



EDITORES

CRISTINA E. SOLANO SOSA
MARÍA EUGENIA SÁNCHEZ
GLORIA VERÓNICA VÁZQUEZ
AMALIA MARTÍNEZ GARCÍA
JUAN MANUEL ESQUIVÁIS

ISBN **978-607-95228-7-2**



COMPENDIO DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
EN MÉXICO



DECLARACIÓN LEGAL

EDITORES:

**Cristina E. Solano Sosa
María Eugenia Sánchez Morales
Gloria Verónica Vázquez García
Amalia Martínez García
Juan Manuel Esquivás Farías**

ISBN 978-607-95228-7-2

Editorial Centro de Investigaciones en Óptica, A.C. (607-95228)

**D.R. Centro de Investigaciones en Óptica A.C. Loma del Bosque 115 Col.
Lomas del Campestre, C.P.3720 León, Guanajuato, México**

Hecho en México

HEPATO Y NEFROTOXICIDAD POR *Annona muricata* EN MODELO MURINO

José Luis Méndez-Cruz¹, Rosalinda Gutiérrez-Hernández¹, Joana Etzel Rodríguez Raudales¹, José Luis Martínez Rodríguez¹, Sol María Quirarte Báez¹, Blanca Patricia Lazalde-Ramos², Dellanira Ruíz de Chávez Ramírez³ y Claudia Araceli Reyes-Estrada¹.

¹Doctorado en Ciencias en la Especialidad de Farmacología Médica y Molecular de la Unidad Académica de Medicina humana y CS, de la Universidad Autónoma de Zacatecas. ²Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo de la Unidad Académica de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Zacatecas. ³Maestría en Salud pública de la Unidad Académica de Medicina Humana de la Universidad Autónoma de Zacatecas

RESUMEN

El uso de plantas en el tratamiento de diversas enfermedades ha sido parte del desarrollo humano y cultural de diferentes poblaciones de acuerdo a las regiones geográficas en que se desarrollaron. La OMS reporta que un 84 % de la población mundial recurre a la medicina tradicional para el tratamiento de sus enfermedades, siendo *Annona muricata* (Guanábana) una de ellas, de la cual se ha evaluado su potencial anti-cancerígenos con el uso de extractos de la hoja. Sin embargo es la hepatotoxicidad uno de los efectos que puede estar asociado al uso de plantas medicinales como esta es por esto que resulta relevante su evaluación.

Objetivo, evaluar el daño hepático ante exposición de infusión de *Annona muricata* en un modelo murino mediante técnica histopatológica. Metodología, tras la obtención del extracto acuoso de *Annona muricata* se administró a tres grupos de ratones balb-c n = 5 ± 2 a concentraciones de 750, 375 y 187.5 mg/kg/día vía oral durante 5 días de exposición más un grupo control, al final del tratamiento se sacrificaron y obtuvo muestra de tejido hepático para análisis histopatológico. Resultados: se observó presencia de necrosis a dosis de 750 mg/kg/día, hepatitis reactiva y congestión hepática a dosis de 375 mg/kg/día, mientras que a dosis de 187.5 mg/kg/día se observó un hígado sano. Conclusión: es importante vigilar los cambios hepáticos que ante la exposición a extractos acuosos de *Annona muricata* (Guanábana) pueden estar presentes en personas que consumen de esta forma dicha planta.

1. INTRODUCCIÓN

Dadas las necesidades de encontrar terapéuticas que ayuden a disminuir la mortalidad de enfermedades como el cáncer y considerando los recursos naturales con que se cuentan, se ha pensado en los productos naturales como una alternativa¹. También el uso de productos naturales aumenta la probabilidad de tener menos efectos negativos en el tratamiento de enfermedades y un mayor acceso a ellos por parte de la mayoría de la población⁹.

En apoyo a la Medicina Tradicional y Complementaria, la OMS ha implementado un programa denominado "Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional 2014-2023", donde se pretenden establecer también los riesgos de su uso⁵. La *Annona muricata* o guanábana es considerada "el asesino del cáncer", debido a que extractos de la hoja y de la semilla de esta planta inducen a células tumorales a la apoptosis, al inhibir la producción de adenosín trifosfato (ATP) nucleótido

fundamental en la obtención de energía celular, por lo cual no se lleva a cabo la reproducción celular continua^{3,4}.

Las plantas medicinales con un elevado potencial terapéutico, como es el caso *Annona muricata*, contienen principios activos que si bien son los responsables de las propiedades terapéuticas que se le atribuyen, también son de las intoxicaciones y reacciones adversas que pueden aparecer sobre todo si se emplean en dosis inadecuadas o tiempos prolongados. Por lo tanto, es importante realizar estudios preclínicos con el propósito de detectar posibles efectos tóxicos post-administración¹.

2. TEORIA

En México y en el mundo el uso de plantas medicinales ha retomado gran interés científico debido a que poseen principios activos (metabolitos secundarios) que pueden ser utilizados en el tratamiento de diferentes enfermedades, además las plantas son de bajo costo y fácil acceso para la población⁶.

Las plantas medicinales son todas aquellas que contienen en alguno de sus órganos, principios activos, que al ser administrados en las dosis adecuadas, producen efectos curativos en las enfermedades del hombre, animales y otras plantas. Se calcula que el 10% de las 260,000 especies de plantas que se conocen, son plantas medicinales y que se encuentran descritas en tratados de fitoterapia. Dentro de los principios activos con mayor efecto terapéutico se encuentran los alcaloides, resinas, aceites, azúcares, heterósidos, glucósidos, galactósidos, lípidos, gomas, mucilagos, taninos, vitaminas, enzimas entre otros².

Así pues, una de las plantas utilizadas por la población para tratamiento de enfermedades como el cáncer, infecciones por bacterias, fiebres, convulsiones, etc., es la Guanabana cuyo nombre científico es *Annona muricata*⁸.

Dentro de los compuestos activos que poseen la *Annona muricata* están las acetogeninas, sustancias cerosas que resultan de la combinación de ácidos grasos de cadena larga (C32 ó C34) con una unidad de 2-propanol en el carbono 2 para formar una lactonaterminal (dicha lactona queda al inicio de la cadena).

Como otras acetogeninas, la annonicina en la célula bloquea el complejo I, que es responsable de convertir NADH a NAD⁺, y crea la acumulación de protones a través de la membrana interna mitocondrial, desactivando la habilidad celular para generar ATP mediante una ruta oxidativa, obligando finalmente a la célula a apoptosis⁷.

3. PARTE EXPERIMENTAL

Se realizó la administración oral por 5 días de tres diferentes extractos (Acuoso, etanólico y acetato de etilo) de hoja de *Annona muricata*, a ratones balb-c, con una n=5 ± 2. Se administraron Vía oral: dosis baja 187.5 mg/Kg/día; dosis media 375 mg/Kg/día y dosis alta 750 mg/Kg/día. Se realizaron cortes histopatológicos de hígado y riñón para la determinación de daño, mediante tinciones de Hematoxilina-eosina.

4. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los cortes histológicos se pueden observar a continuación. En la Figura 1 se presentan hígado y riñón sano con arquitectura de tejido normal, dado que son cortes del grupo de control negativo.

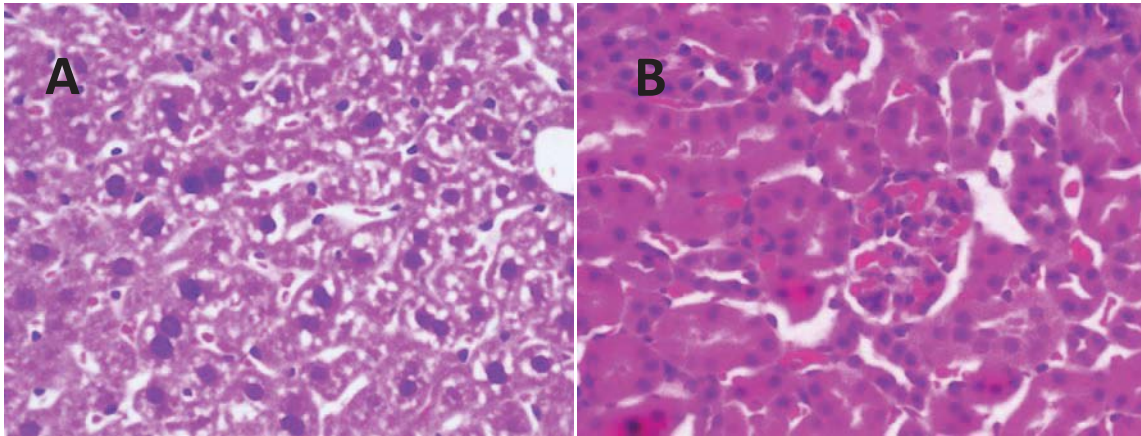


Figura 1. Cortes Histológicos del Grupo Control Negativo. En el panel A se presenta corte de hígado. En panel B, corte de riñón. Aumento de 40 X. Tinción de Hematoxilina-eosina.

En la figura 2 se presentan cortes de grupo tratado con extracto acuoso, dosis alta. (750 mg/Kg/día). Se presenta en hígado pared celular difusa con un proceso de cariorrexis. El riñón se visualiza sano, aunque con presencia de linfocitos.

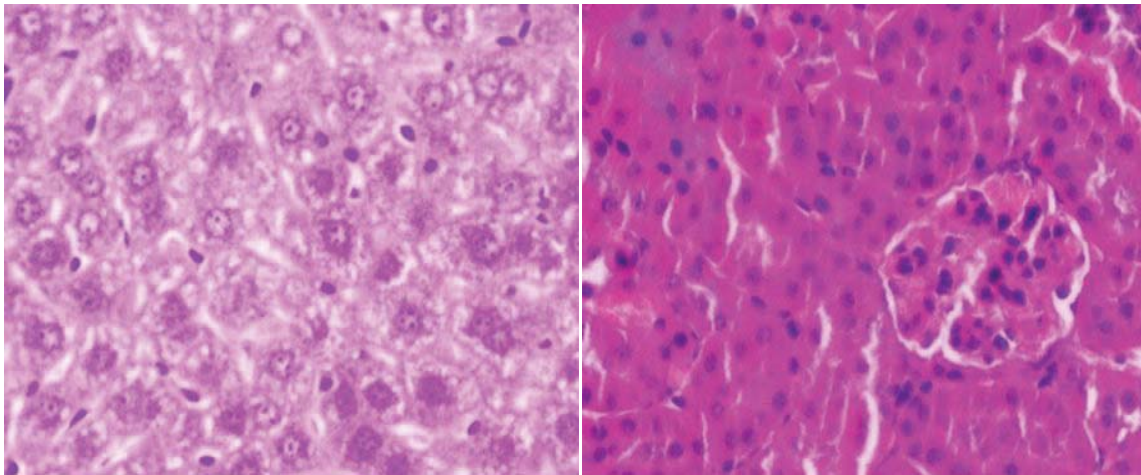


Figura 2. Cortes histopatológicos de Hígado (panel A) del grupo tratado con extracto acuoso, dosis alta (750mg/kg/día). En panel B, corte de riñón.

En Figura 3 se tienen los cortes de hígado y riñón del grupo tratado con extracto acuoso, dosis media (375 mg/Kg/día. En hígado se presenta una hepatitis reactiva con formación inicial de fibrosis. En riñón se presenta una ligera inflamación

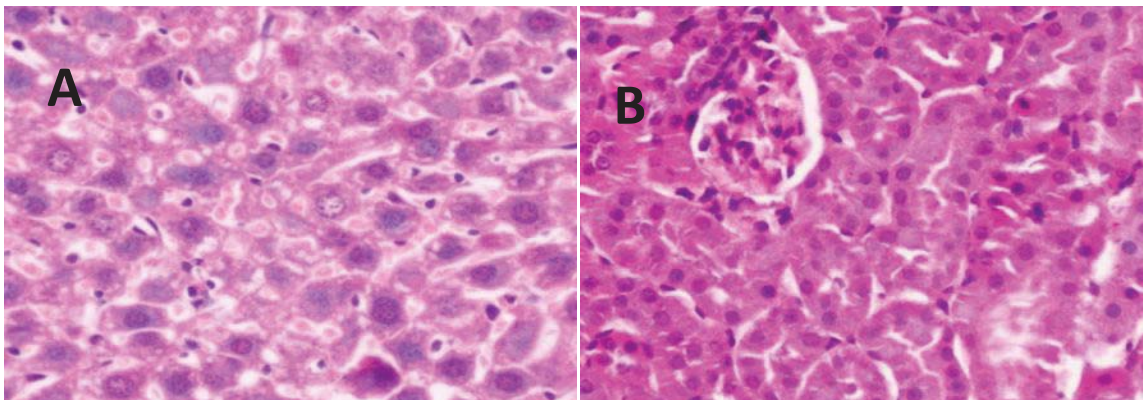


Figura 3. Cortes histopatológicos del grupo tratado con extracto acuoso dosis media (375 mg/Kg/día). Tejido de hígado panel A y tejido de riñón panel B.

La Figura 4 denota una hemorragia leve en ambos órganos (hígado y riñón) del grupo tratado con extracto acuoso dosis baja (187.5 mg/Kg/día).

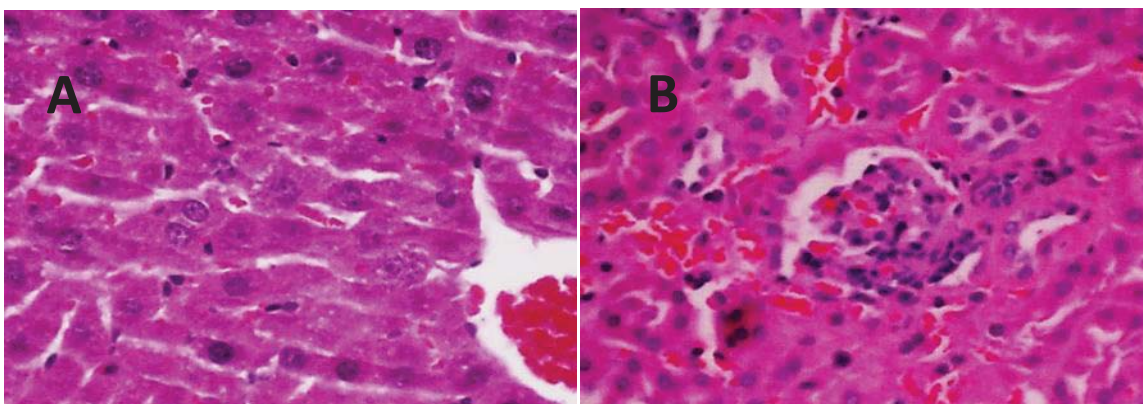


Figura 4. Cortes histopatológicos del grupo tratado con extracto acuoso. Dosis baja (187.5 mg/Kg/día). En imágenes de hígado (panel A) y de riñón (panel B).

Figura 5, presentación de cortes histopatológicos del grupo experimental tratado con extracto etanólico, dosis alta. En hígado hay dilatación de conductos porta y cariopícnosis. El riñón denota glomerulonefritis y presencia alta de linfocitos.

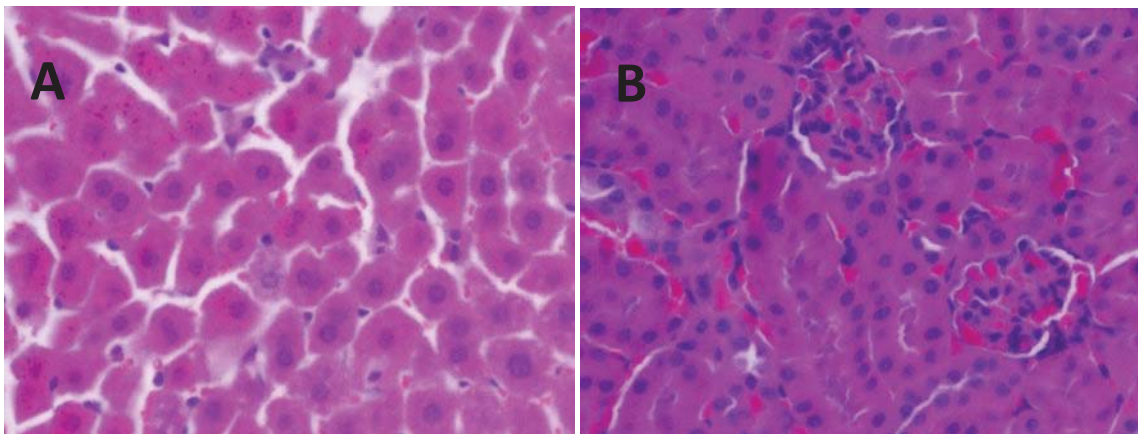


Figura 5. Cortes histopatológicos del grupo tratado con extracto etanólico de dosis alta. En panel A, se presenta hígado y en panel B, corte de riñón.

La Figura 6 corresponde a cortes de tejido de hígado y riñón del grupo tratado con extracto etanólico, dosis media. En este grupo se tiene congestión hepática y cariólisis, lo que indica inicio de necrosis hepática. En riñón se presenta glomerulonefritis con hemorragia leve y presencia de linfocitos.

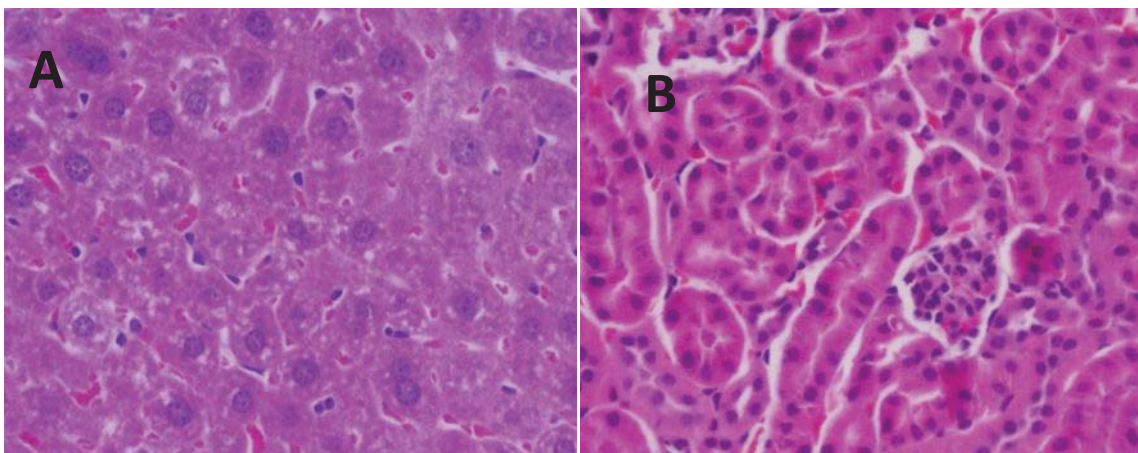


Figura 6. Cortes histopatológicos del grupo tratado con extracto etanólico de dosis media (375 mg/Kg/día). El panel A corresponde a corte de hígado y el panel B a corte de riñón.

En la Figura 7 se presentan cortes histopatológicos de hígado y riñón sano, correspondientes al grupo tratado con extracto etanólico dosis baja.

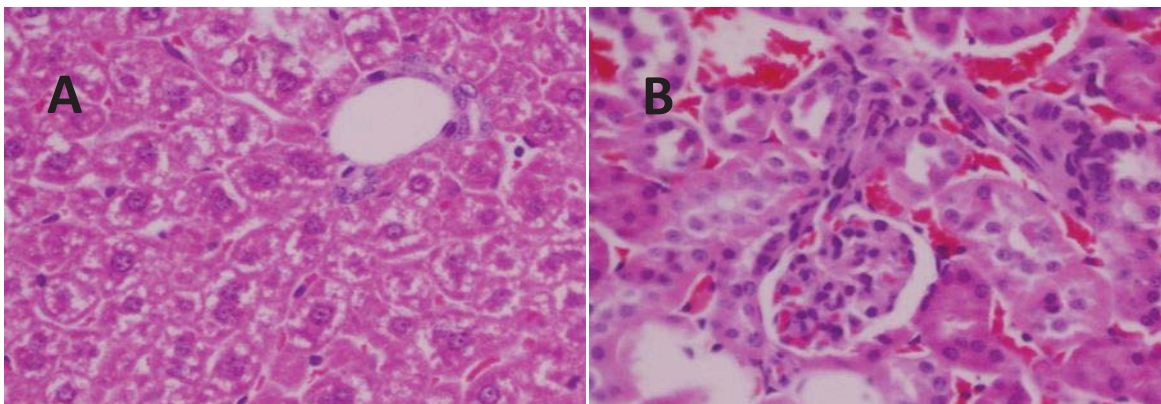


Figura 7. Cortes histopatológicos del grupo tratado con extracto etanólico de dosis baja (187.5 mg/Kg/día),, donde en paneles A y B se presentan hígado y riñón respectivamente.

La Figura 8 corresponde a los cortes histopatológicos del grupo expuesto a extracto de acetato de etilo, dosis alta y se presenta insuficiencia hepática además de glomerulonefritis y necrosis en riñón.

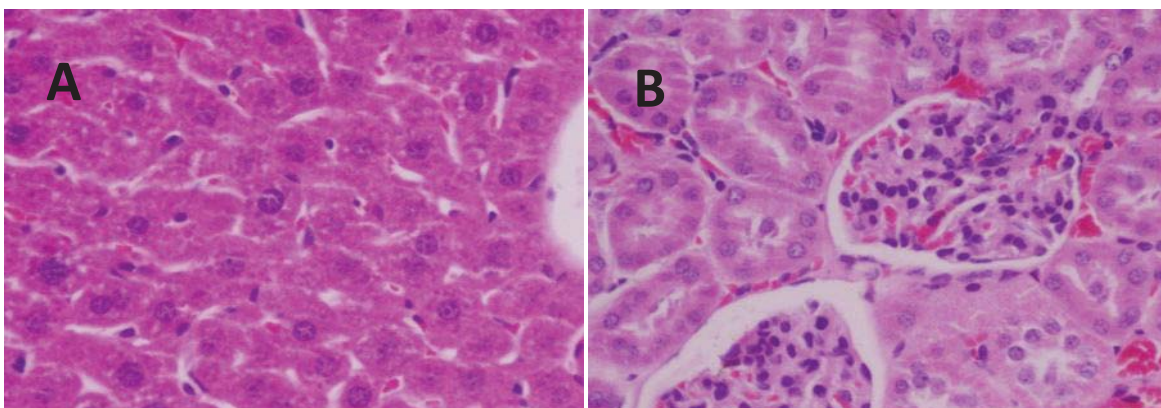


Figura 8. Cortes histopatológicos del grupo tratado con extracto de acetato de etilo. Dosis alta (750 mg/Kg/ día). Panel A, corte de hígado. Panel B, corte de riñón.

En la Figura 9 se presentan los cortes histopatológicos de hígado y riñón del grupo tratado con extracto de acetato de etilo, dosis media. En ellos se denotan congestión hepática y glomerulonefritis aguda.

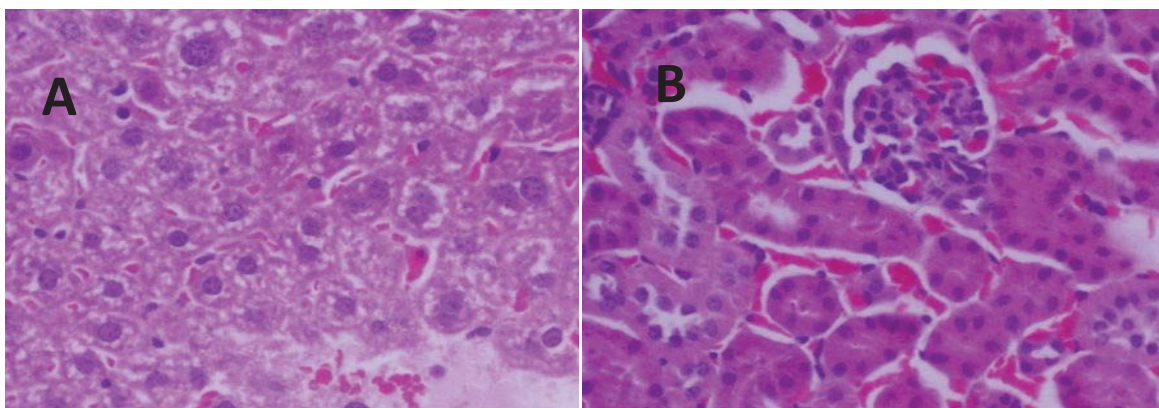


Figura 9. Cortes histopatológicos del grupo tratado con extracto de acetato de etilo, dosis media (375 mg/Kg/día). Panel A, corte de hígado. Panel B, corte de riñón.

La Figura 10 corresponde a cortes histopatológicos de hígado y riñón del grupo tratado con extracto de acetato de etilo, dosis baja. En ambas tinciones se presenta tejido sano, de arquitectura normal.

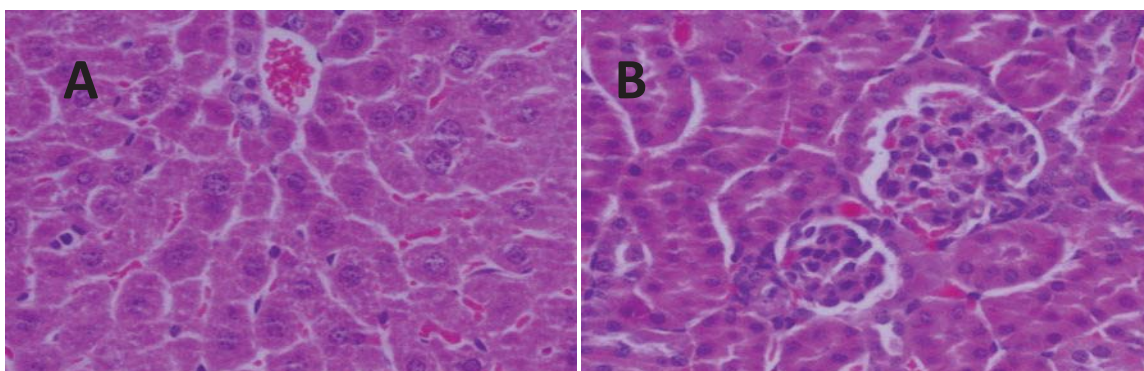


Figura 10. Cortes histopatológicos del grupo tratado con extracto de acetato de etilo dosis baja (187.5 mg/Kg/día). Panel A presenta corte de hígado, al igual que panel B, corte de riñón.

Todos los aumentos de figura son a 40X con tinción de Hematoxilina-eosina.

5. CONCLUSIONES

Los extractos de hoja de *Annona muricata* con solventes agua, etanol y acetato de etilo, causan daño fisiológico en dosis media y alta en un modelo murino. Sería necesario determinar in vivo si la dosis baja es apropiada para detener y/o revertir el desarrollo tumoral.

Los análisis histopatológicos en tejido hepático denotan la presencia de necrosis a dosis altas, hepatitis reactiva e insuficiencia hepática a dosis media y ausencia de daño en dosis bajas. En riñón se observó una glomerulonefritis en dosis alta y media, con ausencia de daño a dosis baja.

REFERENCIAS

1. Cassady J M, Baird W M y Chang C J. 1990. Natural products as a source of potential cancer chemotherapeutic and chemo-preventive agents. *Journal of natural products*, 53(1), 23-41.
2. Cosme P I. 2008. El uso de plantas medicinales. *Revista Intercultural, Universidad Veracruzana Intercultural*. (2008). Pp 23-26.
3. Moghadamtousi S Z, Kadir H A, Paydar M, Rouhollahi E y Karimian H. 2014. *Annona muricata* leaves induced apoptosis in A549 cells through mitochondrial-mediated pathway and involvement of NF-kappaB. *BMC complementary and alternative medicine*, 14(1), 299.
4. Moghadamtousi S Z, Karimian H, Rouhollahi E, Paydar M, Fadaeinasab M, y Kadir H A. 2014. *Annona muricata* leaves induce G 1 cell cycle arrest and apoptosis through mitochondria-mediated pathway in Human HCT-116 and HT-29 colon Cancer cells. *Journal of ethnopharmacology*, 156, 277-289.
5. Organización panamericana de la Salud. 2012 Disponible en: <http://new.paho.org/hq/index.php?lang=es>. Accesado: 03/12/12.
6. Rodríguez-Echeverry J J R. 2010. Uso y manejo tradicional de plantas medicinales y mágicas en el Valle de Sibundoy, Alto Putumayo, y su relación con procesos locales de construcción ambiental. *Revista de la Academia Colombiana de ciencias exactas, físicas y naturales*, 34(132), 309-326
7. Stephen J Cutler, Horace G Cutler. 2000. «Thwarting Resistance: Annonaceous Acetogenins as New Pesticidal and Antitumor Agents». *Biologically Active Natural Products: Pharmaceuticals*. CRC Press. p. 173. ISBN 0-8493-1887-4.
8. Taylor L, Kessler M, Abrahamczyk S, Bos M, Buchori D, Dwi Putra D and Tanner E V J. 2005. The healing power of rainforest herbs: a guide to understanding and using herbal medicinals (No. 615.321 T243). CATIE, Turrialba (Costa Rica).
9. Tulp M y Bohlin L. 2004. Unconventional natural sources for future drug discovery. *Drug discovery today*, 9(10), 450-458.