

EFFECTO ANALGÉSICO DEL LUPINUS MUTABILIS S (CHOCHO) COMPARADO CON MORFINA

ANALGESIC EFFECT OF LUPINUS MUTABILIS S (CHOCHO) COMPARED TO MORPHINE

*Benjamín Castañeda**, *R. Apaza***, *V. Barreto***, *G. Bejarano***, *G. Calderón***, *R. Cárdenas***, *C. Carita***, *F. Castellón***, *S. Charaja***, *M. Cruz***, *V. Espinoza***, *Lucy Ibáñez**** y *Fabrizio Gamarra****
Facultad de Medicina Humana

Recibido: 30 de octubre de 2013

Aceptado: 04 de noviembre de 2013

RESUMEN

El *Lupinus mutabilis Sweet* es una planta con alto contenido calórico y marcados efectos farmacológicos, por lo que pertenece al grupo de plantas nutracéuticas.

Objetivo: Comparar la acción analgésica del *Lupinus mutabilis S*, con el de la Morfina, utilizando la técnica estandarizada de CYTED, del Plantar-test.

Materiales y método: Utilizamos 50 ratones albinos, machos, de la cepa Holtzman, de aproximadamente 25 gramos de peso, obtenidos del bioterio del MINSA - Chorrillos, a los que previamente se les acondicionó en el bioterio de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Martín de Porres y suministró alimento y agua. Se les distribuyó en cinco grupos, G1: Control negativo; G2: *Lupinus mutabilis*, 300 mg/kg; G3: *Lupinus mutabilis*, 300 mg/kg + Naloxona, 5 mg/kg; G4: Morfina, 10 mg/kg; y, G5: Morfina, 10 mg/kg + Naloxona, 5 mg/kg. Se determinó el umbral doloroso

* Jefe de la cátedra de Farmacología, director del Instituto de Investigación, Facultad de Medicina Humana - USMP

** Alumnos del tercer año de la Facultad de Medicina Humana - USMP

*** Docentes de la cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina Humana - USMP

basal de cada uno de los animales en los diferentes grupos utilizando el test del Hot Plate, el mismo que se repitió a los 30, 60 y 90 minutos posteriores a la administración, vía intraperitoneal, de las sustancias correspondientes a cada grupo. Los resultados obtenidos fueron analizados estadísticamente con el programa Graph Pad Prism y Excel XP.

Resultados: Apreciamos un efecto analgésico del *Lupinus* similar al de la Morfina, el mismo que fue bloqueado por Naloxona tanto en el grupo tratado con Morfina como en el tratado con *Lupinus mutabilis*, a la ½ hora.

Conclusiones: El *Lupinus mutabilis* S, mostró un buen efecto analgésico, que al igual que la Morfina fue bloqueado por Naloxona.

Palabras clave: Analgésico, *Lupinus mutabilis* Sweet, Tarwi, Chocho, Morfina, Naloxona.

ABSTRACT

Lupinus mutabilis Sweet is a plant with high calorie content and many pharmacological effects; therefore, we consider it as a nutraceutic plant.

Objective: The present investigation was made with the purpose of comparing the analgesic properties of *Lupinus mutabilis* S with Morphine, using the standardized technique of CYTED from Plantar Test.

Materials and Method: We used fifty albino mice; male of Holtzman bred weighing 25 grams approximately and got from biotherius at MINSA, Chorrillos, to whom previous conditioning in the biotherius from Facultad de Medicina Humana at Universidad de San Martín de Porres and supply of food and water, distributed in the following five groups, G1: Negative control group, G2: *Lupinus mutabilis* 300 mg/kg; G3: *Lupinus mutabilis*, 300 mg/kg + Naloxona, 5 mg/kg; G4: Morphine, 10 mg/kg and G5: Morphine.10 mg/kg + Naloxona, 5 mg/kg. It was determined the basal painful threshold to each one of the animals in different groups, using the test of the Hot Plate, the same thing was repeated at 30, 60 and 90 minutes after administration by intraperitoneal via of substances according to each group. The results were analyzed statistically with the program GraphPad Prism and Excel XP.

Results: We appreciate an analgesic effect of *Lupinus mutabilis* Sweet similar to morphine, the same that was blocked by Naloxone in both group treated with Morphine and *Lupinus mutabilis* at the first 30 minutes.

Conclusions: *Lupinus mutabilis* Sweet showed a good pharmacological action, which like to Morphine that was blockaded by Naloxone.

Key words: Analgesic, *Lupinus mutabilis* Sweet, Tarwi, Chocho, Morphine, Naloxona

Introducción

En el Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres (USMP), dentro de la línea de investigación de plantas medicinales, se viene estudiando, desde hace varios años y en forma sistemática, una serie de plantas, que según la medicina tradicional peruana, se han utilizado desde épocas milenarias en el tratamiento de procesos dolorosos e inflamatorios; dentro de estas plantas, se encuentra el *Lupinus mutabilis* Sweet (Chocho, Tarwi); sin embargo, a la fecha, no existen estudios comparativos de la acción analgésica del *Lupinus* con el de la Morfina y, menos aún, con uso de la Naloxona. El presente estudio se realizó con el fin de comparar las propiedades analgésicas de estas sustancias, con miras a dilucidar el posible mecanismo de la acción analgésica del *Lupinus*. (4, 5, 9)

Las plantas medicinales han sido utilizadas, en forma tradicional, a través de los años, con la finalidad de suprimir molestias en diversos cuadros clínicos. El uso prolongado de las mismas, y sin complicaciones serias, aparentes, puede constituir testimonio de su seguridad y eficacia. (1, 7)

El dolor es la causa más frecuente del sufrimiento humano. Uno de nuestros objetivos como médicos, es la supresión del mismo, por lo tanto los fármacos que alivian el dolor ocupan un lugar preponderante en el arsenal terapéutico del médico. (5, 8)

El dolor afecta a todos los seres vivos, a pesar de que existe hoy en día una amplia variedad de técnicas y fármacos analgésicos, que unidas a un mejor conocimiento de la fisiología y la fisiopatología del dolor, debería significar un adecuado manejo de esta patología. Aún existen muchas personas que sufren a consecuencia del dolor, sin que hallamos encontrado el analgésico ideal; si lográramos encontrar un analgésico natural, sin los efectos secundarios de los ya existentes (opioides y no opioides), contribuiríamos a que la medicina dé un salto gigantesco en el manejo del dolor. Habiendo demostrado el efecto analgésico del *Lupinus mutabilis* S, nos interesa compararlo con el de la Morfina –analgésico patrón de comparación– para tratar de dilucidar su posible mecanismo de acción, mediante la asociación de naloxona, bloqueador selectivo de los receptores opioides mu.. (9)

Material y método

- Material Biológico: *Lupinus mutabilis* Sweet, 50 ratones albinos, cepa Holtzman, machos, con 25 g de peso corporal promedio.
- Material químico-farmacológico: Naloxona (08 amp.), Metanol al 20%, Morfina.
- Equipos, material de laboratorio y reactivos.

Procedimiento

El presente trabajo de investigación, fue realizado en el Instituto de Investigación de la Facultad de Medicina Humana USMP, y corresponde a un estudio experimental, en el que evaluamos el efecto analgésico de *Lupinus mutabilis* Sweet obtenido de la ciudad de Huancayo. Luego de seleccionar los granos, procedimos a molerlos y pesar la muestra necesaria. A continuación, preparamos el extracto metanólico con 500 g de lupinus en 2.5 L de metanol al 20%.

Se dejó macerar durante una semana para luego realizar la filtración y vaciamiento en placa, para evaporación por una semana más. Luego procedimos al raspado de las placas, obteniéndose un total de 24 gramos de *Lupinus*.

Los animales de experimentación correspondieron a 50 ratones albinos, machos, de la raza Holtzman, de un peso aproximado de 25 g, adquiridos del bioterio del Ministerio de Salud (MINSA) – Chorrillos, los mismos que fueron acondicionados en el bioterio de la Facultad de Medicina Humana de la USMP, donde se les suministró alimento balanceado y agua.

Los animales fueron distribuidos en cinco grupos:

G1 : Control negativo

G2 : Lupinus mutabilis, 300 mg/kg

G3 : Lupinus mutabilis, 300 mg/kg + Naloxona, 5 mg/kg

G4 : Morfina, 10 mg/kg

G5 : Morfina, 10 mg/kg + Naloxona, 5 mg/kg

Previo a la pesada de los ratones y el cálculo de la dosis individual de fármacos, se determinó el umbral doloroso de cada uno de los animales y se procedió a la administración de fármacos por vía intraperitoneal. Se repitió la determinación del umbral doloroso, en cada animal, a los 30, 60 y 90 minutos

Al G1 Control Negativo, se le administró suero fisiológico.

A los grupos G3 y G5, después de sus tres primeros controles, se administró Naloxona (5 mg/kg de peso), repitiéndose los controles a la ½ hora, 1 hora y 1 ½ hora siguiente.

El objetivo de la técnica utilizada fue evaluar el umbral de dolor en los animales de experimentación a través de la luz infrarroja generado por el Plantar Test. (Hot Plate)

Esta investigación se realizó con un diseño de tipo aleatorio y los diversos datos obtuvimos, fueron tabulados y analizados mediante el programa estadístico SPSS-11.

Resultados

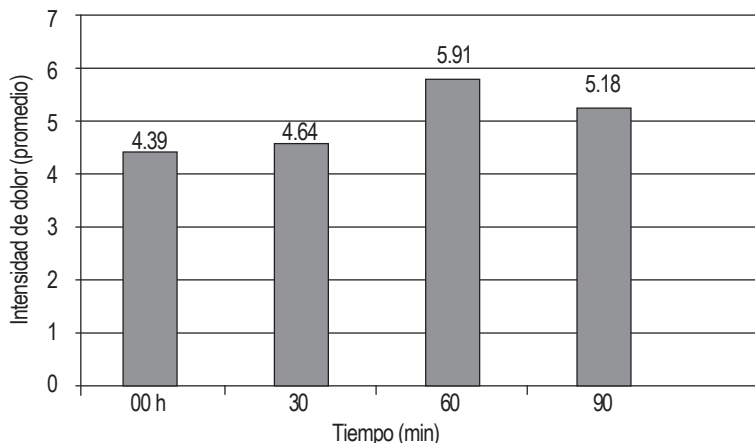


Gráfico 1. Variación del umbral doloroso en el Control Negativo

En el Gráfico 1 apreciamos la representación del umbral doloroso (promedio); observamos que este se incrementa ligeramente, pero en líneas generales, se mantiene casi constante, lo que nos sirve como patrón de comparación con los otros grupos. El máximo incremento del umbral se produjo a los 60 minutos, equivalente aproximadamente al 30%.

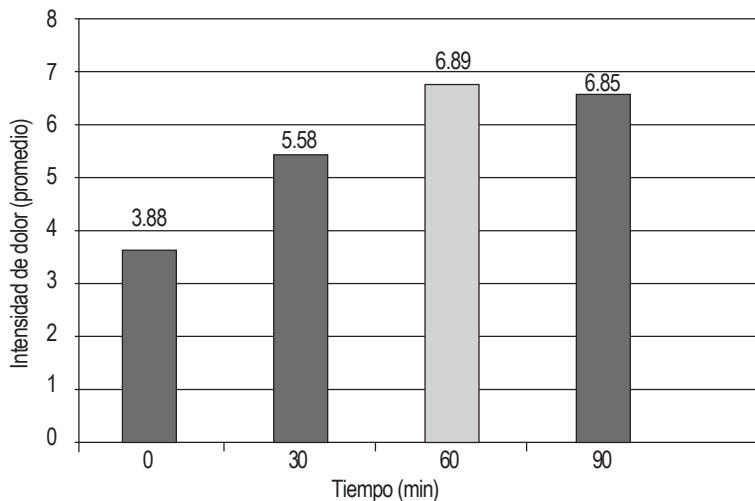


Gráfico 2. Lupinus mutabilis

En el Gráfico 2 representamos la modificación del umbral doloroso por efecto del Lupinus. Apreciamos un incremento del umbral, aproximadamente del 90%, a partir de los 60 minutos y se mantiene hasta los 90 minutos, tiempo máximo de control.

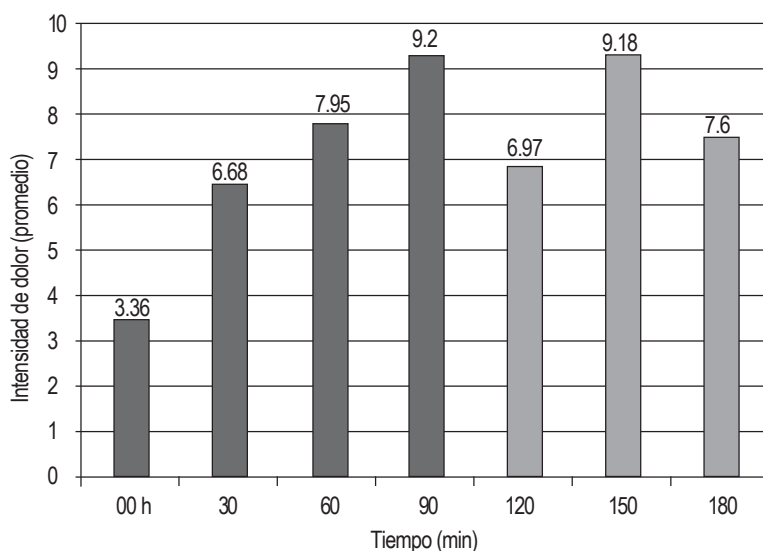


Gráfico 3. Lupinus mutabilis + Naloxona

En el Gráfico 3 representamos la modificación del umbral doloroso por efecto del Lupinus y su modificación por la Naloxona. En los primeros 90 minutos apreciamos el marcado efecto analgésico del Lupinus, elevando el umbral doloroso en más del 150%. Luego, en los 90 minutos posteriores, observamos el bloqueo parcial del efecto analgésico del Lupinus por la Naloxona.

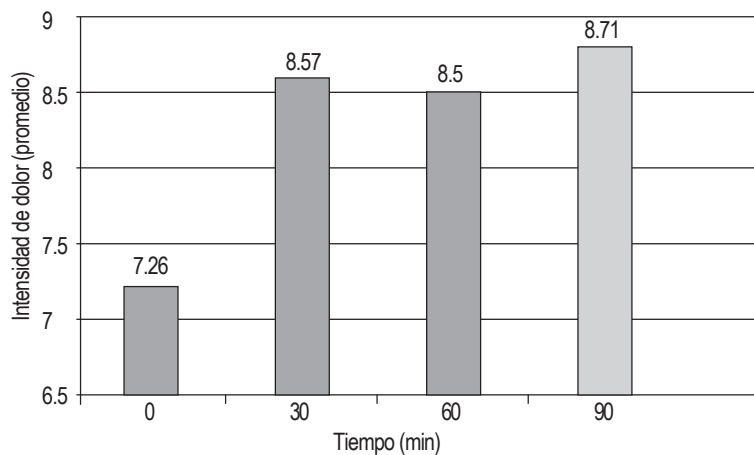


Gráfico 4. Morfina

En el Gráfico 4 representamos las modificaciones del umbral doloroso producido por Morfina. Apreciamos el incremento del umbral doloroso a partir de los 30 minutos, el mismo que se mantiene por todo el tiempo de control (90').

