



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES**  
**IZTACALA**

---

---

**“DOSIS LETAL MEDIA Y EFECTO DE  
ERISODINA Y ERISOPINA  
SOBRE LA ACTIVIDAD MOTORA EN RATAS”**

**T E S I S**

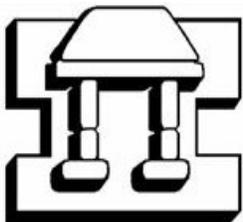
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :**

**ARACELI MONTOYA ESTRADA**

**DIRECTORA DE TESIS:  
M. EN C. MARÍA EUGENIA GARÍN AGUILAR**



**IZTACALA**

**LOS REYES IZTACALA, EDO. DE MÉX. 2005**



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.

## **JURADO ASIGNADO**

<b>PRESIDENTE</b>	<b>DR. JOSÉ GUILLERMO ÁVILA ACEVEDO</b>
<b>VOCAL</b>	<b>M. en C. MARIA EUGENIA GARÍN AGUILAR</b>
<b>SECRETARIO</b>	<b>Biol. JOSÉ LUIS MUÑOZ LÓPEZ</b>
<b>SUPLENTE</b>	<b>M. en C. DAVID SEGURA COBOS</b>
<b>SUPLENTE</b>	<b>M. en C. EMELIA CAMPOY OTERO</b>

Este trabajo de investigación se realizó en el laboratorio L-514 de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala bajo la dirección de la Mtra. María Eugenia Garín Aguilar y con el apoyo otorgado por el Programa de Apoyo a Profesores de la Carrera para la Formación de Grupos de Investigación (PAPCA-FES Iztacala, UNAM) y por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-DGAPA, UNAM) IN216803, IN 247504.

## **DEDICATORIA**

### **A mi madre:**

A ella por su apoyo, comprensión, paciencia y amor incondicional que me ha brindado y por todo eso y más he logrado alcanzar una de las metas más importantes de la vida que es mi formación académica.

### **A la memoria de mi padre:**

A él, por que se que aunque no está presente, siempre confío en mí.

### **A mis hermanos:**

#### **Miguel Ángel, Mario**

Quienes de igual forma me apoyaron moral, económicamente y siempre me brindaron una palabra de aliento.

#### **A César †**

Quien fue siempre un impulso para salir adelante y que se que siempre estuvo conmigo, gracias por haberte conocido.

### **A mis cuñadas, tíos y sobrinas:**

Que siempre estuvieron a mi lado y son parte importante de mi vida.

### **A mis grandes amigas:**

Elizabeth, Magali, Gabriela y Angélica, gracias por su amistad, cariño y apoyo sincero.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

Por que sobre todas las cosas me permitió salir adelante.

### **A la M. en C. María Eugenia Garín Aguilar y al Dr. Gustavo Valencia del Toro:**

Por su paciencia, confianza y por haberme enseñado que las cosas siempre pasan cuando deben ocurrir.

### **Al Dr. José G. Ávila, al M en C. David Segura, al Biól. José L. Muñoz y a la M en C. Emelia Campoy:**

Por las observaciones realizadas y atinadas sugerencias en la revisión de este trabajo.

### **Al laboratorio L-514, al Bioterio, Biblioteca y Servicios Documentales de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala.**

A todas aquellas personas que de una u otra forma me aportaron algo y así hoy poder cumplir con esta meta.

## ÍNDICE

### RESUMEN

#### 1 INTRODUCCIÓN

- a) Distribución geográfica del género *Erythrina*
- b) Usos del género *Erythrina*

#### 2 ANTECEDENTES

- a) Aspectos farmacológicos de los alcaloides de *Erythrina*
- b) Estructura y función de los receptores nicotínicos
- c) Los alcaloides erisodina y erisopina
- d) Cámara de evitación inhibitoria
- e) Modelo de laberinto T elevado

#### 3.- JUSTIFICACIÓN

#### 4.- OBJETIVOS

#### 5.- METODOLOGÍA

- a) Determinación de la LD<sub>50</sub> para Erisodina y Erisopina
- b) Determinación del efecto de Erisodina y Erisopina sobre la actividad motora de ratas

#### 6.- RESULTADOS

##### Experimento 1

- a) Dosis letal media para el alcaloide Erisodina
- b) Dosis letal media para el alcaloide Erisopina

##### Experimento 2

- a) Actividad motora horizontal (AMH)
- b) Actividad motora vertical (AMV)

#### 7.- DISCUSIÓN

#### 8.- CONCLUSIONES

#### 9. – BIBLIOGRAFÍA

## LISTA DE FÍGURAS

- Figura 1. Género *Erythrina*  
Figura 2. Partes de las hojas  
Figura 3. Semillas del género *Erythrina*  
Figura 4. Distribución geográfica del género *Erythrina*  
Figura 5. Alimentos preparados con flores de *Erythrina*  
Figura 5. Artesanías elaboradas con *Erythrina*  
Figura 6. Árboles de *Erythrina*  
Figura 7. Estructura química de erisodina  
Figura 8. estructura química de Erisopina  
Figura 9. Estructura de los receptores nicotínicos de Acetilcolina  
Figura 10. Cámara de evitación inhibitoria (Gold, 1986).  
Figura 11. Laberinto en T elevado (Zangrossi y Graeff 1997).  
Figura 12. Administración por vía intraperitoneal de las dosis de los alcaloides  
Figura 13. Cámara de actividad motora  
Figura 14. Curva de probit que relaciona la mortalidad con la dosis del alcaloide erisodina cuya  $LD_{50}$  fue de 62.93 mg/kg  
Figura 15. Curva de probit que relaciona la mortalidad con la dosis del alcaloide erisopina cuya  $LD_{50}$  fue de 11.50 mg/kg  
Figura 16. Curva de Actividad Motora Horizontal  
Figura 17. Curva de Actividad Motora Vertical  
Tabla 1. Dosis letal media con fracciones y alcaloides del género *Erythrina*.  
Tabla 2. Dosis de erisodina administradas y número de ratones muertos.  
Tabla 3. Dosis de erisopina administradas y número de ratones muertos.  
Tabla 4. Dosis letal media de algunos alcaloides de *E. americana*, administrados a ratas y ratones por diferentes vías  
Tabla 5. Valor medio de la Actividad Motora Horizontal.  
Tabla 6 Valor medio de la Actividad Motora Vertical

## RESUMEN

El género *Erythrina* es motivo de investigación química debido a la gran cantidad de alcaloides que produce. A partir de semillas de *E. americana* y *E. herbacea* en el laboratorio se han aislado los alcaloides erisodina y erisopina. Cabe señalar que antes de este reporte no se había indicado la dosis letal media (LD<sub>50</sub>) para estas sustancias cuando se administran a ratones por vía intraperitoneal (ip). Por otro lado, estudios recientes han destacado el papel de erisodina como un potente antagonista competitivo de receptores acetilcolinérgicos nicotínicos de tipo neuronal subtipo  $\alpha_4\beta_2$ , lo que nos permite usarle para determinar el papel de este subtipo de receptores en los procesos de memoria y aprendizaje. Los mecanismos que subyacen a estos procesos mnemónicos se estudian en el laboratorio empleando los modelos de evitación inhibitoria y el laberinto T elevado; en estos paradigmas se requiere que los animales experimentales ejecuten una respuesta: evitar un choque eléctrico en las patas cuando pasan al compartimiento de castigo de la cámara de evitación o desplazarse a través de los brazos del laberinto. Es evidente entonces que al trabajar con estos modelos sea indispensable realizar experimentos que permitan dissociar el efecto de los fármacos sobre los procesos mnemónicos de su efecto sobre la actividad motora de los animales, es decir primero hay que demostrar que las dosis empleadas no interfieren con la conducta que se espera ejecuten los animales en el modelo farmacológico seleccionado. Por lo antes expuesto, en este estudio se plantearon los siguientes objetivos: determinar la dosis letal media de erisodina y erisopina por vía ip en ratones y evaluar el efecto de la administración ip de estos alcaloides sobre la actividad motora horizontal y vertical en ratas. Para determinar la LD<sub>50</sub> se utilizaron ratones macho CD-1 (25-35 g) distribuidos al azar en grupos independientes (n=10) para recibir 30, 50, 55, 70, 100 ó 120 mg/kg de erisodina. Otros grupos recibieron 4.93, 10.05, 12.09, 13.10, 14.97 ó 25.13 mg/kg de erisopina. Se registró el número de individuos muertos dentro de cada grupo y los datos se sometieron a un análisis de probit. Para evaluar la actividad motora se utilizaron ratas macho Wistar (250-350 g) distribuidas al azar en grupos independientes (n=10), para recibir erisodina 0.9 mg/kg, erisopina 1.8 mg/kg o mecamilamina 5.37 mg/kg. Un grupo adicional de animales recibió 1 mL/kg de solución salina isotónica (vehículo). Los valores de actividad motora horizontal y vertical fueron analizados empleando un ANOVA (medidas repetidas) en un diseño mixto de 4 X 8 (droga x intervalo de tiempo), aplicándose la prueba post-hoc de Duncan. El estudio mostró que la LD<sub>50</sub> del alcaloide erisodina fue de 62.93 mg/kg y la de erisopina fue de 11.50 mg/kg. El alcaloide erisopina resultó ser 5.47 veces más tóxico que erisodina. Por lo que respecta a la actividad motora horizontal y vertical, no se observaron diferencias significativas entre los grupos al analizar el factor droga; por lo que se puede asegurar que la administración de estos alcaloides en las dosis analizadas no interfiere con la respuesta que se requiere ejecuten los animales en los modelos conductuales utilizados en el laboratorio.

## 1. INTRODUCCIÓN

Debido a la gran diversidad de hábitat que existen en nuestro país hay un considerable número de especies de microorganismos, animales, vegetales y hongos que desde hace mucho tiempo el hombre ha utilizado como alimento, vestido o como recurso medicinal. Actualmente gran parte de la población sigue empleando a estas especies de manera directa para preservar su salud, a esto se le conoce como medicina tradicional.

Las propiedades medicinales de las plantas se deben a la presencia de metabolitos secundarios, entre los que se encuentran fenoles, terpenos, esteroides, alcaloides entre otros. Muchos de estos metabolitos son principios activos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades que afectan al hombre (Ramírez, 1997). Estas sustancias han llegado a ser aisladas y muchas de ellas, utilizadas por sus propiedades terapéuticas.

Los alcaloides son un tipo de metabolitos secundarios presentes en las plantas a los que se deben muchos de sus efectos medicinales. Los alcaloides son compuestos orgánicos cristalinos de reacción básica; contienen uno o más átomos de nitrógeno que forman parte de un anillo y que poseen actividad farmacológica en los animales y en el ser humano (Valencia, 1995); poseen estructuras moleculares complejas, con uno o varios anillos heterocíclicos como un pirrol, piridina, pirrolidina, quinolina o isoquinolina, pero ocasionalmente se encuentran del lado de una cadena alifática. Los alcaloides pueden presentarse como aminas

derivadas teóricamente de amonio, la mayoría como aminas terciarias, ocasionalmente como aminas secundarias y, con menor frecuencia como compuestos cuaternarios (Maldoni, 1991).

Algunos de los alcaloides son considerados como fármacos, los cuales son sustancias químicas capaces de modificar procesos fisiológicos y bioquímicos en los seres vivos. En general un fármaco produce tanto efectos deseables (terapéuticos) como indeseables (adversos, tóxicos) (Henkel, 1992).

