

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ
SANTA CLARA, VILLA CLARA

EVALUACIÓN PRELIMINAR DE LA ACTIVIDAD DIURÉTICA DE
BIDENS ALBA L Y *CARICA PAPAYA* L.

Por:

MSc. Geidy Lorenzo Monteagudo¹, Dra. María de los Angeles Boffill Cárdenas², MSc. Emilio Monteagudo Jiménez¹, Lic. Midalys Yamilet Martínez Chaviano³, Dra. Delina Romero Loinaz del Castillo⁴ y MSc. Mario Luis Sueiro Oyarzún⁵.

1. Master en Toxicología Experimental.
2. Dra. C. Med. Profesora Titular de Bioquímica.
3. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas.
4. Especialista de I Grado en Hematología. Asistente. ISCM-VC.
5. Master en Salud Pública.

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la actividad diurética atribuida a dos plantas medicinales cubanas: *Carica papaya* L y *Bidens alba* L. Para ello se confeccionaron extractos acuosos, a los cuales se les realizó el tamizaje fitoquímico con vistas a determinar los metabolitos secundarios presentes en los mismos, y posteriormente fueron administrados a ratas Sprague Dawley en dosis de 400 mg/kg. Se utilizó furosemida (20 mg/kg) como fármaco de referencia y NaCl (0,9 %) como control negativo; a todos los grupos se les administró un volumen de 40 ml/kg. Se midieron los volúmenes de orina excretados a las ½, 2, 3, 4, 5, 6 y 24 horas y se determinaron las concentraciones de metabolitos (Na⁺ y K⁺) en orina total colectada en 24 horas. Ambos extractos mostraron un comportamiento similar a la furosemida.

Descriptores DeCS:

DUIRETICOS/administración & dosificación
EXTRACTOS VEGETALES/administración & dosificación
ANIMALES DE LABORATORIOS

Subject headings:

DIURETICS/administration & dosage
PLANT EXTRACTS/administration & dosage
ANIMALS, LABORATORY

Introducción

Los diuréticos son fármacos que actúan sobre el riñón y son capaces de aumentar el volumen de orina excretada, por lo que son usados en afecciones tales como: fallo cardíaco, insuficiencias cardíacas crónicas y moderadas, edema agudo del pulmón, edema del síndrome nefrótico, hipertensión arterial, y otras¹.

En Cuba existen aproximadamente 179 especies vegetales, a las cuales se les atribuyen propiedades diuréticas mediante su uso tradicional, pero en la mayoría de los casos este efecto no ha sido comprobado experimentalmente; entre ellas se encuentran *Carica papaya* L (fruta bomba) y *Bidens alba* L (romerillo).

Carica papaya L es una especie perteneciente a la familia Caricaceae y es oriunda del este de la India y Sudamérica. A ella se atribuyen propiedades diuréticas, bactericidas, antifúngicas y antioxidantes. Su látex, fundamentalmente el del fruto, contiene enzimas proteolíticas: papaína, quimopapaína y una denominada proteasa omega. El fruto contiene ácidos orgánicos, carotenoides, derivados glucosilados de benzenoides, vitaminas C, E y sales minerales (especialmente K⁺)². La semilla contiene un derivado del isocianato de bencilo: la tropaeloína, a la cual se le atribuyen propiedades bactericidas en las infecciones intestinales y urinarias. Además, en ellas está presente la enzima mirosina y los glucósidos caricina y carpasemina. Se ha determinado que el fruto y la semilla administrados a ratas por vía intraperitoneal tienen efecto contraceptivo, al impedir la implantación del cigoto en el útero⁴. Recientemente se comprobó el efecto diurético de extractos de su raíz al ser administrada oralmente a ratas en dosis de 10 mg/kg, y obtenerse un incremento significativo de la excreción urinaria, similar a la que provoca la hidroclorotiazida³.

