

Actividad antipirética del producto natural Noni-C en un modelo experimental en conejos

Antipyretic activity of the natural product called Noni C in an experimental rabbit model

MSc. Sara María Martínez Martín; Dra. María del Carmen Jiménez Martínez; Lic. Anabel Laza Correa; Dra. Sarai del Río Brito

Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: en la medicina tradicional de Cuba se usa el fruto de la planta conocida como Noni por su efecto beneficioso sobre la salud. A esta se le atribuyen innumerables propiedades curativas. Sin embargo, no existen estudios preclínicos que demuestren el efecto antipirético y validen su uso.

Objetivo: evaluar la actividad antipirética del producto natural Noni-C (*Morinda Citrifolia Linn*) en un modelo experimental en conejos.

Métodos: se realizó un ensayo preclínico en el Departamento de Investigaciones Médico Militares del Hospital militar "Dr. Luis Díaz Soto". Se utilizaron 30 conejos de la línea nueva Zelanda, sexo masculino y peso corporal entre 2,2 – 2,5 kg, distribuidos al azar en 5 grupos. Al grupo I se le inoculó Cloruro de Sodio 0,9 %, mientras que el grupo II fue tratado con ibuprofeno (100 mg/Kg). A los grupos III, IV y V se les administró Noni-C en dosis de 200, 400 y 800 mg/Kg respectivamente. Se midió temperatura basal rectal y los tiempos de una, dos, cuatro y seis horas postratamiento. Como inductor de la fiebre se utilizó una solución al 20 % de levadura desecada en cloruro de sodio al 0,9 %. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$.

Resultados: se observó una disminución significativa de la temperatura corporal ($p=0,00$) a las dosis de 400 y 800 mg/Kg de Noni-C (38,5 °C y 38,2 °C) respectivamente, similar al del fármaco de referencia ibuprofeno, 38,5 °C posterior a las 2 horas de haber suministrado la sustancia en estudio. Se pudo concluir que el producto natural Noni-C mostró actividad antipirética a las dosis de 400 y 800 mg/Kg administrado por vía oral.

Palabras clave: *Morinda citrifolia* Linn, Noni-C, conejos, hipertermia, fiebre, modelo animal, plantas medicinales.

ABSTRACT

Introduction: in the Cuban traditional folk medicine, the fruit of a plant called Noni is used because of its beneficial effects on health and attributable curative qualities. However, there are no preclinical research studies that prove the antipyretic effect of Noni and validate its use in this field.

Objective: to evaluate the antipyretic activity of the natural product Noni C (*Morinda Citrifolia* Linn) in an experimental rabbit model.

Methods: a preclinical assay was performed in the military medical research department of "Dr Luis Diaz Soto" military hospital. Thirty male New Zealand-line rabbits, weighed 2.2-2.5 kg and randomly distributed into 5 groups were used in the study. The first group was inoculated 0.9% sodium chloride; Group II was treated with Ibuprofen (100 mg/kg) whereas groups III, IV and V received Noni C at a dose of 200, 400 and 800 mg/kg, respectively. The basal rectal temperatures were measured at one, two, four and six hours after the treatment. The fever inducer was 0.9% sodium chloride-dried 20% yeast solution. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results: body temperature significantly lowered with the 400 and 800 mg doses (38.5 and 38.2) respectively, similar to the figure of the reference drug Ibuprofen after two hours of administration of the substance under study.

Conclusions: it was concluded that the natural product Noni-C showed its antipyretic action with the 400 and 800 mg/kg orally administered doses.

Keywords: *Morinda citrifolia* Linn, Noni-C, rabbits, hyperthermia, fever, animal model, medicinal plants.

INTRODUCCIÓN

La antipirexia es una de las más antiguas, extendidas y conocidas prácticas terapéuticas.^{1,2} La mayoría de los fármacos empleados para la disminución de la temperatura pertenecen al grupo farmacológico analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que en la actualidad constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos y utilizados en la práctica médica diaria.² Sus frecuentes reacciones adversas hacen necesaria la búsqueda de otras alternativas de tratamiento, siendo las plantas medicinales una novedosa fuente de exploración.

