

## Dosis-respuesta sobre la motilidad intestinal y el sistema nervioso de la interacción entre *Jatropha curcas* L. y metoclopramida.

### *Intestinal motility and nervous system effects dose-response curve for the interaction between Jatropha curcas L. and metoclopramide*

Zavala-Flores Ernesto<sup>1</sup>, Goicochea-Lugo Sergio<sup>1</sup>, Agurto-Muñoz Thalía<sup>1</sup>, Adrianzen-Rodriguez Sandra<sup>1</sup>, Coronel-Bustamante Gianmarco<sup>1</sup>, Salazar-Granara Alberto<sup>1</sup>.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto dosis-respuesta sobre la motilidad intestinal y el sistema nervioso, de la interacción entre el extracto etanólico de las semillas de *J. curcas* L. y metoclopramida.

**Métodos:** Se utilizaron 90 ratones albinos, formando 10 grupos de interacción que recibieron por vía oral (VO), en dosis establecida metoclopramida 0,5 mg/kg y en dosis escalonada extracto etanólico de la semilla de *J. curcas* L. (100 a 1000 mg/kg). Otros 5 grupos recibieron por VO, 0,5 mg/kg de metoclopramida; 1,5 mg/kg de atropina; 800 mg/kg de *J. curcas* L., 0,1 ml/10 g de agua destilada y el último grupo no recibió medicamento. A todos los grupos, se les administró vía oral carbón activado al 5 %, 0,1 ml/10 g, como marcador intestinal. Se empleó el Método de Arbos *et al.*, para evaluar la motilidad intestinal y la prueba de Irwin para el sistema nervioso. La validación estadística del recorrido intestinal se realizó aplicando las pruebas de Shapiro-Wilk, ANOVA de 1 cola, Tukey, Newman-Keuls, Kruskal-Wallis y correlación de Pearson. Para la prueba de Irwin se aplicó la prueba de Chi-cuadrado corregido de Yates y el estadístico exacto de Fisher.

**Resultados:** Se observó un porcentaje de recorrido del carbón de 56,8%, 34,54%, 31,85% y 24,57%, en los grupos de interacción 2, 7, 8, 9 y 10 respectivamente, frente a 56,3% (metoclopramida) y 27,66% (control). El Test de Irwin denotó piloerección, sedación, aumento de la respiración y letalidad.

**Conclusiones:** Se comprobó el antagonismo entre el extracto etanólico de la semilla de *J. curcas* L. con la metoclopramida, y la ocurrencia de manifestaciones en el sistema nervioso.

**Palabras claves:** Metoclopramida, *Jatropha curcas* L., motilidad gastrointestinal, toxicidad, sistema nervioso, dosis-respuesta. (DeCS-BIREME).

#### SUMMARY

**Objectives:** Determinate the dose-response relationship with respect to intestinal motility and the nervous system, of the interaction between the ethanol extract of the *J. curcas* L. seed and metoclopramide

**Methods:** 90 albino mice were used, which were divided into 10 interaction groups that received 0.5 mg/kg oral (PO) metoclopramide as a fixed dose, and they also received progressively increased doses (100 to 1000 mg/kg) of an ethanol extract of *J. curcas* L. seeds. Five additional groups received 0.5 mg metoclopramide PO, 1.5 mg/kg atropine, 800 mg/kg *J. curcas* L., and 0.1 ml/10g distilled water. All groups received oral 5% activated charcoal, 0.1 ml/10g as an intestinal marker. We used the technique described by Arbos *et al.* for assessing intestinal motility and Irwin's test for assessing the nervous system. The statistical validation of intestine dynamics was performed using Shapiro-Wilk, 1-tailed ANOVA, Tukey, Newman-Keuls, Kruskal-Wallis and Pearson correlation tests. We used the Chi-square method with Yates correction and Fisher's exact method when performing Irwin's test.

**Results:** The percentages of charcoal runs in the 2nd, 7th, 8th, 9th, and 10th interaction groups were 56.8%, 34.54%, 31.85 and 24.57%, compared to 56.3% (metoclopramide) and 27.66% (control). The Irwin test showed these neurological effects: piloerection, sedation, increased respiratory rate and lethality.

**Conclusions:** We proved there is antagonism between the ethanol extract of *J. curcas* L. seeds and metoclopramide. We also found the concomitant occurrence of neurotoxic effects.

**Keywords:** metoclopramide, *Jatropha curcas*, gastrointestinal motility, toxicity, nervous system, dose-response (MeSH).

## INTRODUCCIÓN

*Jatropha curcas* L. (fotos 1, 2)- es una planta conocida con los nombres comunes de: Piñon, Piñoncito, Piñol, Higos del duende, Barbasco, Piñones purgativos, Periyanski (piro); Piñón joshó (amahuaca); Wapa-wapa oshe (ese eja); Josho pionis y Huiso pionis (shipibonibo), Peaó branco (portugués); Higo de infierno (Bolivia); Purga de fraile (Colombia), Tua tua (Venezuela); Sket'noto (Surinam).

En la actualidad, en el Perú, se reconocen los siguientes usos medicinales tradicionales de la semilla molida o cruda de *Jatropha curcas* L: purgante, antirreumático, analgésico, antiulceroso, usos tópicos en conjuntivitis y como antiséptico y cicatrizante vaginal<sup>1</sup>. Por otra parte, existen reportes de series de casos en humanos con intoxicación por consumo de *Jatropha curcas* L.,

presentando efectos como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal<sup>2,3</sup>.

