

ESTUDIOS SOBRE LA ACCION HIPOGLUCEMIANTE DE LAS  
SEMILLAS DEL ATRAMUZ (LUPINUS ALBUS) XI. ACCION  
SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cabo, J.; Jiménez, J.; Risco, S.; Zarzuelo, A.

RESUMEN

En el presente trabajo se estudia la acción, sobre el Sistema Nervioso Central, de la fracción responsable de la actividad hipoglucemiante de las semillas de altramu. Este trabajo se realiza escogiendo como base el esquema de Irwing y profundizando posteriormente en aquellos parámetros más claramente modificados tras la administración de la muestra. Se completa el trabajo con la determinación de la D.L.50.

Se llega a la conclusión de que la citada fracción manifiesta, en los animales de experimentación, unas alteraciones en la actividad motora, que dependen de la dosis administrada (bajas dosis depresión, elevadas dosis estimulación), así como unos claros descensos de la temperatura corporal.

ABSTRACT

In this work, the action of the fraction with hypoglycaemiant activity of the lupine seeds, on the S.N.C. is studied. We have followed the Irwing Screening, and studied more exhaustively the parameters clearly modified after the sample administration. The D.L.50 has been also determined.

We conclude that this fraction originates some alterations on the motor activity of the experimentation animals, depending on the dose administrated (low dose, depression; high dose, stimulation), and also a clear diminution of the body temperature.

INTRODUCCION

En trabajos anteriores (1) hemos determinado la acción hipoglucemiante de las semillas de altramu, así como la fracción responsable de la citada acción (2). Pretendemos, en este trabajo, poner de manifiesto la acción que ejerce a nivel del Sistema Nervioso Central.

De entre el numeroso grupo de pruebas para valorar fármacos activos sobre el sistema Nervioso Central, hemos escogido como base el esquema de Irwing, profundizando posteriormente en aquellos parámetros mas claramente modificados. Este trabajo lo completamos determinando la D.L.50, que nos dará idea de la toxicidad aguda de la muestra.

## MATERIAL Y METODOS

### *II.1.- Preparación de la Muestra*

La muestra ha sido recogida en los alrededores de Marchena (Sevilla), en Septiembre cuando las semillas habían alcanzado un conveniente grado de madurez. La fracción activa se obtuvo según los procesos indicados en trabajos precedentes (2).

### *II.2.- Dosis Letal 50*

Se ha determinado por el método de Miller y Tainter (3). Como animal de experimentación hemos empleado ratas albinas machos de 20 g. de peso medio, distribuidos en 5 lotes de 10 animales cada uno. Los animales estaban sometidos a un ayuno previo de 8 horas.

La administración de la muestra se realizó por vía intraperitoneal en dosis crecientes, desde 80 a 240 mg/kg, en un volumen constante de 0,2 ml de solución fisiológica. El número de muertos se contabilizó al cabo de 24 horas.

### *II.3.- Esquema de Irwing*

Siguiendo el esquema de Irwing (4) hemos empleado ratas macho de la raza Wistar, de un peso medio de 150 g. distribuidas en lotes de 3 animales cada uno. La administración de la muestra se efectúa por vía intraperitoneal a dosis crecientes: 5, 25, 50 y 100 mg/kg; solubilizada en solución fisiológica y a un volumen constante de 0,5 ml.

La observación de los animales se realizó a: 1/2, 1, 2, 4, 24 horas tras la administración. En todos los casos se han comprobado los parámetros con los presentados con un lote al que se le había administrado exclusivamente solución fisiológica y que nos sirve de patrón.

#### *II.4.- Actividad Espontánea*

Para el estudio de la actividad espontánea hemos utilizado un actímetro "Panlab" de doble plancha. Empleamos como animal de experimentación ratas macho de la raza Wistar, de un peso medio de 150 g. distribuidas en lotes de 6 animales cada uno. La muestra se administró a dosis crecientes de: 5, 12,5, 25 y 50 mg/kg en las mismas condiciones que en el apartado anterior. Utilizamos igualmente un lote no tratado como testigo.

El computo de los movimientos se realizó cada 1/2 hora, hasta un total de 5 horas. Representamos los valores medios acumulados de los diversos lotes en relación al tiempo.

#### *II.5.- Actividad Hipotérmica*

Hemos utilizado para la determinación de las temperaturas corporales un termómetro digital Panlab M-0330.

