

Efecto del zumo de *Morinda citrifolia* L. (noni) en modelos de analgesia

Effect of *Morinda citrifolia* L. (noni) in analgesic models

MSc. Nora Sánchez Rodríguez,¹ MSc. Margarita Bu Wong,¹ Dr. Cs. Héctor Pérez-Saad,¹ MSc. Gloria Lara Fernández,¹ Dr. Isidoro Scull¹¹

¹ Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN). La Habana, Cuba.

¹¹ Instituto Politécnico "Villena Revolución". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: *Morinda citrifolia* L. (noni) ha despertado gran interés y expectativa dentro de la población cubana debido a las propiedades medicinales que se le atribuyen. Investigaciones realizadas evidencian las propiedades analgésicas de algunas de sus partes.

Objetivos: evaluar el efecto del zumo de noni en diferentes modelos de analgesia.

Métodos: se utilizaron dosis (450, 900 y 1 800 mg/kg) del zumo de noni, a partir de contenido en peso seco; se administró por vía intraperitoneal a ratones OF1 en el modelo de irritación peritoneal por ácido acético 0,6 % y se cuantificó el número de contorsiones o estiramientos. Además, se utilizó el modelo del plato caliente y el de la retirada de la cola.

Resultados: el zumo de noni fue efectivo de manera dependiente de la dosis en reducir el número de contorsiones inducidas por el ácido acético. En los modelos del plato caliente y de retirada de la cola, solo la dosis más alta prolongó de manera estadísticamente significativa el tiempo de reacción.

Conclusiones: los resultados sugieren que el efecto analgésico de noni es fundamentalmente de mecanismo periférico.

Palabras clave: *Morinda citrifolia*, noni, noni zumo, analgesia.

ABSTRACT

Introduction: *Morinda citrifolia* L. (noni) has aroused great interest and expectations in the Cuban population due to attributed medicinal properties.

Several research works have suggested the analgesic effect of several parts of the plant.

Objectives: to evaluate the effect of Noni juice in different analgesic models.

Methods: there were used 450, 900, and 1 800 mg/kg doses of the juice, based on the dry content weight. They were administered intraperitoneally to adult male mice OF1 in the peritoneal irritation model induced by acetic acid at 0.6 % concentration, and the number of contorsions or stretchings was quantified. Additionally, the hot plate and the tail immersed in hot water models were applied.

Results: the noni juice was effective in reducing the number of contortions induced by the acetic acid in a dose-dependent manner. Just the highest dose of the juice increased significantly the time of reaction in the hot plate and in the tail immersion test.

Conclusions: these results suggest that the analgesic effect of Noni juice is basically peripheral.

Key words: *Morinda citrifolia*, noni, noni juice, analgesia.

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales constituyen un elemento terapéutico por excelencia en la medicina tradicional y popular. Los científicos y profesionales de la medicina han mostrado creciente interés en este campo, en la medida en que reconocen los verdaderos beneficios para la salud de estos productos. Su estudio representa un desafío para los investigadores quienes tratan de demostrar con evidencias científicas sus propiedades terapéuticas. Instituciones de carácter Internacional como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) apoyan estos estudios.

La *Morinda citrifolia* L., de la familia Rubiaceae, es conocida también como noni, y a todas las partes de la planta como el fruto, hojas, flores, corteza y raíces se le han atribuido usos medicinales. El crecimiento y desarrollo de esta planta está en dependencia de las condiciones del clima, características del suelo, régimen de precipitaciones y los efectos del ambiente donde se cultive.¹ Las hojas y el fruto han sido utilizados por más de 2 000 años para el tratamiento de la artritis, para reducir diferentes tipos de dolor, así como para tratar varias enfermedades, tradición aún vigente.²⁻⁴

Más de 200 compuestos fitoquímicos han sido identificados en la planta de noni, como son los flavonoides, los polisacáridos, los glicósidos, las antraquinonas y los triterpenos.^{5,6} Otros compuestos también han sido identificados: escopoletina, damnacanthal, ácidos orgánicos (caproico y caprílico), vitaminas (ácido ascórbico y provitamina A), aminoácidos como el ácido aspártico y minerales.^{5,7,8} Además, *Heinicke* y *Solomon* reportaron alcaloides, noradrenalina, serotonina y la presencia de un nuevo compuesto, la proxeronina, que se considera precursor de la xeronina, un alcaloide que se plantea que al combinarse con las proteínas humanas mejoran su funcionalidad.⁹⁻¹¹

En 2003 se aprobó por la comisión Europea considerar al jugo de la fruta del noni como un nuevo alimento, por poseer gran variedad de nutrientes y que los estudios toxicológicos en cultivo de tejido, en animales de experimentación y en los estudios clínicos demostraron que no posee efectos adversos.¹²⁻¹⁴

Por otra parte, se ha planteado que el noni tiene efectos antimicrobiano, anticanceroso, antioxidante, antiinflamatorio y analgésico,^{5,15} por lo que es conocido el jugo del noni en etnomedicina como *pain killer*^{2,3} o "el árbol analgésico".