En contraste, las investigaciones pre-clínicas han demostrado la actividad anti-fétil, antimicótica y acaricida de las semillas<sup>4</sup>; así mismo, estudios de la raíz le infieren actividad anti-diarreica, antiinflamatoria<sup>5</sup>, cicatrizante, efecto abortivo, coagulante y anticoagulante del látex<sup>6</sup> y letalidad<sup>7,8</sup>.



FIGURA 1. *Jatropha curcas* L o piñón blanco

1. Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres. Lima, Perú.



FIGURA 2. Semilla de *Jatropha curcas* L.

Los efectos biológicos reconocidos de la semilla de *Jatropha curcas* L. son respaldados por sus metabolitos secundarios, a la actualidad se conoce que presenta alcaloides, flavonoides, esteroides, lectinas, entre otros<sup>9</sup>.

Considerando la distribución geográfica de *Jatropha curcas* L. en el Perú (Lima, Piura, Cajamarca, San Martín, Cusco, Ucayali y Loreto) es posible que la población esté consumiendo esta planta conjuntamente con medicamentos comunes, sin estar advertida de los potenciales riesgos, hasta la muerte, que podría ocasionar.

Esta práctica con otras plantas, ha revelado efectos deletéreos en el hombre, por ejemplo: el aumento de riesgo de rechazo a trasplantes tras la ingesta de *Hypericum perforatum* L. (Hierba de San Juan) y ciclosporina<sup>10</sup>, así como efectos a nivel central con el uso concomitante de flufenacina y aceite de onagra (*Oenothera biennis*) que disminuye el umbral convulsivo<sup>11</sup>.

Por otra parte, existen métodos validados que permiten evaluar el efecto de un medicamento o de una planta medicinal sobre la motilidad gastrointestinal y el sistema nervioso, como la prueba de Arbos *et al* y de Irwin, respectivamente (12,13).

Este estudio se centró en evaluar la interacción farmacológica sobre la motilidad intestinal y el sistema nervioso, el extracto etanólico de la semilla de *Jatropha curcas* L. (a dosis escalonadas) y la metoclopramida (en dosis fija) en el ratón albino macho.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Tipo de estudio, espacio y temporalidad.** Estudio cuasi-experimental, pre-clínico, prospectivo y doble ciego; realizado en el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres (FMH-USMP); durante el periodo julio a noviembre del año 2012.

**Muestra vegetal.** Se utilizó semillas secas de *Jatropha curcas* L., las cuales fueron recolectadas en Tarapoto - San Martín. La certificación taxonómica se realizó bajo los

criterios del método de Cerrate E, 1969<sup>14</sup>.

**Muestra biológica.** La población de estudio estuvo conformada por 90 ratones albinos machos, cuyos pesos oscilaron entre 25 y 30 gramos. Éstos se adquirieron en el Instituto Nacional de Salud (INS - Bioterio, Chorrillos, Lima - Perú); asimismo, pasaron un proceso de aclimatación en las instalaciones del Bioterio de la FMH-USMP, en condiciones estándares de niveles de temperatura de 22°C (+/-2), humedad relativa promedio entre 45 a 70% y niveles de ruido menores a 70 dB. Fueron aislados en jaulas con libre acceso a agua y se les proporcionó alimento balanceado. Para la distribución y asignación randomizada de los grupos experimentales se empleó el método por sorteo<sup>15</sup>.

**Muestra química.** Atropina, ampollas de 25 mg/1ml, lote 101010 RS NG-3587, vencimiento 01/2014; Metoclopramida, ampollas de 10mg/2ml, lote EL-395038 RS EJE-5610, vencimiento 04/2013; Carbón activado, lote 0000097644; Agua destilada.

**Preparación del extracto etanólico.** Se realizó a partir de 20 gr de semillas molidas de *Jatropha curcas* L. maceradas en etanol al 70% durante una semana, aplicando ciclos de sacudidas de una hora. Posteriormente, fue filtrado y los residuos fueron secados en una estufa por 5 días. Luego se extrajeron muestras mediante raspado y se almacenaron en envases herméticos a refrigeración para su uso posterior. Las soluciones administradas en las experiencias de estudio, presentaron una concentración de 10 y 20%, éstas se prepararon de la siguiente forma: al 10% consistió en combinar la muestra de *J. curcas* L. con 5 ml de etanol al 70%, diluyéndose en una plancha caliente con agitador de marca CIMAREC, a una temperatura de 37°C, por 3 minutos; seguidamente, se agregó agua destilada hasta completar 100 ml de solución. Al 20%, se siguió el mismo procedimiento, con la diferencia que se agregó 2 ml de etanol al 70% y 3 ml de cloroformo GP. Estas soluciones, permitieron la aplicación de volúmenes adecuados de las sustancias problemáticas, en base a las recomendaciones estándares recopiladas del *Handbook of laboratory animal science*<sup>16</sup>.

