

EFFECTO DIURETICO Y TOXICIDAD AGUDA DEL *Orthosiphon aristatus* Blume (TE DE RIÑÓN)

*Dra. María del Carmen León Padilla,¹ Dra: Juana Tillán Capó,² Dr. Alberto Hernández Rodríguez,³
Dr. José Luis Cadenas Freixas⁴ y Lic. Sonia Calzada Alvarez⁵*

RESUMEN

Se realizó un estudio experimental en ratas con el objetivo de evaluar posible efecto diurético y toxicidad aguda del *Orthosiphon aristatus* Blume (té de riñón). Para la acción diurética se probaron tres niveles de dosis de la decocción (20 % p/v), además se calcularon la DE 50 y dos de extracto fluido equivalentes a las dosis de decocción. Los resultados fueron comparados con los obtenidos para la furosemida en dosis de 5, 10 y 20 mg/kg. La excreción urinaria se midió por hora hasta la sexta hora, se le determinaron a este volumen final las concentraciones de sodio y potasio; también se analizaron estos electrolitos en el plasma sanguíneo. Se comprobó la actividad diurética de la decocción de *Orthosiphon aristatus*, efecto dosis dependiente, acompañada de una natriuresis y kaluresis significativas, la DE 50 correspondió a 200 mg/kg. El extracto fluido no tuvo un comportamiento similar, debido fundamentalmente al vehículo hidroalcohólico empleado en su preparación. El extracto fluido de *Orthosiphon aristatus* no mostró toxicidad en la dosis de 2 000 mg/kg.

Palabras clave: PLANTAS MEDICINALES; DIURETICOS; TOXICOLOGIA.

INTRODUCCION

Las plantas medicinales han constituido, por su proximidad natural, uno de los principales remedios curativos empleados por el hombre desde la antigüedad.¹

Cuba, aunque es un país en vías de desarrollo y con limitados recursos económicos, posee un estado de salud eminentemente de nación desarrollada, con excelentes condiciones naturales que facilitan el desarrollo de una flora abundante y una rica tradición popular en el empleo de las plantas medicinales,^{2,3} las cuales se integran a la terapéutica médica, con el propósito de que el profesional de la salud sea quien las indique de acuerdo con las necesidades de cada paciente y evitar así la automedicación.⁴ Dentro de las plantas de la flora cubana encontramos al *Orthosiphon aristatus* Blume que ha sido muy utilizado como diurético por la población, pertenece a la familia botánica Lamiaceae (Labiatae); su parte útil es el follaje, se utiliza como droga seca y extracto fluido, su administración es por vía oral, también se le reconocen otros usos que aún no están comprobados.⁵⁻⁷

¹ Doctora en Medicina. Máster en Medicina Tradicional y Natural. Especialista de I Grado en Farmacología. Profesora Asistente.

² Doctora en Ciencias. Licenciada en Bioquímica.

³ Doctor en Medicina. Especialista de I Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar.

⁴ Doctor en Estomatología. Especialista de I Grado en Fisiología Médica.

⁵ Licenciada en Bioquímica.

En este estudio se evalúa en forma comparativa el efecto diurético del extracto acuoso y fluido de *Orthosiphon aristatus* Blume con un diurético conocido (furosemida). Además se calcula la dosis efectiva media para el extracto acuoso y se determina la toxicidad aguda oral.

MATERIALES Y METODOS

La planta objeto de estudio fue recolectada en la estación experimental de San José, en el mes de mayo durante su estado vegetativo. Para esta investigación se utilizó el extracto fluido de *Orthosiphon aristatus* lote 5001 con fecha de fabricación del 2 de julio de 1995, procedente del Laboratorio Farmacéutico "Saúl Delgado", elaborado según las NRSP 307 y 311 de 1992; para ello se utilizó como menstruo el etanol al 30 %.⁸ La decocción se preparó en una concentración del 20 % peso/volumen (p/v) con el 2 % de sólidos totales.

Para evaluar la diuresis se utilizaron 88 ratas hembras de la línea Wistar, procedentes de la colonia del Laboratorio de Control Biológico, con un peso corporal entre 150 y 200 g. Estos animales fueron mantenidos en ayuno y privados del acceso al agua 18 h antes del experimento, luego de haber permanecido durante una semana en climatización.

