

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

COMUNICACIÓN

TOXICIDAD AGUDA DE SEIS PLANTAS MEDICINALES CUBANAS POR EL MÉTODO DE LAS CLASES DE TOXICIDAD

Por:

MSc. Emilio Esteban Monteagudo Jiménez¹, Dra. CM. María de los Ángeles Boffill Cárdenas² y Téc. Belkis Verdecía Machado³

1. Máster en Toxicología Experimental y Medicina Preventiva. Unidad de Toxicología Experimental. ISCM-VC. Departamento de Experimentación animal. E-mail: biot@capiro.vcl.sld.cu
2. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular y Consultante. Unidad de Toxicología Experimental. ISCM-VC. e-mail: bofia@capiro.vcl.sld.cu
3. Técnico Veterinario. Unidad de Toxicología Experimental. Departamento de Experimentación animal. e-mail: biot@capiro.vcl.sld.cu

Descriptor DeCS:

TOXICIDAD AGUDA
PLANTAS MEDICINALES/toxicidad

Subject headings:

ACUTE TOXICITY
PLANTS, MEDICINAL/toxicity

En la actualidad, los progresos de la ciencia son tales que se han abierto horizontes desconocidos hasta el momento para la fitoterapia. Se han descubierto en las plantas propiedades insospechadas, derivadas de sus principios activos y de las combinaciones de estos. Los remedios se han convertido en auténticos medicamentos y el empirismo ancestral ha devenido en ciencia constituida. Nuestro país tiene una arraigada tradición en el uso de productos derivados de las plantas, entre ellos sobresalen algunos originarios de las de amplia distribución, como: *Justicia pectoralis* (tilo), *Cymbopogum cytratus* (caña santa), *Plethranctus amboinicus* (orégano), *Eucalyptus citriodora* (eucalipto), *Psidium guajava* (guayaba), *Hibiscus elastus* (majagua), todas ellas utilizadas para diversos fines, con altos niveles de efectividad, basados en su uso tradicional.

El primer paso en la estimación del potencial tóxico de una sustancia es la determinación de la toxicidad aguda, referida como el estudio cualitativo y cuantitativo de los fenómenos tóxicos y de su aparición en función del tiempo, tras la administración de una dosis única de la sustancia o de varias dosis fraccionadas en el transcurso de 24 horas¹. La prueba de Clasificación Tóxica Aguda o Método de las Clases de Toxicidad fue adoptada en la Guía No. 423 de la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD)² como alternativa a la prueba clásica aguda. El método se basa en evaluaciones biométricas con dosis fijas, separadas adecuadamente, para permitir la clasificación tóxica de una sustancia según el Sistema Global Armonizado; utiliza 90 % menos de animales que la determinación de la toxicidad aguda y la Dosis Letal (DL50) acorde con las nuevas tendencias en la investigación experimental, referidas al seguimiento del principio de las tres R (reducción, reemplazo y refinamiento)³.

Se evaluó el potencial tóxico de las sustancias en estudio tras una exposición simple por vía oral, y se clasificaron las mismas de acuerdo con la metodología internacional establecida para este fin. Se emplearon ratas Sprague Dawley (seis animales distribuidos por sexo en dos grupos de tres

animales cada uno, para la evaluación de cada extracto) procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), cuyo rango de peso fue de 180 a 220 g (adultas, jóvenes y de ambos sexos), las que fueron mantenidas en las condiciones ambientales establecidas para la experimentación animal. Recibieron como alimento la dieta peletizada estipulada para la especie, con su correspondiente certificado de calidad y agua de la pila apta para consumo humano; se les permitió libre acceso a ambos. Se alojaron en cajas de policarbonato, modelo T-3, con fondo de rejilla.

Las sustancias de ensayo se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de preparación: las plantas fueron colectadas según las normas establecidas y los extractos fueron confeccionados en el Laboratorio Provincial de Plantas Medicinales. Posteriormente, fueron rotoevaporados para eliminar el etanol y lograr una concentración efectiva para el ensayo toxicológico (100 mg/ml).

