

LABORATORIO DE MEDICINA HERBARIA INSTITUTO SUPERIOR DE MEDICINA MILITAR
"DR. LUIS DIAZ SOTO"

ACTIVIDAD ANTICONVULSIVANTE (ANTIEPILEPTICA) DEL EXTRACTO FLUIDO DE *Indigofera suffruticosa* (AÑIL CIMARRON)

Lic. José L. Pérez de Alejo,¹ Téc. Roberto Miranda² y Téc. Gilda Rodríguez².

RESUMEN

Se prueba la acción anticonvulsivante del extracto fluido de *Indigofera suffruticosa* (añil cimarrón) preparado a partir de hojas, tallos, raíz y frutos. Se utilizaron dos modelos experimentales de epilepsia: el modelo de *shock* eléctrico máximo (inhibición de la extensión tónica de las extremidades posteriores) y el modelo de inducción de convulsiones tónico-clónicas por picrotoxina. En ambos modelos fue ensayado un grupo control menstruo, un grupo control diazepam y un grupo experimental, con la administración de 0,2 mL en cada caso, por vía oral e intraperitoneal, en las dosis de 1 mg/kg para el diazepam y de 0,06 g/kg para la *Indigofera*, durante 10 días previos al *electroshock* en la dosis oral y de una hora antes de la picrotoxina. Se encuentra que el extracto fluido en la dosis señalada y en ambas vías de administración eleva el umbral de crisis en el *electroshock* pero no en la picrotoxina.

Palabras clave: Extracto fluido; *Indigofera suffruticosa*; Anticonvulsivante; Modelo experimental; Epilepsia.

INTRODUCCION

El término epilepsia ha evolucionado y adquirido mayor precisión con el avance del conocimiento de su fisiopatología. Este término designa a un grupo de enfermedades crónicas del sistema nervioso central (SNC), que se caracterizan por espontáneos y frecuentes ataques (convulsiones), debido a descargas excesivas de neuronas encefálicas.¹

Generalmente se acepta que la crisis epiléptica es un síntoma de cualquiera de las diversas alteraciones de base, tales como defectos genéticos, traumatismos cerebrales o concentraciones tóxicas de drogas.²

La epilepsia generalmente se divide en dos categorías principales: sintomática e idiopática, esta última es la más común. Las convulsiones pueden producirse en la mayoría de los pacientes en ausencia de una lesión del SNC.³

Desde hace algunos años se viene buscando en el reino vegetal un tratamiento a la cura de las convulsiones.⁴ Esto no es realmente un problema, particularmente si se considera que los prototipos farmacológicos han sido encontrados en este reino. La historia del tratamiento herbolario para las convulsiones es considerada junto a la historia de la medicina, tan antigua como la historia de la civilización.^{5,6}

¹Especialista en Bioquímica Clínica. Investigador Auxiliar.

²Técnic(a) o en Investigaciones Fisiológicas.

Los anticonvulsivantes son usados para el control de las convulsiones en la epilepsia, *tetanus*, hemorragias cerebrales y envenenamientos con convulsiones. Las convulsiones tienen un origen focal, la forma del padecimiento dependen del sitio del foco en el cerebro, de la región de acuerdo con las descargas y el efecto de parálisis posictal de esas regiones. Estas drogas anticonvulsivantes se emplean para inhibir las descargas, pero producen hipnosis, que implican limitaciones de trabajo y/o estudio en sus pacientes. Estas drogas actúan alterando la permeabilidad de todas las membranas a los iones, o modificando a los neurotransmisores en el cerebro, o incrementando la concentración de GABA (inhibitorio), o alterando la concentración de serotonina o taurina.⁷⁻⁹

