



# **EVALUACION DE LA TOLERANCIA NOCICEPTIVA, TOXICIDAD A DOSIS REPETIDA DEL TARWI (*LUPINUS MUTABILIS SWEET*) EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN**



**Gamarra-Castillo, Fabricio Paúl<sup>1</sup>; Chirinos-Arista, Rosario del  
Pilar <sup>2</sup>; Salazar-Granara, Alberto<sup>3</sup>; Martinez-Herrera, Jorge<sup>4</sup>;  
Planchuelo, Ana Maria<sup>5</sup>**

1 Médico Jefe, Servicio Emergencia del CMI San José – DRS VES LPP, Ministerio de Salud Lima Perú [fabrigacas@hotmail.com](mailto:fabrigacas@hotmail.com); 2 Licenciada en Educación, Facultad de Educación – UIGV Lima Perú. 3 Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres Lima; 4 Instituto Nacional de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias (INIFAP) C.E. Huimanguillo, Tabasco, México; 5 Centro de Relevamiento y Evaluación de Recursos Agrícolas y Naturales, UNC Córdoba Argentina.

# ANTECEDENTES

- ▶ El dolor es la causa más frecuente de las visitas de los paciente a los médicos, y su alivio debería ser una de las principales razones de la medicina. La Organización Mundial de la Salud y la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, consideran el tratamiento del dolor, como uno de los derechos humanos de las personas. La nocicepción es la única etapa común en todas las personas que sufren dolores. En los tratamientos del dolor se utilizan opiáceos de alta toxicidad cuyas dosis terapéuticas han sido altamente evaluadas.

# ANTECEDENTES

- ▶ En Perú el *Lupinus mutabilis* Sweet, conocido con los nombres de tarwi o chocho es una especie nativa que contiene alcaloides quinolizidínicos, principalmente lupanina y esparteína, con un contenido total que oscila entre 0,02% y 3,17%. Si bien está demostrado que los alcaloides son tóxicos, en Perú se usa en forma empírica y tradicional el agua de chocho con fines medicinales, desde la época incaica.

# **Toxicidad de los alcaloides de** ***Lupinus mutabilis***

- ▶ En dietas para cerdos, su utilización se indica bajo una tolerancia de hasta un 0,03% de alcaloides; en tanto que en humanos, el *National Health and Medical Research Council* australiano lo limita a no más de un 0,02% (Liener 1989).

# OBJETIVOS

Evaluar la toxicidad sub aguda, toxicidad sub crónica y el efecto antinociceptivo del tarwi (*Lupinus mutabilis* Sweet) en roedores.

# MATERIALES Y MÉTODOS

- ▶ Se adaptan a las condiciones del laboratorio animales jóvenes sanos por lo menos 5 días antes del ensayo.
- ▶ Se agrupan para el tratamiento. La sustancia a ensayar puede ser administrada en la dieta por sondas, en cápsulas o en el agua de bebida; si se usa un vehículo u otros aditivos para facilitar la dosificación, estos no debe interferir con la absorción de la sustancia en estudio o producir efectos tóxicos.
- ▶ Se utilizaron  $n=84$  ratones y  $n=110$  ratas albinas. Se realizaron los test de Plantar Test y Tail Flick. Se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov, ANOVA y prueba de Tuckey. Se consideró significancia estadística de  $p<0.05$  con intervalo de confianza de 95%.

# TEST DE CALOR PLANTAR - TÉCNICA HARGREAVES

El instrumento consiste básicamente de fuente (infrarroja) movible de I.R., cristal de cristal sobre el cual el recinto de la rata está situado, un regulador, un recinto con 3-compartimientos que se ha proporcionado para acelerar la prueba cuando un número de animales están implicados, evaluando el tiempo de retirada de la pata.





09/05/2007



# EVALUACIÓN ANALGÉSICA

- ▶ Test de cola fijada (Tail Flick) de acorde a lo descrito por "D'Amour y Smith". La evaluación de la antinocicepción fue determinada usando la prueba de la cola-caliente, con el aparato de Tail Flick.
- ▶ El estado latente de cola-retiro (sec) fue medido ante la administración de cualquier droga o vehículo.
- ▶ Los estados latentes normales de la respuesta estaban generalmente entre 2,5 y 3,0 sec y un atajo de 10 sec fueron utilizados para prevenir daño del tejido fino.
- ▶ La respuesta fue probada 15, 30, 45, y 60 minutos después de la administración de la droga.

