

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

TOXICOLOGÍA AGUDA ORAL DEL EUCALYPTUS SALIGNA SM. POR EL MÉTODO DE LAS CLASES

Dra. María del Carmen León Padilla,¹ Lic. Imilla Casado Alfonso,² Lic. Jhoanet Jacas Molina,² Dr. José Luis Cadenas Freixas³ y Dra. Carmen López Gómez⁴

RESUMEN

El presente trabajo se desarrolló en la Unidad Provincial de Toxicología Experimental de Camagüey con el objeto de realizar el estudio toxicológico agudo del *Eucalyptus saligna* Sm. Para el desarrollo del mismo se utilizó el método de las clases de toxicidad aguda, a partir de dosis prefijadas de 25, 200 y 2000 mg/kg PC. La especie empleada fue *Rattus rattus*, línea Wistar, con un peso corporal comprendido entre 150 y 200 g. Se observaron signos tóxicos en la dosis de 2 000 mg/kg PC tales como: letargo, somnolencia y disminución de la respuesta a estímulos; y en la dosis de 200 mg/kg PC no se observaron estos. Se pudo comprobar que la decocción de *Eucalyptus saligna* Sm. no es tóxica, al no ocurrir mortalidad a la dosis de 2 000 mg/kg que es la dosis límite según la norma utilizada.

Descriptores DeCS: EUCALYPTUS/toxicidad. MEDICINA HERBARIA. RATAS DE CEPAS CONSANGUINEAS.

SUMMARY

Present paper was developed in Provincial Unit of Experimental Toxicology in Camagüey province, to carry out acute toxicology study of *Eucalyptus saligna* Sm, where authors used class method of acute toxicity, from prefixed dose of 25, 200 and 2 000 mg/kg of body weight (B.W.). Strain used as *Rattus rattus*, Wistar line, weighing from 150 g to 200 g. In dose of 2 000 mg/kg of BW, toxic signs were observed, including lethargy, somnolence and a decrease in stimuli response; but not in dose of 200 mg/kg of B.W. We confirmed that *Eucalyptus saligna* Sm. decoction isn't toxic, since there wasn't mortality with dose of 2 000 mg/kg, which according to standard used, is the limit dose.

Subject headings: EUCALYPTUS/toxicity; MEDICINE HERBAL; RATS, INBRED STRAINS.

La Organización Mundial de la Salud plantea que de los 119 medicamentos derivados de plantas, aproximadamente el 74 % son usados en la medicina moderna en correlación con los usos tradicionales como medicamentos de plantas por las culturas nativas.¹

Se define como planta medicinal a *todo vegetal, que contiene, en uno o más de sus órganos, sustancias que pueden ser empleadas directamente como medicamentos o como precursores de éstos*. Es decir, cualquier planta que cuando se administre en cualquier forma o por cualquier vía al hombre o a los animales, ejerce un tipo de acción farmacológica de posible uso terapéutico (Curso-Taller: "Utilización de pro-

ductos naturales en la industria farmacéutica". La Habana, 1995). Tal es el caso del *Eucalyptus sp*, reconocida como planta útil en todos los conceptos. Tiene su origen en Australia y Tasmania y fue descubierto por el botánico francés L'Heritier en 1778 e introducido en Cuba por Julius Lachaume, aunque masivamente lo hizo el ingeniero Alberto J. Forst en 1929.² La parte más utilizada del *Eucalyptus sp* son sus hojas; las que son astringentes, febrífugas y antisépticas; ricas en tanino y principalmente en aceites esenciales; y empleadas tópicamente para la cura de llagas, úlceras y otras enfermedades de los tejidos y la piel.³

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

² Licenciada en Biología.

³ Doctor en Estomatología. Especialista de I Grado en Fisiología Médica. Profesor Asistente.

⁴ Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Farmacología. Profesora Asistente.