Noni es el nombre hawaiano de la *Morinda citrifolia* Linn, planta que se considera la reina de la familia *Rubiaceae*, pertenece a la clase Magnoliopsida, género *Morinda* y especie *citrifolia*.^{3,4} Es conocida con diferentes nombres en diferentes partes del mundo como es el caso de "manzana de los cerdos" en las Islas Caimán, "Duley o árbol que quita el dolor" en Haití, "Fruta del queso" en Australia o "Mora de la India", también se le llama "planta errante" porque adjunta a cada semilla hay una

bolsa de aire que le permite viajar sobre el agua por meses, incluso por el agua de mar, de un país a otro, es un árbol que mide entre 6 y 10 metros de altura, su flor es de color blanco.⁵

Entre sus ventajas, tiene una enorme capacidad para sobrevivir en los ambientes más desfavorables por su extremada resistencia a los suelos salinos. Además, da frutos durante todo el año con un tamaño semejante al de una papa de apariencia grumosa, con una cáscara serosa y traslúcida, cuyo color puede variar desde verde hasta negro. Al madurarse desprende el rancio olor que la caracteriza.⁵ Más rara que la apariencia y el olor del Noni, es su larga historia de usos medicinales eficaces reportados por los polinesios y los estudios científicos que desde 1950 se han estado realizando sin poder descubrir su gran "secreto". Fue traída a Cuba en los albores del siglo XX, aunque sólo en años recientes cobró fama de milagrosa para muchísimos males.⁵

Estudios etnobotánicos le atribuyen propiedades digestivas, tónicas, estimulantes, nutritivas, proliferantes celular, regulador endocrino, analgésico, antiinflamatorio, antioxidante, vasodilatador, desintoxicante, antibacteriano, antipirético y diurético.^{6,7}

Se utiliza en muchas partes del mundo, por ejemplo en Viet- Nam se usa como desobstruyente, emenagogo, en la enfermedad de la gota, en heridas y úlceras. En países como China, los Kahunas o "sanadores" tradicionales empleaban todas las partes de la planta: flores, corteza, raíces y especialmente el fruto para tratar las fiebres, infecciones, problema renales, diarreas, estreñimiento, asma, picaduras de insectos, mordeduras de animales y muchas otras enfermedades. En la India se utiliza con fines ornamentales para extraer la materia tintórea de las raíces.^{4,5}

Varios compuestos han sido identificados, fundamentalmente en el fruto, que por su importancia se pueden relacionar de la manera siguiente: terpenos, norepinefrina, damnacanthal, escopoletina, antraquinones, aminoácidos, fitonutrientes, flavonoides, cisteína, eugenol, cistina, acubina, alzarina, ácido caproico, nordamnacanthal, proxeronina, sodio, potasio y muchos otros mas, además contiene muchos alcaloides que ayudan a regenerar células dañadas e incrementar las defensas de manera natural, contribuye a estabilizar los niveles de acidez, lo que facilita el funcionamiento del hígado, el páncreas, la vejiga y el aparato reproductor femenino, además, mejora los niveles de azúcar en sangre, neutraliza el oxalato de calcio y evita la formación de cálculos renales.^{4,5}

La presencia de estos compuestos y sus bondades justifican su aceptación a escala mundial, aunque en realidad, muchas de estas facultades no se han demostrado científicamente. Por lo antes expuesto fue objetivo de esta investigación evaluar la actividad antipirética del producto natural Noni-C (*M. Citrifolia L.*) en un modelo experimental en conejo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental preclínico para evaluar la actividad antipirética atribuida de forma tradicional al producto natural Noni-C (*M. Citrifolia L.*), en el Departamento de Investigaciones Médico Militares del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", Habana del Este, Cuba, en el periodo comprendido entre marzo y junio del año 2013.

