

Instituto Superior de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay". Camagüey

TOXICIDAD AGUDA ORAL DEL *XANTHIUM STRUMARIUM L* (GUIZAZO DE CABALLO)

Dra. Lesly Jiménez Nieves,¹ Dra. María del Carmen León Padilla,²

Dr. Reinaldo Herrera Rodríguez,³ Lic. Gastón García Simón,⁴ Dr. José Luis Cadenas Freixas⁵

y Dra. Carmen López Gómez⁶

RESUMEN

Se realizó un estudio experimental con el objetivo de evaluar el posible efecto tóxico del extracto fluido en solución hidroalcohólica al 65 % de *Xanthium strumarium L.* Para el desarrollo del mismo se utilizó el Método de las Clases de Toxicidad Aguda (CTA) a partir de dosis prefijadas de 25, 200 y 200 mg/kg de peso corporal. Los animales seleccionados fueron ratas de la línea *Wistar*, con un peso corporal comprendido entre 150 y 200 g. Los resultados demostraron la inocuidad de la planta al no observarse signos clínicos que evidenciaran toxicidad y no ocurrir muertes con las dosis de 2 000 mg/Kg que es la dosis límite según la norma utilizada.

Descriptores DeCS: PLANTAS MEDICINALES/toxicidad; EXTRACTOS VEGETALES/toxicidad; RATAS WISTAR.

ABSTRACT

An experimental study was carried out to assess potential toxic effect of fluid extract in 65 % hydroalcoholic solution of *Xanthium strumarium L.* In this study authors used Acute Toxicity Classes Method (ATC) from preestablished dose of 25, 200 and 200 mg/kg of body weight. Animals used were *Wistar* rats, with a body weight between 150 and 200 g. Results confirmed and supported safety of the plant because of there weren't clinical signs evidencing toxicity and deaths with a dose of 2 000 mg/kg; which is limit dose, according to standard used.

Subject headings: PLANTS MEDICINAL/toxicity; PLANT EXTRACTS/ toxicity; RATS WISTAR.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) posee un programa de Medicina Tradicional que comprende el empleo de las Plantas Medicinales. Según informes de esta organización el 80 % de la población mundial usa las plantas como principal remedio medicinal.¹

Cuba, aunque es un país en vías de desarrollo, posee planes de salud que abarcan las más recónditas regiones, además de poseer una rica flora y una valiosa tradición popular

en la utilización de las Plantas Medicinales. Este recurso natural comienza a ser rescatado con vistas a servir de fuente de información para la evaluación de la riqueza florística y medicinal del país, así como sus posibilidades de explotación.²

La aplicación de las Plantas Medicinales debe efectuarse sobre una base científica que valide la efectividad terapéutica y la relativa inocuidad de las mismas.³ Es por ello

¹ Médico. Especialista de I Grado en Farmacología Clínica.

² Médico. Especialista de I Grado en Farmacología Clínica. Master en Medicina Tradicional y Natural. Profesor Asistente.

³ Médico. Especialista de I Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar.

⁴ Licenciado en Biología.

⁵ Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Instructor.

⁶ Médico. Especialista de I Grado en Farmacología Clínica. Profesor Instructor.

que aunque se obtengan buenos resultados durante el estudio preclínico de cualquier producto, éste no podrá ser aplicado en la práctica clínica hasta no completar su investigación, siguiendo los parámetros establecidos en la ruta crítica, donde se incluyen las evaluaciones toxicológicas del producto, es decir, la caracterización farmacológica de cualquier medicamento a nivel preclínico no está completa si no se han examinado exhaustivamente sus posibles reacciones tóxicas.⁴

Con la introducción de los nuevos métodos toxicológicos alternativos, ha surgido una variante para la estimación y evaluación de las características tóxicas de una sustancia por vía oral, que tiene como objetivo la identificación de las mismas mediante un método alternativo (CTA) al ensayo clásico.^{5,6}

La aplicación de los métodos alternativos al campo de la toxicología es reciente y coincide con la oposición social al uso indiscriminado de animales de experimentación, así como la necesidad que tenía esta ciencia de dar un paso de avance en la evaluación del riesgo de toxicidad que en ocasiones solo queda en la descripción del daño que proporcionan los métodos tradicionales.⁷

