

Evaluación de la toxicidad aguda, actividad analgésica e hipoglicemiante del extracto acuoso de *Croton pungens* en animales experimentales

Fátima Torrico M.*¹, Karla Ramos¹, Abelardo Morales⁴, Laura Guarirapa¹,
Angélica Cando¹, Geraldine Guerrero², Gabriela Márquez⁵,
Reinaldo S. Compagnone⁵ y Alírica I. Suárez³

¹Cátedra de Farmacología, ²Cátedra de Toxicología, ³Laboratorio de Productos Naturales,
Facultad de Farmacia.

⁴Departamento de Patología, Facultad de Veterinaria, ⁵Escuela de Química, Facultad de Ciencias
Universidad Central de Venezuela

Recibido: 04-12-12 Aceptado: 11-09-13

Resumen

La diabetes es un problema de salud a nivel mundial y está asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad. Actualmente la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas ha conducido diversas investigaciones en las que se ha demostrado que algunas plantas tienen actividad hipoglicemiante. *Croton pungens* es una planta perteneciente a la familia Euphorbiaceae y han sido poco estudiada sus actividades farmacológicas, por lo que el propósito de este estudio fue determinar la toxicidad aguda del extracto acuoso de las hojas de *C. pungens* y evaluar su posible actividad antinociceptiva e hipoglicemiante en modelos experimentales. Como resultado se obtuvo que el extracto acuoso de *C. pungens* (EACP) posee una baja toxicidad aguda pero cuando fue administrado en forma subcrónica produjo alteraciones histológicas en los tejidos hepáticos, cardíacos y pancreáticos. Se demostró que el EACP no posee actividad analgésica y tiene la capacidad de disminuir significativamente los niveles de glicemia en un modelo de diabetes experimental sin afectar los niveles de colesterol.

Palabras clave: producto natural, *Croton pungens*, toxicidad aguda, toxicidad subcrónica, actividad hipoglicemiante.

Evaluation of acute toxicity, analgesic and hipoglicaemic activity of aqueous extract of *Croton pungens* in experimental animals

Abstract

Diabetes is a global health problem and is associated with high rates of morbidity and mortality. There is a need to search for new therapeutic alternatives and currently there is a lot of research that has shown that some plants have hypoglycemic activity. *Croton pungens* is a plant belonging to the Euphorbiaceae and does not exist in the literature studies where assess their

Autor para la correspondencia: ftorricom@gmail.com; fatima.torrico@ucv.ve

safety and pharmacological activities, being the purpose of this study, determining the acute toxicity of the aqueous extract of the leaves of *C. pungens* and evaluate its possible antinociceptive and hypoglycemic activities in experimental models. This research demonstrates that the aqueous extract of *C. pungens* (EACP) has a low acute toxicity but when it was administered in the sub chronic form produced histological alterations in tissues, liver, heart and pancreas. The results demonstrated that the EACP has no analgesic activity and has the ability to significantly reduce the levels of glucose in a model of experimental diabetes without affecting cholesterol levels.

Keywords: natural products, *Croton pungens*, acute toxicity, subchronic toxicity, hypoglycemic activity.

Introducción

La diabetes es un problema de salud a nivel mundial y está asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad (1). Esta patología es considerada dentro de un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por niveles de glucosa elevada y la misma puede ser consecuencia de alteraciones en la secreción de insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La hiperglicemia crónica de la diabetes se asocia a largo plazo con disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Existe la necesidad de explorar nuevas alternativas terapéuticas así como la implementación de medidas preventivas que disminuya la incidencia de esta enfermedad. Actualmente existen diversas investigaciones en las que se ha demostrado que algunas plantas de este género tienen actividad hipoglicemiante (2). *C. pungens* es una planta perteneciente a las Euphorbiaceae y está distribuida desde México hasta Brasil siendo descrita en Venezuela en los estados Anzoátegui, Distrito Federal, Aragua, Miranda, Monagas, Portuguesa, Sucre, Delta Amacuro, Lara, Mérida y Táchira (3, 4). Algunas plantas de este género han sido descritas con actividad hipoglicemiante (2, 5-7). Por lo anteriormente señalado se planteo la presente investigación con el fin de evaluar la toxicidad aguda del extracto acuoso de *Croton pungens* y la actividad antinociceptiva e hipoglicemiante y verificar la seguridad de utilizar dicha planta como terapia alternativa.

Metodología

Material vegetal

La planta *Croton pungens* fue colectada en la zona de Colinas de Bello Monte, en Caracas, Venezuela. Fue taxonómicamente identificada por la Dra. Ricarda Riina y una muestra representativa de la colección se encuentra depositada en el Herbario Víctor Manuel Ovalles (MYF) de la Facultad de Farmacia con el código 23472.

Preparación del extracto acuoso de hojas de *C. pungens*

Las hojas de *Croton pungens* fueron secadas a temperatura ambiente y luego trituradas. El extracto acuoso fue obtenido por decocción del material vegetal (100 gramos en 500 mL) en agua destilada por 30 minutos. Se filtró el material obteniéndose la solución acuosa la cual se congelo a -20°C y se sometió a liofilización. Se obtuvo un rendimiento de 6,5 g de material liofilizado, el cual fue reconstituido en agua destilada para ser utilizado en las pruebas biológicas (8, 9).