Para el estudio comparativo de la decocción se constituyeron siete grupos de tratamiento de ocho animales cada uno, distribuidos aleatoriamente de la forma siguiente:

- Grupo I: control negativo, administrado con solución de cloruro de sodio al 0,9 %.
- Grupos II, III y IV: administrados con la decocción en una concentración del 20 % p/v, en dosis de 120, 180 y 360 mg/kg de peso corporal, respectivamente.
- Grupos V, VI y VII: administrados con furosemida (tabletas de 40 mg) en tres niveles de dosis correspondientes a 5, 10 y 20 mg/kg de peso corporal.

Para el estudio del extracto fluido se formaron seis grupos de tratamiento de ocho animales cada uno, según la distribución siguiente:

- Grupo I: control negativo, administrado con solución de cloruro de sodio al 0,9 %.
- Grupos II y III: se les administró el extracto fluido en dos niveles de dosis de 120 y 360 mg/kg de peso corporal, respectivamente.
- Grupos IV y V: administrados con vehículo hidroalcohólico a partir de diluciones al 4 y 12 % v/v que se corresponden con las concentraciones

de alcohol obtenidas en las diluciones del extracto fluido.

- Grupo VI: tratado con furosemida (tabletas de 40 mg) en una dosis de 10 mg/kg de peso corporal, que corresponde con la dosis media del experimento anterior.

En todos los casos, las sustancias de ensayo fueron administradas por vía oral mediante cánula intragástrica a razón de 25 mL/kg de peso corporal. Todas las diluciones se prepararon en cloruro de sodio al 0,9 % para igualar estos volúmenes.

Luego de la administración, los animales fueron colocados de forma individual en jaulas metabólicas para coleccionar la orina.

La acción diurética fue evaluada según una modificación del método de Lipschitz *et al.*, 1943⁹ donde se registraron los volúmenes de orina por hora y total, a la sexta hora, así como las concentraciones de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺) excretadas en el volumen final.

La excreción volumétrica urinaria (EVU) se expresó en porcentajes mediante la fórmula siguiente:

$$EVU = \frac{\text{Volumen de orina excretado}}{\text{Volumen de líquido administrado}} \times 100$$

De igual forma a la sexta hora se extrajeron 2 mL de sangre del plexo ocular a cada animal, mediante un capilar heparinizado para determinar las concentraciones de Na⁺ y K⁺ miliequivalentes por litro (meq/L).

Para el ensayo toxicológico se emplearon 30 ratones albinos suizos (15 hembras y 15 machos), procedentes de la colonia del Laboratorio de Control Biológico, con una masa corporal comprendida entre 18 y 22 g. Los animales fueron mantenidos en un cuarto con temperatura controlada de 22,2 °C, un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h y acceso libre al agua y comida (ratonina pelletizada).

El extracto fluido se administró directo del frasco, por vía oral mediante una cánula intragástrica y el vehículo se administró en la misma concentración del extracto (alcohol 17 %).

La toxicidad aguda del extracto fluido de *Orthosiphon aristatus* Blume se determinó por el ensayo de la prueba límite.¹⁰ Se realizó un ensayo preliminar con tres animales a los que se les administró el extracto fluido en una dosis de 2 000 mg/kg con previo ayuno de 4 h, estos animales fueron observados durante 24 h y al no presentarse la muerte en ningún caso se procedió al ensayo principal.

Para el ensayo principal se formaron tres grupos de cinco animales cada uno para cada sexo, a un

grupo se le administró el extracto fluido 2 000 mg/kg (16 mL/kg), al otro grupo el vehículo, 16 mL/kg y el tercero correspondió con el grupo control, que no recibió tratamiento.

Los animales fueron observados constantemente durante las primeras 24 h; se mantuvo este proceder diariamente por un período de 14 días, todos los signos clínicos fueron registrados. El peso corporal de los animales se controló al inicio, a la semana y al final del experimento.

Al concluir el período de observación los animales fueron sacrificados, luego se efectuaron los análisis macroscópico y microscópico de sus órganos y tejidos.

