones tratados con *Aloe b* mostraron gran proliferación de linfocitos T a nivel de la corteza tímica, lo que retrasó la infiltración grasa de la involución a ese nivel. La infiltración sí estuvo presente en los timos de los otros grupos. Al aplicar la técnica X² para comparar la presencia o no de proliferación linfocitaria resultó haber diferencias significativas (α : 0,05) entre el grupo tratado con *Aloe b* y los otros dos que evolucionaron normalmente.

Descriptores DeCS: ALOE; EXTRACTOS VEGETALES/farmacología; TIMO/efectos de drogas; RATONES CONSANGUINEOS BALB/c; LINFOCITOS T/efectos de drogas.

El organismo combate las bacterias que lo atacan mediante mecanismos inespecíficos, mientras que a los restos bacterianos y moléculas liberadas durante su destrucción se oponen mecanismos específicos o de respuesta inmunológica. Ambos mecanismos están muy relacionados entre sí.¹

El timo es un elemento muy importante en la respuesta inmune del organismo, porque en él se forman los linfocitos T dispuestos a activarse tan pronto aparezcan los antígenos que puedan reconocer. Los timocitos de la corteza son inmaduros, se van diferenciando a medida que pasan a las áreas medulares y

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular.

² Doctor en Medicina Veterinaria.

³ Licenciado en Bioquímica. Investigador Agregado.

expresan de esta forma diferentes marcadores de superficie (CD4+ y CD8+) para continuar hacia la sangre, linfa y tejidos linfoides periféricos. En este proceso de diferenciación participan las hormonas tímicas solubles, necesarias para completar la maduración. Son ellas las timocinas $\alpha 1,2$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ y $\alpha 7$, las timopoyetinas 1 y 2, el factor tímico sérico y humoral y la timoestimulina.²⁻³ Durante la infancia el timo está muy desarrollado, pero comienza a involucionar en la pubertad hasta su atrofia total en la vejez. Cuando ello sucede, los linfocitos T están tan diseminados por el organismo que necesitan cada vez menos del timo, quedan en proliferación continua mientras reconocen antígenos, producen linfocinas y destruyen células.

El extracto acuoso inyectable de *Aloe barbadensis* Miller o vera Linné registrado con el nombre de *Aloe b*, ha sido ampliamente estudiado en Cuba durante años por un grupo de investigadores del Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto".⁴ Cada ampula de este producto contiene 3 mg de sólidos totales de la planta, entre los que se encuentran oxiantraquinomas, polisacáridos, aminoácidos y minerales. Es elaborado por la Industria Médico-Farmacéutica cubana y por ser estimulante de la cicatrización se destina a los hospitales con indicaciones precisas para el tratamiento de quemaduras y heridas de partes blandas.

En uno de los estudios farmacológicos de cicatrización realizados en la citada institución surgió un fenómeno que llamó poderosamente la atención: las bacterias que necesariamente contaminaban las heridas abiertas de un grupo de ratones tratados con *Aloe b* no desarrollaron infecciones, a diferencia de lo sucedido en las heridas de los animales de los grupos control que no lo recibieron. Más adelante, en el propio instituto y con el mismo producto, la doc-

tora *Gema González Planas* realizó un ensayo clínico fase II en pacientes quemados con pronósticos de muy graves y críticos, con el propósito de estimular la cicatrización de sus lesiones. En este caso también fue observado un hecho similar a lo ocurrido en los animales de experimentación, no aparecieron infecciones locales en los quemados tratados con inyecciones de *Aloe b*, a pesar de la inmunodepresión que generalmente está asociada con la contaminación bacteriana de sus quemaduras. Estas 2 observaciones hechas en distintos tiempos de la investigación permitió suponer que el *Aloe b* podría ser un inmunomodulador celular, y si así fuera, tener alguna acción estimulante en la producción de linfocitos T en las cortezas tímicas de ratones jóvenes.

MÉTODOS

En los experimentos se utilizaron 90 ratones machos de la línea isogénica Balb/c procedentes del Centro de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), todos con 21 d de nacidos y con pesos entre 16 y 18 g.

Los ratones quedaron distribuidos de forma aleatoria en los 3 grupos siguientes: grupo I sin tratamiento, grupo II inyectados diariamente por vía subcutánea con 0,1 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9 % durante 97 d y grupo III inyectados por igual tiempo y vía con 300 μ g de *Aloe b*, que al inicio del estudio correspondió a una dosis de 19 mg de *Aloe/kg* de peso.

Finalizados los tratamientos, todos los animales fueron sacrificados para extraerles el timo, pesarlos, fijarlos en formol al 10 % y procesarlos en el Departamento de Anatomía Patológica. La inclusión fue hecha en parafina y los cortes histológicos

coloreados con hematoxilina-eosina. El criterio de evaluación del patólogo fue cualitativo, creado sobre la base de la relación existente entre corteza y médula.

Se estableció por el patólogo 2 posibilidades: involución tímica dada por una infiltración grasa de la corteza que proviene de la médula, da lugar a una disminución linfocitaria o bien lo contrario, hiperplasia cortical sin infiltración grasa.

Para comparar los resultados entre grupos en cuanto a la presencia o no de hiperplasia cortical fue aplicada la prueba chi cuadrado (X^2), con un nivel de significación de 95 % ($\alpha : 0,05$).

RESULTADOS

Durante el experimento murieron 2 animales que redujeron a 29 los del grupo I y grupo III. En la mayoría de los timos de los ratones de los grupos I y II la involución estuvo presente, no así en los del grupo III tratados con *Aloe b* en que hubo un mayor número de timos con hiperplasia celular cortical, lo que resultó significativo ($p < 0,05$) al compararse con las escasas hiperplasias de los timos de los otros 2 grupos (tabla).