Evaluación de la toxicidad aguda y determinación de la DT_{50}

Animales experimentales. Se utilizaron ratones machos de la cepa CD1 con un promedio de 18 a 20 g de peso, provenientes del bioterio del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Los animales fueron mantenidos en cajas de plexiglás con 12 horas luz/oscuridad con agua y alimen-

to (ratarina®) *ad libitum*. La investigación cumplió con las normas dictadas por el comité de bioética para el manejo de animales experimentales, de la Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela.

Evaluación de la toxicidad aguda. En este ensayo se evalúa el posible efecto tóxico o cambios conductuales (10). Este ensayo se hizo en animales expuestos a una dosis única del EACP. Para ello se administró una dosis alta del extracto acuoso de *C. pungens* por vía oral y se procedió a registrar los efectos tóxicos y/o muerte, a los 10, 30, 60, 90 minutos y a las 24 horas (11). Posteriormente se procedió administrar diferentes dosis, para conocer el efecto reversible en el tiempo y dependiente de la dosis para determinar la DT_{50} por el método de Probit® (11).

Evaluación de la actividad analgésica

Esta evaluación se realizó por el método térmico utilizando ratones machos de la cepa INH con un peso promedio entre 22-28 g de peso corporal. Los animales fueron mantenidos en cajas individuales con libre acceso al agua y comida (Ratarina®).

Método térmico: Se utilizó el método de Davies (12) el cual consiste en el registro del tiempo en el cual el ratón retira la cola frente a un estímulo calórico. Para esto los animales son colocados en una caja de plexiglás que permita que la cola del animal quede libre para exponerse a la fuente de calor a una distancia de 5 mm. Los animales fueron divididos en grupos de cinco. La intensidad del estímulo calórico fue ajustada de manera que la respuesta del animal sea entre 2-4 seg con un tiempo máximo de exposición de 15 seg para evitar daño a la cola del animal. El tiempo del retiro de la cola fue medido 30 minutos después de la administración del extracto acuoso de *C. pungens* (0,51 g/kg: $\frac{1}{2}$ DT_{50} , v.o.). Se utilizaron los siguientes agentes como controles positivos: ácido acetilsalicílico (Bayer®, 200 mg/kg, v.o.) y tramadol (Biosano Lab., 40 mg/kg, i.p.).

Determinación de la actividad hipoglicemiante

Se utilizaron ratones machos de la cepa CD1 (13). Los animales fueron colocados al azar en los siguientes grupos experimentales.

Grupo I: Controles sanos, agua por 13 días (n=3); Grupo II: ratones tratados con aloxano (n=3); Grupo III: ratones sanos tratados en forma crónica con $\frac{1}{2}$ de la DT_{50} de *C. pungens* por 10 días por vía oral (n=5-10) y Grupo IV: Ratones hiperglicémicos tratados con aloxano junto con $\frac{1}{2}$ DT_{50} de *C. pungens* por 10 días (n=5).

Dos veces por semana se llevó a cabo un registro del peso corporal de cada animal en los diferentes grupos experimentales. Una vez finalizado el período de tratamiento los animales fueron anestesiados con Ketamina® (1 mg/kg, Heber Biotec) con el objeto de extraer diferentes tejidos para su posterior análisis histológico.

Obtención del suero para la determinación de glicemia y colesterol. Cada grupo experimental fue sometido a un ayuno de 24 horas previo a la toma de sangre para el análisis respectivo (14). Los ratones correspondientes a cada grupo experimental fueron anestesiados con 1 mg/kg de Ketamina® (Heber Biotec). Posteriormente, se realizó un corte a nivel braquial y una vez separada la piel, se expuso la vena y se realizó una incisión. La sangre expelida se recogió y se colocó en tubos eppendorf, los cuales fueron centrifugados a 4000 rpm por 10 minutos (IEC/Centra Mp4R, Internacional Equipment Company). Estos sueros obtenidos fueron utilizados para la determinación de glicemia y colesterol, pre y post tratamiento (15, 16). El sangrado fue realizado dos veces por semana por un período de 10 días.

Diabetes experimental

Administración de aloxano. El aloxano (Sigma) es un compuesto químico, estructuralmente similar a la urea que posee

acción necrosante (17). Fue diluido en buffer citrato de sodio 0,1 M, pH 4,5. Los animales experimentales fueron sometidos a un ayuno de 24 horas previo a la administración del aloxano (18).

Se administró aloxano 400 mg/kg por vía intraperitoneal dividida en dos dosis. Posterior a las 48 horas de la administración del aloxano los animales de los diferentes grupos experimentales fueron sometidos a un ayuno de 24 h para extraer sangre, obtener el suero y determinar los niveles de glicemia y colesterol. Aquellos animales cuya glicemia se incrementó por encima del 50%, fueron considerados como diabéticos.

Cuantificación de glicemia y colesterol. Ambos fueron determinados en el suero por medio del método de glucosa oxidasa y colesterol oxidasa (Stanbio®), utilizando un espectrofotómetro (Stat-fax, Awareness technology Inc.) (15, 16).

