

Evaluación del efecto antinociceptivo del liofilizado de espárrago (*Asparagus racemosus*) en un modelo murino

Evaluation of the antinociceptive effect of the lyophilized asparagus (*Asparagus racemosus*) in a murine model

Alcalá Camarillo Marlen¹, Arteaga Domínguez María del Sagrario Caroline², Colin Leal Dafne Tamara Guadalupe¹, De Jesús García Bryan Daniel¹, Peña Juárez Laura Evelyn¹, Villanueva Rodríguez Fernando², Franco Robles Elena², Jaramillo Morales Osmar Antonio^{1*}.

¹Departamento de enfermería y Obstetricia, ²Departamento de Medicina Veterinaria y Zootecnia, División de Ciencias de la Vida, Campus Irapuato-Salamanca, Universidad de Guanajuato. oa.jaramillo@ugto.mx^{1*}

Resumen

El dolor es uno de los principales motivos de consulta médica, y los antiinflamatorios no esteroides (AINES) son la principal opción para su tratamiento, aunque su uso prolongado puede tener efectos secundarios graves. En este contexto, se evaluó el efecto antinociceptivo del liofilizado de *Asparagus racemosus* en a nivel preclínico en el modelo de formalina. Se utilizaron ratas Wistar machos. Los animales se dividieron en tres grupos: 1) se les administró liofilizado de espárrago (10 y 100 mg/kg), 2) ácido acetilsalicílico (100 mg/kg) y 3) vehículo (solución salina) vía oral, antes de la administración de formalina al 5%, la cual mide el comportamiento nociceptivo. Los resultados mostraron que el grupo tratado con liofilizado de espárrago presentó una disminución significativa en la conducta nociceptiva comparada con el grupo control. El efecto antinociceptivo del liofilizado fue comparable al del ASA, especialmente en la fase inflamatoria del dolor. Además, el liofilizado de espárrago demostró una mayor potencia farmacológica al requerir una dosis menor (10 mg/kg) para obtener efectos similares a los del ASA (100 mg/kg). En conclusión, el liofilizado de espárrago mostró un efecto antinociceptivo y antiinflamatorio significativo, similar al ASA, pero con una dosis menor, lo que resalta su alta potencia farmacológica. Esto sugiere que *Asparagus racemosus* podría ser una alternativa terapéutica para el manejo del dolor nociceptivo e inflamatorio.

Palabras clave: *Asparagus racemosus*, dolor inflamatorio, nociceptivo, antinocicepción, liofilizado de espárrago.

Abstract

Pain is one of the main reasons for medical consultation, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main option for its treatment, however prolonged use can have serious side effects. In this context, the antinociceptive effect of *Asparagus racemosus* lyophilizate was evaluated at a preclinical level in the formalin model. Male Wistar rats were used. The animals were divided into three groups: 1) they were administered lyophilized asparagus (10 and 100 mg/kg), 2) acetylsalicylic acid (100 mg/kg) and 3) vehicle (saline solution) orally, before administration of 5% formalin, which measures nociceptive behavior. The results showed that the group treated with asparagus freeze-dried presented a significant decrease in nociceptive behavior compared to the control group. The antinociceptive effect of the lyophilizate was comparable to that of ASA, especially in the inflammatory phase of pain. Furthermore, asparagus lyophilizate demonstrated greater pharmacological potency by requiring a lower dose (10 mg/kg) to obtain effects similar to those of ASA (100 mg/kg). In conclusion, asparagus lyophilizate showed a significant antinociceptive and anti-inflammatory effect, similar to ASA, but with a lower dose, which highlights its high pharmacological potency. This suggests that *Asparagus racemosus* could be a therapeutic alternative for the management of nociceptive and inflammatory pain.

Keywords: *Asparagus racemosus*, inflammatory pain, nociceptive, antinociception, asparagus freeze-dried.

Introducción

El dolor es uno de los principales motivos de consulta médica y representa un desafío significativo tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud debido a su complejidad y diversidad etiológica. Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IAPS) es definido como una experiencia sensorial y emocional relacionada con

el daño real o potencial de algún tejido, como respuesta a estímulos perjudiciales detectados por una serie de receptores sensoriales denominados nociceptores, teniendo como función primaria la protección, al alertar sobre posibles lesiones y promover comportamientos de evitación. (Woolf, 2010).

El dolor puede clasificarse en varias categorías, siendo el dolor nociceptivo uno de los más comunes. Este tipo de dolor resulta de la activación de nociceptores en respuesta a estímulos perjudiciales, como lesiones al tejido, cambios de temperatura, estímulos mecánicos o químicos (Woolf, 2010). Este estímulo que llega a los nociceptores es convertido en una señal eléctrica que viaja a través de las fibras nerviosas tipo C y A δ hasta llegar al tálamo y la corteza somatosensorial, donde es interpretada como dolor nociceptivo (Zegarra, 2007). En cuanto, al dolor inflamatorio es un subtipo de dolor nociceptivo que ocurre en respuesta a la inflamación, como en casos de artritis o infecciones (Julius & Basbaum, 2001).

Por otra parte, dentro de las opciones farmacológicas disponibles en el mercado, los antiinflamatorios no esteroides (AINES) son la principal opción en el tratamiento del dolor nociceptivo e inflamatorio. Sin embargo, el uso prolongado de AINES puede tener efectos secundarios significativos en los pacientes, como: úlceras gástricas, insuficiencia renal y problemas cardiovasculares (Brune & Patrignani, 2015). Debido a estos efectos adversos generados por los AINES, ha existido un interés creciente en el uso de extractos y liofilizados de plantas como nuevas alternativas antinociceptivas. Muchas plantas han mostrado tener diferentes propiedades farmacológicas como: antiinflamatorias y analgésicas, ofreciendo una opción para el manejo del dolor; por ejemplo, plantas como la cúrcuma, el jengibre y la *Boswellia serrata* han demostrado eficacia en la reducción del dolor y la inflamación (Srivastava & Mustafa, 1992; Singh et al., 2008).

El espárrago (*Asparagus racemosus*) es una planta perenne proveniente de la India y las regiones de Asia y Europa, siendo ampliamente conocida y valorada tanto por su sabor como por sus aportes nutricionales y propiedades medicinales, dentro de las que se incluyen capacidades antihemorrágicas, anticancerígenas y diuréticas; al igual que previene la formación de cálculos biliares y renales, alivia el dolor menstrual y aumenta la lactancia materna (Fuentes, 2010). Científicamente, *Asparagus racemosus* contiene propiedades bioactivas (saponinas y ácidos fenólicos) que actúan como analgésico natural. (Plangsombat et al., 2016). Las saponinas poseen propiedades antiinflamatorias y pueden inhibir la producción de mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y las citoquinas proinflamatorias, reduciendo así la sensibilidad al dolor (Hostettmann & Marston, 2005). Por su parte, los ácidos fenólicos, incluyendo el ácido ferúlico y el ácido cafeico, cuenta con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, inhibiendo la actividad de enzimas proinflamatorias como la ciclooxigenasa (COX) (Takaki et al., 2008). Sin embargo, no está bien establecido la actividad antinociceptiva del espárrago en los diferentes tipos de dolor. En este sentido, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto antinociceptivo del liofilizado del espárrago (*Asparagus racemosus*) en un modelo murino.

Materiales y Metodología

El experimento se realizó en el bioterio ubicado en la Universidad de Guanajuato División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato.

Animales

Se utilizaron 30 ratas Wistar macho, con un peso corporal de 180-200 gramos. Los animales fueron proporcionados por el bioterio de la Universidad de Guanajuato de la División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato. Los animales fueron mantenidos en cajas de policarbonato, bajo condiciones ambientales controladas como luz y calor (ciclos de luz/oscuridad de 12 horas) e ingesta de agua y alimento *ad libitum*. El manejo y el empleo de los 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 se ajustaron a las regulaciones establecidas por la NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 para el uso y cuidado de los animales de laboratorio. Todas las pruebas experimentales se llevaron a cabo durante la fase de luz con el fin de no influir con los ciclos de sueño. Finalmente, al término de la experimentación, a los animales se les aplicó la eutanasia de acuerdo con la NORMA Oficial Mexicana NOM-033-SAG/ZOO-2014 mediante una sobredosis de dióxido de carbono.

Compuestos

El liofilizado de espárrago se obtuvo de Frutas-Lio de ALPAFE. La solución salina isotónica (0.9%) fue adquirida comercialmente. El ácido acetilsalicílico (ASA) y el formaldehído fueron obtenidos de Sigma-Aldrich.

Prueba de formalina

Las ratas se ambientaron a una temperatura de 23°C en cilindros transparentes durante 30 minutos; se colocaron espejos en la parte inferior, con el fin de observar y evaluar el comportamiento conductual. El ASA (100 mg/Kg) y el liofilizado de espárrago (10 y 100 mg/Kg) se administraron en un volumen de 4 ml/Kg vía oral (v.o) 30 minutos antes de iniciar la prueba de formalina (formaldehidos disueltos en solución salina al 5%). Una vez transcurrido los 30 minutos posterior a la administración del liofilizado de espárrago y ASA se procedió a la administración de 50 mL de formalina al 5% vía intraplantar en la pata trasera derecha. Una vez administrada la formalina, se regresó la rata al cilindro para observar su conducta nociceptiva. Se cuantificó el número de sacudidas; el intervalo total de la prueba fue de 60 minutos con muestreo del conteo en bloques de cada 5 minutos durante un minuto.

Análisis de datos

Los datos obtenidos se expresaron como la media \pm error estándar (E.E.). La diferencia entre medias para cada variable fue estimada por un análisis de varianza (ANOVA) de una vía con un post test de Tukey para establecer la diferencia de medias con un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Resultados

El avance cronológico de la prueba de formalina durante un periodo de 60 minutos, mostró una respuesta esperada en el grupo que recibió solamente Vehículo, la cual se presentó en dos fases: dolor nociceptivo (0-10 min) y dolor inflamatorio (15-60 min). La Figura 1 presenta el curso temporal del número de sacudidas por minuto, cada 5 minutos, durante un periodo de 60 minutos, con los dos tratamientos experimentales: 1) Liofilizado de espárrago (LE) en 10 y 100 mg/kg, 2) Ácido acetilsalicílico (ASA) en dosis de 100 mg/kg, comparados con el grupo control que recibió solución salina; transcurridos 30 minutos se le administró formalina al 5% a los tres tratamientos experimentales. En dicha figura se observa que el grupo Vehículo muestra un comportamiento propio de la prueba, mientras que, tanto en el grupo ASA como en ambas dosis de LE, el número de sacudidas disminuyó en comparación con el grupo Vehículo.

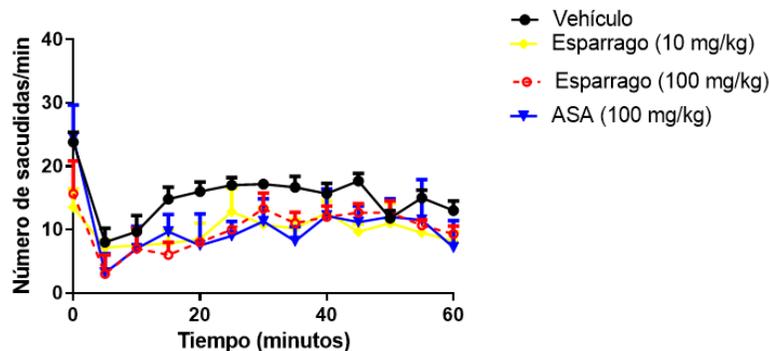


Figura 1. Curso temporal de la prueba de formalina (5%) con la administración v.o de LE (10 y 100 mg/kg) y ASA (100 mg/kg) comparado con el grupo Vehículo. Se muestra el número de sacudidas por minuto en cada bloque de 5 minutos durante 60 minutos. La Figura 2 muestra la comparación del dolor visualizado entre la fase nociceptiva (Fase 1) y en la fase inflamatoria (Fase 2). Las diferentes dosis del LE evaluadas (10 y 100 mg/kg), así como el ASA (100 mg/kg), mostraron efectos antinociceptivos estadísticamente significativos en ambas fases de la prueba de formalina, con mayor efecto en la fase 2 (38 a 49% de reducción del dolor) frente al grupo Vehículo ($p < 0.05$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos experimentales del LE versus ASA.

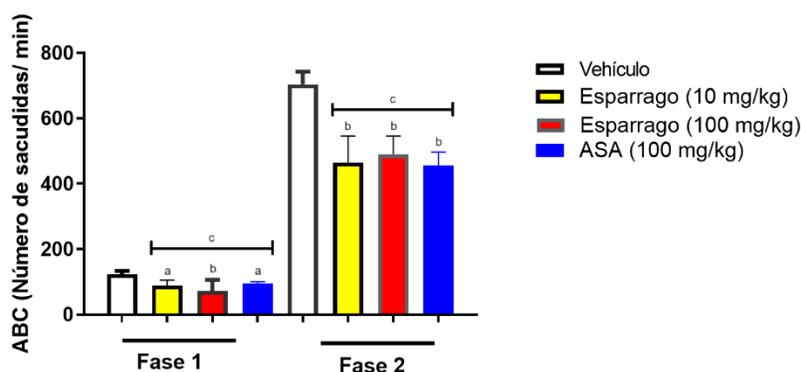


Figura 2. Área bajo la curva de la fase nociceptiva (fase 1) e inflamatoria (fase 2) de los diferentes tratamientos (10 y 100 mg/kg de LE, 100 mg/kg de ASA). a = Diferencia estadísticamente significativa versus Vehículo ($p \leq 0,05$). b = Diferencia estadísticamente significativa versus Vehículo ($p \leq 0,001$). c = Igualdad estadística entre tratamientos (NS).

La Figura 3 muestra el ABC de la conducta nociceptiva global (ambas fases) de las diferentes dosis de LE, así como ASA. En donde se puede apreciar una reducción estadísticamente significativa de la conducta nociceptiva global, tanto del LE como del ASA ($p < 0,05$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos (NS).

Por otra parte, se puede apreciar que el LE mostró una mayor potencia farmacológica comparada con ASA, dado que, se necesita una dosis menor del liofilizado (10 mg/kg) para generar un efecto similar al generado por ASA (100 mg/kg).

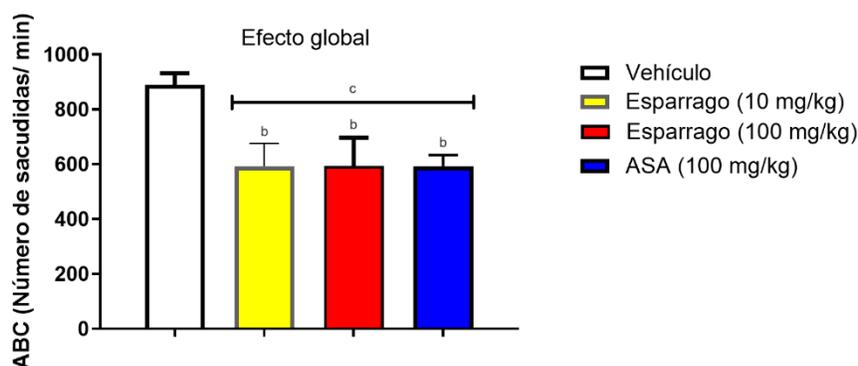


Figura 3. Área bajo la curva global del efecto nociceptivo de los diferentes tratamientos (10 y 100 mg/kg de LE, 100 mg/kg de ASA). b = Diferencia estadísticamente significativa versus Vehículo ($p \leq 0,001$). c = Igualdad estadística entre tratamientos (NS).

Discusión

Los resultados de la presente investigación demuestran no solo que el liofilizado de espárrago (LE) redujo de manera significativa la conducta nociceptiva en el dolor nociceptivo e inflamatorio sino también fue más potente que el ASA, evaluando la interacción y similitudes entre este y el ácido acetil salicílico (ASA). Dichos efectos antinociceptivos posiblemente se pueden deber a propiedades bioactivas como las saponinas y flavonoides. Los flavonoides están presentes en numerosas especies vegetales; puede ser aislada de plantas del género *Rheum* y *Asparagus*, así como de algunos cítricos (Rangel et al., 2016). Las saponinas tienen la capacidad de bloquear los canales iónicos y modular los receptores de dolor en el sistema nervioso central y periférico, reduciendo la percepción de este (Hostettmann & Marston, 2005). Además, estas moléculas tienen propiedades antioxidantes que ayudan a mitigar el daño oxidativo asociado con el dolor nociceptivo (Yin et al., 2014).

La forma de tratar el dolor nociceptivo es principalmente inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX), lo que reduce la síntesis de prostaglandinas, compuestos que contribuyen a la inflamación y el dolor (Vane & Botting, 1998). El

funcionamiento de los analgésicos como inhibidores del dolor se relaciona con el uso farmacológico de los AINES. Su principal efecto es inhabilitar a nivel periférico la ciclooxigenasa y las prostaglandinas (PGE₂), evitando que contribuyan al dolor e inflamación (Usón, 2008). De manera similar, sobre el ASA demuestran una eficacia en la inhibición de las prostaglandinas, que sensibilizan las terminaciones nerviosas al dolor (Rang et al., 2007). Por otro lado, las saponinas han mostrado eficacia en la reducción de la inflamación mediante la inhibición de la producción de mediadores proinflamatorios como las citocinas, prostaglandinas y óxido nítrico (Bachiega et al., 2009).