Para el hombre, los alcaloides juegan un papel importante en la industria química, farmacéutica y a nivel fisiológico, pues debido a sus efectos se les han dado diversos usos entre los que destacan el analgésico (cocaína), relajante muscular (papaverina), estimulante nervioso (cafeína), tranquilizante (reserpina, deserpina), anestésico narcótico (codeína, morfina), entre otros (Henkel, 1992).

Dentro del reino vegetal un género que ha ocupado a los investigadores desde la década de los 40 es *Erythrina* debido a la gran cantidad de alcaloides que se han encontrado en sus especies. Este género pertenece a la clase de las dicotiledoneas y a la familia Fabaceae; está representado por árboles, arbustos y hierbas perennes con un largo tallo subterráneo y leñoso (Fig. 1); presenta hojas pinnadas trifoliadas, el foliolo terminal es rómbico-ovalado y más grande que los dos foliolos laterales; las flores se disponen en racimos axilares o terminales; la corola es roja o anaranjada; el pétalo del estandarte es largo y elongado y los otros pétalos son pequeños, ver figura 2 (Martínez y Matuda, 1979). El fruto es una legumbre bivalvada, de color y tamaño variable; las semillas comúnmente son

rojas a veces de color café o negras, ver figura 3 (Boyás, 1992). En algunas especies las semillas permanecen unidas a lo largo de la vaina abierta y son fácilmente dispersadas por los pájaros que se alimentan de bayas. En otras especies, las semillas no permanecen en las vainas abiertas y son dispersadas por corrientes de agua y en especies con vainas aladas las semillas son dispersadas por el viento (Neill, 1993).

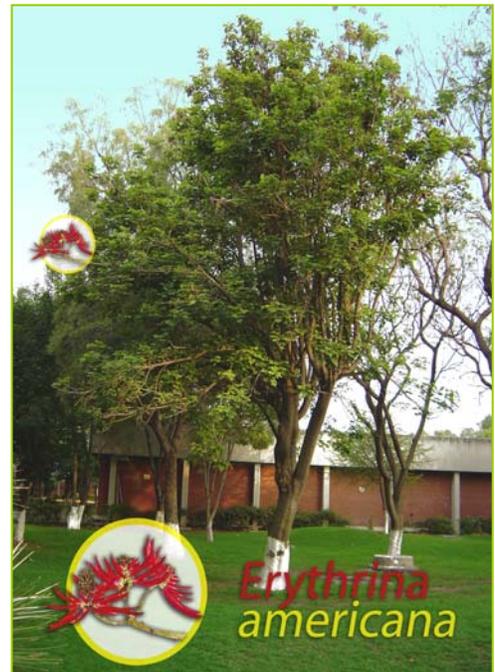


Figura 1. Género *Erythrina*



Figura 2. Partes de las hojas



Figura 3. Semillas del género *Erythrina*

### a) Distribución geográfica del género *Erythrina*

Se conocen alrededor de 113 especies del género *Erythrina* las cuales se distribuyen en regiones tropicales y subtropicales, correspondiendo 31 especies a África, 12 a Asia y Australia y aproximadamente 70 de esas especies se encuentran en América. En México se han identificado 27, pero es probable que existan más especies sin identificar (Musalem, 1992). Figura 4.

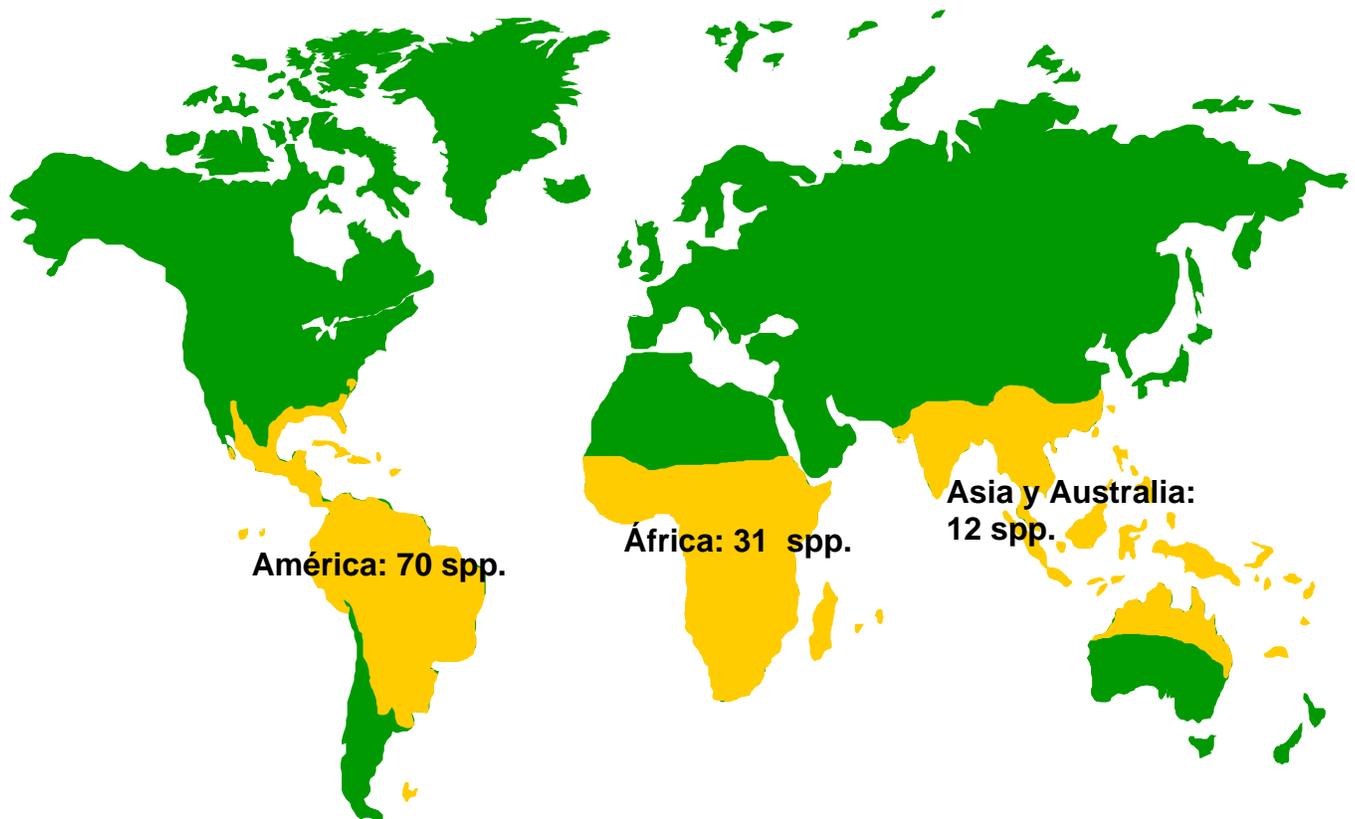


Figura 4. Distribución geográfica del género *Erythrina* (Musalem, 1992).

## b) USOS DEL GÉNERO *Erythrina*.

**Comestible:** Las flores de *E. coralloides* y *E. americana* se consumen fritas o hervidas y como relleno en la preparación de tamales en el estado de San Luis Potosí. Debido al alto contenido de proteína de las semillas de *E. edulis* en Colombia, la harina obtenida se emplea en repostería (Fig. 5).



Figura 5. En Colombia la harina obtenida de las semillas de *Erythrina edulis* se emplean en repostería (Tomado de Soto-Hernández, 1993).

**Artesanal:** Con el tallo se manufacturan máscaras para el carnaval, y para la danza del tecuán en Olinalá (estado de Guerrero), las semillas se emplean para la elaboración de artesanías como collares y pulseras; la corteza del árbol se utiliza como sustituto del corcho (Fig. 6).



Figura 6. Artesanías elaboradas con *Erythrina* (Foto tomada por Garín-A., 2000).

**Ornamental:** Las especies arbóreas son comunes en jardines, banquetas y avenidas (Fig. 7).



Figura 7. Árboles de *Erythrina* (Foto tomada por Garín-Aguilar, 2000).

**Medicinal:** La flor en té se usa para combatir el insomnio (Niembro, 1990). Otro uso medicinal atribuido al género es el reportado por Morton en 1994, quien informó que mestizos de la región huasteca de San Luis Potosí, utilizan la infusión de las flores de la *Erythrina* (que en ese lugar es llamada “Pemoch”) para producir sueño profundo y como relajante, por lo que la emplean como tranquilizante de los nervios.

## 2. ANTECEDENTES

### a) Aspectos farmacológicos de los alcaloides de *Erythrina*.

El interés por los alcaloides presentes en especies del género *Erythrina* surgió en la década de los cuarenta, a raíz de los primeros hallazgos sobre su actividad análoga al curare o relajante muscular (Craig, 1955; Folkers y Unna, 1938 a y b). La actividad curariforme está asociada con el residuo espiroamina y sus características de amina terciaria (Deulofeu, 1959) en contraste con los alcaloides del curare que son sales cuaternarias de amonio (Craig, 1955).

Río de la Loza (1878), reportó la presencia del alcaloide: eritrocoralcina. Diez años más tarde Altamirano y Domínguez (1888), reportaron la acción tipo curare de los extractos alcaloideos de las semillas *E. americana*. El efecto curariforme (curare, fármaco que bloquea los receptores de la acetilcolina) de dichos extractos fueron confirmados posteriormente por Ramírez y Rivero en 1935.

En 1937, Folkers y Major realizaron la separación del extracto trabajado por Ramírez y Rivero, determinando que en realidad se trataba de dos alcaloides isoméricos a los cuales denominaron  $\alpha$  y  $\beta$ -eritroidina, respetando la nomenclatura de eritroidina realizada por Altamirano y Domínguez.

Ghosal y colaboradores en 1972, reportaron los efectos fisiológicos de varios alcaloides puros de *Erythrina* los cuales provocaron un efecto paralizante en el

músculo esquelético recto de rana debido al bloqueo neuromuscular por despolarización y Hargreaves y colaboradores en 1974, reportaron la presencia de alcaloides en las fracciones lipídicas de los extractos.

Un aspecto importante que debe señalarse es que si bien los alcaloides de *Erythrina*, a determinadas dosis también impiden el paso de impulsos nerviosos, provocando una parálisis de los músculos no se presentan efectos colaterales dañinos en dosis ligeramente mayores a las del curare y que además son efectivos cuando se administran por vía oral (Craig, 1981).

En 1988, Vargas evaluó en carpas el efecto inmovilizador de los extractos hidrosolubles y liposolubles de la flor del colorín (*Erythrina americana*) demostrando que los extractos tienen una acción narcótica para los peces y recomienda su uso como inmovilizadores en tareas de sexado y marcaje.

Delgado (1991) comprobó el efecto de la infusión de semillas del colorín sobre la intensidad de la contracción muscular en ratas Wistar, experimentando con distintas dosis el efecto bloqueador que ejerce la infusión en la placa neuromuscular.

Los trabajos encaminados a establecer la dosis letal media inician en 1936 y fue Lehman quien determinó la dosis letal media de un extracto alcohólico al 60% preparado a partir de semillas de *Erythrina americana*, teniendo una concentración de 130 mg de extracto crudo en 1 cc de solución y lo administró por vía

intraperitoneal a ranas, ratones, ratas, conejos, perros y gatos, comprobando que los efectos eran semejantes a los paralizantes reportados para el curare.

Unna y Greslin en 1944 determinaron la dosis letal media y la toxicidad crónica de  $\beta$ -eritroidina y sus derivados; además de algunos alcaloides libres y combinados en ratas, ratones, conejos y gatos. Por último Berger y Schwartz, 1948 y Megirian y colaboradores en 1955 hicieron lo mismo con  $\beta$ -eritroidina, por vía intraperitoneal en ratones.