Adesina (1982) realizó un estudio fitoquímico y farmacológico en 50 plantas, las cuales fueron usadas como anticonvulsivantes.¹ Chang (1983) reportó la caracterización biológica de compuestos activos en algunas plantas.¹⁰ Gill (1948) reportó que la decocción de algunas plantas de la familia Annonaceas (corteza y raíces), Loganiaceas (completa) y Proteaceas (semillas) tienen propiedades anticonvulsivantes.¹¹ Hepke y Rapke (1972) realizaron con raíz de mugwort, valeriana, pippernit, camomile alemán y betón preparados farmacológicos y los usaron como remedios para la epilepsia.¹² Chaturvedi (1976) aisló triterpenoides en algunas plantas que tienen propiedades anticonvulsivantes.¹³ En el libro de plantas medicinales de Tomás Roig se señala que a la *Indigofera suffruticosa* se le han atribuido diferentes propiedades y entre ellas ...un remedio favorito para la epilepsia... La planta, dice el doctor Lucio, ha encontrado útiles aplicaciones en la medicina práctica para diversas enfermedades y entre ellas la epilepsia, que por lo general hace resistencia al tratamiento médico y cuando no se trata, el enfermo se degrada considerablemente. La planta recomendada por algunos médicos extranjeros fue empleada por el doctor Ladislao de la Pascua en una señora que padecía desde hacía muchos años del gran mal de la epilepsia, y a pesar de muchos tratamientos, la dolencia no cedía, hasta que al cabo de algún tiempo de tomar la planta en la dosis de tres a cuatro g/día, el mal desapareció definitivamente.....^{14,15}

Las pruebas de selección en el laboratorio para drogas antiepilépticas potenciales se han basado principalmente en la capacidad de modificar los efectos del *shock* eléctrico máximo y para elevar la dosis de picrotoxina requerida para precipitar convulsiones tónico-clónicas; persiste hoy después de

más de 40 años de investigaciones.¹⁶ Con estas pruebas se puede predecir generalmente la actividad contra las convulsiones tónico-clónicas y las crisis de ausencias. Algunos agentes que modifican las convulsiones producidas por *electroshock* no tienen ningún efecto sobre la dosis umbral de picrotoxina (Ptx).

MATERIALES Y METODOS

Para la realización de este estudio fue preparado por el Departamento de Fitoquímica de nuestro laboratorio un extracto fluido de *Indigofera suffruticosa*, por percolación a tres vueltas a partir de hojas, tallos, raíz y frutos, utilizando como menstruo etanol al 75 % y con los siguientes parámetros: volumen = 500 mL; sólidos totales = 198,17 g/mL; densidad = 1,0785 y pH = 7,3.

Para evaluar el efecto anticonvulsivante del extracto fueron seleccionados dos modelos experimentales de epilepsia: el modelo del *Shock* Eléctrico Máximo (SEM) (inhibición de la extensión tónica de las extremidades posteriores) y el modelo de inducción de convulsiones tónico-clónicas por Ptx.⁸ Fueron utilizados ratones Balb/c machos con peso corporal entre 18 y 22 gramos (divididos en grupo de 20 ratones). En ambos modelos fue ensayado un grupo control menstruo (etanol 75 %); un grupo control diazepam y un grupo experimental, a los cuales se les administró un volumen de 0,2 mL por vías oral e intraperitoneal (IP). En las dosis de 1 mg/kg para el diazepam y de 0,06 g/kg para la *Indigofera*; durante 10 días previos a el *electroshock* y a la inyección de Ptx en la administración oral e IP respectivamente.