El peso medio del timo en los grupos fue: 47 mg en el grupo I, 42 mg en el grupo II y 37 mg en el III. No parece tener relación la mayor o menor cantidad de infiltración grasa.

TABLA. Evaluación cualitativa de la relación corteza-médula tímica de los 3 grupos de ratones con 118 d de nacidos

Grupo	Corteza en involución	Hiperplasia cortical	Total
I	20	10	30
II	25	4	29
III	6	23*	29

* $p < 0,05$.

Al final de los experimentos la dosis ya no fue igual a la inicial. La administración invariable de 300 μg diarios de Aloe dio lugar a una dosis menor al término del estudio, correspondiente a 10 mg/kg de peso, debido al aumento corporal progresivo de los animales en el transcurso de las semanas.

DISCUSIÓN

Bajo condiciones normales, los ratones Balb/c con 21 d de nacidos, fecha que coincide con el destete, comienzan a tener una disminución de la proliferación celular de la corteza del timo a la vez que aparece una infiltración de tejido adiposo proveniente de la zona medular del órgano. En un estudio anterior se observó que en los ratones Balb/c normales la involución tímica fue muy evidente a los 3 meses de nacidos, resultados similares a los que obtuvo *Gavilondo-Cowley*⁵ que mostró con sus investigaciones la rápida involución que tienen los timos de los ratones de esta línea genética.

El hecho de que en el 79 % de los animales tratados con *Aloe b* a los 118 d de nacidos conservaran la proliferación linfocitaria de la corteza, tal como si fueran ratones de 21 a 28 d, favorece de la hipótesis de trabajo que dio lugar a esta investigación. Si la estimulación de linfocitos T por el *Aloe b* se repitiera en el humano, ello sería muy útil para el tratamiento futuro de los pacientes con inmunodepresión celular.

En la literatura científica hay citas de acciones positivas sobre el sistema inmune con otras especies de Aloe como la *arborescens* y la *vahombe* según *Aryayev*⁶ y *Ralamboranto*.⁷

Corroborada la acción estimulante del *Aloe b* sobre los linfocitos T, ya puede

explicarse mejor por qué hubo ausencia de infecciones en los animales y en los pacientes quemados a los que se hizo referencia.

Es evidente que el envejecimiento de la glándula tímica se enlenteció con este producto natural de origen herbario. Si así sucediera en otros órganos o sistemas, podría retrasar quizás en cierta medida el envejecimiento del organismo en general, aunque ya es notable la probabilidad que tiene el *Aloe b* de contribuir a evitar algu-

nas complicaciones y muertes causadas por inmunodepresión, que aparecen con cierta frecuencia en pacientes politraumatizados severos, quemados con pronósticos de muy graves y críticos, así como en algunas complicaciones posoperatorias por ejemplo, las sépticas.

Es recomendable por tanto, que el *Aloe b* inyectable sea sometido a ensayos clínicos en pacientes inmunodeprimidos, que investiguen el efecto sobre los linfocitos T establecido en este estudio experimental.

SUMMARY

300 mg of injectable water extract of *Aloe barbandensis* Miller or vera Linne were subcutaneously administered to newly weaned Balb/c mice for 97 days in a row, with the objective of finding out whether structural changes in thymus occur due to this drug, which might even alter normal thymus involution. The results of histological tests were compared with those of similar tests made in mice from an untreated control group and in mice injected with 0.9 % sodium chloride solution. Most of *Aloe b* treated mice's thymus showed a great proliferation of T-Lymphocytes at thymus cortex that delayed fat infiltration of the involution at that level but infiltration did occur in the thymus of the other groups of mice. By using X² technique to compare the presence or lack of lymphocyte proliferation, significant differences were observed ($\alpha:0.05$) between *Aloe b* treated-group and the other two groups that developed in a normal way.

Subject headings: ALOE, PLANT EXTRACTS/pharmacology; THYMUS GLAND/drug effects; MICE; INBRED BALB/c; T-LYMPHOCITES/drug effects.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos-Argumedo L. Principios básicos de la respuesta inmunológica. *Perinatol Reprod Hum* 1994;8(1):3-11.
2. Roitt I. El sistema linfoide. En: *Inmunología fundamental y aplicada*. 3 ed. Salvat: Barcelona; 1993:3:1-11.
3. Abbas AK. Órganos y células del sistema linfoide. En: *Inmunología celular y molecular*. Madrid: Interamericana; 1995:16-33.
4. González-Quevedo M. Compendio de investigaciones sobre el *Aloe barbandensis* Miller (sábila) cultivado en Cuba. La Habana: Imprenta Dirección Política FAR;1990.
5. Gavilondo-Cowley J. Inmunización primaria *in vitro* para la obtención de anticuerpos monoclonales de ratón contra antígenos solubles. *Interferon Biotecnol* 1987;4(3):270-4.
6. Aryayev NL. Extracto de Aloe. Datos científicos y clínicos. Folleto URSS. Moscú, 1970:3-17.
7. Ralamboranto L. Immunomodulating properties of an extract isolated and partially purified from *Aloe vahombe*. 3-study of antitumoral properties and contribution to the chemical nature and active principle. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1982;50(1):227-56.

Recibido: 2 de abril de 1999. Aprobado: 11 de mayo de 1999.

Tte. Cor. María González-Quevedo Rodríguez. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.