Romero 1989, determinó la dosis letal media del extracto acuoso de las hojas de colorín en ratas Long-Evans. Un año después Nakagawa evaluó la dosis letal media administrándolo por vía oral a ratas Spague-Dawley.

El género *Erithryna* despertó nuestro interés debido a las propiedades que en la medicina tradicional se le han atribuido. Por lo que en el laboratorio L-514 de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FES-I) de la UNAM se han aislado algunos de los alcaloides presentes en semillas de *E. americana*, *E. coralloides* y *E. herbacea*. Estudios químicos y farmacológicos mostraron que la administración en ratas del alcaloide  $\beta$ -eritroidina y su derivado dihidro- $\beta$ -eritroidina, obtenidos de semillas de *E. americana*, disminuyeron el efecto de la conducta agresiva; el objetivo de este estudio fue evaluar la reducción de la misma en ratas a partir de la administración de  $\beta$ -eritroidina y su dihidroderivado, concluyendo que la dihidro- $\beta$ -

eritroidina es más potente sobre la conducta agresiva en ratas que la  $\beta$ -eritroidina (Garín-Aguilar et al., 2000; García-Mateos et al., 2000).

## **b) ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS**

Los receptores nicotínicos de la Acetilcolina (nAChRs) son una familia de canales iónicos (constituidos de proteína) que se abren o activan directamente por la unión de un ligando, es decir, por un neurotransmisor (Fig. 8). Estos receptores son proteínas de membrana formada por cinco subunidades: dos subunidades  $\alpha$ , una subunidad  $\beta$ , otra  $\gamma$  y otra  $\delta$ , los cuales están ampliamente distribuidos en el cerebro humano a nivel periférico y contribuyen a formar el canal. Cuando dos moléculas de acetilcolina se unen a porciones de las subunidades  $\alpha$  expuestas en la superficie de la membrana, el receptor cambia su conformación y abre un canal en la porción embebida en la bicapa lipídica (Kandel et al, 2001). Los receptores nicotínicos se encargan de mediar la transmisión de señales a través de la unión neuromuscular, así como en las sinapsis a nivel central y periférico. Existen múltiples subtipos de estos receptores nicotínicos, cada uno con un perfil farmacológico y funcional. Los receptores neuronales constan de varias subunidades que pueden ser de  $\alpha 2$ - $\alpha 9$  y  $\beta 2$ - $\beta 4$ . Estos median los efectos de la nicotina y están implicados en un número de procesos fisiológicos y conductuales viéndose involucrados en condiciones patológicas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y Esquizofrenia. El papel de los receptores nicotínicos tanto en la ansiedad como en la depresión han sido menos estudiados (López et al, 2003).

Los receptores nicotínicos formados por  $\alpha 4\beta 2$ , que son predominantes en el SNC, intervienen en los procesos de aprendizaje y memoria.

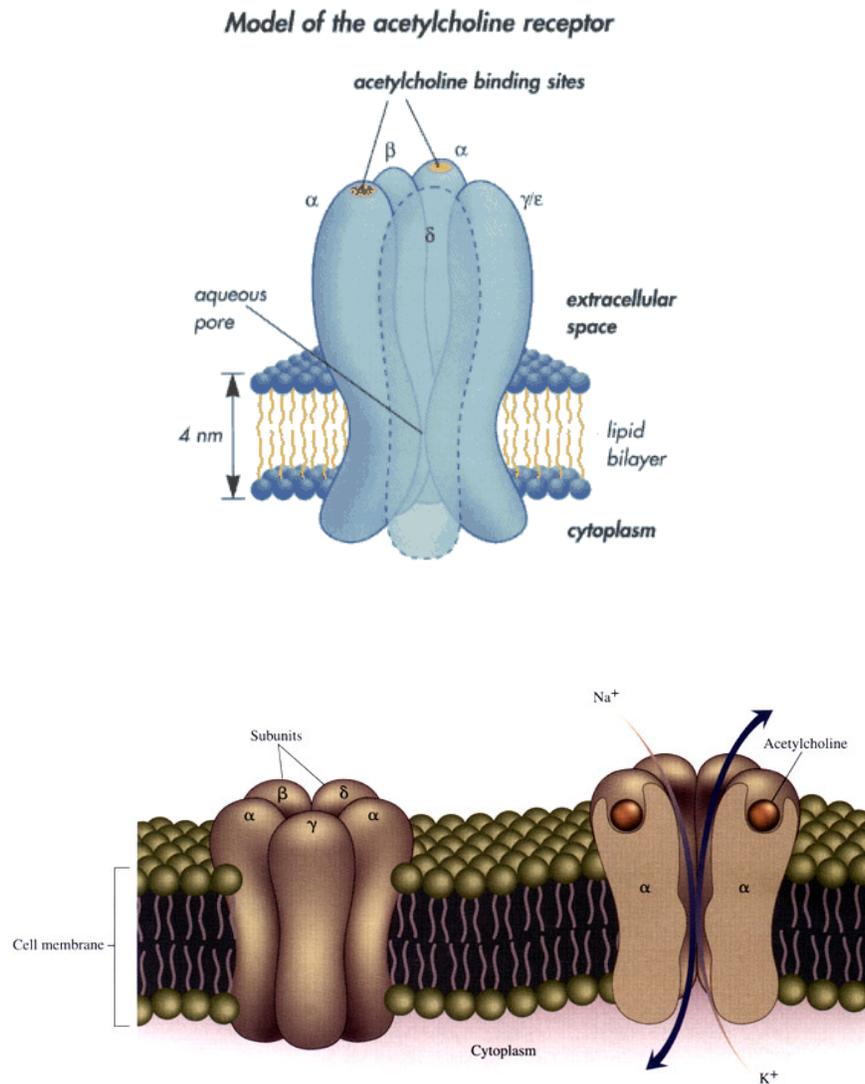


Figura 8. Estructura de los receptores nicotínicos de Acetilcolina (Tomado de [www.javeriana.edu.co/.../ acetilcolina.htm](http://www.javeriana.edu.co/.../acetilcolina.htm))

### c) LOS ALCALOIDES ERISODINA Y ERISOPINA

Recientemente en el laboratorio 514 se aislaron los alcaloides erisodina, erisopina y erisovina de las semillas de *Erythrina herbacea* (Garín-Aguilar, et al., 2001) y de *Erythrina americana* (García-Linos, 2004).

Estudios realizados por Decker y colaboradores (1995) mostraron que el alcaloide **erisodina** tiene mucho más afinidad a receptores acetilcolinérgicos nicotínicos de tipo neuronal que la dihidro- $\beta$ -eritroidina, indicando que dicha afinidad se incrementa siete veces más para el sitio de enlace nicotínico marcado con [ $^3\text{H}$ ]-(-)-cistisina.

Dado que antes de aislar erisodina no se contaba con un antagonista más selectivo, varios investigadores utilizaron dihidro- $\beta$ -eritroidina como antagonista de receptores nicotínicos para poder determinar el papel funcional de estos receptores, sin embargo, en tales estudios no se puede excluir totalmente la participación de otros subtipos de receptores nicotínicos ya que dihidro- $\beta$ -eritroidina se une tanto al subtipo  $\alpha 4\beta 2$  como a  $\alpha 7$  (Cheeta, et al., 2001).

El hecho de que el alcaloide **erisodina** (Fig. 9) sea un potente antagonista competitivo a receptores acetilcolinérgicos nicotínicos de tipo neuronal subtipo  $\alpha 4\beta 2$  (Flores, et al., 1992; Whiting, et al., 1992), hace de ella una herramienta importante para la caracterización funcional de este tipo de receptores en el cerebro.

En relación al alcaloide **erisopina** este puede considerarse una sustancia potencialmente útil para estudios farmacológicos con tipos de receptores nicotínicos ya es probable que también presente afinidad por este tipo de receptores. Debo señalar que este alcaloide ha sido obtenido por otros investigadores a partir de otras especies de *Erythrina*, quienes han determinado su estructura y en el laboratorio se ha aislado de *E. americana*. La estructura química de este alcaloide aparece en la figura 10. Para este alcaloide ya se reportó su dosis letal media cuando se administró por vía oral o subcutánea, sin embargo, no conocemos de literatura que informe sobre su dosis letal media por vía intraperitoneal, tampoco encontramos reportes sobre estudios farmacológicos y electrofisiológicos encaminados a evaluar su afinidad con los diferentes subtipos de receptores nicotínicos.

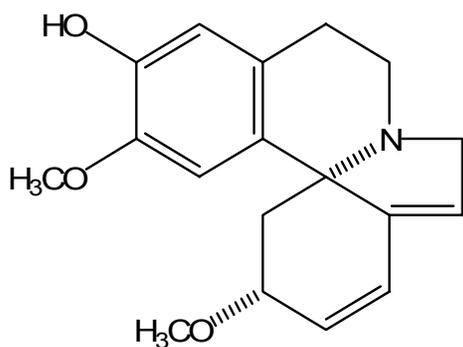


Figura 9. Estructura química de erisodina

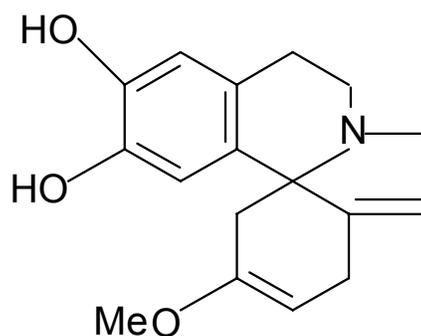


Figura 10. Estructura química de erisopina

Interesados en el estudio de los mecanismos que subyacen a los procesos de memoria y aprendizaje, en el laboratorio se emplean dos modelos animales (cámara de evitación inhibitoria y el modelo de laberinto en T elevado) cuya base etológica y procedimiento se describen a continuación.

#### **d) CÁMARA DE EVITACIÓN INHIBITORIA**

La cámara de evitación inhibitoria es una caja de acrílico dividida en dos compartimientos, en la cual uno de los compartimientos está iluminado y el otro es oscuro, en donde el sujeto experimental recibirá un choque eléctrico en las patas. En este modelo los sujetos experimentales son entrenados para evitar un estímulo aversivo (choque eléctrico en las patas) por medio de la inhibición de una respuesta. El procedimiento consta de dos sesiones: durante la primera, también llamada de entrenamiento, el animal se coloca en un compartimiento bien iluminado (lugar seguro de la cámara); poco tiempo después se abrirá una compuerta y se le permite la entrada al compartimiento oscuro (de castigo) de la cámara donde se administrará el choque eléctrico inevitable ya que la puerta que permitió el acceso permanecerá cerrada impidiendo que el animal se desplace al compartimiento seguro de la cámara (Fig. 11). El tiempo que el animal tarda en cruzar del compartimiento seguro al de castigo durante esta sesión será la latencia de adquisición. En la otra sesión llamada de prueba, que generalmente se realiza a las 24 horas procediendo de manera semejante que en la sesión de entrenamiento, excepto por la presencia del choque, se registra el tiempo que tarda el animal para cruzar del compartimiento seguro al de castigo; a este tiempo

se le denomina latencia de retención (Gold, 1986). Se espera que durante la sesión de entrenamiento el animal asocie el compartimiento oscuro con el choque de tal manera que colocándolo nuevamente en el compartimiento seguro de la cámara, evite recibir el choque inhibiendo la respuesta de entrada al compartimiento de castigo. La medida de retención usada en esta tarea es la latencia de la respuesta de entrada al compartimiento en donde recibieron el choque. Las latencias cortas son consideradas como evidencia de **amnesia** y las latencias largas como evidencia de **retención y aprendizaje**.

