

ACTIVIDAD NEUROFARMACOLOGICA DEL EXTRACTO DE *Senecio vaccinioides*

*Blanca Menesses de Góngora**
*Fabio Antonio Luna Cuéllar**
*Carlos A. Maldonado García**

RESUMEN

*Se estudian las propiedades neurofarmacológicas del extracto de *Senecio vaccinioides* por medio de una serie de pruebas que nos permitieron clasificarlo como depresor central con propiedades anticonvulsivantes.*

SUMMARY

The neuropharmacological properties of the extract of *Senecio vaccinioides* are studied by means of a series of tests, that enabled us its classification as a central depressor with anticonvulsivant properties.

INTRODUCCION

La neuropsicofarmacología es el estudio de los fármacos que actúan sobre el tejido nervioso y sobre el comportamiento. Constituye un campo de investigación importante, encontrar sustancias con actividad biológica, presentes en los productos naturales que actúen sobre el Sistema Nervioso Central. Iniciándose este propósito con el estudio de la actividad central del *Senecio vaccinioides*.

En la investigación de nuevas sustancias con actividad biológica, debe seguirse un método sistemático que permita comprobar su eficacia e inocuidad y realizar una serie de pruebas con el fin de distinguir los compuestos útiles de los inútiles, determinando además, a qué categoría farmacológica corresponden. Este es el fundamento del estudio preclínico de los medicamentos, base de la farmacología experimental.

MATERIALES Y METODOS

ESTUDIO FITOQUIMICO: Se recogieron las hojas verdes de los arbustos de *Senecio vaccinioides* que se encontraban al pie de las quebradas o cañadas en la parte alta del Páramo de Cruz Verde, en la vía Bogotá-Choachí a una altura de 2.900 m. y una temperatura promedio de 10°C. Las hojas recolectadas se secaron en una estufa con flujo de aire a 50°C durante 24 horas.

El material seco se pulverizó y se tomó una cantidad equivalente a 200 g. de hojas. A esta porción se le hizo una extracción con etanol al 96%. El extracto etanólico obtenido, se concentró en rotavapor a 60°C, obteniéndose un residuo seco, el cual se constituyó en la base del extracto de prueba.

Se efectuó el análisis fitoquímico preliminar para plantas medicinales propuesto por Sanabria (1).

ESTUDIO FARMACOLOGICO: En cada una de las pruebas se utilizaron ratones albinos machos, procedentes del bioterio de producción del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) Mosquera (C/marca.), de la colonia cr1.CD-1-(ICR)(BR) con un peso comprendido entre 28-30 g. y una edad de 45-50 días.

Las condiciones ambientales reguladas a lo largo del trabajo fueron las siguientes:

Temperatura: Entre $21 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Iluminación: Períodos de luz y oscuridad de 12 horas de duración (6am. - 6pm. - 6am.).

Humedad relativa: Entre $75 \pm 5\%$.

Cama: Viruta de madera.

Alimentación: TULIPAN. Este alimento se suministró ad-libitum al igual que el agua de bebida.

Los ensayos farmacológicos se efectuaron, sin excepción, entre las 10:00 am. y la 1:00 pm.

* Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Dpto. de Farmacia. A. Aéreo 14-490 - Bogotá.

Durante el desarrollo del trabajo se emplearon las siguientes sustancias: Anfetamina (MERCK), Diazepam (ROCHE), Estricnina Nitrato (MERCK), Fenitoina (PARKE-DAVIS), Pentilentetrazol (KNOLL), Fenobarbital (MERCK) y Haloperidol (JANSEN PHARMACEUTICAL). Con excepción del Diazepam todas las diluciones se prepararon en solución salina.

El extracto de *Senecio vaccinioides* se administró por vía intragástrica, para utilizarlo en la forma como se usan popularmente los extractos de plantas y por vía intraperitoneal.