El noni cubano podría tener características físicas y químicas propias debido a condiciones agrotécnicas y climáticas específicas. El objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto analgésico del zumo de noni producido en Cuba en modelos experimentales de analgesia.

MÉTODOS

Se utilizaron ratones machos, adultos jóvenes de la cepa OF1, de peso corporal entre 20 y 24 g, obtenidos en el Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), los que se adaptaron durante una semana a las condiciones del laboratorio, y se mantuvieron con libre acceso a agua y comida. Se garantizó el bienestar de los animales y se redujo al mínimo el dolor asociado a los procedimientos empleados, de acuerdo con las regulaciones del CENPALAB para el uso y cuidado de los animales de laboratorio. Atendiendo a las normas de la bioética establecida en todos los modelos experimentales se utilizó el menor número de animales posible.

El producto a evaluar consistió en el zumo de la fruta madura del noni, el cual fue suministrado por el Instituto Politécnico "Villena/Revolución", La Habana. Se conservó en diferentes frascos ámbar y en congelación (- 20 °C) hasta su empleo, cada uno con la cantidad suficiente para cada experimento particular. El zumo así preparado se comporta como una disolución acuosa. Una muestra del material fue secado con el objetivo de conocer el peso de sus sólidos totales y así poder calcular las dosis (450, 900, 1 800 mg/kg) correspondientes a los volúmenes administrados (0,005; 0,01 y 0,1 mL/g de peso corporal) por vía intraperitoneal, respectivamente. En todos los experimentos se emplearon 4 grupos de ratones de 10 animales cada uno; 1 como control, y los grupos 2, 3, y 4 con las dosis referidas, respectivamente.

Reactivos químicos: ácido acético glacial de la BDH, Inglaterra.

Pruebas de analgesia

*Irritación peritoneal por ácido acético:*¹⁶ la prueba consistió en la administración intraperitoneal de ácido acético 0,6 % y la cuantificación durante los 30 min siguientes del número de contorsiones o estiramientos de los animales. Las dosis de noni se administraron 30 min antes del ácido acético .

*Prueba del plato caliente:*¹⁷ la prueba consistió en la colocación de los animales en una plancha caliente a 55 °C, regulada por un ultratermostato, restringiendo sus movimientos dentro de un cilindro de cristal transparente de 10 cm de diámetro y 15 cm de altura. Como medida del tiempo de reacción ante el dolor se tomó la latencia, en segundos, del lamido de una de las patas traseras o la sacudida de esta. El tiempo máximo de medición de cada prueba fue de 2 min.

*Prueba de la cola:*¹⁷ los animales se tomaron por el lomo y se colocaron sobre una plataforma, introduciendo la punta de la cola en agua caliente (55 °C) regulada por

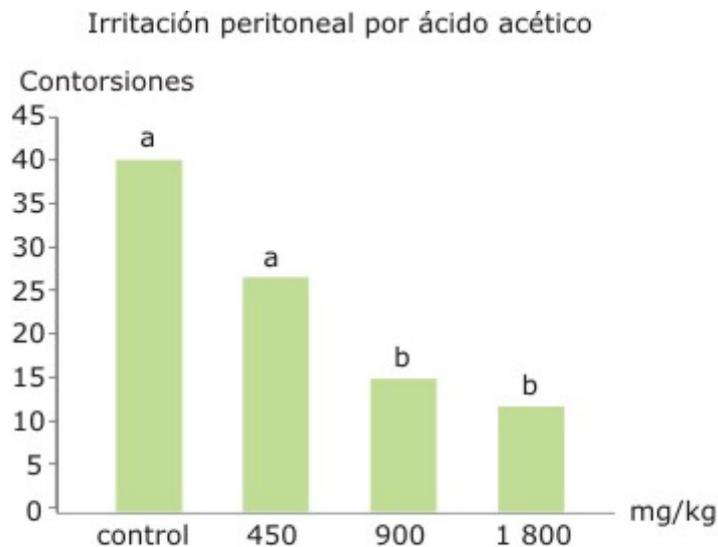
un ultratermostato. Se midió el tiempo de la reacción de levantamiento de la cola. Se utilizaron grupos y dosis similares al experimento anterior.