**Tabla 1: Evaluación de la toxicidad Sub Aguda (DL50) del Extracto Liofilizado del *Lupinus mutabilis* Sweet (Tarwi) mediante Probits en ratones albinos. FMH USMP 2015.**

<b>Dosis</b>	Casos	Mortalidad	Log DE ± DL50
<b>(mg/kg)</b>	(n=6)	(%)	
<b>1000</b>	6	33,33	26,25 - 10,87
<b>1500</b>	6	16,67	26,25 - 10,88
<b>2000</b>	6	50	26,25 - 10,89
<b>2500</b>	6	16,67	26,25 - 10,90

**Tabla 2: Evaluación del peso corporal en ratas albinas; administrando por Vía Oral el Extracto liofilizado de Lupinus mutabilis Sweet (Tarwi) durante 30 días de exposición. FMH USMP 2015.**

Dosis (mg/kg)	Días de observación				
	1	7	15	22	30
<b>Control</b>	255.0 ± 15.9	265.3 ± 12.6	301.5 ± 9.7	286.5 ± 19.3	287.0 ± 17.1
<b>100</b>	289.3 ± 27.9	310.3 ± 33.4	326.5 ± 37.5	341.8 ± 38.2	330.8 ± 34.9
<b>200</b>	254.5 ± 15.5	271.3 ± 19.2	282.3 ± 18.6	267.8 ± 27.1	253.0 ± 42.9
<b>300</b>	265.0 ± 11.5	280.5 ± 12.1	305.5 ± 16.1	290.0 ± 7.4	259.5 ± 40.0
<b>500</b>	276.0 ± 21.7	265.0 ± 25.6	313.3 ± 14.2	307.0 ± 18.9	265.0 ± 65.3
* Pesos expresados en gramos ± S.E. (n=4)					

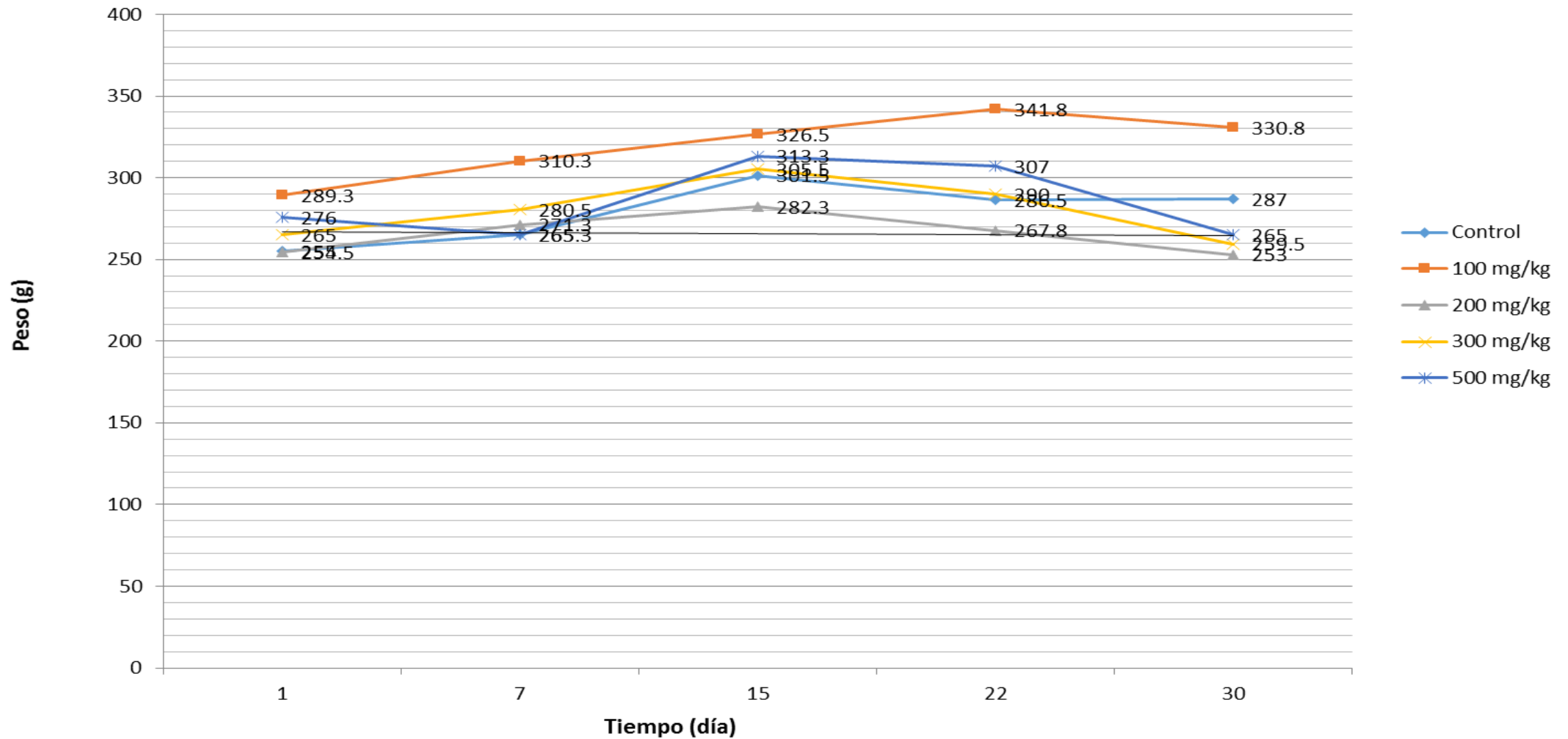
**Tabla 3:** Determinación de la toxicidad Sub-crónica (dosis repetidas) en ratas albinas expuestas por Vía Oral durante 30 días del Extracto Liofilizado del *Lupinus mutabilis* Sweet (Tarwi). FMH USMP 2015.

