

"Efectos Cardiovasculares y Gastrointestinales de los Extractos Acuosa de Hoja de *Cassia Fístula L*"

Cardiovascular and Gastrointestinal Effects of *Cassia Fístula L*

Dr. Pablo J. Cambar, *Dra. Jackeline Alger, Dr. Roberto P. Sosa

RESUMEN. En Honduras las hoja y los fruta de *Cassia fístula L.* Leguminosae se han usado **popularmente para el tratamiento del sarampión,**

tosferina, varicela, herpes, diarrea, empacho, estreñimiento¹, En Panamá como laxante y antihelmíntico,² y en otros países de la cuenca del caribe como antiinflamatorio. La planta conocida como caña fistola contiene varios componentes químicos entre ellos interferones. Usando diferentes modelos experimentales se ha detectado actividades antivirales, antimicrobianas, antimutagénicas, citotóxicas. Posee también actividad antilipémica e hipoglicemiante.³ En el presente estudio la administración del extracto acuoso de hoja de *Cassia fístula L.* a ratas Wistar produjo efectos bifásicos en presión arterial sistólica y diastólica, descenso seguido de aumento, acompañado de bradicardia. La respiración casi no cambió. El extracto de *Cassia fístula* modificó poco el número de úlceras, contenido gástrico, ácido clorhídrico libre y el índice de ulceración en ratas Wistar a las que se les ligó el piloro, careciendo de

efectos gastroprotectores. Existen ciertas evidencias experimentales de que el extracto de *Cassia fístula* relaja músculo liso ya que inhibe las contracciones inducidas eléctricamente en el conducto deferente de la rata y deprimió el ileo de la rata.

El extracto de hoja de *caña fístula* también inhibió la amplitud de los movimientos pendulares del yeyuno de conejo. El uso de extractos acuosa de fruta de *Cassia Fístula* en ratas durante el cernimiento Hipocrático de malone incrementó la frecuencia de micción y de defecación en ratas Wistar. Aparentemente existe alguna diferencia entre ambos extractos dependiendo de su contenido de glucósidos antranílicos responsables de la actividad laxante y de los principios inhibidores de músculo liso.

Palabras Clave: Cassia Fístula

SUMMARY. In Honduras *Cassia fístula L.* has been used as a treatment of Measles, Pertussis, Chickenpox, Herpes, Diarrhea and Constipation (1). In Panamá as a laxative and antihelminthic (2) drug and in Caribbean countries as a antiinflammatory medication. The plant known as caña fistola contains various

chemicals compounds among them interferons. In experimental models it has been detected antiviral, antimicrobial, antimutagenic and cytotoxic activities as well as antilipemic and hypoglycemic effects. (3)

In this study, administration of *Cassia fistula* L. extract to Wistar rodents produced biphasic effects in systolic and diastolic blood pressure, a decrease following by an increase and bradycardia. Respiratory function almost without change. *Cassia fistula* L. extract slightly modify the numbers of ulcers, gastric content, free hydrochloric acid and the ulceration index in Wistar rodents which underwent pylorus ligation, avoiding gastroprotective effects. There has been evidence that *Cassia fistula* L. extract relax the smooth muscle since it inhibit electrically induced contractions in the deferent duct and ileum of the rat.

Leaf extract of caña fistula also inhibits the amplitude of pendular movements of the rabbit yeyune, The use of water extract of *Cassia fistula* L. fruit in rats during the hypocratic cernimient of malone increase the frequency of urination and defecation in Wistar rats.

Apparently there is a difference between booth extracts base upon contains of anthranlyic glucosides responsible of laxative activity and smooth muscle inhibitors.

Key Words: *Cassia Fístula*

El estudio de los efectos farmacológicos de las plantas caribeñas usadas con propósitos medicinales o alimenticios nos indica que en algunas ocasiones los hallazgos correspondientes a las diferentes partes de la planta pueden coincidir o diferir, la actividad de la totalidad puede no corresponder estrictamente al de los principios activos tradicionalmente investigados, debido al descubrimiento de nuevas sustancias químicas cuyos efectos biológicos eran desconocidos, y es todavía más delicada la falta de conocimiento científico de los aspectos tóxicos lógicos o farmalógicos de los extractos de las plantas usadas por miles de personas en diferentes regiones del mundo ignorando si son apoptósicas, cancerígenas, medicinales, alimenticias y otros aspectos de extraordinaria importancia.