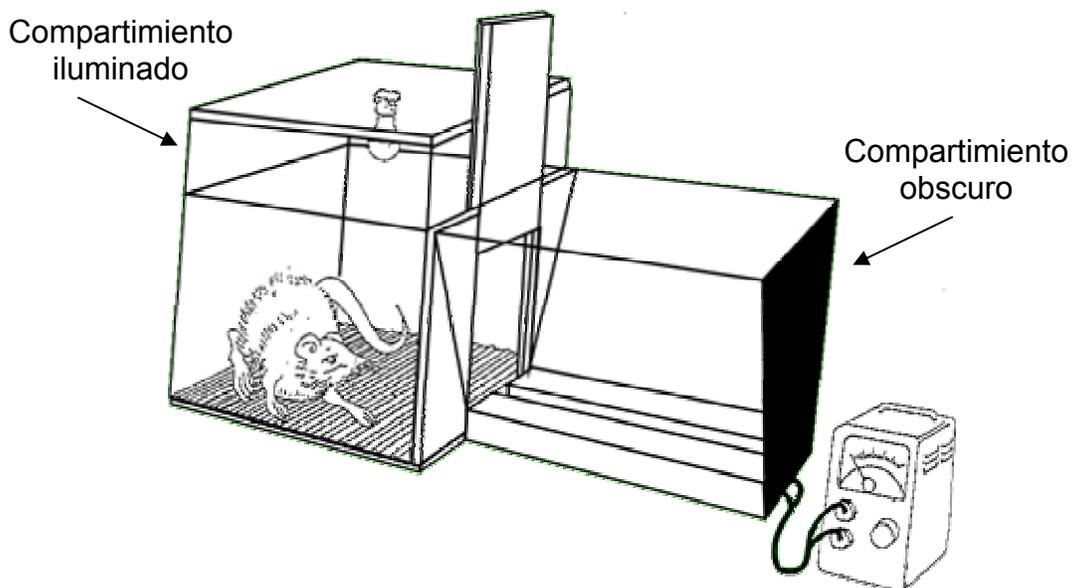


Figura 11. Cámara de evitación inhibitoria (Gold, 1986).

#### e) MODELO DE LABERINTO EN T ELEVADO

Este es un método desarrollado para investigar los efectos de las drogas ansiolíticas sobre memoria y la relación entre subsistemas neurales implicados en

conductas emocionales y en procesos de aprendizaje. Este modelo experimental permite la medida paralela de respuestas relacionadas con el miedo incondicionado y el innato en el mismo sujeto y permite la evaluación simultánea de la **memoria** para esas conductas. El aparato es un laberinto elevado y está compuesto de dos brazos abiertos dispuestos en ángulo recto a un brazo cerrado. El aparato se encuentra elevado del piso. Las bases etológicas del modelo radican en la naturaleza aversiva de los brazos abiertos (ver figura 12).

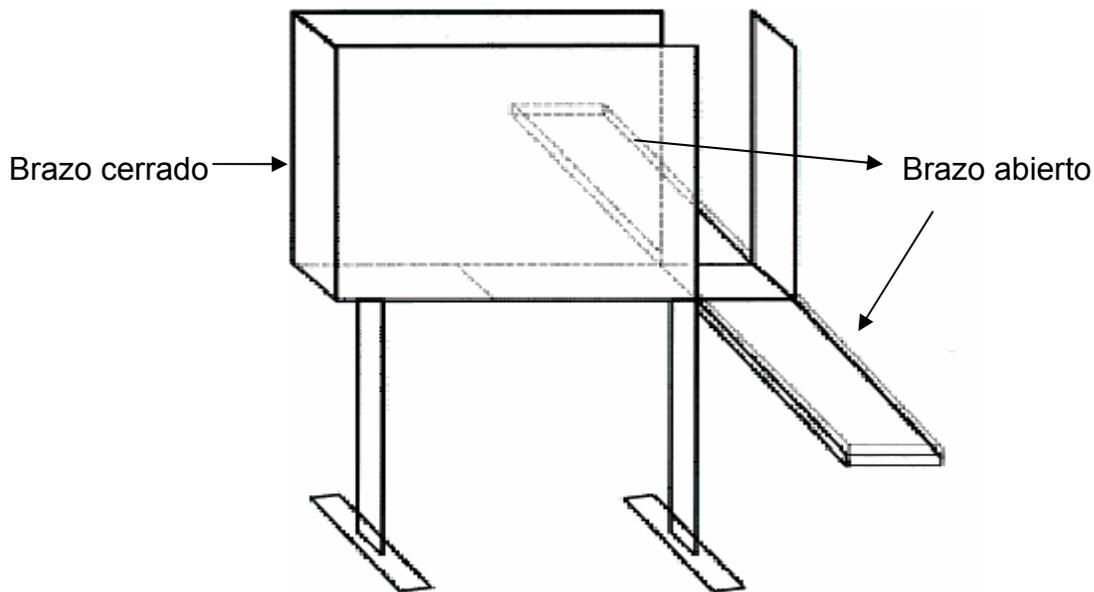


Figura 12. Laberinto en T elevado (Zangrossi y Graeff 1997).

Este modelo mide dos clases de conductas motivadas aversivamente: la evitación inhibitoria y el escape de una vía los cuales pueden ser relacionados con ansiedad anticipatoria (miedo condicionado) y con miedo innato (desórdenes de pánico, miedo incondicionado) respectivamente (Conde, Costa & Tomaz, 1999). Se

conoce que las ratas presentan un miedo innato a lugares abiertos y altos, de ahí que cuando una rata se coloca repetidamente al inicio del brazo cerrado para explorar el laberinto, el animal aprende a evitar los brazos abiertos. Por otro lado, cuando la rata se coloca al final de uno de los brazos abiertos produce una respuesta de escape hacia el brazo cerrado.

Cuando los sujetos experimentales se someten a cualquiera de estos dos procedimientos, evitación inhibitoria y laberinto en T elevado, se requiere ejecuten una respuesta motora: A) desplazarse horizontalmente a través de los brazos del laberinto o B) evitar un choque eléctrico en las patas cuando pasan al compartimiento de castigo de la cámara de evitación. Es por esto que cuando se emplean estos modelos animales es necesario realizar experimentos que demuestren que los fármacos no deterioran la actividad motora de los animales y que por lo tanto no interfirieran con la conducta esperada en el modelo.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Aunque los alcaloides erisodina y erisopina se han aislado de semillas del género *Erythrina*, sólo se han encontrado reportes de su dosis letal media cuando estos alcaloides se han administrado por vía subcutánea o bien por vía oral (Unna y Greslin, 1944), pero no se conoce la LD<sub>50</sub> cuando se administran por vía intraperitoneal (ip) por lo que es importante realizar estudios preliminares que proporcionen información sobre la toxicidad aguda de estas sustancias cuando se administran por vía ip.

Por otro lado, en la farmacología del aprendizaje y la memoria se estudia al animal completo, los mecanismos que subyacen a estos procesos mnemónicos se estudian en el laboratorio empleando los modelos: la evitación inhibitoria y el laberinto T elevado; en estos paradigmas se requiere que los animales experimentales ejecuten una respuesta: evitar un choque eléctrico en las patas cuando pasan al compartimiento de castigo de la cámara de evitación o bien se desplacen a través de los brazos del laberinto. Es evidente entonces que al trabajar con estos modelos sea indispensable realizar experimentos que permitan disociar el efecto que los fármacos ejercen sobre los procesos mnemónicos, del efecto que tienen sobre la actividad motora de los animales es decir, primero hay que demostrar que las dosis empleadas no interfieren con la conducta que se espera ejecuten los animales en el modelo farmacológico seleccionado, por lo que en esta investigación se plantearon los siguientes objetivos.

#### **4. OBJETIVOS**

- Determinar la dosis letal media de erisodina y erisopina por vía intraperitoneal en ratones macho CD-1.
- Evaluar el efecto de los alcaloides erisodina y erisopina administrándolos por vía intraperitoneal sobre la actividad motora horizontal y vertical de ratas Wistar.

## 5. METODOLOGÍA

### **a) Determinación de la dosis letal media ( $LD_{50}$ ) para erisodina y erisopina**

**Animales.-** Se utilizaron 120 ratones macho CD-1 con peso aproximado de 25-35 gramos. Los animales fueron mantenidos en el bioterio de la FES-Iztacala con libre acceso a agua y comida con un período de luz-oscuridad de 12 h.

**Procedimiento.-** Los ratones se distribuyeron de manera aleatoria en grupos independientes ( $n=10$ ), posteriormente recibieron por vía intraperitoneal, una de seis dosis de erisodina (30, 50, 55, 70, 100 y 120 mg/kg) (Fig. 13) y una de seis dosis de erisopina (4.93, 10.05, 12.09, 13.10, 14.97 y 25.13 mg/kg), las cuales se basaron en los reportes de Unna y Greslin, 1944. La prueba se aplicó para saber en que dosis los alcaloides son tóxicos para los animales y para establecer el índice terapéutico o margen de seguridad de uso.

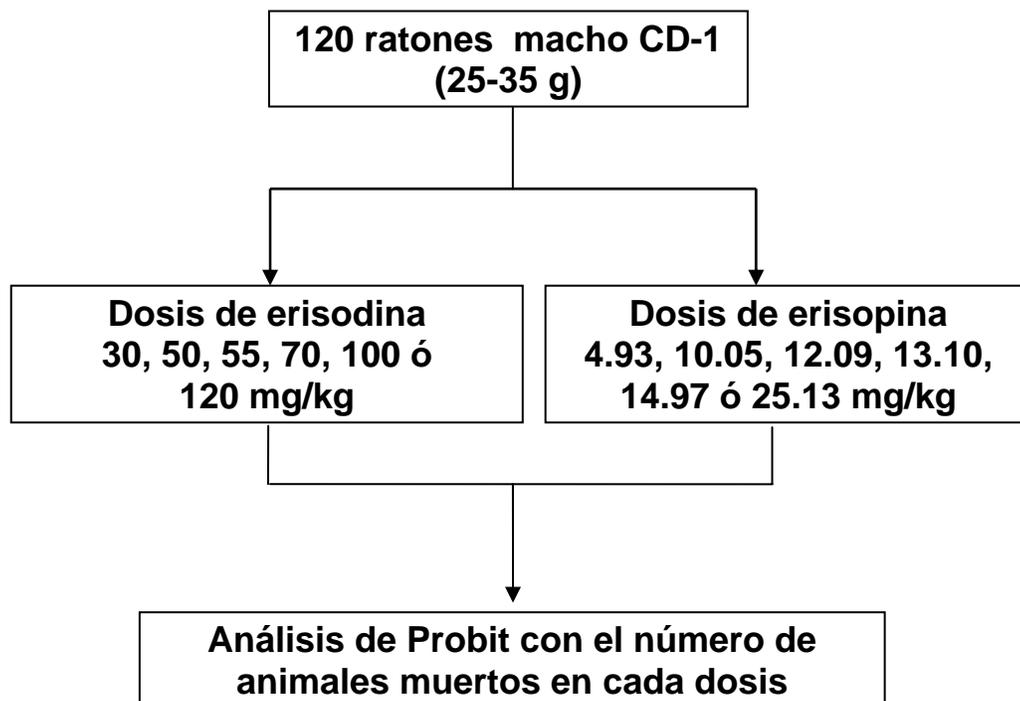
Después de la administración se registró el número de individuos muertos dentro de cada grupo en un periodo de una hora.



