

Facultad de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM-H)
Facultad de Ciencias Médicas General Calixto García

**EVALUACION ANTITUMORAL Y TOXICOLOGICA
DE LOS EXTRACTOS ALCOHOLICOS
DE *Pedilanthus tithymaloides* (L.) Poit.**

*MSc Hirán R. Cabrera Suárez. Ave. Universidad y J. Municipio Plaza. Ciudad de La Habana. Teléfono: 8672123 hirancu@yahoo.com irancs@infomed.sld.cu

**Lic. Ana K. Ruiz. Ave. Universidad y J. Municipio Plaza, Ciudad de La Habana. Teléfono: 8320617 ruizak@infomed.sld.cu

***MSc. María Reyes, Figueroa. Ave Universidad y J. Municipio Plaza. Ciudad de La Habana. Teléfono: 8320617. maria.angeles@infomed.sld.cu

****Dr. Armando Cuéllar Cuéllar. Calle 222 y 23. Municipio La Lisa. Ciudad de La Habana. mandyc@infomed.sld.cu

***** Dra. Yolanda Valdés. Calle 222 y 23 Municipio La Lisa, Ciudad de La Habana.

***** Rita M. Pérez Gil. Calle E y 27. El Vedado. Plaza de la Revolución. Ciudad de La Habana. rpgil@infomed.sld.cu

**Master* en Química Farmacéutica.

**Especialista Primer Grado de Farmacología. Asistente de Farmacología.

****Master* en Ciencias de la Educación Médica. Auxiliar de Lengua Inglesa.

****Doctor en Ciencias Químicas. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL UH). Titular de Química Farmacéutica.

. *****Doctora en Ciencias Biológicas. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL UH). Titular de Bioquímica.

******Master* en Ciencias en Farmacología. Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR).

RESUMEN

Con el propósito de determinar la posible actividad contra carcinomas que se reporta para la especie *P. tithymaloides* por la Medicina tradicional, se realizó el estudio de toxicidad y la evaluación antitumoral de los extractos alcohólicos de hojas (IRH) y tallos (IRT) de *P. tithymaloides* (Itamo real) sobre el tumor ascítico de Ehrlich (TAE). Para ello se emplearon ratones NMRI (3 grupos a razón de 10 animales por grupos en cada experimento) administrándose en el estudio de toxicidad dosis única de 2000 mg/Kg. de ambos extractos por vía oral (vo), mientras que para la evaluación antitumoral, los animales fueron inicialmente inoculados con células tumorales experimentales (TAE) y tratados con IRT e IRH a concentraciones de (25, 50, 100) mg/Kg. por vía oral (vo), un control positivo con 5-flouracilo (20 mg/Kg.) intraperitoneal (iv) y un control negativo cloruro de sodio 0.9% (vo), evaluándose los signos toxicidad a través de *Test* de Irwin y determinándose el porcentaje de aumento de sobrevida (AS); los resultados fueron analizados por el método de Kaplan-Meler y se compararon las curvas de sobrevida para cada grupo, mediante el *Test* de Lomg-Rank con un porcentaje de 95% de confianza ($p < 0.05$). Los resultados demostraron que en ninguno de los extractos existe actividad antitumoral en el modelo experimental empleado y que a las dosis de 50 mg/Kg. de peso se observó una ligera prolongación de la vida de los animales en comparación con el resto de las dosis y una menor sobrevida a las dosis de 100 mg/Kg. de pesos.

Palabras clave: *Pedilanthus tithymaloides* (L.) Poit. Carcinomas. Farmacología.
Extractos alcohólicos.

INTRODUCCION

Las plantas medicinales en Cuba son utilizadas como fuentes alternativas de metabolitos activos para el tratamiento de enfermedades que afectan a la población cubana. La familia *Euforbiáceas*, con mas de 7 000 especies,¹ se encuentra ampliamente distribuida en el archipiélago cubano,² siendo la especie *P. tithymaloides* (L.) Poit. (Itamo real) ampliamente empleada en la Medicina natural cubana por sus propiedades curativas, como irritante, emético, drástico, anti-

verrugas, contra carcinomas y aftas bucales. Las hojas y tallos secos se emplean en Las Antillas para el tratamiento de afecciones sifilíticas y herpes.^{2, 3}

Dado los escasos informes acerca de posibles estudios fitoquímicos y farmacológicos, sobre esta especie y su descripción como antitumoral, fue trazado el siguiente objetivo: Evaluar la toxicidad y actividad antitumoral de los extractos alcohólicos de hojas y tallos de la especie *Pedilanthus tithymaloide* (L.) Poit.