Análisis histológico

Una vez culminado el período experimental, a los animales se les practicó eutanasia química, mediante la administración de Ketamina® (1-2 mg/kg) con posterior disección y toma de muestras mediante un corte longitudinal a nivel de la línea media ventral del abdomen (línea alba) para exponer las vísceras. Se procedió a extraer muestras de hígado, riñón, pulmón, corazón, páncreas, estómago, gónadas e intestino delgado y grueso. Estas muestras fueron fijadas en formalina al 10% en un buffer fosfato 0,02 M pH 7,4. Los tejidos fueron incluidos en parafina para realizar cortes finos y colocados sobre láminas. Se procedió a eliminar la parafina mediante dos cambios de xileno por 5 minutos cada uno y se permitió secar por 5 a 10 minutos. Luego se procedió a hidratar en agua destilada para luego colorear con hematoxilina incubándose las láminas por 5 a 10 minutos. Se eliminó el exceso de colorante con agua de chorro por 5 minutos y se contrastó exponiéndose las láminas por 5 minutos a eosina. Posterior-

mente se deshidrataron en concentraciones crecientes de alcohol para luego aclararlas con xilol. Posteriormente se lavaron las láminas con agua, se montaron con medio de montaje (Immuno-Mount, Thermo®) y se procedió a observar en un microscopio de luz (Leitz®) para realizar las respectivas observaciones a diferentes aumentos (10X, 40X, 100X) y evaluar los cambios morfológicos tisulares comparando con los tejidos controles. Se realizó un análisis histológico de diferentes tipos de tejido en los grupos de animales tratados con aloxano, aloxano más planta, planta sola y comparada con el grupo control.

Análisis estadísticos

Los resultados obtenidos (en unidades de absorbancia) en el ensayo de niveles de glicemia y colesterol se compararon mediante una prueba de "t" de Student pareada tomando como nivel de significación un 95% de probabilidad, utilizándose el programa Graphpad InStat versión 4,0®. Las unidades de absorbancia se expresan como la media + el error estándar de la media (X + EEM). El mismo método fue utilizado para comparar los valores promedios de peso corporal.

Resultados

Toxicidad aguda

Los efectos clínicos-tóxicos observados fueron piloerección, diuresis y diarrea, los cuales fueron reversibles y dependientes de la concentración. No hubo muerte en ninguna de las dosis evaluadas. Para la determinación de la DT_{50} se utilizó el efecto piloerección, resultando 1,0226 g/Kg y 2,094 g/Kg para machos y hembras, respectivamente.

Actividad analgésica

El EACP a la dosis evaluada no presentó actividad antinociceptiva en el modelo térmico utilizado.

Actividad hipoglicemiante del extracto acuoso de *Croton pungens* en ratones CD1

Los valores de glicemia obtenidos en ratones sometidos a una dosis de aloxano de 400 mg/kg se muestran en la tabla 1. Se observa que a consecuencia de la administración del mismo se incrementa en forma significativa la glicemia ($p < 0,05$). Los niveles de colesterol se incrementaron levemente (tabla 1).

El tratamiento oral con EACP por 10 días contribuyó a disminuir los niveles de glicemia en ratones sanos ($p < 0,01$) mientras que no hubo cambios en los niveles de colesterol (tabla 1).

En las figuras 1 y 2 se representan los valores de glicemia y colesterol obtenidos al

administrarse en ratones hiperglicémicos por efecto del aloxano y el EACP. El tratamiento por 10 días fue capaz de disminuir significativamente los niveles de glicemia cuando se comparan con los valores de post aloxano (figura 1; $p < 0,01$) mientras que los niveles de colesterol no se alteraron en forma significativa (figura 2).

Con relación a las variaciones de peso en gramos de los ratones sometidos a la acción del aloxano se observó disminuciones significativas ($p < 0,001$) (figura 3). Esta variable junto con la hiperglicemia, polidipsia, poliuria y polifagia obtenida cuando se administra este agente químico, asegura la obtención de un modelo de diabetes.

Las variaciones de peso en gramos de ratones sanos sometidos a tratamiento cró-

Tabla 1
Niveles de glicemia y colesterol de ratones CD1 pre y posttratamientos con aloxano ratones sanos sometidos a tratamiento crónico con el extracto acuoso de *C. pungens*

Animales de experimentación	Glucosa (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)
Ratones sanos (n=3)	170,35	61,40
Ratones tratados con 400 mg/kg de aloxano (n=3)	370,10 * $p < 0,05$	72,63
Ratones sanos tratados con el extracto acuoso de <i>C. pungens</i> por 6 días (n=5)	72,72 *** $p < 0,001$	70,46

