



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**DETERMINACION DE LA DOSIS LETAL 50% DEL
EXTRACTO ALCOHOLICO DE LA RAIZ DE CHILCUAN
(Heliopsis longipes) EN DOS CEPAS DE RATAS.**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
BIBLIOTECA - UNAM**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A**

ADRIANA MARTINEZ MARTINEZ



ASESORES:

M. V. Z. CARLOS ROMERO RAMIREZ

M V. Z. CARLOS CALDERON FIGUEROA

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNAM
1983
M342
ej. 2
P-t-83-57a

AMERICA LATINA Y EL CARIBE

AMERICA LATINA Y EL CARIBE

4

4



Con especial agradecimiento a:

Carlos Romero R.

Carlos Calderon F.

Con cariño . . .

A mis padres y hermanos

A Victor y A Rita

A todos mis amigos.

I N D I C E

Resumen

| | |
|--------------------------|----|
| Introduccion..... | 1 |
| Material y métodos | 8 |
| Resultados | 12 |
| Discusión | 18 |
| Conclusiones | 21 |
| Literatura citada | 23 |

DETERMINACION DE LA DOSIS LETAL 50% DEL EXTRACTO ALCOHOLICO DE LA RAIZ DEL CHILCUAN (Heliopsis longipes) EN DOS CEPAS DE RATAS.

R E S U M E N

El objetivo de este trabajo fue determinar la DL_{50} del extracto alcohólico de la raíz de la planta llamada chilcuán (Heliopsis longipes), a la que se le conocen efectos insecticidas, anestésicos y antibacterianos. Se obtuvo el extracto alcohólico a partir de raíces de chilcuán secas y molidas, colectadas directamente de su lugar de origen en el estado de Guanajuato, México.

Se usaron cinco lotes de ratas de las cepas Wistar y Long Evans, de 20 animales cada lote. En estos animales se probaron cinco diferentes dosis del extracto alcohólico total de la raíz de chilcuán por vía intraperitoneal (I.P.). Las dosis usadas fueron: 0.0, 100, 200, 400 y 800 mg/kg de peso corporal (p.c.); al grupo control se le aplicó agua destilada como placebo, ya que ésta fue el vehículo de aplicación del extracto.

Los resultados se registraron durante los primeros siete días y se analizaron por dos métodos diferentes. La DL_{50} obtenida fue de 566 mg/kg de p.c. (método de Reed y Muench), y 560 mg/kg de p.c. (análisis gráfico de Bliss y Marks).

El intervalo de confianza para la DL_{50} fue de 398 a 805 mg/kg de p.c. (método de Reed y Muench) y 393 a 797 mg/kg de p.c. (método de Bliss y Marks), ambas con $P = 0.05$ y con 20 grados de libertad.

Finalmente se comprobó la DL_{50} en un grupo de diez hembras Wistar, en donde se cumplieron los resultados esperados.

De los resultados aquí observados son de notar: la velocidad de absorción del extracto por vía I.P., que fue de 3 min. promedio; los animales susceptibles a la dosis letal murieron dentro de los 10 min. siguientes a la aplicación del extracto; los animales que sobrevivieron a los 60 min. siguientes a la aplicación de la droga, se les pronosticó favorablemente.

I N T R O D U C C I O N

El interés sobre la toxicidad de las drogas es esencialmente práctico para los tratamientos quimioterapéuticos, esto es, por un lado asegurar la dosis necesaria efectiva para obtener la respuesta deseada y además asegurar que no producirá efectos tóxicos indeseables y por lo tanto poder así conocer el margen de seguridad en una droga, el cual es el rango que existe entre la dosis terapéutica efectiva y la dosis a la que esta misma droga empieza a causar signos tóxicos (23).

Hay requerimientos mínimos que debe cumplir una droga antes de usarse como terapéutica, esto implica que debe ser probada antes experimentalmente y tener un margen de seguridad confiable entre dosis terapéutica y dosis tóxica, cuando se administre por primera vez y ser bien tolerada en dosis terapéutica para cuando se administre repetidamente. En estos dos métodos de administración se basa en los experimentos llamados de toxicidad aguda y crónica respectivamente (6).

La relación entre dosis tóxica y dosis terapéutica es el índice terapéutico; entre más alto sea este índice, menor será la probabilidad de que la droga cause efectos tóxicos cuando sea usada clínicamente, un índice de siete es el recomendado como mínimo seguro (6).

En la práctica, la introducción de una sustancia dentro de la medicina veterinaria, se determina no sólo por la toxicidad de la sustancia, si no también por la naturaleza de la enfermedad para la cual fue propuesta, así como la respuesta del animal durante

te el tratamiento. Diferentes animales de la misma especie varían en su susceptibilidad a la acción tóxica de una droga; en animales de distintas especies existe una variación aun más marcada por sus diferencias en sensibilidad y tipo de respuesta.

Aunque el concepto de índice terapéutico es variable, enfatiza el hecho de que el tamaño de la dosis terapéutica es menos importante que su proximidad a la dosis tóxica (6). En quimioterapia experimental el índice terapéutico puede ser calculado por la dosis mínima que proteja al 50% de los animales y la dosis mínima aplicada por la misma vía, que mata al 50% de los animales.