Figura 13. Administración por vía intraperitoneal de las dosis de los alcaloides

**Análisis estadístico.-** Los valores del número de animales muertos con cada dosis administrada de alcaloide se sometieron a un análisis de Probit (unidades de probabilidad). Realizado el análisis con los valores de las probabilidades obtenidas en logaritmo de la dosis que correspondieron a los porcentajes de mortalidad, se elaboraron las curvas dosis-respuesta para erisodina y erisopina.

1) **Diagrama de flujo para la determinación de la dosis letal media ( $LD_{50}$ )**



***b) Determinación del efecto de erisodina y erisopina sobre la actividad motora de ratas***

***Animales.-*** Se utilizaron 40 ratas macho de la cepa Wistar con peso aproximado de 250-350 gramos. Las ratas se mantuvieron en el bioterio de la FES-Iztacala con libre acceso a agua y comida y con un período de luz-oscuridad de 12 h.

***Procedimiento.-*** Las ratas se distribuyeron al azar en 3 grupos independientes de 10 sujetos cada uno, para recibir por vía intraperitoneal los siguientes tratamientos: 0.9 mg/kg de erisodina ó 1.8 mg/kg de erisopina ó 5.37 mg/kg de mecamilamina\* disueltos en solución salina, las dosis administradas son las que se utilizan en los modelos de aprendizaje y memoria. El grupo control recibió un volumen de 1 ml/kg de solución salina isotónica 0.9%.

\* La mecamilamina es un antagonista nicotínico que se pega al receptor  $\alpha3\beta2$  y es menos abundante que el receptor  $\alpha4\beta2$  en el hipocampo, pero presenta efectos similares (Barros, et al., 2004).

La evaluación se realizó en una cámara de actividad motora, la cual consistió en una caja de acrílico transparente de 40x40x30 cm en cuyas paredes se localizan un par de líneas de fotoceldas, la línea de fotoceldas ubicada en la parte inferior de la cámara registró la actividad motora horizontal y la línea de fotoceldas localizada en la parte superior de la cámara permitió el registro de la actividad motora vertical de los sujetos experimentales, las cuales permitieron monitorear el registro de los movimientos que realizaba el animal experimental cuando se interrumpían los haces de luz (Fig. 14).

La actividad motora horizontal y vertical de cada uno de los sujetos se registró treinta minutos después de administrar los tratamientos. El registro automático de la actividad motora horizontal y vertical de los animales experimentales se realizó cada 5 minutos por un periodo de 40 minutos (ocho intervalos) que duró la prueba.

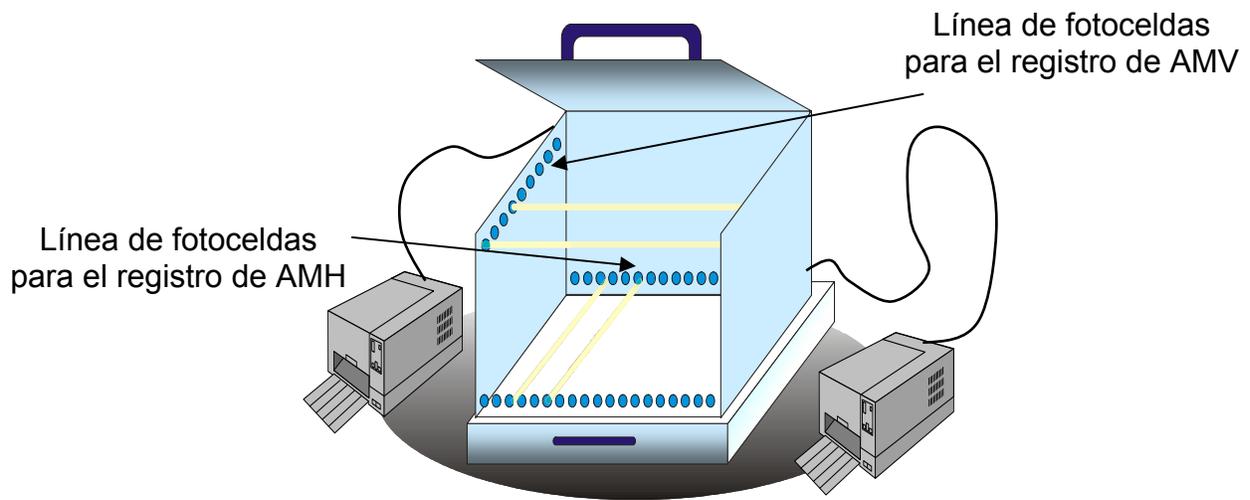


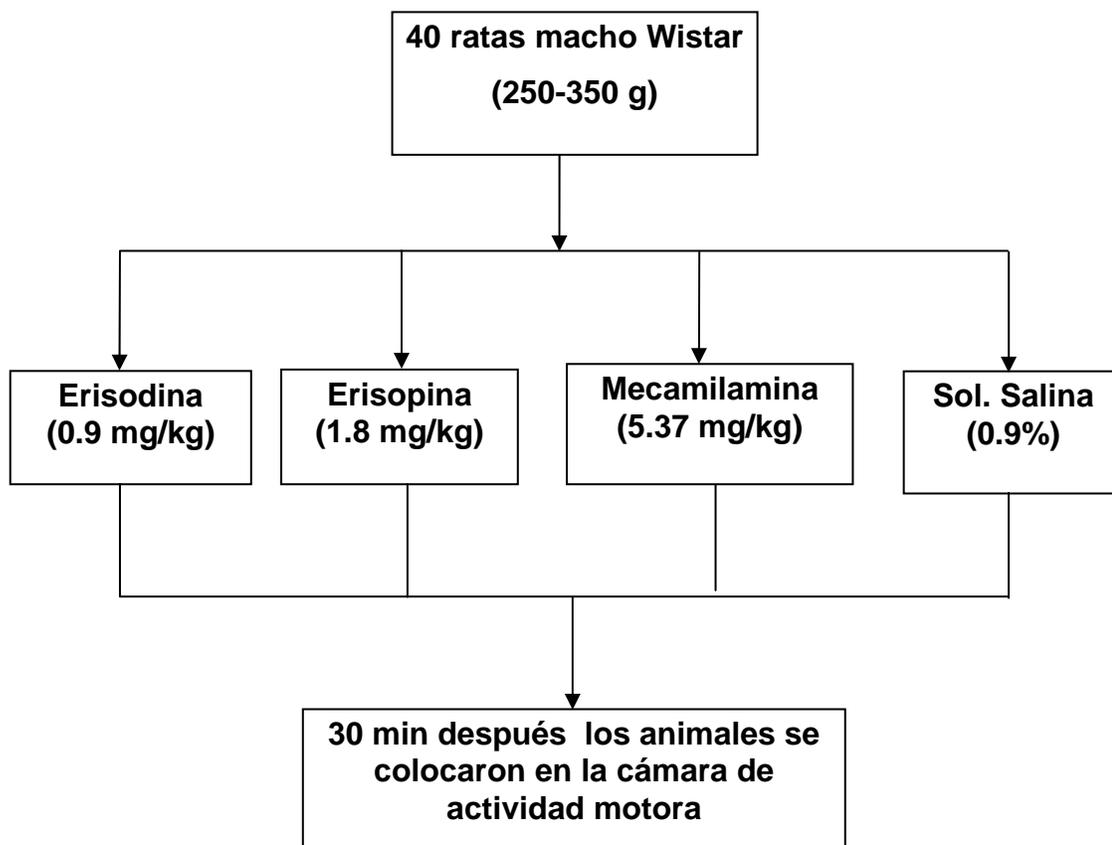
Figura 14. Cámara de actividad motora

**Análisis estadístico.**- Los valores de actividad motora horizontal y vertical fueron analizados empleando un análisis de varianza (ANOVA medidas repetidas) en un diseño mixto de 4 X 8 (droga x intervalo de tiempo), aplicándose la prueba post-hoc de Duncan (ver tabla 1).

Tabla 1. Diseño experimental para actividad motora.

	Número de interrupciones a las fotoceldas c/5 min							
Tratamiento	5	10	15	20	25	30	35	40
Salina (1 ml/kg)								
Erisopina (1.8 mg/kg)								
Mecamilamina (5.37 mg/kg)								
Erisodina (0.9 mg/kg)								

2) Diagrama de flujo para la determinación del efecto de erisodina y erisopina sobre la actividad motora de ratas.



## 6. RESULTADOS

### Experimento 1

#### ***a) Dosis letal media (LD<sub>50</sub>) para el alcaloide erisodina***

La tabla 2 muestra la dosis aplicada a cada uno de los grupos experimentales (n=10) y el número de individuos muertos, en la figura 15 se presenta la gráfica dosis-respuesta obtenida después de aplicar el análisis de probit con las dosis administradas del alcaloide a sujetos experimentales, la abscisa representa las dosis administradas en mg/kg y la ordenada las unidades de probabilidad.

A partir de las dosis administradas por vía intraperitoneal (ip) que correspondieron a 30, 50, 55, 70, 100 y 120 mg/kg del alcaloide **erisodina**, se obtuvo la dosis letal media que fue de 62.93 mg/kg.

Tabla 2. Dosis de erisodina administradas y número de ratones muertos.

<b>Dosis mg/kg</b>	<b>Individuos muertos</b>
30	0
50	2
55	3
70	5
100	7
120	8

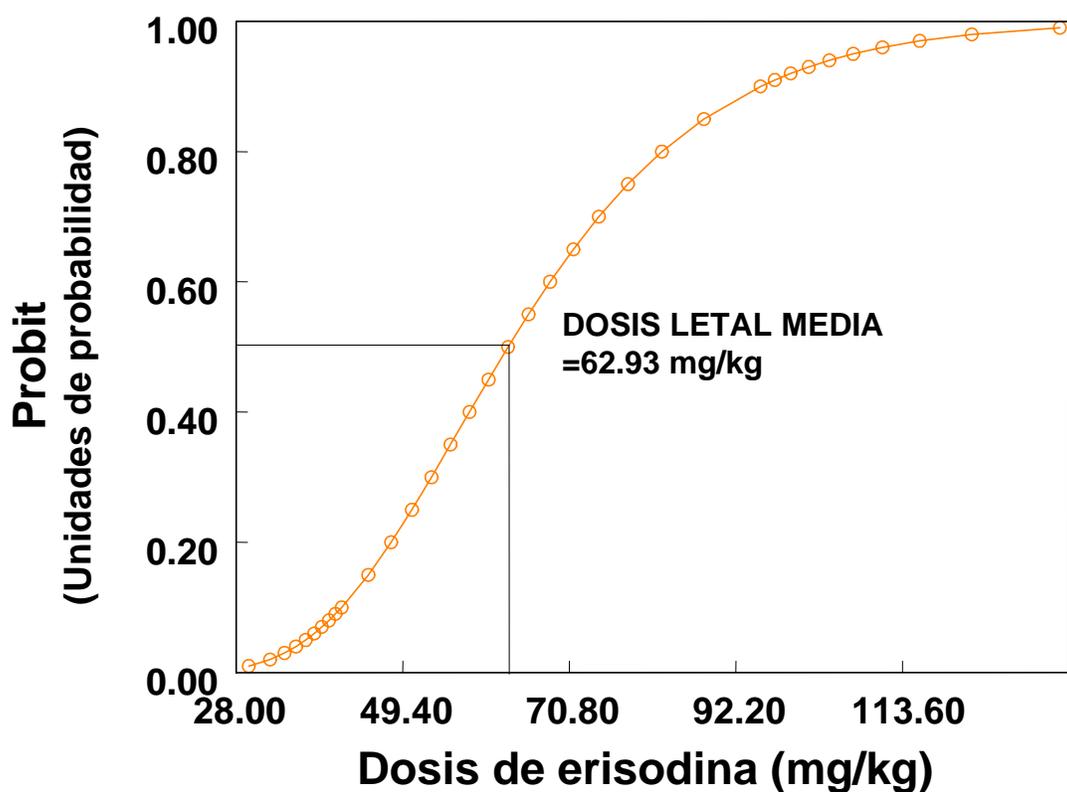


Figura 15. Curva de probit que relaciona la mortalidad de los sujetos experimentales con la dosis del alcaloide erisodina cuya LD<sub>50</sub> fue de 62.93 mg/kg

***b) Dosis letal media (LD<sub>50</sub>) para el alcaloide erisopina***

La tabla 3 muestra las dosis administradas a cada uno de los grupos experimentales (n=10) y el número de individuos muertos dentro de cada grupo con el alcaloide erisopina, en la figura 16 se presenta la gráfica obtenida después de aplicar el análisis probit con las dosis administradas del alcaloide a sujetos experimentales, la abscisa representa las dosis administradas en mg/kg y la ordenada las unidades de probabilidad.