MATERIAL Y METODOS

Se emplearon hojas y tallos de *P. tithymaloide* procedente del huerto de plantas medicinales del Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de La Habana, con el número de herbario 6104. El estudio farmacognóstico inicial se desarrollo según protocolos descritos.⁴

Para la preparación de los extractos alcohólicos de las hojas (IRH) y tallos (IRT) se empleó 500 mL de etanol (97%), mediante extracción continua con soxhlet, partiendo de 20g de material vegetal según el método reportado por Sharapin^{5,6} y posteriormente los extractos fueron desecados por rotoevaporación, preservándose a temperatura ambiente.⁶ Los mismos se resuspendieron en agua para inyección, 30 minutos antes de ser empleados en el ensayo.

Se utilizaron ratones NMRI hembras de 20 a 26 g de masa corporal, procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Los animales fueron alimentados con pienso CM01000, suministrado por dicho centro y agua a libre consumo. El estudio se realizó en salas de pruebas con temperatura controlada de $20 \pm 2^\circ$ C y ciclo luz-oscuridad de 12/12 h.

En el estudio de toxicidad los animales se distribuyeron en 3 grupos de 10 animales, se les administraron a 2 de los grupos una dosis única por vía oral de 2000 mg/Kg. de IRH y IRT respectivamente y al tercero, se le administró una solución de cloruro de sodio 0.9%. El comportamiento de los animales se evaluó según el *Test* de Irwin y se determinó el peso de los animales, diariamente.

Para la evaluación de la actividad antitumoral se formaron 10 grupos con 10 animales cada uno para ambos extractos; fueron inoculados por vía intraperitoneal con el tumor ascítico de Ehrlich (en una suspensión celular con 90% de viabilidad) y

se comenzó el tratamiento a las 24 h de trasplantado el tumor; se administraron los extractos secos por vía oral en suspensión en todos los casos por un período de 10 días de forma continua.

Durante el transcurso del experimento se registró el número de animales muertos para determinar el tiempo de sobrevida.

Los datos estadísticos se procesaron, según el método de Kaplan-Meler. Se estimó el porcentaje de sobrevida promedio y se compararon las curvas de sobrevida para cada grupo mediante el *Test de Logg-Rank* con un porcentaje de 95% de confianza ($p < 0.05$).

RESULTADOS

En el estudio farmacognóstico se reveló la existencia de metabolitos secundarios tipo triterpenoides y/o esteroides, derivados fenólicos, quinonas, flavonoides y glicósidos de forma general.

En el estudio de toxicidad se pudo observar que la administración por vía oral de los extractos alcohólicos de hojas y tallos no produjo letalidad a la dosis empleada, aunque sí se observaron algunos signos como: incremento de la higiene (acicalamiento), hiperactividad, incremento del apetito y la defecación, que evidencia síntomas de neurotoxicidad ligera para ambos extractos, siendo mayores para los animales tratados con extractos alcohólicos de hojas, aunque estas diferencias no fueron significativas.

Se observó que los valores del peso medido durante el estudio con el grupo tratado con IRH, es ligeramente mayor que el grupo tratado con IRT, pero estas diferencias de valores tampoco resultaron ser significativas.

Los resultados de las evaluaciones antitumorales de los extractos alcohólicos de hojas y tallos de *P. tithymaloides* (L.) Poit. demuestran la ausencia de actividad antitumoral en todos los casos estudiados a las dosis y en el modelo empleado debido a que se observaron valores inferiores al porcentaje establecido para que se considere la existencia de actividad antitumoral ($AS \geq 25\%$), los mejores resultados se alcanzaron con IRH a una dosis de 50 mg/Kg. ($AS = 17\%$) en la cual además se observa una ligera tendencia en la prolongación de la vida de los animales.