Las hojas de *Cassia Fístula* carecen de estudios elementales de carácter farmacológico y en este

estudio se sugiere que sus efectos biológicos pudiesen diferir de las correspondientes al fruto. La existencia de interferones y componentes químicos interesantes consideramos que justifica esta investigación que nos orienta a la existencia de un predominio de efectos inhibidores de músculo liso en las hojas de "*Caña fistola*".

MATERIAL Y MÉTODOS

I.- Experimentos en ratas

1) Presión arterial sistólica y diastólica Frecuencia cardíaca y respiratoria

Se usaron ratas Wistar de 280 gm \pm 30 que fueron anestesiados con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal. La presión arterial sistólica y diastólica carotídea, se registró por medio de un transductor de presión Statham P23Dc, se aplicaron electrodos de aguja para medir el ECG en derivación II y un hilo se conectó de la cara anterior del tórax a un transductor FT 0.3 para medir la frecuencia respiratoria. Los extractos acuosos de las hojas de *Cassia fistula* L. se administraron por la vena femoral a las dosis de 10, 20, 40, y 80 mgs/Kg I.V. otra serie de experimentos se llevó a cabo por vía intragástrica. (fig. 1)

Se usó un fisiógrafo Grass 7D ó 5D para registrar las respuestas.

2) Ulceras gástricas en ratas (Shay)

Se usaron 120 ratas Wistar de 162 \pm 16 gms distribuidas en grupos, unos para estandarizar la técnica y otras (40) para probar el extracto y su

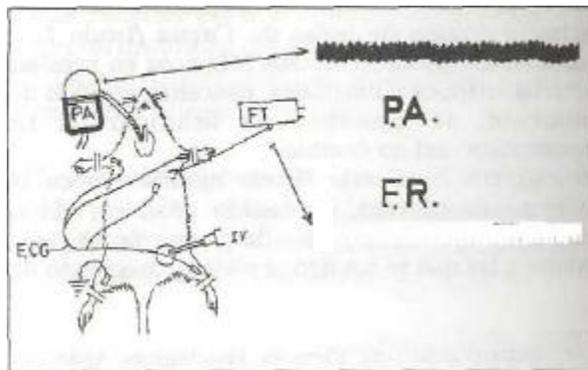


FIG.1

control. Después de un ayuno de 48 horas bajo anestesia con pentobarbital sódico, se ligó el piloro del estómago de la ratas,⁽⁴⁾ 18 horas después, previo cierre del esófago se extirpó el estómago, se escindió su curvatura mayor, procediendo al conteo de las úlceras gástricas. Se estimó el volumen del líquido contenido en los estómagos por 100 g de peso corporal y la cantidad de ácido libre mediante la titulación con Na OH 0.1N y se midió el pH. Para establecer el índice de ulceración de cada grupo de animales se aplicó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Suma de los puntajes obtenidos X porcentaje de los estómagos ulcerados}}{\text{Número de ratas}}$$

El puntaje se estableció de la siguiente manera:

0: sin úlceras 1: una o dos úlceras * 2: tres a cuatro úlceras 3: más de cuatro úlceras ó úlcera perforada, ó hemorrágica.

3) Conducto deferente de Rata

El conducto deferente de ratas Wistar de 200 a 280 g de peso corporal fue aislado y suspendido en un baño de vidrio de 8ml conteniendo solución de Krebs mantenida a 36°C por medio de una bomba termorreguladora Haake F. E. La preparación fue constantemente burbujeada con una mezcla de 95% O₂ y 5% CO₂. Un extremo del conducto deferente se fijó mediante hilos de algodón al fondo del baño y el otro a un transductor isométrico F. T. 03C, aplicándole inicialmente una tensión de reposo de 0.5g.

En algunas ratas se construyeron curvas dosis-respuesta de acetilcolina en presencia o, ausencia del extracto acuoso de *Cassia fistula* 10, 20, 40 y 80 mi de un extracto que contenía 162.5 mgs por mi. (1.62, 3.24, 6.48, 12.96mgs/8ml).

En 5 ratas el conducto deferente fue estimulado eléctricamente por medio de electrodos de platino colocados en la parte superior e inferior del baño, sin tocar el tejido; con pulsos de 0.1Hz de frecuencia 0.5msecg de duración y a voltajes supramáximos de 90 v, para comprobar su viabilidad, usando para ello

un estimulador Grass modelo S44 y para registrar las respuestas un polígrafo Grass modelo 5D. Establecida una meseta de la respuesta contráctil se aplicó *Cassia fistula L.* a la dosis de 10, 20, 40, y 80 μ l del extracto.

La preparación se dejó reposar 10 minutos entre las dosis del extracto.

Todos los registros se realizaron en un polígrafo Grass modelo 5D.

4) ileon de rata

Se emplearon ratas Wistar de 400 mgs de peso, se disecó el ileón y después de lavarlo se tomaron porciones de 2 cm y se llenaron y colocaron en un baño tisular con 10ml de solución de Krebs mantenida a 38°C y con burbujeo continuo de una mezcla O₂/CO₂ (95.5) uno de los extremos se colocó a un transductor de fuerza FT 03. Se obtuvo el efecto máximo y luego se ensayaron comparativamente los efectos de acetilcolina, atropina, *Cassia fistula L.* y *Púnica granatum L.* Las dosis de acetilcolina fueron de 0.5, 2, 4mcgs/ml baño antes y después del extracto de *Cassia fistula L.* que se usó a la dosis de 2 y 4 mgs/ml de baño, se agregaron 2mg de atropina al baño, suficiente para bloquear la respuesta a la acetilcolina y compararla con *Cassia fistula L.* Se usó *Púnica granatum L.* a la concentración de 100 y 200 mg/ml.(solución de 190 mg/ml.)

Los registros se realizaron en un polígrafo Grass modelo 5D.

II. Experimentos en conejo (5)

1) Movimientos pendulares del yeyuno de conejo

Se usaron 3 conejos criollos mantenidos en ayuno. Se obtuvieron 3 piezas de yeyuno proximal de 2.5 cms cada una. Se suturó un hilo en cada extremo del segmento del intestino insertando la aguja desde la mucosa hacia la serosa, procurando no obliterar el lumen intestinal. Las piezas del yeyuno fueron colocadas individualmente en baños con camisas de vidrio de 50 ml de capacidad, llenos con solución de Tyrode burbujeando oxígeno 95% y CO₂ al 5%

continuamente y manteniéndolo a una temperatura constante de 37°C por medio de una bomba termorreguladora Haake F.E. los extremos libres de los hilos fueron fijados uno al sosten del baño y el otro a un transductor isométrico F.T. 03 acoplado a un fisiógrafo Grass modelo 7D. (Fig. 2)