Conclusión

Estos resultados sugieren que el liofilizado de espárrago posee una eficacia antinociceptiva tanto en el dolor nociceptivo e inflamatorio. Además, mostró ser más potente que el fármaco de referencia. Este descubrimiento podría denotar una gran aportación en la medicina y campo farmacológico, pues cumple como una misma alternativa para dos diferentes tipos de dolor.

Perspectivas

Para fomentar el consumo de espárrago y destacar sus beneficios para la salud más allá del aporte nutricional, considerándolo como posible fármaco en tratamiento de enfermedades que cursan con dolor e inflamación. Además, es fundamental diversificar los productos de espárrago en el mercado, incluyendo liofilizados y extractos naturales con fines medicinales para reducir efectos adversos. Por tal motivo, es necesario promover estudios interdisciplinarios sobre otros posibles efectos beneficiosos, así como su seguridad a largo plazo, además de centrarse en identificar y aislar los compuestos activos específicos responsables del efecto analgésico, para en un futuro poder crear fármacos a base de estos teniendo un gran impacto en el área de la salud.

Bibliografía/Referencias

- Bachiega, T. F., Sforcin, J. M., & de Freitas, O. (2009). Saponins from medicinal plants: A review of their immunomodulatory and anti-inflammatory properties. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(1), 59-68.
- Brune, K., & Patrignani, P. (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*, 8, 105-118. <https://doi.org/10.2147/JPR.S75160>
- Fuentes, J. M. (2010). Caracterización de componentes bioactivos del espárrago verde: obtención de ingredientes funcionales a partir de los subproductos. Universidad de Córdoba. <http://hdl.handle.net/10396/2756>
- Hostettmann, K., & Marston, A. (2005). Saponins. Cambridge University Press. ISBN 0521329701, 9780521329705
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413(6852), 203-210. <https://doi.org/10.1038/35093019>
- Plangsommat, N., Rungsardthong, K., Kongkaneromit, L., Waranuch, N., & Sarisuta, N. Anti-inflammatory activity of liposomes of *Asparagus racemosus* root extracts prepared by various methods. *Exp Ther Med*. (2016); 12(4): 2790-2796. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3661>
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2007). *Farmacología*. 6ª Edición. Madrid: Elsevier España.
- Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). *Rang & Dale's Pharmacology* (8ª ed.). Elsevier.
- Rangel, J. E., Zapata, J. R., & Castro, J. (2016). Evaluación del efecto antinociceptivo de Rutina para la determinación de la DE50 en 2 modelos preclínicos. *Jóvenes en la Ciencia*, 2(1), 6-10. <https://www.jovenesenlaciencia.ugto.mx/index.php/jovenesenlaciencia/article/view/755>

- Singh, G. B., Bani, S., & Gupta, B. D. (2008). Anti-inflammatory activity of *Boswellia serrata*. *Indian Journal of Pharmacology*, 20(4), 139-142.
- Srivastava, K. C., & Mustafa, T. (1992). Ginger (*Zingiber officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Medical Hypotheses*, 39(4), 342-348. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(92\)90059-L](https://doi.org/10.1016/0306-9877(92)90059-L)
- Takaki, I., Bersani-Amado, L. E., Vendruscolo, A., Sartoretto, S. M., Diniz, S. P., Bersani-Amado, C. A., & Cuman, R. K. (2008). Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in experimental animal models. *Journal of Medicinal Food*, 11(4), 741-746. <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.0524>
- Usón, J. (2008). Control farmacológico del dolor nociceptivo. En *Farmacoterapia para el control del dolor: Pautas de uso* (pp. 51-62). Grünenthal. Universidad de Salamanca.
- Vane, J. R., & Botting, R. M. (1998). Mechanism of action of antiinflammatory drugs. *International journal of tissue reactions*, 20(1), 3-15. PMID 9561441
- Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain?. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3742-3744. <https://doi.org/10.1172/JCI45178>
- Yin, J., Zhang, H., & Ye, J. (2014). Traditional Chinese medicine in treatment of metabolic syndrome. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, 8(2), 99-111. <https://doi.org/10.2174/187153008784534330>
- Zegarra, J. W. (2007). Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Médica Peruana*, 24(2), 35-38. ISSN 1728-5917