

DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD SUBAGUDA DE *Zebrina pendula* EN RATAS.

Maria Cristina Arango M.¹
Gustavo Isaza Mejía²
Alfredo Bohórquez Ríos³
Richar Henry López Pozo⁴
Luis Fernando Chica Chica⁴

RESUMEN

La presente investigación evaluó, en ratas normales, la toxicidad subaguda de la *Zebrina pendula* administrando diariamente, durante un periodo de 30 días, extracto acuoso de la planta a un grupo de animales y agua destilada a un grupo control: se utilizaron dosis del extracto 150 veces mayor que la usada empíricamente por diabéticos tipo II. Se realizaron pruebas de glicemia, hemoleucograma, función hepática (AST y ALT) y renal (úrea y creatinina), necropsia y examen histopatológico.

No se encontraron diferencias en los exámenes hematológicos o en función hepática y renal en el grupo tratado que recibía la *Zebrina pendula* comparado con el grupo control. Tampoco hubo diferencias entre el grupo control y el tratado respecto a alteraciones pulmonares que se presentaron en la mayoría de las ratas (congestión pulmonar y bronquitis), ni en los renales (degeneración tubular incipiente y cilindros proteináceos). Tres animales –dos de ellos con alteraciones pulmonares– en el grupo tratado, presentaron congestión hepática, edema y disociación de hepatocitos.

Por los resultados obtenidos en la presente investigación, se puede concluir que los extractos acuosos de *Zebrina pendula* tienen baja toxicidad subaguda.

Palabras claves: *Zebrina pendula*, plantas medicinales, diabetes, toxicidad subaguda

ABSTRACT

The present investigation evaluated, in normal rats, the subacute toxicity of *Zebrina pendula* that was administering dairy, during 30 days, aqueous extracts of the plant to a group of animals and distilled water to a control group; The dose used were one-hundred fifty times higher than the one used empirically by diabetics type II. Test of glucose, hemoleukogram, hepatic function (AST and ALT) and renal (urea and creatinine), as well as an autopsy and hystopathologic exam

No differences were found in the hematologic exams or in hepatic and renal function test in the group that received *Zebrina pendula*, in comparison to the control group. There also were not any differences between the treated and control group in reference to pulmonary alterations that arosed in the majority of the (pulmonary congestion and bronchitis), nor the renal alterations (early tubular degeneration and protein cylinder). Three animals, two of them were affected by pulmonary alterations in the treated group, presented hepatic congestion, edema and hepatocyt dissociation.

For the results obtained in the investigation, it possible to conclude that the aquouse extracts of *Zebrina pendula* have low subacute toxicity.

Keywords: *Zebrina pendula*, medicinal plants, subacute toxicity, diabetes.

¹ Bacterióloga. Magíster. Profesora. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

² QF-Farmacólogo. Profesor. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

³ MVZ. Magíster. Profesor. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

⁴ Estudiantes. Programa Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) posee un programa de medicina tradicional para asesorar y estimular el empleo de las plantas medicinales, en especial en la atención primaria. Según informes de esta organización el 80% de la población mundial usa las plantas con estos fines¹. Se estima en 5000 el número de especies vegetales estudiadas exhaustivamente para una posible aplicación médica, pequeña fracción del total estimado en 300.000 a 500.000 especies^{2,3}.

El uso de las plantas como medicina alternativa es muy frecuente en nuestro país, no sólo por razones socioeconómicas, sino también por la larga tradición que existe heredada de nuestra cultura precolombina y la que agregaron los diversos grupos étnicos inmigrantes. No existe una estadística sobre el volumen de plantas, de fórmulas o de compras de productos naturales que diariamente se consumen, pero se supone que ésta es elevada, por las características anotadas y, además, por la búsqueda de medicinas alternativas y la proliferación de propaganda y tiendas naturistas^{4,5}.

La aplicación de las plantas medicinales debe efectuarse sobre bases científicas que validen la efectividad terapéutica y la relativa inocuidad de las mismas; es por ello que aunque se obtengan buenos resultados durante algunas fases del estudio preclínico de cualquier producto, éste no podrá ser aplicado en la práctica clínica hasta no completar su investigación, en la que se incluyen las evaluaciones toxicológicas del producto⁶.