Los animales de experimentación han sido ratas Wistar de un peso medio de 150 g. que previamente a las experiencias permanecieron 2 días en una habitación sin ruidos y con temperatura constante. Aquellos animales que presentaban una temperatura basal anormal fueron desechados, distribuyendo los animales a utilizar en lotes de 10.

La administración de la muestra se realizó por vía intraperitoneal a dosis crecientes de 12,5, 25, 50 y 100 mg/kg, en las mismas condiciones indicadas anteriormente.

Una vez determinada la temperatura basal se realiza sucesivas lecturas en los siguientes tiempos: 1, 2, 3, 5 horas.

### RESULTADOS

#### *III.1.- Dosis Letal 50*

Con las condiciones experimentales indicadas anteriormente obtenemos el siguiente valor:

$$D.L.50 = 132,0 \pm 9,1 \text{ mg/kg}$$

#### *III.2.- Esquema de Irwing*

Los resultados observados los exponemos encuadrándolos en los 3 grandes apartados en que se divide este esquema de Irwing.

a) Estudio de comportamiento. El parámetro mayormente afectado ha sido la actividad espontánea, que a dosis de 5 y 25 mg/kg se encuentra ligeramente disminuía (incluso a las 4 horas de comenzada la experiencia), aumentando, por el contrario, a dosis de 50 y 100 mg/kg (este aumento aparece a los 30 minutos y continúa elevándose en los siguientes tiempos). Este incremento en la actividad espontánea se acompaña de un valor de parámetro más alto para la alerta, aseo e intranquilidad.

b) Estudio neurológico. A las dosis estudiadas no existe modificación apreciable en ninguno de los parámetros.

c) Estudio del Sistema Nervioso Autónomo. Dentro de este apartado se ve aumentado el parámetro correspondiente a la hipotermia. Hipotermia que aparece muy débilmente a la dosis de 25 mg/kg, aumentando notablemente a la dosis de 50 y 100 mg/kg. A estas últimas dosis también aparece un ligero aumento de la frecuencia respiratoria.

