

Evaluación diurética del producto natural Noni-C (*Morinda citrifolia* L.) en un modelo experimental en ratas

Evaluation of the natural product called Noni-C (*Morinda citrifolia* L.) as a diuretic in an experimental model using rats

MSc. Sara María Martínez Martín, MSc. María del Carmen Jiménez Martínez, MSc. Sarai Del Río Brito, Dr. C. José Luis Pérez de Alejo, Lic. María Acelia Maceira Cubiles, Téc. Zuraima Morales Rodríguez, Téc. María de los Ángeles Curi Hernández

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-C (*Morinda citrifolia* L.) por su efecto beneficioso sobre la salud. A esta se le atribuyen innumerables propiedades curativas entre las que destacan antihipertensivo, diurético, antitumoral, antiinflamatorio, etc. Sin embargo, no existen estudios preclínicos que demuestren el efecto diurético y validen su uso.

Objetivo: evaluar la actividad diurética del producto natural Noni-C (*Morinda citrifolia* L.).

Métodos: se utilizaron 40 ratas wistar macho, de peso corporal promedio entre 220 y 260 g, repartidas al azar en 5 grupos homogéneos. A los grupos I, II y III se le administró Noni-C a las dosis de 100, 200 y 400 mg/kg de peso corporal respectivamente, el grupo IV fue tratado con furosemida (20 mg/kg), mientras que al grupo V se le inoculó cloruro de sodio 0,9 %. Posteriormente, las ratas se colocaron en jaulas metabólicas individuales para recolectar la orina en 24 h, a la cual se le cuantificó Na⁺, K⁺ y Cl⁻ excretados en el volumen final.

Resultados: a las 24 h, los volúmenes de orina en las ratas tratadas con el Noni-C a la dosis de 200 y 400 mg/kg fueron de 30,12 y 34,23 mL/24 h, respectivamente; similares a la orina excretada por el grupo que se le administró la furosemida (38,33 mL/24 h) (p < 0,05).

Conclusiones: el producto natural Noni-C (*Morinda citrifolia* L.), mostró actividad diurética a las dosis de 200 y 400 mg/kg por vía oral.

Palabras clave: diurético, *Morinda citrifolia*, Noni-C, ratas Wistar, plantas medicinales, modelo animal.

ABSTRACT

Introduction: in the Cuban traditional herb medicine, the fruit of a plant called Noni-C was used because of its health benefits. A number of curative properties are attributed to this plant, such as antihypertensive, diuretic, antitumoral, antiinflammatory and others. However, there are no preclinical studies that prove the diuretic effect and validate the use of this plant to this end.

Objective: to evaluate the diuretic action of Noni-C (*Morinda citrifolia* L.).

Methods: forty Wistar rats weighing 220 to 260 g as average were randomly distributed in 5 homogeneous groups. The groups I, II and III were administered Noni-C at doses of 100, 200 and 400 mg/kg of body weight respectively; group IV was treated with furosemide (20 mg/kg) and group V was inoculated 0.9 % sodium chloride. The rats were then placed in individual metabolic cages to collect their urine samples for 24 hours and to quantify the amount of excreted Na⁺, K⁺ and Cl⁻.

Results: after 24 hours, the urine volumes in Noni C-treated rats at doses of 200 and 400 mg/kg were 30.12 and 34.23 ml/24 h, respectively. These values were similar to those of the group which received furosemide (38.33 mL/24h) (p < 0.05).

Conclusions: the natural product called Noni-C showed its diuretic effect at 200 and 400 mg/kg orally administered doses.

Key words: diuretic, *Morinda citrifolia*, Noni-C, Wistar rats, herb plants, animal model.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el uso de los diuréticos representa una excelente alternativa como terapia inicial de las enfermedades renales y la hipertensión arterial. En la práctica médica existe un amplio arsenal terapéutico de fármacos sintéticos que son empleados para tratar estas afecciones, no obstante, la población cubana utiliza con estos fines un número considerable de decocciones e infusiones de plantas medicinales, que se han transmitido de generación en generación mediante un enfoque etnobotánico.