La sustancia de ensayo fue el Noni-C 100 % puro, pulverizado e irradiado obtenido a partir del fruto maduro, peso entre 70-100 g, cosechado en la fincas de la agricultura de la Fuerzas Armadas Revolucionarias y el Ministerio del Interior, producido por Planta Procesadora Especial Carretera al Dique y Rotonda Naval Habana del Este, con número de Lote 61103.

En el estudio físico-químico se demostró que el test de clasificación de toxicidad aguda el producto del Noni-C clasifica como no tóxico a la dosis de 200 mg/Kg. El producto Noni-C posee una composición química-física adecuada para sus características de acuerdo a lo establecido por normas ISO17511:2003⁷ (tabla 1).

Tabla 1. Caracterización químico física

Lote	Humedad	Sólidos totales %	Sólidos solubles %	Sólidos insolubles	pH (10 %)	pH (1 %)
61103	5,18 (0,06)	94,82 (0,03 %)	94,06 (0,14)	0,75 (0,2)	3,91 (0,01)	4,08 (0,01)

Las muestras fueron analizadas por duplicado; el valor que se refleja es el promedio de cada lote y la DE

Los valores de pH están referidas a soluciones acuosas debido a la naturaleza de la muestra (polvo).

Una solución al 10 %.

Una solución al 1 %.

Dosificación

El Noni-C se preparó en un extracto acuoso con la siguiente proporción: 0,833g (equivalente a 1000mg de Noni -C) disuelto en 100 mL de agua destilada y se administró por intubación gástrica mediante una cánula curva metálica 18 G.

Animales de experimentación

El modelo experimental se llevó a cabo en 30 conejos del sexo masculino de la de la línea nueva Zelanda, de peso corporal promedio entre 2,2 - 2,5 kg, provenientes del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB) de Cuba, distribuidos de forma aleatoria en 5 grupos de trabajo (n=6). Los animales se mantuvieron en el área del vivario a régimen de luz - oscuridad 12/12 horas, recibieron como alimento pienso peletizado y el agua fue de calidad apta para consumo humano. El acceso a los alimentos y al agua fue a libre demanda. Los animales fueron sometidos a cuarentena e inspección clínica diaria durante cinco días antes del inicio de experimento.

Grupos experimentales

Grupo I: Cloruro de Sodio 0,9 % (control negativo).

Grupo II: Ibuprofeno 100 mg/kg (control positivo).

Grupo III: Noni-C dosis 200 mg/kg.

Grupo IV: Noni-C dosis 400 mg/kg.

Grupo V: Noni-C dosis 800 mg/kg.

Evaluación de la actividad antipirética

Los animales se mantuvieron en ayuno durante 24 horas antes de comenzar la experiencia, únicamente tomaban agua a libre demanda, seguidamente se midió la temperatura rectal para solo incluir animales sanos en el estudio. La inducción de la fiebre fue realizada mediante el método químico de la inoculación por vía intraperitoneal con solución al 20 % de levadura desecada en cloruro de sodio al 0,9 % (Fermipan American Yeast Solea Corp. EE. UU.), a una dosis de 2g/kg.

