

Efecto antinociceptivo del liofilizado de pitaya (*Hylocereus sp.*) en un modelo de dolor

Aguilar Morales Miriam Abigail¹, Aguilar Lobato Paola Angelina², Arriaga Silva Alejandra de Jesús³, Ramírez Buzo Obdulía Emily⁴, Rosales Velázquez Catherine Paulina⁵, Virrueta Alatorre Jaime Mauricio⁶, Jaramillo Morales Osmar Antonio⁷, Zapata Morales Juan Ramón⁸.

¹[Departamento de Enfermería y Obstetricia de la División de Ciencias de la Vida, Universidad de Guanajuato

^{2,3,4,5}[Lic. Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato

⁶Lic. Biología Experimental, Universidad de Guanajuato

⁷Departamento de Enfermería y Obstetricia de la División de Ciencias de la Vida, Universidad de Guanajuato

⁸Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato

miriamaguilarm3@gmail.com¹

pa.aguilalobato@ugto.mx²

adj.arriagasilva@ugto.mx³

oe.ramirezbuza@ugto.mx⁴

cp.rosalesvelazquez@ugto.mx⁵

jm.virruetaalatorre@ugto.mx⁶

oa.jaramillo@ugto.mx⁷

juan.zapata@ugto.mx⁸

Resumen

A lo largo de la historia, se han utilizado tradicionalmente las plantas como remedios para distintos malestares. Sin embargo, el efecto farmacológico derivado de las plantas se conoce de manera empírica, por lo tanto, carecen de fundamento científico. En este sentido, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto antinociceptivo 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 del liofilizado de Pitaya (100 mg/kg) mostró una disminución estadísticamente significativa 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 del liofilizado de Pitaya en dolor inflamatorio.

Palabras clave: Liofilizado de pitaya, antinocicepción, formalina.

Abstract

Throughout history, plants have traditionally been used as remedies for different ailments. However, the pharmacological effect derived from plants is known empirically, therefore, they lack scientific foundation. In this sense, the objective of the present study was to evaluate the antinociceptive effect of lyophilized Pitaya (*Hylocereus sp.*) in the formalin model. Nociceptive behavior (number of jolts) was evaluated in Wistar Rats after intraplant administration with 5% formalin. Oral administration of Pitaya lyophilized (100 mg/kg) showed a statistically significant decrease in the number of jolts in the inflammatory phase compared to the control group, but without difference with the reference drug (acetylsalicylic acid). Therefore, our results show for the first time the antinociceptive activity of Pitaya lyophilized in inflammatory pain.

Introducción

México cuenta con una biodiversidad enorme de plantas, a lo largo de su historia ha sido considerado como uno de los países megadiversos. Esto se debe a la ubicación geográfica del país, ya que se encuentra dividido por el Trópico de Cáncer, y esto genera una variedad de climas. La parte norte se caracteriza por tener un clima frío y templado, y en cambio la zona sur cuenta con un clima cálido. (CONABIO, 2006). De acuerdo con el INEGI nuestro país cuenta con 60,000 especies vegetales. (INEGI, 2021)

Por lo tanto, para la ciencia, esto representa una enorme área de estudio. Existen diversos estudios que han demostrado el impacto en la salud derivado de plantas medicinales.

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 (C. Martínez, 2015). En este contexto, los tratamientos actuales no cubren las expectativas terapéuticas que requieren los pacientes debido a su modesta eficacia y a la elevada presencia de reacciones adversas. Por tanto, es necesario y urgente proponer nuevas opciones terapéuticas (L.M. Martínez, 2014). Dentro de estas alternativas tenemos el uso de productos naturales que exhiben propiedades analgésicas debido a una serie de moléculas bioactivas como antioxidantes, glucósidos, terpenos y fenoles. En este sentido, las Pitayas son naturalmente ricas en estos principios activos y son utilizadas por sus beneficios nutricionales (T. 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 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 fue obtenido de Maia Organicos. El Formol y el Ácido Acetilsalicílico (ASA) de Sigma-Aldrich y la solución salina isotónica (0.9%) fue comercial.

Prueba de formalina

Los ratas se ambientan 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 a una dosis de 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 datos obtenidos por la prueba fueron sometidos a estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión; se expresaron como la media \pm EE de cada una de las variables. La diferencia entre 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

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 (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) tanto del liofilizado de Pitaya como de ASA comparado con el vehículo.