La utilización de las plantas medicinales tradicionales se recomienda que se efectúe sobre una base científica que valide la efectividad terapéutica y la relativa inocuidad de las mismas.⁴

La aplicación de los "métodos alternativos" en el campo de la Toxi-cología es reciente y ha coincidido con la creciente oposición social al uso indiscriminado de animales de experimentación, así como a la necesidad que tenía esta ciencia de dar un paso de avance en la evaluación del riesgo de toxicidad que en muchas ocasiones quedaba sólo en la descripción del daño que proporcionan los métodos tradicionales.³

El gran abánico de procedimientos alternativos posibles, incluye las mejoras en el almacenamiento, uso e intercambio de la información con el objetivo de evitar la repetición innecesaria de ensayos; las mejoras en el diseño de los experimentos para aumentar su validez y disminuir el sufrimiento y el número de animales empleados. El resultado será sin dudas un progreso hacia métodos más humanos y contrastados científicamente que los vigentes en la legislación actual.⁶

El presente trabajo se realiza para dar continuidad a investigaciones de las propiedades antidiarreicas del *Eucalyptus saligna* Sm. que se vienen realizando desde 1988. Se propone como objetivo principal demostrar la posible toxicidad del *E. saligna* Sm. y clasificar toxicológicamente el extracto acuoso de esta especie.

MÉTODOS

Se empleó corteza de *Eucalyptus saligna* Sm. colectadas en diferentes épocas del año, procedentes de Las Cuabas y de la Estación de Investigaciones Forestales, pertenecientes al MINAGRI. La planta se ubica en el lote 21, rodal 13.

Para la investigación se preparó una decocción a una concentración del 40 % P/Va la que se le determinó el contenido de sólidos totales, presentes en la misma un 2 %.

En este ensayo se empleó el método de las clases de toxicidad aguda (TAC), administrado a dosis única a una especie. Este procedimiento permite la identificación de la TAC como medida de toxicidad aguda por vía oral (Schedele, 1992).

El estudio se llevó a cabo en ratas *Wistar* procedentes del Bioterio-Vivario del ISCM de Camagüey. Las mismas se encontraban clínicamente sanas, con un peso corporal comprendido entre 150 y 200 g. Estos animales se mantuvieron en ayunas y agua *ad libitum* 18 h antes del estudio, luego de haber permanecido durante una semana en climatización.

La vía de administración escogida fue la oral, por ser la propuesta para el uso en humanos. Se administró directo del frasco, mediante intubación intragástrica a un sólo nivel de dosis; de igual forma se administró el vehículo acuoso al grupo control.

La dosis usada se seleccionó de acuerdo a una serie de niveles de dosis definidos 25,200 y 2 000 mg/kg de peso corporal.

La sustancia fue evaluada y se usó un procedimiento por paso; cada uno emplea 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.

Basado en esto, los animales se distribuyeron aleatoriamente de la siguiente forma:

- Un control negativo, al que se le administró el vehículo acuoso.
- Un grupo problema, tratado con la decocción a una dosis de 200 mg/kg.

Se comenzó con el sexo masculino.

Los animales fueron observados constantemente durante las primeras 24 h, y diariamente por un período 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 corporal se controló al inicio, a la semana y al final del estudio.

Una vez culminado el período de observación, los animales fueron sacrificados, y se efectuó un análisis macroscópico de órganos y tejidos así como el estudio histológico de los mismos. Los órganos evaluados fueron encéfalo, pulmones, riñones, gónadas (testículos y ovarios), estómago, corazón, hígado, bazo e intestino.

Para el análisis del comportamiento del peso corporal durante el ensayo toxicológico, se realizó estadística descriptiva y *test* de hipótesis de medias, a través del sistema MICROSTAT.

RESULTADOS

Para el nivel de dosis de 200 mg/kg PC en ratas machos, no se presentó mortalidad ni hubo aparición de signos tóxicos. En el análisis microscópico realizado a tejidos y órganos no se encontraron alteraciones.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores procedimos al siguiente paso, que según el esquema de toxicidad, corresponde reevaluar la decocción con la misma dosis pero en ratas hembras, siguiendo igual metodología.

Al término de los 14 d de observación, no se detectaron signos tóxicos y no hubo muertes. Los órganos no presentaron alteraciones macroscópicas.