DOSIS LETAL 50 DEL EXTRACTO: Se efectuó la determinación de la DL-50 en siete grupos de 10 ratones cada uno, a los cuales se les administró por vía intraperitoneal las siguientes dosis del extracto en relación logarítmica: 0.67 g/kg, 0.93 g/kg, 1.33 g/kg, 1.87 g/kg, 2.63 g/kg, 3.73 g/kg y 5.27 g/kg.

Para el cálculo de la dosis letal 50 se empleó la siguiente ecuación:

$$\text{Log DL}_{50} = \text{Log DI} + \frac{(50 - \text{MI})}{(\text{MS} - \text{MI})} \text{Log } i$$

DI = Dosis inferior al 50% de mortalidad.

i = Relación entre la dosis superior al 50% y la dosis inferior al 50% de mortalidad.

MI = Mortalidad inferior al 50%.

MS = Mortalidad superior al 50%.

PRUEBAS NEUROFARMACOLOGICAS

PERFIL NEUROFARMACOLOGICO. TEST DE IRWIN: Se desarrolló este test con base en el perfil neurofarmacológico reportado por Turner (10).

ACTIVIDAD MOTRIZ ESPONTANEA: Se evaluó la actividad motriz espontánea en los ratones mediante dos ensayos: El actógrafo y el suelo agujereado (Open-field) (7).

APRENDIZAJE, MEMORIA Y DISCRIMINACION (LABERINTO MULTIPLE): Se estudió el aprendizaje, la memoria y la discriminación en un laberinto múltiple.

RESPUESTA DE FUGA Y EVITACION CONDICIONADA: Se determinó la inhibición de los reflejos condicionados e incondicionados mediante

la respuesta de fuga y evitación utilizando la técnica de Winter y Flataker (8).

NEUROSIS EXPERIMENTAL: La respuesta comportamental reprimida se evalúa por medio de la neurosis experimental de Vogel (11), utilizando ratones con privación del agua de bebida durante 48 horas.

ANTICONVULSIVANTES: Este efecto se estima observando si hay protección o no a las convulsiones inducidas por estimulación eléctrica transcraniana o por la administración de sustancias químicas estimulantes como el pentilentetrazol y la Estricnina.

RESULTADOS Y DISCUSION

ESTUDIO FITOQUIMICO: Una de las características fitoquímicas del género *Senecio*, es la presencia en él de los alcaloides derivados de la pirrolizidina, conociéndose estos compuestos comúnmente como alcaloides del *Senecio*. Sin embargo, el análisis fitoquímico preliminar realizado en este trabajo, indica que el *Senecio vaccinioides* es una excepción en este género, porque, se determinó en él la presencia de taninos, fenoles, cumarinas y sesquiterpenlactonas; mientras que se descartó la presencia de alcaloides, flavonoides, antraquinonas, saponinas, esteroides, triterpenos y glicósidos cardiotónicos.

Esto hace que el *Senecio vaccinioides* sea un caso especial, por las diferencias en su composición química con los demás miembros de su género. La actividad farmacológica observada, sobre el Sistema Nervioso Central en los ensayos posteriores, se le atribuye a los compuestos presentes en la planta (2,5,6,9).

ESTUDIO FARMACOLOGICO: La colonia cerrada de ratones utilizada en esta investigación cr1. CD-1-(ICR) (BR), asegura las condiciones que debe reunir un reactivo biológico, en cuanto a buena calidad, es decir, buen estado de salud y similitud genética, respaldados por un esmerado cuidado en su mantenimiento, tanto en el bioterio de reproducción como en el bioterio de experimentación. Por tratarse de organismos vivos los ratones experimentan cambios inherentes a su condición vital (ciclo circadiano), los cuales pueden controlarse, efectuando los experimentos siempre en el mismo horario.

La edad de los ratones debe garantizar la maduración del Sistema Nervioso Central, para que las respuestas obtenidas sean debidas a la acción de los fármacos y no a una maduración incompleta de este sistema, como lo demostró en 1986 Blozovski D. (3).

