

ESTUDIOS FARMACOLOGICOS SOBRE LA JATROPHA CURCAS, Una planta toxica del Valle del Cauca.

Antonio Guerra * Bernardino Gomez Alonso * Alfonso Matallana* Francisco Linares **

Semillas de la planta de *Jatropha curcas* (Avellano, Pinón de Purga, Nuez de Fraile) fueron investigadas farmacológicamente con el objeto de determinar sus efectos farmacológicos sobre el sistema cardiovascular.- Las fracciones a produjeron una marcada disminución de la presión sanguínea por medio de la depresión del centro vasomotor. Las fracciones b causaron un aumento brusco de la presión arterial así como la inducción de contracciones intestinales. La respuesta presora obtenida con las fracciones b es atribuible a un efecto directo sobre el músculo liso vascular, de una sustancia hasta ahora no identificada.

Introducción :

La *Jatropha Curcas* es una planta, Euphorbiacea, comúnmente conocida con los nombres de Piñon de Purga, Avellano, Nuez de Barbados, Physic Nut y otros.

Aunque esta planta ha sido conocida por más de 400 años principalmente debido a sus efectos purgativos y venosos, muy pocos estudios farmacológicos detallados sobre ella se han hecho. Barriga - Villalba (1) aisló de la corteza del tronco, el alcaloide *Jatrophina*, una sustancia que administrada a conejos a la dosis de 0.1 - 0.2 gramos/Kilogramo de peso, les producía convulsiones y muerte. Bosé y colaboradores

(2) inyectando perros con extractos acuosos de las semillas, observaron la producción de hipotensión arterial, la cual era parcialmente bloqueable con atropina. Misra y Mitra (3) han comunicado que la semilla posee un alto contenido de proteína (Nx6.25 igual a 58.1% del peso seco) y de grasa (22%)

Intoxicaciones con estas semillas no son muy frecuentes pero cuando se presentan suelen afectar grupos más o menos grandes de niños. La intoxicación está caracterizada por un cuadro desinteriforme agudo que puede llegar a causar la muerte; véanse : Matallana (4, 5), Lampe y Fagerstron (6), Patiño (7), Espinal (8).

El trabajo que aquí se reporta, tenía por objeto el estudiar en más detalle los efectos farmacológicos producidos por la administración parenteral de extractos acuosos de la semilla de *Jatropha Curcas*.

METODOS EXPERIMENTALES :

a) Purificación :

Semillas secas de *Jatropha Curcas* fueron des

* Miembros del Departamento de Ciencias Fisiológicas

** Miembro del Departamento de Nutrición. Universidad del Valle-División de Salud. Cali.

cascaradas, finamente maceradas y homogenizadas con agua (1:3 v/v) en un homogenizador Virtiss; luego de centrifugar a 10.000 X G fueron sometidas a los procesos de purificación esquematizados en figura No. 1.

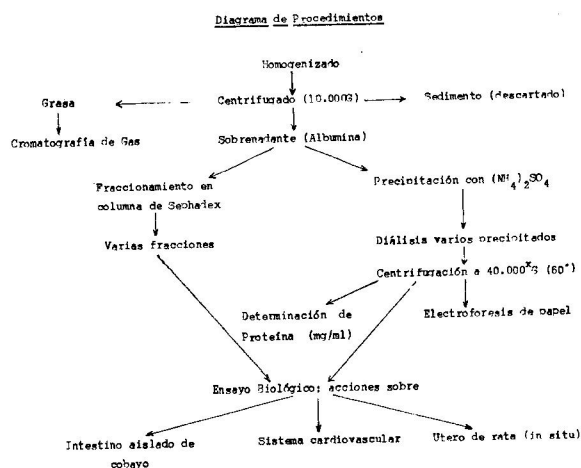


Figura No. 1. - Esquema de los procedimientos generales usados para el fraccionamiento, purificación y ensayo de la actividad farmacológica de las fracciones obtenidas de semillas de *Jatropha Curcas*.