Las plantas medicinales con actividad antidiabética pueden aportar una fuente útil de nuevos compuestos orales hipoglicemiantes, ya sea como farmacoterapia única o como coadyuvantes de las terapias existentes.

La diabetes mellitus es una enfermedad con morbilidad y mortalidad en aumento por el deterioro de las condiciones socioculturales y

económicas de los países en vía de desarrollo y la dieta de la población de los países desarrollados. La diabetes mellitus tipo I aparece antes de los 30 años, de inicio brusco, tendencia a la cetoacidosis y necesidad perentoria de la insulina. La diabetes mellitus tipo II predomina en mayores de 40 años y se caracteriza por la resistencia tisular a la acción de la insulina, por lo que sus complicaciones son debidas a la hiperglicemia constante y se ve influida por múltiples factores de riesgo como el hábito tabáquico y alimenticio, sobrepeso, hipertensión arterial y antecedentes familiares de hipertensión o diabetes⁷.

La prevalencia mundial de la diabetes para 1995 fue estimada en 4% y se cree que para el 2025 subirá al 5.4%; la mayor parte se producirá en países en vía de desarrollo con un aumento del 179% /se tendrán 228 millones de diabéticos); los países desarrollados tendrán un aumento del 42% (72 millones de diabéticos), de tal manera que para el 2025 el 75% de las personas diabéticas estarán en países en vías de desarrollo con un rango de edad entre 45 y 65 años; en los países desarrollados el promedio de edad será de 65 años. Los diabéticos estarán concentrados en la zona urbana, con predominio de mujeres⁸. Este panorama, además de perturbar la salud de millones de personas, incidirá en la economía de los servicios de salud; de ahí la importancia de explorar en el reino vegetal posibles fuentes de fármacos hipoglicemiantes que eventualmente resulten menos onerosas y por qué no, menos tóxicas que los productos sintéticos.

Una de estas plantas es *Zebrina pendula*; se usa popularmente en forma tradicional y empírica en el tratamiento de la diabetes tipo II; estudios experimentales previos^{9,10} mostraron que los extractos tenían actividad hipoglicemiante en ratas y ratones diabéticos por aloxano; además, también se determinó la toxicidad aguda de esta planta en ratones; después de 14 días de administración del extracto se encontró que no produce ningún efecto adverso en el cuadro hemático, química sanguínea, ni cambios histopatológicos importantes¹¹.

En la presente investigación se evaluó la toxicidad subaguda de *Zebrina pendula* en ratas de laboratorio durante un período de 30 días, a las que se les midió cada 10 días cuadro hemático y glicemia; además, urea, creatinina, transaminasas (ALT, AST), necropsia y estudio histopatológico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Preparación del extracto acuoso:

Se utilizaron plantas provenientes de la vereda "Gallinazo" del municipio de Villamaría (Caldas), a una altura de 2150 metros sobre el nivel del mar y a una temperatura promedio de 18°C; un ejemplar de la planta se guarda debidamente clasificado en el herbario del programa de agronomía de la Universidad de Caldas, con el número 039.

Las hojas secas y pulverizadas se maceraron en agua bidestilada durante 48 horas a 40°C, el filtrado se utilizó para los ensayos en ratas, previa concentración del extracto en un rotavapor al vacío hasta obtener una concentración del 5%.

Estudios toxicológicos:

Se usaron 24 ratas Wistar, del Bioterio de la Universidad de Caldas, divididas en dos grupos de 12 ratas (seis machos y seis hembras) con peso promedio 285 gramos, que se destinaron para un grupo control y otro que recibió el extracto, se mantuvieron en cajas separadas a una temperatura aproximada de 20°C y con una luminosidad diaria de 12 horas, se les alimentó con agua ad libitum y concentrado comercial de Solla S.A con un 22% de proteína, suministrando diariamente 30 gramos por animal.