En este trabajo se determina la posible toxicidad aguda oral por el Método de las clases del extracto fluido en solución hidroalcohólica al 65 % del *Xanthium strumarium L.*, planta muy utilizada por la población como diurético; aunque también se le reconocen otras propiedades aún no comprobadas⁸⁻¹⁰ sus partes útiles son las raíces, las hojas y frutos, su administración es por vía oral en forma de droga seca y extracto fluido. Se le reportan algunos efectos tóxicos en humanos y ganado.¹¹⁻¹³

MÉTODOS

Este ensayo se llevó a cabo en el Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL) de Ciudad de La Habana. La planta objeto de estudio fue recolectada en el mes de octubre de 1996 en horas de la mañana en el lugar que ocupa el polígono de las MTT de Camagüey, encontrándose en estado vegetativo. La identificación botánica correspondió a la delegación de la Academia de Ciencias con No. Herbario 6701 (Camagüey).

Para esta investigación se utilizó el extracto fluido en solución hidroalcohólica al 65 % de *Xanthium strumarium L.* elaborado en el laboratorio de Medicina Verde del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey según la NRSP 307 y 311 para droga cruda y extractos fluidos.¹⁴ Las muestras de ensayo se prepararon a partir del residuo obtenido de la rotoevaporación, el cual se disolvió en agua destilada hasta obtener la concentración deseada.

Se utilizaron ratas *Wistar* procedentes del CENPALAB, saludables y de ambos sexos con un peso entre 200 y 250 g.

La dosis usada se seleccionó de acuerdo a una serie de niveles de dosis definidas: 25, 200 y 2000 mg/Kg de peso corporal.

La sustancia fue evaluada usando un procedimiento por paso; cada uno empleó 3 animales de un sexo. El resultado de cada etapa determinará si no es necesario continuar los ensayos o que sean realizados con la misma dosis pero con animales de otro sexo y según los resultados, el próximo paso deberá ser realizado con la dosis siguiente mayor o siguiente menor.

Se comenzó con la dosis de 200 mg/Kg de peso corporal.

TABLA 1. Distribución por sexo, peso y volumen en la dosis de 200 mg/Kg PC

	Peso (gr)	Sexo	Volumen (mL)
Caso 1	160	F	1,00
Caso 2	170	F	1,02
Caso 3	170	F	1,02
Caso 4	170	M	1,02
Caso 5	170	M	1,02
Caso 6	150	M	0,90
Control 1	170	F	1,02
Control 2	160	M	1,00

Los animales fueron mantenidos en un local climatizado 5 d antes del inicio del ensayo. Estas condiciones se mantuvieron todo el período que duró el estudio.

Los animales se mantuvieron 18 h antes del experimento en ayuna y agua *ad libitum*, estos fueron pesados previo a la administración del extracto e identificados individualmente para la dosificación exacta de acuerdo al peso.

La sustancia se administró mediante cánula intragástrica a un solo nivel de dosis. Se comenzó con el sexo femenino.

El período de observación fue de 14 d. En la evaluación del examen clínico se tuvo en cuenta la presencia de signos tóxicos, tiempo de aparición y desaparición de estos y muerte.

El peso de los animales se controló al inicio, a los 7 y 14 d después de la administración del producto.

Al concluir el período de observación los animales fueron sacrificados para la realización de la necropsia y se examinaron los órganos seleccionados para detectar cambios patológicos groseros (estómago, corazón, pulmón, riñón, hígado, bazo, timo, cerebro, glándulas suprarrenales, ovarios y testículos).

Para la variación del peso corporal obtenidos en el ensayo toxicológico se realizó el análisis de varianza (ANOVA) de una vía de clasificación seguido de la prueba de los rangos múltiples de *Duncan*; con el objetivo de determinar las medias que difieren ($p < 0,05$).¹⁵

RESULTADOS

Para la dosis inicial de 200 mg/Kg, en ratas hembras, no se presentó mortalidad, ni hubo aparición de signos tóxicos.

En el estudio macroscópico de órganos y tejidos no se encontraron alteraciones. Teniendo en cuenta los resultados anteriores se procede al siguiente paso, que según el esquema de toxicidad, corresponde reevaluar el extracto con la misma dosis pero con ratas machos. Al término de los 14 d de observación no se detectaron signos tóxicos y tampoco hubo muertes de ningún animal. Los órganos no presentaron alteraciones macroscópicas.

