

EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA ACTIVIDAD ANTINOCICEPTIVA DEL LIOFILIZADO DE PITAYA (*HYLOCEREUS* SP.)

PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF THE ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF PITAYA LYOPHILED (*HYLOCEREUS* SP.)

Aguilar Morales M.A¹; Zapata-Morales J.R²; Espinosa-Juárez J.V³; Jaramillo-Morales O.A^{1*}

¹Universidad de Guanajuato. División de Ciencias de la Vida. Departamento de Enfermería y Obstetricia, Ex Hda. El Copal Km. 9.0 Carr. Irapuato Silao, C.P. 36824. Irapuato, Gto.

²División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Farmacia, Universidad de Guanajuato. Col. Noria Alta S/N. Guanajuato, Gto. 36050. México.

³Escuela de Ciencias Químicas Sede Ocozocoautla, Universidad Autónoma de Chiapas, Ocozocoautla de Espinosa, Chiapas, México. C.P. 29140, México

*Autor de correspondencia: oa.jaramillo@ugto.mx

Fecha de envío: 05, enero, 2023

Fecha de publicación: 16, diciembre, 2023

Resumen:

A lo largo de la historia, los extractos de plantas han sido utilizados con fines terapéuticos. Sin embargo, sus efectos son atribuidos de manera empírica y muchos de ellos carecen de evidencia científica. En este sentido, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto antinociceptivo de diferentes dosis del liofilizado de Pitaya (*Hylocereus* sp.) en el modelo de formalina. La conducta nociceptiva (número de sacudidas) fue evaluada en Ratas Wistar después de la administración intraplantar con 5% de formalina. La administración oral de las diferentes dosis del liofilizado de Pitaya (30 y 100 mg/kg) mostraron una disminución estadísticamente significativa dosis dependiente en el número de sacudidas en la fase inflamatoria comparado con el grupo control, pero sin diferencia con el fármaco de referencia (ácido acetilsalicílico). Por tanto, nuestros resultados muestran por primera vez la actividad antinociceptiva dosis dependiente del liofilizado de Pitaya en dolor inflamatorio.

Palabras clave: principios activos, remedios, plantas, pitaya, antinocicepción.

Abstract:

Throughout history, plant extracts have been used for therapeutic purposes. However, the pharmacological effect derived from the extracts is traditionally known, therefore, many of them lack scientific evidence. In this sense, the objective of the present study was to evaluate the antinociceptive effect of different doses of the freeze-dried Pitaya (*Hylocereus* sp.) in the formalin model. Nociceptive behavior (number of twitches) was evaluated in Wistar rats after intraplantar administration with 5% formalin. Oral administration of the different doses of pitaya freeze-dried (30 and 100 mg/kg) showed a statistically significant dose-dependent decrease in the number of jerks in the inflammatory phase compared to the control group, but with no difference with the reference drug (acetylsalicylic acid). Therefore, our results show for the first time the dose-dependent antinociceptive activity of Pitaya freeze-dried in inflammatory pain.

Keywords: active principles, remedies, plants, pitaya, antinociception.

INTRODUCCIÓN

México cuenta con una biodiversidad enorme de plantas. De acuerdo con el INEGI nuestro país cuenta con 60,000 especies vegetales (INEGI, 2021). En este contexto, existe evidencia que demuestra que las plantas tienen un impacto positivo en la salud (Guerrero, 2021).

El dolor es un problema de salud pública, por su elevada prevalencia y su repercusión en la calidad de vida de los pacientes, ya que interfiere en su capacidad para desarrollar actividades de la vida diaria, familiar y laboral (Martínez, 2015). En este contexto, los tratamientos actuales que se utilizan para el tratamiento del dolor presentan una baja eficacia y una elevada presencia de reacciones adversas (Martínez, 2014). Por tanto, es necesario proponer nuevas opciones terapéuticas. Dentro de estas alternativas el uso de productos naturales que exhiben propiedades analgésicas debido a una serie de moléculas bioactivas como antioxidantes, glucósidos, terpenos y fenoles (Guerrero, 2021). En este sentido, las Pitayas son naturalmente ricas en estos principios activos y son utilizadas por sus beneficios nutricionales (Luu, 2021). Sin embargo, no está bien establecido en qué sentido modifica la percepción del dolor. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto antinociceptivo de diferentes dosis del liofilizado de la Pitaya en el modelo de formalina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Se utilizaron ratas Wistar hembras, con un peso corporal entre 180-200 g. Los animales se obtuvieron del bioterio animal de la Universidad de Guanajuato. Los animales fueron mantenidos en cajas de policarbonato bajo condiciones ambientales controladas como: temperatura (22 ± 2 °C) y luz (ciclos de luz/oscuridad de 12 horas) e ingesta de agua y alimento *ad libitum* antes del tratamiento. El empleo y manejo de animales se llevó a cabo siguiendo los lineamientos establecidos en las Guías Éticas para la investigación del Dolor Experimental de la Asociación Internacional para el estudio del Dolor (Zimmermann, 1983) y todos los procedimientos experimentales fueron aprobados por el Comité de Ética para la Investigación de la Universidad de Guanajuato, que se ajustan a las regulaciones establecidas por la Norma Oficial Mexicana para el uso y cuidado de los animales de laboratorio “NOM-062-ZOO-1999”. Todas las pruebas experimentales se llevaron a cabo durante la fase de luz. El número de animales de experimentación fue llevado al mínimo y al final de las determinaciones experimentales los animales fueron sacrificados utilizando una sobredosis de dióxido de carbono.

Compuestos

El liofilizado de Pitaya (*Hylocereus* sp.) fue obtenido de ©Maia Orgánicos, México. El Formol y el Ácido Acetilsalicílico (ASA) de Sigma-Aldrich, México y la solución salina isotónica (0.9%) fue adquirida comercialmente de Pisa, México.

Prueba de formalina

Las ratas se ambientaron a una temperatura de 28°C en cilindros transparentes de acrílico por un periodo de 30 minutos con espejos colocados en la parte posterior, con el propósito de observar mejor la conducta a evaluar. ASA y el Liofilizado de Pitaya se administraron en un volumen de 4 ml/Kg vía oral (v.o) a dosis de 30 y 100 mg/kg 30 minutos antes de iniciar la prueba. Una vez transcurrido el tiempo de ambientación se procedió a la administración de 50 µL de formalina al 5% por vía intraplantar en la pata trasera derecha. Inmediatamente después, se regresa la rata al cilindro para observar su conducta. Se cuantificó el número de sacudidas, el intervalo total de la prueba es de 60 minutos con muestreo del conteo en bloques de cada 5 minutos durante un minuto.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como la media \pm EE. La diferencia entre las medias para cada variable fue estimada por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía con un post test de Dunnet para establecer la diferencia de medias con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La formalina al 5% administrada por vía intraplantar en la pata trasera derecha de las ratas produjo el comportamiento nociceptivo esperado. Se encontró una respuesta nociceptiva inmediata (0-15 min, fase 1) y luego de un corto período de reposo, una respuesta inflamatoria (15 a 60 min, fase 2) que comenzó de forma gradual y continuó durante todo el período de observación. En la figura 1 se muestra el curso temporal del número de sacudidas generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (30 y 100 mg/kg v.o) y el fármaco de referencia (ácido acetilsalicílico) a una dosis de 100 mg/kg v.o previo a la inyección de formalina 5%. Se observa que hay una disminución en el número de sacudidas (efecto antinociceptivo) no solo por las diferentes dosis del liofilizado de Pitaya sino también del ASA comparado con el vehículo.

Posteriormente se analizó el área bajo la curva (ABC) por fases de todos los grupos experimentales por el método de los trapezoides. La figura 2, muestra el ABC de la fase 1 (dolor nociceptivo) y fase 2 (dolor inflamatorio) generado por ratas que recibieron las diferentes dosis del liofilizado de Pitaya (30 y 100 mg/kg v.o) y el fármaco de referencia (ácido acetilsalicílico) a una dosis de 100 mg/kg v.o. Al analizar el ABC se observó que el liofilizado de Pitaya y ASA (100 mg/kg) presentaron una disminución estadísticamente significativa del efecto nociceptivo en la fase 2 (dolor inflamatorio) ($p < 0.05$). Además, se demostró que el liofilizado de Pitaya exhibió un efecto dosis dependiente, dado que, se aprecia un mayor efecto antinociceptivo a medida que se aumenta la dosis.

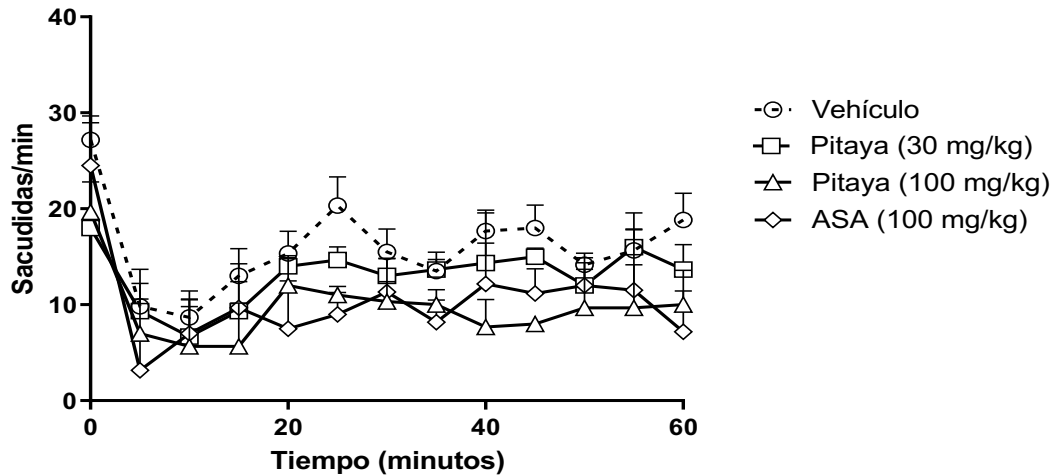


Figura 1. Curso temporal del número de sacudidas generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (30 y 100 mg/kg v.o) y el fármaco de referencia a una dosis de 100 mg/kg v.o previo a la inyección de formalina 5%. Cada punto representa la media \pm el E.E. n=6.

Figure 1. Temporal course of the number of shakes generated by rats that received Pitaya lyophilized extract (30 and 100 mg/kg p.o) and the reference drug at a dose of 100 mg/kg p.o prior to the injection of 5% formalin. Each point represents the mean \pm the S.E.M. n=6.

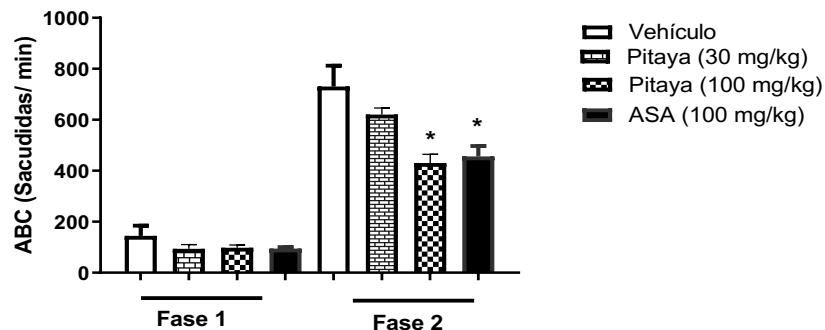


Figura 2. Área Bajo la Curva (ABC) del número de sacudidas en la fase 1 y 2 generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (30 y 100 mg/kg v.o) y el fármaco de referencia (a una dosis de 100 mg/kg v.o previo a la inyección de formalina 5%). Cada punto representa la media \pm el E.E. n=6. *p<0.05 vs vehículo.

Figure 2. Area Under the Curve (AUC) of the number of shakes in phase 1 and 2 generated by rats that received Pitaya lyophilized extract (30 and 100 mg/kg v.o) and the reference drug (at a dose of 100 mg/kg p.o prior to the injection of 5% formalin). Each point represents the mean \pm the S.E.M. n=6. *p<0.05 vs vehicle.

La Figura 3, muestra el ABC global (ambas fases) generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (30 y 100 mg/kg v.o) y el fármaco de referencia (ácido acetilsalicílico) a una dosis de 100 mg/kg v.o. Se encontró que tanto el liofilizado de Pitaya y el fármaco de referencia, presentaron efecto antinociceptivo global comparado con el grupo vehículo ($p < 0.05$).

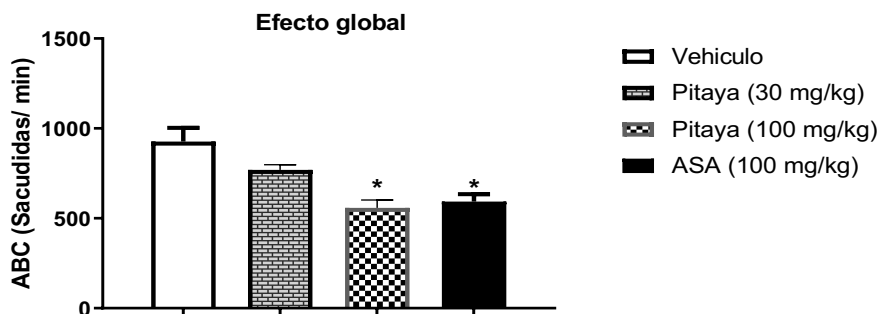


Figura 3. Área Bajo la Curva (ABC) del número de sacudidas global (ambas fases) generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (100 mg/kg v.o) y el fármaco de referencia a una dosis de 100 mg/kg v.o previo a la inyección de formalina 5%. Cada punto representa la media \pm el E.E. $n=6$. * $p < 0.05$ vs vehículo.

Figure 3. Area Under the Curve (AUC) of the total number of shakes (both phases) generated by rats that received Pitaya lyophilized extract (100 mg/kg p.o) and the reference drug at a dose of 100 mg/kg p.o prior to the injection of 5% formalin. Each point represents the mean \pm the S.E.M. $n=6$. * $p < 0.05$ vs vehicle.

El presente trabajo muestra por primera vez que el liofilizado de Pitaya produjo una reducción en el número de sacudidas de pata de las ratas, derivándose en un efecto antinociceptivo dosis dependiente. Estos resultados son consistentes con estudios previos donde ha sido reportado que liofilizados provenientes de plantas u alimentos, por ejemplo, la granada tiene actividad antinociceptiva sobre diferentes tipos de dolor (Nociceptivo, inflamatorio, agudo, crónico o neuropáticos) (Guerrero, 2021). Este efecto farmacológico originado por la Pitaya puede ser debido a sus principios activos, en este sentido se ha reportado que la Pitaya cuenta con propiedades antioxidantes (Luu, 2021), lo cual representa un beneficio para la salud debido a que los antioxidantes juegan un papel muy importante en el adecuado desarrollo molecular y celular, por ende, en el

desarrollo de los tejidos. El papel que juega los antioxidantes en la prevención de la producción de radicales libres inicia con la neutralización de la acción oxidante de los radicales libres con la liberación de electrones de nuestra sangre (Avello, 2006). Además, se ha reportado que los antioxidantes optimizan las acciones biológicas del óxido nítrico (NO) natural *in vivo*. De hecho, los antioxidantes estabilizan el NO y prolongan su concentración celular, protegiéndolo de los radicales libres como especie reactiva de oxígeno (ROS). El NO, como molécula de señalización, se sintetiza a partir del óxido nítrico sintasa (NOS) que cataliza la reacción del oxígeno molecular con el aminoácido sustrato L-arginina para producir NO. El NO actúa como modulador en la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal a través de las vías nociceptivas y media el dolor (Gomes, 2020). Por consiguiente, podríamos sugerir que unos de los posibles mecanismos responsables del efecto antinociceptivo de la Pitaya puede ser debido a los antioxidantes reportados en esta planta.

CONCLUSIÓN

Estos resultados proporcionan evidencia de que el liofilizado de pitaya produce una disminución significativa dosis dependiente en la respuesta nociceptiva (antinocicepción) en dolor inflamatorio. Futuras investigaciones son necesarias para discernir sus posibles mecanismos de acción responsables de esta actividad farmacológica.

Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada con fondos del programa institucional de Veranos de la Ciencia Universidad de Guanajuato. Al Dr. Juan Ramón Zapata Morales quien facilitó el material y los recursos necesarios. Asimismo, al Dr. Osmar Antonio Jaramillo Morales quien fomentó en mí el interés y la pasión por la investigación.



LITERATURA CITADA

- Conabio. (1998). La diversidad biológica de México: estudio de país. (13/07/2022). Recuperado de: <https://www.biodiversidad.gob.mx/media/1/pais/files/divBiolMexEstPais98.pdf>
- INEGI. (2021). Estadísticas a propósito del día mundial del medio ambiente (5 de Junio). (13/07/2022). Recuperado de: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/AMBIENTE2021.pdf>
- T. Luu, T. Le, N. Huynh, P. Alonso. (2021). e. Czech Journal of Food Sciences, 39: 71–94.
- Avello, Marcia, & Suwalsky, Mario. (2006). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepción)*, (494), 161-172. Recuperado de: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-04622006000200010&script=sci_arttext
- C. Martínez, F. Collado, J. Moya. (2015). El alivio del dolor: un derecho humano universal. *Rev Soc Esp Dolor*, 22(5): 224-230. https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v22n5/07_aespecial.pdf
- L.M. Martínez, G.I. Martínez, D. Gallego, E.O. Vallejo, J.S. Lopera, N. Vargas y J. Molina (2014). Uso de terapias alternativas, desafío actual en el manejo del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*; 21(6): 338-344. https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v21n6/07_revision2.pdf
- J. Guerrero, M. Bautista, C. Velázquez, M. O-Arciniega, L. Guillermo, M. Fernández, O. Jaramillo. (2021). Antinociceptive Synergism of Pomegranate Peel Extract and Acetylsalicylic Acid in an Animal Pain Model. *Molecules* 2021, 26, 5434. <https://doi.org/10.3390/molecules26185434>
- F. Gomes, Q. Cunha, M. Cunha (2020). Peripheral nitric oxide signaling directly blocks inflammatory pain. *Volume* 176, 113862. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113862>