**Evaluación de la motilidad gastrointestinal *in vivo*.** Se utilizó el método de Arbos *et al.* 1993<sup>12</sup>. A 24 horas antes del inicio del experimento, se privó de alimentos a los roedores, y se continuó con agua *ad libitum*. Posteriormente, se administraron las sustancias en estudio. Transcurridos 30 minutos, se procedió a administrar por vía oral (VO) el marcador carbón activado al 5% a dosis de 0.1 ml/10 gr de peso. Luego de 30 minutos, se sacrificó a los animales por dislocación cervical, realizándose disección tipo laparotomía para extraer el intestino delgado, desde la porción pilórica hasta el colon, y se procedió a medir la distancia recorrida del carbón activado (que contuvo por lo menos 1 cm continuo de carbón) entre la porción pilórica y la unión ileocecal. La distancia se expresó como la media del porcentaje de la longitud total del intestino recorrida por

el carbón ± error estándar.

**Evaluación primaria neurofarmacológica por medio del Test de Irwin.** Se aplicó el Test de Irwin<sup>13</sup>, considerando la evaluación de la primera hora de la prueba. Éste consistió en la observación de manifestaciones neurológicas en el ratón, después de la administración de una sustancia. Los ítems analizados, catalogados como presencia o ausencia, fueron los siguientes: letalidad, convulsiones, cola de Straub, sedación, excitación, marcha anormal (en círculos o en puntas de pie), saltos, incoordinación motora, piloerección, estereotipias (oler, masticar, o movimientos de cabeza), contorsiones abdominales, sacudidas de

cabeza, escozor y alteración de la respiración.

**Diseño de grupos experimentales.** Los grupos experimentales fueron conformados por 6 ratones, distribuidos en 15 grupos, de la siguiente forma: grupos de Interacción del 1 al 10, que recibieron *Jatropha curcas* L. a dosis escalonada entre 100 y 1000 mg/kg, y metoclopramida a dosis establecida de 0,5 mg/kg. Grupo 11: 0,5 mg/kg de metoclopramida. Grupo 12: 1,5 mg/kg de atropina. Grupo 13: 800 mg/kg de *Jatropha curcas* L. Grupo 14: 0,1 ml/10g de agua destilada. Grupo 15: no se le administró sustancia farmacológica, solo recibió carbón activado (control negativo).

**TABLA 1. Recorrido del carbón activado en los grupos experimentales**

Grupo	Sustancia /Fármaco	N	Media (cm)	Media (%)	Desviación estándar	Test de Shapiro-Wilk (distribución Gaussiana)
G1	<i>Jatropha c.</i> 100mg/kg - Metoclopramida	6	23,87	39,55	13,49	Sí
G2*	<i>Jatropha c.</i> 200mg/kg- Metoclopramida	6	35,52	56,80	12,53	Sí
G3 †	<i>Jatropha c.</i> 300mg/kg- Metoclopramida	6	20,71	36,24	7,62	No
G4	<i>Jatropha c.</i> 400mg/kg- Metoclopramida	6	22,63	40,44	7,63	Sí
G5	<i>Jatropha c.</i> 500mg/kg- Metoclopramida	6	28,09	45,72	13,66	Sí
G6	<i>Jatropha c.</i> 600mg/kg- Metoclopramida	6	30,12	52,55	14,44	Sí
G7*	<i>Jatropha c.</i> 700mg/kg- Metoclopramida	6	17,13	28,73	8,76	Sí
G8*	<i>Jatropha c.</i> 800mg/kg- Metoclopramida	6	18,92	34,54	17,32	Sí
G9*	<i>Jatropha c.</i> 900mg/kg- Metoclopramida	6	17,39	31,85	10,34	Sí
G10* ‡	<i>Jatropha c.</i> 1000mg/kg- Metoclopramida	5	14,42	24,57	14,00	Sí
G11*	Metoclopramida	6	35,63	56,30	11,60	Sí
G12* †	Atropina	6	10,04	17,86	8,59	No
G13	<i>Jatropha c.</i> 800mg/kg	6	22,28	37,96	18,90	Sí
G14	Placebo (agua destilada)	6	23,36	39,84	13,84	Sí
G15*	Carbón activado	6	16,65	27,66	13,30	Sí

\* Test de comparación múltiple de Tukey y Newman-Keuls  $p < 0.05$ , para el recorrido del carbón activado, entre los grupos: 2 con 7, 8, 9, 10, 12,15; 7 al 10 con 11; 11 con 12,15. Para el % de recorrido del carbón activado, entre los grupos: 2 con 7, 8, 9, 10, 12,15; 7 al 10 con 11; 11 con 12,15.

† Test de apareamiento de Kruskal-Wallis  $p > 0.05$ , para el recorrido del carbón activado de los grupos 3 y 12. Para el % de recorrido del carbón activado, entre los grupos: 3 y 12.

‡ En el grupo 10 (G10) murió uno de los ratones por toxicidad.

**Sistema de ciegos.** Para los datos cuantitativos se aplicó un sistema de doble ciego. En el primer sistema, dos personas se encargaron de la medición de la longitud total del intestino y del recorrido del carbón activado, sin saber a cuál grupo pertenecían estas muestras. En el segundo sistema, otros dos experimentadores se encargaron de procesar los datos obtenidos al software estadístico, sin conocer a qué grupos pertenecían. Para la parte cualitativa, se utilizó el mismo procedimiento descrito en el segundo sistema de ciegos<sup>17</sup>.