DOSIS LETAL 50 DEL EXTRACTO: La sintomatología observada presenta inicialmente un estado de quietud, disminución de la motilidad espontánea, desplazamientos lentos y un ligero estado de depresión. A las dosis tóxicas se observa la aparición de temblores, piloerección, posición anormal de las extremidades, pérdida del reflejo de enderezamiento y finalmente la muerte. Los resultados obtenidos se muestran en la Gráfica No. 1.

$$\text{Log DL}_{50} = \text{Log } 1.87 + \frac{(50-30)}{(60-30)} \frac{\text{Log } 2.63}{1.87}$$

$$\text{Log DL}_{50} = 0.37$$

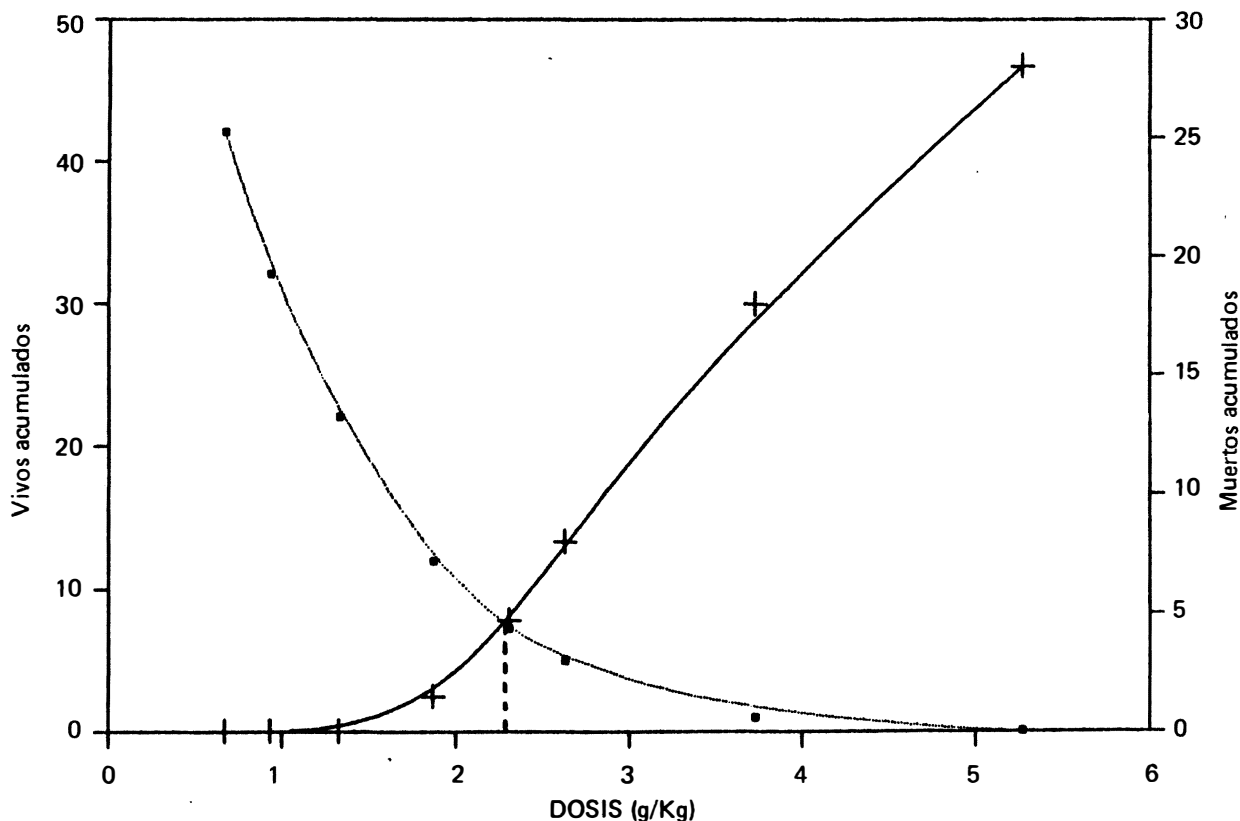
$$\text{DL}_{50} = 2.35 \text{ g/kg.}$$

La dosis de extracto que produce una mortalidad del 50% en la población de ratones utilizados, administrado por vía intraperitoneal fue de 2.35 g/kg. De acuerdo con Casarett and Doull's (4) este extracto sería catalogado como moderadamente tóxico.