Procesamiento estadístico

Los resultados en los diferentes ensayos se expresaron en términos de los valores resultantes del número de contorsiones y del tiempo de respuesta. Los datos se procesaron mediante un análisis estadístico según las pruebas de *Kruskall-Wallis* y *U* de *Mann-Whitney*.

RESULTADOS

El ensayo de contorsiones inducidas por ácido acético se muestra en la figura 1. Los animales tratados con 3 dosis de noni disminuyeron el número de contorsiones o estiramientos de manera dependiente de la dosis, pero significativo para las dosis de 900 y 1 800 mg/kg.

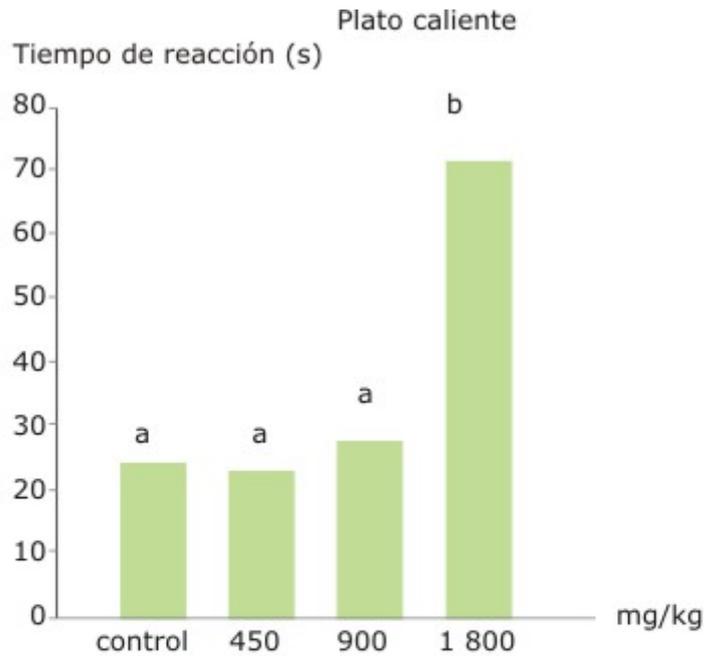


Letras desiguales indican diferencias significativas ($p < 0,05$), según las pruebas de *Kruskall-Wallis* y *U* de *Mann-Whitney*.

Fig. 1. Efecto de la administración intraperitoneal de diferentes dosis de noni sobre las contorsiones inducidas por ácido acético 0,6 %.

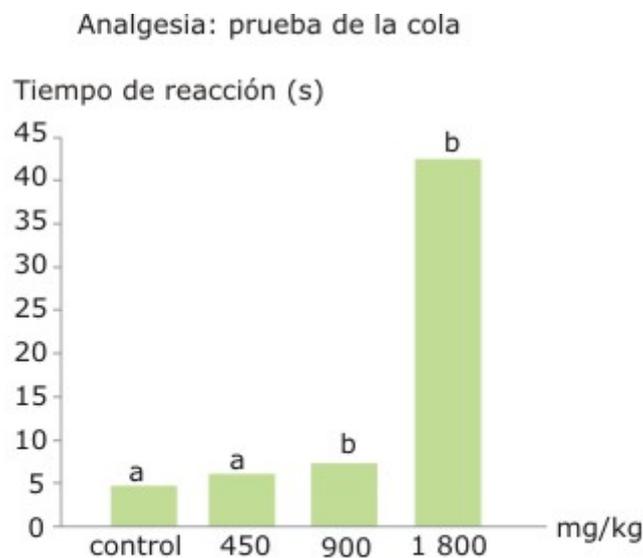
En la prueba de plato caliente las dosis de 450 y 900 mg/kg fueron inefectivas en modificar el tiempo de reacción en la sacudida o lamido de las patas traseras. En cambio la dosis de 1 800 mg/kg produjo un incremento notable y significativo de este parámetro (Fig. 2).

En la figura 3 se representa el efecto provocado por la administración de diferentes dosis de noni en la prueba de analgesia de la cola. Las dosis de 450 y 900 mg/kg no prolongaron el tiempo de reacción, mientras que la dosis de 1 800 mg/kg sí fue efectiva.