Las dosis administradas fueron 4.93, 10.05, 12.09, 13.10, 14.97 y 25.13 mg/kg y la Dosis letal media (DL<sub>50</sub>) obtenida fue de 11.50 mg/kg de **erisopina**.

Tabla 3. Dosis de erisopina administradas y número de ratones muertos.

<b>Dosis mg/kg</b>	<b>Individuos muertos</b>
4.93	0
10.05	3
12.09	6
13.10	9
14.97	10
25.13	10

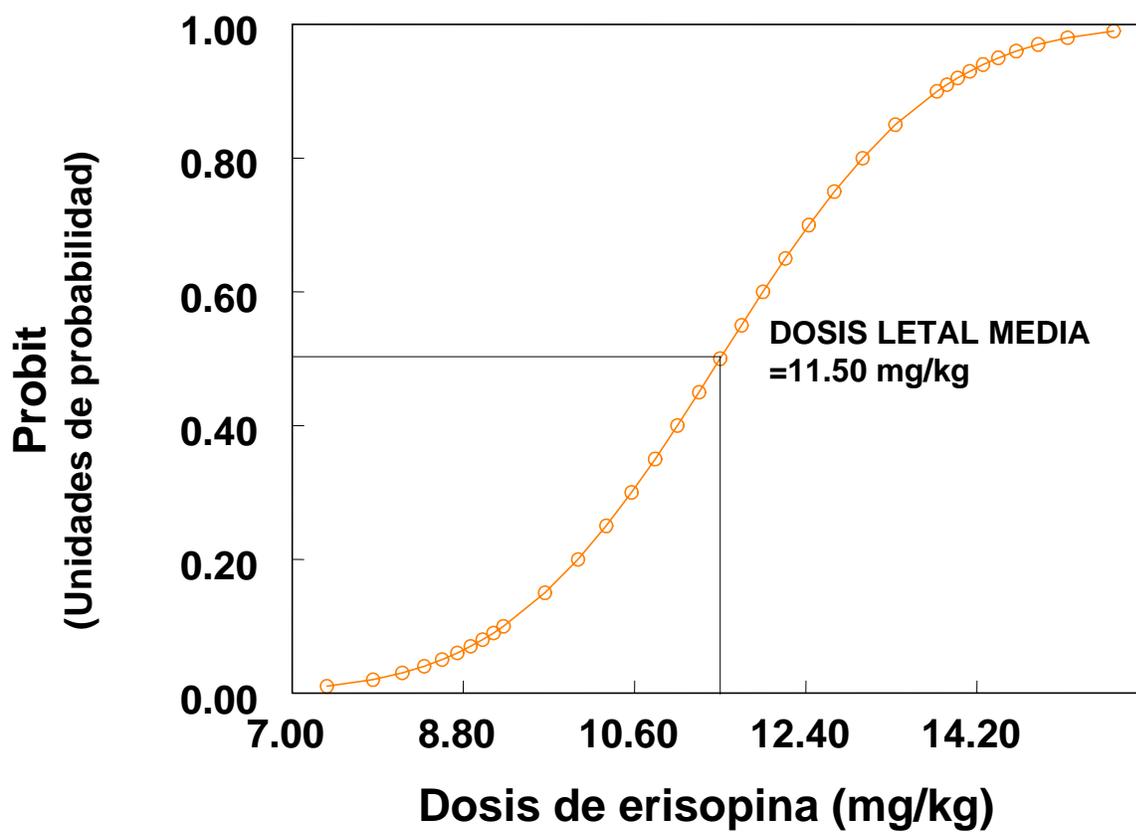


Figura 16. Curva de probit que relaciona la mortalidad de los sujetos experimentales con la dosis del alcaloide erisopina cuya LD<sub>50</sub> fue de 11.50 mg/kg

## Experimento 2

### a) Actividad motora horizontal (AMH)

En la tabla 5 se presenta el valor medio de la **AMH** para cada intervalo de tiempo y para cada uno de los tratamientos administrados a los animales experimentales, el análisis estadístico indicó la presencia de diferencias significativas entre los tratamientos al analizar el factor tiempo  $F(4.28,154.25)=214$ ;  $p>0.0001$ , lo que evidencia el fenómeno de habituación de los sujetos a la cámara a lo largo de los ensayos. Sin embargo, el estadístico indica que no se presentaron diferencias significativas por el efecto de los tratamientos. La gráfica se realizó después del registro de la actividad motora de los sujetos experimentales, en la figura 17 la abscisa representa cada uno de los intervalos de tiempo en minutos y la ordenada el número de cruzamientos o interrupciones a las fotoceldas.

Tabla 5. Valor medio de la Actividad Motora Horizontal.

Tratamiento	Número de interrupciones a las fotoceldas c/5 min							
	5	10	15	20	25	30	35	40
Salina (1 ml/kg)	3474	2746	2086	1366	686	601	226	322
Erisopina (1.8 mg/kg)	3534	2320	1587	913	622	364	299	293
Mecamilamina (5.37 mg/kg)	3394	2225	1370	1058	626	507	771	980
Erisodina (0.9 mg/kg)	3322	1853	1488	980	465	180	218	346

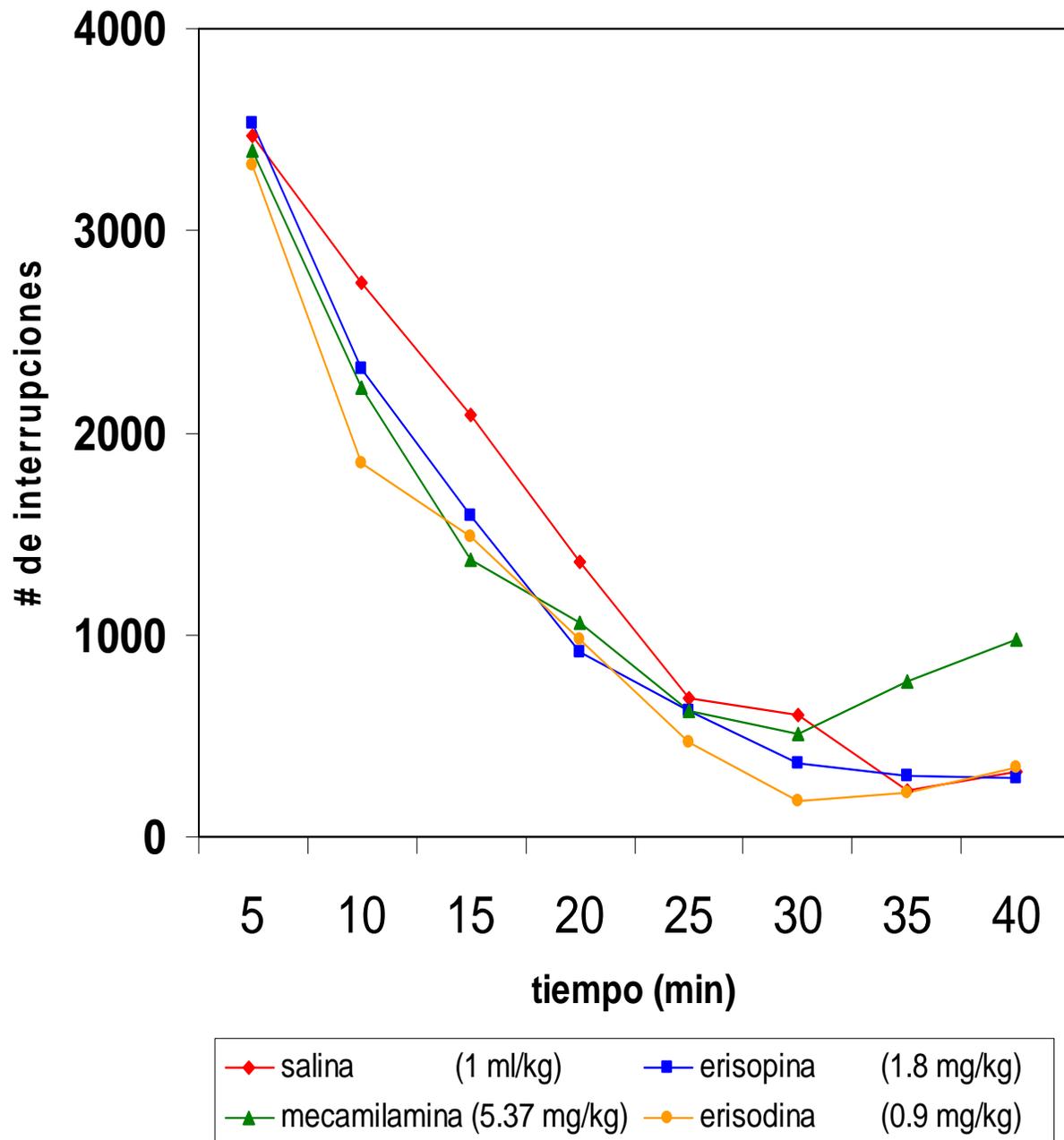


Figura 17. Curva de Actividad Motora Horizontal

**b) Actividad motora vertical (AMV)**

En la tabla 6 se presenta el valor medio de la **AMV** para cada intervalo de tiempo y para cada uno de los tratamientos administrados a los animales experimentales, el análisis estadístico indicó la presencia de diferencias significativas al analizar el factor tiempo  $F(3.30, 118.99)=121.47$ ;  $p>0.0001$ , lo que evidencia el fenómeno de habituación de los sujetos experimentales a la cámara a lo largo de los ensayos. Sin embargo, el estadístico indica que no se presentaron diferencias significativas por el efecto de los tratamientos. La gráfica se realizó después del registro de la actividad motora de los sujetos experimentales, en la figura 18 la abscisa representa cada uno de los intervalos de tiempo en minutos y la ordenada el número de cruzamientos o interrupciones a las fotoceldas.