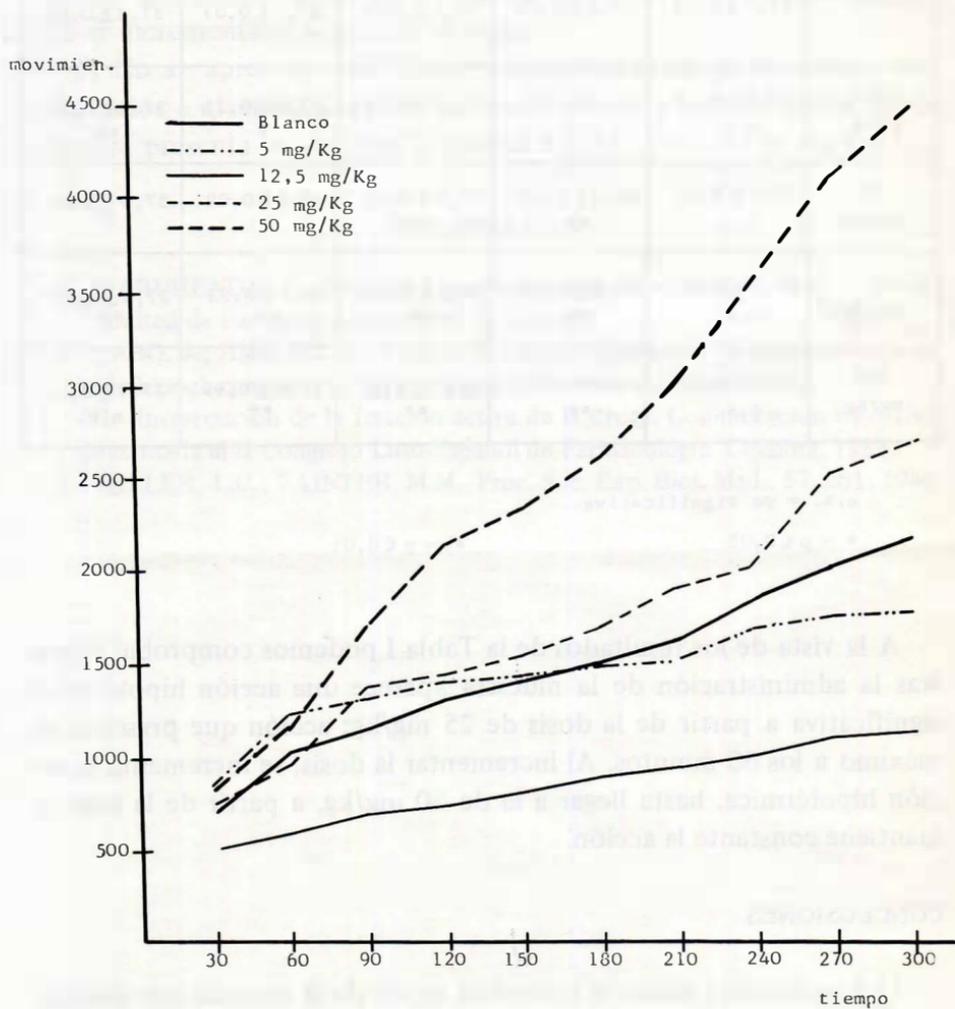
### *III.3.- Actividad Espontánea*

Tal como se observa en la gráfica I, las modificaciones de la motilidad son de dos tipos:

- A pequeñas dosis, 12,5 mg/kg, existe disminución de la actividad
- Al elevar las dosis, aumenta la motilidad, siendo muy notable a la de 50 mg/kg.

## GRAFICA I

ACTIVIDAD ESPONTANEA FRENTE A TIEMPO



## III.4.- Actividad Hipotérmica

TABLA I

Tiempo Dosis	0 min.	60 min.	120 min.	180 min.	300 min.
BLANCO	37,5 ± 0,08	37,7 ± 0,07	37,4 ± 0,07	37,7 ± 0,07	37,8 ± 0,06
12,5 mg/Kg	37,5 ± 0,15 n.s.	37,3 ± 0,25 n.s.	37,1 ± 0,22 n.s.	37,1 ± 0,25 •	37,3 ± 0,12 ••
25 mg/Kg	37,7 ± 0,07 n.s.	36,7 ± 0,13 ••	36,9 ± 0,07 ••	37,4 ± 0,09 •	37,6 ± 0,04 •
50 mg/Kg	37,9 ± 0,14 n.s.	35,5 ± 0,29 ••	36,0 ± 0,25 ••	36,7 ± 0,23 ••	37,3 ± 0,13 ••
100 mg/Kg	38,0 ± 0,10 n.s.	35,6 ± 0,30 ••	36,2 ± 0,26 ••	37,0 ± 0,19 ••	37,7 ± 0,13 n.s.

n.s. = no significativa

• =  $p < 0,05$ •• =  $p < 0,01$ 

A la vista de los resultados de la Tabla I podemos comprobar cómo tras la administración de la muestra aparece una acción hipotérmica significativa a partir de la dosis de 25 mg/kg; acción que presenta su máximo a los 60 minutos. Al incrementar la dosis, se incrementa la acción hipotérmica, hasta llegar a la de 50 mg/kg, a partir de la cual se mantiene constante la acción.

## CONCLUSIONES

1) Los estudios sobre la toxicidad aguda de la muestra nos indican que la D.L.50 =  $132,0 \pm 9,1$  mg/kg. Dosis que representa 33,75 veces la mínima dosis que produce la máxima actividad hipoglucemiante (4 mg/kg) (2).

2) La administración de la muestra origina unas alteraciones en la actividad espontánea de los animales de experimentación. Modificaciones que dependen de la dosis administrada: a dosis de 12,5 mg/kg. aparece una clara depresión de la motilidad, mientras que a la de 50 mg/kg se aprecia una manifiesta estimulación.

3) Aparecen descensos en la temperatura basal (acción hipotérmica) tras la administración de 25 mg/kg de la muestra ensayada, acción que se incrementa al aumentar la dosis.

4) No se aprecian modificaciones significativas, en los parámetros estudiados a nivel del Sistema Nervioso Central, a la dosis con la que la muestra presenta su máxima actividad hipoglucemiante (4 mg/kg) (2).

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) MARUHENDA, E.- "Acción hipoglucemiante del altramuz", Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.
- (2) CABO, J.; JIMENEZ, J.; RISCO, S.; ZARZUELO, A.- "Estudio sobre la acción hipoglucemiante de las semillas del altramuz (*Lupinus albus*). VI.- Investigación de la fracción activa de la droga. Comunicación Científica presentada al II Congreso Luso-Español de Farmacología. Coimbra, 1983.
- (3) MILLER, L.C.; TAINTER, M.M.- Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 57, 261, 1944.