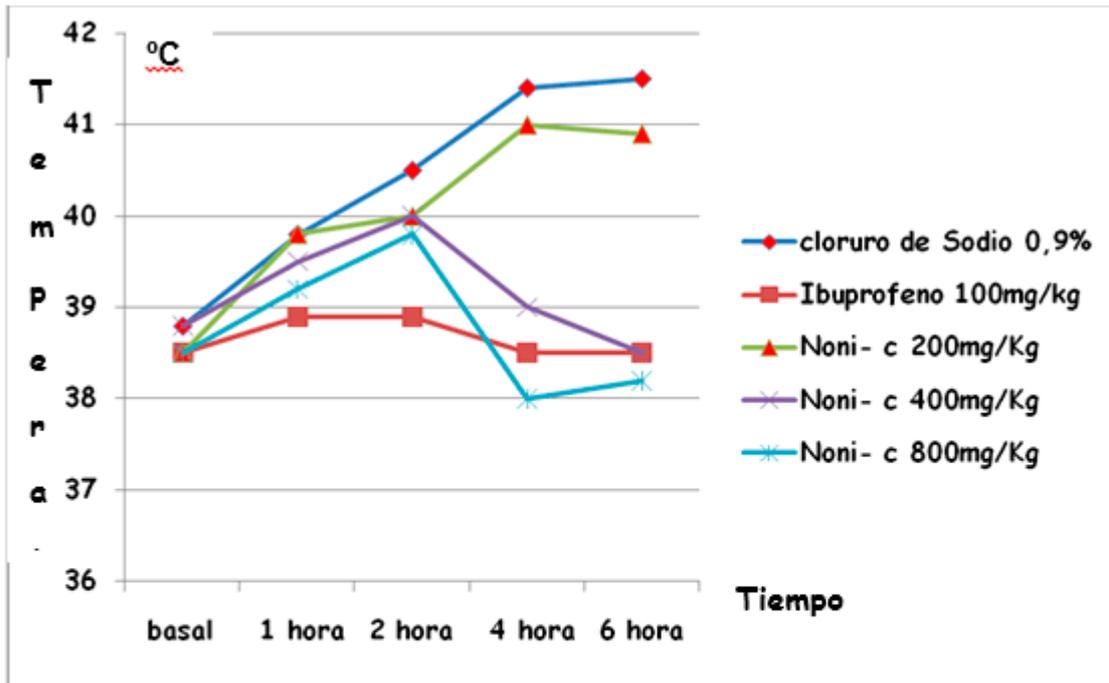
Se tomó como fiebre un aumento de 1,5 °C sobre el valor inicial de la temperatura. La primera toma de temperatura se realizó justo antes de la inoculación de levadura para determinar la temperatura basal, luego se tomó la temperatura a los tiempos una, dos, cuatro y seis horas postratamiento. La levadura se les administró a las 9.00 am, después de confirmada la piresis (Temperatura >1,5 °C), se administraron las drogas a evaluar por vía oral mediante cánula intragástrica. La temperatura fue controlada por vía rectal con termómetro de mercurio en grados Celsius (°C).

Los datos obtenidos fueron procesados de forma automática mediante el paquete estadístico el SPSS 11.5. Se realizó estadística descriptiva y para detectar diferencias significativas entre grupos fue utilizada la prueba no paramétrica test de Mann-Whitney. El nivel de significación se fijó en $p \leq 0,05$.

El estudio experimental se realizó cumplimentando las condiciones de las Buenas Prácticas de Laboratorio, lo establecido en las guías para el manejo de animales de laboratorio, los principios éticos universales para la experimentación,⁸ y los Procedimientos Operacionales de Trabajo del Departamento de Investigaciones Médico Militares del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto".

RESULTADOS

La figura muestra la actividad antipirética del producto natural Noni-C, se observó una disminución significativa de la temperatura corporal ($p=0,00$) a las dosis de 400 y 800 mg/kg (38,5 °C y 38,2 °C) respectivamente, posterior a las 2 horas de haber suministrado la sustancia en estudio, comportándose de forma similar al fármaco de referencia ibuprofeno (38,5 °C).



p>0,05 Cloruro de Sodio 0,9 % vs Noni-C 200 mg/kg.

*P<0,05 Cloruro de Sodio 0,9 % vs Noni-C 400 mg/kg.

*P<0,05 Cloruro de Sodio 0,9 % vs Noni-C 800 mg/kg.

Fig. Efecto antipirético del producto natural Noni-C (*Morinda citrifolia* Linn) a las dosis de 200, 400 y 800 mg/kg en conejos Nueva Zelanda.