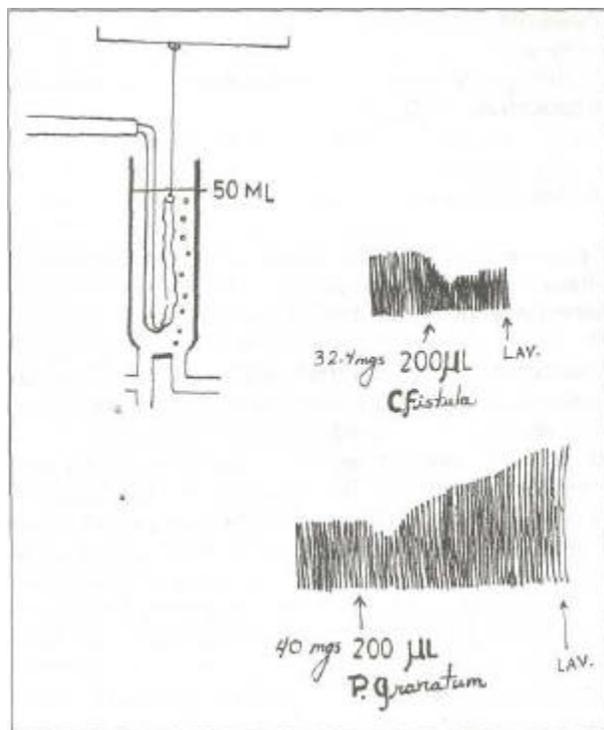


Fig. 2

PREPARACIÓN DE LOS EXTRACTOS DE HOJAS DE CASSIA FÍSTULA

A.- Extracción acuosa de las hojas
B.- Concentración a 60°C presión subatmosférica usando un evaporador rotatorio. C- Precipitación etanólica D.- Evaporación a sequedad del sobrenadante E.- Disolución en agua destilada

Cassia fistula L. (hojas)

I

Se disolvieron 3,000 mgs del extracto en 30 cc de agua de destilada. El pH⁵ Se disolvieron 4,500

II mgs del extracto en 28 cc de agua destilada para tener una solución de 162.5 mgs/ml

Púnica granatum (hojas)

Se disolvieron 5,700 mgs del extracto en 30 cc de agua destilada (190mg/ml) pH₄

Resultados

I. Experimentos en ratas Wistar

1) **Presión arterial sistólica:** La administración del extracto acuoso de hojas de *Cassia fistula* L. a la dosis de 10, 20, 40 y 80 mgs/kg I.V. en ratas produjo una respuesta bifásica, caída inicial, seguida de un ascenso de la presión sistólica, que ocurrió unos \pm 8 minutos después, a la dosis de 80 mgs/kg I.V. tanto la fase I hipotensora como la segunda fase, hipertensora, fueron estadísticamente significativas. $P < 0.05$, t de student. Fig. 3, Tabla 1.

TABLA No. 1 Efectos en la presión arterial producidos por extracto acuoso de hojas de *Cassia fistula* L. en ratas

| Extracto acuoso de <i>Cassia fistula</i> L. mg/Kg I. V. (Número de ratas) | Control | Presión Arterial | | Presión Control | Presión Diastólica A 1 % | A 2% |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|--|
| | | (mm Hg) % | Presión Sistólica A 1 A 2 % | | | |
| <i>Cassia fistula</i> L. 10 mg/Kg I. V. (7) | 165 ± 4.88 | -11.18 ± 1.99 | +7.29 1.99 | 143.57 ± 3.73 | 10.48 ± 5.72 | +6.46* ± 1.39 |
| <i>Cassia fistula</i> L. 20 mg/Kg I. V. (7) | 162 ± 6.06 | -16.36* ± 4.70 | +6.40 ± 1.51 | 140 ± 4.36 | 6.66* ± 5.45 | +6.24* ± 1.04 |
| <i>Cassia fistula</i> L. 40 mg/Kg I. V. (7) | 154.28 8.34 | -16.33* ± 5.77 | +7.57 ± 2.13 | 135 ± 6.21 | 8.97* ± 6.38 | -4.94 ± 2.98 |
| <i>Cassia fistula</i> L. 80 mg/Kg I. V. | 153 ± 4.84 | -21.95 ± 6.25 | +10.92* ± 4.81 | 134.28 ± 4.81 | 8.18* ± 8.10 | +9.91* ± 2.69 |

Efecto bifásico observado en presión arterial

2) **Presión arterial diastólica:** Cuando se administró el extracto acuoso de las hojas de *Cassia fistula L.* a las dosis de 10, 20, 40 y 80 mgs/Kg I.V., a las ratas, se observó una respuesta bifásica, una caída inicial y minutos después un ascenso. Ambas fases fueron estadísticamente significativas $p < 0.05$, t de Student. Tabla 1.

3) **Frecuencia Cardíaca:** A todas las dosis administradas del extracto acuoso de hojas de *Cassia fistula* administrado a las ratas Wistar adultas se redujo la frecuencia cardíaca, respuesta altamente significativa a las dosis de 40 y 80 mg/Kg I.V. del extracto. Tabla 2.