Se retiró el alimento a los animales la tarde anterior (16-18 horas). La sustancia fue administrada, por vía oral en dosis única mediante cánula intragástrica de 16 G., se comenzó por la dosis límite de 2 000 mg/Kg de masa corporal, y se tuvo en cuenta la ausencia de informes de toxicidad por esta vía de administración. Siempre se comenzó por las hembras y, posteriormente, de acuerdo con la mortalidad, se dosificaron los machos.

Los animales fueron observados de manera sistemática los primeros 30 min, periódicamente durante las primeras 24 h, con especial atención las primeras 4 h y diariamente hasta los 14 días del experimento. Las observaciones estuvieron dirigidas a la determinación de: muerte, tiempo en que esta ocurrió, así como otros signos y síntomas de toxicidad. El peso corporal fue controlado los días primero, séptimo y decimocuarto del experimento con una balanza Owa Labor, de procedencia inglesa. Los animales fueron sacrificados después de haber transcurrido 14 días de la administración de la sustancia. Se tuvieron en cuenta los requisitos éticos de la investigación experimental. Previamente se efectuó una rigurosa inspección clínica de los animales y posteriormente se realizaron los estudios anatomopatológicos macroscópicos de los principales órganos. El estudio no requiere procesamiento estadístico, puesto que ha transitado por un proceso previo de validación que garantiza la significación de los resultados con este tamaño muestral.

La dosis límite utilizada no provocó mortalidad ni ningún otro síntoma indicativo de toxicidad. El peso corporal, como indicador de toxicidad, se comportó dentro de los parámetros establecidos para la curva de crecimiento de la especie y línea en investigación. Los estudios anatomopatológicos macroscópicos no mostraron ninguna alteración en los órganos estudiados. Actualmente, se plantea que para efectos regulatorios, no es necesario definir con un valor puntual la DL50 de un compuesto, pues resulta prácticamente suficiente ubicar dicha dosis en un rango⁴. Las regulaciones para la ejecución de este tipo de estudio alternativo plantean que si no existen registros anteriores de toxicidad de las sustancias que se investigan, es posible utilizar una dosis límite de 2 000 mg/kg, de masa corporal⁵⁻⁷, lo que se ajusta a nuestro estudio, pues son extractos de plantas sobre las que no se ha informado toxicidad en su uso tradicional. Con nuestro esquema de trabajo y en nuestras condiciones experimentales, se concluye que la DL50 de los extractos acuosos de las plantas estudiadas se encuentra por encima de 2 000 mg/kg de masa corporal, por lo que se consideran no tóxicos.

Referencias bibliográficas

1. Dipascuale L, Wallace H. Acute toxicity and eye irritancy. In: Wallace H, editores. Principles and methods of toxicology. 4^{ta} ed. Philadelphia: Taylor and Francis; 2001. p. 853-917.
2. Organization for Economic Cooperation and Development [homepage on the Internet]. Paris: The Association, Inc.; c1995-2000. [updated 2000 Jan 24; cited 2006 Jan 15]. Available from: <http://www.oecd.org>
3. Diener W, Siccha L, Mischke U. The biometric evaluation of the acute-toxic class method (oral). Arch Toxicol. 1994;102(68):599-610.
4. Kenedy GL, Ferenz R, Burgess BA. Estimation of acute oral toxicity in rats by determination of the approximate lethal dose rather than the LD50. J Appl Toxicol. 2004;12:267-70.
5. Yoagne M, Trapero MA, Torres CA, González L, Olivera A, Guerra I. Evaluación toxicológica del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído en ratas Wistar a través de un test de clasificación. Rev

Cubana Farm [serie en Internet]. 2004 Nov [citado 24 Ene 2006];38(4):[aprox.3 p.]. Disponible en:

http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_4_04/far05405.html

6. Monteagudo E, Cepero V, Blanco F. Empleo del método alternativo de sube y baja para la determinación de la toxicidad aguda de la *Calendula officinalis*. Rev Cubana Farm [serie en Internet] 2004 Nov [citado 24 Ene 2006];38(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_4_04/far05405.html
7. Sainz O, Lorenzo G, Sánchez C, Blanco F, Díaz L, Verdecía B. Estudio de clasificación tóxica aguda oral del Nerium oleander L. en roedores. Rev Cubana Farm [serie en Internet] 2004 Nov [citado 24 Ene 2006];38(4):[aprox.3 p.].Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol38_4_04/far05405.html