

DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DE D-PINITOL, UN COMPUESTO OBTENIDO DE *Eysenhardtia polystachya* (Ortega) Sarg. (Fabaceae)

Pérez Medina Sabino Eduardo (1), Alonso Castro Ángel Josabad (2),

1 [Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [eduardo_spm29@hotmail.com]

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

Resumen

Eysenhardtia polystachya, también conocida como vara dulce, palo dulce o ursa, se utiliza en la medicina tradicional mexicana como agente diurético, antiinflamatorio, espasmolítico y cicatrizante. Se reportó por cromatografía de gases acoplado a masas que D-pinitol fue el componente mayoritario de un extracto etanólico de *Eysenhardtia polystachya*. En el presente trabajo se valuó la actividad analgésica mediante el ensayo del ácido acético y el test de placa caliente. D-pinitol (100 mg/kg) inhibió en un 67.58% el dolor en comparación como el control naproxeno (100 mg/kg) que inhibió un 58.87% del dolor. Se calculó una Dosis Efectiva 50 (DE₅₀) de 10.7 mg/Kg para D-pinitol. Los resultados mostraron que el D-pinitol tiene actividad analgésica similar a la de otros fármacos de referencia y que su mecanismo de acción es a través del sistema serotoninérgico (5-HT₃) y la vía del óxido nítrico.

Abstract

Eysenhardtia polystachya also known as sweet, stick sweet or ursa is used in the Mexican traditional medicine as diuretic, anti-inflammatory, spasmolytic and healing agent. It was reported by gas chromatography coupled to masses that D-pinitol was the major component of an ethanolic extract of *E. polystachya*. In the present work, the analgesic activity of D-pinitol was evaluated using the acetic acid and the hot plate test. D-pinitol (100 mg/kg) inhibited by 67.58% the pain, in comparison to naproxen (100 mg/kg), which inhibited pain by 58.87%. The Effective Dosage 50 (DE₅₀) was calculated as 10.7 mg/Kg. The D-pinitol has analgesic activity like others reference drugs, and its mechanism of action is through the serotoninergic system and the nitric oxide pathway.

Palabras Clave

1 Antinocicepción; 2 Naproxeno; 3 Inhibición; 4 Mecanismo; 5 Dolor

INTRODUCCIÓN

Una de las funciones vitales del sistema nervioso es informar sobre la existencia o amenaza de una lesión. Por ende, la sensación de dolor, por su naturaleza aversiva inherente, contribuye a esta función [1]. El dolor es el motivo de consulta principal en la mayoría de las especialidades médicas. El dolor es la clave principal que nos indica que algo no funciona bien en nuestro organismo [2].

Por lo que un correcto tratamiento del dolor es muy importante y, para ello es necesario el uso de fármacos para aliviar el dolor. Los fármacos que alivian el dolor se denominan analgésicos. Hay dos grupos principales de analgésicos: los opiáceos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) [3].

La OMS establece que los analgésicos opioides son absolutamente necesarios para el control del dolor moderado o severo [4]. Sin embargo, su utilización como forma de tratamiento es controvertida ya que están presentes una serie de circunstancias como posibles farmacodependencias del paciente que recibe el tratamiento [3], además de los altos costos para la situación económica lo que dificulta la accesibilidad de preparaciones comerciales a una gran parte de la población [4]. Los AINEs son usados principalmente para el tratamiento del dolor leve y moderado y de tipo agudo [5,6]. Los AINEs, son un grupo heterogéneo de fármacos no relacionados químicamente que, aparte de presentar propiedades analgésicas, también son antipiréticos y antiinflamatorios [7].

Los AINES son útiles en muchos tipos de dolor: muscular, articular, dentario, cefalea, entre otro [5]. Un ejemplo de fármacos más accesible para la comunidad es la aspirina, debido a que tiene como componente activo la salicina, un extracto de la corteza de sauce, lo que le proporciona esta actividad analgésica [3].

En caso de la aspirina y en muchos otros, los productos naturales son una fuente valiosa para el descubrimiento de sustancias con fines terapéuticos para el alivio del dolor. Siendo el D-pinitol una alternativa más, de este tipo de analgésicos, una sustancia de origen natural.

Previamente se reportó por cromatografía de gases acoplado a masas que D-pinitol fue el componente mayoritario de un extracto etanólico de *Eysenhardtia polystachya*, también conocida como vara dulce, palo dulce o ursa [8]. Esta planta se utiliza en la medicina tradicional mexicana como agente diurético, antiinflamatorio, espasmolítico, cicatrizante y anticonceptivos [9].

El D-pinitol es un cicliol (**Imagen 1**), es decir un polialcohol cíclico, perteneciente al grupo de los inosítoles, los cuales son una clase de compuestos que constan de nueve isómeros distintos. De los cuales se ha encontrado que poseen propiedades para intervenir en las transducciones de señales [10].

En este trabajo se evaluó el efecto antinociceptivo del compuesto D-pinitol, en los ensayos del ácido acético 1% y sensibilidad al dolor térmico mediante el test de placa caliente, haciendo una comparación utilizando al analgésico naproxeno como referencia, con la finalidad de proporcionar una alternativa de un analgésico de mayor accesibilidad para la población.

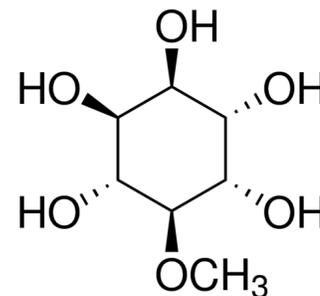


Imagen 1: Estructura química del D-pinitol (obtenido de Sigma-Aldrich).

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos

D-pinitol (95% de pureza según el fabricante) y naproxeno sódico (NPX) fueron adquiridos de Sigma Aldrich.

Modelo animal

En todos los ensayos experimentales se hizo uso de ratones de la cepa Balb/c, los cuales tenían un peso promedio de 30 ± 2 gramos. Los ratones se trabajaron siguiendo la NOM-062. Los animales fueron proporcionados por el bioterio de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato, campus Guanajuato.

Prueba para la determinación de actividad antinociceptiva con ácido acético 1% (v/v).

Se formaron grupos de ratones ($n=8$, por grupo), a los cuales se les administró solución salina (grupo vehículo), D-pinitol (1-100 mg/kg) y naproxeno (100 mg/kg). Al cabo de 60 minutos, se administró por vía intraperitoneal (i.p.) el ácido acético al 1% (v/v) a 10mL/Kg. Una vez administrado el ácido acético, se colocaron los ratones individualmente en cilindros de plexiglás. Se contaron durante 30 minutos el número de contorsiones abdominales realizadas por cada ratón.

Prueba de sensibilidad al dolor térmico por el test de placa caliente.

El método de la placa caliente fue seguido de acuerdo con el protocolo de Eddy y Leimbach (1953). Los ratones se colocaron individualmente en una placa caliente (Panlab, Barcelona, España) acoplada a un cilindro de acrílico. La temperatura de la placa caliente se controló en una temperatura de 55 ± 1 °C. El tiempo de latencia se registró en el momento en que el ratón mostró síntomas de dolor, como lamer la pata o realizar un salto. Los ratones con tiempo de latencia entre 12 y 20 segundos fueron designados para el estudio. Veintiún segundos se designó como tiempo de corte para evitar lesiones en los tejidos. A cada uno de los ratones ($n=8$ por grupo) se les administró solución salina (grupo vehículo), D-pinitol (1-100 mg/kg) o tramadol (30 mg/kg). El tiempo de latencia se registró a los 30 y 60 minutos después de la administración del tratamiento.

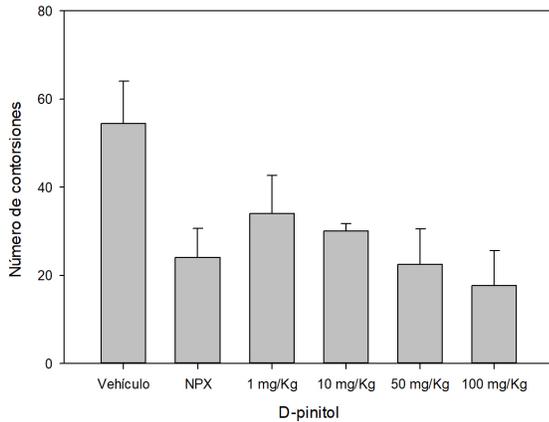
Determinación mecanismo de acción de la antinocicepción.

El mecanismo antinociceptivo de D-Pinitol se evaluó usando el test del ácido acético. Se administró por vía intraperitoneal ondansetron 0.5 mg/kg, un inhibidor de receptores de 5-Hidroxitriptamina 3, o glibenclamida 10 mg/kg, un inhibidor de canales de K^+ sensibles a ATP, o L-NAME 20 mg/kg, un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico, o naloxona 2 mg/kg, un inhibidor de receptores opioides. Después de 15 min, se administró D-pinitol (10 mg/kg) y posteriormente se llevó a cabo el ensayo del ácido acético como se describió previamente.

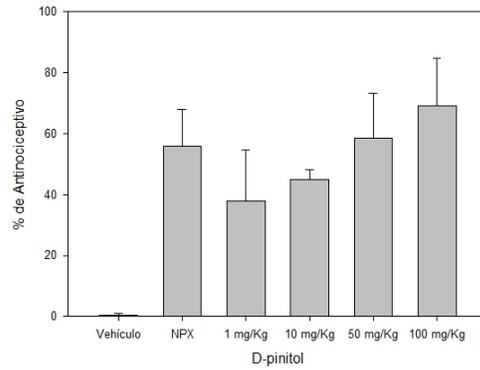
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos por la prueba antinociceptiva del ácido acético al 1% (v/v) los podemos apreciar en la **gráfica 1** expresados en número de estiramientos realizados por los ratones, en la cual se aprecia que en cuanto mayor era la dosis de D-pinitol que se administraba, menos estiramientos realizaban los ratones, expresando un mayor efecto analgésico. En el mismo gráfico también se puede apreciar que la respuesta de la dosis de 100 mg/Kg de D-pinitol es similar a nuestro control Naproxeno (NPX) 100 mg/kg en la misma dosis. El promedio de estiramientos con el Naproxeno fue de 24, mientras que para el D-pinitol en las dosis de 1, 10, 50 y 100 mg/Kg el promedio de los estiramientos en estas dosis fue de 34, 30, 25.5 y 17.63 respectivamente, viéndose también una mejor actividad antinociceptiva por parte de D-pinitol

Los resultados de inhibición del dolor se presentan en la **gráfica 2**, el NPX presenta una inhibición del 58.87% y las dosis 1, 10, 50 y 100 mg/Kg de D-pinitol presentaron una inhibición de 37.47%, 44.83%, 58.63% y 67.58%.



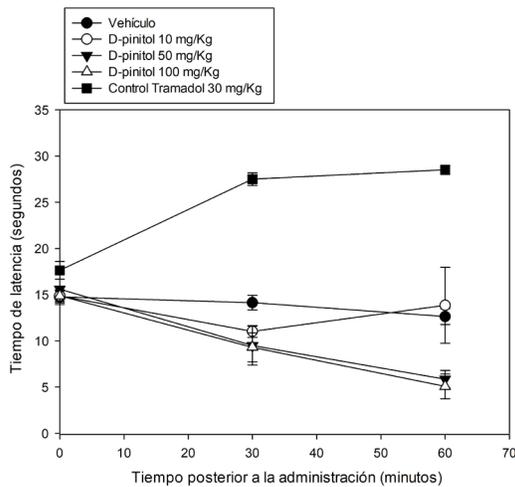
Gráfica 1: Número promedio de estiramiento realizados por el ratón en la prueba del ácido acético.



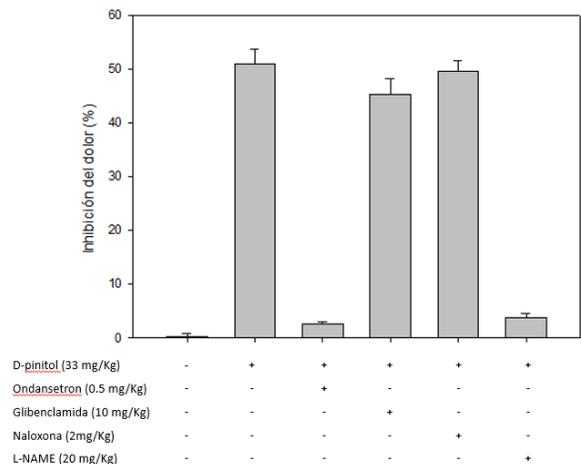
Gráfica 2: Porcentaje de inhibición del dolor en el ensayo del ácido acético

Los resultados obtenidos de la prueba de sensibilidad al dolor térmico los podemos apreciar en la **gráfica 3**, en la que se muestra que no hay una actividad antinociceptiva por parte de D-pinitol en ninguna de las dosis utilizadas en comparación con el vehículo. Por otro lado, es evidente la actividad que presentó el control Tramadol, inhibiendo el dolor y prolongando el tiempo de latencia en los ratones.