4) **Frecuencia Respiratoria en ratas:** Tomada al mismo tiempo que se observaron las respuestas bifásicas en presión arterial, la frecuencia respiratoria se redujo levemente. A ninguna dosis los cambios en respiración fueron significativos desde el punto de vista estadístico, (fig. 3), Tabla No. 3.

5) Producción de úlceras gástricas en ratas Wistar por ligadura del piloro (Shay)

Se observaron efectos antiulcerosos con las drogas estándares seleccionadas atropina, ranitidina, y mylanta (hidroxido de aluminio y de magnesio). En el grupo control se usó agua destilada y en los otros grupos el extracto acuoso de hojas de *Cassia*

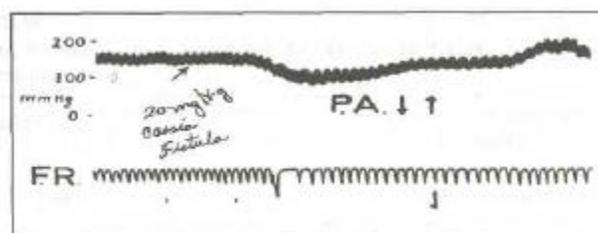


Fig. 3

Fístula L. a las dosis de 50, 100 y 200 mgs/Kg V. O. los resultados son los siguientes:

- Número de úlceras:** Las diferencias fueron mínimas (entre control y tratados)
- Volumen de jugo gástrico:** se notaron algunos cambios no significativos.
- Acido libre:** Se observó un descenso del ácido libre (ml/100ml), no fue estadísticamente significativo. Dosis de 100 mgs/Kg V.O.
- pH:** Se redujo algo en el grupo de 50 y 100 mgs/Kg del extracto de *C. fistula L.*
- Puntaje:** Se redujo en el grupo que recibió 50 mgs/Kg y aumentó en las ratas que recibieron 200 mgs/Kg V.O. del extracto *C. fistula L.* (Tabla No. 4)

6) Efecto del extracto acuoso de *Cassia fistula* en el conducto deferente de ratas Wistar

TABLA No. 2 Efectos en la frecuencia cardíaca producidos por extracto acuoso de hojas de *Cassia fistula L.* en ratas

| Extracto acuoso de <i>Cassia fistula L.</i> mg/Kg I. V. (n) | Frecuencia Cardíaca (Latidos por minuto) Control | A1 % | A2 % |
|---|--|--------------------|-----------------|
| <i>Cassia fistula L.</i> 10 mg/Kg I. V. (7) | 420.86 ±10.18 | - 3.05 ** ±0.80 | -0.82 ±1.17 |
| <i>Cassia fistula L.</i> 20 mg/Kg I. V. (7) | 409.71 ±13.57 | -3.06 ±1.86 | + 1.85 ±2.43 |
| <i>Cassia fistula L.</i> 40 mg/Kg I. V. (7) | 415.71 ±10.10 | - 5.99 " ±1.50 | -1.64 ±1.16 |
| <i>Cassia fistula L.</i> 80 mg/Kg I. V. | 404.57 ±11.27 | - 8.53 ** ±1.98 | -0.1 ±2.93 |

Los resultados se presentan como promedio y ± Error standar de la media.
El extracto de hojas de *Cassia fistula L.* disminuyó la frecuencia cardíaca.
 $P < 0.05^{**}$ Student t test.

TABLA No. 3
Efectos en la frecuencia respiratoria producidos por extracto acuoso de hojas de *Cassia fistula L.* en ratas Wistar vía intravenosa

| Extracto acuoso de <i>Cassia fistula L.</i> mg/Kg I.V. (Número de ratas) | Frecuencia Respiratoria (por minuto) | | A2 % |
|--|--------------------------------------|----------------|----------------|
| | Control | A1 % | |
| <i>Cassia fistula L.</i> 10 mg/Kg I.V. (7) | 96.43 ±4.16 | +3.32 ±3.49 | -8.35 ±9.68 |
| <i>Cassia fistula L.</i> 20 mg/Kg I.V. (7) | 93 ±7.32 | -2.02 ±6.52 | -2.87 ±1.89 |
| <i>Cassia fistula L.</i> 40 mg/Kg I.V. (7) | 95.57 +4.83 | -6.83 ±5.39 | -2.01 ±6.40 |
| <i>Cassia fistula L.</i> 80 mg/Kg I.V. | 96.43 +6.97 | -0.74 ±6.28 | +1.26 ±3.23 |

