

Valoración dosis-respuesta del efecto diurético de un extracto acuoso de pericarpio de *Cucumis melo* var. *reticulatus* Ser.

Dose-response assessment of the diuretic effect in a pericarp aqueous extract of *Cucumis melo* L. var. *reticulatus* Ser.

Dr. Gerardo Alberto Isea Fernández,^I Dr. Ilsen Emérita Rodríguez Rodríguez,^{II} Mag. Egar Enrique Sánchez Camarillo,^I Dr. Marcelo Antonio Gil Araujo^I

^I Universidad del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

^{II} Instituto Socialista de la Pesca y la Acuicultura. Maracaibo. Venezuela.

RESUMEN

Introducción: la investigación se realizó para determinar la relación dosis-respuesta del pericarpio de melón, validar su empleo en la medicina tradicional venezolana y promover su uso racional como planta medicinal, mediante el conocimiento científico.

Objetivo: valorar la relación dosis-respuesta del efecto diurético de la concha del fruto de *Cucumis melo* var. *reticulatus* Ser. en ratas.

Métodos: se licuó el pericarpio del fruto fresco y se colocó en solución fisiológica por 48 h para luego colarlo. Se administraron vía oral dosis de 1, 3 y 6 mL/300 g, se compararon con un grupo control respectivo y se midió el volumen de orina producido transcurrida 1 h.

Resultados: la primera dosis no tuvo efecto diurético en ningún caso. La excreción urinaria de las 2 mayores dosis fue diferente de su respectivo grupo control. Los grupos tratados con extracto acuoso a 3 y 6 mL resultaron diferentes entre sí, igual que los grupos control a esos volúmenes. No se encontró diferencia en la acción diurética. Se halló una relación dosis-respuesta de regresión no-lineal.

Conclusiones: se evidencia la relación dosis-respuesta basada en la excreción urinaria, tras administrar el extracto acuoso de la concha de melón, lo que sustenta su empleo como diurético en la medicina tradicional venezolana.

Palabras clave: diurético, melón, plantas medicinales, *Cucumis melo* L, relación dosis-respuesta.

ABSTRACT

Introduction: research was conducted to determine the dose-response of melon pericarp, validate its use in traditional medicine in Venezuela and promote its rational use as a medicinal plant, through scientific knowledge.

Objective: to assess the dose-response diuretic effect of the shell of the fruit of *Cucumis melo* var. *reticulatus* Ser. in rats.

Methods: fresh fruit pericarp was liquefied and placed in saline solution for 48 hours to strain it later. Oral doses of 1, 3 and 6 mL/300g were administered, compared with a respective control group, and the volume of urine produced an hour later was measured.

Results: the first dose had no diuretic effect in any case. Urinary excretion of the two higher doses differed from their respective control group. The groups treated with aqueous extract at 3 and 6 mL were different among them, as well as the control groups in those volumes. No difference was found in the diuretic action. The study found a dose-response of nonlinear regression.

Conclusions: there is a clear dose-response relationship based on urinary excretion after administration of the aqueous extract of melon shell, which supports its use as a diuretic in traditional medicine in Venezuela.

Key words: diuretic, melon, medicinal plants, *Cucumis melo* L, dose-response relationship.

INTRODUCCIÓN

El empleo con éxito de las plantas medicinales debe sustentarse sobre una base etnomédica, que ponga en evidencia la correlación entre el conocimiento popular y el científico. La evidencia del efecto diurético de la concha de *Cucumis melo* var. *reticulatus* Ser. (homónimo: *Cucumis melo* var. *reticulatus* Naudin) se propuso en una investigación anterior.^{1,2} Esta investigación se realizó con el objeto de valorar la relación dosis-respuesta de un extracto acuoso de pericarpio de *Cucumis melo* var. *reticulatus* Ser. en ratas, para validar su empleo en la medicina tradicional venezolana y promover su empleo racional mediante el conocimiento científico.