Bidens alba L (romerillo) es una especie ampliamente distribuida en las regiones tropicales y subtropicales. Ha sido comúnmente usada en el tratamiento de aftas bucales, amigdalitis catarral y como emenagoga y antiodontálgica. La decocción de toda la planta se preconiza en afecciones renales, así como para bajar de peso y disminuir el colesterol. Ha sido ampliamente empleada como diurético y en el reumatismo⁴. Con ella se han realizado diversas investigaciones científicas que abarcan desde la fitoquímica de las especies y variedades de *Bidens*, el efecto colerético del extracto acuoso en ratas, la actividad antiulcerosa, hasta la acción antimalárica⁸. Ha sido investigada también la actividad antibacteriana frente a *S. aureus*, *S. lutea* y *B. subtilis*, aspectos de la actividad antiinflamatoria, así como su potencia para inhibir la síntesis de prostaglandinas⁹. La fitosterina B (II), aislada a partir de la variedad minor, mostró actividad hipoglucémica similar a la insulina y la fitosterina A, aislada de las raíces de la caña de azúcar, en ratones normales y diabéticos. Otros estudios demuestran la existencia de taninos en extractos acuosos de esta planta⁵.

Teniendo en cuenta los aspectos expuestos anteriormente, nuestro trabajo estuvo encaminado a comprobar experimentalmente la actividad diurética atribuida a estas plantas mediante su uso tradicional.

Métodos

Las semillas de *Carica papaya* y los ejemplares de *Bidens alba* fueron recolectados en la finca "Octubre Victorioso" del municipio Santa Clara, en los meses de noviembre a enero (1999-2000), en horas tempranas de la mañana. Las primeras fueron secadas al sol, mientras que el secado de *Bidens alba* fue realizado en una estufa de aire recirculado a una temperatura de 33°C. Una vez seco, el material vegetal fue reducido hasta polvo fino en un molino de martillo. Finalmente, se elaboraron extractos acuosos utilizando el método de percolación, en el Laboratorio Provincial de Medicamentos. Cada extracto fue caracterizado y se registró: Número de lote, características organolépticas, índice de refracción, pH, densidad, sólidos totales y, además, se les realizó el tamizaje fitoquímico¹ (tabla 1).

El estudio fue realizado en ratas Sprague Dawley, machos, sanos, con un peso comprendido entre 180-220 g, procedentes del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), y fueron recibidas con el correspondiente Certificado de Calidad Genético e Higiénico Sanitario. Las mismas fueron sometidas a un período de cuarentena de cinco días para lograr su aclimatación a las condiciones experimentales (temp:19-22°C y humedad relativa: 40 %, ciclos de luz/oscuridad 12/12 horas). Los animales fueron alojados en cajas T-4 con fondo de rejilla a razón de cinco animales por jaula. El alimento consistió en el pienso establecido para la especie, recibido con el correspondiente certificado de calidad y el agua era apta para el consumo humano; el acceso a ambos fue *ad libitum*⁶.

Se formaron cuatro grupos experimentales de ocho animales cada uno según el siguiente diseño, los cuales fueron privados del alimento desde las 3:00 pm del día anterior y se les suprimió el agua a las 7:00 am del siguiente día (tabla 1). La administración de los extractos fue realizada mediante cánula intragástrica a las 8:00 am. Las ratas fueron colocadas en jaulas metabólicas y se registró el volumen de orina acumulado a las ½, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 24 horas postadministración. A las 24

horas se colectó la orina acumulada y se realizaron determinaciones de Na⁺ y K⁺. Finalmente los animales fueron sacrificados mediante anestesia con éter^{7,8}.

Tabla 1 Diseño experimental utilizado en la investigación.

Grupo	Producto en ensayo	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen acuoso total administrado (ml/kg)
I	NaCl (0,9 %) CONTROL - Furosemida	---	40 ml/kg
II	(amp 10 mg/mL) CONTROL + Extracto de Carica	20 mg/kg	40 ml/kg
III	papaya	400 mg/kg	40 ml/kg
IV	Extracto de Bidens alba	400 mg/kg	40 ml/kg

Nota: Las dosis de los extractos se calcularon teniendo en cuenta el valor de los sólidos totales.

El procesamiento de los resultados fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows versión 8.0. Se hallaron las medias y desviaciones estándar de cada uno de los parámetros evaluados en cada grupo experimental, y fueron comparados utilizando las pruebas de Kruskal Wallis y Mann Whitney.

Resultados

Tamizaje fitoquímico de los extractos:

En el tamizaje realizado al extracto acuoso de *Carica papaya* L se determinó la presencia de saponinas, azúcares reductores, compuestos fenólicos, taninos o ambos, alcaloides y flavonoides. Por su parte, el extracto de Bidens alba, mostró presencia de flavonoides, compuestos fenólicos, taninos o ambos y alcaloides (tabla 2).

