

ESTUDIO FARMACOLOGICO DE LA DECOCCION DEL CEDRO ROJO

M. de L. Arruzazabala, R. González, D. Carvajal, A. Casacó, A. Rodríguez de la Vega*
M. Noa y F. Hernández

Dpto. de Farmacología y Toxicología, Centro Nacional de Investigaciones Científicas
y *Hospital Docente "Calixto García", Ciudad de La Habana, Cuba

Recibido: 8 de septiembre de 1986
Recibido: 10 de febrero de 1987

ABSTRACT. Decoction of red cedar has been employed in traditional medicine in the treatment of bronchial asthma. Decoction of cedar bark at 5% possesses neither bronchodilator effect nor glucocorticoid activity in the experimental models employed. No protective effect in guinea-pig was observed when it was administered during 21 d before anaphylactic challenge. It has not any toxicological effect after one month of treatment ($1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) in rats. This decoction is not recommended in the treatment of bronchial asthma.

RESUMEN. Se realizaron estudios farmacológicos de la decocción del cedro rojo, con el objetivo de esclarecer si posee efecto antiasmático. Se encontró que la decocción de corteza de cedro preparada al 5% no posee efecto broncodilatador ni presenta actividad glucocorticoide de acuerdo a las dosis y a los modelos experimentales empleados. Tampoco protegió a los curieles de la muerte por "shock" anafiláctico cuando se administró durante 21 d. El estudio toxicológico subcrónico (1 mes) realizado ($1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ diario) no mostró alteraciones en las variables sanguíneas estudiadas. Además, no se observaron alteraciones histopatológicas de los órganos estudiados. Estos resultados no avalan el empleo de ésta como medicamento en el tratamiento del asma bronquial.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que existen referencias bibliográficas ^{1,4} donde se dan a conocer algunos efectos toxicológicos del cedro rojo, se decidió realizar un estudio farmacológico *in vivo* e *in vitro* de la decocción de la corteza de esta planta con el objetivo de esclarecer la posibilidad de un efecto antiasmático de la misma, debido a que existen datos sobre su empleo como antiasmático en una parte de la población ⁵.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para todos los experimentos la corteza de cedro se cortó en pequeños pedazos. La decocción se preparó al 5% y se dejó hervir durante 5 min.

Experimentos *in vitro*

Tráquea aislada de curiel. Se utilizaron curieles de ambos sexos, de 400 a 500 g de peso. La tráquea se disecó helicoidalmente según el método de Constantine ⁶.

Se utilizó solución Krebs burbujeada con una mezcla de O_2 (95%) y de CO_2 (5%) a 37°C y tensión inicial de 2 g.

Experimentos *in vivo*

Evaluación de la actividad glucocorticoide en ratas adrenalectomizadas. Despues de realizar adrenalectomía bilateral a las ratas, éstas fueron tratadas durante 5 d con $15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ de la decocción de corteza de cedro.

Los animales fueron sacrificados 5 h después de administrada la última dosis. Posteriormente, se extrajo el timo y se pesó. La relación peso corporal/timo se midió según el método descrito ⁷. Como controles positivos se utilizaron el acetonuro de triamcinolona ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) y la hidrocortisona ($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) durante 5 d.

"Shock" anafiláctico en curieles. Se utilizaron curieles de ambos sexos, de 400 a 500 g de peso. Los animales se sensibilizaron con 3 inyecciones de 5 mg cada una de albúmina de huevo por vía i.p., los días primero, tercero y quinto (solución de albúmina de huevo al 5%); 21 d después fueron utilizados para los experimentos de anafilaxia.

Se administró *procaine* (solución al 2%, $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$) en la parte ventral de la nuca y se aislaron ambas venas yugulares. Por una de ellas se administró mepiramina ($100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), 5 min más tarde se administró por la otra vena albúmina de huevo ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Las muertes se registraron ⁸ durante las 6 h siguientes.

En este experimento la decocción de corteza de cedro se administró crónicamente durante los 21 d anteriores a la inducción del "shock", por vía oral (1 mL dosis total).

Inducción de broncoconstricción en curieles (Test de Konzett). Se utilizaron curieles de ambos sexos de 400 a 500 g de peso. Se anestesiaron con pentobarbital sódico (40 mg·kg⁻¹ i.p.). Se realizó traqueostomía y los animales se ventilaron artificialmente mediante una bomba de respiración (60 respiraciones por minuto y 5 a 6 mL de volumen).

Se adicionó lentamente por vía e.v. 15 mg·kg⁻¹ de pentobarbital sódico produciendo un nivel de anestesia lo suficientemente profundo para inhibir la respiración espontánea.

Se utilizó en lo esencial la técnica de Konzett y Bessler⁹ midiéndose el broncoespasmo inducido por la administración de 15 a 20 μ g·kg⁻¹ de histamina (H₁) y 2 a 10 μ g·kg⁻¹ de serotonina (5HT) en un tiempo de 12 s cada 6 min.