MÉTODOS

La investigación se realizó en los laboratorios de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad del Zulia. Se siguió con modificaciones una metodología conocida.³ Ratas *Wistar*, machos adultos, con peso de 330 a 360 g, se mantuvieron una semana en climatización a 25 ± 1 °C, provenientes del bioterio de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad del Zulia. El acceso al agua (obtenida del grifo) y alimento (producto comercial) fue libre. El alimento se suprimió 12 h antes de iniciar el estudio. Se mantuvo un ciclo de luz natural de 12 h de día y 12 h de noche; 2 h antes del tratamiento se administraron vía oral 6 mL/300g de solución fisiológica. Los animales se colocaron en la jaula metabólica respectiva 1 h antes. La vía oral mediante sonda gástrica se empleó en todo el ensayo. La orina se colectó en jaulas metabólicas (NALGENE®), midiendo su

volumen transcurrida 1 h, luego de la administración del tratamiento. Se formaron 6 grupos de 10 unidades experimentales cada uno:

1. Control: 1 mL/300 g (solución fisiológica/peso vivo).
2. Tratamiento: 1 mL/300 g (extracto acuoso/peso vivo).
3. Control: 3 mL/300 g (solución fisiológica/peso vivo).
4. Tratamiento: 3 mL/300 g (extracto acuoso/peso vivo).
5. Control: 6 mL/300 g (solución fisiológica/peso vivo).
6. Tratamiento: 6 mL/300 g (extracto acuoso/peso vivo).

La excreción urinaria se calculó como el cociente expresado en porcentaje, del volumen de orina a 1 h en la rata tratada, entre el volumen de tratamiento o solución fisiológica que le fue administrada vía oral. La acción diurética se calculó, como el cociente expresado en porcentaje, de la excreción diurética por administración del extracto acuoso, entre la excreción diurética por la administración de solución fisiológica como control.

El trabajo se ajustó al Código de Bioética y Bioseguridad del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología de la República Bolivariana de Venezuela (<http://www.fonacit.gov.ve>, acceso 12 de enero de 2013).

El fruto se adquirió comercialmente y se identificó por el profesor Guillermo Sthormes, curador del Herbario de la Facultad de Agronomía de la Universidad del Zulia, muestra sin número de colección, herbario referencial de frutales.

El pericarpio del fruto fresco se separó mediante cuchillo, se mantuvo un espesor aproximado de 0,5 cm, que incluyó la parte interna de coloración verde. Se cortó en pedazos (< 0,5 cm) posteriormente licuados durante 10 min. En recipiente de vidrio se colocaron 925 g y 293 mL de solución fisiológica, mezclándose con un agitador manual por 5 min. Se maceró a 4 °C por 48 h. Se filtró (*Whatman 1*) y se mantuvo a temperatura ambiente entre 3 y 4 h antes de su administración.

El análisis estadístico de los resultados se hizo mediante el programa SPSS[®], versión 17, para el análisis descriptivo y prueba t de *Student* para muestras independientes. Para la relación dosis-respuesta se empleó el programa InVivoStat, libre en Internet (<http://invivostat.co.uk>, acceso 12 de enero de 2013).

RESULTADOS

En la tabla se presentan los resultados de volumen neto de orina producido y de excreción urinaria. Los grupos control y tratamiento con 1 mL no produjeron orina en 1 h posterior a la administración de solución fisiológica o de extracto acuoso. En la figura 1 se muestra que los valores de excreción urinaria en los grupos de tratamiento con extracto acuoso de 3 y 6 mL fueron, en general, superiores a los valores de sus respectivos controles. El grupo de tratamiento con 3 mL mostró una menor dispersión de los valores de excreción urinaria respecto del grupo control 3 mL y del tratamiento 6 mL, así como el solapamiento de algunos de sus valores.