<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Casos (n=10)</b>	<b>Mortalidad (x ± %)</b>
Control	Oral	10	0/4 ± 0
100	Oral	10	0/4 ± 0
200	Oral	10	2/4 ± 50
300	Oral	10	1/4 ± 25
500	Oral	10	2/4 ± 50

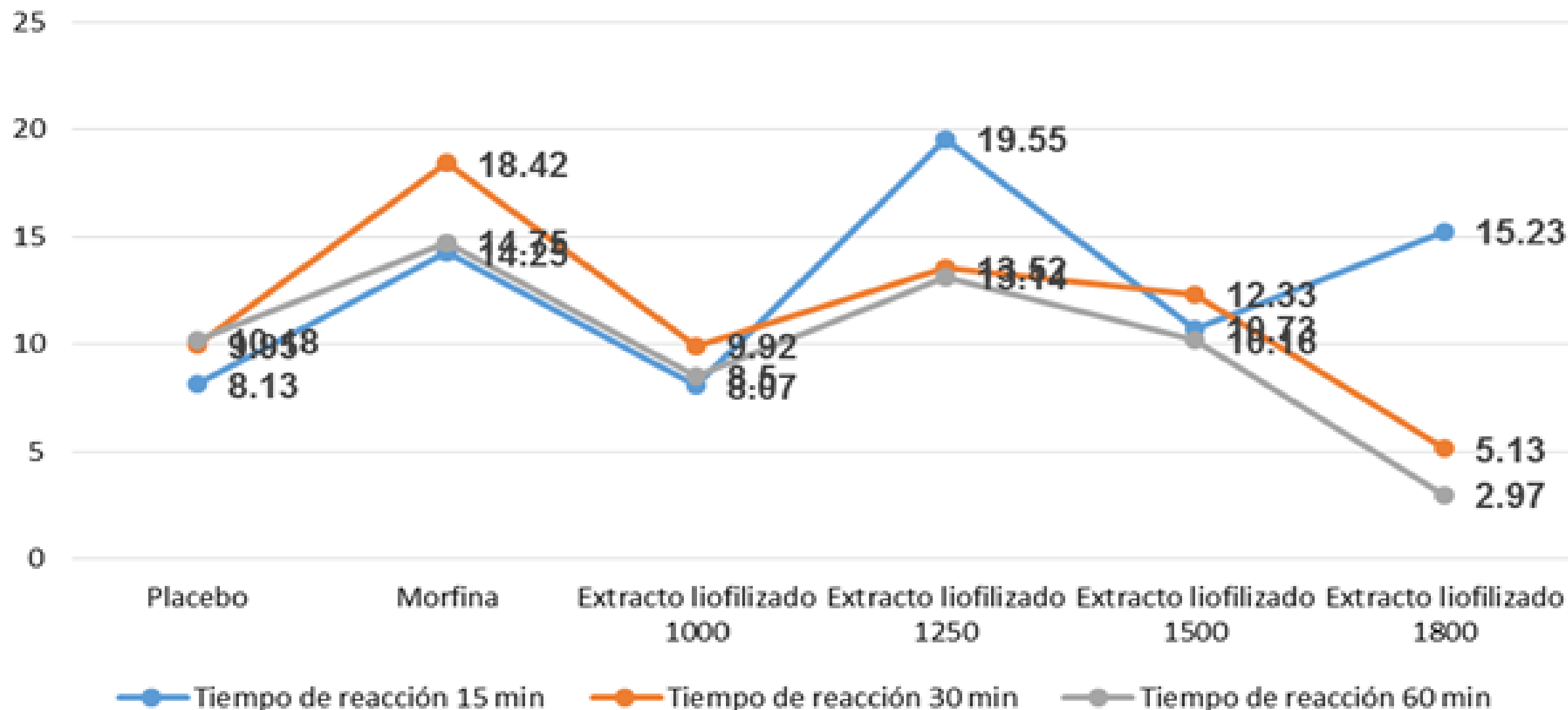
**Tabla 4. Evaluación nociceptiva del Extracto liofilizado del *Lupinus mutabilis* (Tarwi) mediante el Test de cola en movimiento (Tail Flick) en ratones albinos. FMH USMP 2015**