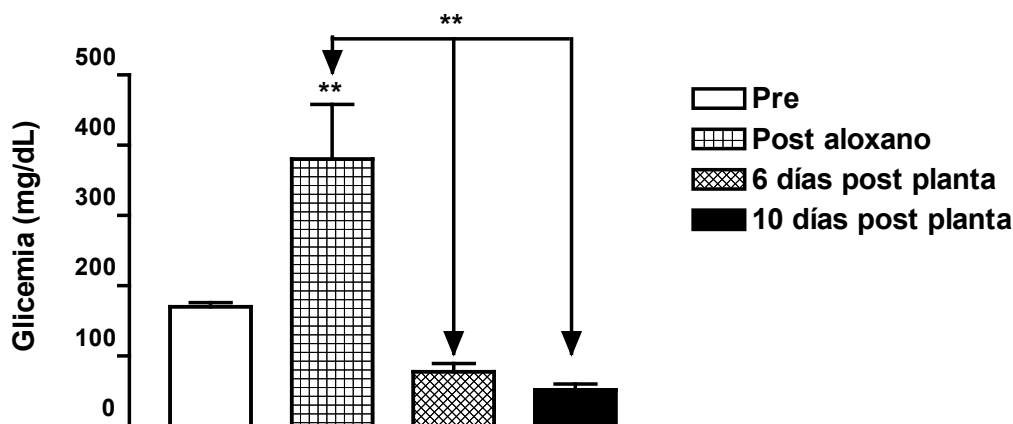


Figura 1. Niveles de glicemia (mg/dL) en ratones pre y post administración de aloxano (400 mg/kg) junto con la administración crónica del EACP (0,51 g/kg, $\frac{1}{2}$ DT₅₀). Se representa los valores medios + EEM. ** $p < 0,01$.

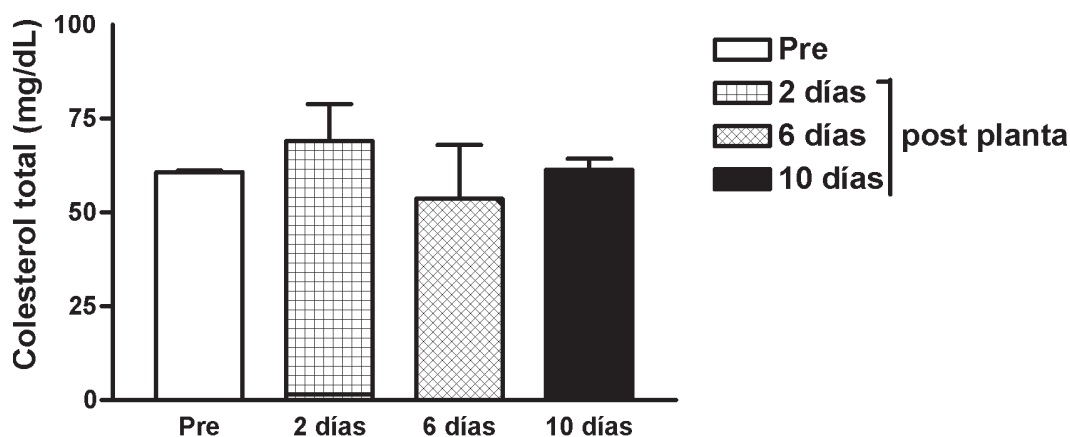


Figura 2. Niveles de colesterol (mg/dL) en ratones pre y post administración de aloxano (400 mg/kg) junto con la administración crónica del EACP (0,51 g/kg, $\frac{1}{2}$ DT₅₀). Se representa los valores medios + EEM.

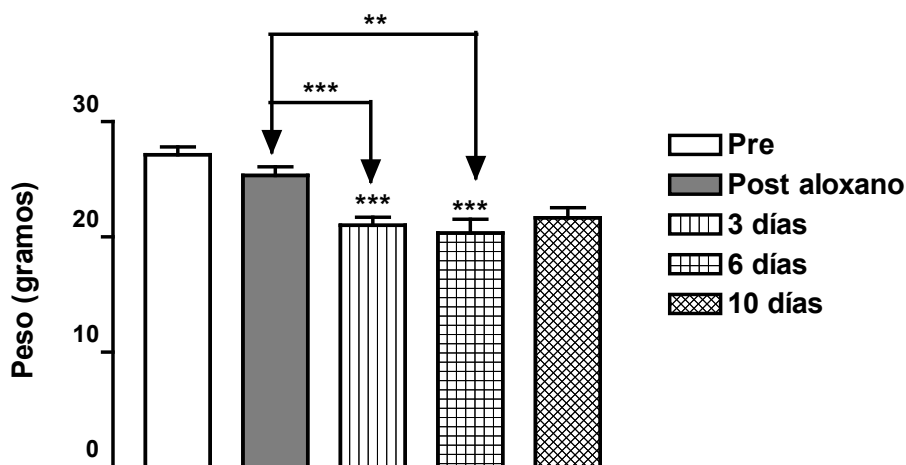


Figura 3. Variaciones de peso en gramos de ratones sometidos a tratamiento con aloxano (400 mg/kg). Se representa los valores medios + EEM. *** $p < 0,001$

nico con el EACP (0,51 g/kg, $\frac{1}{2}$ DT₅₀) se presenta en la figura 4, donde se observa un incremento significativo del mismo. Las variaciones de peso cuando se hace tratamiento del aloxano junto con el EACP, se observa en la figura 5, donde tampoco hay variaciones.