Después de obtener 2 ó 3 respuestas semejantes se administró por la otra vena el producto a evaluar (1 mL dosis total).

Se compararon las respuestas de las sustancias broncoconstrictoras antes y después de la administración de la decocción de cedro.

Pruebas toxicológicas después del tratamiento subcrónico durante 1 mes evaluando las variables sanguíneas y estudios histopatológicos. Se administró 1 mL·kg⁻¹ de la decocción de cedro rojo durante 30 d a 15 ratas Wistar de 200 a 220 g de peso. Al final de este periodo los animales fueron pesados y anestesiados con éter extrayéndoles sangre (4 a 6 mL) y sacrificándolos después.

Se realizó necropsia para estudios histopatológicos. Se hicieron controles con ratas a las que se les administró un volumen equivalente de agua. Los parámetros medidos fueron: peso corporal, peso del hígado, transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y oxalacética (TGO), glucosa, urea, proteínas totales, colesterol, creatinina, hemoglobina y hemograma.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Entre los medicamentos utilizados en el tratamiento del asma bronquial se encuentran los glucocorticoides, los broncodilatadores y los antianafilácticos o antiastmáticos, por lo que se ha evaluado el cedro rojo en los modelos experimentales donde dichas sustancias muestran sus efectos específicos.

En ratas adrenalectomizadas el tamaño del timo aumenta si el defecto hormonal no es sustituido con la administración exógena de éstas (Tabla I).

TABLA I
Evaluación del efecto glucocorticoide en ratas

	Peso corporal (g)	Peso timo
cedro rojo (15 mL·kg ⁻¹ durante 5 d)	105,68 ± 5,4 n = 10	0,283 ± 0,091 n = 10
control (agua 15 mL·kg ⁻¹ durante 5 d)	110,9 ± 6,8 n = 9	0,269 ± 0,084 n = 9
hidrocortisona (80 mg·kg ⁻¹ durante 5 d)	93,41 ± 6,78 n = 7	0,054 8 ± 0,002 1* n = 7
triamcinolona (1 mL·kg ⁻¹ durante 5 d)	112,4 ± 6,82 n = 8	0,088 ± 0,009* n = 8

*p < 0,05

El tratamiento con acetonuro de triamcinolona (1 mg·kg⁻¹) disminuyó notablemente el peso del timo (Tabla I), siendo aproximadamente 80 veces más potente que la hidrocortisona, pudiendo relacionarse este resultado con la efectividad de estos medicamentos en la clínica, donde la triamcinolona ha demostrado una mayor eficacia en el tratamiento del asma bronquial⁵. Sin embargo, el tratamiento con la decocción de corteza de cedro (15 mL·kg⁻¹) durante 5 d no inhibió el tamaño de esta glándula por lo que a la dosis utilizada ésta no demostró poseer efecto glucocorticoide (Tabla I).

En curieles previamente sensibilizados con albúmina de huevo, una segunda exposición a esta sustancia por vía e.v. 2 ó 3 semanas después, induce en pocos minutos la liberación de mediadores de la anafilaxia provocando una broncoconstricción marcada, fallo cardíaco y la muerte del 90 al 100 % de los animales utilizados dentro de los primeros 5 min a partir de esta inyección. La administración de me-

piramina (100 μ g·kg⁻¹) por vía e.v. 5 min antes que la albúmina de huevo, retarda el tiempo de aparición de la muerte de los animales (30 min) sin alterar el índice de mortalidad.

En trabajos anteriores fue demostrado que una sola administración de cromoglicato disódico (INTAL) por vía intraperitoneal a dosis de 50 mg·kg⁻¹, 1 h antes de la exposición al antígeno, disminuye significativamente el índice de mortalidad de los curieles.

La decocción de corteza de cedro fue empleada en este modelo de forma crónica durante los 21 d después de la sensibilización de los animales; la última dosis se administró 1 h antes de la inyección de la albúmina de huevo. Sin embargo, este tratamiento no provocó disminución significativa del índice de mortalidad ni del tiempo de supervivencia de los animales tratados (Tabla II), evidenciando la carencia de un efecto antianafiláctico a las dosis utilizadas.

TABLA II
"Shock" anafiláctico en curieles

	supervivencia (min)	mortalidad (%)
cedro rojo (1 mL dosis total durante 21 d) n = 10	32 ± 4,1	90
Controles n = 10	35 ± 4,3	90

El test de Konzett es ampliamente utilizado internacionalmente para la evaluación de drogas broncodilatadoras *in vivo* y consiste en inducir broncoconstricción administrando por vía e.v. una droga agonista como la His o la 5HT.

Después de la obtención de 3 respuestas semejantes se administró por vía e.v. el compuesto a evaluar continuando la administración de los broncoconstrictores cada 6 min. En este modelo se considera una droga como broncodilatadora, aquélla que es capaz de inhibir la intensidad del broncoespasmo, pudiéndose evaluar también la duración de este efecto.