Los resultados se presentan como promedio y ± Error standar de la media. El extracto de hojas de *Cassia fistula L.* disminuyó ligeramente la frecuencia respiratoria

TABLA No. 4 Efecto del extracto acuoso de hojas de *Cassia fistula L.* en la producción de úlceras gástricas en ratas (método Sahy)

| Extracto acuoso de <i>Cassia fistula L.</i> mg/Kg I. O. (Número de ratas) | Número de úlceras | Puntaje | Volumen (ml/100 g de peso corporal) | Acido libre (ml/100 mi) | PH |
|---|-------------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------|
| Control (10) 0.1 cc de H ₂ O destilada | 9.3 ±4.5 | 2 ±0.26 | 7.30 ± 0.77 | 70.95 +9.09 | 1.95 ± 0.27 |
| <i>Cassia fistula L.</i> 50 mg/Kg V.O. (7) | 10.71 ± 4.42 | 1.86 ± 0.55 | 7.25 ± 1.12 | 65.71 ± 4.55 | 1.35 ± 0.18 |
| <i>Cassia fistula L.</i> 100 mg/Kg V.O. (8) | 9.0 ± 2.53 | 2.37 ± 0.32 | 5.43 ± 1.05 | 73.37 ± 5.70 | 1.62 ± 0.32 |
| <i>Cassia fistula L.</i> 200 mg/Kg V.O. (8) | 12.37 ± 2.28 | 2.75 ± 0.25 | 5.72 ± 1.06 | 71.25 ± 4.85 | 1.94 ± 0.73 |

Los resultados se presentan como promedio y ± Error standar de l promedio no se observó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo central y los tratados

Las dosis de 8.0, 1.625 mg/ml del extracto acuoso de *Cassia fistula L.* (concentración de 162.5 mg/ml) inhibieron las concentraciones del conducto deferente. La misma se obtuvo a los 80 ul (1.625 mg/ml) extracto añadido al baño del tejido. (-43%) a la dosis de 40 ul (0.812 mg/ml), la inhibición producida por el extracto fue de 24% y a las de 160 ul (3.25 mgs/mi) el porcentaje de inhibición de 39%. Aparentemente con las dosis de 80 y 160 mgs se había alcanzado el efecto máximo, (fig. 4)

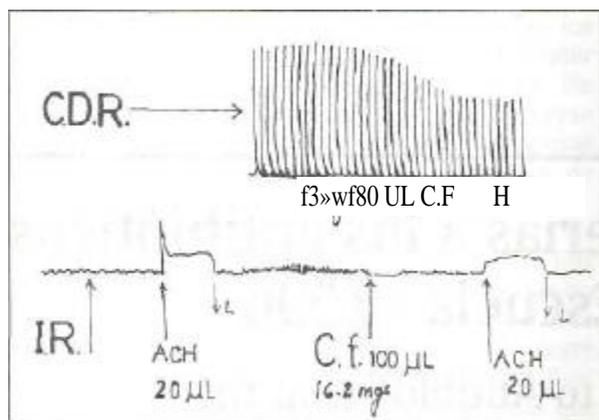
7) Efecto del extracto acuoso de hojas de *Cassia fistula L.* en el ileón de rata

El extracto de *Cassia fistula L.* inhibió la contracción rápida inducida por la acetilcolina pero no alteró la segunda fase de contracción más lenta y sostenida que produce la acetilcolina.

En cambio la atropina inhibe las fases rápida y lenta producidas por acetilcolina. Se comparó con el extracto acuoso de hojas de *Púnica granatum L* que

Fig.4

incrementa el tono comparado con el registro basal del ileón de rata, incremento gradual y sostenido que desaparece al lavar el extracto del baño. La *Cassia fistula* redujo la amplitud y el tono del ileón de rata {actividad espontánea}. (Fig. 4).