Análisis histológicos

En la tabla 2 se muestran las alteraciones histológicas obtenidas en los diferentes grupos experimentales. Se observaron alteraciones histológicas solo en los tejidos

hepático, cardiaco y páncreas. En el grupo control no hubo alteraciones en ninguno de los tejidos evaluados mientras que en el grupo tratado con aloxano (grupo II) solo se observaron alteraciones a nivel del páncreas, característico de la diabetes experimental. En el grupo de animales sanos tratados por diez días con EACP (grupo III) se observaron cambios vasculares y degenerativos moderados a nivel del páncreas, corazón e hígado. Lo mismo fue observado en el grupo tratado con aloxano y el EACP (grupo IV), pero con mayor severidad.

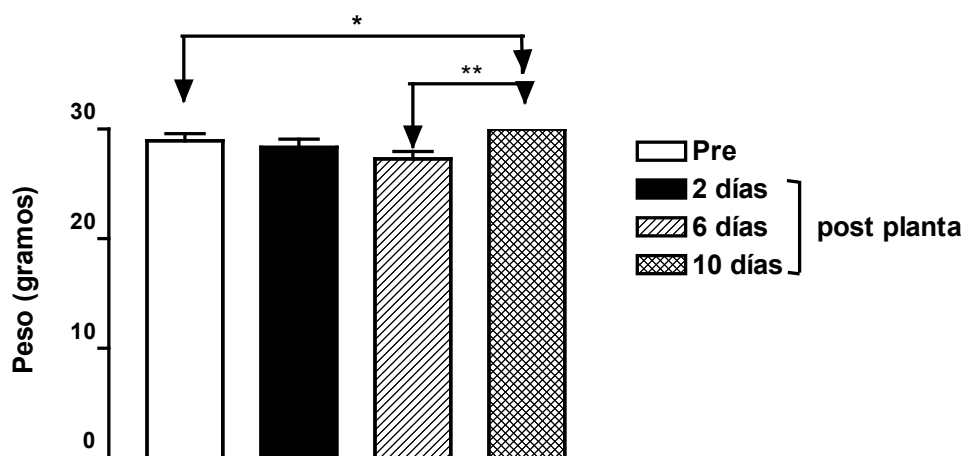


Figura 4. Variaciones de peso en gramos de ratones sanos sometidos a tratamiento crónico con el EACP (0,51 g/kg, ½ DT₅₀). Se representa los valores medios + EEM. *p<0.05; **p<0.01.

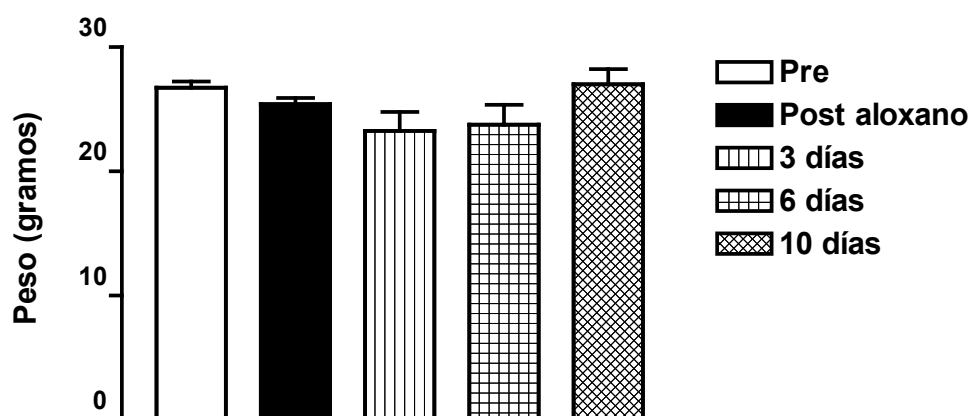


Figura 5. Variaciones de peso en gramos de ratones sometidos a tratamiento con aloxano (400 mg/kg) junto con el EACP (0,51 g/kg, ½ DT₅₀). Se representa los valores medios + EEM.

Discusión

El uso de plantas medicinales ha tenido gran repercusión en los últimos tiempos debido a que se requieren de nuevos tratamientos para enfermedades crónicas y el uso popular de las plantas con propósitos medicinales se ha convertido en una forma común de atender problemas de salud a nivel mundial.

En la literatura se encuentran diversos ejemplos de especies de este género utilizadas en medicina popular (19), muchas de las cuales han sido clasificadas como tóxicas (20). El género *Croton* comprende alrede-

dor de 1.300 especies de árboles, arbustos y hierbas distribuidos en las regiones tropicales y subtropicales de ambos hemisferios. Dentro de sus usos populares incluyen el tratamiento de cáncer, el estreñimiento, diabetes, problemas digestivos, disentería, heridas superficiales, fiebre, la hipercolesterolemia, hipertensión, inflamación, gusanos intestinales, el paludismo, el dolor, úlceras y pérdida de peso (19).