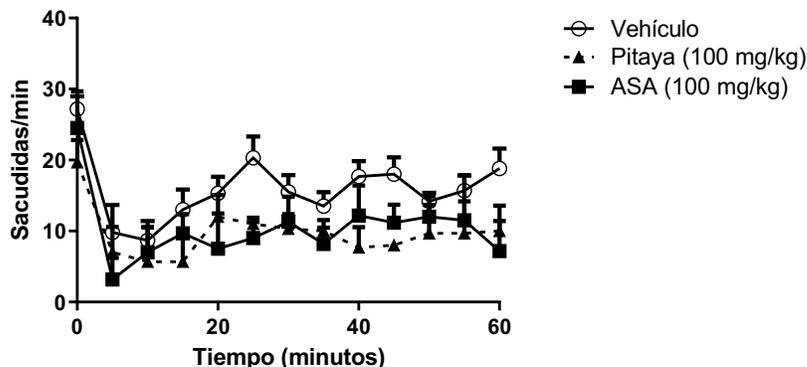


Figura 1. Curso temporal del número de sacudidas generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (100 mg/kg v.o) y el fármaco de referencia (ácido acetilsalicílico) a una dosis de 100 mg/kg v.o. previo a la inyección de formalina 5%. Los animales fueron administrados con vehículo (agua destilada).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

Posteriormente se analizó el área bajo la curva (ABC) por fases y global de todos los grupos experimentales por el método de los trapecios. La figura 2, muestra el ABC de la fase 1 (dolor nociceptivo) y fase 2 (dolor inflamatorio) generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (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) ($p < 0.05$).

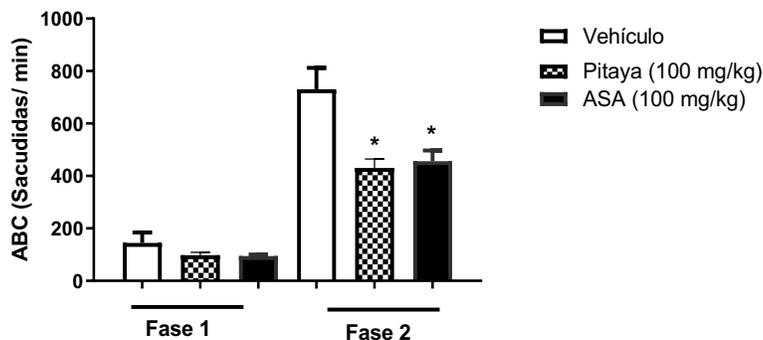


Figura 2. Área Bajo la Curva (ABC) del número de sacudidas en la fase 1 y 2 generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (100 mg/kg v.o) y el fármaco de referencia (ácido acetilsalicílico) a una dosis de 100 mg/kg v.o. previo a la inyección de formalina 5%. Los animales fueron administrados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

La Figura 3, La figura 2, muestra el ABC global (ambas fases) generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (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 ($p < 0.05$).

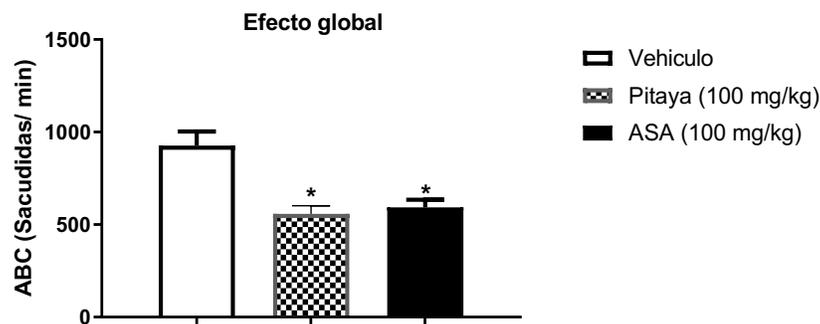


Figura 3. Área Bajo la Curva (ABC) del número de sacudidas global (ambas fases) generado por ratas que recibieron el liofilizado de Pitaya (100 mg/kg v.o) y el fármaco de referencia (ácido acetilsalicílico) a una dosis de 100 mg/kg v.o previo a la inyección de formalina 5%. Los animales fueron administrados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

Discusión

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. 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) (J. 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 (T. Luu, 2020), 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. Esto porque protegen la producción de radicales libres, los cuales son átomos con un electrón libre que puede ser ocupado por un electrón de otra molécula provocando así una reacción en cadena que puede iniciar una destrucción celular. El papel que juega los antioxidantes en la prevención de esta reacción en cadena inicia con la neutralización de la acción oxidante de los radicales libres con la liberación de electrones de nuestra sangre (M. 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 de la 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 (F. 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

Es el primer artículo que demuestra propiedades antinociceptivas de la Pitaya en un dolor inflamatorio. Esto representa un avance muy importante en el estudio de esta planta, abre camino a una posibilidad de estudio que puede ser un importante descubrimiento para la medicina y el aprovechamiento de los recursos naturales.

Referencias

- 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). Dragon fruit: A review of health benefits and nutrients and its sustainable development under climate changes in Vietnam. *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. Recuperado de: 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. Recuperado de: 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. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/molecules26185434>
- F. Gomes, Q. Cunha, M. Cunha (2020). *Peripheral nitric oxide signaling directly blocks inflammatory pain*. Volume 176, 113862. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113862>