**Ética e investigación.** Se respetó los principios y los lineamientos para las investigaciones en animales de laboratorio, referidos por las *International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animal* (1985), el Comité de Ética para el Uso de Animales (CIEA) – UPOCH (18) y el Comité Institucional de Ética para el uso de animales en investigación – INS<sup>19</sup>.

**Análisis estadísticos.** La validación estadística de los datos cuantitativos se efectuaron aplicando las siguientes pruebas: Shapiro-Wilk, ANOVA de 1 cola, Kruskal-Wallis, Newman-Keuls y Tukey; se estableció la significancia estadística, para un valor  $p < 0,05$ , y un intervalo de confianza al 95%. La variación entre las dosis y los efectos, se analizó a través del coeficiente de correlación de Pearson. Los datos cualitativos, se validaron, aplicando las pruebas de Chi cuadrado corregido de Yate y Fisher. Se empleó como soporte informático Microsoft Office Excel 2010 y el programa estadístico Graph Pad Prism Versión 5.01.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los datos descriptivos acerca de la motilidad intestinal de todos los grupos experimentales. La prueba de Shapiro-Wilk determinó que el tipo de distribución de los grupos experimentales fue Gaussiana o paramétrica ( $p > 0,05$  IC 95 %), excepto para los grupos 3 y 12 ( $p = 0,013$  IC 27,64 a 44,84 y  $p = 0,025$  IC 7,85 a 27,88) (Tabla 1).

Para grupos que mostraron una distribución Gaussiana, la prueba de ANOVA de una cola arrojó un valor  $p < 0,05$ . Las pruebas de pareo de Tukey y Newman-Keuls, mostraron un  $p < 0,05$  entre los siguientes grupos: grupo 2 versus grupos del 7 al 10, 12 y 15; grupo 11 versus grupos del 7 al 10, 12 y 15 (Tabla 1).

En los grupos de interacción, la prueba de correlación de Pearson resultó en dosis-efecto, mostrando una correlación general inversamente proporcional respecto a la motilidad intestinal ( $r = -0,27$ ) ( $p = 0,003$  IC 95% -0,43 a -0,095), con un coeficiente de determinación  $r^2 = 0,07$  (Figura 3).

Con respecto a la evaluación primaria neurofarmacológica, frente al grupo control, se encontró presencia de piloerección en los grupos 4 y 9 ( $p < 0,05$ ), FI sedación en el grupo 6 ( $p < 0,05$ ), letalidad en el grupo 10 ( $p > 0,05$ ) y respiración aumentada en el grupo 11 ( $p > 0,05$ ) (Tabla 2).

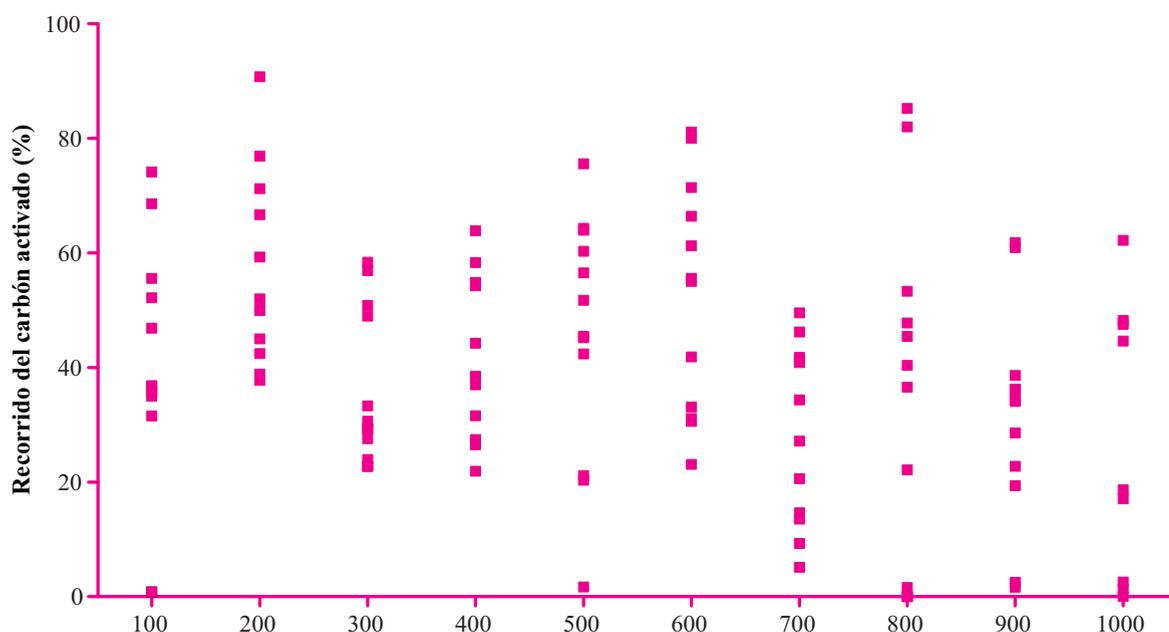


FIGURA 3. Dosis escalonada de *Jatropha curcas* L. con dosis constante de metoclopramida (mg/kg)

### Correlación entre la dosis y la motilidad intestinal en los grupos de interacción:

La correlación de Pearson muestra la relación inversamente proporcional de dosis-efecto respecto a la motilidad intestinal.  $r = -0,27$ ;  $p = 0,003$  (IC 95% -0,43 a -0,095); coeficiente de determinación  $r^2 = 0,07$ .

## DISCUSIÓN

Estudios preclínicos demostraron el efecto procinético intestinal del extracto etanólico y del pool de alcaloides de la semilla de *J curcas* L.<sup>20,21</sup>; actividad farmacológica corroborada en la presente investigación. Ver Tabla 1.

Los posibles mecanismos moleculares que explicarían esta actividad, pueden deberse a que *J curcas* L. posee alcaloides como la galantamina, metabolito con efecto anticolinesterásico, agonista nicotínico, secretagogo de serotonina y agonista de receptores muscarínicos<sup>22,23</sup>.

Otra probable vía para estimular la motilidad intestinal, es por acción de los flavonoides y los ésteres de forbol presentes en *J curcas* L, al producir aumento en la concentración del AMPc (adenosina mono fosfato cíclico) y de calcio intracelular respectivamente<sup>24,25</sup>.

Asimismo, en este estudio se corroboró la estimulación de la motilidad intestinal, producida por la metoclopramida, la cual es mediada por agonismo de receptores serotoninérgicos 5-HT4 y antagonismo de receptores dopaminérgicos D2<sup>26</sup>.

En contraste, se observó que los grupos de interacción inhibieron la motilidad intestinal, lo cual sugiere un mecanismo de antagonismo, correlacionado con dosis escalonadas de *Jatropha curcas* L, siendo más pronunciados en los grupos 7, 8, 9 y 10 (Tabla1).

Tomando en cuenta el mecanismo de acción de metoclopramida<sup>26</sup> y lo descrito para *J curcas* L<sup>22-26</sup>, es posible que el antagonismo observado se deba a un incremento de acetilcolina (Ach) en la sinapsis de los ganglios y la médula suprarrenal, deviniendo en descargas de catecolaminas y agonismo sobre receptores  $\beta_3$  y  $\beta_2$  en el tracto gastrointestinal<sup>27,28</sup>.

Otra posibilidad es que la Ach pudiera estar activando receptores M3 gástrico y pilórico y M1 gástrico e intestinal, conllevando directamente e indirectamente, a la disminución del vaciamiento gastrointestinal<sup>29,33</sup>.

Adicionalmente, existen estudios que demuestran que el alcaloide atherospermidine, presente en *Jatropha curcas* L, regula la concentración de calcio citoplasmático y relaja el músculo liso uterino<sup>34,35</sup>; asimismo, investigaciones de la hoja y la corteza de la planta comprueban la regulación de la producción de óxido nítrico<sup>36</sup>, ambos efectos podrían explicar el antagonismo entre estas sustancias.

Otra teoría, que podría explicar el antagonismo farmacológico, es el posible efecto inductor de *J curcas* L. a nivel de la enzima citocromo P450, responsable de la biotransformación de la metoclopramida<sup>37</sup>, hipótesis basada en estudios de flavonoides y alcaloides que demostraron actividad inductora en este sistema<sup>38-42</sup>. A lo mencionado anteriormente, se suma la posibilidad de que los flavonoides presentes en *J curcas* L. posean efectos moduladores sobre receptores ionotrópicos GABA y receptores de adenosina, efectos demostrados en estudios previos<sup>43,44</sup>.

Se plantea la posibilidad de que algún componente de *J curcas* L. pudiera haber actuado como un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2 y por competición con metoclopramida se produce disminución de la motilidad intestinal, teoría sustentada en la afinidad de flavonoides sobre estos receptores<sup>43,45</sup>.

Por otra parte, el estudio de Zavalaga-Noriega D.<sup>21</sup> demostró que la dosis escalonada de la semilla de *J curcas* L. ejerce un efecto directamente proporcional en la motilidad intestinal; en contraste, en este mismo estudio, en los grupos de interacción se observó una correlación

**TABLA 2. Evaluación del test de Irwin en los grupos experimentales frente a los grupos control**

Variable	control (Grupo 15)	Grupo neuroestimulante (cafeína)	Grupo neurodepresor (diazepam)	Grupo 4	Grupo 6	Grupo 9	Grupo 10	Grupo 11
Piloerección	No*†	Sí	Sí	Sí*†	No	Sí*†	No	No
Sedación	Sí*†	Sí*†	Sí	No	Sí*†	No	No	No
Letalidad	No	No	No	No	No	No	Sí	No
Aumento de la respiración	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí

\* Prueba de Chi cuadrado corregido de Yate  $p < 0,05$ , para el test de Irwin, entre los grupos: 15 con 4,9 y 6; 6 con grupo neuroestimulante (cafeína)

† Estadístico exacto de Fisher  $p < 0,05$ , para el test de Irwin entre los grupos: 15 con 4,9 y 6; 6 con grupo neuroestimulante (cafeína)

inversa, evento que suma a la hipótesis de posibles antagonismos entre las sustancias estudiadas.

Acerca del test de Irwin, en esta investigación se reveló que las interacciones generaron efectos adversos y neurotóxicos a nivel del sistema nervioso, estos fueron: piloerección, sedación, aumento de la respiración y letalidad. Ver Tabla 2.