La estimación de la dosis tóxica es entonces esencial para calcular el índice terapéutico, pero la extensa variación en sensibilidad y tipo de respuesta intra especies hace imposible el cálculo de la dosis tóxica mínima; para resolver esta dificultad se proponen los cálculos de la DT_{50} que es la dosis que produce signos tóxicos en el 50% de los animales: la DL_{50} que es la dosis que provoca la muerte al 50% de los animales y la Dosis Curativa 50 (DC_{50}), que es la dosis que tiene efectos terapéuticos en el 50% de los animales, sin causar signos tóxicos (4).

Los estudios de toxicidad aguda consisten en determinar la DL_{50} por varias vías de administración, así mismo anotar los efectos tóxicos en varias especies animales, además de determinar si hay actividad farmacodinámica en la droga. Así tendremos que en una población de animales de la misma especie, pocos individuos serán susceptibles a dosis relativamente bajas y otros se-

El uso de principios activos provenientes de plantas, empleadas como sustancias terapéuticas, nos ha brindado una alternativa para el control de agentes infectantes.

En América del Norte están reportadas cuatro plantas del género Heliopsis: H. scabra, H. gracilis, H. parmifolia y H. longipes (21), con propiedades insecticidas anestésicas y anti bacteriana en sus raíces (21, 17). Estas propiedades se repor tan tan efectivas como las del peritre (Chtysanthemum cineraria-efolium) (15, 21, 9,24).

Las especies Heliopsis longipes sólo se ha reportado en México, en los estados de Ouerétaro, Guanajuato y San Luis Potosí (1, 2, 12, 15, 21, 17, 18), de la familia de las Compuestas.

Esta planta es conocida como chilcuán, chilmécatl, chilcuague, pelitre del país o peritre mexicano. Es una planta herbácea perenne de 20 a 70 cm. de altura; de hojas opuestas, ovaladas de 2 a 4 cms. de largo, aserradas y con peciolo cortos; amarillas con largo pedúnculo. Raíces de 15 a 30 cms. de largo por unos dos milímetros de ancho, con corteza morena que cubre un eje leñoso y amarillento (15, 17, 18).

Las raíces al masticarse producen un sabor acérrimo y picante, adormecen la lengua y provocan abundante secreción de saliva. Estos efectos se obtienen con la corteza de la raíz y no con su eje, (16, 17).

La raíz también se ha empleado como condimento y para la elaboración de bebidas alcohólicas, en este último caso se han mencionado intoxicaciones graves y en ocasiones muerte por inges

ti6n de excesivas cantidades de la raiz o de sus extractos (10, 16). En medicina puede usarse la tintura como estimulante y el extracto como anestésico (17).

El Heliopsis longipes fue err6neamente clasificada como Erigeron afinis, recibid su nombre correcto hasta 1947 (1, 2, 12, 10, 18).

Se inform6 haber aislado de la raiz del chincuan un compuesto insaturado al que se llam6 "afinina" el cual es el principio insecticida de la raiz (1,2). Posteriormente, se determin6 la estructura de la afinina, que es una N-Isobutil 2,6,8, decatrimonamida (C_{14} , H_{23} , N , O) (12). Qued6 por resolverse las configuraciones Cis o Trans de las dobles ligaduras (10).

Se encontr6 en otra especie del g6nero Heliopsis el compuesto llamado "scabrina", con gran actividad insecticida, fungicida y antibacteriana; esto se descubri6 al comparar la acci6n de las raices de H. scabra con las raices de H. longipes (21). Se report6 que el principio activo de la scabrina era una N-isobutilamida de 18 carbonos y 5 dobles ligaduras, y se sintetizaron las N-Isobutilamidas de los ácidos undecil6nico, nonen-2-6ico y geránico (10); por otra parte se sintetizaron las N-Isobutilamidas de los ácidos: oleico, linoleico, linol6nico, alfa-eleostárico, beta-eleostárico y pseudoeleostárico (13, 14).

En Méjico, Domínguez, Leal y Vinales (10), sintetizaron las N-Isopropilamidas y las N-Isobutilamidas de los ácidos: undecil6nico, ciriámico y chalmúgrico; compararon su acci6n

insecticida con la de la afinina, soluciones de D.D.T. sobre el gorgojo del frijol y concluyeron que:

-La amida que mostró una mayor acción insecticida sobre el gorgojo (Acanthocelides obtectus), fue la N-Isopropil undecilamina.

-La afinina cruda mostró una acción insecticida muy potente, un 92% de efectividad en relación al D.D.T.

-La afinina no pudo cristalizarse, y se obtuvo en forma de una masa viscosa de color verde esmeralda, que coincide con lo que reportó Jacobson (13).

Surge entonces por su acción insecticida, por su acción anestésica, fungicida y antibacteriana el interés médico en las N-Isobutil y N-Isopropil amidas de ácidos insaturados (16, 21, 10, 19).

Como en la literatura disponible no se encontró ningún reporte de toxicidad en animales de los extractos de la planta ni de la afinina o sus derivados, entonces el camino a seguir es conocer la toxicidad del extracto total de la raíz del chilcuán y después la de cada una de sus fracciones. La razón de iniciar los estudios de toxicidad con el extracto alcohólico, es por que popularmente la gente utiliza la tintura y el extracto alcohólico como medicamentos, y por ser el primer paso para la obtención de la afinina (1, 2, 21).