Hoy en día, se considera necesario evaluar la toxicidad de plantas con posible actividad terapéutica debido a que existe el mito, la concepción popular de que las plantas o las preparaciones herbarias son seguras de-

Tabla 2
Alteraciones histológicas de páncreas, corazón e hígado en los grupos de animales tratados con aloxano, aloxano más planta, planta sola y comparados con el grupo control

Grupos	Páncreas	Corazón	Hígado
GRUPO I (controles sanos)	Sin lesiones aparentes	Sin lesiones aparentes	Sin lesiones aparentes
GRUPO II (Ratones tratados con aloxano)	Cambios degenerativos moderados en células insulares pancreáticas (diabetes experimental)	Sin lesiones aparentes	Sin lesiones aparentes
GRUPO III (Ratones sanos tratados con $\frac{1}{2}$ DT ₅₀ de <i>C. pungens</i>)	Cambios vasculares (congestión), Cambios degenerativos Leves en células insulares pancreáticas.	Cambios vasculares (congestión), Cambios degenerativos Leves miofibrillas musculares miocardio	Cambios vasculares (congestión), Cambios degenerativos Leves en hepatocitos.
GRUPO IV (Ratones hiperglicémicos tratados con $\frac{1}{2}$ DT ₅₀ de <i>C. pungens</i> por 10 días)	Cambios vasculares (congestión y hemorragia), Cambios degenerativos moderados en células.	Cambios vasculares (congestión y hemorragia), miofibrillas musculares miocardio.	Cambios vasculares (congestión y hemorragia), Cambios degenerativos moderados en hepatocitos.

bido a que son naturales. Contrario a esto, estas preparaciones pueden causar efectos adversos y tóxicos, reacciones alérgicas severas e interacciones peligrosas al igual que los medicamentos convencionales (21). Por lo tanto, es importante conocer la toxicidad de plantas no solo con el propósito de poder evaluar actividades farmacológicas alejadas de toxicidad sino establecer el uso seguro de la misma.

En el presente estudio se obtuvo que la administración de una sola dosis del EACP no se observó mortalidad a la más alta dosis evaluada y los efectos tóxicos fueron leves y reversibles. Es importante destacar que la medición del peso corporal sirvió para conocer la toxicidad en los animales de experimentación. Se observó que no afectó el patrón de crecimiento normal y su uso com-

binado con aloxano contrarrestó el efecto tóxico de este último. Se requiere realizar estudios adicionales de toxicidad crónica para establecer el grado de seguridad y poder certificar que el uso prolongado de dicho extracto con propósitos terapéuticos no produzca efectos secundarios.

Los cambios histológicos observados en animales tratados en forma subcrónica con el EACP fueron predominantemente vasculares en todos los casos estudiados, en comparación con el grupo control, lo cual hace presumir la presencia en el extracto acuoso de metabolitos con un efecto vasodilatador periférico, participando de alguna manera en una mejor disposición de la glucosa periférica mejorando su disponibilidad al quizás favorecer la permeabilidad a nivel de las membranas celulares. Al respecto, algunos

investigadores sugieren que el efecto tóxico se debe a la presencia de terpenoides, a los cuales se les ha demostrado que producen necrosis en células hepáticas in vitro por mecanismos apoptóticos (22). En estudios fitoquímicos de extractos orgánicos de *Croton pungens* se detectaron terpenos (23), pero faltaría por caracterizar el extracto acuoso utilizado en el presente trabajo.

Aunque algunas plantas miembros del género *Croton* han sido consumidas con propósitos medicinales por un tiempo considerable, existen resultados que condicionan que las mismas deben ser utilizadas con precaución debido a que se han reportado casos de hepatitis tóxica en varios hospitales de Belem, Brasil, debido al consumo en exceso del té de corteza y hojas de *Croton cajucara* cuyo propósito inicial era disminuir los niveles de glicemia (24, 25). Estos resultados coinciden con lo obtenido en el presente trabajo, debido a que la administración en forma crónica del extracto acuoso de las hojas de *C. pungens* disminuye la glicemia en animales hiperglicémicos acompañados de alteraciones degenerativas vacuolares a nivel hepático.

Estudios realizados por Okokon y col. (26) han demostrado que no existe efecto tóxico sobre hígado al ser tratados animales de experimentación con extracto etanólico de la raíz de *Croton zambesicus* durante 21 días. Otros estudios de toxicidad realizados utilizando cabras como animal experimental, demostraron que como consecuencia de la administración de semillas de *Croton macrostachys* a la dosis de 1g/kg por vía oral por 21 días produjo el 100% de mortalidad y a nivel intestinal, hepático y renal ocasionó congestión y hemorragia severa (27).

En estudios posteriores sería importante evaluar diferentes parámetros bioquímicos, como son las enzimas marcadoras de daño hepático o a nivel del corazón, que nos permitan establecer con precisión la sintomatología y los mecanismos involucrados en la toxicidad producida por *C. pungens*, para establecer las medidas necesarias para la re-

versión de una intoxicación por un consumo inadecuado de la misma.

En la administración de aloxano como agente diabetogénico en las dosis utilizadas, los tejidos no presentaron cambios histológicos de tipo irreversibles, es decir, solo se evidenció una toxicidad crónica experimental. Con respecto al grupo tratado solo con el EACP a pesar de que presento efectos sobre los niveles de glicemia no se observaron cambios histológicos compatibles con una actividad de tipo regenerativa en las células insulares del páncreas, este evento podría estar posiblemente asociado al tiempo de exposición.