La fracción hidrosoluble del extracto fue estudiada exclusivamente ya que nuestro interés principal, consistía en estudiar las acciones farmacológicas de *Cursina*, una toxoalbúmina presente en *Jatropha Curcas* (Blohm, 1962). Inicialmente se purificaron los extractos por medio de una columna de Sephadex con límite de exclusión de 1.500, coleccionando las varias fracciones (3ml%) y determinando luego sus efectos sobre el sistema cardiovascular. Dichas fracciones serán referidas en el texto como fracciones a. -

Un método alterno, más conveniente, fue utilizado. Consistía en la precipitación de las proteínas hidrosolubles con concentraciones crecientes de sulfato de amonio (10 - 100% de saturación) seguida luego de centrifugación a 10.000 X G, homogenización del precipitado con un pequeño volumen (2-5 ml) de 0.01 M

buffer de Fosfato de sodio, pH 7.0 y de diálisis de las varias fracciones. El material retenido en las bolas de diálisis fue luego centrifugado a 40.000 X G por 60 minutos y su actividad farmacológica determinada en forma similar a la descrita anteriormente. A estas últimas fracciones nos referimos en el texto como fracciones b.

b) Animales :

Ratas de 180-400 gramos de peso fueron utilizadas para el estudio de los efectos sobre el sistema cardiovascular (15 ratas de ambos sexos) y sobre la motilidad uterina (4 ratas hembras). Para este último tipo de experimento, las ratas fueron pretratadas con 100 microgramos de Benzoato de Estradiol 48 horas antes del experimento con el objeto de inducir un período de estro. Bajo anestesia con cloralosa (100 mg/Kg) las varias mediciones fueron hechas utilizando las técnicas standard para registro de presión arterial (arteria carótida) y motilidad uterina in situ.

RESULTADOS :

Presión arterial :

La inyección I.V. 0.1 ml de fracciones hidrosolubles obtenidas previa purificación por Sephadex, produjo una disminución brusca y marcada de la presión arterial seguida al cabo de uno a dos minutos de subida rápida a valores tensionales más altos que los preinfusionales. Esta respuesta es cualitativamente diferente a la descrita por Bose y col. (2) en el sentido que no es bloqueada por atropina. Tampoco lo es por el antihistamínico clorferinamina 10 mg/kg. (Figura No. 2).

La inyección I.V. de las fracciones correspondientes a una saturación de 40% de Sulfato de Amonio (fracciones b) produjeron efectos cualitativos y cuantitativamente diferentes a los de las fracciones a. - La fase de caída tensional desapareció siendo reemplazada por una subida brusca de la tensión arterial. Esta respuesta pudo ser reproducida en todas las ratas a las cuales se les administró (Figura No. 2).

Con el objeto de conocer si la droga actuaba central ó periféricamente, los extractos fueron ensayados en la rata descerebrada ó es pinalectomizada (Figura No. 3).

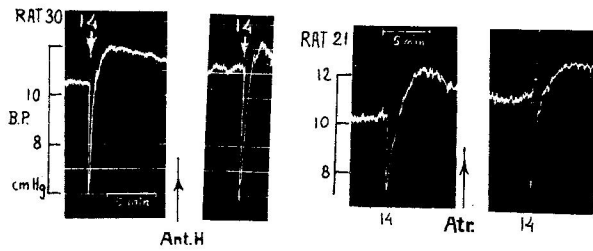


Figura No. 2. - ESQUEMA DEL EXTRACTO a SOBRE LA PRESION ARTERIAL

Administración a la rata de 0.2 ml de extracto a. - Nótese que la disminución de la presión arterial no es afectada por pretratamiento con un antihistamínico (Hista 3, 10 mg), atropina (1 mg).

El número 14 indica la fracción ensayada. Véase el texto para información adicional

Las fracciones a fallaron en producir efectos en esta preparación, mientras que las respuestas a la fracción b no se modificaron indicando una acción periférica la cual puede ser atribuida a :

- 1) Estimulación de la cadena ganglionar simpática
- 2) Descarga de catecolaminas por la médula adrenal
- 3) A estimulación directa ó indirecta de los receptores vasculares tipo alfa.

Para verificar estas varias posibilidades se procedió a administrar Hexametonio (un agente bloqueador ganglionar) a la dosis de 10 mg/Kg y Fenoxibenzamina (un agente bloqueador adrenérgico alfa), 10 mg/Kg. La administración de Hexametonio no cambió la respuesta a las fracciones b (Figura No. 3). Tampoco se apreciaron alteraciones notorias de la respuesta después de administrar Fenoxibenzamina, una sustancia capaz de inhibir la respuesta presora a catecolaminas exógenas o liberadas de la médula adrenal (Gómez Alonso y De Miranda, 1969.), (Figura No. 4). El bloqueo de dosis controles de no-