PRUEBAS NEUROFARMACOLOGICAS

PERFIL NEUROFARMACOLOGICO. TEST DE IRWIN: El extracto administrado por vía intraperitoneal en una dosis de 1.0 g/kg produce depresión en los ratones, disminuyendo el estado de alerta, la actividad motriz espontánea y el tono muscular, sin producir sedación ni analgesia, administrado por vía intragástrica no produce variaciones en los parámetros analizados. Estos resultados nos llevaron a clasificar el extracto como un posible depresor central y orientar el estudio hacia este grupo de sustancias.

Gráfica No. 1
DOSIS LETAL 50
CURVA EN ESPEJO



PUNTO DE CORTE: 2.31 g/Kg

ACTIVIDAD MOTRIZ ESPONTANEA: ACTO- GRAFO: La modificación de la actividad motriz espontánea producida por cada una de las sustancias se muestra en forma cuantitativa, en la Gráfica No. 2. El conteo del número de movimientos, se efectúa durante una hora, con la ayuda de un computador programado especialmente para este fin.

El extracto produce una disminución de la actividad motriz espontánea semejante a la de la Clorpromazina y el Diazepam. Este efecto es más pronunciado cuando se administra por vía intraperitoneal y nos confirma su actividad depresora central.

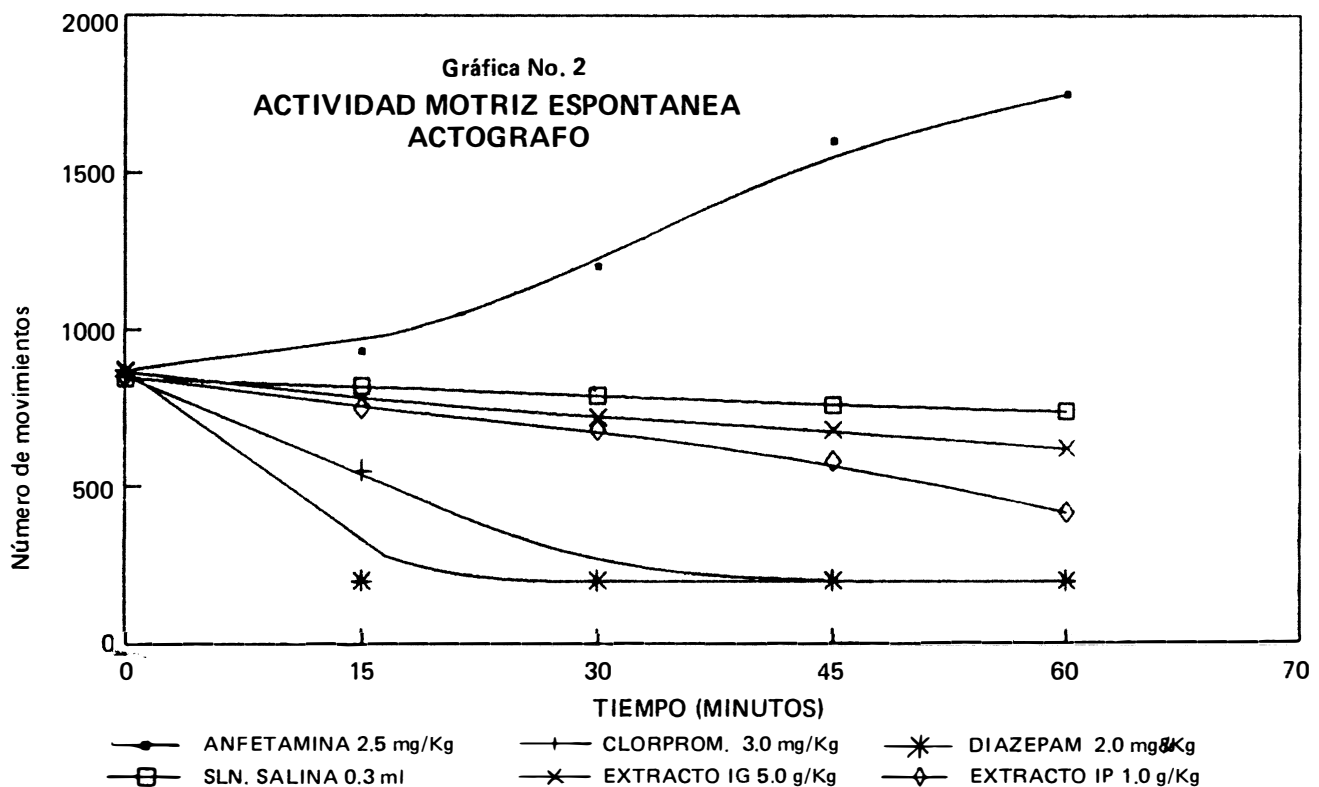
SUELO AGUJERADO (OPEN-FIELD): La medida de la actividad exploratoria de los ratones, uno de los comportamientos característicos de ellos, se ve afectada por sustancias que presentan actividad central como los Psicofármacos, los depresores y los estimulantes (7). Nuevamente el extracto produjo una reducción de la actividad exploratoria en los ratones en relación directa con su concentración, como se muestra en la Gráfica No. 3.