Tabla 2 Tamizaje fitoquímico de los extractos acuosos de *Carica papaya* y *Bidens alba*.

Ensayos	Metabolito	Carica papaya	Bidens alba
Espuma	Saponinas	+	-
Fehling	Azúcares reductores	+	-
Shinoda	Flavonoides	+	+++
FeCl ₃	Compuestos fenólicos, taninos o ambos	+	+
Drangerdorff	Alcaloides	+++	+
Mayer	Alcaloides		+
Mucilagos	Mucilagos	+	-

(+): Resultado positivo.

(-): Resultado negativo.

Comprobación del efecto diurético.

En el grupo control, la diuresis comenzó dos horas después de la administración de los extractos, y se obtuvieron bajos volúmenes de orina excretada hasta completar $62,54 \pm 5,43$ ml/kg al ser medidos a las 24 horas. Los valores de Na^+ y K^+ excretados en orina fueron de $1,60 \pm 0,45$ y $0,53 \pm 0,14$ mEq/L respectivamente. Por el contrario, en el grupo tratado con furosemida, el comienzo de la acción diurética fue a los 30 minutos. Se alcanzó un volumen final de $80,19 \pm 12,42$ ml/kg, significativamente diferente al obtenido en el grupo control ($p < 0,05$) (Fig 1). Al analizar las concentraciones de Na^+ y K^+ en orina, se observaron valores superiores en los grupos tratados con el fármaco de referencia (Fig 2), aunque no difirieron significativamente ($p > 0,05$).

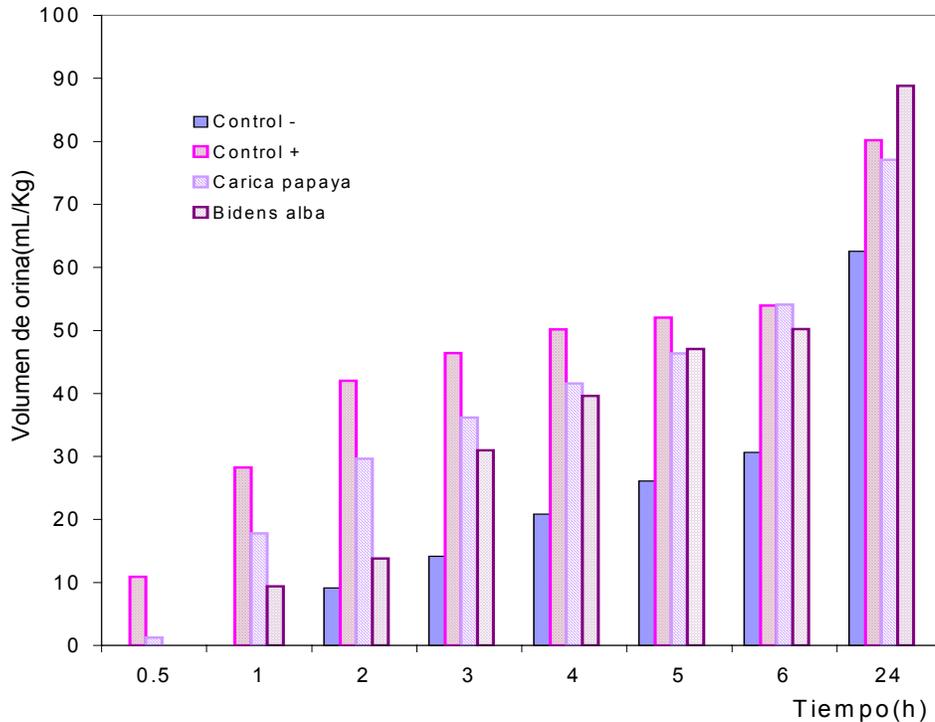


Fig 1 Volúmenes de orina acumulados en 24 horas tras la administración oral de los extractos evaluados. Los datos representan las medias de ocho ratas.