Tabla 6. Valor medio de la Actividad Motora Vertical

<b>Número de interrupciones a las fotoceldas c/5 min</b>								
<b>Tratamiento</b>	5	10	15	20	25	30	35	40
<b>Salina (1 ml/kg)</b>	292	206	150	73	46	41	31	23
<b>Erisopina (1.8 mg/kg)</b>	261	193	133	83	42	32	17	3
<b>Mecamilamina (5.37 mg/kg)</b>	220	110	63	45	33	31	27	40
<b>Erisodina (0.9 mg/kg)</b>	377	159	111	45	22	5	27	28

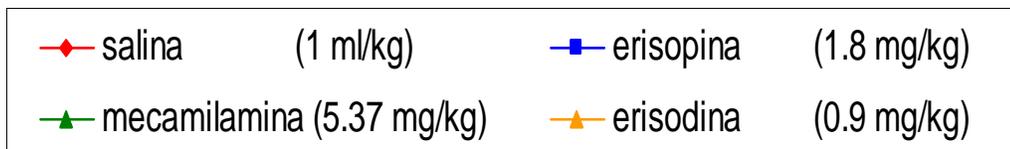
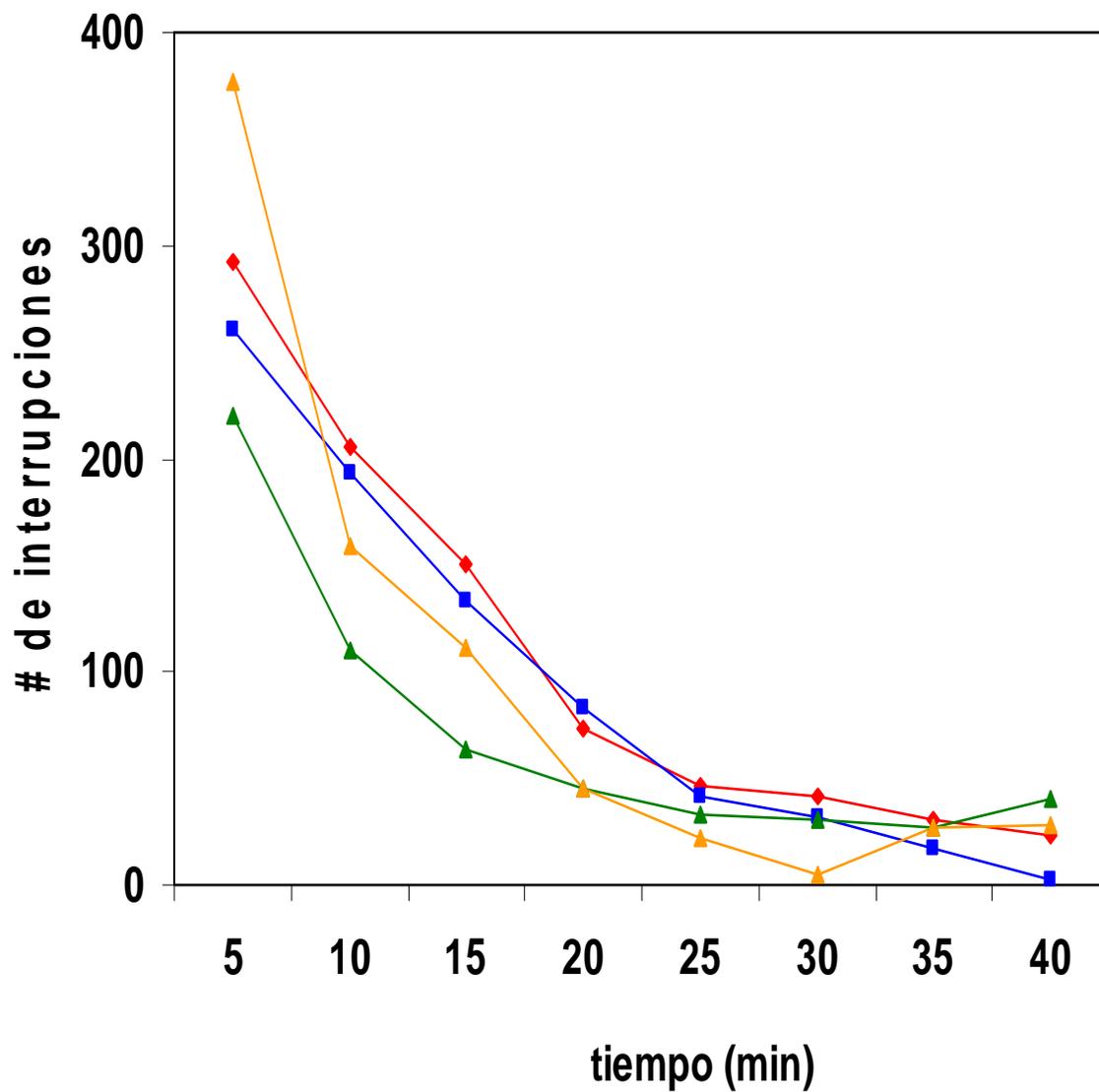


Figura 18. Curva de Actividad Motora Vertical

El análisis estadístico indicó la presencia de diferencias significativas al analizar el factor tiempo tanto en AMH como en AMV ya que se observa que a lo largo del tiempo presenta grandes intervalos en cuanto a las interrupciones a las fotoceldas, por ejemplo, en la AMH para el grupo control en el primer intervalo a los 5 min, la media de los animales experimentales (n=10) presentaron 3474 interrupciones y conforme transcurría el tiempo estas interrupciones fueron disminuyendo considerablemente hasta llegar a 322 interrupciones en el minuto 40, de igual manera sucedió con los otros grupos: en el tratamiento con erisopina se obtuvo una media al min 5 de 3534 hasta llegar a 293 interrupciones a las fotoceldas, en cuanto a la AMV es muy similar al patrón de la AMH, solo que difiere en el número de interrupciones a las fotoceldas, puesto que esta actividad se mide cuando el animal experimental se levanta y por lo tanto interfiere con las fotoceldas superiores, el valor más alto es de 377 y disminuye hasta 28, aunque el valor más bajo de interrupciones a las fotoceldas es de 3 y lo presenta el alcaloide erisopina, pero estos datos no presentan gran relevancia en dicho trabajo, puesto que lo que se requiere en posteriores pruebas conductuales es que los animales experimentales se desplacen horizontalmente y no verticalmente.

## 7. DISCUSIÓN

### a) DOSIS LETAL MEDIA (LD<sub>50</sub>)

Para determinar la LD<sub>50</sub> por vía intraperitoneal de los alcaloides erisodina y erisopina se tomaron como base los datos de la LD<sub>50</sub> por vía oral y subcutánea reportadas por Unna y Greslin para estos alcaloides en 1944. En el caso de erisodina sabiendo que presentaba una LD<sub>50</sub> de 155 mg/kg por vía oral y un valor de 100 mg/kg por vía subcutánea, se decidió empezar con una dosis de 30 mg/kg hasta llegar a la dosis letal media, considerando que si por la vía oral se requiere una dosis mayor a la que se administra vía subcutánea, entonces la vía intraperitoneal debería ser menor; de igual manera se tomaron los antecedentes de erisopina, en este caso los autores reportaron una LD<sub>50</sub> de 18 mg/kg para la vía oral y 14.8 mg/kg para la vía subcutánea, con este alcaloide se empezó con una dosis de 5 mg/kg hasta obtener la LD<sub>50</sub>.

A lo largo del desarrollo de esta investigación se encontró la LD<sub>50</sub> del alcaloide **erisodina** cuando se administró por vía ip que fue de 62.93 mg/kg y para **erisopina** fue de 11.50 mg/kg, por lo tanto al contrastar estos datos de LD<sub>50</sub>, se aprecia que erisopina resultó ser 5.47 veces más tóxico que erisodina. En relación a erisopina con el alcaloide β-eritroidina que de igual manera es aislado del género *Erythrina*, podemos señalar que aún cuando esta última se administró por la misma vía (ip), presenta una LD<sub>50</sub> de 24 mg/kg (Berger y Schwartz, 1948), de 29.5 mg/kg (Megirian, 1955) y de 27 mg/kg (García y Garín, 2000), por lo tanto aquí también se puede observar que la LD<sub>50</sub> de erisopina es menor que β-

eritroidina, es decir, el alcaloide erisopina es más tóxico que  $\beta$ -eritroidina y que erisodina. En la tabla 4 se resume la información anterior sobre los valores de las dosis letal media con fracciones y alcaloides del género *Erythrina*, de igual manera nos podemos dar cuenta que al comparar el valor de erisopina con los antecedentes, la obtenida en este estudio se encuentra en menor cantidad en relación a la dosis que los reportados en la literatura, esto indica que este alcaloide es más potente que los otros alcaloides y extractos de semillas de *E. americana*, sin embargo; es importante decir que la potencia no se relaciona con su eficacia, ya que el alcaloide menos potente puede ser igualmente efectivo que el más potente, con tal de que cada droga sea administrada en la dosis apropiada, pues bastará suministrar una cantidad mayor de la droga menos potente para obtener el mismo efecto que con la droga más potente, la eficacia de una droga se denomina como el efecto máximo que produce la misma con respecto a otra (Henkel, 1992., Litter, 1988). Se puede decir que las diferencias observadas entre los valores de la dosis letal media se deben a la distinta vía de administración, ya que esta juega un papel importante en la velocidad de absorción de los fármacos (Garín, et al., 2001). El proceso de absorción comprende la penetración de los fármacos en el organismo, a partir del sitio inicial de administración al torrente circulatorio a través de una barrera biológica. Las vías parenterales producen los efectos más rápidos y más potentes ya que evitan el paso por el conducto gastrointestinal y dentro de éstas se encuentra **la vía intraperitoneal (ip)** que va por dentro de la cavidad abdominal, las cantidades a introducir vía intraperitoneal deben ser pequeñas y la absorción por está es más rápida que por vía subcutánea, puesto que evita la barrera epitelial y aquí la velocidad de absorción

depende sólo de las variaciones del flujo sanguíneo. Esta vía se utiliza ampliamente en la experimentación animal (Levine, 1980., Litter, 1988).

Otros efectos observados en los sujetos experimentales de este estudio fueron la sedación (disminución de la actividad motora y ataxia), hipnotismo (pierde el reflejo de enderezamiento) y la muerte por paro respiratorio, aunque estos efectos no interfirieron para la prueba de la LD<sub>50</sub>, ya que solo se pretendía saber el número de individuos muertos dentro de una población experimental.

Cabe señalar que hasta antes de este reporte no se había indicado la LD<sub>50</sub> por vía ip para los alcaloides erisodina y erisopina.

Tabla 4. Comparación de la dosis letal media de algunos alcaloides de *E. americana*, administrados por diferentes vías a ratas y ratones.

Compuesto	Especie	LD <sub>50</sub> (mg/kg)			Autor y año
		i.p	oral	s.c	
Extracto alcohólico de semillas <i>E. americana</i>	Ratón	600	--	--	Lehman, 1936
	Rata	750	--	--	
Beta-eritroidina	Ratón	--	75	48	Unna, et al. 1944
	Rata	--	510	1260	
Eritramina	Ratón	--	--	104	Unna y Greslin, 1944
Eritralina	Ratón	--	80	72	
Erisopina	Ratón	--	18	14.8	
Erisodina	Ratón	--	155	100	
Erisotiopinato	Ratón	--	--	76	
Beta-eritroidina	Ratón	24	--	--	Berger y Schwartz, 1948
Beta-eritroidina	Ratón	29.5	--	--	Megirian et al. 1955
Extracto acuoso de la hoja de colorín ( <i>E. americana</i> )	Rata	3 ml	--	--	Romero, 1989
Beta-eritroidina	Ratón	27	--	--	García y Garín, 2000
<b>*Erisopina</b>	<b>Ratón</b>	<b>11.50</b>	--	--	<b>Garín y Montoya, 2004</b>
<b>*Erisodina</b>	<b>Ratón</b>	<b>62.93</b>	--	--	<b>Garín y Montoya, 2004</b>

\*=Datos que se obtuvieron en este trabajo.