APRENDIZAJE, MEMORIA Y DISCRIMINACION (LABERINTO MULTIPLE): En la Gráfica No. 4 se comparan los valores obtenidos del tiempo

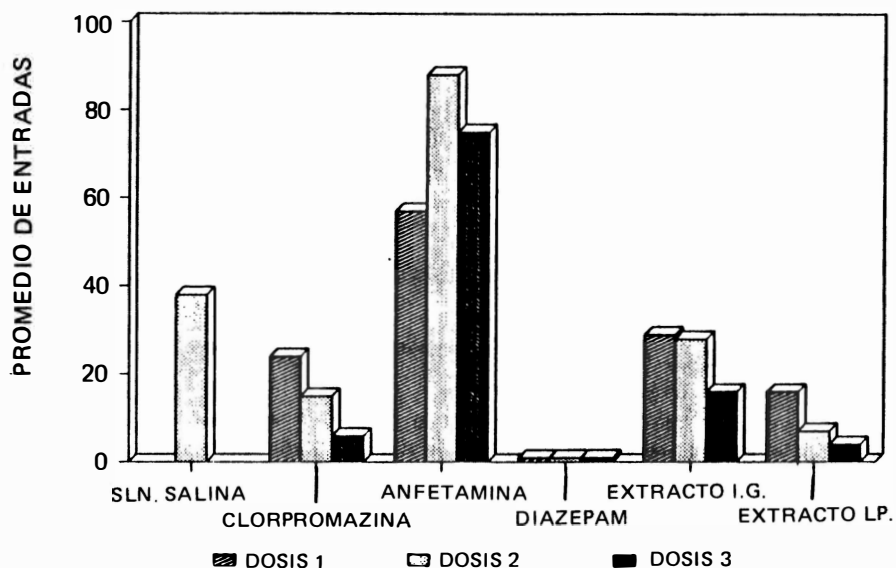
promedio gastado en el recorrido del laberinto por los ratones bajo el efecto del extracto y de cada una de las sustancias de referencia.