Por su parte, el grupo tratado con el extracto acuoso de *Bidens alba* L se comportó de forma similar a la furosemida ($p > 0,05$), excepto a las dos horas, y resulta significativo haber obtenido un volumen total de $88,81 \pm 7,69$ ml/kg, superior al alcanzado con este fármaco (Fig 1). De igual forma, se obtuvieron altos valores de Na^+ y K^+ en orina, ($2,35 \pm 0,48$ y $1,62 \pm 0,39$ MEq/L respectivamente), muy significativamente superiores al grupo control ($p < 0,01$) (Fig 2).

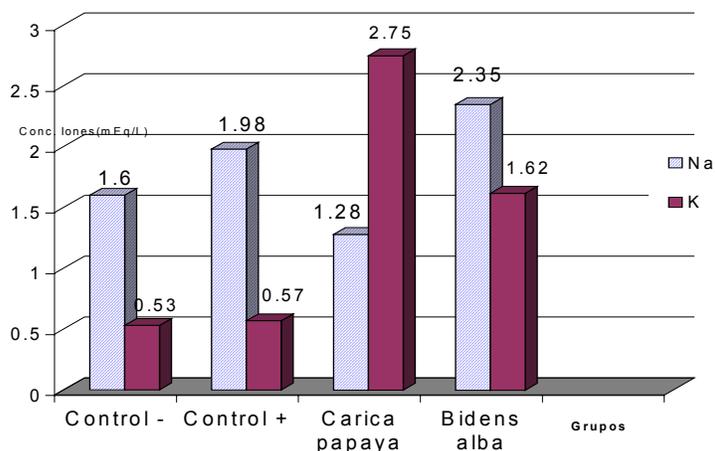


Fig 2 Efecto de los extractos evaluados en la excreción urinaria de Na y K tras 24 horas de su aplicación oral. Los datos representan las medias de ocho ratas.

En el caso de *Carica papaya* L, el comienzo de la acción diurética también se estableció a los 30 minutos, pero el volumen obtenido ($1,22 \pm 2,26$ ml/kg) difirió significativamente de los valores logrados con la furosemida ($p < 0,05$). Sin embargo, a partir de la hora, sus comportamientos fueron similares ($p > 0,05$) hasta alcanzar un volumen total de $77,09 \pm 3,47$ ml/kg (Fig 1). De igual forma se logra un incremento de la excreción de K^+ ($2,75 \pm 0,14$ mEq/l) en orina, significativamente superior ($p < 0,05$) al registrado en ambos grupos controles (Fig 2), mientras que las concentraciones de Na^+ fueron significativamente inferiores a las logradas en ellos ($p < 0,05$).

Discusión

Tamizaje fitoquímico de los extractos:

En el extracto de *Bidens alba* L, la reacción de Shinoda para la determinación de flavonoides fue la que transcurrió con mayor intensidad, lo que demuestra la presencia mayoritaria de estos metabolitos en dicha especie vegetal. Estos resultados coinciden con los altos valores de excreción urinaria alcanzados para este extracto, ya que son conocidas las propiedades diuréticas de los mismos. De igual forma, los estudios arrojaron la presencia de taninos, lo cual coincide con estudios realizados por Lastra y colaboradores en el año 2000⁶.

En el extracto de *Carica papaya* L, la reacción de Drangerdorff fue la más intensa, lo que indica la presencia mayoritaria de alcaloides en esta especie. Asimismo, se determinaron flavonoides y saponinas, metabolitos de reconocido efecto diurético, a los cuales les puede ser adjudicada la acción diurética de dicha planta^{9,10}.

Comprobación del efecto diurético:

El efecto diurético de los extractos acuosos de *Bidens alba* L y *Carica papaya* L queda demostrado en el presente trabajo al obtener perfiles de excreción urinaria similares al de la furosemida.

Los volúmenes de orina medidos a las cuatro horas para el grupo control y el tratado con el fármaco de referencia, coinciden con los informados por Masereel y colaboradores en 1993⁷. Asimismo, con este fármaco la diuresis comenzó a los 30 minutos, tal como lo describió Hammar⁹.

La natriuresis, en el grupo tratado con el extracto de *Bidens alba* L, coincide con el volumen de orina eliminado. Esto resulta lógico, si tenemos en cuenta que el mecanismo de acción de muchos diuréticos se basa en la inhibición de la reabsorción de Na^+ en los túbulos renales, lo que arrastra consigo el equivalente osmótico en agua¹¹. En el caso de *Carica papaya* L se observó un comportamiento anormal, pues los altos valores de excreción urinaria no coinciden con la pobre natriuresis lograda.