Las convulsiones tónico-clónicas se lograron administrando Ptx en la dosis de 5 mg/kg por vía IP. A partir de que los animales eran inyectados, se observaban durante 50 minutos; midiendo con un cronómetro el tiempo en que se producía la primera convulsión en minutos. Las convulsiones inducidas por *shock* eléctrico fueron logradas mediante un estimulador modelo MSE-3R y una unidad aisladora MSE-JM, ambos de la NIHON KOHDEN a través de electrodos conectados en las orejas. Los parámetros fueron: voltaje 170 v; frecuencia 10 mseg y una duración del estímulo de 0,6 s. Fue tomado como protección de la convulsión, la abolición de la extensión de las patas traseras o una reducción de éstas; medida con un cronómetro en segundos. Los resultados fueron analizados estadísticamente mediante la prueba de la "t" de Student con $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se encuentra un desplazamiento del umbral de crisis en el grupo experimental respecto a los dos grupos controles. El 100 % de los animales del grupo control menstruó convulsionó con media de 16,10 s, sólo el 25 % de los animales (media = 4,35) y el 20 % (media = 2,55) convulsionan en el grupo control diazepam y grupo experimental respectivamente; con una disminución significativa ($p < 0,05$) del tiempo cuando se comparan los grupos diazepam y experimental contra el grupo menstruó (tabla 1). Cuando se evalúan los resultados del mismo modelo en el tratamiento por vía IP y con una sola dosis, encontramos resultados semejantes (tabla 2).

En el modelo de inducción de convulsiones por Ptx, mediante la vía oral durante 10 días, no aparecen diferencias significativas entre el grupo experimental y ambos grupos controles. En la vía IP se observan diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el grupo diazepam y el menstruó, pero no con el grupo experimental (tablas 3 y 4).

Tabla 1. Media de los valores y porcentaje de la acción anticonvulsivante. Modelo electroshock. Vía oral, tratamiento 10 días

	Menstruo	Diazepam	Experimental
Tiempo de extensión de las patas posteriores (media,seg)	16,10	4,35*	2,55*
Convulsionan (n/%)	20/100	5/25	4/20
No convulsionan(n/%)	0/0	15/75	16/80

*Significativo $p < 0,05$.

Tabla 2. Media de los valores y porcentaje de la acción anticonvulsivante. Modelo electroshock. Vía intraperitoneal, tratamiento dosis única

	Menstruo	Diazepam	Experimental
Tiempo de extensión de las patas posteriores (media,seg)	16,75	3,60*	1,20*
Convulsionan (n/%)	20/100	5/25	2/10
No convulsionan (n/%)	0/0	15/75	18/90

*Significativo $p < 0,05$.

Tabla 3. Tiempo de aparición de la primera convulsión con Ptx (valores medio, min). Vía oral, tratamiento 10 días

Tiempo de aparición de la primera convulsión (min)	Menstruo	Diazepam	Experimental
Media (\bar{X})	9,85	11,24	9,03
DE	0,55	1,05	0,77

Tabla 4. Tiempo de aparición de la primera convulsión con Ptx (valores medio, min). Vía intraperitoneal. Dosis única

Tiempo de aparición de la primera convulsión (min)	Menstruo	Diazepam	Experimental
Media (\bar{X})	7,35	13,38	6,54
DE	1,23	0,55	0,78

DISCUSION

Al evaluar los efectos anticonvulsivantes del extracto fluido de *Indigofera suffruticosa* en el primer modelo experimental del shock eléctrico, con la administración de la dosis de 0,06 g/kg durante 10 días, aparece un desplazamiento del umbral de crisis en el grupo tratado, con respecto a los dos grupos controles. Esto se interpreta como un efecto protector de este extracto sobre las convulsiones inducidas, con valores más bajos si se comparan con el control diazepam. Condiciones protectoras semejantes se produce cuando se cambia la vía de administración.

La administración oral en el mismo tiempo y en la misma dosis, pero en el modelo de inducción de convulsiones por Ptx, no muestra acción protectora del extracto, ni con un anticonvulsivante conocido como el diazepam. Creemos que en este caso las condiciones experimentales para la inducción de las crisis no fueron las más idóneas; además influye también la vía de administración, ya que al evaluarse la administración IP, el grupo diazepam mostró diferencias significativas con respecto al grupo menstruó.

CONCLUSIONES

Los resultados experimentales muestran que el extracto fluido de *Indigofera suffruticosa* en la dosis de 0,06 g/kg eleva el umbral de crisis inducida por el shock eléctrico máximo, que puede considerarse como actividad antiepiléptica.