Se menciona además que los primeros estudios sobre principios activos de vegetales, deben obtenerse de extractos alcohólicos para evitar el efecto de posibles enzimas que pudieran

modificar la composición química de los principios activos contenidos en ellos (11).

El objetivo del presente trabajo es determinar la dosis letal 50% del extracto alcohólico total de la raíz del chilcuán (Heliopsis longipes) administrada por vía intraperitoneal en ratas: como parte del estudio de toxicidad aguda de esta raíz.

Este trabajo es parte de una serie de estudios sobre plantas medicinales con uso potencial en medicina veterinaria como una alternativa terapéutica propia.

El trabajo se realizó en la sección de fisiología y farmacología del Departamento de Ciencias Biológicas del Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán, de la Universidad Nacional Autónoma de México.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

En el presente trabajo se utilizó el extracto alcohólico total de la raíz de chilcuán para determinar su DL_{50} en ratas.

El extracto alcohólico se obtuvo de la misma forma que Domínguez (10) y Pérez (19). La planta se colectó en la Sierra del Pinal, Municipio de Victoria estado de Guanajuato, México, lugar citado por Little (16) y Martínez (17) y fue determinada en el Herbario de la Facultad de Ciencias de la U.N.A.M. por el biólogo Francisco Lorea.

Las raíces obtenidas se desecaron y se molieron. Para hacer la extracción alcohólica se usó un extractor tipo Soxhlet y alcohol etílico absoluto. La extracción se mantuvo hasta que el alcohol apareció incoloro en el extractor; se separó el alcohol por evaporación hasta obtener dos pesos iguales del extracto, a éste nos referiremos como extracto alcohólico total.

Posteriormente se hicieron las diluciones escogidas para cada tratamiento, el vehículo de las diluciones fue agua destilada. Las diluciones hechas fueron de 100, 200, 400 y 800 mg de extracto alcohólico total por ml de suspensión. Una vez que fueron hechas las diluciones, estas se mantuvieron en baño maría a $45^{\circ}C$ para mantener la suspensión homogénea hasta el momento de la dosificación, una vez lista la dosis, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inyectó por vía intraperitoneal.

Para la determinación de la DL_{50} se utilizó un diseño experimental completamente aleatorizado (20, 6, 5, 4, 3, 8).

Se formaron aleatoriamente cinco grupos de ratas de las cepas: Wistar y Long Evans; con 20 animales cada grupo: 11 hembras Wistar, 4 machos Wistar y 5 machos Long Evans. Estos grupos fueron sometidos a los tratamientos experimentales asignados al azar los cuales quedaron de la siguiente manera:

Tratamiento o grupo 1: 0.0 mg/kg de p.c. control (placebo agua destilada).

Tratamiento o grupo 2: 100 mg/kg de p.c. de extracto alcohólico total.

Tratamiento o grupo 3: 200 mg/kg de p.c. de extracto alcohólico total.

Tratamiento o grupo 4: 400 mg/kg de p.c. de extracto alcohólico total.

Tratamiento o grupo 5: 800 mg/kg de p.c. de extracto alcohólico total.

Tomando en cuenta las consideraciones dadas por los autores antes citados, la droga en estudio se inyectó el mismo día a todos los grupos.

La vía de administración de la droga fue intraperitoneal (I.P.), para todos los animales de cada grupo. Esta vía se prefirió dada la facilidad de aplicación, la cantidad de volumen que acepta y por el estado físico de la droga, que en este caso fue una suspensión muy densa y difícil de mantener homogénea.

El volumen que se inyectó fue proporcional al peso del animal y siempre se conservó la misma dosis para los animales de un mismo tratamiento.

Las dosis usadas en este estudio se escogieron después de haber realizadouna prueba preliminar, en la que se determinó la dosis a la cual los animales presentaron los primeros signos de toxicidad; la droga se probó a concentraciones de 0.10, 1.0, 10.0 y 100 mg/kg de p.c. más un grupo control; se trabajó con un total de 20 animales. Los primeros signos de toxicidad se encontraron en la dosis de 100 mg/ kg p.c. de extracto alco_hólico total.

Los resultados se recabaron durante los primeros 7 días del experimento (prueba de toxicidad aguda).

Los resultados fueron tabulados en columnas correspondientes a:

Dosis, número de vivos, número de muertos, acumulativa de vivos, acumulativa de muertos y porcentaje de mortalidad. La columna acumulativa de vivos se formó asumiendo que un animal sobreviviente a una dilución dada habría sobrevivido a una dilución mayor. De la misma manera la columna acumulativa de muertos se formó asumiendo que un animal muerto a una dilución dada habría muerto a cualquier dilución menor o de mayor concentración de la droga. La tasa de mortalidad para cada tratamiento, se obtuvo de la columna acumulativa de muertos (20, 4,6).

Los resultados fueron analizados por el método de Reed y Muench (20) gráficos en papel semi-log y probit-log, este último propuesto por Bliss y Marks (5 y 6); estos análisis gráficos nos dieron la pendiente de regresión entre mortalidad y dosis de la droga que ayudó a obtener la DL_{50} por interpolación.