De acuerdo con los resultados obtenidos para la evaluación del mecanismo de antinocicepción (**gráfica 4**), se sugiere una posible participación del sistema serotoninérgico (5-HT3) y la vía del óxido nítrico como el mecanismo de antinociceptivo de D-pinitol debido a que la administración conjunta de D-pinitol con ondansetron y con L-NAME abatieron la antinocicepción mostrada por el D-pinitol solo. Sin embargo, la participación de los receptores 5-HT3 y de óxido nítrico en los efectos farmacológicos del D-pinitol no se han descrito.



Gráfica 3: Resultados de nocicepción térmica inducida por el ensayo de placa caliente.



Gráfica 4: Posible mecanismo del efecto nociceptivo del D-pinitol. El mecanismo nociceptivo evaluado mediante la prueba del ácido acético con distintos bloqueadores de receptores.

CONCLUSIONES

El compuesto D-pinitol posee efectos analgésicos ($DE_{50} = 10.7$ mg/Kg) en el modelo de ácido acético con actividad similar con respecto al control positivo naproxeno 100 mg/Kg.

De acuerdo con los resultados obtenidos, sugieren una posible participación del sistema serotoninérgico (5-HT₃) y la vía del óxido nítrico como el mecanismo de antinociceptivo de D-pinitol.

AGRADECIMIENTOS

Gracias al Dr. Ángel Josabad Alonso Castro por la oportunidad de realizar este trabajo de investigación y por toda la atención y compromiso expresados en este trabajo.

Gracias a la División de Ciencias Naturales y Exactas por permitir la realización del presente trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Stephen B. & Koltzenburg M. (2007). Tratado del dolor. España: Elsevier. Pág. 3.
- [2] Serra C. J. & Quiles B. C. (2003). El dolor neuropático como síntoma de disfunción neurológica. En Antiepilépticos en el manejo del dolor neuropático (Pág 1). Barcelona: Editorial Médica Panamericana.
- [3] Torres M. & Compañ V. (2006). Tratamientos del dolor. En La experiencia del dolor (pág. 55). Barcelona: Editorial UOC.
- [4] R. Wenk, M. Bertolino & L. De Lima. (2004). Analgésicos opioides en Latinoamérica: la barrera de accesibilidad supera la de disponibilidad. 1 de Julio del 2018, de Arán Ediciones, S.L Recuperado de: <http://cuencodeluz.org/descargas/profesionales/Analgésicos%20opioides%20en%20Latinoamerica.pdf>
- [5] Ibáñez S., Morales M. C., Calleja M., J. Moreno P. & Gálvez R. (2009). Terapéutica: Tratamiento del dolor. 1 de Julio del 2018, de Ferrer farma, Sanired & Ferrer grupo. Recuperado de: <http://www.ub.edu/legmh/capitols/ibanez.pdf>
- [6] MARIA -JOSEP DIVINS. (Noviembre del 2015). Analgésicos. Farmacia Profesional, Vol. 29. Num. 6, 2., De ELSEVIER Base de datos.
- [7] Elisabet Font. (Octubre del 2002). Analgesia y analgésicos. Offarm, Vol. 21. Num. 9, 4., De ELSEVIER Base de datos.
- [8] Facultad de ciencias Naturales. (2001). *Eysenhardtia polystachya* (Ortega) Sarg. 1 de Julio 2018, de Facultad de Ciencias Naturales. Recuperado de: <http://www.uaq.mx/FCN/naturaleza/Eysenhardtia%20polystachya.php>
- [9] Salazar M. & Meléndez M. E. (2007). Estudio etnobotánico de *Eysenhardtia polystachya* (Ort.) Sarg. Y Evaluación del efecto diurético en rata. Universidad autónoma del Estado de Hidalgo.
- [10] Nhung T. D., Rie Mukai, Ken-ichi Yoshida & H. Ashida. (7 de Mayo del 2010). D-Pinitol an myo-Inositol Stimulate Translocation of Glucose Transporter 4 in Skeletal Mucsle of C57BL/6 Mice. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 1, 2, De Taylor & Francis Oline Base de datos.