Al analizar el comportamiento del K^+ , las concentraciones obtenidas con ambos extractos resultan significativamente superiores ($p < 0,01$) a las logradas en el grupo control y al tratado con furosemida. Esto puede ser explicado si tenemos en cuenta los informes sobre varias especies vegetales que presentan potasio en su composición, por lo que a la cantidad de este ión excretada debido al efecto diurético de la planta, se sumaría el aportado por el propio vegetal⁸. En el caso de *Carica papaya* L, se informa la presencia de este ión en sus semillas². Este resultado es similar al obtenido por Jiménez y colaboradores, al evaluar el efecto diurético de *Xanthium strumarium* (guizazo de caballo)⁸.

En cuanto a la rapidez de aparición del efecto diurético, puede observarse que, a diferencia de la furosemida, con el extracto de *Bidens alba* L la diuresis comenzó a la hora postadministración, mientras que en el caso de *Carica papaya* se estableció a los 30 minutos, aunque los valores difieren significativamente ($p < 0,05$) de los de este fármaco. Además, *Bidens alba* L muestra un efecto diurético más prolongado, lo que se evidencia en el incremento de volumen observado entre las 6 y las 24 horas.

El efecto diurético de este extracto confeccionado con las semillas de *Carica papaya* L coincide con el obtenido por Sripanidkulchay y colaboradores en el año 2001, al evaluar extractos de la raíz⁴.

Summary

The current work was aimed at assessing diuretic activity attributed to two Cuban medicinal plants: *Carica papaya* L and *Bidens alba* L. Aqueous extracts were made to achieve the goal; they underwent a phytochemical screening in order to determine secondary metabolites present within themselves. These extracts were later administered to Sprague Dowley rats in doses of 400 mg/kg. Furosemide (20 mg/kg) was used as reference drug and NaCl (0,9 %) as negative control. A volume of 40 mg/kg was administered (to all groups). The volumes of urine excreted were measured at half, 2, 3, 4, 5, 6 and 24 hours and the concentrations of metabolites (Na^+ and K^+) in total urine collected in 24 hours were determined. Both extracts showed a similar behavior to furosemide.

Referencias bibliográficas

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Programa nacional de prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial. La Habana: [s.n.]; 1998. URL disponible en: <http://www.aps.sld.cu/E/phrota.htm>.
2. Jaker AK, Hutchings A, Van Staden J. Screening of zulu medicinal plants for prostaglandin synthesis inhibitors. *J Ethnopharmacol* 1996;52(2):95-100
3. Sripanidkulchai B, Wongpanich V. Diuretic effects of selected thai indigenous medicinal plants in rats. *J Ethnopharmacol* 2001;75(2-3):185-190
4. *Bidens Alba*. Monografía, 2001. URL disponible en: <http://www.Florida.com/ref/b/bide-alb.cfm>
5. Lastra H, Rodríguez E, Ponce de León H, González ML. Método analítico para la cuantificación de taninos en el extracto acuoso de Romerillo. *Rev Cubana Plant Med* 2000; 5(1):17-22.
6. Consejo Canadiense de Protección de Animales: Manual sobre el cuidado y uso de los animales de experimentación. Vol 1. 2ª ed. Canadá: Brada Printing Services; 1998.
7. Masereel B, Schints M, Krzesinski JM, Pirotte B, Rorive G, Delarge J. A sulphonilthiourea (BM20) related to torasemide: a new loop diuretic with relative potassium sparing properties. *J Pharm Pharmacol* 1993;45(8):720-4.
8. Jiménez L, León MC, Herrera R, García G, Cárdenas L. Efecto diurético del *Xanthium strumarium* L. (guizazo de caballo). *Rev Cubana Plant Med* 1999;1(4):22-5.
9. Hammer R. Diuréticos. En: Principios de química farmacéutica. [s.l. : s.n.]; 1999. p. 468.
10. Hollman PC, Katan MB. Bioavailability health effects of dietary flavonoids in man. *Arch Toxicol* 2000;(Suppl 20):237-248.
11. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Guía Metodológica para la investigación en plantas medicinales. Dirección de Ciencia y Técnica. La Habana: [s.n.]; 1997.