También se obtuvo el intervalo de confianza para la DL_{50} de todos los animales en conjunto, como lo menciona Basil (4): por medio de la fórmula:

$$DL_{50} \pm \text{antilog } t / \left[b \sqrt{S (wn)} \right] \text{ donde:}$$

n = número de animales por grupo

w = coeficiente de ponderación, que corresponde al porcentaje de respuesta esperada a una dosis dada.

g = sumatoria

b = pendiente de la recta

t = valor de tablas para t de Student (P = 0.05) y S (wn) - 2 g.l.

Una vez que se obtuvo la DL_{50} y su intervalo de confianza se decidió comprobarla empíricamente usando la misma vía de aplicación. Los animales utilizados en esta prueba fueron 10 hembras Wistar, con un peso promedio de 257 g. Se anotó dosis aplicada, volumen aplicado, tiempo en que se iniciaron los signos tóxicos después de la aplicación, tiempo en que cesaron los signos tóxicos después de la aplicación y observaciones (muertes, sobrevivencia y principales signos tóxicos aparentes).

R E S U L T A D O S

Los resultados de la estimación de la DL_{50} se reportan en el cuadro No. 1; en el que se muestra para cada tratamiento en número de animales hembras y machos de cada cepa, el número de animales vivos, el número de animales muertos, la columna acumulativa de vivos, la columna acumulativa de muertos, el porcentaje de vivos y el porcentaje de muertos.

De este cuadro se hace resaltar que sólo hubo mortalidad en los tratamientos 4 y 5.

En la gráfica número 1 se presenta graficados en papel semi-log los resultados de porcentaje de mortalidad contra dosis de la droga en estudio para cada cepa, sexo y para todos los animales en conjunto, de donde se interpola la DL_{50} según Reed y Muench (20).

En la gráfica número 2 se presentan graficados en papel probit-log, los resultados de porcentajes de mortalidad contra dosis de la droga en estudio para cada cepa, sexo y para todos los animales en conjunto, de donde se interpola la DL_{50} según Bliss y Marks (4, 5).

En el cuadro número 2, se muestran las observaciones de la prueba empírica para DL_{50} obtenida. Se anota en este cuadro: el peso del animal, los miligramos aplicados por vía intraperitoneal, los mililitros de volumen total aplicado, el tiempo en que se iniciaron los signos tóxicos después de la aplicación de la droga, el tiempo en que cesaron los signos tóxicos después

de la aplicación de la droga, así como las observaciones de vi
vos, muertos y de los principales signos tóxicos aparentes.

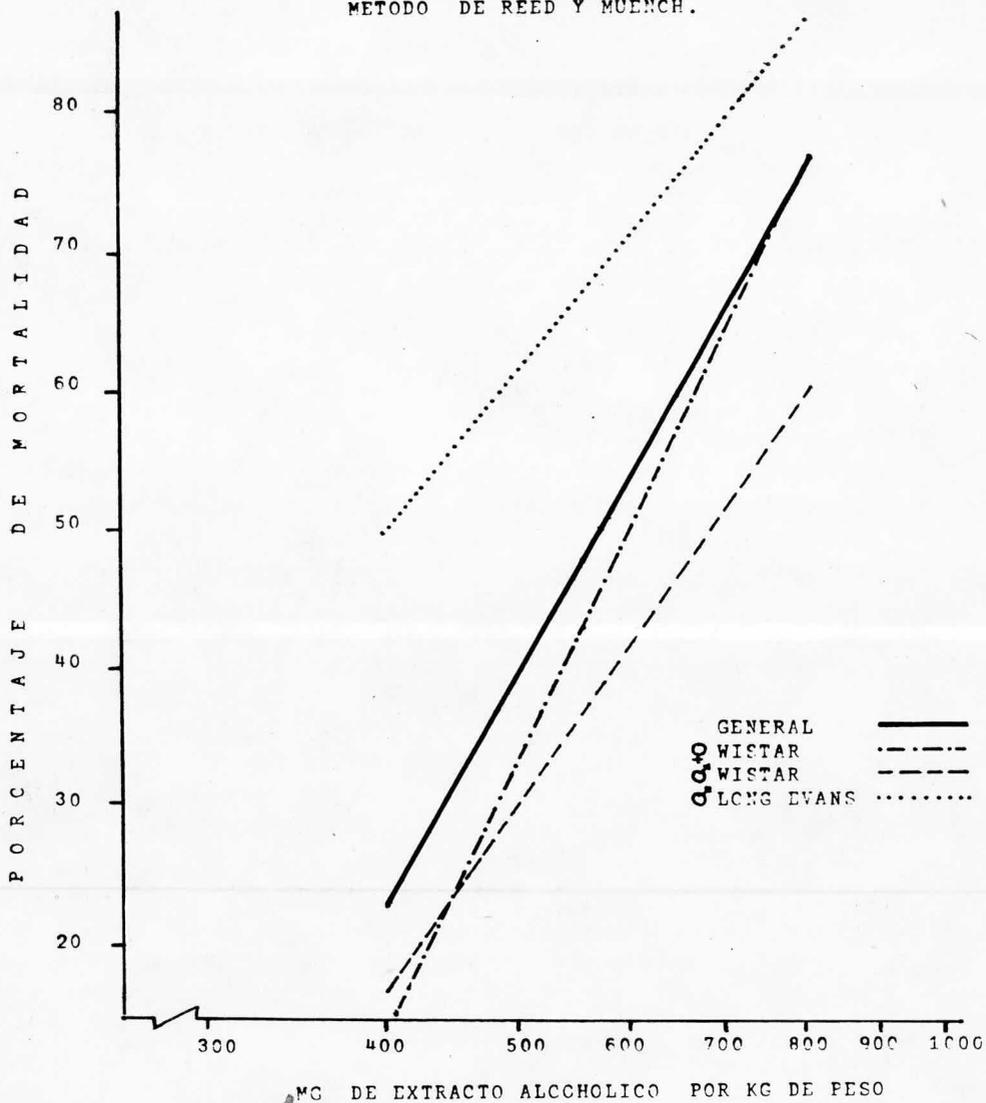
De este cuadro se hace resaltar que en la mayoría de los
animales, los signos tóxicos se iniciaron dentro de los primeros
5 minutos, la muerte de los animales susceptibles a la dosis
letal fue en la mayoría dentro de los 10 primeros minutos.