Los efectos neurotóxicos observados podrían deberse a que los metabolitos secundarios presentes en *J curcas L.* atraviesen la barrera hematoencefálica<sup>46</sup>. Es posible que estos metabolitos sean altamente liposolubles y, por lo tanto, podrían atravesar otras barreras biológicas, como la hemato-placentaria, lo que podría conllevar a efectos teratogénos<sup>47</sup>.

La piloerección que se presentó en los grupos de interacción (Tabla 2), es el equivalente a sudoración en humano e indica una posible actividad a nivel neurovegetativo, la cual podría deberse a un incremento de la Acetilcolina en las sinapsis efectoras, por mecanismos citados en los párrafos previos<sup>22-26</sup>.

Otra manifestación que se presentó en los grupos de interacción fue sedación, la cual expresa una inhibición cortical del sistema nervioso central, hecho que podría sustentarse en la afinidad de los metabolitos secundarios de *J curcas L.* por receptores GABA y en la ausencia de este efecto por la metoclopramida<sup>43,44</sup> (Tabla 2). También se presentó un caso de letalidad en un grupo de interacción (Tabla 2). El posible origen de esta reacción, podría basarse en los ésteres de forbol presentes en *J curcas L.* del cual se ha demostrado toxicidad en animales y en humanos<sup>25,48</sup>.

Otro evento en los grupos de interacción fue el aumento de la respiración (Tabla 2), por lo que es probable que se haya presentado una actividad a nivel del tronco encefálico<sup>49,50</sup>; sin embargo, estas especulaciones deberán dilucidarse en futuros estudios.

Una de las principales limitaciones de este estudio es que los resultados no delimitan con exactitud el sitio ni el nivel molecular de acción en los sistemas biológicos explorados. Ello genera la recomendación de nuevas investigaciones en estos niveles.

Del mismo modo, los efectos neurotóxicos observados presentan la limitación de una aplicación parcial de la prueba de Irwin; por ello, es posible que existan otros efectos neurotóxicos ante exposiciones prolongadas, lo cual deberá dilucidarse en próximas investigaciones.

Considerando la interacción farmacológica demostrada, es relevante alertar sobre las potenciales interacciones con el uso concomitante de medicamentos con efectos similares<sup>43</sup>.

Asimismo, los hallazgos de este estudio suman *J. curcas L.* a la lista de plantas medicinales que presentan interacciones con medicamentos, con desenlaces

adversos y tóxicos, lo que promueve indicar a la comunidad el uso racional de la Medicina Tradicional.

## CONCLUSIONES

- Se demostró el efecto de antagonismo farmacológico sobre la motilidad intestinal, entre el extracto etanólico de la semilla de *J curcas L.* y metoclopramida.

- La interacción farmacológica entre el extracto etanólico de la semilla de *J curcas L.* y metoclopramida, presentó los siguientes efectos adversos y/o tóxicos a nivel del sistema nervioso central: piloerección, sedación, aumento de la respiración y letalidad.

## AGRADECIMIENTOS

Por su apoyo inmensurable y colaboración: al Dr. Frank Lizarazo Cáparo, Decano de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, al Dr. Benjamín Castañeda Castañeda, Director del Instituto de Investigación de la FMH-USMP, Dra. Berta Loja Herrera y Mg. Ángel Alvarado Yarasca, Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología, y al Técnico Carlos Pante Medina, Bioterio de la FMH-USMP. Expresamos también agradecimiento a la Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana (SOCIMEP) y al grupo CTO.

## FINANCIAMIENTO

Co-financiamiento por: Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana (SOCIMEP), grupo CTO y los autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López Sáez, J., Pérez Soto, J. Potencial etnomedicinal de dos especies tropicales del género *Jatropha L.* Medicina Naturista. 2011; 5(1): 8-12
2. Becker K, Makkar HP. Effects of phorbol esters in carp (*Cyprinus carpio L.*). VetHumToxicol. 1998;40(2):82-6.
3. Shah V, Sanmukhani J. Five Cases of *Jatropha curcas* Poisoning. J Assoc Physicians India. 2010; 58: 245-6.
4. Mejía K, Rengifo E. Plantas medicinales de uso popular en la amazonia peruana. Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI) e Instituto de Investigaciones de La Amazonía Peruana (IIAP), Lima, Perú. 2000.
5. Mujumdar A, Misar A. Anti-inflammatory activity of *Jatropha curcas L.* roots in mice and rats. Journal of Ethnopharmacology. Enero 2004; 90(1):11-15.
6. Osoniyi O, Onajobi F. Coagulant and anticoagulant activities in *Jatropha curcas L.* latex. Journal of Ethnopharmacology. Noviembre 2003; 89(1): 101-105
7. Li CY, Devappa RK, Liu JX, Lv JM, Makkar HP, Becker K. Toxicity of *Jatropha curcas* phorbol esters in mice. Food