Con el fin de determinar las dosis del extracto se hizo previamente un estudio aleatorio en la comunidad en 15 personas adultas que toman extracto acuoso de *Zebrina pendula* para el control de su diabetes tipo II y con base en la cantidad

de planta que tomaban (aproximadamente 5mg/kg de extracto acuoso) se calculó la dosis para las ratas, a las cuales se les dio 150 veces la dosis diaria equivalente del humano; es decir, cada rata recibió 750 mg/kg/día. A los animales en ayunas se les administró el extracto acuoso y agua destilada al grupo control, diariamente en volumen igual, a través de una sonda gástrica.

Las muestras para los estudios hematológicos y de glicemia, se tomaron de la vena de la cola los días 0, 10, 20 y 30. A cada rata se le midió glicemia, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, monocitos y basófilos; adicionalmente, urea, creatinina, ALT y AST el día 30 del ensayo.

La glicemia se midió con un glucómetro *Ascensia Bayer*; para la hemoglobina se tomaron 20µL de sangre, se depositaron en un tubo con 5mL de solución *Drabkin* y se hizo el análisis en un espectrofotómetro *Metertek*; el volumen globular se cuantificó tomando muestras en tubos de microhematocrito heparinizados; el recuento total de leucocitos se realizó tomando 20µL de sangre, mezclándolos con 380µL de solución *Turk* y leyendo en una cámara de *Neubauer* marca *Boeco*. Para el recuento diferencial de leucocitos se tiñó con reactivo de *Wright*. Las transaminasas, urea y creatinina se analizaron en un fotómetro *Biosystems BTS 330* y reactivos de la misma marca.

Los estudios histopatológicos se hicieron en todas las ratas el día 30, previa eutanasia por administración de éter etílico, se realizó examen macro y microscópico de los siguientes órganos: corazón, pulmón, hígado, bazo, páncreas, estómago, intestino delgado, intestino grueso, riñón, vejiga, testículo, útero, ovarios y cerebro. Se utilizó el laboratorio de histopatología del programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de Caldas, las muestras fueron tinturadas con el método de Hematoxilina-Eosina, el diagnóstico microscópico lo realizó un Patólogo Veterinario^{12,13,14,15}.

A todas las ratas se les hizo control de peso,

consumo de alimentos y estado general cada 7 días. Además se hizo una inspección diaria de cada uno de los individuos, en la que se tuvo en cuenta comportamiento dentro del grupo y aspecto general. Los análisis estadísticos se hicieron mediante la prueba de Student, con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Para el manejo de los animales se tuvieron en cuenta los aspectos éticos de los Derechos Internacionales de los Animales, aprobados por la ONU y la UNESCO¹⁶, las pautas generales del Ministerio de Salud¹⁷ y el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional de Colombia¹⁸ y el visto bueno del Comité de Ética de la Facultad de Ciencias para la Salud-Universidad de Caldas.

La planta estudiada es una arvense (maleza) que crece silvestre en la zona cafetera; su recolección se hizo tomando las hojas de lotes pequeños del sitio donde crece, por lo tanto no se pone en peligro la subsistencia de esta especie ni existe un impacto ambiental negativo en dicha recolección. Por otra parte, *Zebrina pendula* no hace parte del listado de especies en peligro de extinción.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan los valores hemáticos y la glicemia del grupo que recibió extracto de *Zebrina pendula* durante 30 días y los valores del grupo control.

Tabla 1. Evolución de los parámetros hematológicos y de glicemia en el curso de 30 días de tratamiento, en los grupos control y con el extracto.

Parámetro	Día 0	Día 10	Día 20	Día 30
<i>Glicemia (mg/dL)</i>				
Control	79±14.83	74.67±14.34	78.92±9.16	58±8.45*
Extracto	86.58±14.99	77.5±7.22	81.1±6.25	74.13±5.59
<i>Hemoglobina(g/dL)</i>				
Control	18.61±3.37	15.64±1.83	14.94±2.19	15.7±1.75
Extracto	14.5±0.93	14.98±1.42	12.76±1.92*	13.53±1.37
<i>Hematocrito (%)</i>				
Control	50.25±4.14	51.75±5.17	52.25±2.99	51.28±4.06
Extracto	46.92±2.19	47.17±4.15	46.56±2.07	48.5±1.31
<i>Leucocitos (ce/μL)</i>				
Control	7625±956.4	6375±711	6750±1484.8	7083±1083.6
Extracto	7833±961.4	5625±1130*	6611±1244	7875±1620