Noni es el nombre hawaiano de *Morinda citrifolia* L., planta que se considera la reina de la familia Rubiaceae, pertenece a la clase Magnoliopsida, género *Morinda* y especie *citrifolia*.¹ 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 m de altura, su flor es de color blanco.²

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.³ Más rara que la apariencia y el olor del noni, es su larga historia de usos medicinales eficaces reportados por los polinesios y que los estudios científicos desde 1950 se han estado realizando sin poder descubrir su gran "secreto". Fue traída a Cuba en los albores del siglo xx, aunque solo en años recientes cobró fama de milagrosa para muchísimos males.^{2,4}

Estudios etnobotánicos le atribuyen propiedades digestivas, tónicas, estimulantes, nutritivas, proliferante celular, regulador endocrino, analgésico, antiinflamatorio, antioxidante, vasodilatador, desintoxicante, antibacteriano, antipirético y diurético.⁴

Se utiliza en muchas partes del mundo, por ejemplo en Vietnam se usa como desobstruyente, emenagogo, en la enfermedad de la gota, en heridas y úlceras. En países como China, los Kahunas o "sanadores" tradicionales polinesios 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.^{1,2,4}

Varios compuestos han sido identificados, fundamentalmente en el fruto, que por su importancia se pueden relacionar de la manera siguiente: terpenos, la norepinefrina, damnacanthal, escopoletina, antraquinones, aminoácidos, fitonutrientes, flavonoides, cisteína, cistina, acubina, alzarina, ácido caproico, nordamnacanthal, proxeronina, sodio, potasio, y otros más. 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 y neutraliza el oxalato de calcio y evita la formación de cálculos renales.^{3,4}

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, el objetivo de esta investigación consistió en evaluar la actividad diurética del producto natural conocido como Noni-C en un modelo experimental en ratas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio preclínico para evaluar la actividad diurética atribuida de forma tradicional al producto natural Noni-C (*M. citrifolia*), en el Departamento de Investigaciones Médico Militares del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", Habana del Este, Cuba, en el período comprendido entre marzo y junio de 2010.

La sustancia de ensayo fue el Noni-C 100 % puro, pulverizado e irradiado obtenido a partir del fruto maduro, peso entre 70 y 100 g, cosechado en las fincas de la agricultura de la Fuerzas Armadas Revolucionarias y el Ministerio del Interior, producido por la Planta Procesadora Especial Carretera al Dique y Rotonda Naval, Habana del Este, La Habana, con número de lote 7701.

En el estudio físicoquímico se demostró que la prueba de clasificación de toxicidad aguda el producto del Noni-C cataloga como no tóxico a la dosis de 2 000 mg/kg. Según normas establecidas el producto Noni-C posee una composición química física adecuada para sus características de acuerdo con lo establecido por normas ISO 17511:2003.

Caracterización química física

Lote: 7701

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

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 referidos a soluciones acuosas debido a la naturaleza de la muestra (polvo), una solución al 10 % y otra al 1 %.

Animales de experimentación

El modelo experimental se llevó a cabo en 40 ratas del sexo masculino de la línea isogénica Wistar procedentes del Centro Nacional de Producción Animales de Laboratorio (CENPALAB), Cuba. El estudio experimental se realizó cumplimentando las condiciones de las buenas prácticas de laboratorio⁵ y lo establecido en las guías para el manejo de animales de laboratorio planteado en la declaración de Helsinki 2008,⁶ así como por los procedimientos operacionales de trabajo del departamento de investigaciones médico militares del Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto", de peso corporal entre 220 y 260 g, y edad entre 8 y 10 semanas, las cuales se dividieron en 5 grupos de trabajo (n= 8), distribuidos de forma aleatoria. Los animales fueron privados del alimento desde las 3:00 p.m. del día anterior y se les suprimió el agua a las 7:00 a.m. del siguiente día. La dieta consistía en Ratonina (producto comercial), agua ad libitum y a régimen de luz-oscuridad 12 por 12 h. La administración de las sustancias se hizo mediante cánula intragástrica 18 G a las 8:00 a.m. durante todos los días que duró la experimentación.