Tabla. Valores de volumen neto de orina y excreción urinaria tras administrar extracto acuoso de concha de melón vía oral en ratas, a dosis de 3 y 6 mL/300 g de peso

Grupo	Volumen orina/1 h (mL)	Excreción urinaria/1 h (mL)	Valor p calculado
Control 3 mL	1,50 ± 0,9	38,30 ± 30,8	
Tratamiento 3 mL	2,44 ± 0,6	81,30 ± 20,3	0,002 comparado con control 3 mL
Control 6 mL	4,04 ± 1,0	67,30 ± 18,0	0,019 comparado con control 3 mL
Tratamiento 6 mL	6,12 ± 1,3	102,0 ± 22,0	0,001 comparado con control 6 mL 0,042 comparado con tratamiento 3 mL

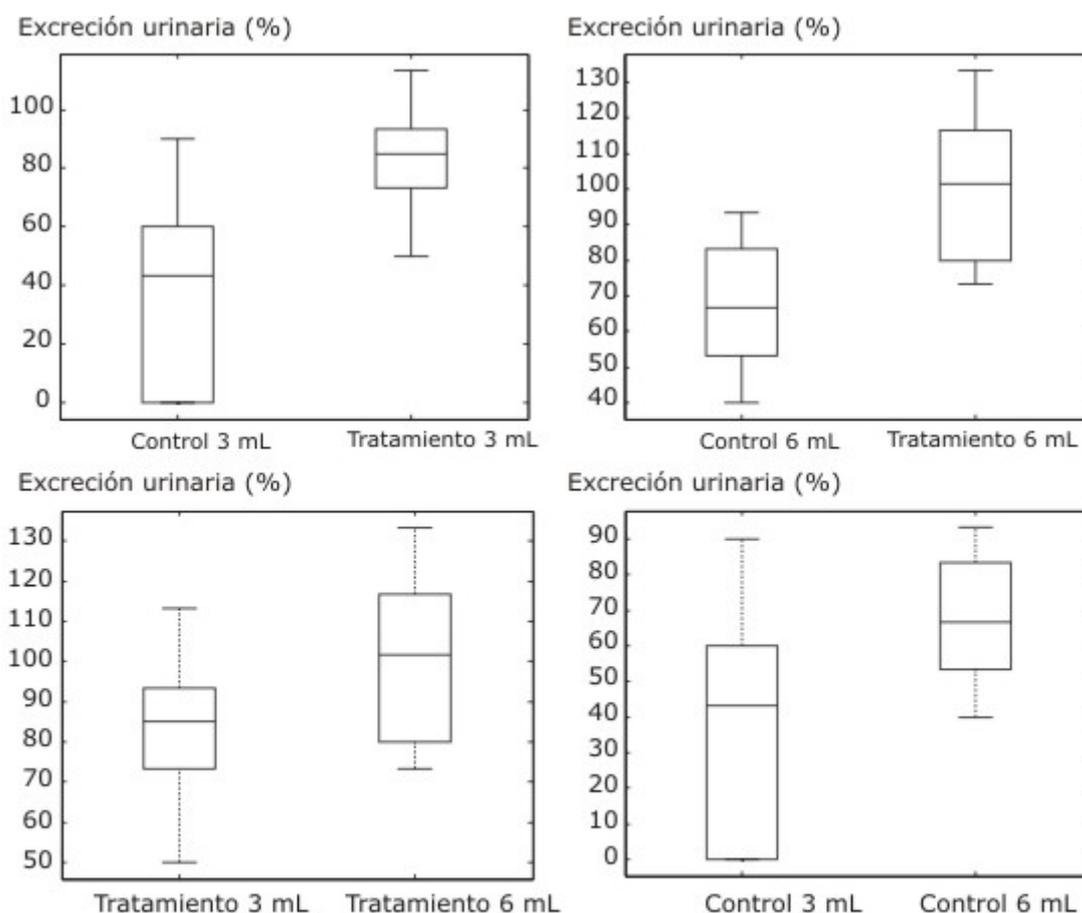


Fig. 1. Comparación de controles de solución fisiológica, extractos acuosos de pericarpio de melón y controles contra extractos, tras administrar vía oral dosis de 3 mL y 6 mL/300 g de peso en ratas.