CUADRO No. 1

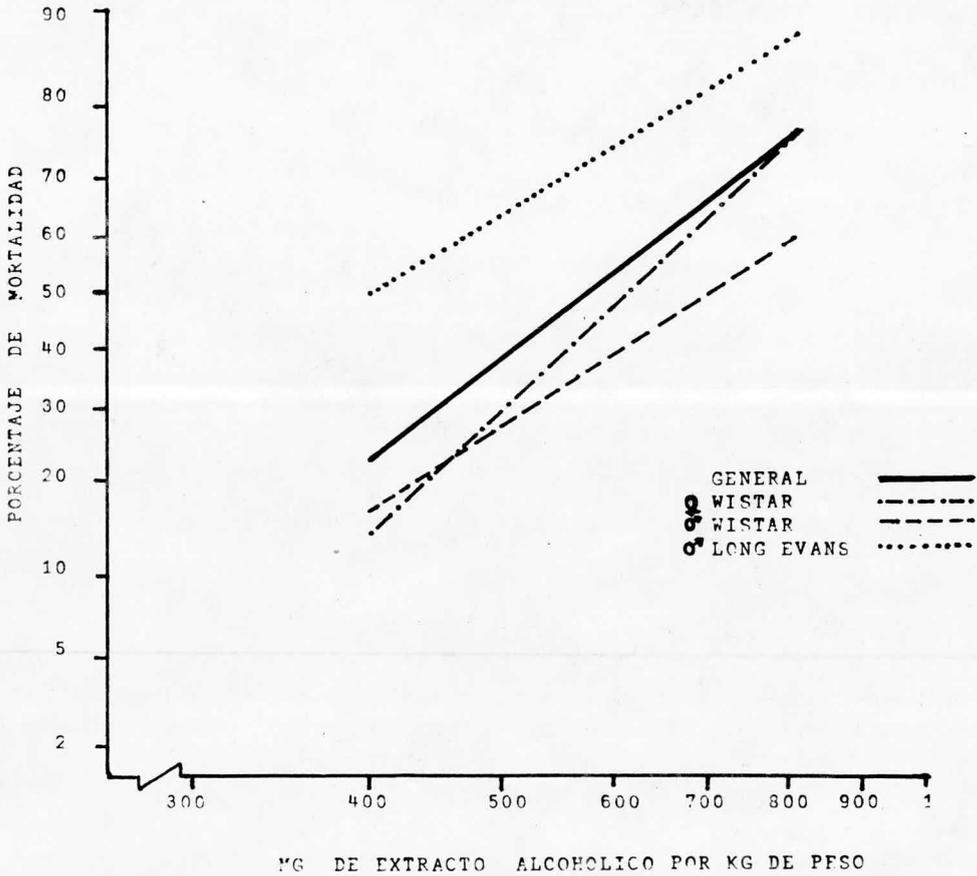
DATOS PARA LA OBTENCION DE LA DL₅₀

| TRATAMIENTO | NUMERO DE ANIMALES EN EL LOTE | VIVOS | MUERTOS | VIVOS ACUMULADOS | MUERTOS ACUMULADOS | % VIVOS | % MUERTOS | |
|--------------------|----------------------------------|-------|---------|---------------------|-----------------------|------------|--------------|-------|
| 1 0.0 mg/kg | ♀ Wistar | 11 | 11 | 0 | 45 | 0 | 100 | 0 |
| | ♂ Wistar | 4 | 4 | 0 | 17 | 0 | 100 | 0 |
| | ♂ Long Evans | 5 | 5 | 0 | 18 | 0 | 100 | 0 |
| | Total | 20 | 20 | 0 | 80 | 0 | 100 | 0 |
| 2 100 mg/kg | ♀ Wistar | 11 | 11 | 0 | 34 | 0 | 100 | 0 |
| | ♂ Wistar | 4 | 4 | 0 | 13 | 0 | 100 | 0 |
| | ♂ Long Evans | 5 | 5 | 0 | 13 | 0 | 100 | 0 |
| | Total | 20 | 20 | 0 | 60 | 0 | 100 | 0 |
| 3 200 mg/kg | ♀ Wistar | 11 | 11 | 0 | 23 | 0 | 100 | 0 |
| | ♂ Wistar | 4 | 4 | 0 | 9 | 0 | 100 | 0 |
| | ♂ Long Evans | 5 | 5 | 0 | 8 | 0 | 100 | 0 |
| | Total | 20 | 20 | 0 | 40 | 0 | 100 | 0 |
| 4 400 mg/kg | ♀ Wistar | 11 | 9 | 2 | 12 | 2 | 85.72 | 14.28 |
| | ♂ Wistar | 4 | 3 | 1 | 5 | 1 | 83.34 | 16.66 |
| | ♂ Long Evans | 5 | 2 | 3 | 3 | 3 | 50.00 | 50.00 |
| | Total | 20 | 14 | 6 | 20 | 6 | 76.93 | 23.07 |
| 5 800 mg/kg | ♀ Wistar | 11 | 3 | 8 | 3 | 10 | 23.08 | 76.92 |
| | ♂ Wistar | 4 | 2 | 2 | 2 | 3 | 40.00 | 60.00 |
| | ♂ Long Evans | 5 | 1 | 4 | 1 | 7 | 12.50 | 87.50 |
| | Total | 20 | 6 | 14 | 6 | 20 | 23.07 | 76.93 |