Para las evaluaciones comparativas de la acción diurética de la decocción y el extracto fluido de *Orthosiphon aristatus* Blume, el análisis del peso relativo de los órganos y el incremento del peso corporal obtenidos en el ensayo toxicológico se realizó el análisis de varianza de una vía de clasificación, seguido de la prueba de Duncan, con el objetivo de determinar las medias que difieren ($p < 0,05$).¹¹ El método de los Probits fue empleado para la determinación de las dosis efectivas medias (DE50) de la decocción y la furosemida.¹²

RESULTADOS

Estudio farmacológico

Se analizaron los resultados de la excreción volumétrica urinaria en la sexta hora.

Extracto acuoso

1. Excreción volumétrica urinaria.

En la tabla 1 se muestran los resultados del estudio comparativo de la decocción de *Orthosiphon aristatus* Blume en relación con la furosemida.

2. Excreción de electrólitos en orina.

Al comparar la natriuresis obtenida para la decocción de *Orthosiphon aristatus* y la furosemida se encontró que esta última es capaz de excretar cantidades significativamente superiores ($p < 0,05$), en cada uno de los niveles de dosis ensayados. La dosis de decocción de *Orthosiphon aristatus* correspondiente a 360 mg/kg no mostró diferencias significativas ($p > 0,05$) con la dosis media de furosemida (10 mg/kg) para la excreción de este electrólito.

En relación con la excreción de potasio, la dosis más baja sólo mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) con la dosis alta de furosemida (20 mg/kg) y la dosis elevada de decocción; estas dos últimas

no mostraron diferencias significativas entre sí, la decocción en la dosis alta fue la mayor excreción de potasio, lo que implica su diferencia con el resto de los tratamientos, con la excepción de la furosemida en dosis elevada.

3. Resultados de la determinación de la DE50.

Las dosis efectivas media para la decocción y la furosemida correspondieron a 200 mg/kg y 8 mg/kg, respectivamente, por lo cual podemos plantear que la furosemida es 25 veces más potente que el extracto acuoso de *Orthosiphon aristatus*.

Extracto fluido

1. Excreción volumétrica urinaria.

Estos resultados se pueden observar en la tabla 2.

2. Excreción de electrólitos en orina.

Se puede apreciar en la tabla 3.

3. Electrólitos en sangre.

Tabla 1. Excreción volumétrica urinaria a las seis horas por acción de la decocción de *Orthosiphon aristatus* Blume

Grupo de tratamiento	EVU (%) $\bar{x} \pm DE$	Significación ($p < 0,05$)
Control negativo (cloruro de sodio 0,9 %)	17,3 ± 6,9	d
Furosemida 5 mg/kg	42,9 ± 25,5	c
Furosemida 10 mg/kg	51,3 ± 15,7	b
Furosemida 20 mg/kg	83,3 ± 25,0	a
Decocción 120 mg/kg	37,8 ± 17,6	c
Decocción 180 mg/kg	50,5 ± 7,7	bc
Decocción 360 mg/kg	66,7 ± 17,8	ab

Nota: Letras desiguales difieren significativamente, $p < 0,05$.

Tabla 2. Excreción volumétrica urinaria a las seis horas después de la administración del extracto fluido de *Orthosiphon aristatus* Blume y el vehículo hidroalcohólico

Grupo de tratamiento	EVU (%) $\bar{x} \pm DE$	Significación ($p < 0,05$)
Control negativo (cloruro de sodio 0,9 %)	17,3 ± 6,9	b
Furosemida 10 mg/kg	51,3 ± 15,7	a
Extracto fluido 120 mg/kg	48,7 ± 18,7	a
Extracto fluido 360 mg/kg	48,3 ± 22,6	a
Vehículo 4 %	33,8 ± 11,5	ab
Vehículo 12 %	35,5 ± 11,3	ab

Nota: Letras desiguales difieren significativamente, $p < 0,05$.