Solo las 2 mayores dosis incrementaron ($p < 0,01$) la excreción urinaria al compararlo con su respectivo control (tabla). Los grupos control 2 y 3 fueron diferentes entre sí ($p < 0,05$). Los grupos de tratamiento 2 y 3 también resultaron distintos al compararlos ($p < 0,05$).

El análisis dosis-respuesta fue ajustado a un modelo de regresión no-lineal, previa transformación a escala logarítmica de los valores de dosis. Dado que con la menor de las dosis probada no hubo respuesta, se fijo para el análisis un valor mínimo (cero) y un valor máximo (135), superior al mayor valor producto de la administración de los tratamientos. La dosis logarítmica efectiva 50 correspondió a 0,472 y el coeficiente estimado de la pendiente de la curva fue de 2,322 ($p < 0,01$). En la figura 2 se muestra la curva dosis-respuesta sobre la base de la excreción urinaria de las dosis probadas.

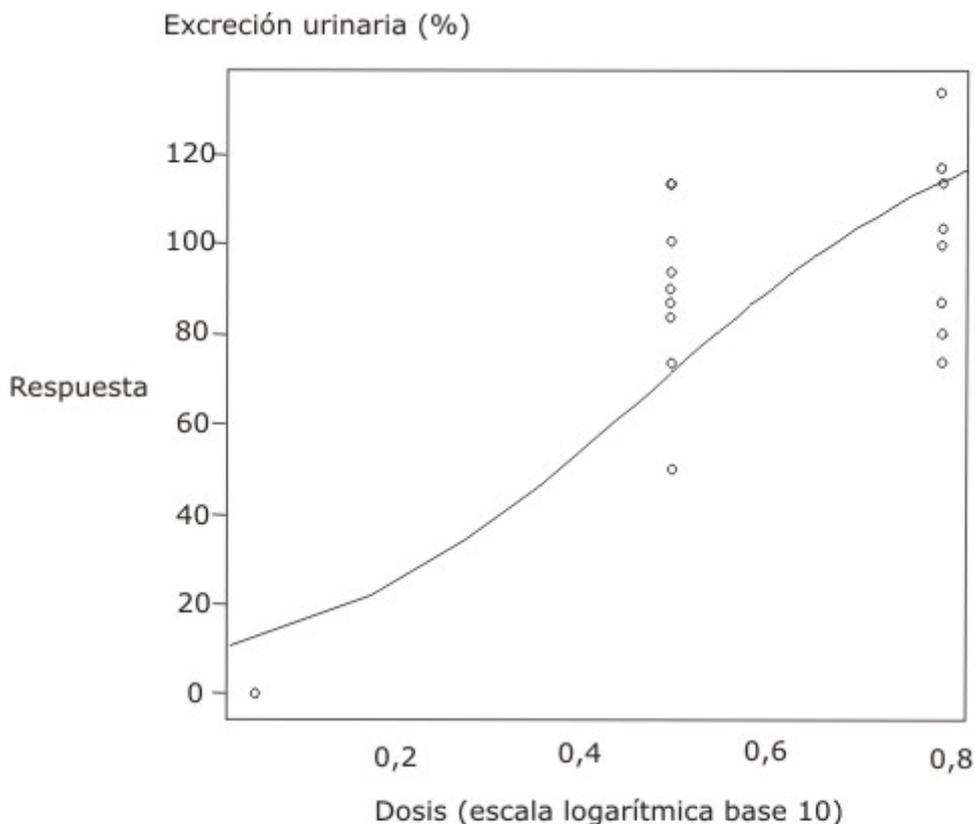


Fig. 2. Curva dosis-respuesta sobre la base de la excreción urinaria de ratas, tras administrar vía oral dosis de 1 mL/300 g, 3 mL/300 g y 6 mL/300 g de peso de un extracto acuoso de pericarpio de melón.

La acción diurética de las dosis 2 y 3 no fue diferente. La actividad diurética no se estimó, dado que en el ensayo no se trabajó con grupo control positivo de diurético conocido.

DISCUSIÓN

Para garantizar el equilibrio hidroelectrolítico se administró 2 h antes del tratamiento una carga hidrosalina. La incorporación en el ensayo de un grupo control por cada

grupo de tratamiento con extracto acuoso, tuvo como objetivo diferenciar el efecto diurético del volumen administrado, del efecto producido por principios activos presentes en el extracto, similar a lo realizado en otras investigaciones.³ La menor dispersión de los valores de excreción urinaria que se aprecia en los diagramas de caja del grupo tratado con extracto acuoso 3 mL/300 g, respecto del tratado con 6 mL, y del grupo control 6 mL respecto del 3 mL/300 g, así como el solapamiento de valores entre el grupo control 6 mL y tratamiento 6 mL, sugieren un efecto importante del volumen administrado, que puede ocultar el efecto diurético del extracto acuoso.

Los resultados, basados en la excreción urinaria, sugieren una relación dosis-respuesta, tras la administración del extracto acuoso. Los grupos tratados con extracto a las dosis más elevadas (3 y 6 mL/300 g) fueron superiores a sus respectivos controles en 43 y 34,7 % ($p= 0,002$ y $0,001$). El grupo tratado con extracto acuoso a la dosis de 6 mL/300 g resultó superior en 20,7 % ($p= 0,042$), respecto del grupo tratado con extracto acuoso a la dosis de 3 mL/300 g. Esto sugiere que cuando se administró el mayor volumen de extracto acuoso (6 mL/300 g), el efecto diurético de sus principios activos se confundió con el efecto diurético del volumen administrado.

Los efectos diuréticos agudos (1 h) de extractos acuosos del fruto maduro de *Carum carvi* L. y de hojas de *Tanacetum vulgare* L., fueron superiores en 2,7 mL (a las 4 h; $p < 0,05$) y 3,3 mL (a la 1 h; $p < 0,01$) respecto al control de solución fisiológica.³ Aunque en la presente investigación las dosis de 3 y 6 mL de extracto resultaron superiores en 1,29 y 2,08 mL, respectivamente, transcurrida 1 h de la administración, resulta más apropiado realizar la comparación sobre la base de la excreción urinaria y no sobre el volumen neto de orina producida.

De una formulación polihierbal de semillas secas, 3 dosis (100, 200 y 400 mg/kg) (1:1:1) de *Vitis vinifera* L., *Duranta repens* L. y *Centratherum anthelminticum* (L.) Himanshu, tuvieron resultados similares a los de la presente investigación, si bien el volumen de orina fue medido a las 24 h. Solo las 2 mayores dosis resultaron diferentes del control en 5,04 mL ($p < 0,05$) y 9,79 mL ($p < 0,001$), respectivamente, que evidencia una relación dosis-respuesta.⁴ Una investigación con flores de *Spilanthes acmella* (L.) Ratnasooriya (500, 1 000 y 1 500 mg/kg), no pudo establecer una relación dosis-respuesta, porque solo la mayor dosis fue diferente ($p < 0,05$) del control de solución fisiológica.⁵

La pendiente de la curva dosis-respuesta alejada de la vertical (coeficiente 2,322; $p < 0,01$), indica que son necesarias mayores variaciones en las dosis administradas del extracto, para obtener pequeñas variaciones en la respuesta farmacológica. Con la forma de dosificación empleada en este ensayo, resulta muy poco probable ensayar dosis a mayores diferencias entre ellas.

