



ARTÍCULOS ORIGINALES

ESTUDIOS DE LA ACTIVIDAD ANSIOLITICA-SEDANTE DE LA ESPECIE TAGETES MINUTA L.

STUDIES-SEDATIVE ANXIOLYTIC ACTIVITY SPECIES TAGETES MINUTA L.

Dr. Guillermo Rocabado, *, Dr. E. González**, Dr. F. De La Fuente ***, Dr. P. Araya *

Recibido: 24/08/2011

Aceptado: 28/09/2011

RESUMEN

Uno de los factores más importantes a tomar en cuenta en la prescripción de fármacos con acción sobre el SNC, es la dependencia que causan, más aun aquellos con actividad ansiolítica-sedante. Por esta razón la búsqueda de nuevos principios activos derivados de especies vegetales, que no generen este tipo de dependencia está justificada; la especie estudio es *Tagetes minuta* L. (*wacataya*), seleccionada por ser empleada tradicionalmente en Bolivia por su acción ansiolítica, además mostró valores significativos en un screening de actividad en modelos biológicos in vivo y comparados a fármacos de referencia. Numerosos trabajos a nivel mundial fueron realizados empleando el aceite esencial de la misma; a la fecha ningun trabajo aborda la importancia de esta especie y la capacidad de ejercer acciones sobre el SNC. Los resultados de este estudio demostraron que *Tagetes minuta*, presenta actividad in vivo, con capacidad ansiolítica sedante.

Palabras Clave: *Wakataya*, ansiolítico, sedante.

ABSTRAC

*One of the most important factors to consider in prescribing drugs that act on the CNS, is the cause dependence, even more so those with anxiolytic-sedative. For this reason the search for new active ingredients derived from plants, which do not generate this kind of dependence is justified, the study species *Tagetes minuta* L. (*wacataya*), selected because they are traditionally used in Bolivia for their anxiolytic action, also showed significant values in a screening of biological activity in in vivo models and compared to reference drugs. Numerous studies worldwide were performed using the essential oil of the same, to date no work addresses the importance of this species and the capacity to perform actions on the CNS. The results of this study showed that *Tagetes minuta*, has activity in vivo, capable of sedative anxiolytic.*

Key words: *ansiolytic, sedative.*

* Académicos del Departamento de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Católica del Norte, Angamos 0610, Antofagasta, Chile.

** Director del Departamento de Farmacológica, Facultad de Farmacia, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz-Bolivia.

*** Director del Departamento de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Católica del Norte, Angamos 0610, Antofagasta, Chile.

Responsible: Dr. Guillermo Rocabado. E- mail: grocabado@ucn.cl

INTRODUCCIÓN

La búsqueda de nuevas sustancias y la innovación de nuevos medicamentos cuya actividad sea prevalentemente sobre el sistema nervioso central (SNC) suman cada día más debido a uno de los factores más comunes, “los efectos adversos, colaterales y la dependencia que causan el uso de fármacos de origen sintético”; de ahí la necesidad e importancia de buscar principios activos presentes en especies vegetales, los cuales no posean desventajas ni conduzcan a una dependencia psíquica^{1,14,15,27}. Esto basándose en la declaración de Alma Ata 1978 y tras el enunciado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Tokio el año 2000 quienes hacen referencia a respaldar el empleo de especies vegetales como fuente de nuevos fármacos^{9,24,26,31}.

Desde esa perspectiva abordamos el estudio de la especie vegetal *Tagetes minuta* L., empleada tradicionalmente en Bolivia por su acción antiflatulenta, analgésica estomacal, antipirética y ansiolítica.^{10,28,29} Estudios sobre esta especie atribuyen que la actividad antifúngica, antibacteriana y antimalárica entre otras, podría deberse a la presencia de distintos componentes en el aceite esencial de las hojas^{11,12,13, 16,17}, como ser el quercetagenin-7-arabinosilgalactosido, tiofenos como el 5-(but-3-ene-1-inil)-2,2'-bitiofeno; 5-(but-3-eno-1-inil)-5'-metil-2,2'-bitiofeno; 2,2',5',2''-tertiofeno y 5-metil-1-2,2',5',2''-tertiofeno^{3,4,6,8,18,19,25,30,31,32}. Se considera a este trabajo uno de los primeros que aborda la actividad ansiolítica sedante basada en las experiencias étnicas de Bolivia, otorgando un gran valor a lo que es la validación de especies vegetales con actividad sobre el SNC.^{7,20,21,22,23, 33}

MATERIAL Y MÉTODOS

Material vegetal. Hojas de la especie vegetal, recolectadas en la Región de Río Abajo del Departamento de La Paz-Bolivia, caracterizada por el Herbario Nacional de Bolivia y depositado en el Instituto de Investigaciones Farmaco-Bioquímicas (IIFB) Facultad de Ciencias

Farmacéuticas y Bioquímicas (FCFB); el extracto acuoso se obtuvo siguiendo recomendaciones del CYTED (Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), realizando una variante en la concentración del extracto, mediante la preparación de una infusión al 5 % (p/v), posterior liofilización y cálculo del rendimiento para la administración de una dosis experimental. Para la evaluación farmacológica se empleó modelos in vivo, utilizando ratones machos Balb-C de peso 28g ±2g, con 4 grupos de 6 animales, 1(Diazepan 0,5mg/kg i.p.), 2(Apomorfina 16mg/kg i.p.), 3(Haloperidol 1mg/kg i.p.), 4(Extracto equivalente a 3g de planta seca/kg V.O.) y 5(Control H₂O destilada V.O.). Los ensayos fueron: para sedación suspensión de cola, campo abierto y catatonia; para depresión: escondido de esferas, ensayo de comportamiento estereotipado y toque agresivo.

Suspensión de cola “tail suspension test”, para evaluar posibles acciones antidepresivas, en ratones preparados por 1 h, se suspenden a los animales por la cola por un periodo de 6 min., registrando el tiempo total de inmovilidad para cada animal, además de la latencia para la aparición de tal comportamiento, a partir del segundo min.⁵ Campo abierto “open-field”, empleado para evaluar la actividad exploratoria, movimentación espontánea, en la periferia actividad exploratoria y en el centro actividad ansiolítica o sedativa, el número de comportamientos de auto limpieza (grooming), de levantar (rearing) así como el tiempo en el que permanece parado (inmovilidad= sedación o miedo), y su defecación como índice de emocionalidad, el tiempo registrado es de 5 min.⁵ Escondido de esferas “marble burying test”, empleado para determinar acción ansiolítica cada uno de los animales es sometido del grupo son sometidos a un cepo acrílico con aserrín y 25 bolitas de vidrio dispersados, transcurridos 10 min se registra el número de bolitas escondidas que es directamente proporcionalmente a la actividad ansiolítica de drogas.⁵

Ensayo de subida "climbing behavior" comportamiento estereotipado, ensayo empleado para determinar el efecto antipsicótico. Los animales 1 hora después de los pretratamientos, son colocados en jaulas de alambre para observar del "climbing behavior" de acuerdo con la escala siguiente 0= cuatro patas en piso, 1= patas delanteras en pared lateral de la jaula, 2= cuatro patas en la pared lateral de la jaula intermitente, 3= cuatro patas en la pared lateral de la jaula o en el techo. La observación es por un tiempo de 30 min. a intervalo de 5 min. la presentación de este comportamiento está estrechamente relacionado con una activación de los sistemas dopaminérgicos.⁵

Toque agresivo, mediante esta evaluación, se evalúa la actividad sedante de una sustancia. Por último el ensayo de Catatonia, empleado para evaluar la actividad ansiolítica.

RESULTADOS

El rendimiento del extracto acuoso fue 36.8 %.

Los resultados de actividad fueron: para Catatonia, positivo grupos 1, 3 y 4,

negativos 2 y 5. Escondido de esferas, grupos 1 y 3 28.57%, 4 12.28%, 2 100% y control 60%. Suspensión de cola, grupos 1 100%, 2 90.9%, 3 36.4%, 4 81.8% y 5 54.5%. Campo abierto, grupos 1 20%, 2 31%, 3 100%, 4 36% y 5 65%. Estereotipia, grupos 1 15%, 2 100%, 3 17%, 4 16.6% y 5 68.3%. Por último Toque agresivo, grupos 1, 3 y 4 valor 1, grupo 2 valor 3 y grupo 5 valor 2.

CONCLUSIÓN

Concluida la parte experimental, se observo datos significativos, por lo que se concluye que la especie *Tagetes minuta*, presenta actividad sobre el Sistema Nervioso Central. Con un perfil de acción, similar al de los ansiolíticos sedantes.

AGRADECIMIENTOS

A la (AECID) Agencia Española de Cooperación Internacional y para el Desarrollo.

A la (BIOLAC) Programa de Biotecnología para América Latina y el Caribe.

Al Instituto de Investigaciones Farmacobiológicas y a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Andrés.

REFERENCIAS

1. Alonso R. *Tratado de Fitomedicina Bases Clínicas y Farmacológicas*. Editorial ISIS, Buenos Aires Argentina. (1998).
2. Berasategui C. *Esquemas y prácticas de Farmacología*. Editorial ESPAXS, p. 186-192. Barcelona, 1986
3. Bii C, Siboe M, Mibey R. *Plant essential oils with promising antifungal activity*. *East Afr Med J*. 2000 Jun;77(6):319-22.
4. Chandhoke N, Ghatak B. *Studies on Tagetes minuta: some pharmacological actions of the essential oil*. *Indian J Med Res*. 1969 May; 57(5):864-76.
5. CYTED Programa Iberoamericano de Ciencias para el Desarrollo RIVAPLAMET Red de Validación de Plantas, métodos farmacológicos para una validación de plantas. Antonio José Lapa., (1991).
6. Gillij Y, Gleiser R, Zygadlo J. *Mosquito repellent activity of essential oils of aromatic plants growing in Argentina*. *Bioresour Technol*. 2008 May;99(7):2507-15.
7. Girault L, "Kallawayaya - Curanderos Itinerantes de los Andes", Ed. UNICEF-OPS-OMS Quipus., La Paz, (1987).
8. Green M, Singer J, Sutherland D, Hibben C. *Larvicidal activity of Tagetes minuta (marigold) toward Aedes aegypti*. *J Am Mosq Control Assoc*. 1991 Jun;7(2):282-6.
9. Héthelyi E, Tétényi P, Dabi E, Dános B. *The role of mass spectrometry in medicinal plant research*. *Biomed Environ Mass Spectrom*. 1987 Nov;14(11):627-32.
10. Ickes G, Fong H, Schiff P Jr, Perdue R Jr, Farnsworth N. *Antitumor activity and preliminary phytochemical examination of Tagetes minuta (Compositae)*. *J Pharm Sci*. 1973 Jun;62(6):1009-11.
11. Johansson S, Goeransson U, Luijendijk T, Backlund A, Claeson P, Bohlin L. *A Neutrophil Multitarget Functional Bioassay to Detect Antiinflammatory Natural Products*. *Division of pharmacognosy department of medicinal center, Uppsala University, swed*. *Journal of natural products*, 65 (1), (2002).