Los valores se expresan como la media \pm e.s.m * $p < 0.05$ y $p > 0.05$ en los demás

Los valores de glicemia y hematocrito no varían significativamente en el grupo tratado cuando se comparan los valores de los días 10, 20 y 30 con el día 0 ($p > 0.05$ en todos los casos). En el grupo control los resultados son similares excepto para la glicemia del día 30 en la cual hubo una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$) pero estos valores

permanecen aún dentro de los límites normales.

El día 10 hubo una moderada leucopenia en el grupo tratado que comparada con el día cero es estadísticamente significativa ($p < 0.05$); en los demás días se conservan los leucocitos en los rangos normales tanto para el grupo tratado como para el control.

La hemoglobina en el grupo tratado permaneció dentro de los valores normales durante todo el tratamiento, en el día 20 se presentó una leve disminución estadísticamente significativa ($p < 0.05$). El grupo control mostró leves disminuciones de la hemoglobina pero siempre permanecieron dentro de los valores normales. Los valores del recuento diferencial de leucocitos aparecen en la tabla 2.

En el grupo control se observa una leve neutropenia los días 20 y 30; en el grupo tratado se encontró neutropenia leve los días 0, 10 y 20, estos hallazgos fueron estadísticamente

significativos ($p < 0.05$). En ambos grupos se encuentra eosinofilia leve durante toda la investigación. Los linfocitos, monocitos y basófilos no presentaron ningún cambio significativo.

El efecto del extracto sobre la función renal y hepática de las ratas, medida a través de los cambios en la urea y creatinina y transaminasas (ALT Y AST), aparece en la tabla 3.

Excepto para la urea no hubo cambios significativos ($p > 0.05$) en ninguno de los valores del grupo tratado comparados con los del grupo

Tabla 2. Variaciones medias del recuento total y diferencial de leucocitos en el curso de 30 días de tratamiento, en los grupos control y con extracto.

Observación	Leucocitos Células/mm ³	Linfocitos %	Neutrófilos %	Eosinófilos %	Monocitos %	Basófilos %
Día 0						
Control	7625±956.4	64±7.7	24.5±6.8	9.5±3.6	2±1.04	0
Extracto	7833±961.4	69.2±4.1	17.6±4.1	10.6±3.63	2.6±1.3	0
Día 10						
Control	6375±711	72.4±8.3	16.1±6.1	8.6±3.26	3.3±2.3	0
Extracto	5625±1130*	76.4±6.7	12.4±5.2*	8.7±3.3	2.5±1.5	0
Día 20						
Control	6750±1484.8	71±5.4	17±7.4	7.8±2.8	4.2±2.6	0
Extracto	6611±1244	72.9±8.1	15.3±5.8*	7.9±3.95	3.9±1.9	0
Día 30						
Control	7083±1083.6	72.4±7.9	14.5±5.8	9.7±2.7	3.4±1.8	0
Extracto	7875±1620	69.3±5.8	22±5.4	8.7±3.9	0	0

Los valores se expresan como la media ± e.s.m * $p < 0.05$ y $p > 0.05$ en los demás.

Tabla 3. Valores medios de transaminasas (ALT, AST), urea y creatinina después de 30 días de tratamiento, en los grupos control y con extracto.

Grupo	AST (U/L)	ALT (U/L)	Urea (mmol/L)	Creatinina (μ/L)
Control	196±77.29	47.66±14.27	4.48±0.95	66.8±11.48
Extracto	191.88±56.88	52.5±15.84	7.01±1.27 *	62.18±5.4

Los valores se expresan como la media ± e.s.m * $p < 0.05$ y $p > 0.05$ en los demás.

control. Los valores de urea presentan una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) cuando se comparan las concentraciones del grupo control con las del grupo tratado, pero aún dentro de los valores normales.