DISCUSIÓN

En esta investigación se empleó la levadura como fuente de lipopolisacáridos (LPS), que actúa estimulando la biosíntesis y liberación por los neutrófilos, principalmente de un pirógeno endógeno de naturaleza proteica que una vez liberado a la circulación general pasa al sistema nervioso central y estimula la liberación de prostaglandina (PGE₂), observándose aumento de la temperatura hasta niveles

febriles.^{2,9} Por su parte, el ibuprofeno es un AINE, del grupo del ácido propiónico, cuya actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria ha sido ampliamente demostrada tanto experimentalmente como en el hombre,¹ motivos estos de su elección para este estudio como control positivo.

Las dosis de 400 y 800 mg/kg del producto natural Noni-C demostraron tener un efecto depresor significativo de más de 2 °C; patrón similar al demostrado con el tratamiento de ibuprofeno, sin embargo, a dosis de 200 mg/kg de Noni-C el efecto desaparece. Este efecto podría explicarse por posibles mecanismos de acción a nivel de la inflamación, inhibición de la síntesis de prostaglandinas y mediadores de la respuesta inflamatoria (citoquinas) que dan un efecto antipirético directo.¹⁰ O al hecho que en la composición química de las frutas de la *M. citrifolia* aparecen diversos tipos de flavonoides con reportados efectos antipiréticos y antiinflamatorio. El 2"- 0 - ramnosil 4"- 0 - metil - vitexina, flavonoide aislado de las hojas de *Piper ossanum* C. del Trel, y presente en el fruto del Noni-C, posee efecto antiinflamatorio

similar al piroxican en ratas.¹¹ Recién se ha reportado que otro compuesto, el eugenol, actúa inhibiendo la liberación de prostaglandinas, esto explicaría su probada actividad antipirética.^{12,13}

Los resultados obtenidos en otros estudios que han evaluado el efecto antipirético a diferentes niveles de dosis reportaron resultados cuantitativamente similares: *Martínez SM y cols.*¹⁴ con el *Rosmarinus officinalis* L. a la dosis de 400 mg/Kg y *Juana Tillán Capó*¹⁵ en animales tratados con el extracto fluido de *Pimenta dioica* a la dosis de 412,5 mg/kg. De manera análoga se comportaron el extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. en ratas y extractos etanólicos obtenidos de las hojas de *Maytenus macrocarpa*, plantas estas con acción antipirética comprobada.^{15,16}

La mayoría de los autores relacionan las innumerables propiedades curativas atribuidas a la *M. citrifolia* y su uso en afecciones diversas, que se debe a la acción sinérgica de todos sus compuestos y que funciona óptimamente en conjunción con los antioxidantes.^{5,6}

Se concluye que el producto natural Noni- C mostró actividad antipirética a las dosis de 400 y 800 mg/Kg por vía oral, lo que justificaría continuar los estudios de este tipo, así como en humanos, para finalmente realizar los correspondientes ensayos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huaccho Rojas JJ, Caverro Aguilar ES, Quezada Rojas MA, Lara Paredes AM, Lluen Escobar SE, Paragulla Bocángel AA, et al. Efectos sobre la temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y electrocardiograma de *Maytenus macrocarpa* (Ruiz & Pav.) Briq. (chuchuhuasi). Rev Cubana Plant Med. 2012 Sep [citado 27 May 2015];17(3):233-43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962012000300004&lng=es
2. Esther O, Oluwole A, Ajidahun A. Analgesic, antiinflammatory and antipyretic effects of dried root ethanolic extract of *Strophanthus sarmentosusp*. DC (Apocynaceae). International Research J Pharm Pharmacol. 2011;1(4):62-9.
3. Basar S, Uhlenhut K, Högger P, Schöne F, Westendorf J. Analgesic and antiinflammatory activity of *Morinda citrifolia* L. (Noni). Fruit Phytother Res. 2010;24:38-42.
4. Jiménez Martínez MC, Maceira Cubiles MA, Martínez Martín SM, Pérez de Alejo JL, Montero González T. Efecto del Noni C sobre el daño hepático inducido por tetracloruro de carbono en ratas. Rev Cubana Plant Med. 2013;18(1):92-9.
5. Sánchez Rodríguez N, Bu Wong M, Pérez-Saad H, Lara Fernández G, Scull I. Efecto del zumo de *Morinda citrifolia* L. (noni) en modelos de analgesia. Rev Cubana Plant Med. 2012;17(3):213-22.
6. Roig JT. Plantas Medicinales, Aromáticas y Venenosas de Cuba. Vol II. La Habana: Científico-Técnica; 2008.
7. Morón F, Victoria MC, Morejón Z, López M, García AI. Tamizaje fitoquímico, actividad analgésica y antiinflamatoria de decocción de *Costus pictus* D. Don. Rev Cubana Plant Med. 2008 [citado 8 Mar 2010];13(4):[aprox. 3 p.]. Disponible