Tabla 3. Excreción promedio de electrólitos sodio y potasio en orina a las seis horas después de la administración del extracto fluido de *Orthosiphon aristatus* Blume y el vehículo hidroalcohólico

Grupo de tratamiento	EVU (%)		Significación	
	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺	K ⁺
Control negativo (cloruro de sodio 0,9 %)	90,0 ± 18,5	3,4 ± 0,9	c	c
Furosemida 10 mg/kg	165,0 ± 42,4	5,1 ± 1,1	a	b
Extracto fluido 120 mg/kg	167,5 ± 48,9	7,5 ± 2,0	a	a
Extracto fluido 360 mg/kg	243,3 ± 66,2	8,8 ± 2,5	b	a
Vehículo 4 %	125,0 ± 35,0	3,8 ± 0,7	ac	bc
Vehículo 12 %	14,6 ± 27,3	4,1 ± 0,7	a	bc

Nota: Letras desiguales difieren significativamente, $p < 0,05$.

El resultado de la medición de los electrólitos en sangre arrojó que éstos no presentaron ninguna diferencia en la comparación realizada entre los diferentes niveles de dosis, en ninguno de los dos extractos.

efectos.¹³ El peso corporal no se ve afectado por los tratamientos.

En la autopsia realizada no se encontraron evidencias de alteraciones patológicas en los órganos analizados, tampoco se hallaron diferencias significativas entre los tratamientos.

Estudio toxicológico

No se presentó mortalidad en ninguno de los grupos ensayados con la dosis de 2 000 mg/kg; los síntomas observados en los grupos administrados con el extracto fluido y el vehículo fueron: sedación, respiración acelerada y ataxias, los que desaparecieron en un corto período. Estos síntomas pueden deberse al alcohol presente en la formulación del extracto fluido, el cual se conoce que provoca dichos

DISCUSION

El efecto diurético de la decocción de *Orthosiphon aristatus* Blume queda demostrado en este trabajo, al existir una respuesta positiva en el incremento de la excreción urinaria y los electrólitos, lo que muestra tendencias muy similares a la furosemida. Además en el caso de la decocción se observó una respuesta dosis-dependiente en la excreción urinaria (figura).

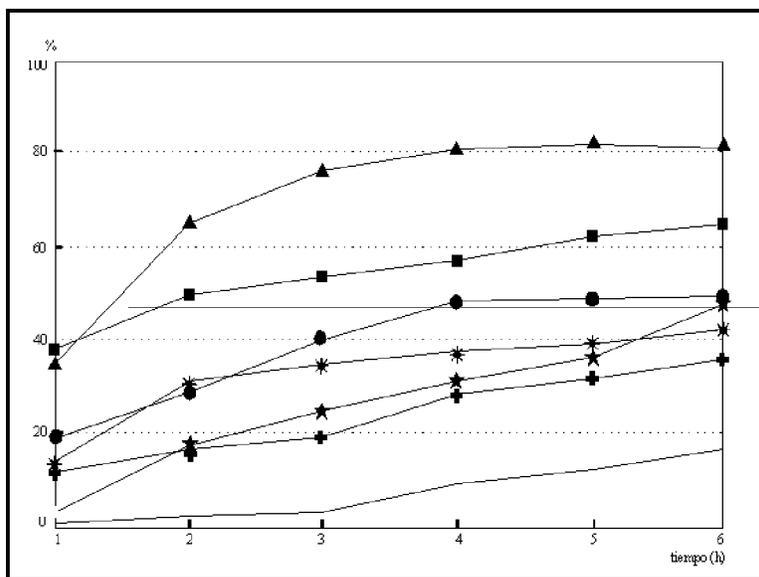


Figura. Porcentajes promedio de excreción urinaria hasta la sexta hora por grupos de tratamiento.

El estudio realizado con el extracto fluido de *Orthosiphon aristatus* Blume no mostró un comportamiento similar, los resultados obtenidos para los dos niveles de dosis planteados fueron prácticamente iguales; se demostró además que el efecto diurético del extracto fluido se ve influenciado por el contenido alcohólico presente en él, esto se apoya en el hecho conocido de que el alcohol produce un evidente efecto diurético.¹³ Por tanto, pudiéramos concluir preliminarmente que, la extracción de metabolitos del *Orthosiphon aristatus* a través del disolvente alcohólico no presenta aquéllos relacionados con una mayor acción diurética.