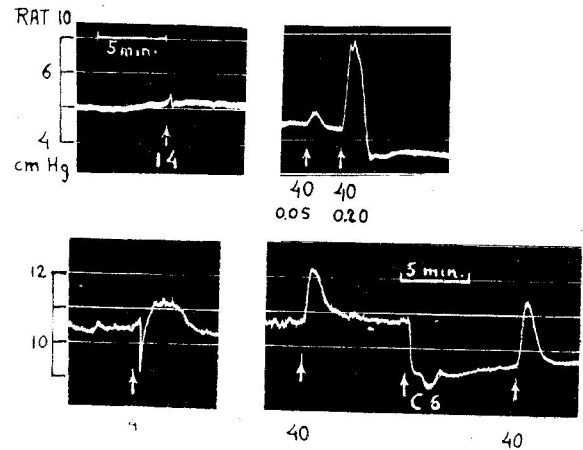


Figura No. 3. - DIFERENCIA EN LOS EFECTOS SOBRE PRESION ARTERIAL DE LAS FRACCIONES

a y b

a) Izquierda :

Rata descerebrada y espiñalectomizada. Nótese la supresión del efecto depresor de la fracción 14 (a) y el aumento en presión arterial de la fracción precipitada a 40 % saturación de $(Na_4) 2SO_4$ (b).

b) Derecha :

Rata normal. Obsérvese la persistencia del efecto presor producido por la fracción b después de pretratar con Hexametonio (C_6). Los volúmenes inyectados fueron de 0.2 ml I.V.

repinefrina, por el contrario, fue manifiesto.

Los resultados descritos parecen indicar una acción directa sobre el músculo liso vascular. Para estudiar este tipo de efecto, particularmente su especificidad, dos preparaciones diferentes fueron utilizadas.

- a) El intestino aislado de cobayo
- b) El útero en estro, in situ, de rata

En el primer tipo de experimento se observó que la infusión de pequeñas cantidades de la fracción b (equivalentes a 0.0005 - 0.002 ml del extracto), hacían contraer el intestino y que el carácter de dichas contracciones era diferente del provocado por la infusión de a -

acetilcolina (1×10^{-8} g/ml) en el sentido que, para contracciones de igual magnitud, las primeras eran más prolongadas y provocaban una disminución, post-infusional, del tono basal intestinal (Figura No. 5)

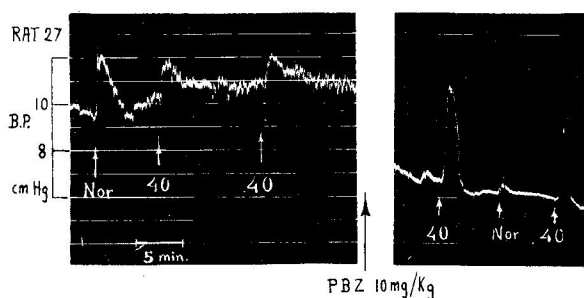


Figura No. 4. - ACCION DE FENOXIBENZAMINA SOBRE LA RESPUESTA PRESORA A LA ADMINISTRACION DE LA FRACCION b
Administración de 0.2 ml. I.V. de extracto b (40). Nótese que Fenoxibenzamina (PBZ), a dosis capaces de bloquear la respuesta a Norepinefrina (NE) no bloquea la acción presora del extracto.

Cuando se ensayó la misma fracción sobre el útero in situ de la rata no se produjeron modificaciones de la fuerza de contracción, ni del ritmo de las contracciones espontáneas del útero, con dosis que producían elevación marcada de la presión arterial (Figura No. 6).

DISCUSIÓN:

Los resultados arriba presentados se hallan en contradicción con los obtenidos por Bosé y col (1961) en el sentido que los extractos acuosos ensayados por ellos no mostraban actividad sobre el sistema cardiovascular. Además aquellas fracciones extraídas por ellos con solventes orgánicos provocaron una disminución de la presión arterial la cual era bloqueable por atropina.

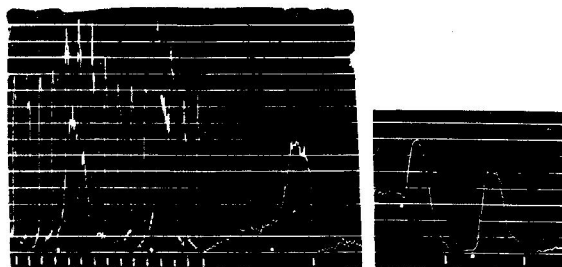


Figura No. 5. - EFEECTO DEL EXTRACTO b SOBRE EL INTESTINO AISLADO DE COBAYO.

- Los sitios correspondientes a los puntos muestran las contracciones inducidas por los extractos b. - Las marcas verticales muestran la respuesta a Acetilcolina (Ach) (1×10^{-8} g/ml), la cual no es potenciada por la administración del extracto b.
- Nótese la disminución del tono basal intestinal sin disminución de la capacidad para contraerse.