Evaluación de la actividad diurética

La orina se recolectó durante 24 h en jaulas metabólicas individuales. La evaluación de la diuresis se realizó de acuerdo con la técnica descrita por *Lipschitz* y otros.⁷ Finalizado el experimento, se cuantificó Na^+ , K^+ y Cl^- excretados en el volumen final de orina.

Grupos de estudio

Grupo I: Noni-C dosis 100 mg/kg.
Grupo II: Noni-C dosis 200 mg/kg.
Grupo III: Noni-C dosis 400 mg/kg (control positivo).
Grupo IV: Furosemida 20 mg/kg.
Grupo V: Cloruro de sodio 0,9 % (control negativo).

La excreción urinaria y acción diurética se calcularon según las fórmulas que aparecen a continuación:⁷

$$\text{Acción diurética} = \frac{\text{Excreción urinaria grupo tratado}}{\text{Excreción urinaria grupo control}}$$

$$\text{Excreción urinaria} = \frac{\text{Orina producida}}{\text{Solución fisiológica administrada}} \times 100$$

La cuantificación de los electrolitos se realizó en un analizador de gases (ABVL 9180) por un método de potenciometría. Todas las diluciones se prepararon con cloruro de sodio 0,9 % para igualar estos volúmenes.

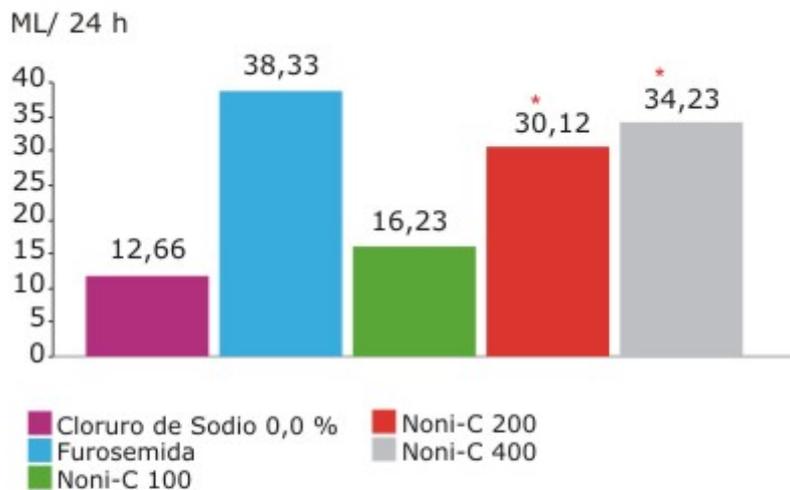
Análisis estadístico

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

RESULTADOS

En la figura se muestran los valores de orina excretados en 24 h, en ella se aprecia que el mayor volumen corresponde a la furosemida (38,33 mL/24 h) y el menor volumen al control negativo cloruro de sodio al 0,9 % (12,66 mL/24 h); volúmenes de orina cuantitativamente superiores fueron los excretados por las ratas a las administrar del Noni-C a las dosis de 200 y 400 mg/kg (30,12 y 34,33 mL/24 h), respectivamente. Estos resultados difieren de manera significativa ($p < 0,05$), al ser comparados con el control negativo. Sin embargo, la dosis de 100 mg/kg (16,23 mL/24 h) no mostró diferencias significativas ($p > 0,05$).