DISCUSION

Los reportes contra carcinomas que existen sobre esta planta se atribuyen fundamentalmente al látex de la misma; por tal motivo se llevó a cabo el estudio con los extractos alcohólicos de hojas y tallos por ser estas partes de la planta ricos en el contenido de látex.^{2,3}

La inoculación del tumor ascítico de Ehrlich en ratones NMRI, ha sido un modelo ampliamente empleado para la evaluación de agentes efectivos contra el crecimiento de tumores sólidos.⁷

La búsqueda de moléculas que actúen a través de mecanismos de regulación biológica de los tumores, plantea problemas muy difíciles de resolver en los trabajos experimentales, en lo que se refiere a los métodos de ensayo. El panel óptimo de pruebas para estas sustancias no está muy establecido en ninguna institución.⁸

En nuestras condiciones experimentales se emplearon células con un elevado número de pases, lo cual aumenta su resistencia a agentes antitumorales. Es posible que en estas condiciones hayan influido en la negatividad de los resultados obtenidos.

Por otra parte, en el estudio se empleó una suspensión de los extractos crudos de las partes vegetales empleadas, los cuales contienen mezclas de principios activos que incluye a aquellos que están presentes en el látex y otros que forman parte del contenido celular de las partes empleadas y que pudieran interferir en los resultados.

CONCLUSIONES

Los extractos alcohólicos de hojas y tallos del *Pedilathus tithymaloides* (L.) Poit., manifiestan signos de neurotoxicidad ligera cuando se administra por vía oral a las dosis estudiadas y no se observó actividad antitumoral sobre las líneas celulares del Tumor Ascítico de Ehrlich (TAE).

ABSTRACT: Toxicity studies and an antitumoral evaluation of the alcoholic extracts for *P. tithymaloides*

With the aim to determine possible effect against carcinomas, in accordance with reports from traditional medicine for *P. tithymaloides*, toxicity studies and an antitumoral evaluation of the alcoholic extracts from leaves (IRH) and stalks (IRT), on Ehrlich ascitic tumor (TAE) were carried out. NMRI mice were used (3 groups of 10 animals in each experiment); Animals were given a dose of 2000 mg/Kg from each extract in toxicity studies. For antitumoral evaluations, experimental tumoral cell (TAE) were given to the mice initially and then were treated with IRT and IRH at concentrations of 25 mg /Kg 50 mg/ Kg and 100 mg/ Kg *p.o.* Positive control animals received 5 fluoracile (20 mg/ Kg.) *i.p.* and negative controls were treated with saline solution of sodium chloride (0.9% NaCl) *p.o.* Toxicity signs were evaluated via an Irwin test. Survival increase percentages (AS) were also determined. Results were analyzed by the Kaplan- Meler statical method and the survival curves were compared for each group by the Long Rank test ($p<0.05$). Result did not confirm presences of antitumoral activity in any of the extracts evaluated to experimental model carried out. For the 50 mg / Kg dose of IRH a slight increase of the animals' lifespan as compared to the rest of the administered doses. There was a lower survival with 100mg/Kg of IRH

Keys words: Pharmacology. Cáncer. *Pedilanthus tithymaloides* (L.) Poit., Alcohol extracts of *Pedilanthus tithymaloides* (L.) Poit"

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dr. P.Font Quero. Plantas Medicinales. El Dioscórides Renovado. España: Editorial Labor S.A.; 1981, p. 180-181.
2. Juan Tomás Roig y Mesa. Plantas Medicinales y Aromáticas o Venenosas de Cuba. ACC. Cuba: Editorial Ciencia y Técnica; Noviembre, 1974.

3. Juan Tomás Roig y Mesa. Diccionario Botánico de Nombres Vulgares Cubanos. 3^{ra} Edición. Cuba: 1962, p.1092-1093.
4. Cabrera H. Evaluación antitumoral de los extractos alcohólicos de hojas y tallos de Itamo Real. Tesis de Diploma. Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL UH). 1999.
5. Nikolai Sharapin. Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Programa Iberoamericano CYTED. Subprograma X. Colombia: 2000, Capítulo II, p. 27-60.
6. Cuéllar A, Miranda M. Farmacognosia y productos naturales. La Habana: Editorial Félix Varela; 2001.
7. Beltrán A, Cuéllar A. Evaluación antitumoral del látex de la planta Itamo Real. Tesis de Diploma IFAL. UH 1999.
8. PhD. Bernal Baláez AE. Consideraciones Metodológicas y estrategia sobre un sistema de tamizajes para drogas antitumorales: Revista de periodoncia. Disponible en: http://encolombia.com/periodoncia6_consideraciones2.htm