Solo en el caso de la administración de las fracciones a pudimos nosotros apreciar una disminución de la presión arterial, pero la cual no era afectada por la administración de atropina. Los efectos depresores vasculares de las fracciones a, nosotros los interpretamos como debidos a una sustancia diferente de la toxoalbúmina cursina, ya que la inyección de los varios precipitados obtenidos a grados diferentes de saturación del homogenizado con sulfato de amonio no produjeron dicho efecto. La brusquedad de la caída tensional así como la rápida recuperación de ella señalan un efecto sobre el centro vasomotor ya que dicha respuesta no se observa en la rata descerebrada y espinalectomizada. Una descarga adrenal, por mecanismos reflejos explicaría la subida de la presión arterial a sus niveles preinfusionales.

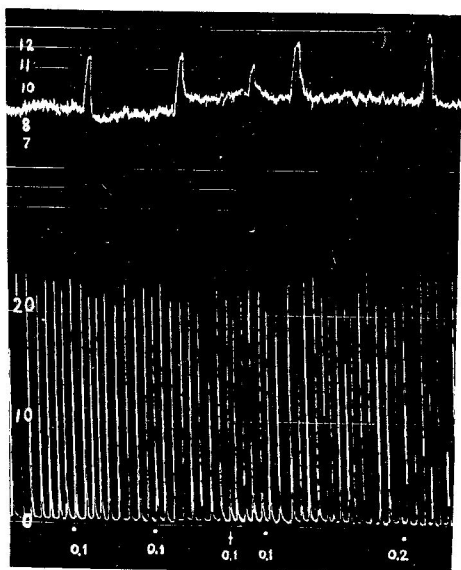


Figura No. 6. - REGISTROS COMBINADOS DE PRESION ARTERIAL Y MOTILIDAD UTERINA DE RATA EN ESTRO, IN SITU.

La administración i. v. de extractos b, a dosis capaces de aumentar la presión arterial no cambiaron ni el ritmo ni la fuerza de contracción uterina. La presión está dada en cm de Hg para la presión arterial y de agua para el registro de presión intrauterina. Los puntos indican el momento de la inyección i. v. del extracto, 0.1 a 0.2 ml. -

Los mecanismos por los cuales las fracciones b produjeron efectos presores, son difíciles de explicar. Basados en los experimentos realizados con animales pretratados con Hexametonio y con Fenoxibenzamina puede decirse que las acciones presoras de estos extractos son directos sobre el músculo liso vascular. La estimulación de la musculatura lisa intestinal también parece debida a un efecto directo. El mecanismo íntimo de dicha acción sobre las fibras musculares no se conoce; debe mencionarse el hecho que estudios químicos preliminares permiten descartar el ácido ricinoléico como responsable del aumento del tono y motilidad intestinal (Matallana y col. 1969).

En la actualidad se adelantan estudios conducentes a la purificación e identificación de la sustancia presente en las fracciones b responsable de la respuesta presora descrita anteriormente.

REFERENCIAS:

- 1) Barriga - Villalba F. (1927) Jatrophine: an alkaloid from the *Jatropha Curcas* Cortex. *J. Soc. Chem.* 46: 396
- 2) Bosé, B. C. y col. (1961) Observations on the pharmacological actions of *Jatropha Curcas*. *Arch. Int. Pharmacodyn* 130: 28.
- 3) Mitra, C. R., and P. S. Misra (1967) Aminoácids of processed seed meal proteins. *J. Agr. Food Chem.* 15 (4): 697
- 4) Matallana A, Linares F., Gómez Alonso B, y A. Guerra. Aspectos químicos y farmacológicos de extractos de *Jatropha Curcas*. - Comunicación al III Congreso Latinoamericano de Farmacología - Medellín, Noviembre 3-8, 1959
- 5) Matallana A (1956) Comunicación al III Congreso Nacional de Parasitología.
- 6) Lampe K. F. and R. Fagerstron (1958) Plant toxicity and dermatitis. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, pp 68.
- 7) Patiño V. M., (1957) Plantas cultivadas y animales domésticos en América Equinoccial - Tomo III. Imprenta Departamental Cali, pp 233.
- 8) Espinal, L. S. (1969) Una planta intoxicante del Valle del Cauca. Boletín del Depto. de Biología 2 (1): 7
- 9) Blohm, H. (1962) Poisonous plants of Venezuela. Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass 1962 pp. 51-2.
- 10) Gómez Alonso B y P. M. de Miranda (1969) Diferencial blockade of vasopressor response elicited by exogenous NN and central sympathetic stimulation by phenoxibenzamine. Enviada para publicación.