En la tabla se observa un incremento en la excreción de los iones Na^+ ($p < 0,05$), K^+ ($p < 0,05$) y Cl^- ($p < 0,05$) con respecto al grupo control cloruro de sodio 0,9 % (28,14 mEq/L), luego de la administración oral del Noni-C a las dosis de 200 y 400 mg/kg de peso corporal en un período de 24 h, que resulta estadísticamente significativo. Similar excreción de iones se obtuvieron con la administración de la furosemida como control positivo.



p > 0,05 Cloruro de sodio 0,9 % vs. Noni-C 100 mg/kg.
 *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 200 mg/kg.

Fig. Efecto del producto natural Noni-C sobre el volumen de orina excretado en 24 h, n = 8.

Tabla. Efecto de la administración del Noni-C sobre la excreción de electrolitos en la orina de 24 h, n = 8

Tratamiento	Concentración de electrolitos (mEq/L)		
	Na+	K+	Cl-
NaCl 0,9 %	28,14	101,85	54,33
Furosemida	62,50	132,23	87,29
Dosis 100 mg/kg	30,10	105,23	56,00
Dosis 200 mg/kg	56,33*	123,90**	79,00**
Dosis 400 mg/kg	58,16*	127,68**	79,23*

p > 0,05 cloruro de sodio 0,9 % vs. Noni-C 100 mg/kg; *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.

DISCUSIÓN

Los diuréticos incrementan el volumen urinario y la eliminación de electrolitos, por lo que son utilizados para regular tanto el volumen como la composición del medio interno en diferentes afecciones, entre estas la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, los síndromes nefróticos, y otros. La furosemida incrementa de manera notable la saluresis, especialmente la excreción de Na⁺ y Cl⁻, motivo de su elección para este estudio como control positivo.

Los volúmenes de excreción urinaria en 24 h por efecto del tratamiento con el producto natural del NoniC fueron similares al de la furosemida. Esto indicaría que *M. citrifolia* en las dosis de 200 y 400 mg/kg tiene eficacia diurética. Al comparar los resultados obtenidos en esta investigación con otros estudios que han evaluado el efecto a diferentes niveles de dosis, se reportan volúmenes de excreción de orina superiores; como es el caso de algunas plantas con acción diurética comprobada: *Bodoa purpurascens* Cav. (58,2 ± 5,74 mL/24 h), *Carica papaya* L. (54,08 ± 10,23 mL/kg), *B. pilosa* (50,22 ± 7,72 mL/24 h), *Rhoeo spathacea* (Sw.) Stearn (47,98 ± 8,26 mL/24 h), *C. cylindricus* Jack (52,89 ± 9,57 mL/24 h) y *Capraria biflora* L. (42,71 ± 8,10 mL/24 h).⁸

Resultados cuantitativamente similares a los obtenidos por esta investigación se informaron por Martínez y otros⁹ con el *Rosmarinus officinalis* L. a la dosis de 400 mg/kg (36,09 mL/24 h), extracto hidroalcohólico de raíces de hinojo *Foeniculum vulgare* (36,05 mL/24 h) y el extracto acuoso de *Bidens alba* (30,11 mL/24 h).¹⁰ La administración del Noni-C produjo un incremento en la excreción del ion sodio, potasio y cloro, lo cual resultó significativo; el aumento de la excreción de estos electrolitos puede estar relacionado con el hecho de que en la composición química de las frutas del Noni-C se encuentra gran cantidad de estos iones, lo cual podría ocasionar altas concentraciones en la orina y hace suponer que al incremento en las cantidades de iones excretadas debido al efecto diurético de la planta, se sumaría también el aportado por el propio vegetal.^{2,11}