CONCLUSIONES

1. La decocción de *Orthosiphon aristatus* Blume presenta efecto diurético comparable con la furosemida en todas las dosis ensayadas, y éste resultó ser dosis-dependiente.
2. El extracto acuoso de *Orthosiphon aristatus* Blume demostró acciones natriurética y kalurética significativas en el estudio realizado.
3. La dosis efectiva media, calculada para el extracto acuoso de *Orthosiphon aristatus* B. fue de 200 mg/kg.
4. El extracto fluido de *Orthosiphon aristatus* Blume no manifestó un efecto diurético dosis-dependiente, provocado fundamentalmente por el contenido alcohólico de la preparación.
5. El extracto fluido de *Orthosiphon aristatus* Blume no provocó mortalidad con la dosis de 2 000 mg/kg que es el límite según la norma utilizada.
6. Los síntomas observados en el grupo tratado con el extracto fluido no difieren del vehículo, este último es el responsable de los síntomas tóxicos observados.
7. No se presentaron alteraciones patológicas en los órganos examinados en el ensayo de toxicidad aguda.

SUMMARY

The purpose of this experimental study was assess the possible diuretic effect and acute toxicity of *Orthosiphon aristatus* Blume (té de riñón). In the case of diuretic action, three levels of decoction dose were tested (20 % p/v), also, that of DE 50 and two of fluid extract, similar to decoction dose, were estimated. Results were compared to that obtained with furosemide in doses of 5, 10, and 20 mg/kg. Excretion urinary was measured by hour up to sixth hour, final concentrations of sodium and potassium to this final volume, were assessed, and in blood plasma these electrolytes were analysed. Diuretic activity of de-

coction of *Orthosiphon aristatus* was confirmed as well as dose-dependent effect, accompanied by significant natriuresis and kaluresis, that of DE 50 corresponded to 200 mg/kg. Fluid extract hasn't the same behaviour, mainly due to hydroalcoholic vehicle used in its preparation. In fluid extract of *Orthosiphon aristatus*, there wasn't toxicity in a dose of 2 000 mg/kg.

Key words: MEDICINAL PLANTS; DIURETIC; TOXICOLOGY.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jaramillo S. Naturismo como sistema sanitario social. Barcelona: Léima, 1989:1-10.
2. Montes Guyot MA Perspectivas de la fitoterapia. Acta Farm Bonaerence 1990;9(2):131-9.
3. Grupo polivalente de plantas medicinales. Plantas medicinales, aromáticas, venenosas y de otros usos en la provincia Pinar Río: Pinar del Río: Academia de Ciencias, 1986:t.1:2-5.
4. Morón F et al. Programa de medicina tradicional herbolaria en Cuba. Las plantas medicinales en la terapéutica. Rev Cubana Farm 1991; 7(3):276-9.
5. MINSAP. FITOMED. Plantas medicinales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1991:55.
6. Mashkovskii. Medios medicamentosos, manual de farmacoterapia para médicos. 10^{ma} ed. Moscú: Meditsina, 1987.
7. OMS. Medicinal Plants in Viet Nam. Who Regional Publications. Hanoi: Science & Technology publishing House, 1990;Serie No.3:271-3.
8. MINSAP. Normas Ramales de Medicamentos de origen vegetal. Tinturas y extractos fluidos. La Habana: MINSAP, 1992
9. Laurence DR, Bacharah AL Evaluation of Drug Activities. Pharmacometrics. New York: Academic Press, 1964;V.2:615-9.
10. Schelede E, Roll R et al A National Validation Study of Acute Toxic Class Method and Alternative to de LD50 Test. Arch Toxicol 1992;66:455-70.
11. Sigarroa A. Biometría y diseño experimental. Primera Parte. La Habana: Editorial Pueblo y Educación, 1985: 360.
12. Finney DK. Probit Analysis. 3^{ra} ed. Englan: Cambridge University, 1977.
13. Goodman G. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Diuréticos y otros agentes empleados en la movilización del edema. 8^{va} ed. México: Médica Panamericana, 1993;cap.28:372,697-767.

Dra. María del Carmen León Padilla Instituto Superior de Ciencias Médica de Camagüey "Carlos J. Finlay".