El estudio de las posibles actividades farmacológicas de una planta se realiza en algunos casos para comprobar las propiedades aducidas por las comunidades o en la búsqueda de nuevos agentes con potencial terapéutico. Se tiene conocimiento de que algunas plantas de este género como es el caso de la *Croton celtidifolius* Baill y *Croton malambo* poseen actividad antinociceptiva en modelos experimentales en ratones (28-30). En el presente trabajo se demostró que el extracto acuoso de EACP no posee esta propiedad y pone de manifiesto la diferencia entre especies del mismo género.

Actualmente, existen estudios que indican que hay más de 800 especies de plantas con efecto hipoglicémico a nivel mundial. *Croton pungens* es una de las especies a las cuales se les ha demostrado esta propiedad (2, 5, 7), haciéndolo atractivo para la obtención de posibles nuevos agentes terapéuticos. Un gran número de plantas han sido utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de la diabetes y para algunas, su efecto hipoglicémico ha sido demostrado científicamente. Okokon y col. (6) demostraron que el extracto etanólico de las hojas de *Croton zambesicus* Muell disminuyó los niveles de glucosa en ratas hiperglicémicas inducidas por la administración del aloxano.

La administración del EACP a un grupo de ratones normoglicémicos tuvo un efecto

hipoglicemiante. Existen evidencias utilizando ratones como animal experimental, donde se ha demostrado que las plantas *B. terniflora*, *B. veronicaefolia*, *P. edulis*, *Cecropia obtusifoli*, *S. arenariu*, *Acrocomia mexicana* y *B. purpurea* I. fueron capaces de reducir los niveles de glicemia en ratones normoglicémicos (31, 32).

Se podría considerar que en el extracto acuoso evaluado existen agentes ejerciendo actividad hipoglicemiante a través de los siguientes mecanismos: a) actuando sobre las células β pancreáticas y estimulando a secreción de insulina, b) inhibiendo la secreción de glucagon (células α), c) inhibiendo la acción de algunos otros factores u hormonas hipoglicemiantes, d) incrementando el efecto de la insulina a nivel de los receptores, e) inhibiendo la enzima que degrada a la insulina (supresión de la insulinasa), f) modificando directamente el metabolismo de la glucosa y g) actuando como sustituto de la acción insulínica (32).

La actividad hipoglicémica de plantas donde se han identificado una variedad de compuestos tipo polisacáridos (33), flavonoides (34), terpenoides y taninos (35), esteroides (36), glicoproteínas (37), polipéptidos (38) y alcaloides (39) como responsables de esta acción. Mediante estudios fitoquímicos se ha demostrado la presencia de todos estos compuestos en *Croton pungens* (23) por lo tanto el efecto hipoglicémico observado para el extracto acuoso de las hojas de esta especie podría ser el resultado de la actividad combinada de los mismos.

En la evaluación de *Croton cajucara* se logró aislar de la corteza un diterpeno tipo clerodano (trans-Dihidrocrotónin) como el responsable de la actividad hipoglicemiante en ratas diabéticas inducidas por aloxano (7). Se hace necesario evaluar los compuestos químicos presentes en el EACP para establecer la responsabilidad de la actividad hipoglicemiante.

Conclusión

Los resultados demuestran que el extracto acuoso de las hojas de *C. pungens* no generó efectos tóxicos agudos pero si cuando fue administrada en forma subcrónica. El EACP no posee efectos analgésicos en el modelo evaluado y demostró actividad hipoglicemiante. Es necesario llevar a cabo estudios clínico-patológicos para establecer la terapéutica adecuada y la dosis para humanos debido a que puede inducir toxicidad con su uso prolongado.

Agradecimientos

Agradecemos al CDCH de la UCV por el financiamiento de este proyecto (Proyecto PG O6.7342.2008).

Referencias bibliográficas

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>, Fecha de Consulta: 15/11/2011.
2. TORRICO F., CEPEDA M., GUERRERO G., MELENDEZ F., BLANCO Z., CANELÓN D.J., DIAZ B., COMPAGNONE R.S., SUÁREZ A.I. **Rev Bras Farmacogn** 17(2): 166-169. 2007.
3. HOCKE O., BERRY P., HUBER, O. **Nuevo Catálogo de la Flora vascular de Venezuela**. Fundación Instituto Botánico de Venezuela. 1era edición, 859 pp, Caracas (Venezuela). 2008.
4. RIINA R., BERRY P., VAN EE B.W. **Syst Bot** 34(2):360-374. 2009.
5. OKOKON J.E., NWAFOR PA., OKOKON P.J., UMOH E.E., UDOBANG J.A. **Asian J Phar Biol Res** 1(4): 493-499. 2011.
6. OKOKON J.E., BASSEY A.L., OBOT J. **Afr J Trad CAM** 3(2):21-26. 2006.
7. FARIAS R.A.F., RAO V.S.N., VIANA G.S.A., SILVEIRA E.R., MACIEL M.A.M., PINTO, A.C. **Planta Medica** 63:558-560. 1997.
8. OMS. **Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional**. Editorial OMS, Gine-

