

ACTIVIDAD ANTINFLAMATORIA DEL PERSEITOL EN UN MODELO DE INFLAMACIÓN AGUDA INDUCIDA POR CARRAGENINA EN RATAS

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF PERSEITOL IN AN ACUTE INFLAMMATION MODEL INDUCED BY CARRAGENIN IN RATS

Rubio Rodríguez Luis¹
Hernández Díaz Juan²

Recibido: 27 de noviembre del 2018
Aceptado: 01 de diciembre del 2018

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la actividad antiinflamatoria del Perseitol de origen natural frente al Diclofenaco como antiinflamatorio patrón en ratas sometidas a inflamación aguda por carragenina.

Material y Métodos: Se utilizaron 12 ratas albinas, asignadas al azar en 4 grupos: Grupo control tratado con SSF. Grupo tratado con *Perseitol* 10 mg/kpc. Grupo tratado con *Perseitol* 5 mg/kpc VO y grupo control positivo tratado con Diclofenaco 2 mg/kg IM. En los 4 grupos se indujo la inflamación de una de las patas de las rata inyectando carragenina al 1% SSF en la región subplantar. La medida del edema plantar se realizó en 1, 2, 3, 4, 5 horas después de la administración de carragenina.

Resultados: El edema plantar fue de diferente magnitud en cada uno de los grupos en estudio. El análisis de resultados mostró diferencias significativas entre el grupo control negativo y los grupos tratados con *Perseitol* 5 y 10 mg/kg a las 4 horas ($p < 0,05$). Al realizar la comparación entre los grupos tratados con *Perseitol* 10 mg/kpc y Diclofenaco 2 mg/kpc a la 4ta hora de seguimiento, se pudo observar que los hallazgos fueron similares en ambos grupos.

Conclusiones: El efecto antiinflamatorio del *Perseitol* en dosis de 10 mg/ kpc VO es equivalente al efecto antiinflamatorio del Diclofenaco a dosis de 2 mg/kpc IM en el modelo de inflamación aguda subplantar inducida con carragenina en ratas.

Palabras Clave: *Perseitol*, inflamación, edema

1 Estudiante del ciclo II de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNT

2 Estudiante del ciclo II de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNT

ABSTRACT

Objective: To evaluate the antiinflammatory activity of Perseitol of natural origin against Diclofenac as an antiinflammatory pattern in rats subjected to acute inflammation by carrageenan.

Material And Method: 12 albino rats were used, assigned at random in 4 groups: Control group, treated with SSF. Group treated with Perseitol 10 mg / kpc VO. Group treated with Perseitol 5 mg / kpc VO and Positive Control Group treated with Diclofenac 2 mg / kg IM. In all 4 groups, inflammation of one of the legs of the rat was induced by injecting 1% carrageenan SSF into the subplantar region. The measurement of plantar edema was performed in 1, 2, 3, 4, 5 hours after the administration of carrageenan.

Results: The plantar edema was of different magnitude in each of the groups under study. The analysis of results showed significant differences between the negative control group and the groups treated with Perseitol 5 and 10 mg / kg at 4 hours ($p < 0.05$). When comparing the groups treated with Perseitol 10 mg / kpc and Diclofenac 2 mg / kpc at the 4th hour of follow-up, it was observed that the findings were similar in both groups.

Conclusions: The antiinflammatory effect of Perseitol at a dose of 10 mg / kpc VO is equivalent to the antiinflammatory effect of Diclofenac at a dose of 2 mg / kpc IM in the model of acute subplantar inflammation induced with carrageenan in rats.