- HChemToxicol. 2010; 48(2):620-5.
8. Devappa RK, Rajesh SK, Kumar V, Makkar HP, Becker K. Activities of *Jatropha curcas* phorbol esters in various bioassays. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2012;78:57-62.
9. Ficha técnica de *Jatropha curcas*. [internet]. [Consultado 2012 jul 29]. Disponible en: [http://www.elsitioagrico.com/articulos/cultivosEnergeticos/JatrophaCurcas\\_FichaTecnica.pdf](http://www.elsitioagrico.com/articulos/cultivosEnergeticos/JatrophaCurcas_FichaTecnica.pdf)
10. Elena Tomás-Guillén, Anna Farriols-Dané, Carmen Cantarell-Aixendrib y Juan Carlos Juárez-Giménez, Interacciones entre plantas medicinales y fármacos inmunodepresores, *MedClin [revista en internet]*, 2006 [Consultado 2012 jul 29]; 127(5):177-84. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/2/2v127n05a13090706pdf001.pdf>
11. Tres J.C.. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *Anales Sis San Navarra [revista en la Internet]*. 2006 Ago [citado 2012 Nov 24]; 29(2): 233-252. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113766272006000300007&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272006000300007&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272006000300007>
12. Arbos, J.; Cegri, A.; Lopez-Soriano, F.R.J.; Argiles, J.M. A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. *Arch. Intern. Physiol. Bioch. Biophys.* 1993; 101:113-115.
13. Primary Observation (Irwin) Test in Rodents for Assessing Acute Toxicity of a Test Agent and its Effects on Behavior and Physiological [internet]. [Consultado 2012 jul 28]. Disponible en: <http://www.currentprotocols.com/WileyCDA/CPUnit/refId-ph1010.html>
14. Cerrate E. Manera de preparar plantas para un herbario. Lima: Museo de Historia Natural, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1969.
15. Eduardo Lazcano Ponce, Eduardo Salazar MarUnéz, et al. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *rev salud pública de México [citado 2012 oct 31]*; 2004 (6)001.46, disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/spiii/spliii/ensayos.pdf>
16. Handbook of Laboratory Animal Science. Essential Principles and Practices. 2ª ed. Vol. 1. Boca Raton FL: CRC Press; 2003.
17. Fernando Tato, Bases metodológicas del ensayo clínico. [libro en internet] Santiago de Chile: servicio de publicaciones universidad de Santiago de Compostela, campus universitario sur; 1998 [acceso 03 noviembre 2012]. en: <http://books.google.com.pe/books?id=2Mqhqp1dnoUC&pg=PA40&dq=%E2%80%9Cdouble+ciego%E2%80%9D+de+los+ensayos+cl%C3%ADnicos,&hl=es&sa=X&ei=LCSVUMyIJ4b28gSpvIH0Cg&sqi=2&ved=0CCoQ6AEwAA#v=onepage&q=%E2%80%9Cdouble%20ciego%E2%80%9D%20de%20los%20ensayos%20cl%C3%ADnicos%2C&f=false>
18. Comité institucional de ética (CIEA). [Internet]. [citado 22/10/2012]. Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/duict/ciea/>
19. Reglamento del comité de ética para el uso de animales de investigación. [Internet] [citado 22/10/2012]. Disponible en: [http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/jer/ciea\\_cronograma/REGLAMENTO\\_\\_Y\\_RJ\\_CIEA.pdf](http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/jer/ciea_cronograma/REGLAMENTO__Y_RJ_CIEA.pdf)
20. Carrasco, J. Castilla, L., et. al. Toxicidad aguda y efecto sobre la motilidad intestinal del pool de alcaloides de la semilla de *Jatropha curcas* L. "piñón blanco". Facultad de medicina humana de la USMP-Curso de farmacología. 2009.
21. Zavalaga-Noriega D y col. Dosis-efecto sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de la semilla de *Jatropha curcas* L. (Piñón blanco) en ratones. I Congreso de Medicina Tradicional, Alternativa y Complementaria, hacia una Medicina Integrativa. Colegio Médico del Perú, Noviembre 2011.
22. Feitosa, CM., Freitas, RM., Luz, NNN., Bezerra, MZB. and Trevisan MTS. Acetylcholinesterase inhibition by some promising Brazilian medicinal plants. *Braz. J. Biol.* 2011; 71(3): 783-789
23. Matsuda T, Ago Y, Takuma K. Pharmacological profiles of galantamine: the involvement of muscarinic receptor. *NihonShinkeiSeishinYakurigakuZasshi.* 2012 Feb;32(1):1-8
24. Tinco, A., Arroyo, J., Bonilla B. Efecto del extracto metanólico de *Jatropha macrantha*Müll. Arg., en la disfunción eréctil inducida en ratas. *AnFacmed.* 2011; 72(3): 161-8
25. Li, C., Devappa, R. et. al. Toxicity of *Jatropha curcas* phorbol esters in mice. *Food Chem Toxicol.* 2010; 48(2): 620–625.
26. Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Cantabria: Editorial Mc Graw Hill; 2007
27. Seiler R, Rickenbacher A, Shaw S, Balsiger BM. alpha- and beta-adrenergic receptor mechanisms in spontaneous contractile activity of rat ileal longitudinal smooth muscle. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9:227–235
28. Coman OA, Păunescu H, Ghiță I, Coman L, Bădărău A, Fulga I. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom J MorpholEmbryol.* 2009;50(2):169-79.
29. Chen YF, Chey WY, Chang TM, Lee KY. Duodenal acidification releases cholecystokinin. *Am J Physiol.* 1985; 249(1):29-33.
30. Säfsten B. Duodenal bicarbonate secretion and mucosal protection. Neurohumoral influence and transport mechanisms. *Acta PhysiolScandSuppl.* 1993;613:1-43.
31. Hamrouni AM, Gudka N, Broadley KJ. Investigation of the mechanism for the relaxation of rat duodenum mediated via M1 muscarinic receptors. *AutonAutacoidPharmacol.* 2006 ;26(3):275-84.
32. Rotondo A, Serio R, Mulè F. Functional evidence for different roles of GABAA and GABAB receptors in modulating mouse gastric tone. *Neuropharmacology.* 2010;58(7):1033-7.
33. Pabón Ludy C, Hernández-Rodríguez Patricia. Importancia química de *Jatropha curcas* y sus aplicaciones biológicas, farmacológicas e industriales. *Rev Cubana PlantMed [revista en la Internet]*. 2012 Jun [citado 2012 Oct 09]; 17(2): 194-209. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102847962012000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962012000200008&lng=es).