- bra. p.81. WHO/EDM/TRM/2000.1. Organización Mundial de la Salud. 2002.
9. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2000.1, Fecha de Consulta: 10/11/2011.
 10. IRWIN S. **Science** 136: 123-28. 1962.
 11. LITCHFIELD J.T., WILCOXON F. **J Pharmacol Exp Therapeutics** 96(2): 99-113. 1949.
 12. DAVIES O.L., RAVENTOS J., WALPOLE A.L. **Br J Pharmacol** 1: 255.1946.
 13. PEREZ R.M., VARGAS R.S. **Phytother Res** 16:55-68.2002.
 14. RODRIGUEZ H., PEREZ R.M., MUÑOZ H., PEREZ C., MIRANDA R. **Acta Médica** XI: 33-36. 1975.
 15. TRINDER P. **J Clin Pathol** 22(2):246. 1969.
 16. TRINDER P. **Ann Clin Biochem** 18:64-70. 1981.
 17. MENDEZ D.J., RAMOS H.G. **Arch Med Res** 25: 367-375. 1994.
 18. VERSPOHL E. J. **Planta Medica** 68: 581-590. 2002.
 19. SALATINO A., FARIA-SALATINO M.L., NEGRI G. **J Braz Chem Soc** 18(1):11-33. 2007.
 20. RAGONESE A.E., MILANO V. A. **Enciclopedia Argentina de Agricultura y Jardinería** 2(8-2): 1-413. 1984.
 21. MARINOFF M.A., MARTINEZ J.L., URBINA M.A. **Bol Latinoamericano y del Caribe de plantas Medicinales y aromáticas** 8(3): 184-187. 2009.
 22. FAU D., LEKEHAL M., FARRELL G., MOREAU A., MOULIS C., FELDMANN G., HAOZI D., PESSAYRE D. **Gastroenterology** 113(4):1334-46.1997.
 23. MÁRQUEZ G. Estudio fitoquímico de los extractos apolares de *Croton pungens* (Tesis para obtener el grado de Licenciado en Química), Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Universidad Central de Venezuela. Caracas. 93pp, 2011.
 24. MACIEL M. A., PINTO A.C., BRABO S.N., ARRUDA, A.C. **Rev Univers Rural** 20:17-34. 1998.
 25. MACIEL M. A., PINTO A.C., ARRUDA A.C., PAMPLONA S.G., VANDERLINDE F. A., LAPA A. J., ECHEVARRIA A., GRYNBERG N.F., CÔLUS I.M., FARIAS R.A., LUNA-COSTA A.M., RAO V. S. **J Ethnopharmacol** 70(1):41-55. 2000.
 26. OKOKON J.E., NWAFOR P.A., EKPO, M.D. **Pak J Pharm Sci** 23 (2):160-169. 2010.
 27. ABDEL-GADIR W.S., ONSA T.O. ALI W.E.N., EL BADWI S.M.A., ADAM, S.E.I. **Small Ruminant Res** 48:61-67.2003.
 28. NARDI G.M., DALBÓ S., DELLE-MONACHE F., PIZZOLATTI M.G., RIBIERO-DO-VALLE R.M. (2006). **J Ethnopharmacol** 107:73-78. 2006.
 29. SUÁREZ A.I., BLANCO Z., COMPAGNONE R.S., SALAZAR-BOOKAMAN M.M., ZAPATA V., ALVARADO C. **J. Ethnopharmacol** 105: 99- 101. 2006.
 30. SUÁREZ A. I., COMPAGNONE R. S., SALAZAR-BOOKAMAN M.M., TILLET S., DELLE MONACHE F., DI GIULIO C., BRUGES G. **J. Ethnopharmacol** 88 (1): 11-14. 2003.
 31. GUTIÉRREZ P. R. Tesis para obtener el Grado de Doctor en Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma Metropolitana. México, D.F. 1997.
 32. MARTÍNEZ N., CAYAMA E., GONCALVEZ L. (2002). **Comunidad y Salud** 7(2): S1690. 2002.
 33. TOMODA M., SHIMADA K., KONNO C., HIKINO H. **Phytochemistry** 24:2431-2433. 1985.
 34. SCHIMIZU M., ITO T., RSHIMA S., MAYASHI T., ARISAWA M., MORITA KUROKOWA S., HASIMATO I. **Phytochemistry** 23:1885-1888. 1984.
 35. REHER G., SLIJEPCEVIC M., KRANS L. **Planta Médica** 57:A57-A58. 1991.
 36. IVORRA M.D., PAYA M., VILLAR, A. **J. Ethnopharmacol** 27:243-275. 1989.
 37. HIKINO H., KOBAYASHI M., SUSUKI Y., KONNO, C. **J. Ethnopharmacol** 25:295-304. 1989.
 38. KHANNA P, JAIN S.C. **J Nat Product** 44:648-655. 1981.
 39. KARAWYA M.S., WAHAB, S.A. **J Nat Product** 47:775-780. 1989.