

## ARTÍCULO ORIGINAL

### **Abstinencia espontánea en ratones tratados con *Mimosa pudica***

### **Spontaneous abstinence in mice treated with *Mimosa pudica***

**Lic. Onel Fong Lores, Lic. Clara Azalea Berenguer Rivas, Dr. Edgar Puente Zapata y Téc. Hilario Salas Martínez**

Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED), Santiago de Cuba, Cuba.

#### **RESUMEN**

La planta *Mimosa pudica* (moriviví, como comúnmente se le conoce), ha sido empleada tradicionalmente como anestésico, antidepresivo, sedante, antialopécico, entre otras propiedades farmacológicas; sin embargo, en los últimos años su consumo se ha convertido en excesivo. Con el objetivo de conocer el potencial adictivo de esta planta se desarrolló un ensayo de abstinencia espontánea en ratones de la línea NMRI, llevado a cabo durante 20 días, para lo cual se administró una dosis de 1 000 mg/kg de peso de la decocción de la planta 2 veces al día, por vía oral. Como control negativo y positivo se emplearon agua y morfina (32 mg/kg de peso por vía intraperitoneal, respectivamente). Finalmente se comprobó que dicha decocción mostró signos de dependencia física y los animales en estudio manifestaron disminución del peso corporal y aumento de la temperatura rectal con respecto al control negativo, una vez suspendida la administración. Por su parte, estos signos fueron más significativos en el control positivo, de manera que se puede plantear que la decocción de la planta *Mimosa pudica* a la dosis empleada evidenció signos de dependencia física.

**Palabras clave:** *Mimosa pudica*, adicción, ensayo de abstinencia espontánea, morfina.

#### **ABSTRACT**

The plant *Mimosa pudica* (moriviví, as it is commonly known), has been traditionally used as anesthetic, antidepressant, sedative, antialopetic, among other pharmacological properties; however, in the last years its use has become excessive. With the objective of knowing the addictive potential of this plant a trial of spontaneous abstinence was developed in mice of the strain NMRI, carried out during 20 days, for which a dose of 1 000 mg/kg of weight of the decoction of the plant was administered orally twice at day. As negative and positive control water and morphine were used (32 mg/kg of weight intraperitoneally, in both cases). Finally, it was shown that this decoction showed signs of physical dependence and the animals in study showed a decrease of the body weight and an increase of the rectal temperature with regard to the negative control, once the decoction was discontinued. On the other hand, these signs were more significant in the positive control, so that it can be stated that the decoction of the plant *Mimosa pudica* evidenced signs of physical dependence with the used dose.

**Key words:** *Mimosa pudica*, addiction, trial of spontaneous abstinence, morphine.

## INTRODUCCIÓN

Entre los estudios de la farmacología de seguridad que evalúa el efecto de una nueva sustancia en el sistema nervioso central, se encuentran aquellos relacionados con el potencial de inducir abuso o dependencia, ya que aunque ambos efectos ocurren simultáneamente de forma frecuente, no son sinónimos. La dependencia puede ser psicológica y física, la primera puede aparecer después de un período largo de abstinencia y se basa en la búsqueda compulsiva de una sustancia para producir un placer o evitar un malestar. La segunda se muestra un poco más objetivamente al ocurrir la retirada de una sustancia a la que el cuerpo se ha acostumbrado y puede apreciarse desde variaciones de la temperatura corporal hasta situaciones extremas para la vida; mientras que el abuso se refiere al mal uso o sobreuso de una sustancia y se evidencia por la búsqueda y la administración de esta muchas veces, sin observarse evidencia de dependencia psíquica.