Letras desiguales indican diferencias significativas ($p < 0,05$), según las pruebas de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney.

Fig. 2. Efecto de diferentes dosis de noni (450, 900, 1 800 mg/kg intraperitoneal) sobre el tiempo de reacción en el plato caliente.



Letras desiguales indican diferencias significativas ($p < 0,05$), según las pruebas de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney.

Fig. 3. Efecto de diferentes dosis de noni (450, 900, 1 800 mg/kg intraperitoneal) sobre el tiempo de reacción de retirada de la cola.

DISCUSIÓN

El noni ha despertado gran interés y expectativa dentro de la población cubana debido a la divulgación que existe acerca de sus propiedades terapéuticas y esto ha ocasionado a la extensión de su cultivo en todo el país. La existencia en Cuba de esta planta, aunque de forma escasa y dispersa en algunas regiones, ya se conocía.

Los modelos experimentales de analgesia se basan en la aplicación de un estímulo nociceptivo que pueden ser mecánico, térmico, eléctrico o químico, de intensidad conocida y bajo condiciones determinadas con la aparición de cambios típicos observables en la conducta del animal.¹⁸ Una vía útil de clasificación del dolor es distinguir entre el dolor visceral y somático. La prueba de contorsiones por ácido acético representa un tipo de dolor visceral, mientras que el de la cola ocurre como respuesta a un dolor somático. El ensayo del plato caliente combina elementos de ambos tipos de dolor.¹⁸

Trabajos previos realizados por nuestro colectivo con el zumo de noni en ratones demostraron que la actividad motora espontánea en la prueba de *Irwin* está en correspondencia con la disminución de la conducta exploratoria, lo cual es típico de casi todos los psicofármacos con acciones sedantes.¹⁹

Es conocido que fármacos con efectos depresores a nivel del sistema nervioso central presentan respuestas diferentes frente a estímulos nociceptivos. Por ejemplo, algunos barbitúricos pueden ser hiperalgésicos a dosis subanestésicas, mientras que otros sedantes o hipnóticos presentan efecto analgésico de origen central con acciones hipnoanalgésicas. Debido a esto, las pruebas de analgesia en compuestos potencialmente depresores o sedantes del sistema nervioso central permiten clasificarlos dentro de un tipo u otro (hipnoanalgésicos o hipnosedantes).^{20,21}

Los experimentos de las pruebas de analgesia (irritación peritoneal por ácido acético y plato caliente) pusieron de manifiesto una acción analgésica del noni. Con relación a estas pruebas es necesario destacar que la irritación peritoneal por ácido acético es sensible tanto a algunos analgésicos centrales como a los periféricos. Sin embargo, en la mayoría de los trabajos revisados, este modelo ha sido empleado para determinar acciones analgésicas de mecanismo periférico o local,²²⁻²⁴ a diferencia de la prueba del plato caliente, que es empleada particularmente para detectar analgésicos centrales.²⁵

En tal sentido, la acción analgésica del noni no puede atribuirse a una acción sobre los receptores opiáceos, porque a las dosis ensayadas, los animales no presentaron otros signos característicos de este tipo de fármaco, particularmente el de la cola de *Straub* y los desplazamientos en círculos (*circling*).^{26,27}

Estos experimentos corroboran lo reportado por *Joseph Betz*, un químico investigador de la división de productos naturales de la FDA (*Food and Drug Administration*), sobre la actividad analgésica y tranquilizante del noni.²⁸

Investigaciones realizadas con el jugo de noni en ratas a las que se les suministró 10 y 20 % de jugo demostraron propiedades analgésicas. Los resultados mostraron mayor tolerancia (162 y 212 %, respectivamente) al compararla con el grupo placebo.²⁹ Por otra parte, estudios realizados en ratones utilizando extracto de

raíces (1 600 mg/kg) de noni evidenciaron efectos analgésicos y sedantes en pruebas realizadas en plato caliente y contorsiones, similares a los de la morfina.¹⁵

Punjanon y otros³⁰ comprobaron también el efecto analgésico en un extracto alcohólico de la fruta de noni en ratones mediante la prueba de *writhing*, al compararlo con la morfina. Por otra parte, se investigó la actividad analgésica en el puré de la fruta de noni en ratones mediante la prueba del plato caliente, que comprobó la reducción de la sensibilidad al dolor al compararlo con el Tramadol,[®] droga que actúa como analgésico central.¹