La decocción del cedro rojo (1 mL dosis total) administrada por vía e.v. no mostró poseer efecto broncodilatador a los 30 min después de su administración (resultados no mostrados), evidenciando que si la droga posee algún efecto antiasmático, éste no es debido a un mecanismo de acción semejante al de las drogas utilizadas hasta el momento en el tratamiento de esta enfermedad, por lo que no existe una base científica experimental que avale su empleo como medicamento antiasmático; sin embargo, debido a que se conoce su empleo en medicina popular se realizaron pruebas toxicológicas subcrónicas durante 30 d en ratas Wistar, administrándoseles 2 dosis, una muy alta de 20 mL·kg⁻¹ y otra de 1 mL·kg⁻¹ (ambas por vía oral).

La dosis de 20 mL·kg⁻¹ fue letal para el 50 % de los animales después de 15 d de tratamiento.

La dosis de 1 mL·kg⁻¹ durante 30 d no fue letal para ningún animal.

Tampoco se observaron diferencias significativas entre los resultados correspondientes a los grupos tratado y de control en las variables siguientes: peso corporal, peso del hígado, transaminasa, glucosa, urea, proteínas totales, lípidos totales, colesterol, creatinina, hemoglobina y hematocrito (Tabla III), lo que sugiere que a los niveles alcanzados con las dosis empleadas el producto es inocuo en ratas.

TABLA III
Estudio toxicológico del cedro rojo

	controles	tratados
Peso corporal	211,22 g n = 10	221,18 g n = 11
Peso corporal/peso hígado	31,19	33,18
Transaminasa glutámico oxalacética	37 U/L	35,8 U/L
Transaminasa glutámico pirúvica	12 U/L	8 U/L
Glucosa	112,8 mg · dL ⁻¹	125 mg · dL ⁻¹
Urea	25,5 mg · dL ⁻¹	27,6 mg · dL ⁻¹
Proteínas totales	7,96 g · dL ⁻¹	7,44 g · dL ⁻¹
Lípidos totales	660 mg · dL ⁻¹	642 mg · dL ⁻¹
Colesterol	86,8 mg · dL ⁻¹	89,3 mg · dL ⁻¹
Creatinina	1,9 mg · dL ⁻¹	1,14 mg · dL ⁻¹
Hemoglobina	14,56 g/100 mL	13,9 g/100 mL
Hematocrito	5 220 000	5 089 000

CONCLUSIONES

La decocción de corteza de cedro no posee actividad broncodilatadora, ni glucocorticoide, ni antianafiláctica en los modelos experimentales estudiados que avalen su empleo como medicamento antiasmático.

El tratamiento subcrónico con esta decocción no provocó efectos tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang-Yeung M., *J. Allergy Clin. Immunol.* 70, 32, 1982.
2. Chang-Yeung M., Barton G., Mac Lean L. and Grzybowski S. *Am. Rev. Respir. Dis.* 108, 1094, 1973.
3. Chang-Yeung M., Lam S. and Koerner S. *Am. J. Med.* 72, 411, 1982.
4. Chang-Yeung M., Giclas P. and Henson P. J. *Allergy Clin. Immunol.* 65, 333, 1980.
5. Rodríguez de la Vega A. Comunicación personal, 1983.
6. Constantine J. W. *J. Pharm. Pharmacol.* 17, 384, 1965.
7. Davies J. E. *Drug Res.* 31, 453, 1981.
8. Bernauer W., Filipowski P. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 276, 35, 1973.
9. Konzett H., Bessler R. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 195, 71, 1949.



OZOCENIC

SISTEMA DE DESINFECCION DE AGUAS CON OZONO

El sistema permite la obtención de aguas de alta calidad mediante el tratamiento con ozono. Consiste en un generador de ozono (ozonizador) y una columna de contacto para la ozonización del agua. Este sistema permite dar tratamiento a caudales de agua de hasta 10 metros cúbicos por hora, lo que resulta adecuado para el tratamiento de aguas minerales, industria farmacéutica y otros fines que requieran de aguas con elevada calidad microbiológica.

EXPORTADO POR:
EXPORTED BY:

mediCuba

CARACTERISTICAS TECNICAS

OZONIZADOR

Producción de ozono: de 1 a 10 g/h (regulable)

Consumo de electricidad: 0,5 kWh max

Consumo de agua de enfriamiento: 0,5 m³/h

Consumo de oxígeno: de 100 a 300 l/h

Dimensiones: (100 x 60 x 25)cm

COLUMNA DE CONTACTO

Se calcula para el caudal de agua a tratar (hasta 10 m³/h) y la calidad de la misma. Su funcionamiento es en continuo y mediante el mismo se asegura un contacto muy efectivo del agua a tratar con el ozono, con lo que se logran tratamientos de alta eficiencia.

La instalación del sistema de tratamiento, así como el diseño de la columna de contacto exigen estudios del agua a tratar, los que han sido realizados por personal especializado en los laboratorios del CENIC.

PRODUCIDO POR:
PRODUCED BY:

