

EVALUACIÓN DE LA INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA ENTRE NAPROXENO Y EL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Bidens odorata*

Hernández Santiago, Andrea Guadalupe (1), Muñoz Martínez, Gloria Sarahí (2), Nambo Arcos, Mónica Esther (3), Alonso Casto, Ángel Josabad (4), Solorio Alvarado, César Rogelio (5), Zapata Morales, Juan Ramón (6)

1 [Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [ag.hernandezsantiago@ugto.mx]

2 [Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [gs.munozmartinez@ugto.mx]

3 [Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [me.namboarcos@ugto.mx]

4 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [angeljosabad@hotmail.com]

5 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [csolorio@ugto.mx]

6 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [mzrj@hotmail.com]

Resumen

Se ha observado que el efecto farmacológico de algunos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede ser modificado con la coadministración de extractos de plantas medicinales; recientemente se demostró el efecto analgésico del extracto etanólico de *Bidens odorata* (EBO), por lo que es de gran interés evaluar las posibles interacciones al consumirlos de manera combinada con AINEs como el Naproxeno. En el presente trabajo se utilizó el modelo del ácido acético para evaluar el efecto antinociceptivo del naproxeno y del EBO de manera individual como en combinación en ratones. Se determinó la Dosis Efectiva 50 teórica de ambos tratamientos (EBO = 118.1 mg/Kg y Naproxeno = 31.02 mg/Kg). Usando la combinación de naproxeno y EBO se determinó la DE₅₀ experimental que fue de 32.36 mg/Kg. Con un análisis isoblográfico se determinó el tipo de interacción farmacológica en la combinación, la cual es de tipo sinérgica de potenciación.

Abstract

It has been observed that the pharmacological effect of some non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can be modified with the coadministration of medicinal plants; recently, it has been demonstrated the analgesic effect of the ethanolic extract of *Bidens odorata*, so it is of great interest to evaluate the possible interactions when consuming them in combination. The acetic acid model was used to evaluate the antinociceptive effect of naproxen and the ethanolic extract of *Bidens odorata* (EBO) individually as in combination in mice. The theoretical Effective Dosage 50 of both treatments was determined (EBO = 118.1 mg / Kg and Naproxen = 31.02 mg / Kg). Using the combination of naproxen and EBO, the experimental ED₅₀ was determined, which was 32.36 mg / Kg. With an isobolographic analysis, the type of pharmacological interaction in the combination was determined, which is a synergistic type of potentiation.

INTRODUCCIÓN

La naturaleza personal del dolor parece desafiar su propia entidad; la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés), estimula la investigación a partir de su definición: Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular verdadero o potencial. A partir de esta definición es sabido que estímulos nocivos como el calor, el frío, o químicos que pueden dañar los tejidos, estimulan los receptores sensoriales llamados nociceptivos en la piel y en los órganos internos. Esta alerta, traducida en un impulso electroquímico, es transmitida a lo largo de las fibras nerviosas hasta la médula espinal y luego a los centros cerebrales, donde la nocicepción se transforma en dolor. [1]

Es muy común el uso de fármacos y de opciones naturistas por lo que es de gran interés evaluar las posibles interacciones al consumirlos de manera combinada. Se ha observado que el efecto farmacológico de algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede ser modificado con el uso de plantas medicinales, siendo un riesgo para la salud. Dichas interacciones farmacodinámicas pueden resultar en efectos aditivos, sinérgicos o antagonísticos entre fármacos y plantas con las mismas propiedades farmacológicas. [2]

El naproxeno es un derivado del ácido propiónico, es un inhibidor no selectivo de las COXs. Es un AINE con propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Se indica para el tratamiento del dolor leve a moderado. [3] Los efectos anti-inflamatorios del naproxeno son el resultado de la inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas subsiguiente a la inhibición de la ciclooxigenasa. El naproxeno inhibe la migración leucocitaria a las áreas inflamadas, impidiendo la liberación por los leucocitos de citoquinas y otras moléculas que actúan sobre los receptores nociceptivos. [4]

Por otra parte, dentro de las plantas que se ha reportado con efectos analgésicos se encuentra *Bidens odorata*, una planta comúnmente encontrada en el valle de México y en Guanajuato, es la principal maleza del frijol en los municipios de Ocampo y San Felipe. Entre las propiedades que han sido reportadas además de la analgésica se encuentran las de antioxidante y antialérgico; por su capacidad antinociceptiva, se usa tradicionalmente en infusiones para tratar dolor de estómago, huesos, cabeza y riñones. [5] Se ha demostrado que los compuestos identificados para esta especie no presentan toxicidad. [6]

Es posible que con la utilización de combinaciones de fármacos conocidos para el tratamiento del dolor con extractos de plantas naturales se pueda lograr un mayor efecto farmacológico que el que se obtiene con la administración de forma individual. El presente proyecto tuvo como objetivo la determinación de la interacción antinociceptiva del extracto etanólico de *Bidens odorata* y Naproxeno.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos

Naproxeno fue adquirido de Sigma Aldrich (Lote #MKCB7370).

El extracto etanólico de *Bidens odorata* (EBO) fue donación de la Dra. Candy Carranza Álvarez de la UASLP

Animales

Los animales utilizados en el estudio fueron ratones machos de la cepa Balb-C, los cuales tenían un peso promedio de 25g y fueron adquiridos del bioterio de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato. Todos los procedimientos involucrados con el uso de los ratones se llevaron a cabo de acuerdo con lo establecido en la NOM-062-ZOO-1999, "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio".

Evaluación de actividad antinociceptiva

Para la evaluación del efecto antinociceptivo se utilizó el modelo del ácido acético. Los ratones se ambientaron previamente en cilindros transparentes de acrílico, 3 días antes y el día del ensayo por al menos 30 minutos por día. Las dosis administradas de Naproxeno fueron: 5 mg/Kg, 20 mg/Kg, 50 mg/Kg y 150 mg/Kg; las de EBO fueron: 25 mg/Kg, 50 mg/Kg, 100 mg/Kg y 200 mg/Kg. Finalmente, para la combinación de Naproxeno y EBO fueron: 9.32 mg/Kg, 18.63 mg/Kg, 37.26 mg/Kg y 74.53 mg/Kg. Todas las administraciones fueron V.O. Para el grupo control, se le administró solución salina. Una hora después de su administración, los ratones fueron inyectados con ácido acético al 1% vía intraperitoneal, para después ser colocados en los cilindros de acrílico y contabilizar el número de contorsiones durante 30 minutos en intervalos de 5 minutos. Posteriormente se calculó la Dosis Efectiva 50 (DE₅₀) de cada tratamiento. Se evaluó el efecto de las combinaciones considerando la DE₅₀ de cada tratamiento descrito anteriormente.

Para calcular el porcentaje de antinocicepción observado se utilizó la siguiente fórmula:

$$\% \text{Antinocicepción} = \frac{(\text{No. Contorsiones del vehículo} - \text{No. Contorsiones de tratamiento})}{\text{No. Contorsiones de tratamiento}} \times 100$$

Mediante regresión lineal se calculó la dosis efectiva 50 (DE₅₀) de cada fármaco para realizar las combinaciones.

Análisis Isoblográfico

Los resultados del estudio de la combinación de EBO y Naproxeno fueron analizados mediante análisis isoblográfico. El grado de interacción farmacológica se determinó por medio del índice de interacción (γ) que es una medida cuantitativa de la interacción entre dos fármacos. Valores cerca de 1 indican una interacción aditiva, mientras que valores más grandes que 1 implican una interacción antagónica y valores menores que 1 indican una potenciación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El efecto antinociceptivo de Naproxeno se estableció en un valor de la DE₅₀ de 31.05 mg/Kg, el de EBO fue de 118.1 mg/Kg, mientras que para la combinación, la DE₅₀ fue de 32.36 mg/Kg. Para

Tabla 1: Porcentaje de antinocicepción de Naproxeno, extracto etanólico de *Bidens odorata* (EBO) y combinación de ambos tratamientos, evaluado en modelo de ácido acético en ratones.

Grupo	Dosis (mg/Kg)	# contorsiones	% inhibición
1. Control	-	45.33	-
2. EBO	25	34.17	24.63
	50	28.17	37.87
	100	21.50	52.57
	200	11.67	74.26
3. Naproxeno	5	36.67	19.12
	20	29.00	36.03
	50	18.00	60.29
	150	8.50	80.51
4. Combinación (EBO+Naproxeno)	9.32	14.50	11.58
	18.63	19.25	40.81
	37.26	28.75	57.54
	74.53	43.5	68.01

todos los tratamientos fue notable una dependencia del efecto con la dosis administrada. (Figura 1) El efecto máximo encontrado a 150 mg/Kg de naproxeno y 200mg/Kg de EBO fue de 80.51% y 74.26% respectivamente, mientras que en el caso de la combinación del EBO y naproxeno (74.53 mg/Kg) fue de un 68.01%. (Tabla 1).

Al evaluar el efecto antinociceptivo de la combinación de las DE_{50} de naproxeno y EBO, se determinó la DE_{50} experimental que fue de 32.36mg/Kg.

Respecto al análisis isoblográfico entre Naproxeno y EBO, podemos observar que el valor de DE_{50} experimental (E) se encuentra por debajo de la línea de efecto aditivo, lo que nos habla de un sinergismo entre naproxeno y EBO. (Figura 2). Por último, se determinó el índice de interacción utilizando la DE_{50} experimental (E) y la DE_{50} teórica (T), obteniéndose un valor menor a 1 (0.434), lo cual indica una interacción sinérgica de potenciación, la cual representa un incremento en la actividad farmacológica de ambos componentes para el tratamiento del dolor al combinarse.

Desde un punto de vista farmacológico, la presencia de un sinergismo de tipo potenciación se debe posiblemente a la diferencia de mecanismos de acción entre los fármacos administrados, contribuyendo así al efecto antinociceptivo. Para Naproxeno, es sabido que su mecanismo de acción es a través de la inhibición de las isoenzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), las cuales son responsables de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, las cuales tienen una participación directa en la regulación del dolor. En estudios previos sobre *Bidens odorata* se ha observado que posee efecto antinociceptivo y su mecanismo está ya siendo estudiado. [7]

El estudio de esta combinación es una aportación importante para la evaluación de interacciones farmacológicas de combinaciones entre extractos de origen natural y fármacos conocidos para el tratamiento del dolor.

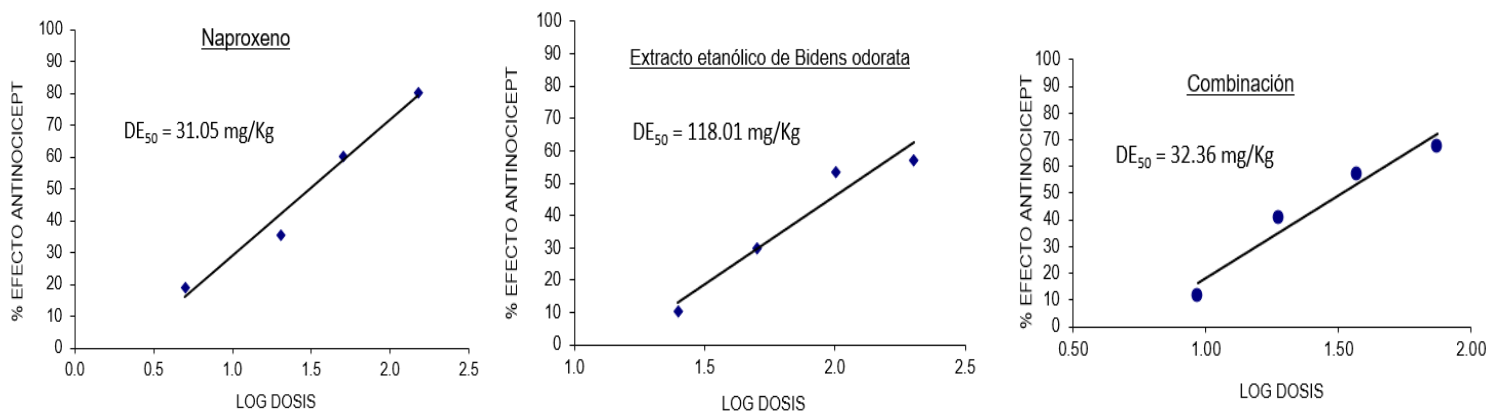


Figura 1. Actividad antinociceptiva de Naproxeno, extracto etanólico de Bidens odorata y combinación de ambos fármacos en función del log de la dosis usada. Puede apreciarse en los gráficos cómo en el caso de la combinación de los fármacos se llega a un cierto porcentaje de efecto antinociceptivo a dosis más bajas respecto a los otros fármacos; esto nos da una idea del efecto sinérgico y potenciador que tienen estos fármacos en combinación.

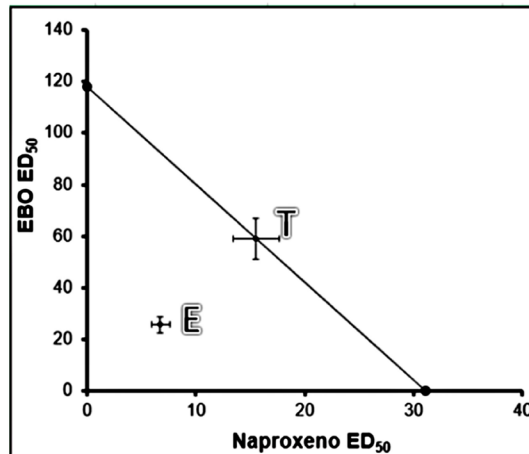


Figura 2. Isoblograma de la combinación entre Naproxeno y extracto etanólico de *Bidens odorata* (EBO) para el efecto antinociceptivo del modelo de ácido acético; E (dosis experimental) = 32.36 mg/Kg y T (dosis teórica) = 74.53 mg/Kg.

CONCLUSIONES

La DE₅₀ de la combinación de Naproxeno y EBO demostró ser menor que la DE₅₀ teórica en el modelo del ácido acético en ratones; la interacción que se encontró en la combinación entre Naproxeno y EBO fue sinérgica de tipo potenciación.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se llevó a cabo con fondos del proyecto de Investigación Científica Básica 2015 de CONACYT con número 257872 otorgados al Dr. Juan Ramón Zapata Morales.

Uno de los autores AGHS, agradece a la Dirección de Apoyo a la Investigación y el Posgrado de la Universidad de Guanajuato, a través del programa “Veranos de Investigación UG 2018” por la beca recibida para la realización de la estancia.

Al Sr. Juan Pedro Galván Chía, encargado del Bioterio de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato por el apoyo técnico en el desarrollo del proyecto.

REFERENCIAS

- [1] VILLAR, J.. (2006) Cómo investigar en algo tan subjetivo como el dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, Madrid , v. 13, n. 4, p. 250-253
- [2] TRES, J.C.. (2006) Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *Anales Sis San Navarra*, vol.29, n.2, pp.233-252.
- [3] Florez J., Armijo J.A., Mediavilla A.F. (2003). “Farmacología Humana” (4ta edición), Barcelona, España, Masson
- [4] Katzung, B. (2013). *Basic and Clinical Pharmacology* (11va Ed.). Norwalk: Mcgraw-hill Educ Medical, (pp.531-553).
- [5] Olivas-Sánchez, M. (1999). *Plantas medicinales del estado de Chihuahua* (1era Ed.). UACJ, (p. 25)
- [6] Calixto M. (2006), *Plantas medicinales utilizadas en odontología (parte I)*. Kuru, v. 85 n. 2: p.80-85.
- [7] Zapata-Morales JR, Alonso-Castro AJ, Domínguez F, Carranza-Álvarez C, Isiordia-Espinoza M, Hernández-Morales A, Solorio-Alvarado C.(2017) The antinociceptive effects of a standardized ethanol extract of the *Bidens odorata* Cav (Asteraceae) leaves are mediated by ATP-sensitive K⁺ channels. *J Ethnopharmacol*. 2017 doi: 10.1016/j.jep.2017.06.021.