GRAFICA No. 1 ESTIMACION GRAFICA DE LA DL₅₀ DEL EXTRACTO ALCOHOLICO DE LA RAIZ DE CHILCUAN. METODO DE REED Y MUENCH.



GRAFICA No. 2 ESTIMACION GRAFICA DE LA DL₅₀ DEL EXTRACTO ALCOHOLICO DE LA RAIZ DE CHILCUAN. METCDO DE BLISS Y MARKS.



CUADRO No. 2

OBSERVACIONES DE LA PRUEBA EMPIRICA PARA LA DL₅₀

| PESO GRAMOS | MILIGRAMOS APLICADOS | MILILITROS APLICADOS | TIEMPO DE PRESENTACION DE SIGNOS TOXICOS DESPUES DE LA APLICACION | TIEMPO DE CESE DE SIGNOS TOXICOS DESPUES DE LA APLICACION | OBSERVACIONES |
|-------------|----------------------|----------------------|---|---|---|
| 301 | 204 | 1.02 | 2 minutos | 5 minutos | Incoordinación, contracciones, disnea, asfixia. Murió. |
| 277 | 188.4 | 0.94 | 4 " | 10 " | Incoordinación, dolor, contracciones, rigidez, páro respiratorio, cardiaco. Murió |
| 285 | 194 | 0.97 | 3 " | 30 " | Muy excitable, respiración normal, dolor. Vivió. |
| 315 | 214.2 | 1.07 | 3 " | 55 " | Disnea, postración, no apoya las patas, inapetencia. Vivió |
| 236 | 160.5 | 0.80 | 4 " | 51 " | Dolor, contracciones, postración, disnea, inapetencia Vive |
| 258.5 | 176 | 0.88 | 2 " | 6 " | Contracciones, postración, disnea, páro resp. Murió. |
| 231 | 157 | 0.79 | 3 " | 38 " | Dolor, taquipnea. Vivió. |
| 204 | 139 | 0.69 | 5 " | 24 " | Dolor, respiración normal Vivió. |
| 238 | 162 | 0.81 | 2 " | 4 " | Murió muy rápido. |
| 225 | 153 | 0.78 | 2 " | 5 " | Dolor postración, contracciones, incoordinación, rigidez disnea, páro resp., cardiaco Muerte. |

D I S C U S I O N

Aunque los efectos tóxicos del extracto alcohólico total de la raíz del chilcuán, comenzaron a dosis de 100 mg/kg de p.c., como se vió en la prueba preliminar; ya en la estimación de la DL_{50} los resultados presentaron una mortalidad nula en los tratamientos de 100 y 200 mg/kg. de p.c., para las dos cepas por vía peritoneal; lo que nos hace pensar que el extracto total alcohólico tiene un margen de toxicidad muy amplio.

Fue a dosis de 400 mg/kg de p.c. que causó un 23.07% de muertes y con el tratamiento de la dosis más alta 800 mg/kg de p.c., causó una mortalidad cercana al 77%: lo que indicó que la DL_{50} se encontraba entre 400 y 800 mg/kg de p.c. Una vez que se analizaron los resultados por el método aritmético de Reed y Muench (20), se obtuvo la DL_{50} que fue de 566 mg/kg de p.c. Esta también se pudo estimar por interpolación de tasas de mortalidad contra dosis de la droga, graficados en papel semi-logarítmico por ser la misma función (gráfica 1).

Aunque el método de Reed-Muench es uno de los más sencillos y usados por su aceptable repetibilidad, sus ventajas y desventajas estadísticas son reconocidas (7). Una de sus desventajas es que no nos permite obtener el intervalo de confianza de la DL_{50} calculada.

Bliss y Marks (5) proponen para la estimación de la DL_{50} convertir las dosis a logaritmos y el porcentaje de mortalidad a equivalentes de probabilidad de distribución normal, y lograr

una mejor linearización, para la relación probabilidad-respuesta y log-dosis. Esta transformación puede ser facilitada por el uso de papel gráfico probit-log (gráfica 2); sobre el cual las dosis y las correspondientes tasas de respuesta pueden obtenerse por interpolación. Por este análisis gráfico, la DL_{50} para todos los animales del experimento fue de 560 mg/kg de p.c.