Existen varias hipótesis sobre el noni y el alivio del dolor, se conoce que la fruta de noni contiene el precursor natural (proxeronina) que a través de la enzima proxeroninasa se transforma en xeronina, la cual activa la producción de las proteínas catalíticas encargadas de transportar hasta las vías excretoras las células muertas y otras sustancias de desecho, como los cristales y las cadenas de azúcares modificadas por los procesos degenerativos en el espacio articular. Esto incide en una rápida mejoría de los procesos artríticos y reumáticos, al mismo tiempo que alivia el dolor por su efecto analgésico.^{31,32}

Por otra parte, se conoce que cuando la glándula pineal envejece se produce una deficiencia de serotonina (hormona precursora de la melatonina, determinante en los procesos de regeneración celular y de equilibrio de los ciclos metabólicos diarios) y de las endorfinas, conocidas como las hormonas del bienestar y responsables de la analgesia natural del organismo; se ha encontrado que la xeronina activa esta glándula.^{32,33}

En los pacientes con fibromialgia, se plantea que existe una disminución del neurotransmisor serotonina que modula la sensación de dolor. Este se produce a partir del aminoácido triptófano presente en el jugo de noni, que produce a su vez melatonina, la cual se conoce que posee efectos analgésicos.^{34,35}

Los resultados mostraron que la acción analgésica del noni es más periférica que central, porque todas las dosis fueron efectivas en la prueba del ácido acético y solo la dosis más alta tuvo consecuencia en la prueba de la cola y en el plato caliente. Este efecto puede ser resultado de un sinergismo entre sus componentes, en cuyas acciones estarían involucrados tanto mecanismos centrales como periféricos, con predominio de estos últimos.

Aunque los nutrientes del noni se conocen a nivel de laboratorio y existen estudios sobre su efecto a nivel celular, poco se sabe de cómo ejercen su acción de manera conjunta en el organismo. Solo la investigación científica y médica podrá dar respuesta a los beneficios en la salud de este producto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Dixon AR, McMillan H, Atkin NL. Ferment this: The transformation of Noni, a traditional Polynesian medicine (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae). *Econ Bot.* 1999;53:51-68.

3. McClatchey W. From Polynesian healers to health food stores: changing perspectives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae). *Integr Cancer Ther.* 2002;1:110-20.
4. Pande M, Naiker N, Mills G. The Kura files: qualitatively social survey. *Pacific Health Surv Resp.* 2005;12:85-93.
5. Chan-Blanco Y, Vaillant F, Perez AM, Reynes M, Brillouet J-, Brat Pierre. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. *J Food Composition Analysis.* 2006;19:645-54.
6. Pawlus AD, Kingshorn DA. Review of the ethnobotany, chemistry, biological activity and safety of the botanical dietary supplement *Morinda citrifolia* (noni). *J Pharm Pharmacol.* 2007;59:1587-609.
7. Yang J, Gadi R, Paulino R, Thomson T. Total phenolics, ascorbic acid, and antioxidant capacity of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice and powder as affected by illumination during storage. *Food Chemistry.* 2010;122:627-32.
8. Yang J, Paulino R, Janke-Stedronsky S, Abawi F. Free-radical-scavenging activity and total phenols of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice and powder in processing and storage. *Food Chemistry.* 2007;102:302-8.
9. Heinicke R Phd. The Pharmacologically active ingredients of Noni. *Pacific Trop Bot Garden Bull Univ Hawaii.* 1985;5(1).
10. Solomon N. The Noni phenomenon. Discover the powerful tropical healer that fights cancer, lowers high blood pressure and relieves chronic pain. Vineyard, Utah: Direct Source Publishing; 1999. p. 296.
11. Potterat O, Hamburger M. *Morinda citrifolia* (Noni) fruit-phytochemistry pharmacology safety. *Planta Med.* 2007;73:191-9.
12. Commission E. Commission decision of 5 June 2003 authorizing the placing on the market of 'noni juice' (juice of the fruit of *Morinda citrifolia* L.) as a novel food ingredient under regulation (EC) No 258/97 of the European parliament and of the council. Europe: Official Journal of the European Union; 2003. p. 12.
13. West BJ, Jensen CJ, Westendorf J. A safety review of noni fruit juice. *J Food Sci.* 2006;71:R100-R6.
14. Westendorf J, Effenberger K, Iznaguen H. Toxicological and analytical investigations of noni (*Morinda citrifolia*) fruit juice. *J Agric Food Chem.* 2007;55:529-37.
15. Younos C, Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Misslin R, Mortier F. Analgesic and behavioral effects of *Morinda citrifolia*. *Planta Med.* 1990;56:430-4.
16. Turner RA, editor. Screening methods in pharmacology. New York: Academic Press; 1965. p. 100-17.
17. Lapa AJ, Monteiro de Lima TC. Métodos farmacológicos para el estudio de la actividad analgésica/antiinflamatoria. En: Lapa AJ, Souccar C, Lima-Landman MTR, Monteiro de Lima TC, editores. Métodos de Evaluación de la Actividad Farmacológica de Plantas Medicinales. Sao Paulo: CYTED/CNPq; 2002. p. 60-71.