DISCUSIÓN

En Honduras los frutos y la corteza de *Cassia fistula* L. se han usado en el tratamiento del sarampión, tosferina, varicela, herpes, diarrea, estreñimiento, empacho¹¹. En otros países de la cuenca del Caribe se ha usado para tratar fenómenos inflamatorios. La planta contiene interferones y otros constituyentes a los que experimentalmente se les han detectado actividades antivirales, antimicrobianas, antimutagénica, citotóxicas, inmunomoduladores, antilipémicos e hipoglicemiantes⁽³⁾. En el presente estudio se encontró que la administración intravenosa del extracto acuoso de hojas de *Cassia fistula* L a ratas anestesiadas produjo una respuesta bifásica, descenso y luego ascenso de la presión arterial sistólica y diastólica poco modificables por atropina. La respuesta bifásica se acompañó de bradicardia. La respiración de las ratas no fue modificada. En otros estudios sobre el ensayo hipocrático en ratas se sospechó efectos diuréticos y parásimpáticos miméticos sin confirmar^(3b).

En la República de Panamá la *Cassia fistula* ha sido empleada como laxante y antihelmíntica. El primer efecto (laxante) se atribuye a la presencia de glicosidos antraquinónicos en la planta.¹² En ratas Wistar a las que se les ligó el píloro no se observó ninguna diferencia estadísticamente signifi-

cativa entre el grupo control y los 3 grupos tratados en lo atinente a número de úlceras gástricas, volumen del contenido gástrico, ácido libre y pH. El índice de ulceración aumentó a la dosis de 200 mg/Kg P.O., concluimos que el extracto de hojas de *Cassia fistula* L. carece de efectos gastroprotectores. En la misma especie parece tener algunos efectos relajantes de la musculatura lisa ya que inhibió las concentraciones del conducto deferente estimulado eléctricamente; a la dosis de 1.6 µg/ml de baño se obtuvo el efecto máximo de -43% de inhibición. El extracto de *Cassia fistula* redujo el tono y la amplitud, y la respuesta rápida contráctil inducida por la acetilcolina en el ileón de rata. La atropina inhibió completamente la respuesta contráctil rápida y lenta producida por acetilcolina. El extracto de *Cassia fistula* disminuyó las concentraciones espontáneas observadas en el yeyuno aislado de conejo.

Agradecimiento

A los señores: Alonso Bueso, Ernesto Martínez, Julio Martínez, Carlos P. Ortiz y Ramón Nuñez por su valiosa asistencia técnica.

Al encargado del Bioterio Señor Víctor Rápalo.

A los Coordinadores Caribeños y Regionales de Tramil-enda Caribe Doctores Lionel Germosen-Robineau y Sonia Lagos-Witte por su apoyo a estas investigaciones.

A las autoridades directrices de la U.N.A.H. por su valiosa colaboración.

Al Dr. Rubén Elvir Mairena por las facilidades brindadas.

Al Doctor Roberto P. Sosa MD PHD (QEPD) compañero inolvidable.

REFERENCIAS

- 1.- House P.R., Lagos-Witte et al 1995 "Plantas Medicinales Comunes de Honduras" la. edición U.N.A.H. *Cassia fistula* L.
- 2.- Gupta Mahabir P: 1995 "270 Plantas Medicinales Iberoamericanas" CYTED-SECAB
- 3.- *Cassia fistula* L P 354, 355-Germosen-Robineau L. 1995, "Hacia una farmacopea Caribeña", Tramil 7, *Cassia fistula* L. p 131-132. 3b.- Barahona C.A. y Rosa Pinto, V.A.: 1986. "Estudio Hipocrático de extractos acuosos de Algunas Plantas Medicinales de uso Tradicional en Honduras, sus efectos en ratas" Tesis Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. TGU. Honduras P 179-180.
4. Shay, H et al. "A Simple Method for uniform production of Gastric Ulceración in the Rat. Gastroenterology 1945:43-61.
- 5.- Perry W.L.M. 1970. Pharmacological experiments on Isolated Preparations E & Livingstone. EDINDURGH and London p 60.