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/Kg)	Tiempo de reacción		
			15 min	30 min	60 min
I (n=10)	Placebo	0	6,37	5,7	8,27
II (n=10)	Morfina	10	11,27 ± 11,2**	17,38 ± 17,4*	22,03 ± 20,0*
III (n=10)	Ext. LMS	1000	10,06 ± 11,1**	7,68 ± 8,5**	8,12 ± 9,0**
IV(n=10)	Ext. LMS	1250	5,48 ± 5,4**	5,97 ± 5,9**	6,0 ± 5,9**
V (n=10)	Ext. LMS	1500	8,38 ± 8,3**	8,66 ± 8,6**	7,08 ± 7,0**
VI (n=10)	Ext. LMS	1800	6,21 ± 0,02**	11,79 ± 0,28**	11,78 ± 0,28**
*Evaluación significativa en $P \leq 0,05$ vs control					
**Evaluación no significativa en $P > 0,05$ vs control					

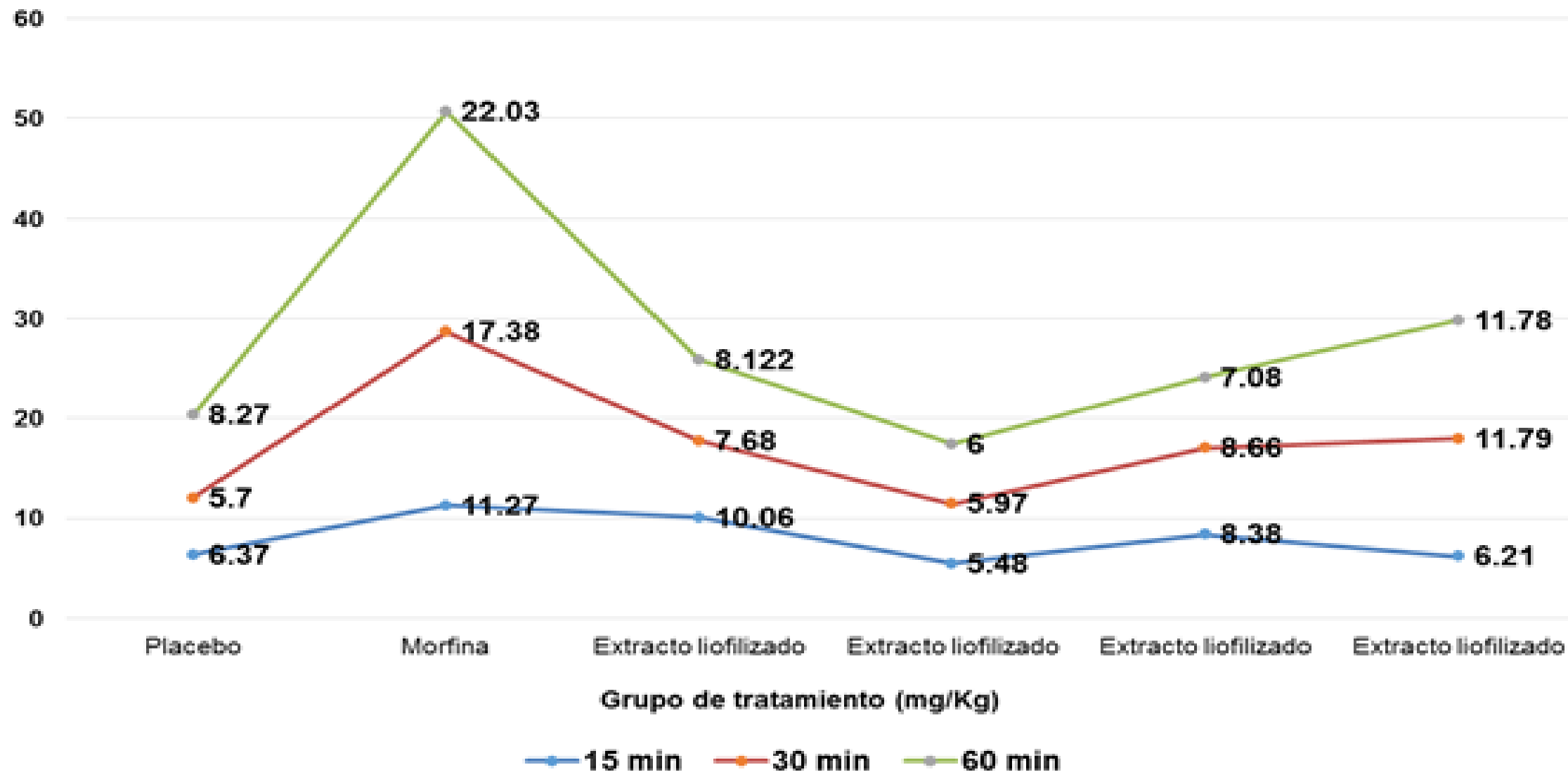
**Gráfico 5** Evaluación del peso corporal en ratas albinas; administrando por Vía Oral Extracto Liofilizado de *Lupinus mutabilis* Sweet (Tarwi), durante 30 días de exposición. FMH USMP 2015.