El índice peso de cada órgano dividido por el

peso del animal aparece en la tabla 4

El índice peso de cada órgano dividido por el peso del animal no presentó cambios estadísticamente significativos ($p > 0.05$).

En la tabla 5 se muestran las variaciones medias del peso de los individuos a través de los 30 días del experimento.

Tabla 4. Relación del peso de los órganos versus el peso del animal en los grupos control y con extracto (g/g).

ÓRGANO	CONTROL	EXTRACTO
Corazón	0.0039±0.0004	0.0035±0
Bazo	0.0021±0.0007	0.0021±0.0006
Pulmones	0.0096±0.0003	0.0096±0.0069
Hígado	0.0317±0.0005	0.0349±0.0054
Riñón izquierdo	0.0038±0.0005	0.0036±0.0009
Riñón derecho	0.0038±0.0006	0.0037±0.0007
Estómago	0.0066±0.0006	0.0068±0.0005
Útero y Ovarios	0.0035±0.001	0.0039±0.0027
Testículos	0.0146±0.0015	0.0166±0.0024

Los valores se expresan como la media ± e.s.m $p>0.05$ en todos los casos.

Tabla 5. Variaciones medias del peso (gramos) en el curso de 30 días de tratamiento, en los grupos control y con extracto.

Grupo	Día 0	Día 10	Día 20	Día 30
Control	289±53.74	285±51.34	284±55.96	277±53.93
Extracto	281±80.59	271±74.19	264±74.90	275±77.81

Los valores se expresan como la media ± e.s.m $p>0.05$ en todos los casos.

Como se aprecia en la tabla 5 no hubo cambios significativos en el peso de los animales a través de los días del ensayo ($p>0.05$). Hubo una moderada disminución del peso tanto del grupo control como de los tratados, la que varió entre 2 y 4%, sin que esta disminución sea estadísticamente significativa.

Durante el tratamiento se observaron cambios del sistema respiratorio en algunos animales (tanto del grupo control como del dosificado), tales como estertores, epistaxis y disnea; así mismo en algunos individuos se encontró piloerección y depresión, como se evidenció en el examen diario que se hizo de cada grupo; ninguna otra manifestación clínica de importancia apareció en la inspección diaria.

El día 21 del tratamiento murieron 3 individuos del grupo que recibió el extracto de la planta (dos machos y una hembra); el día 27 falleció una hembra del grupo tratado. Las anteriores pérdidas se debieron a broncoaspiración del extracto con muerte apoplética. En el grupo control no se produjeron muertes durante el ensayo.

En el examen macroscópico durante la necropsia de los individuos, se encontraron lesiones en cuatro de los tratados y tres de los controles en los siguientes órganos: en pulmón se observó congestión y hemorragias petequiales localizadas en tres animales de cada grupo y en un individuo del grupo control se hallaron nódulos purulentos caseificados; en hígado se presentó congestión en la mayoría de los animales y hemorragias petequiales en tres de las ratas. En el resto de los órganos no se observaron lesiones evidentes macroscópicamente.

Los resultados del estudio histopatológico mostraron bronconeumonías supurativas en 8 individuos del grupo control y 6 del tratado. En el riñón se encontró nefritis en dos individuos del grupo control y uno del tratado; degeneración tubular incipiente en cinco animales del grupo dosificado; cilindros proteináceos en siete ratas del grupo control y dos del tratado.

En el hígado también hubo cambios en tres animales del grupo tratado (congestión, edema,

disociación de hepatocitos) dos de estos animales exhibían lesiones pulmonares; un individuo con alteraciones hepáticas no presentó cambios en pulmón.

El examen histopatológico reporta que estómago, intestinos, páncreas, corazón testículos, bazo, cerebro, vejiga urinaria, útero y ovarios aparecen sin lesiones diagnósticas.

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista de la salud pública y del impacto económico se considera que la diabetes es una de las más graves patologías que afectan al ser humano no sólo por los graves daños orgánicos que produce sino también por el alto porcentaje de la población que la sufre^{19,20}.