Dado los resultados de las etapas anteriores, se continuó el ensayo, se evaluó la decocción a un nivel de dosis superior: 2 000 mg/kg PC. Al igual que en el nivel anterior, se mantiene el mismo método y secuencia.

Culminados los 14 d de observación no se produjo ninguna muerte. Estos resultados coinciden con los observados en el sexo femenino.

En todos los casos, al término de los 14 d los animales fueron sacrificados. Sus órganos se analizaron macroscópicamente, se pesaron y se conservaron en formol 10 % para su posterior estudio histopatológico.

El comportamiento del peso corporal para ambos sexos y dosis ensayadas, durante los 14 d del período de observación, se pudieron observar en el análisis comparativo del peso corporal entre el grupo estudio y control en la dosis de 200 mg/kg PC, diferencias significativas ($p < 0,05$), con una tendencia al aumento del peso a favor del grupo estudio.

En la evaluación del peso a la dosis de 2 000 mg/kg PC no se observó un comportamiento similar, al existir una disminución del peso en el grupo estudio, comparado con el grupo control; resultando esta estadísticamente significativa para $p < 0,01$.

El estudio histopatológico no mostró alteraciones que evidencien la posible toxicidad de la sustancia ensayada.

DISCUSIÓN

Se hizo un análisis de los resultados obtenidos, se demostró, que no existen diferencias significativas ($p > 0,05$) en el comportamiento del peso corporal entre ambos sexos en las dosis ensayadas. Esto demuestra que en el tratamiento con decocción de *Eucalyptus saligna Sm.* el sexo no influye como un factor determinante.

El aumento del peso a favor del grupo estudio a la dosis de 200 mg/kg PC puede estar relacionado con el hecho que el grupo control sólo recibió agua destilada, no siendo así en el grupo tratamiento que se le administró la decocción, rica en componentes químicos tales como: aceites, lactonas, triterpenos, esteroides, azúcares reductores, taninos, etc., que pudieran explicar dicho aumento.

En la evaluación del peso a la dosis de 2000 mg/kg PC, no se observó el mismo comportamiento, al existir una disminución del peso en el grupo estudio, por lo que se evidencia un efecto deletéreo de la sustancia ensayada, que pudiera estar relacionado con la farmacocinética del producto o sea, su absorción, distribución, metabolismo y excreción; estu-

dios éstos que aún son incipientes por tratarse de una especie vegetal poco estudiada.

Este hecho es justificado también por la presencia de signos tóxicos en esta dosis tanto en el sexo masculino como en el femenino, en las primeras 24 h, donde se observó somnolencia, letargo y disminución de la respuesta a estímulos; que demuestra una acción depresora del SNC. El mecanismo por el cual ejerce su acción farmacológica esta sustancia aún no se ha estudiado y podría dar respuesta a las manifestaciones observadas.

Si se tiene en cuenta los resultados del estudio preclínico, la tabla de mortalidad y el esquema toxicológico se clasifica a la sustancia como no tóxica o no clasificable.

CONCLUSIONES

1. El extracto acuoso de *Eucalyptus saligna Sm.* se clasifica como no tóxico, ATCo, o sea, no clasificable.
2. La decocción de *Eucalyptus saligna Sm.* a dosis elevadas produce un efecto sobre el organismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peralta K. Fitocosméticos. Salud Natural 1996;2(6):10-11.
2. Betancourt, A. Silvicultura especial de árboles maderables tropicales. La Habana: Editorial Científico Técnica 1987:128.
3. Roig, J T. "Plantas medicinales, aromáticas y venenosas de Cuba". La Habana: Ciencia y Técnica. 1974:365-8.
4. Martínez R. Bases Científicas para el estudio y utilización de los medicamentos. Manual de Farmacología. La Habana: Pueblo y Educación. 1988; pte 1:24-7.
5. Repetto G. Recientes avances en la validación y aceptación de métodos alternativos in vivo e in vitro. Rev Toxicol. 1995;12(1): 3-9.
6. Repetto MR. "Toxicología experimental". 2da ed. Barcelona: Científico-Médica 1988:408.

Recibido: 4 de marzo de 1999. Aprobado: 17 de marzo de 1999.
Dra. *María del Carmen León Padilla*. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey.