

De nuestra biblioteca

*Efecto de Lachesis Trigonocephalus sobre Dopamina Cerebral en la Rata

Josefina Sánchez Reséndiz**

Mercedes Espinoza**

Juan Fuentes**

Ángel Lerdo de Tejada**

Resumen

PALABRAS CLAVE:

Lachesis trigonocephalus, Dopamina, Factor liberador de hormona luteinizante, Hormona luteinizante, Noradrenalina, Adrenalina, Serotonina.

La dopamina (DA) estimula el factor liberador de hormona luteinizante (LHR), incrementa la hormona luteinizante (LH) e induce ovulación. El precursor inmediato, la L-dopa, ha sido usado para inducir la ovulación y en el síndrome amenorrea-galactorrea, pero esta droga produce varios efectos indeseables. Por esta razón pareció conveniente investigar drogas capaces de elevar la DA cerebral con menos efectos colaterales. La acción del veneno de la serpiente *Lachesis trigonocephalus* sobre la DA cerebral fue estudiada en ratas Wistar. Treinta y nueve animales recibieron el veneno a una dinamización de $1 \times 10^{-24} = 12\text{CH}$ en etanol al 22.5%.

La droga fue administrada *per os* con un catéter a la dosis de 0.25 ml, con intervalos de 8 horas, durante 10 días. Treinta y tres ratas sirvieron como controles y recibieron la misma dosis de etanol sin la droga.

El grupo control mostró un nivel medio de 998 ± 43 ng/g ($X \pm SE$) y los animales que recibieron la droga 1136 ± 57 ng/g ($P < 0.05$). La concentración de noradrenalina (NA) fue de 528 ± 29 ng/g en el grupo control y de 452 ± 16 ng/g en el grupo que recibió Lachesis ($P < 0.025$). Los niveles de adrenalina no mostraron cambios significativos con la droga.

Abstract

Dopamine (DA) stimulates hormone luteinizing liberator (LHR), increases hormone luteinizer (LH) and induces ovulation. L-Dopa, its immediate precursor, has been used to induce ovulation and in the amenorrhea-galactorrhea syndrome, but this drug produces several undesirable effects. It was therefore considered convenient

*Publicado originalmente en: Benveniste J, Sánchez Reséndiz J. Temas de investigación en homeopatía. México: Propulsora de Homeopatía, S.A. de C.V.; 1991. p. 81-89.

**Profesores del Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud, Instituto Politécnico Nacional. México, Distrito Federal.

KEYWORDS:

Lachesis trigonocephalus, Dopamine, Hormone luteinizing liberator, Hormone luteinizer, Noradrenaline, Adrenaline, Serotonine.

to investigate drugs which can raise Brain DA with less side effects. The effect of *Lachesis trigonocephalus* snake poison was studied in rats. Thirty nine animals received the venom at a 1×10^{-24} dynamization (*Lachesis trig.* 12CH), in ethanol at 22.5%.

The drug was administered per os through a catheter on a 0.25 ml dose, at 8 hour intervals during 10 days. Thirty three rats were used as controls and received the same dosage of ethanol without the drug.

The control batch gave a mean level of 998 ± 29 ng/g ($X \pm SE$) and animals which received the drug showed 1136 ± 57 ng/g ($P < 0.025$). The concentration of noradrenaline (NA) was 528 ± 29 ng/g in the group which received *Lachesis trig.* 12CH ($P < 0.025$). No significant variations of adrenaline levels were apparent with the drug.

Antecedentes

Los hechos anteriormente expuestos y otros ya conocidos permiten aceptar que la dopamina (DA) estimula, indirectamente, la función ovárica activando el eje hipotálamo-hipófisis-ovárico. Hay evidencia de que la DA estimula la secreción del factor liberador de hormona luteinizante (LHR, por sus siglas en inglés) a nivel del hipotálamo.

Schneider y McCann¹ incubaron hipófisis de rata en condiciones diferentes y midieron las cantidades de hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) que se producían. La DA, la noradrenalina (NA), la adrenalina (A) y la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), no mostraron incremento significativo de LH en las hipófisis que se incubaron aisladamente. La NA, la A y la 5-HT no cambiaron cuando las hipófisis fueron incubadas en presencia de trozos de tejido de la eminencia media. Pero la liberación de LH fue significativamente incrementada cuando se incluyó DA al medio de incubación, obteniéndose así curvas de dosis-respuesta.

Kamberi y colaboradores² encontraron que la inyección de DA en el tercer ventrículo de ratas produce un aumento veinte veces mayor de LH en el suero.

Los reductores de la DA cerebral como la serpina y la clorpromacina inhiben la ovulación³ e incrementan la prolactina⁴. El precursor inmediato de la DA, la L-dopa, ha sido usado en humanos para inducir la ovulación y en el tratamiento del síndrome galactorrea-amenorrea⁵⁻⁷. El precursor fue usado porque la DA, como tal no puede cruzar la barrera hematoencefálica⁸. Cuando la L-dopa penetra al cerebro es convertida en

DA^{9, 10}, y una pequeña cantidad es transformada en otros metabolitos que pueden tener acciones desconocidas¹¹. Este hecho ha derivado en la investigación de drogas con acción similar a la dopamina pero con menos efectos colaterales indeseables. La bromocriptina, un agonista de la DA, ha sido usado, con éxito, en la enfermedad de Parkinson¹²⁻¹⁴, en el síndrome de amenorrea-galactorrea¹⁵, en la supresión de la lactancia puerperal¹⁶ y para inducir la ovulación en algunos casos de infertilidad¹⁷. Sin embargo, esta sustancia produce algunas reacciones desfavorables como disquinesia, confusión mental, extrasístoles, hipotensión ortostática, trastornos gastrointestinales y náuseas^{18, 19}.

Por lo tanto, creemos que es interesante investigar si el veneno de *Lachesis trigonocephalus* (serpiente brasileña), que ha sido usada en clínica como fármaco homeopático en pacientes con hipostrogenismo y amenorrea, ejerce su acción aumentando los niveles de DA cerebral.

Material y métodos

Fueron estudiadas setenta y dos ratas Wistar con peso entre 150 y 200 gramos que se dividieron en dos grupos. El primero, compuesto por 33 animales, sirvió como control; el otro, de 39 ratas, recibió el veneno de la serpiente brasileña *Lachesis trigonocephalus*, a una dilución dinamizada de 1×10^{-24} en 22.5% de etanol (equivalente a la 12CH dinamización). La droga fue administrada *per os* con un catéter a la dosis de 0.25 ml, con 8 horas de intervalo entre cada dosis du-

rante 10 días. El grupo control recibió la misma dosis de etanol pero sin la sustancia en estudio. Al finalizar este periodo, los animales fueron decapitados y se determinaron las catecolaminas; la DA por el procedimiento de Carlsson y Weldeck²⁰; la NA y la A por la técnica de Sourkes y Murphy²¹.

Resultados

El grupo control mostró un nivel promedio de DA cerebral de 998 ng/g, con una desviación estándar de

± 43 ng/g, en tanto que las ratas que recibieron Lachesis trigocephalus tuvieron una concentración de DA de 1136 ± 57 ng/g. La diferencia entre estos dos valores promedio fue estadísticamente significativa con valor de $P < 0.05$ (tabla 1).

La concentración de NA fue de 528 ± 29 ng/g en el grupo control (tabla 2), y de 452 ± 16 ng/g en los animales a los que se les administró la droga ($P < 0.025$).

Finalmente, los niveles de adrenalina no mostraron cambios significativos con la droga (tabla 3).

Grupo	Número de animales	Media \pm desviación estándar (ng/g)	Valor "p"
Control	33	998 \pm 43	<0.05
Lachesis 12 CH	39	1136 \pm 57	

Tabla 1. Efecto de Lachesis trigocephalus sobre la dopamina cerebral en la rata.

Grupo	Número de animales	Media \pm desviación estándar (ng/g)	Valor "p"
Control	33	528 \pm 29	<0.025
Lachesis 12 CH	39	452 \pm 16	

Tabla 2. Efecto de Lachesis trigocephalus sobre la noradrenalina cerebral en la rata.

Grupo	Número de animales	Media \pm desviación estándar (ng/g)	Valor "p"
Control	33	85 \pm 6	N.S.
Lachesis 12 CH	39	102 \pm 4	

Tabla 3. Efecto de Lachesis trigocephalus sobre la adrenalina cerebral de la rata.
N.S. = No significativo.

Discusión

De acuerdo con los resultados citados, se puede concluir que *Lachesis trigonocephalus* eleva la DA. Como esta droga es capaz de incrementar la DA cerebral, podría estimular el factor liberador de LH²² y el factor inhibidor de prolactina²³. En consecuencia, podría inducir la ovulación²⁴ y suprimir la lactancia. Parece interesante investigar estos posibles efectos de *Lachesis* en animales y más tarde en humanos, así como estudiar la composición de la droga y la identificación de principios activos.

Glosario

DA = Dopamina

LHR = Factor liberador de hormona luteinizante hormonzante

LH = Hormona luteinizante

NA = Noradrenalina

A = Adrenalina

5HT = Serotonina

REFERENCIAS

1. Schneider HP, McCann SM. Possible role of dopamine as transmitter to promote discharge of LH-releasing factor. *Endocrinology*. Jul 1969; 85(1): 121-132. Pubmed PMID: 4389145.
2. Kamberi IA, Mical RS, Porter JC. Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines and indoleamines on LH release. *Endocrinology*. Jul 1970; 87(1): 1-12. Pubmed PMID: 4392758.
3. Craven RP, McDonald PG. The effect of intrahypothalamic infusions of dopamine and noradrenaline on ovulation in reserpine-treated female rats. *J Endocrinol*. Ago 1973; 58(2): 319-326. Pubmed PMID: 4737741.
4. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Chlorpromazine stimulation and L-dopa suppression of plasma prolactin in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1971; 33: 873-876.
5. Zárate A, Canales ES, Jacobs LS, Maneiro PJ, Soria J, Daughaday WH. Restoration of ovarian function in patients with the amenorrhea-galactorrhea syndrome after long-term therapy with L-dopa. *Fertil Steril*. 1973 May;24(5):340-4. Pubmed PMID: 4735421.
6. Malarkey WB, Jacobs LS, Daughaday WH. Levodopa suppression of prolactin in nonpuerperal galactorrhea. *N Engl J Med*. 18 Nov 1971; 285(21): 1160-1163. Pubmed PMID: 5107027.
7. Turkington RW, Gordon ES. Inhibition of prolactin secretion and successful therapy of the Forbes-Albright syndrome with L-dopa. *J Lab Clin Med*. Nov 1971; 78(5): 824-825. Pubmed PMID: 5166936.

8. Axelrod J. The formation, metabolism, uptake and release of noradrenaline and adrenaline. En: Varley H, Gowenlock AH, editores: *The Clinical Chemistry of Monoamines*. Ámsterdam: Elsevier; 1963. p. 5.
9. Iversen LL. *The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves*. Cambridge, Massachusetts: Cambridge University Press; 1967. p. 54.
10. Udenfriend S. Tyrosine hydroxylase. *Pharmacol Rev*. Mar 1966; 18(1): 43-51. Pubmed PMID: 5904159.
11. Dougan D, Wade D, Mearrick P. Effects of L-dopa metabolites at a dopamine receptor suggest a basis for 'on-off' effect in Parkinson's disease. *Nature*. 6 Mar 1975; 254(5495): 70-72. Pubmed PMID: 1117993.
12. Trabucchi M, Spano PF, Tonon GC, Frattola L. Effects of bromocriptine on central dopaminergic receptors. *Life Sci*. 1976 Jul 15;19(2):225-31. Pubmed PMID: 183071.
13. Calne DB, Teychenne PF, Claveria LE, Eastman R, Greenacre JK, Petrie A. Bromocriptine in Parkinsonism. *Br Med J*. 23 Nov 1974; 4(5942): 442-444. Pubmed PMID: 4425916, PMCID: PMC1612580
14. Calne DB, Kartzinel R, Shoulson I: An ergot derivative in the treatment of Parkinson's disease. *Postgrad. Med. J.* 1976; 52 (Suppl. 1): 81-82.
15. Künzig HJ, Geiger W, Schulz KD, Lose KH. Treatment of galactorrhea-amenorrhea syndrome with 2-Br-alpha-ergocryptine (CB 154) clinical response and pattern of pituitary and steroid hormones before and during therapy. *Archiv für Gynäkologie*. 1975; 218(2): 85-94.
16. Brun del Re R, Del Pozo E, De Grandi P, Friesen H, Hinselmann M, Wyss H. Prolactin inhibition and suppression of puerperal lactation by a Br-erocryptine (CB 154). A comparison with estrogen. *Obstet Gynecol*. Jun 1973; 41(6): 884-890. Pubmed PMID: 4708482.
17. Canales ES, Forsbach G, Soria J, Zárate A. Infertility due to hyperprolactinemia and its treatment with ergocryptine. *Fertil Steril*. Nov 1976; 27(11): 1335-1336. Pubmed PMID: 989750.
18. Kartzinel R, Calne DB. Studies with bromocriptine. Part 1. 'On-off' phenomena. *Neurology (Minneapolis)*. 1976; 26: 508-510.
19. Kartzinel R, Shoulson I, Calne DB. Studies with bromocriptine. Part 2. Double-blind comparison with levodopa in idiopathic parkinsonism. *Neurology (Minneapolis)*. 1976; 26: 511-513.
20. Carlsson A, Waldeck B. A fluorimetric method for the determination of dopamine (3-hydroxytyramine). *Acta Physiol Scand*. 15 Dic 1958; 44(3-4): 293-298. Pubmed PMID: 13617024.
21. Sourkes TL, Murphy GF. Determination of catecholamin acids by differential spectrophotofluorimetry. En: Quastel JH, editor. *Methods in medical research*, vol. 9. Chicago: Year Book Medical Publ.; 1961. p. 197.
22. Schneider HP, McCann SM. *Op cit*.
23. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. *Op cit*.
24. Benjamin F, Kolodny HD. Use of L-dopa (L-dihydroxyphenylalanine) to stimulate ovulation. *Am J Obstet Gynecol*. 1 Ago 1973; 116(7): 1013-1016. Pubmed PMID: 4736952.