El enfoque actual del tratamiento de la diabetes va dirigido a un tratamiento radical que incluye ejercicio, dieta, manejo del estrés y medicamentos como insulina o hipoglicemiantes orales; como quiera que la diabetes tipo II es la más frecuente, en la actualidad se realiza una exhaustiva investigación en busca de fármacos que puedan controlar la glicemia y que puedan reemplazar a los ya clásicos tratamientos con sulfonilureas dadas las reacciones adversas, a veces fatales, que pueden producir. Entre estos nuevos medicamentos figuran las tiazolidindionas, los inhibidores de la alfa glicosidasa, la repaglinida, nateglinida, entre otros; que aun cuando pueden presentar algunas ventajas sobre los más antiguos medicamentos de todas maneras presentan reacciones adversas que limitan su utilización. En diversos estudios se ha demostrado que con tratamientos más agresivos administrando varios hipoglicemiantes de mecanismo de acción diferente, pueden disminuirse las complicaciones crónicas de la diabetes como son la neuropatía periférica, trastornos cardiovasculares, daño retiniano y cataratas^{19,21}.

Los estudios clínicos han demostrado con suficiente evidencia que el tratamiento intensivo, comparado con el tratamiento

convencional, disminuye la aparición de los trastornos cardiovasculares, neuropáticos y microculatorios. El intensivo consiste en el uso de educación, consejería, monitorización, autocontrol y el tratamiento farmacológico con insulina o con fármacos antidiabéticos orales, buscando producir niveles de glicemia lo más cercano posible a los valores normales^{22,23}.

Los tratamientos con los antidiabéticos orales tienen efectos adversos que limitan su uso y aun los más nuevos pueden producir efectos como la toxicidad hepática; además la eficacia de los hipoglicemiantes orales tiende a disminuir con el tiempo; por ejemplo, con las sulfonilureas se calcula que después de 10 años sólo el 50% de los pacientes responden adecuadamente a los efectos hipoglicemiantes. Todos estos factores han determinado la obtención de tratamientos más eficaces buscando resultados más beneficiosos^{22,24}, como son la búsqueda de nuevas moléculas con diferentes mecanismos de acción y asociar varios de estos fármacos orales. Por ello es que esta búsqueda se ha dirigido hacia la síntesis química y la exploración en fuentes naturales; esta última utiliza bastante la investigación etnofarmacológica pues el uso de plantas para controlar la diabetes es una práctica frecuente en la población; pero este uso debería tener evaluación toxicológica con el fin de indagar su seguridad^{1,4,6,25}.

Un tipo de complicación grave es la resistencia a la insulina que contribuye a las complicaciones de la diabetes tipo II como la hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis, nuevos fármacos se desarrollan para bloquear esta resistencia; los más recientes son la pioglitazona y rosiglitazona que parecen actuar por la activación de un receptor nuclear específico PPAR-gamma (peroxisoma proliferator-activated receptor gamma), esto conduce a un incremento de la sensibilidad de la insulina por el hígado, células grasas y músculo esquelético. Moléculas más nuevas, que se encuentran en la fase I de investigación clínica, tienen el mismo efecto anterior pero adicionalmente una potente

actividad agonista en el PPAR-alfa, lo que además de disminuir la hiperglicemia por disminuir la resistencia a la insulina, mejora la dislipidemia por efecto en este receptor alfa^{26,27,28}.

Estas nuevas moléculas no están exentas de reacciones adversas²⁹ y se presume que sus costos serán altos, dada la experiencia internacional con este tipo de investigaciones.

Nuestra Línea de Investigación, en la búsqueda de alternativas diferentes a los productos sintéticos, había evaluado la planta *Zebrina pendula* indagando efectos hipoglicemiantes y toxicidad de fracciones cromatográficas^{9,10,11}; la presente investigación se enfocó a estudiar la toxicidad subaguda durante 30 días en ratas de una planta que empírica y experimentalmente había demostrado su eficacia en la diabetes. Los resultados muestran que la administración oral diaria del extracto de *Zebrina pendula* produce cambios en la glicemia y parámetros hematológicos que no varían de los valores normales. En anteriores investigaciones^{9,10} habíamos demostrado que ni en ratones ni en conejos la *Zebrina pendula* produce cambios importantes en la glicemia, la cual disminuye en forma estadísticamente significativa cuando se da la fracción esteroideal del extracto a ratas diabéticas o si se administra a esta especie por tiempo superior a 30 días¹⁰.