## **b) ACTIVIDAD MOTORA**

Para los propósitos de esta investigación era necesario demostrar que las drogas empleadas no presentaran efectos sobre la actividad motora de los animales experimentales, para su empleo posterior en modelos conductuales como la cámara de evitación inhibitoria y el laberinto T elevado, puesto que el desplazamiento en estos modelos implican movimientos horizontales.

Las diferencias observadas al analizar el factor tiempo en la AMH, se observó que en todos los grupos (salina, erisopina, mecamilamina y erisodina) conforme fue transcurriendo el tiempo se adaptaron o acostumbraron a la cámara de actividad, este proceso es reconocido como habituación.

La AMH del grupo de animales que recibió solución salina no fue diferente de los grupos que recibieron erisopina, mecamilamina y erisodina, lo que indica que los tratamientos administrados no tienen efecto sobre la actividad motora horizontal.

En nuestro estudio se observó que la AMH del grupo de erisodina fue similar al reportado por Flores (2004), Decker y colaboradores (1995), demostrando que la erisodina (0.9 mg/kg) administrada por vía intraperitoneal no tiene efecto alguno.

Con respecto a la AMV no se encontraron diferencias significativas en los grupos de animales que recibieron erisodina, erisopina y mecamilamina lo que indica que las dosis administradas no deterioran la actividad motora vertical de los animales experimentales.

Para el grupo de erisodina la AMV fue semejante al descrito por Decker y colaboradores (1995) caso contrario al obtenido por Flores (2004), el cual reporta diferencias significativas, lo que indico que este alcaloide presento un efecto sobre la conducta de levantamiento en las ratas experimentales.

Con respecto al alcaloide erisopina cabe señalar que hasta antes de este reporte no se había señalado su Actividad Motora Horizontal y vertical.

## **8. CONCLUSIÓN**

A lo largo del desarrollo de este estudio se pudo mostrar que la Dosis Letal Media del alcaloide erisodina es de 62.93 mg/kg y la del alcaloide erisopina es de 11.50 mg/kg cuando estos alcaloides se administran por vía intraperitoneal, por lo tanto al compararlos, el alcaloide erisopina es 5.45 veces más tóxico que erisodina cuando estos se administran vía intraperitoneal.

Los resultados de la actividad motora permiten afirmar que las dosis aplicadas en esta evaluación (mismas que son usadas en los modelos farmacológicos) no impiden a los animales experimentales ejecutar la conducta requerida en los modelos de evitación inhibitoria y laberinto T, pruebas conductuales ampliamente usados en el laboratorio 514 de la FES-I.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Berger, F.M. and Schwartz, R.P., 1948. The toxicity and muscular effect of the tubocurarine combines with b-erythroidine, myanesin or evipal. Journal Pharmacology Exp. Ther. 93: 362–367 pp.
- Boyás, J. C. 1992. El género *Erythrina* en México. Centro de Investigaciones de la Región Central, Instituto de Investigaciones Forestales y Agropecuarias. Campo Experimental Zacatepec. Zacatepec, Morelos. México. 16 pp.
- Cheeta, S., Tucci, S., & File, S. E. 2001. Antagonism of the anxiolytic effect of nicotina in the dorsal raphé nucleus by di-hydro- $\beta$ -erythroidine. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 70:491-496 pp.
- Conde, C. A., Costa, V. & Tomaz, C. 1999. Measuring emotional memory in the elevates T-Maze using a training-to-criterion procedure. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 63(1): 63-69 pp.
- Craig, L E. 1955. *Erythrina* alkaloids. In: The Alkaloids. Manske, R. H. F. and Holmes, H. L. Eds. Vol. V. 265-293 pp. Academic Press. London.
- Craig, L., 1981. Curare like-effects. In: Manske, R.F. and Holmes, H.L. Editors, 1981. *The Alkaloids; Chemistry and Physiology* Academic Press, New York, 265–293 pp.
- Decker, M. W.; Anderson, D. J.; Brioni, J. D.; Donnelly-Roberts, D.L.; Hee, K. C.; O'Neill, A. B. Piattoni-Kaplan, M.; Swanson, S.; Sullivan, J. P. 1995. Erysodine, a competitive antagonist at neural nicotinic acetylcholine receptors. European Journal of Pharmacology. 280: 79-89 pp.
- Delgado, J. M., Ferrus, A., Mora, F., Rubia, F. J. 1998. *Manual de Neurociencia.* España. Ed. Síntesis.

- Deulofeu, V. 1959. The curarizing alkaloids of *Erythrina* species. En: Curare y Curare Like Agents. Bovet, D., Bovet- Nittiand, F. y Marine. Bettolo, G. B. Eds. Elsevier Publishing Co. Amsterdam.
- Evans, W. C. 1991. Farmacognocia Trease y Evans. 13a ed. México Interamericana McGraw-Hill.
- Flores, C. M., Rogers, S. W., Pabreza, L. A., Wolfe, B. and Kellar, K. 1992. A subtype of nicotinic cholinergic receptor is composed of  $\alpha_4$  y  $\beta_2$  subunits and composed is up regulated by chronic nicotine treatment. Mol. Pharmacol. 1: 41, 31 pp.
- Flores, H. L. 2004. Estudio comparativo del efecto de erisodina y nicotina sobre una tarea en laberinto T elevado. Tesis de Licenciatura Carrera de Biología. FES Iztacala, UNAM.
- Folkers, K. and Major, R. 1937. Isolation of *Erythrina* an alkaloid of curare action from *E. americana*. J. Am. Chem. Soc. 59: 1580-1581 pp.
- Folkers, H. and Unna, K. 1938a. *Erythrina* alkaloids. 2. A review, and new data on the alkaloids of the species of the genus *Erythrina*. Journal American Pharmacological Association 27: 693-699.
- Folkers, H. and Unna, K. 1938b. *Erythrina* alkaloids. Comparative curare like potencies of species of the genus *Erythrina*. Journal American Pharmacological Association 28: 1019-1028.
- García-Linos M. 2004. Aislamiento y purificación de erisodina a partir de semillas de *Erythrina* spp. Trabajo presentado en el XX Coloquio de Tercera Etapa. Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

- García Mateos, R. Garín-Aguilar, M. Soto-Hernández, M. y Martínez, V. M. 2000. "Effect of  $\beta$ -erythroidine and dihidro- $\beta$ -erythroidine from *Erythrina americana* on rats aggressive behaviour". Pharmaceutical and Pharmacological Letters. (10) 1: 34-37 pp.
- Garín-Aguilar, M. E. Ramírez, L. J. E. Soto Hernández, M. Valencia del Toro, G. y Martínez, V. M. 2000. "Effect of crude extracts of *Erythrina americana Mill.* on aggressive behaviour in rats". Journal of Ethnopharmacology. 69:189-196 pp.
- Garín-Aguilar, M. E., Valencia del T., G., Sánchez-Herrera, S. G., Soto-Hernández, M. y García, A., J. 2001. Alcaloides de *Erythrina herbacea*. Productos Naturales, Vol. IV: Perspectivas biotecnológicas, 10-19. UAM-Iztapalapa, México, D. F.
- Gold, E. P. 1986. The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. Behavioral Neurology and Biology. 46, 87-98 pp.
- Ghosal, S., Dutta, S. and Bhattacharya, S.K., 1972. Erythrina chemical and pharmacological evaluation. II: Alkaloids of *Erythrina variegata* L. J. Pharm. Sci. 61: 8, 1274–1277 pp.
- Hargreaves, R., Johnson, D., Millington, D., Mondal, M., Beavers, W., Becker, L., Young, C. and Rinehart, K.L., 1974. Alkaloids of American species of *Erythrina*. Lloydia 37 4, pp. 569–580.
- Henkel, C. C. 1992. Manual de Prácticas de Laboratorio. Academia de Profesores del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional. Cuarta Edición.
- Kandel, R. E., J. H. Schwartz y T. M. Jessell. 2001. Principios de Neurociencia. Ed. Mc Graw-Hill interamericana. Cuarta ed. España. 105-200 pp.
- Lehman, A. J., 1936. Curare actions of *Erythrina americana*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 33 4, pp. 501–503.

- Litter, M. 1988. farmacología Experimental y Clínica. Ed. El Ateneo. Séptima edición. Argentina. 10-152 pp.
- López, V. H. E., J. G. Colunga. 2003. La participación de los receptores de acetilcolina nicotínicos en trastornos del sistema nervioso central. *Salud Mental*. Vol. 26:3, 63-72 pp.
- Maldoni, B. (1991). Alkaloids: Isolation and Purification. *Journal of Chemical Education*, 68(8): 700-703.
- Maelicke, A., E. X. Albuquerque. 2000. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacology*. 393: 165-170.
- Martínez, M. y Matuda, E. 1979. Flora del Estado de México. Tomo II. Biblioteca Enciclopédica del Estado de México. 543 pp. México.
- Megirian, D., Leary, D.E. and Staler, I. H. 1955. The action of some derivates of beta-erythroidine of peripheral neuro-effector systems. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics* 113: 212-227.
- Morton, J. F. 1994. Pito (*Erythrina berteroana*) and chipilin (*Crotalaria longirostrata*), (*fabaceae*), two soporific vegetables of Central America. *Economic Botany* 48: 130-138 pp.
- Musálem, M. A. 1992. *Erythrina* in Mexico: Ocurrance, Use and Research. International Conference on *Erythrina* in the New and Old World. Octubre 19-23. CATIE. Turrialba, Costa Rica.
- Nakagawa, O, M. 1990. Determinación de la dosis letal 50% del extracto acuoso del colorín (*Erythrina americana*) por vía oral en ratas Sprague-dawley. Tesis de Licenciatura Carrera de Médico Veterinario y Zootecnista, UNAM.

- Neill, D. A. 1993. The genus *Erythrina*: Taxonomy, distribution and ecological differentiation. En: Westly, S. B. & Powell, M. H. (Eds.). Nitrogen fixing Tree Association. *Erythrina in the Old and New Worlds*. NFTA. Hawai. USA.
- Niembro A. 1990. Árboles y arbustos útiles de México naturales e inducidos. Limusa. México 89 pp.
- Ramírez, J. E. 1997. Evaluación farmacológica de las fracciones hexánica e hidrolizadas de los alcaloides obtenidos de semillas de *Erythrina americana* Mill. Tesis de Licenciatura Carrera de Biología ENEP-Iztacala, UNAM.
- Ramírez, E. y Rivero, M. D., 1935. Contribución al estudio de la acción farmacodinámica de la *Erythrina americana*. *Anal. Inst. Biol.* 301-305 pp.
- Romero, J. M. A. 1989. Determinación de la dosis letal 50% del extracto acuoso de la hoja de colorín (*Erythrina americana*) en ratas Long-evans. Tesis de Licenciatura Carrera de Médico Veterinario Zootecnista, UNAM.
- Unna, H. and Greeslin, J. G. 1944. Pharmacologic action of *Erythrina* alkaloids. II. Free, liberated and combined alkaloids. *Journal Pharmacology Experimental Therapeutics* 80: 53-61.
- Valencia, O. C. 1995. Fundamentos de fitoquímica. Ed. Trillas. México. 147-170 pp.
- Whiting, P., Schoepfer, R., Lindstrom, J. y Priestly, T. 1992 Structural and pharmacological characterization of the major brain nicotinic acetylcholine receptor subtype stably expressed in mouse fibroblasts. *Mol. Pharmacol* 40. 463.
- Zangrossi, H. & Graeff, F. G. 1997. Behavioral validation of the Elevated T-Maze, a new animal model of anxiety. *Brain Research Bulletin.* 44(1):1-5 pp.