Las pruebas hechas con el extracto señalan cómo no se afecta el número de errores cometidos, ni el tiempo de recorrido del laberinto cuando se usa la vía intragástrica, mientras que cuando se administra por vía intraperitoneal el tiempo sufre una variación muy significativa ($p = 1\%$), que nos indica que posee una actividad semejante a la de los depresores utilizados. Este resultado es una evidencia más acerca de la actividad depresora del extracto, señalada por las pruebas anteriores, cuando se usa la vía intraperitoneal para su administración.

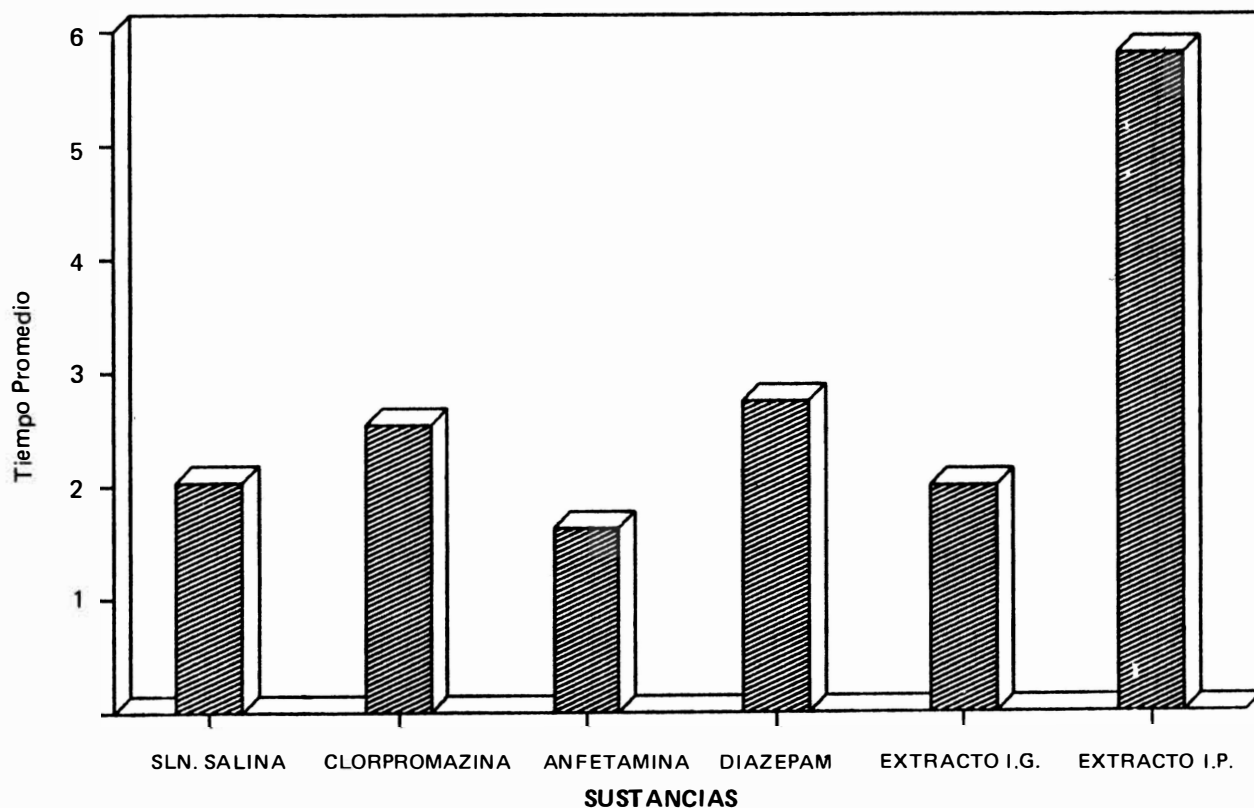
RESPUESTA DE FUGA Y EVITACION CONDICIONADA: El ensayo permite diferenciar entre la actividad neuroléptica y la ansiolítica. La primera inhibe selectivamente la respuesta al estímulo condicionado, sin afectar la respuesta al estímulo incondicionado. La segunda inhibe los dos efectos (8). El extracto no tuvo incidencia sobre estos dos comportamientos, cuando se administró tanto por vía gástrica como por vía intraperitoneal. Este resultado nos indica que el extracto no posee actividad psicofarmacológica.