Como la acción diurética es el cociente resultante del volumen de orina producida por el grupo con extracto acuoso, entre el volumen de orina con solo solución fisiológica, no encontrar diferencia en la acción diurética entre las dosis de 3 y 6 mL/300 g, puede también indicar, que el efecto de principios activos suministrados con el extracto a la mayor dosis (6 mL/300 g), pudo quedar oculto parcialmente, por el efecto diurético de la misma dosis de solución fisiológica, administrada al grupo control.

Dosis de 100, 200 y 400 mg/kg de *Viscum angulatum* B. Jadhav en un volumen de 2,5 mL de solución fisiológica, mostraron diferencia en su acción diurética a las 24 h ($p < 0,05$ para la primera dosis y $p < 0,01$ para la segunda y tercera), respecto del grupo control de 2,5 mL con solo solución fisiológica y se pudo establecer una relación dosis-respuesta con las 3 dosis probadas.⁶

El extracto acuoso del pericarpio de melón (*Cucumis melo* var. *reticulatus* Ser.) a la concentración de 31,5 % de material vegetal húmedo en solución fisiológica tras maceración de 48 h, muestra una relación dosis-respuesta al considerar el parámetro

excreción urinaria. La valoración dosis-respuesta quedó limitada en este ensayo, consecuencia de la forma utilizada para la dosificación del extracto (volumen/300 g de peso.). Es probable que el efecto diurético de los principios activos presentes en el extracto, quede confundido con el efecto diurético del volumen administrado. Se sugiere la utilización del material vegetal seco, para realizar una valoración más adecuada de la relación dosis-respuesta de la concha de melón.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia (CONDES), organismo que financió la investigación (Proyecto CC-0356-10).

A la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad del Zulia "Dr. Claudio Muskus", a la licenciada Mayele Bastidas, siempre incondicional colaboradora en la búsqueda de referencias bibliográficas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Habib Intersimone N, Daud Thoene A, Sánchez Riera A. Efecto diurético de extractos acuosos y alcohólicos de flores de *Phrygilanthus acutifolius* (corpo) en ratas. Rev Cubana Plant Med [revista en la Internet]. 2005 Dic [citado 2013 Feb 13];10(3-4): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962005000300003&lng=es
2. Isea Fernández GA, Rodríguez Rodríguez IE, Gil Araujo MA, Sánchez Camarillo EE. Efecto diurético del extracto acuoso de pericarpio de melón (*Cucumis melo* L. variedad reticulatus Naud) en ratas. Rev Cubana Plant Med [revista en la Internet]. 2008 Jun [citado 2013 Feb 13];13(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000200002&lng=es
3. Lahlou S, Tahraoui A, Israili Z, Lyoussi B. Diuretic activity of the aqueous extracts of *Carum carvi* and *Tanacetum vulgare* in normal rats. J Ethnopharmacol. 2007;110:458-63.
4. Himanshu S, Anuj A, Ashish T, Mohan K. Evaluation of Polyherbal formulation for diuretic activity in albino rats. Asian Pacific J Trop Disease. 2012; Suppl: 442-5.
5. Ratnasooriya WD, Pieris KPP, Samaratunga U, Jayakody JRAC. Diuretic activity of *Spilantes acmella* flowers in rats. J Ethnopharmacol. 2004;91:317-20.
6. Jadhav RB, Bhatnagar SP, Surana SJ. Diuretic activity of *Squamate mistletoe*, *Viscum angulatum*. Pharmaceutical Biol. 2010;48(4):417-21.

Recibido: 11 de febrero de 2013.

Aprobado: 15 de febrero de 2013.

Gerardo Alberto Isea Fernández. Departamento de Biología Animal. Cátedra de Farmacología y Toxicología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad del Zulia. Ave. Prolongación Circunvalación 2. Ciudad Universitaria. Núcleo Agropecuario. Edificio de Ciencias Veterinarias. 2do Piso. Maracaibo. Venezuela. Teléf.: 0414-6202142. Correo electrónico: gaisea3@gmail.com