**Gráfico 6** Evaluación nociceptiva del Extracto liofilizado del *Lupinus mutabilis* (Tarwi) mediante el Test de la pata caliente (Plantar Test) en ratas albinas. FMH USMP 2015



**Gráfico 7** Evaluación nociceptiva del Extracto liofilizado del *Lupinus mutabilis* (Tarwi) mediante el Test de la cola en movimiento (Tail Flick) en ratones albinos. FMH USMP 2015





**Tabla 5. Evaluación nociceptiva del Extracto liofilizado del *Lupinus mutabilis* (Tarwi) mediante el Test de la pata caliente (Plantar Test) en ratas albinas. FMH USMP 2015**

Grupo	Compuesto	Dosis (mg/Kg)	Tiempo de reacción		
			15 min	30 min	60 min
			I (n=10)	Placebo	0
II (n=10)	Morfina	10	14,25 ± 0,2**	18,42 ± 2,2**	14,75 ± 0,03**
III (n=10)	Ext. LMS	1000	8,07 ± 15,19**	9,92 ± 1,0**	8,5 ± 0,5**
IV (n=10)	Ext. LMS	1250	19,55 ± 2,2**	13,52 ± 0,6**	13,14 ± 0,8**
V (n=10)	Ext. LMS	1500	10,73 ± 1,2**	12,33 ± 0,2**	10,16 ± 1,8**
VI (n=10)	Ext. LMS	1800	15,23 ± 1,0**	5,13 ± 5,1*	2,97 ± 6,5*

# CONCLUSIONES

El Extracto Liofilizado del *Lupinus mutabilis* Sweet (tarwi), tanto en el ensayo de toxicidad aguda (DL50: 2600 mg/Kg) por los Probits Log y toxicidad sub crónica mediante la administración de dosis respuesta en los animales de experimentación sometidos no resulta tóxicos según los parámetros de toxicidad de Williams.

# CONCLUSIONES

- ▶ El Extracto Liofilizado del *Lupinus mutabilis* Sweet (tarwi), en el ensayo del Tail Flick en ratones albinos no tuvo efecto nociceptivo estadísticamente significativo Mientras que el Extracto liofilizado *Lupinus mutabilis* 11,78 min a los 60 min de administrado vs el Grupo Placebo y comparado con el Grupo Morfina 10 mg/Kg que fue superior en el 22,03 min de tiempo de reacción.

# CONCLUSIONES

- ▶ El Extracto Liofilizado del *Lupinus mutabilis* Sweet (tarwi), en el ensayo del test del plantar test, en ratas albinas su efecto nociceptivo tuvo efecto similar a la Morfina en la dosis 1800 mg/Kg a los 30 y 60 minutos de administración.
- ▶ Con efecto estadísticamente significativo vs Grupo Placebo.

# MUCHAS GRACIAS...



13/06/2007