Otros estudios plantean que la actividad diurética observada con *M. citrifolia* podría deberse a que en su composición contiene diversos flavonoides con reportados efectos diuréticos, como es el caso del flavonoide crisina, al que se le atribuye aumento significativo del flujo de orina, filtración glomerular y excreción de Na⁺ y K⁺.¹² Varios estudios han demostrado con toda claridad que isoflavonoides como genisteína y daidzeína producen inhibición del cotransporte de Na⁺-K⁺-2Cl⁻ y aumentan la natriuresis y kaluresis. Recién se ha reportado que 7 metoxiflavonoides se ligaron de modo activo al receptor de adenosina A1, produjeron antagonismo y consecuentemente diuresis y excreción de sodio.¹³

La mayoría de los autores relacionan las innumerables propiedades curativas atribuidas a la *M. citrifolia* y su uso en afecciones tan diversas, a la acción sinérgica de todos sus compuestos y que funciona óptimamente en conjunción con los antioxidantes.^{2,4} Se concluye que el producto natural Noni-C mostró actividad diurética a las dosis de 200 y 400 mg/kg por vía oral, lo que justificaría su uso en la medicina tradicional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 [serie en Internet]. 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
2. Wang MY, West BJ, Jensen CJ, Nowicki D, Su C, Palu AK, et al. *Morinda citrifolia* (Noni): a literature review and recent advances in noni research. Acta Pharmacol Sin. 2002; 23(12): 1127-41.
3. Farine JP, Legal L, Moreteau B, Le Quere JL. Volatile components of ripe fruits of *Morinda citrifolia* and their effects on drosophila. Phytochemistry. 1996; 41(2): 433-8.

4. Dixon AR, McMillen H, Nina L. Ferment this: the transformation of Noni, a traditional Polynesian Medicine (*Morinda citrifolia*, Rubiaceae). *Econ Botany*. 1999;53(1):51-68.
5. Consejo Canadiense de Protección de Animales: Manual sobre el cuidado y uso de los animales de experimentación. Vol 1. 2a ed. Canadá: Brada Printing Services; 1998.
6. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y Animales. Seúl, Corea: 59ª Asamblea General; 2008.
7. Lipschitz WL, Haddian Z, Kerpskar. Bioassay of diuretics. *J Pharm Expther*. 1943;79:110-6.
8. Boffil M, Lorenzo G, Monteagudo E, Sueiro M, Martínez Y, Matos J, et al. Diuretic activity of five medicinal plants used popularly in Cuba. *Pharmacology online* [serie en Internet]. 2006 Mar [citado 6 Ago 2007];3(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v16n2/pla06211.pdf>
9. Martínez SM, Paz J, Corral A, Martínez C. Actividad diurética y antipirética de un extracto fluido de *Rosmarinus officinalis* L. en ratas. *Rev Cubana Plant Med* [serie en Internet]. 2004 Abr [citado 15 Jul 2009];9(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962004000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Daud A, Habib M, Sánchez A. Actividad diurética de extractos acuosos de *Polylepis australis* Bitter (queñoa). *Rev Cubana Plant Med* [serie en Internet]. 2007[citado 20 Oct 2007];12(4): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962007000400007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Lahlou S, Tahroui A, Israili Z, Lyoussi B. Diuretic activity of the aqueous extracts of *Carum carvi* and *Tanacetum vulgare* in normal rats. *J Ethnopharmacol*. 2007;110:458-63.
12. Jouad H, Lacaille-Dubois M, Lyoussi B, Eddouks M. Effects of the flavonoids extracted from *Spergularia purpurea* Pers. on arterial blood pressure and renal function in normal and hypertensive rats. *J Ethnopharmacol*. 2001;76:159-63.
13. Noldin VF, Isaias DB, Cechinel Filho VC. *Calophyllum* Genus: Chemical and pharmacological importance. *Quim Nova*. 2006;29(3):549-54.

Recibido: 26 de enero de 2012.

Aprobado: 18 de junio de 2012.

Sara María Martínez Martín. Departamento de Investigaciones Médico Militares. Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental y Carretera del Asilo. Habana del Este. CP 11700. La Habana, Cuba. Teléf.: 7680639. Correo electrónico: ismmds@infomed.sld.cu