En el presente trabajo la disminución de la hemoglobina el día 20, en el grupo tratado, coincide con la disminución del peso que probablemente se deba a efectos anorexígenos del extracto.

Las transaminasas, creatinina y urea mostraron cambios pero ninguno llegó a sobrepasar las cifras normales; no hubo cambios significativos en el índice peso del órgano versus peso del animal, ni en el peso de los animales a través de los 30 días de tratamiento, ni en el consumo de alimento.

Los animales de experimentación se mantienen en estado normal, incluso en el laboratorio, an-

tes de ser incluidos dentro de un proyecto de investigación; sin embargo, cuando estos animales son sometidos a un estrés considerable como los que generan las condiciones experimentales, se pueden crear numerosas situaciones que pueden contribuir a la introducción y diseminación dentro de una colonia de agentes que provocan enfermedades infecciosas³⁰. Esta pudo haber sido la causa de las bronconeumonías supurativas que se encontraron en mayor proporción en el grupo control que en el tratado. La broncoaspiración que ocurrió en algunos animales produce un efecto irritante a menudo seguido de lesiones inflamatorias o necróticas³¹. La neutropenia es un hallazgo frecuente en infecciones. Esta patología pudo contribuir a la leve neutropenia que apareció en algunos animales³².

La degeneración tubular renal encontrada en cinco animales (41.6%) del grupo tratado son signos de toxicidad probablemente causadas por el extracto al igual que las lesiones halladas en el hígado (25%). Si bien no es descartable que estos trastornos se hayan agravado por la anoxia secundaria a lesiones pulmonares, pues éstas producen alteraciones en diferentes órganos³¹.

En nuestras condiciones experimentales los extractos de *Zebrina pendula* dados en dosis altas parecen ser relativamente bien tolerados en la mayoría de los órganos, dado que fueron normales la inspección diaria, el consumo de alimento, los parámetros hematológicos, glicemia, el recuento total y diferencial de leucocitos, las pruebas enzimáticas de función hepática y las de función renal, sin cambios en el peso de los órganos y en el peso de los animales; al examen histopatológico aparecen sin lesiones diagnósticas once de los catorce órganos examinados; sin embargo es necesario investigar a más largo plazo para verificar los efectos patológicos en hígado y riñón que podrían ser un efecto directo del extracto. Los estudios de toxicidad subcrónica que está realizando nuestra línea de investigación podrán dar más claridad en este aspecto.

AGRADECIMIENTOS

Jorge Ariel Henao Londoño, auxiliar de los laboratorios de Fisiología y Farmacología e Investigación Farmacológica de la Universidad de Caldas.

Juan Manuel Salgado, auxiliar del laboratorio de Histopatología del programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de Caldas.

BIBLIOGRAFIA

1. ZANG X. Traditional Medicine WHO. Hardard Medicus. 1996; 39 (3): 103.
2. TAYLOR VE. Tyler's Honest Herbal. The Haworth Herbal Press, 4th ed. 2000. pp 1-8
3. MUKHERJEE PK. Quality Control of Herbal Drugs. Business Horizons (ed). New Delhi. 2002.
4. ZULUAGA, G. Uso tradicional de las plantas medicinales en Colombia. En: Simposio de plantas medicinales. Memorias Universidad Javeriana. 19-39. 1992.
5. FONNEGRA R, JIMÉNEZ S. Plantas medicinales aprobadas en Colombia. Universidad de Antioquia. 1999.
6. ZULUAGA G. Panorama actual de las Medicinas Tradicionales. En: Seminario Internacional de Etnomedicina. P13-27. Bogotá D. C. Noviembre de 2002.
7. ZULUAGA G. Panorama actual de las Medicinas Tradicionales. En: Seminario Internacional de Etnomedicina. P13-27. Bogotá D. C. Noviembre de 2002.
8. CALDERÓN, R. Panorámica actual de la diabetes mellitus [en línea]: Lima, 1999. [Citado 21 junio 2003]. En: <http://www.encolombia.com/medicina/academedicina/medicina23201-articulosien.htm>.
9. CALDERÓN, R. Panorámica actual de la diabetes mellitus [en línea]: Lima, 1999. [Citado 21 junio 2003]. Disponible en <http://www.encolombia.com/medicina/academedicina/medicina23201-articulosien.htm>.