GRAFICA No. 3
ACTIVIDAD MOTRIZ ESPONTANEA
SUELO AGUJEREO (OPEN-FIELD)



Gráfica No. 4
APRENDIZAJE Y MEMORIA
LABERINTO MULTIPLE



UNIDADES DE TIEMPO: SEGUNDOS

NEUROSIS EXPERIMENTAL: Los ansiolíticos son fármacos que influyen sobre las respuestas comportamentales reprimidas por castigo. En esta prueba se utiliza una conducta propia de los ratones para crear la neurosis experimental o el conflicto: No calmar la sed o recibir el castigo (la descarga eléctrica). El extracto administrado por la vía intraperitoneal y la vía intragástrica no modificó en forma significativa, las respuestas de castigo, indicando que carece de propiedades ansiolíticas, como se había encontrado en el ensayo anterior.

Haciendo una comparación entre los resultados obtenidos y los encontrados por Vogel en 1971 utilizando básicamente la misma técnica, se observa la concordancia existente entre ellos. Este investigador incluso sugiere la utilización de este ensayo como un procedimiento rutinario en la evaluación de nuevas sustancias con posible actividad ansiolítica (8,11).

ANTICONVULSIVANTES: El extracto no mostró efecto alguno frente a las convulsiones inducidas por sustancias químicas estimulantes, administrado por vía intraperitoneal previene las crisis del gran mal epiléptico, posiblemente, porque eleva el umbral convulsivo cortical de los ratones, al estímulo eléctrico (electroshock), sin afectar las funciones psíquicas primarias (aprendizaje, memoria y discriminación), como lo señalan los resultados de los ensayos anteriores. Estas observaciones nos llevan a pensar que probablemente estamos ante una sustancia con propiedades anticonvulsivantes selectivas, semejante en efectos, a las Hidantoínas.

CONCLUSIONES: Se demostró que el extracto de *Senecio vaccinioides* tiene acción depresora sobre el Sistema Nervioso Central, mostrando además una potencial actividad protectora sobre las convulsiones producidas por estímulos eléctricos, probablemente por elevar el umbral convulsivo cortical de los ratones, sin disminuir su actividad psíquica primaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Sanabria, A. en Notas de fitoquímica. Universidad Nacional de Colombia, 1984. pp. 36-44.
2. BABSKEY, E. Chem. Abs., 40, 70410, 1946.
3. BLOZOVSKY, D. El hipocampo y el comportamiento. Mundo científico, 58(6), 1986. pp. 516-523.
4. CASARETT and DOULL'S. Toxicology the basic science of poisons. 2 ed. New York, U.S.A., Mcmillan publishing Co. Inc., 1980. p. 12.
5. KUPCHAM, M. J. Pharm. Sci., 56(4), 1967. pp. 541-543.
6. McKENZIE, Chem. Abs., 52, 11265, 1958.
7. NAKAMA, M. et al. Japan J. Pharmacol., 22, 1972. pp. 767-775.
8. POLDINGER, W. Compendio de psicofarmacoterapia. 3 ed. Basilea, Suiza, Roche, 1984. pp. 43-49.
9. SCHULTES, R. y HOFMANN, A. Plantas de los dioses. México D.F., México, Fondo de Cultura Económica, 1982. pp. 56, 75
10. TURNER, R. Screening methods in pharmacology. New York, U.S.A., Academic Press, 1965. pp. 89-112.
11. VOGEL, J. et al. Psychopharmacología, 21, 1971. pp. 1-7.