Tomando como base el método anterior Basil (4), sugirió una fórmula para obtener el rango de confianza para una DL_{50} calculada. Para esto tenemos que recordar que la DL_{50} y sus límites de confianza son realmente el logaritmo de la dosis + el logaritmo del error: esto es sumar o restar logaritmos, o dividir o multiplicar en la dosis real calculada. El intervalo de confianza para la DL_{50} obtenida por el método de Reed y Muench (20) fue de: 398 a 805 mg/kg de p.c.; y para la DL_{50} obtenida según Bliss y Marks (5) fue de 393 a 797 mg/kg de p.c. ambas con $P = 0.05$ y con 20 grados de libertad.

Para la prueba de comprobación de la DL_{50} se decidió usar la dosis más alta para la cepa Wistar: 682 mg/kg de p.c. (20) y al mismo tiempo confirmar el intervalo de confianza calculado. Los resultados de esta prueba fueron la mejor confirmación de la DL_{50} obtenida.

Por otro lado, con esta última prueba que influyó el trabajo, se pudo apreciar que el extracto alcohólico total de la raíz del chilcuán por vía intraperitoneal tiene un alta velocidad de absorción, ya que el tiempo promedio al que comenzaron los signos tóxicos después de la aplicación de la droga, fue de

tres minutos. Así mismo parece tener también una alta velocidad de depuración, pues los animales que sobrevivieron, una vez transcurridos 60 minutos aproximadamente, se les pronosticó favorablemente. Estas observaciones coinciden con las que hizo Roark (21), cuando estudió la toxicidad del extracto total (obtenido con éter de petróleo) de la raíz de Heliopsis scabra, administrado por sonda estomacal a ratas, a una dosis de 300 mg/kg. Los signos de toxicidad aparecieron dentro de los primeros 15 minutos después de la administración, e incluyeron: extrema salivación, arqueamiento del dorso, convulsiones, incordinación, aparente dolor y depresión. Los animales que sobrevivieron aparecieron completamente recuperados al final de las 72 horas.

Puesto que en los estudios de toxicidad aguda se proponen varias vías de aplicación para una misma droga y en varias especies, se sugiere la determinación de la DL_{50} del extracto alcohólico total de la raíz de chilcuán en caninos, por vía intravenosa y oral; para poder determinar con mayor precisión la velocidad de absorción y de excreción. Esto se propone dada la facilidad de utilización de esas vías que la especie permite. Así mismo, se sugiere determinar el efecto sexo sobre la estimación de la DL_{50} . Por otro lado, se propone también que las dosis escogidas para determinar dosis letales que maten al 50 % de los animales, sean entre los 400 y 800 mg/kg de p.c.: independientemente de la especie que se trate.

C O N C L U S I O N F S

La dosis letal 50% del extracto total alcohólico de la raíz de chilcuán (Heliopsis longipes) en ratas de las cepas Wistar y Long Evans, por vía intraperitoneal, determinada por el método de Reed y Muench (20), fue de:

566 mg/kg de peso, para todos los animales en conjunto.

592 mg/kg de peso, para hembras Wistar.

682 mg/kg de peso, para machos Wistar.

400 mg/kg de peso, para machos Long Evans.

Estos resultados también coincidieron con los estimados gráficamente en papel semi-logaritmico, por ser la misma función.

Del análisis gráfico en papel probit-logaritmico, propuesto por Bliss y Marks (5), la dosis letal 50% del extracto alcohólico total de la raíz de chilcuán (Heliopsis longipes) para ratas de las cepas Wistar y Long Evans, por vía intraperitoneal fue de:

560 mg/kg de peso, para todos los animales en conjunto.

605 mg/kg de peso, para hembras Wistar.

680 mg/kg de peso, para machos Wistar.

400 mg/kg de peso, para machos Long Evans.

De estos dos métodos quedan por resolver estadísticamente sus diferencias.

El rango de confianza para la dosis letal 50% del extracto alcohólico total de la raíz de chilcuán fue de:

398 a 805 mg/kg de peso para la obtenida según Reed y Muench (20).

393 a 797 mg/kg de peso, para la obtenida según Bliss y Marks (5).

A dosis de 682 mg/kg de peso, de extracto total alcohólico inyectado a hembras Wistar por vía intraperitoneal se cumple la dosis que mata al 50% de los animales.

Por el tiempo de presentación de los signos tóxicos y muerte después de la aplicación de la droga, se puede decir que el extracto total alcohólico de la raíz del chilcuán inyectado por vía I.P.. en ratas. tiene una velocidad de absorción alta,

Por el tiempo de terminación de los signos tóxicos y la aparente recuperación de los animales después de aplicada la droga, se puede decir, que el extracto alcohólico total de la raíz de chilcuán, tiene una velocidad de depuración alta y que animales que sobreviven después de una hora de aplicado el extracto I.P., tienen un pronóstico favorable.