18. Gupta MP, editor. 270 Plantas Medicinales Iberoamericanas. Santa Fe de Bogotá: CYTED-SECAB; 1995. p. 99-324.
19. Bu M, Sánchez N, Pérez-Saad H, Lara G, Scull I. Efecto neurofarmacológico del zumo de *Morinda citrifolia*. BLACPMA. 2011;10:2.
20. Roger N. Acciones selectivas de los barbitúricos sobre la transmisión sináptica. En: Lipton MA, DiMascio A, Killan KF, editores. Psicofarmacología. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1982. p. 1491-503.
21. De Vry JM, Denzer D, Reissmueller E, Eijckenboom M, Heil M, Meier H, Mauler F. 3- [2- Cyano- 3- (trifluoromethyl) phenoxy] phenyl -4, 4', 4'-trifluoro-butanesulfonate (BAY 59-3074): a novel Cannabinoid CB1/CB2 receptor partial agonist with antihyperalgesic and anti-allodynic effects. J Pharmacol Exp Ther. 2004;12.
22. Whittle BA. The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non narcotic analgesics. Br J Pharmacol. 1964;22:246-53.
23. Von Voigtlander PF, Lewis RA. Air-induced writhing: a rapid broad spectrum assay for analgesics. Drug Dev Res. 1982;2:577-81.
24. Vogel HG, Vogel WH. Writhing tests. Drug discovery and evaluations. Pharmacological assays. 2nd ed. New York: Springer-Verlag Berlin; 2002. p. 759-867.
25. Tjolsen A, Rosland JH, Berge OG, Hole K. The increasing temperature hot plate test: an improved test of nociception in mice and rats. J Pharmacol Methods. 1991;25:241-50.
26. Llanio M, Pérez-Saad H, Garriga E. Tolerancia inducida por una dosis única de morfina. Las neurociencias en la salud del hombre. La Habana: Editorial Academia; 1990. p. 100-3.
27. Cryns K, van Alphen AM, van Spaendonck MP, van de Heyning PH, Timmermans JP, de Zeeuw CI, et al. Circling behavior in the Ecl mouse is caused by lateral semicircular canal defects. J Comp Neurol. 2004;468:587.
28. Betz J. Polynesia `s natural pharmacy. United Kingdom: Ed. Pride Publishing; 1997: p 13.
29. Wang MY, West B, Jensen CJ, Nowicki D, Su C, Palu AK, Anderson, G. *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. Acta Pharmacol Sinica. 2002;23:1127-41.
30. Punjanon T, Nandhasri P. Analgesic effects of the alcoholic extract from fruits of *Morinda citrifolia*. Acta Hort. 2005;(ISHS):103-6.
31. Heinicke R. The Xeronine system: a new cellular mechanism that explains the health promoting action of Noni and Bromelian. Canada: Direct Source Publishing W.J.S. Inc.; 2001.
32. Peter PI. Noni. Cli Res J. 2007:1(1-2):44.
33. Migraña y Noni parte II [serie en Internet]. [citado 3 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.salud.com/salud-en-general/la-migraña-y-el-noni-parte-ii.asp>

34. Heinicke R. Noni juice, xeronine, damnacanth & scientific studies [serie en Internet]. [citado 17 Jun 2003]. Noni juice from Maui, Hawaii. Disponible en: http://www.nonimaui.com/noni_news_heinicke.html

35. Kilham C. Noni (*Morinda citrifolia*). Fruit and its uses [serie en Internet]. [citado 14 may 2003]. Disponible en: http://www.naturalinvestot.com/manzone/2_01/supplier_/noni.cfm?path=ex

Recibido: 3 de noviembre de 2011.

Aprobado: 7 de abril de 2012.

Nora Sánchez Rodríguez. Departamento de Neurología Experimental. Instituto de Neurología y Neurocirugía. 29 y D. Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: nora.sanchez@infomed.sld.cu