Es por esto que existen diferentes grupos de ensayos capaces de evaluar el potencial de una sustancia de provocar dependencia o abuso en animales de experimentación, los cuales tienen la ventaja que pueden utilizarse en una variedad amplia de sustancias, incluyendo aquellas en las que no existan antagonistas específicos. Entre dichos ensayos uno de los más utilizados es el test de abstinencia espontánea.<sup>1</sup>

La planta *Mimosa pudica*, más conocida como mimosa sensitiva, vergonzosa, moriviví, adormidera o dormilona, es originaria de América tropical de la familia de las fabáceas, fácilmente distinguible por su reacción al tacto, porque las hojas se repliegan y se contraen como si estuvieran marchitas como respuesta al más ligero estímulo mecánico, químico o eléctrico. Los estudios fitoquímicos de esta planta han revelado la presencia de alcaloides, aminoácidos no proteicos (destacándose la mimosina), flavonoides C-glicosilados, esteroides, terpenoides, taninos y ácidos grasos. Desde el punto de vista farmacológico ha demostrado tener propiedades antiasmáticas, analgésicas, afrodisíacas, anestésicas, antidepresivas, sedantes, antialopécicas, anticonvulsivante, hiperglicémica, entre otras.<sup>2</sup>

Sin embargo, por las propiedades psicoactivas observadas tras el abuso de altas dosis de esta planta más allá de su aplicación terapéutica, el Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED) se ha dado a la tarea de evaluar el potencial adictivo de una decocción de la *Mimosa pudica* a través del ensayo de abstinencia espontánea en ratones NMRI.

## MÉTODOS

Se desarrolló un ensayo de abstinencia espontánea en ratones de la línea NMRI, llevado a cabo durante 20 días.

Animales: ratones NMRI de 6–8 semanas y entre 20-25 g de peso, suministrados por el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB). Hembras núlparas no grávidas. Estos se mantuvieron en condiciones convencionales, a temperatura de  $22 \pm 3$  °C, humedad relativa de 65 % como promedio y fotoperíodo de 12 horas luz y 12 horas oscuridad. La alimentación consistió en ratonina y el suministro de agua fue *ad libitum*.

Preparación de muestras vegetales: se recolectaron hojas y tallos de la planta *Mimosa pudica*, esta fue certificada y avalada en el Centro Oriental de Ecosistemas y

Biodiversidad (BIOECO) de Santiago de Cuba. Se preparó una decocción de dicha planta y su concentración se determinó basada en el contenido de sólidos totales.

Ensayo de abstinencia espontánea: los animales se dividieron en 3 grupos de ensayos (5 en cada uno). Un grupo experimental que recibió administraciones orales diarias de la decocción de la planta *Mimosa pudica* a una dosis de 1000 mg/kg de peso, 2 veces al día, durante 20 días, sometido a un período de observación de 8 días sin tratamiento, durante el cual se observaron los cambios que podían producirse en los animales en estudio con respecto al peso corporal. Se empleó una balanza digital marca *Sartorius* con capacidad de 6000 g y sensibilidad de 0,1 g; para la temperatura rectal se utilizó un termómetro de la firma comercial *RG Medical Diagnostic*. Se observaron, además, las manifestaciones conductuales y fisiológicas. Se utilizó un grupo control al que se le administró el vehículo y un grupo de referencia o control positivo donde se emplearon dosis de 32 mg/kg de peso de morfina por vía intraperitoneal.<sup>1</sup>

Para realizar el estudio se cumplió con las normas internacionales y con lo establecido de manera ética para el cuidado y uso de animales de laboratorio, así como también con lo descrito en el *Manual de los procedimientos operacionales de trabajo*.

Para el análisis del peso de los animales y de la temperatura rectal se determinaron las medias y desviaciones estándar. La comparación entre grupos se llevó a cabo a través del análisis diario de las variables mediante el test de Students no pareado.<sup>1</sup>

Las diferencias entre grupos fueron significativas si  $p \leq 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el paquete Statgraphics Plus 5.1.

## RESULTADOS

Una vez realizado el ensayo de abstinencia espontánea se registró 100 % de supervivencia de los animales en estudio. Como se puede observar en la tabla, los grupos de animales tratados con la decocción de la planta *Mimosa pudica* y el control positivo con morfina evidenciaron signos de piloerección y somnolencia. Por su parte, una vez culminado el período de administración se evidenciaron signos de hiperactividad en estos grupos.

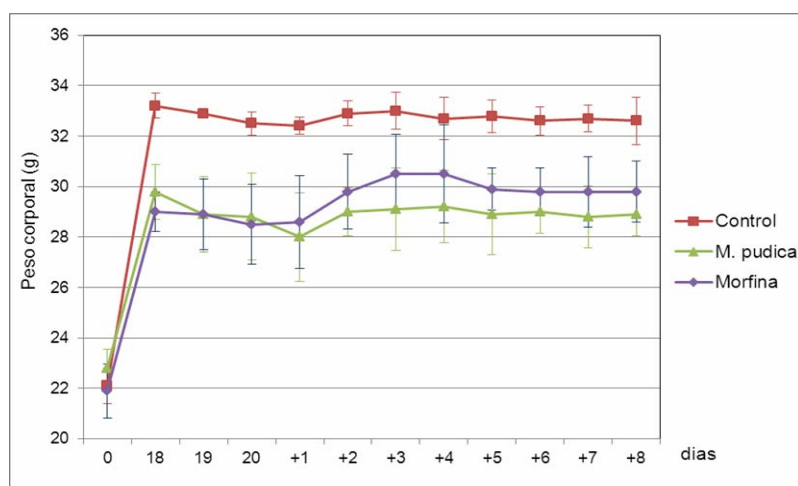
**Tabla.** Signos clínicos durante y después de la administración de los grupos control, control positivo con morfina y los tratado con la decocción de la planta *Mimosa pudica*

Signos Clínicos	Durante la administración			Después de la administración		
	Control	Control positivo morfina	Grupo experimental <i>M. pudica</i>	Control	Control positivo morfina	Grupo experimental <i>M. pudica</i>
Piloerección	-	+++	++	-	++	++
Sonnolencia	-	+++	++	-	-	-
Saliveo	-	-	-	-	-	-
Diarrea	-	-	-	-	-	-
Hiperactividad	-	-	-	-	+++	+++
Temblor	-	-	-	-	-	-
Taquipnea	-	-	-	-	-	-

(-) Ausencia de signos clínicos

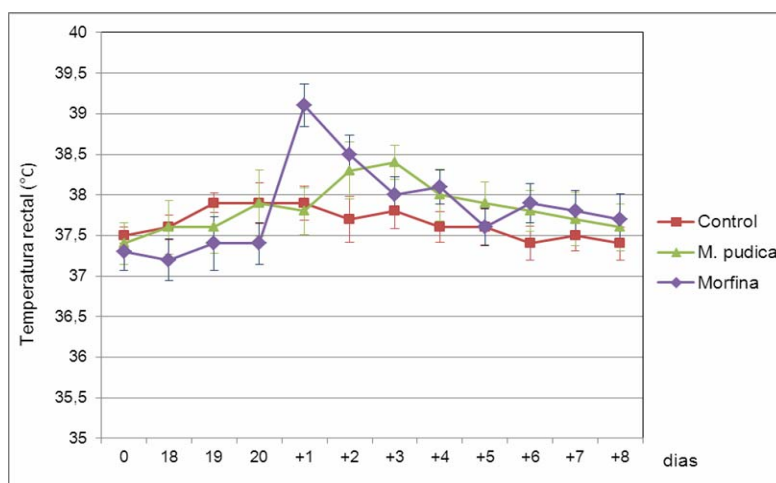
(+) Presencia de signos clínicos leves; (++) moderados; (+++) severos

La figura 1 permite evaluar el peso corporal de los animales tratados con la decocción de la planta y el control positivo con morfina al inicio del estudio, a continuación los 3 últimos días de tratamiento y los 8 días siguientes al cese de la administración. Se observó que con respecto al control existe una diferencia significativa en el peso diario de estos grupos, resultando estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). En ambos grupos hay una disminución el primer día de la abstinencia, la cual se hace menor a partir de los 2-3 días posteriores al cese del tratamiento.



**Fig. 1.** Peso corporal de los animales de los grupos control, tratado con la decocción de la planta *Mimosa pudica* y control positivo con morfina. (+) días de observación después del cese de la administración.

La figura 2 muestra la temperatura rectal de los animales tratados con la decocción de la planta y el control positivo con morfina al inicio del estudio, a continuación los 3 últimos días de tratamiento y a los 8 días siguientes al cese de la administración, donde se aprecia que en el grupo de referencia con morfina hubo un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) de esta variable con respecto al control en los 2 días siguientes al cese del tratamiento; similar resultado se muestra en el grupo tratado con la decocción de la planta entre el segundo y el tercer día luego del cese del tratamiento, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).



**Fig. 2.** Temperatura rectal de los animales de los grupos control, tratado con la decocción de la planta *M. pudica* y control positivo con morfina. (+) días de observación después del cese de la administración.

## DISCUSIÓN

El principal propósito del ensayo de abstinencia espontánea es el de evaluar cuándo el cese de un tratamiento con una sustancia determinada está asociado con la aparición de síntomas de abstinencia bien identificados. Los principales síntomas que se evalúan son la ganancia de peso corporal, la temperatura rectal y la ocurrencia de una o más sobreexpresiones del comportamiento de los animales en estudio.<sup>1</sup>

Cuando una sustancia deja de ser administrada en los animales de experimentación en estudio y aparecen síntomas conductuales tales como temblor, chirrido de los dientes, excesiva salivación, hiperactividad, diarrea o piloerección, la ocurrencia de tales señales es la primera indicación de que la sustancia de prueba induce una dependencia después de una administración repetida.<sup>1</sup>

Tras cesar o disminuir el consumo de morfina comienzan a aparecer las manifestaciones de abstinencia. Sus signos y síntomas en parte son opuestos a las acciones opioides y, en parte, derivan de una hiperactividad o hiperexcitabilidad noradrenérgica central, de varios núcleos cerebrales, entre ellos el *locus coeruleus*, provocada por la acción permanente del opioide y, en cierto modo, tapada o larvada mientras el opioide sigue presente ocupando sus receptores. En las neuronas hiperactivadas se aprecian fenómenos moleculares contrarios a los ocasionados por la acción aguda del opioide: aumento de la actividad de la adenililciclase, de la actividad de proteínas G, de la formación de AMPc, de la fosforilación consiguiente de proteínas y formación de genes de acción inmediata (c-fos y c-jun, entre otros), facilitación de flujos de salida de Na<sup>+</sup> y de entrada de Ca<sup>2+</sup> con aumento de la actividad bioeléctrica; fenómenos neuroquímicos que pueden constituir la base molecular de la conducta adictiva de esta sustancia.<sup>3,4</sup>

Los primeros síntomas que se perciben en la dependencia física a morfina son subjetivos (ansiedad, inquietud e irritabilidad) y se acompañan de dolores y calambres musculares. También se observa disforia, náuseas o vómitos, lagrimeo, rinorrea, midriasis, sudoración, diarrea, bostezos e insomnio, piloerección y fiebre.<sup>5</sup>

Los resultados obtenidos en este estudio mostraron en el grupo control positivo con morfina, tal y como era de esperar, un comportamiento de hiperactividad, una disminución marcada del peso corporal y un aumento de la temperatura rectal durante el período de abstinencia, síntomas descritos también por varios autores, quienes han profundizado en sus mecanismos de acción molecular.<sup>5,6</sup>

El comportamiento de los animales tratados con la decocción de la planta *Mimosa pudica* fue gráficamente similar al grupo control positivo con morfina, aunque en menor magnitud y los signos aparecieron más tardíamente. La pérdida del peso corporal de los animales de este grupo con respecto al control es un efecto referido en la bibliografía consultada asociado con la citotoxicidad del principio activo de esta planta, la mimosina, y a su efecto sobre la síntesis de proteínas.<sup>7</sup> Además, la mimosina es capaz de producir disminuir la absorción de lípidos y vitaminas al formar conjugados de sales biliares atípicas.<sup>8</sup>

Resulta interesante destacar que aun cuando esta planta ha sido considerada como sedante,<sup>9</sup> acción corroborada al principio del estudio en los animales tratados, una vez que cesó el tratamiento con la decocción, el comportamiento de estos varió hacia una hiperactividad evidente. Hay sustancias como el alcohol y las benzodiacepinas que se caracterizan por presentar síntomas similares en su síndrome de abstinencia;<sup>10-12</sup>

asimismo, casos como el alcohol también proporcionan una hiperactividad en el sistema nervioso autónomo,<sup>10</sup> acción que si está presente en la *Mimosa pudica*, podría explicar el efecto sobre la temperatura corporal.

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que existe una leve dependencia física al consumo prolongado de la planta *Mimosa pudica*, que resultó ser menor que la mostrada por el grupo control positivo morfina y similar en comportamiento a lo reportado por sustancias con acción farmacológica sedante.

Estos hallazgos, en su conjunto, responden al Proyecto Territorial "Estudios toxicológicos experimentales a plantas y hongos psicoactivos empleados como objetos de abuso en el territorio", los cuales resultan interesantes no solo porque permitió la evaluación del potencial de dependencia física asociada al consumo prolongado de la planta *Mimosa pudica*, sino también porque ofreció una panorámica del efecto general que induce la retirada de una sustancia desconocida, la cual es capaz de producir dependencia, de manera que advierte la necesidad de reforzar las acciones dirigidas a promover medidas educativas, preventivas para evitar el uso y abuso de esta planta y a continuar los estudios que permitan evaluar con mayor profundidad los efectos tóxicos que pueda tener en los seres humanos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vogel GH. Drug discovery and evaluation. Safety and pharmacokinetic assays. Germany: Springer; 2006.
2. Ahmad H, Sehgal S, Mishra A, Gupta R. *Mimosa pudica* L (Laajvanti): an overview. Pharmacogn Rev. 2012; 6(12): 115-24.
3. Martín F, Mora L, Laorden M, Milanés M. Protein kinase C phosphorylates the cAMP response element binding protein in the hypothalamic paraventricular nucleus during morphine withdrawal. Br J Pharmacol. 2011; 163(4): 857-75.
4. Sun H, Maze I, Dietz DM, Scobie KN, Kennedy PJ, Damez-Werno D, *et al.* Morphine epigenomically regulates behavior through alterations in histone H3 lysine 9 dimethylation in the nucleus accumbens. J Neurosci. 2012; 32(48): 17454-64.
5. Becker GL, Gerak LR, Li JX, Koek W, France CP. Precipitated and conditioned withdrawal in morphine-treated rats. Psychopharmacology (Berl). 2010; 209(1): 85-94.
6. Katovich MJ, Pitman D, Schechtman O. Role of the adrenal gland in the thermal response to morphine withdrawal in rats. Can J Physiol Pharmacol. 1992; 70(8): 1090-5.
7. Dong Z, Zhang JT. EIF3 p170, a mediator of mimosine effect on protein synthesis and cell cycle progression. Mol Biol Cell. 2003; 14(9): 3942-51.
8. El-Harith EA, Hiller A, Ter Meulen U. The effect of administration of glycine and tyrosine on the growth depression caused by mimosine in rats. Z Tierphysiol Tierernährg Futtermittelkde. 1983; 50: 132-7.
9. Molina M, Contreras CM, Tellez AP. *Mimosa pudica* may possess antidepressant actions in the rat. Phytomedicine. 1999; 6: 319-23.

10. Heilig M, Egli M, Crabbe JC, Becker HC. Acute withdrawal, protracted abstinence and negative affect in alcoholism: are they linked? *Addict Biol.* 2010; 15(2): 169-84.
11. Brown CG. The alcohol-withdrawal syndrome. *West J Med.* 1983; 138(4): 579-81.
12. Shen G, Tietz EI. Down- regulation of synaptic GluN2B subunit-containing N-methyl-D-aspartate receptors: a physiological brake on CA1 neuron  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid hyperexcitability during benzodiazepine withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011; 336(1): 265-73.

Recibido: 9 de octubre de 2013.

Aprobado: 12 de noviembre de 2013.

*Onel Fong Lores.* Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED). Autopista Nacional, km 1 ½, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [onel.fong@medired.scu.sld.cu](mailto:onel.fong@medired.scu.sld.cu)