Debido a los resultados de etapas anteriores se continuó el ensayo y correspondió un nivel de dosis superior: 2000 mg/Kg. Para este se siguió la misma metodología y secuencia. Culminados los 14 d de observación no se presentó ninguna muerte ni manifestación evidente de signos tóxicos. Estos resultados no coinciden con los observados en el sexo masculino, donde 1 de los 3 animales presentó disnea y piloerección, desde el tercer al sexto día.

En todos los casos al término de los 14 d los animales fueron sacrificados para el estudio macroscópico de los órganos y tejidos. En el animal referido anteriormente, se observaron pulmones aumentados de tamaño, de color gris

pardusco. Se conservaron en formol al 10 % para su posterior estudio histopatológico. Los principales cambios morfológicos encontrados en dicho órgano fueron: infiltrado inflamatorio crónico, perialveolar y acúmulo de fibrina, patognomónicos de neumonía. En el resto de los animales y órganos analizados no se encontraron alteraciones.

El comportamiento del peso corporal para ambos sexos y dosis ensayadas durante los 14 d se muestra en la tabla 2. En la misma se aprecia que en la dosis de 200 mg/Kg de peso, en ratas hembras existió un incremento del peso corporal, aunque no fue significativa esta diferencia. Similar comportamiento se obtuvo en ratas machos a igual dosis, pero el aumento de peso si fue significativo entre los días 0 y 7 respecto al día.¹⁴

En la dosis de 2000 mg/Kg, en el caso de las ratas hembras, no se encontraron diferencias en cuanto al peso corporal en los días analizados, aunque se observa una tendencia al aumento del mismo. En los machos, a pesar de no haberse encontrado diferencias estadísticamente significativas, sí hubo una disminución del peso corporal en el día 7.

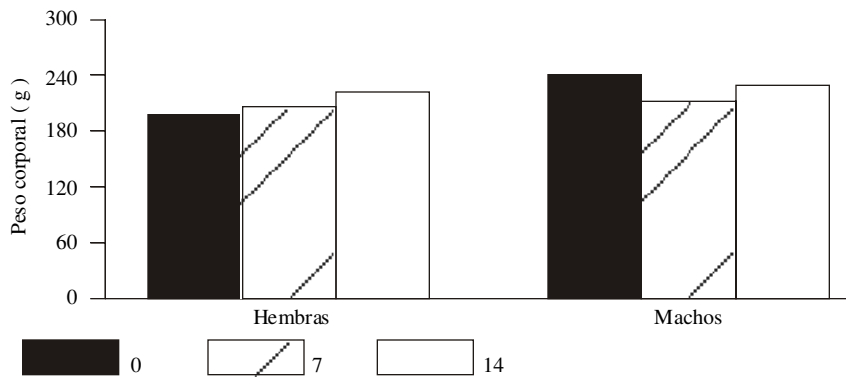


Fig. 1. Estudio Toxicológico. Comportamiento del peso corporal. Dosis: 200 mg/Kg.

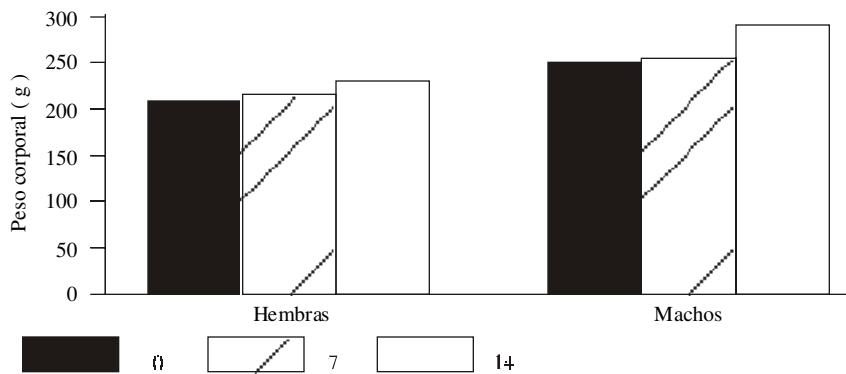


Fig. 2. Estudio Toxicológico. Comportamiento del peso corporal. Dosis: 2000 mg/Kg.