L I T E R A T U R A C I T A D A

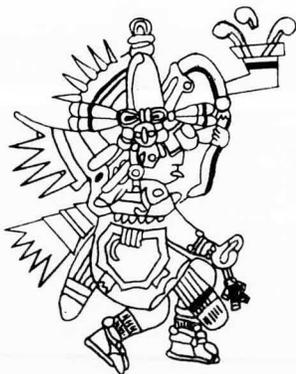
- 1) Acree, F. Jr.: Jacobson, M. and Haller, H. L.: An amida possessing insecticidal properties from the roots of Erigeron affinis. D. C. J. Org. Chem. 10: 233-242 (1945).
- 2) Acree, F. Jr. : Jacobson, M. and Haller, H. L.: The structure of affinin, the insecticidal amide from Erigeron affinis. D. C. J. Org. Chem. 10: 449-451 (1945).
- 3) Apellaniz, de la P. H.: El uso de antihistamínicos y sus tancias antianafilácticas en el envenenamiento por mordedura de serpiente. Tesis de licenciatura. Fac. Med. Zoot. U.N.A.M. México (1980).
- 4) Basil, B.: Statistical evaluation in chemotherapy. Experimental Chemotherapy. Schnitzer, R. J.: Hawking, F., vol. 1 Academic Press, U.S.A. 1963.
- 5) Bliss, C. I. and Marks, H. P.: The biological assay of insulin II. The estimation of drug potency from a graded response Quart. J. Pharm. and Pharmacol 12: 182-205 (1939).
- 6) Bushby, S.R.M.: Toxicity in Chemotherapy, Experimental Chemotherapy. Schitzer, R. J.; Hawking, F. vol 1 Academic Press, U.S.A. 1963.
- 7) Cunninham, C.H.: Virología práctica. Edit. Zaragoza, Acribia, España. 1971.

- 8) Chatterjes, S.: Price, R.: Regression analysis by example.
Ed. J. Willey Sons, U.S.A. 1963
- 9) Diccionario Enciclopédico Espasa: Tomo 18: 847. Espasa-Calpe Madrid, España. 1978.
- 10) Domínguez, J. A.; Leal, D. G. y Vinales, D. M.: Síntesis de N-Isopropil y N-Isobutil amidas de algunos ácidos y comparación de su acción insecticida con la Afinina. Ciencia México. 17: 213-216 (1957).
- 11) Domínguez, X.: Métodos de investigación fitoquímica.
Ed. Lirusa, México 1974.
- 12) Hernández, F.: Historia Natural de la Nueva España.
Vol. II: 233. Universidad Nacional de México. 1959.
- 13) Jacobson, M.: Acree, F. Jr. and Haller, H. L.: Correction of the source of affinin (N-Isobutyl 2,6,8 decatrienoamide). J. Org. Chem. 10: 731-732 (1947).
- 14) Jacobson, M.: Constituents of Heliopsis longipes III
Cis-Trans isomerism in affinin. J. Am. Chem. Soc., 76: 4606-46-8 (1954).
- 15) Jacobson, M.: Constituents of Helionsis species IV. The total synthesis of Trans-affinin. J. Am. Chem. Soc. 77: 2461-2463 (1955).
- 16) Little, E.: El Chilcuague (Heliopsis longipes) planta insecticida. Boletín de la Sociedad Botánica de México, 7: 23-27 (1948)

- 17) Martínez, M.: Las Plantas Medicinales de México. Ed. Botas México 1956.
- 18) Martínez, M.: Catálogo de Nombres Vulgares y Científicos de Plantas Mexicanas. Fondo de Cultura Económica. México 1979.
- 19) Pérez, C. J.: Efectos antibacterianos in vitro de la raíz de chilcuán (Heliopsis longipes). Tesis de licenciatura, Fac. de Est. Sup. Cuautitlán. U.N.A.M. México. (1981).
- 20) Read, L.L. and Muench, H.: A simple method for estimating fifty percent endpoint. Am. J. Hgg., 27 (3): 493 (1938).
- 21) Roark, R. C. Scabrin. Proceedings Chemical Specialties, Manufacturers Assn. N. Y. U.S.A., 77: 125-137 (1950).
- 22) Rzedowski, J.: Plantas Interesantes del Estado de San Luis Potosí, II. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México 1955.
- 23) Schnitzer, R. J. and Hawking, F.: Experimental Chemotherapy Vol. I. Academic Press. U.S.A. 1963.
- 24) Webster's Third New International Dictionary of the English Language Unabridged. G. & C. Merriam Co., U.S.A., 1971.

QUETZALCOATL

Quetzalcóatl, fue quizás el más complejo y fascinante de todos los Dioses mesoamericanos. Su concepto primordial, sin duda muy antiguo en el área, parece haber sido el de un monstruo serpiente celeste con funciones dominantes de fertilidad y creatividad. A este núcleo se agregaron gradualmente otros aspectos: la leyenda lo había mezclado con la vida y los hechos -- del gran Rey sacerdote Topiltzin, cuyo título sacerdotal era el propio nombre del Dios del que fue especial devoto. En el momento de la conquista, Quetzalcóatl, considerado como Dios único desempeñaba varias funciones: Creador, Dios del viento, Dios del planeta Venus, héroe cultural, arquetipo del sacerdocio, patrón del calendario y de las actividades intelectuales en general, etc. Un análisis adicional es necesario para poder desentrañar los hilos aparentemente interdependientes que entran al tejido de su complicada personalidad.



IMPRESO EN LOS TALLERES DE:
EDITORIAL QUETZALCOATL, S. A.
MEDICINA No. 37 LOCALES 1 Y 2 (ENTRADA POR PASEO DE LAS
FACULTADES) FRENTE A LA FACULTAD DE MEDICINA DE C. U.
MEXICO 20, D. F. TELEFONOS 658-71-66 Y 658-70-88