en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962008000400013&lng=es&nrm=iso&tlng=es

7. Ministerio de salud Pública (Cuba). Dirección Nacional de Farmacia. Formulario Nacional. Fitofármacos y Apifármacos. Formulaciones simples. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.

8. Garcés Giraldo LF, Giraldo Zuluaga C. Bioética en la experimentación científica con animales: cuestión de reglamentación o de actitud humana. Revista Lasallista de Investigación 2012;9(1):159-66.

9. Jiménez Martínez MC, Sebazco Pernas C, Pérez Alejo JL, Martínez Martín SM. Evaluación de la actividad ergogénica del producto natural Noni-C®. Rev Cubana Plant Med. 2013;18(3):479-86.

10. Hernández del Río Miriela, Pizarro Espín Arelys, Saucedo Hernández Yanelis, Llerena Bernal Tania, Tamayo Irzula Maibia, Blanco Machado Freisman. Actividad antipirética de un extracto acuoso de *Cecropia peltata* L. en ratas de la línea Wistar como modelo experimental. Acta Médica del Centro 2014;8(3):14-20.

11. Hartemink AE. The invasive shrub *Piper aduncum* in Papua New Guinea: a review. J Tropical Forest Science 2010;22(2):202-13.

12. Vázquez AI, Sánchez C, Delgado N, Alfonso A, Ortega Y, Sánchez H. Antiinflammatory and analgesic activities of red seaweed *Dichotomaria obtusata*. Brazilian J Pharmaceutical Sciences. 2011;47(1):111-8.

13. Martínez Hormaza I, Victoria Amador MC, Brito Álvarez G, Morón Rodríguez F.

Validación preclínica de las actividades antinociceptiva, antiinflamatoria y antipirética de decocción de hojas de *Cordia martinicensis*. Revista Cubana de Plantas Medicinales 2014;19(1):29-39.

14. Martínez Martín Sara M, Paz Naranjo José de la, Corral Salvadó Aida, Martínez Ruiz Carlos. Actividad diurética y antipirética de un extracto fluido de *Rosmarinus officinalis* L. en ratas. Rev Cubana Plant Med. 2004 Abr [citado 27 May 2015];9(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962004000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

15. Benítez A, Tillán J, Cabrera Y. Actividad analgésica y antipirética de un extracto fluido de *Pimenta dioica* L. y evaluación de su toxicidad aguda oral. Rev Cubana Farm. 1998;32(3):7-9.

16. West Brett J, Deng Shixin, Jarakae Jensen C. Nutrient and phytochemical analyses of processed noni puree. Food Research International 2011;44(7):2295-301.

Fecha de entrada: 2 de abril de 2015.

Fecha de aprobación: 02 de junio de 2015.

Dra. María del Carmen Jiménez Martínez. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba. E-mail: mcarmenjm@infomed.sld.cu