34. Dipankar Das Gupta, Md. EnamulHaque, Md. Nahidul Islam, ShafiqurRahman, A.K.M. MahbubHasan and BaigidAlamShibib. Alkaloid and Steroid from the Stem Bark of *Jatropha curcas* (Euphorbiaceae). Dhaka Univ. J. Pharm. Sci. 10(1): 9-11, 2011 (June)

35. Cortes D, Torrero MY, Pilar D'Ocon M, Luz Candenias M, Cavé A, Hadi AH. Norstephalagine and atherospermidine: two smooth muscle relaxant aporphines from *Artabotrys maingayi*. J NatProd. 1990 Mar-Apr;53(2):503-508.

36. EhsanOskoueian, NorhaniAbdullah, WanZuhainisSaad, Abdul Rahman Omar, Syahida Ahmad, WenBinKuan, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of methanolic extracts from *Jatropha curcas* Linn. Journal of Medicinal Plants Research Vol. 5(1), pp. 49-57, 4 January, 2011

37. Desta Z, Wu GM, Morocho AM, Flockhart DA. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. Drug Metab Dispos 2002;30:336-43.

38. Křížková J, Burdová K, Stiborová M, Křen V, Hodek P. The effects of selected flavonoids on cytochromes P450 in rat liver and small intestine. Interdiscip Toxicol. 2009 Sep;2(3):201-4.

39. Li Y, Wang E, Patten CJ, Chen L, Yang CS. Effects of flavonoids on cytochrome P450-dependent acetaminophen metabolism in rats and human liver microsomes. Drug Metab Dispos. 1994; 22(4):566-71.

40. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary humanhepatocytes. Basic ClinPharmacolToxicol. 2007;100(1):23-30.

41. Takahashi N, Subehan, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based CYP2D6 inactivation by acridone alkaloids of Indonesian medicinal plant *Lunasia amara*. Fitoterapia. 2012;83(4):774-9.

42. Su Z, Zhang B, Zhu W, Du Z. In silico and in vivo evaluation of flavonoid extracts on CYP2D6-mediated herb-drug interaction. JMol Model. 2012;18(10):4657-63.

43. Johnston GA, Hanrahan JR, Chebib M, Duke RK, Mewett KN. Modulation of ionotropic GABA receptors by natural products of plant origin. AdvPharmacol. 2006;54:285-316..

44. Hanrahan JR, Chebib M, Johnston GA. Flavonoid modulation of GABA(A) receptors. Br J Pharmacol. 2011;163(2):234-45

45. Lee BH, Jeong SM, Lee JH, Kim JH, Yoon IS, Lee JH, Choi SH, Lee SM, Chang CG, Kim HC, Han Y, Paik HD, Kim Y, Nah SY. Quercetin inhibits the 5-hydroxytryptamine type 3 receptor-mediated ion current by interacting with pre-transmembrane domain I. Mol Cells. 2005;20(1):69-73.

46. Kavvadias D, Sand P, Youdim KA, Qaiser MZ, Rice-Evans C, Baur R, Sigel E, Rausch WD, Riederer P, Schreier P. The flavonehispidulin, a benzodiazepinereceptorligand with positiveallostericproperties, traverses the blood-brainbarrier and exhibitsanticonvulsiveseffects. Br J Pharmacol. 2004;142(5):811-20.

47. Pérez-Coll CS, Herkovits J. Lethal and teratogenic effects of

naringenin evaluated by means of an amphibian embryo toxicity test (AMPHITOX). FoodChemToxicol. 2004;42(2):299-306.

48. Shah V, Sanmukhani J. Five Cases of *Jatropha curcas* Poisoning. J AssocPhysicians India. 2010; 58: 245-6.

49. Cabezas GA, Velasco M. Acciones de la Dopamina en las Vías Aéreas. AVFT [revista en la Internet]. 2002 Ene [citado 2012 Oct 07]; 21(1): 65-73. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S07982642002000100011&lng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S07982642002000100011&lng=es)

50. Alfonso Orta Ismary, Jiménez López Giset, Chao Cardeso Ashley, Ávila Pérez Jenny. La metoclopramida y sus reacciones adversas sobre el sistema nervioso central. Rev Cubana Med Gen Integr [revista en la Internet]. 2011 Jun [citado 2012 Oct 07] ; 27(2) : 197-206. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252011000200008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000200008&lng=es)

## CORRESPONDENCIA

Alberto Salazar Granara

[alberto.salazar@gmail.com](mailto:alberto.salazar@gmail.com)