SUMMARY

Anticonvulsant action of fluid extract from *Indigofera suffruticosa*, prepared from leaves, stalks, roots, and fruits, was tested. Two experimental models of epilepsy were used: model of maximum electric shock (inhibition of tonic extension of hind limbs) and model of induction of tonic-clonic convulsions by picrotoxin. In both models, a menstruó control group was assayed; a diazepam control group, and an experimental group, by administration of 0,2 mL in each, per os and

intraperitoneal via, in doses of 1 mg/kg for diazepam group and of 0,06 g/kg for *Indigofera* group, over ten days before electric shock in oral dose and of one hour before Ptx. It is proved that fluid extract in above-mentioned doses and by the two routes of administration, increases threshold of crisis in electroshock, but no in Ptx.

Key words: Fluid extract; *Indigofera suffruticosa*; Anticonvulsants; Experimental model; Epilepsy.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. *Gastaut H.* Dictionary of epilepsy. Part 1: Definitions. Ginebra: World Health Organization, 1973:68-75.
2. *Emson PC.* Biochemical and metabolic in epilepsy. En: Bardeau A, Huxtable RJ, eds. Taurine and neurological disorders. New York : Raven, 1978:319-38.
3. *Natelson S, Miletich DJ, Seals CF .* Clinical biochemistry of epilepsy. 1- Nature of the disease and review the chemical findings in epilepsy. Clin Chem 1979;25/6:889-97.
4. *Shork A, Chauhan K, Mahaveer P, Dobhal C, Bruwan C.* A review of medical plants showing anticonvulsant activity. Ethnopharmacol 1988;22:11-28.
5. *Adesina SK.* Studies on some plants used as anti-convulsants in Amerindian and African traditional medicine. Fitoterapia 1982;53(5-6):146-62.
6. *Arora RB, Sharma PL.* Kanti K. Antiarrhythmic and anticonvulsant activity of Jatamans. Ind Med Res 1958;46:782-91.
7. *Laird HE.* Antiepileptic drug research and overview. Fed Proc 1985;44(10):2627-8.
8. *Mac Donald RL, Mac Lean MJ, Sherritt JH.* Anticonvulsant mechanism of action. Fed Proc 1985;44(10):2634-9.
9. *Theodore W Rall, Leonard S.* Sheiter. Drogas efectivas en el tratamiento de la epilepsia. Las bases farmacológicas de la terapéutica. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1983;449-74.
10. *Chang CC.* Isolation and structure determination of biologically active compounds from the plant Kingdom. Dissertation abstract international Section B 1983;43(11):3567.
11. *Gill RC.* Curariform drug. Brit 1948;619:235.
12. *Hepke K, Rapke K.* A remedy for epilepsy. Brit 1912;21044:544.
13. *Chaturved AK, Parmar SS, Blathagar SC .* Convulsant anti-inflammatory activity of natural plant Coumarins and triterpenoids. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1974;9(1):11-22.
14. *Roig y Mesa JT.* Plantas medicinales aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1974:163-5.
15. *Roig y Mesa JT.* Diccionario botánico de nombres bulgares cubanos. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1988;101-2.
16. *Krall RL, Penry JK.* Antiepileptic drug development. I. History and a program for progress. Epilepsia 1978;19:408-943.

Lic. José Pérez de Alejo. Laboratorio de Medicina Herbaria. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental y Carretera de Asilo, Habana del Este, Ciudad de La Habana, Cuba.

**IV CONGRESO NACIONAL DE HIGIENE Y EPIDEMIOLOGIA
I CONGRESO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
I REUNION CIENTIFICA DE LA ASOCIACION IBEROAMERICANA
DE EPIDEMIOLOGIA
I SIMPOSIO NACIONAL DE VIGILANCIA EN SALUD**

18-22 de noviembre de 1996



Desarrollo de la Higiene y la Epidemiología en Cuba: Perspectivas

Para una mayor información comunicarse con:

Complejo Científico Ortopédico Internacional "Frank País"

Ciudad de La Habana, Cuba

Fax: (537) 33 3973; 78 1479; 33 1422; 33 6444