10. ARANGO, MC; DUQUE, N; ISAZA, G. Análisis fitoquímico preliminar y del efecto hipoglicemiante de la *Zebrina péndula* en ratas diabéticas y en conejos normales e hipoglicémicos. Rev. Universidad de Caldas, Manizales. Vol. 13: 55-76 1993
11. GIRALDO, U; ARANGO, MC; DUQUE, N; ISAZA, G. Estudio toxicológico de las hojas de *Zebrina pendula*. Rev. Universidad de Caldas, Manizales. Vol. 15:51-57 1995.
12. MRAD, A; ROSENCRANY, A. Animales de laboratorio: Estado actual de la ciencia y la tecnología a nivel internacional y en Colombia. Revista colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas. No 18, 7-10, 1990.
13. ZÚÑIGA JM; TUR MARÍ JA; MILOCCO SN; PIÑEIRO R. Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal. McGraw Hill-Interamericana. 682p. 2001
14. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo –CYTED- (ed). Manual de técnicas de investigación. Toxicidad subcrónica. 1995. p 54-57
15. JIMÉNEZ, L; LEÓN, MC; HERRERA, R y col. Toxicidad aguda oral del *Xanthium strumarium L.* (guizazo de caballo). En: Revista cubana de plantas medicinales, La Habana. Vol. 1, No. 4 (1999).
16. Derechos Internacionales de los Animales. ONU y UNESCO. Citado el 05-08-2004. Disponible en <http://www3.cricyt.edu.ar/mn/etica.htm>
17. Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud. Resolución No. 008430, Ministerio de Salud (ed), División de Desarrollo Científico y Tecnológico, Santafé de Bogotá, D.C., 1993.
18. Mrad A, Cardozo CA. Utilización de animales de laboratorio en la experimentación biológica. Universidad Nacional de Colombia (ed). Instituto de Biotecnología. Bogotá D.C. 2000.
19. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for patients with Diabetes Mellitus. Diabetes Care, volume 26, supplement1, January 2003.
20. ROSENSTOCK J. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in the Elderley, Specials Considerations. Drugs and Aging. 2001; 18 (1): 31-44

21. Expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 Jan; 26 Suppl 1: S5-20
22. TURNER, RC. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281 (21): 2005-12
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352 (9131): 837-53
24. ISAZA CA, ISAZA G, FUENTES J, MARULANDA T. Fundamentos de farmacología en terapéutica. 4ª edición. Editorial Postergraph, Pereira R. 2002
25. Organización Mundial de la Salud. Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional. Ginebra. Abril 11-14 de 2000.
26. MUDALIAR S, Henry. PPAR agonists in health and disease: a pathophysiologic and clinical review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 258-302
27. KWAK, BR; MULHAUPT, F and MACH, F. The role of PPAR γ ligands as regulators of the immune response. *Drug New Perspect* 2002; 15: 325-32
28. SAKAMOTO, J; KIMURA, H; MORIYAMA, S; ODAKA, H; MOMOSE, Y; SUGIYAMA, Y et al. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278: 704-11.
29. Medical Economics Company (ed). PDR for Medical Medicines. 2003
30. SOAVE OA. Enfermedades infecciosas de los animales de laboratorio. Centro panamericano de Zoonosis. Oficina Sanitaria Panamericana (OMS). 1971.
31. JONES, TC y HUNT, RD. Patología Veterinaria. 1ª ed. en español, México. Editorial Hemisferio Sur. 1990.
32. WITTWER, F. y H. BÖHMWALD. Manual de patología clínica veterinaria. Universidad Austral de Chile (ed).1986.