Key Words: Perseitol, inflammation, edema

INTRODUCCIÓN

El empleo etnofarmacológico de plantas en el manejo de procesos inflamatorios crónicos y la necesidad su caracterización farmacológica promueven la evaluación de la actividad antiinflamatoria de sustancias en modelos in vivo. Por ejemplo, el manejo farmacológico actualmente disponible para enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoidea (AR), presentan respuestas no predecibles entre pacientes frente a los fármacos antiinflamatorios, riesgo de reacciones adversas y alto costo. Debido a lo anterior, se hace necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas y/o complementarias para estos problemas de salud, dentro de las cuales están los productos derivados de fuentes naturales ⁽¹⁾.

Al igual que todos los organismos pluricelulares, el organismo humano posee mecanismos de defensa ante cualquier agresión que afecte a sus tejidos. De esta forma las agresiones endógenas o exógenas provocan una cascada defensiva, donde la inmunidad innata logra a través del proceso inflamatorio aislar la lesión, destruye el agente patógeno y repara el tejido con el fin de restaurar su funcionalidad y la del órgano afectado. La inflamación es un proceso fisiológico, defensivo natural del organismo ante agresiones del medio, presentando signos como el dolor, calor, rubor y edema, además de pérdida de funcionalidad ⁽²⁾.

Si consideramos la gran diversidad vegetal peruana y el empleo etnofarmacológico de sustancias obtenidas de fuentes naturales para tratar diversas patologías, entre ellas los procesos inflamatorios crónicos, se hace necesaria e imprescindible su evaluación en modelos biológicos o "in vivo". Dentro de todas las plantas que se conocen como útiles para tratar dichas enfermedades se encuentra la Persea americana, sobre la cual se han descrito trabajos

sobre la actividad antiinflamatoria y analgésica de extractos y fracciones de esta planta^(1, 3,4).

Pese a que, a nivel mundial, la dieta de los seres humanos comprende una amplia variedad de productos animales, vegetales y minerales, desde tiempos ancestrales la humanidad ha tenido una marcada preferencia por los alimentos dulces, lo que explica que a lo largo de la historia se hayan obtenido y sintetizado compuestos para satisfacer esta necesidad. Astiasarán y Martínez (2003) definen edulcorante como “toda sustancia capaz de proporcionar sabor dulce al alimento que la contiene” y agrupan a estos como edulcorantes naturales, edulcorantes nutritivos derivados de productos naturales (azúcares-alcoholes o polioles: sorbitol, manitol, xilitol, maltitol) y edulcorantes intensos (artificiales y de origen vegetal)⁽⁵⁾

Los azúcares alcoholes, también llamados polioles, se utilizan como edulcorantes alternativos al azúcar, ya que no requieren insulina para metabolizarse y, por ello, no elevan la glucemia rápidamente en el cuerpo. Xilitol, manitol y sorbitol son los más frecuentes azúcares alcoholes utilizados para endulzar alimentos como goma de mascar y chocolate. El xilitol también es usado en las pastas de dientes, ya que no puede ser procesado por las bacterias de la boca y de esta manera ayuda a reducir las caries⁽⁶⁾

El fármaco según la invención también es adecuado para estimular la cicatrización en el proceso de cicatrización normal o patológica, como úlceras y costras. Conociendo la existencia de un pedido de patente titulado como “Use of a compound comprising D-mannoheptulose and/or Perseitol for treating and preventing innate immunity modification diseases”, en el cual se menciona que el fármaco también está dirigido al tratamiento y / o prevención de enfermedades parodontales, patologías articulares inflamatorias tales como artritis, de infecciones mucosas, en particular de la mucosa vaginal, intestinal, respiratoria, nasal o auricular, o Infecciones del sistema ocular⁽⁷⁾, nos proponemos evaluar la actividad antiinflamatoria del Perseitol de origen natural frente al diclofenaco como sustancia patrón y así contribuir con una alternativa antiinflamatoria en las enfermedades inflamatorias crónicas. Además hay que dejar en claro que el Perseitol pertenece al grupo de los azúcares alcoholes, que como ya se dijo anteriormente se usan como edulcorantes para consumo humano y por lo tanto no se espera efectos secundarios nocivos.

MATERIAL Y MÉTODO

Material vegetal

Perseitol aislado por el Msc Felipe Rubio (Universidad San Pedro) obtenido de las semillas de Persea americana.

Modelo evaluado

Edema plantar por carragenina (EPC)

Se emplearon ratas albinas hembras, peso entre 100-200 g, de 12 semanas de edad suministradas por el bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNT. Previo ayuno de 12 horas, se administró vía IM el tratamiento a evaluar (patrón diclofenaco) (Novartis sciencies) 2 mg/kg; sustancia a evaluar (solución de Perseitol 2% mg/ kg); vehículo (solución salina fisiológica). A la 2 horas se administra carragenina al 1% como agente inductor de inflamación (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO, USA) suspendida en solución salina (0,1 ml) en la pata trasera izquierda. Se realiza la evaluación del efecto en la 1, 2, 3, 4, 5, 6 horas después de la inducción de la inflamación tras la aplicación del irritante midiendo el diámetro de las patas de los animales con el Vernier. Se calcula la diferencia de desplazamiento entre la pata derecha irritada (tratada) con la izquierda (no tratada). Los resultados se expresan como porcentaje de

inhibición del edema aplicando la fórmula (siendo L_{exp} el promedio de desplazamiento en longitud para los grupos patrón y Perseitol; y L_c el promedio de desplazamiento para el grupo control negativo):

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - [(L_{exp} \times 100) / L_c]$$

Se considera como actividad antiinflamatoria moderada la inhibición del edema del 30 al 65% y como buen efecto antiinflamatorio un valor mayor de 65% ⁽⁷⁾

RESULTADOS

Tabla 1. Actividad antiinflamatoria de Perseitol por el modelo de edema plantar inducido por carragenina.

GRUPO	DOSIS	EDEMA (Longitud en mm)				
		1 (h)	2 (H)	3 (h)	4 (h)	5 (h)
CONTROL	-	2.7 ± 0.2	4.1 ± 0.05	6.2 ± 0.01	6.4 ± 0.02	6.1 ± 0.02
DICLOFENACO	5 mg/kg	1.5 ± 0.01	2.2 ± 0.036	2.5 ± 0.076	2.3 ± 0.23	2.4 ± 0.27
		(44.5)	(51.3)	(59.7)	(64.1)	(60.7)
PERSEITOL	10 mg/kg	1.6 ± 0.21	2.2 ± 0.064	2.8 ± 0.072	2.5 ± 0.062	2.5 ± 0.199
		(40.74)	(53.66)	(54.84)	(60.93)	(59.01)
PERSEITOL	5 mg/kg	1.6 ± 0.065	2.1 ± 0.11	2.6 ± 0.08	2.5 ± 0.02	2.5 ± 0.04
		(40.74)	(48.78)	(58.06)	(60.93)	(59.01)

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se empleó el modelo agudo de inflamación condicionado por mediadores proinflamatorios. La inducción de diferentes edemas plantares ha sido ampliamente reconocido como modelos de inflamación aguda. En el caso del edema inducido por carragenina se encuentran involucradas la histamina y la serotonina en la fase inicial, pero a partir de la 4ta o 5ta hora, la inflamación está condicionada principalmente por la presencia de prostaglandina E2 y leucotrieno B4; de ahí que los compuestos inhibidores de la síntesis de dichos mediadores o antagonistas de sus receptores resultan eficaces en la inhibición de edema inducido⁽⁸⁾

El edema inducido por inyección suplantar de 0,1 mL de carragenina al 1% fue menor por el tratamiento con cualesquiera de las 2 dosis ensayadas del Perseitol (Tabla 1). En la dosis (10 mg/kg) se observaba una inhibición a partir de la primera hora del 40.74 % del edema y una inhibición del edema de 60.93 % en la cuarta hora. El comportamiento antiinflamatorio del Perseitol es similar al del diclofenaco (patrón) en el tiempo, no mostrando una diferencia significativa entre ambas sustancias; por lo tanto se puede afirmar que la actividad antiinflamatoria del Perseitol es similar a la del diclofenaco. La dosis de 5 mg/kg mostró un comportamiento antiinflamatorio similar al de la dosis mayor. La inhibición de la inflamación para el Perseitol presentó diferencias significativas para $p < 0.05$ entre los grupos tratados con Perseitol y el grupo control.

Este comportamiento del Perseitol se puede explicar a partir de los porcentajes de inhibición del edema obtenido con la carragenina en el tiempo. Según los valores obtenidos se puede

sugerir que el Perseitol inhibe la liberación o acción serotonina e histamina probablemente por un bloqueo directo de sus receptores en el organismo.

Si consideramos el aporte de Leal Toro M⁽⁷⁾, a la cuarta hora el efecto inhibitorio de la inflamación del Perseitol es de alrededor del 61%, por lo tanto se puede decir que la sustancia ensayada tiene un efecto antiinflamatorio moderado; pero solamente a un 4 % de tener un buen efecto antiinflamatorio. Lo más importante y destacable del efecto farmacológico del Perseitol es que su molécula tiene 7 carbonos y es muy parecida a la glucosa, por lo que no se esperarían efectos tóxicos para el ser humano, según un examen de toxicidad aguda donde se refiere que se necesita una gran cantidad de Perseitol para mostrar efectos tóxicos.

CONCLUSIÓN

Este estudio demostró una actividad antiinflamatoria moderada del Perseitol en el modelo de inflamación aguda inducida por carragenina en ratas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Guevara M, Ospina Giraldo L, Rincón Velandia J. Actividad antiinflamatoria de extractos y fracciones de *Myrcianthesleucoxila*, *Caleaprunifolia*, *Curatella americana* Y *Physalis peruviana* en los modelos edema auricular por TPA, edema plantar por carragenina y artritis inducida por colágeno. *Biosalud* 2011; 10 (1): 9 - 18.
2. Villalba Herrera E. Inflamacion I. *Revista de Actualización Clínica* 2014; 43 (1): 2261.
3. Jiménez Colqui S. Actividad analgésica del extracto etanólico de las cascaras de las pepas *Persea americana* Mill "Palta fuerte" en ratones [Tesis de Licenciatura]. Lima: Repositorio.uwiener, Universidad Privada Norbert Wiener; 2016.
4. García Hernández A, López Barreiro M, Morejón Rodríguez Z, Boucourt Rodríguez E, Victoria Amador M, Martínez Hormaza I et al. Validación preclínica de actividad analgésica periférica y central de la decocción de hojas frescas de *Persea americana* Mill. (aguacate) y *Musa x paradisiaca* L. (plátano). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2014;19 (1): 225 -234.
5. Guerrero Villegas T, Mora Flores G. Posibles riesgos para la salud debido al consumo de aspartame. *Enfoque UTE* 2014; 5(2):1-13.
6. Laguna García J, Martínez Montes F, Piña Garza E, Pardo Vázquez J, Riveros Rosas H, Mendoza Murillo C. *Bioquímica de Laguna*. 3rd ed. México: Editorial El Manual Moderno; Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Facultad de Medicina; 2009.
7. Leal Toro M. Evaluación del efecto antiinflamatorio de un concentrado de frutos de *Aristolelia chilensis* en un modelo de inflamación aguda subplantar inducida por carragenina en ratas [Tesis de Licenciatura]. Valdivia: Sistema de Bibliotecas UACH /CyberTesis UACH, Universidad Austral de Chile; 2009.
8. Núñez Figueredo Y, Montero Alarcón C, Agüero Fernández S, Muñoz Cernuda A. Efecto antiinflamatorio preclínico del polvo seco de *Caléndula officinalis*. *Latin American Journal of Pharmacy* 2007; 26 (4): 548 - 552.