TABLA 2. Comparación del peso corporal entre los sexos en la dosis de 200 mg/kg PC

Peso (g)	Media		Probabilidad	Significación
	aritmética	Desviación estándar		
Inicial	167,5	5,0	0,1951	NS
Semana	205,0	5,7735	0,4045	NS
Final	212,5	12,5831	0,1258	NS

TABLA 3. Comparación del peso corporal entre los sexos en la dosis de 2000 mg/Kg PC

Peso (g)	Media		Probabilidad	Significación
	aritmética	Desviación estándar		
Inicial	162,5	18,9297	0,0882	NS
Semana	212,5	25,0	0,4008	NS
Final	225,0	23,8048	0,2186	NS

DISCUSIÓN

Los resultados toxicológicos demostraron la inocuidad del extracto fluido en solución hidroalcohólica al 65 % de *Xanthium strumarium L.* al no observarse signos clínicos que evidenciaron toxicidad y no producirse mortalidad a la dosis de 200 y 2000 mg/kg, sin embargo, en el nivel de dosis mayor, específicamente en los machos, se constató una disminución en el peso a la semana de iniciado el estudio. Puede relacionarse esto con la neumonía presentada en un animal de dicho grupo, posiblemente debido a las condiciones de experimentación, ya que es una colonia convencional sin barreras de protección, donde es propicio el desarrollo de gérmenes patógenos, siendo la neumonía una patología frecuente en este medio.

La variación del peso corporal en los demás grupos indicó que hubo un aumento en los tiempos estudiados y en algunos casos fue estadísticamente significativo.

Las alteraciones encontradas en la necropsia no se relacionan con la toxicidad de la planta.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, el extracto fluido en solución hidroalcohólica al 65 % de *Xanthium strumarium L.* se clasifica como no tóxico ATCo, o sea, no clasificable.

CONCLUSIONES

1. El extracto fluido en solución hidroalcohólica al 65 % de *Xanthium strumarium L.* no provocó mortalidad en las dosis ensayadas.
2. Las alteraciones morfológicas encontradas no se relacionan con la toxicidad de la planta.
3. El extracto fluido de *Xanthium strumarium L.* se clasifica como no tóxico ATCo, o sea, no clasificable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Las Plantas Medicinales hoy día. Revista Natura Medicatrix 1995;(34):37-8.
2. Cuba. Ministerio de salud Pública. Las plantas medicinales en la terapéutica. Viceministro de docencia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas,1990.
3. Curso-Taller. "Utilización de productos naturales en la industria farmacéutica". Ruta crítica para la evaluación farmacológica y toxicológica de plantas medicinales en Cuba. La Habana 1995.
4. Rojas Martínez R. Bases científicas para el estudio y utilización de los medicamentos. En: Manual de Farmacología. 1ra Parte. La Habana: Editorial Pueblo y Educación 1988:24-27.
5. ECETOX: "Acute Toxicity Test LD₅₀". Determination and Alternatives", Monograph No.6. (folleto).
6. Schelde E, Mischke V, Diener W, Kayser D. The international validation study of the acute toxic class methods (oral). Arch Toxicol 69.1985:659-670.
7. Robenfröid B, Goethals F. In vitro Toxicology: A Challenge for the 21st Century. Atla Vol 18 Nov. 1990.
8. Roig JT. Plantas Medicinales Aromáticas o Venenosas de Cuba. La Habana: Editorial Científico-Técnica 1988:432.
9. NAPRALERT. Data Base. Illinois USA. 1995.
10. Roig JT. Diccionario Botánico de nombres vulgares cubanos. La Habana: Editorial Pueblo y Educación. 1975:496.
11. Fitotox. Base de Datos. INFOMED, Cuba. 1997.
12. Roussakis Ch, Chinou I, Vayas C, Harvala C. Cytotoxic Activity of Xanthatin and the Crude extracts of *Xanthium strumarium*. New York: Planta Médica. 1994:60:473-474.
13. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Fitomed. Plantas medicinales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas 1993:60.
14. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Normas Ramales de Medicamentos de origen vegetal. Tinturas y extractos fluidos.1992.
15. Sigaróo A. Biometría y diseño experimental. 1ra Parte. La Habana: Editorial Pueblo y Educación. 1985:360.

Recibido: 4 de marzo de 1999. Aprobado: 4 de marzo de 1999.
 Dra. Lesly Jiménez Nieves. ISCM "Carlos J. Finlay". Cristo No.9 e/n
 Lugareño y Cisneros. Camagüey. CP 70100.