12. Jovanović M, Poljacki M. [Compositae dermatitis] *Med Pregl*. 2003 Jan-Feb;56(1-2):43-9.
13. Kéita S, Vincent C, Schmit J, Ramaswamy S, Bélanger A. Effect of various essential oils on *Callosobruchus maculatus* (F.) (Coleoptera: Bruchidae). *J Stored Prod Res*. 2000 Oct 15;36(4):355-364.
14. Marin R, Garcia D, Martijena I, Zygodlo J, Arce A, Perillo M. Anxiogenic-like effects of *Tagetes minuta* L essential oil on T-maze and tonic immobility behaviour in domestic chicks. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12(4):426-32.
15. Macêdo M, Consoli R, Grandi T, dos Anjos A, de Oliveira A, Mendes N, Queiróz R, Zani C. Screening of Asteraceae (Compositae) plant extracts for larvicidal activity against *Aedes fluviatilis* (Diptera: Culicidae). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997 Jul-Aug;92(4):565-70.
16. Mohamed M, Harris P, Henderson J, Senatore F. Effect of drought stress on the yield and composition of volatile oils of drought-tolerant and non-drought-tolerant clones of *Tagetes minuta*. *Planta Med*. 2002 May;68(5):472-4.
17. Mohamed M, Harris P, Henderson J. In vitro selection and characterisation of a drought tolerant clone of *Tagetes minuta*. *Plant Sci*. 2000 Nov 6;159(2):213-222.
18. Monge M, Bulone D, Giacomazza D, Negri M, Bernik D. Electronic nose screening of limonene release from multicomponent essential oils encapsulated in pectin gels. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2004 Jun;7(4):337-44.
19. Okoth J. *Tagetes minuta* L., as a repellent and insecticide against adult mosquitoes. *East Afr Med J*. 1973 Jun;50(6):317-22.
20. Oszminski J, Kalisz B, Kalisz S. Influence of skullcap flavones on colour, anthocyanin stability and antioxidant activity of some berry juices. Department Fruit. Veg. Technology ; Agric. University, wroclan. Pol. Fruit processing., 11, (12), (2001).
21. Perich M, Wells C, Bertsch W, Tredway K. Isolation of the insecticidal components of *Tagetes minuta* (Compositae) against mosquito larvae and adults. *J Am Mosq Control Assoc*. 1995 Sep;11(3):307-10.
22. Perich M, Wells C, Bertsch W, Tredway K. Toxicity of extracts from three *Tagetes* against adults and larvae of yellow fever mosquito and *Anopheles stephensi* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol*. 1994 Nov;31(6):833-7.
23. Poblete E. *Plantas medicinales de Bolivia, Farmacopea callahuaya*, Editorial Los Amigos del Libro, La Paz (1969).
24. Rugutt J, Ngigi A, Rugutt K, Ndalut P. Native Kenyan plants as possible alternatives to methyl bromide in soil fumigation. *Phytomedicine*. 2006 Sep;13(8):576-83.
25. Saxena B, Srivastava J. *Tagetes minuta* L. oil-a new source of juvenile hormone mimicking substance. *Indian J Exp Biol*. 1973 Jan;11(1):56-8.
26. Seyoum A, Kabiru E, Lwande W, Killeen G, Hassanali A, Knols B. Repellency of live potted plants against *Anopheles gambiae* from human baits in semi-field experimental huts. *Am J Trop Med Hyg*. 2002 Aug;67(2):191-5.
27. Seyoum A, Pålsson K, Kung'a S, Kabiru E, Lwande W, Killeen G, Hassanali A, Knols B. Traditional use of mosquito-repellent plants in western Kenya and their evaluation in semi-field experimental huts against *Anopheles gambiae*: ethnobotanical studies and application by thermal expulsion and direct burning. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002 May-Jun;96(3):225-31.
28. Taylor N, Hills P, van Staden J. Cell division versus cell elongation: the control of radicle elongation during thermoinhibition of *Tagetes minuta* achenes. *J Plant Physiol*. 2007 Dec;164(12):1612-25.
29. Taylor N, Hills P, Gold J, Stirk W, van Staden J. Factors contributing to the regulation of thermoinhibition in *Tagetes minuta* L. *J Plant Physiol*. 2005 Nov;162(11):1270-9.
30. Tereschuk M, Riera M, Castro G, Abdala L. Antimicrobial activity of flavonoids from leaves of *Tagetes minuta*. *J Ethnopharmacol*. 1997 May;56(3):227-32.
31. Talou R, Cascone O, Giulietti A. Content of thiophenes in transformed root cultures of argentinian species of *tagetes*. *Planta Med*. 1994 Jun;60(3):260-2.
32. Verhagen A, Nyaga J. Contact dermatitis from *Tagetes minuta*. A new sensitizing plant of the Compositae family. *Arch Dermatol*. 1974 Sep;110(3):441-4.
33. Zalles J, DE Lucca M. "Utasan Utjir Qollanaka - Plantas del altiplano boliviano"., Ed. Ramirez., La Paz, (1993).