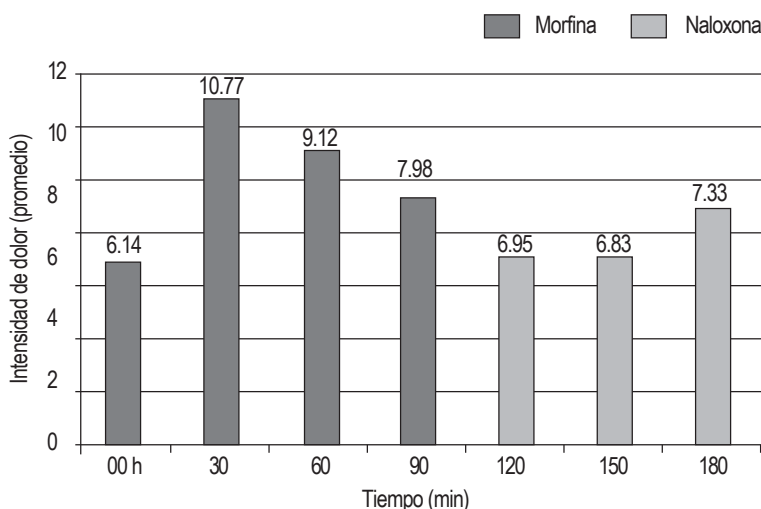


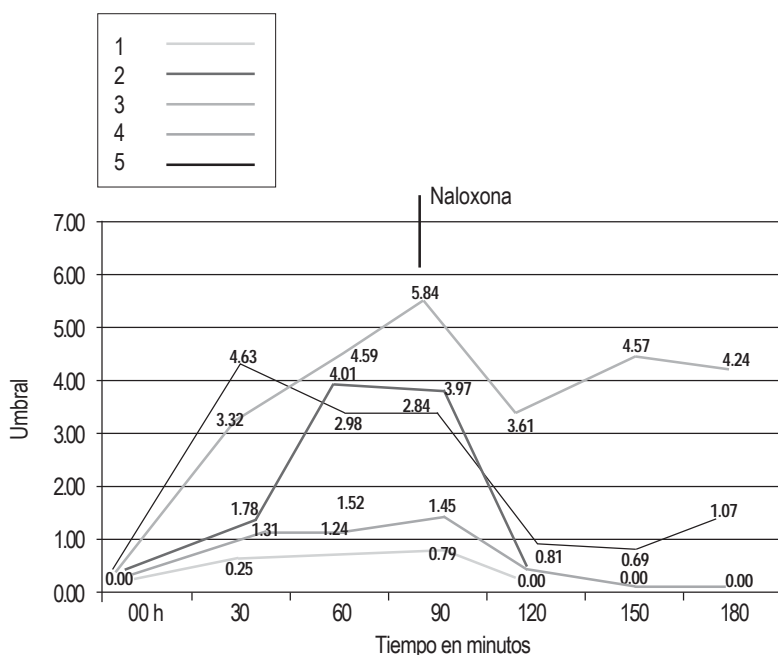
Gráfico 5. Morfina + Naloxona

En el Gráfico 5 representamos la modificación del umbral doloroso por la Morfina y su bloqueo por la Naloxona.

Tabla 1*Variación del umbral doloroso por grupos, según tiempo*

GRUPO	TIEMPO EN MINUTOS						
	0	30	60	90	120	150	180
1	0	0,25	1,52	0,79			
2	0	1,78	4,01	3,97			
3	0	3,32	4,59	5,84	3,61	4,57	4,24
4	0	1,31	1,24	1,45			
5	0	4,63	2,98	1,84	0,81	0,69	1,17

G1: Control; G2: Lupinus; G3: Lupinus + Naloxona; G4: Morfina; G5: Morfina + Naloxona

**Gráfico 6.** Variación del umbral doloroso por grupos

Discusión

En nuestro primer grupo control, al cual se le administro 3 ml de suero fisiológico a cada uno de los 8 ratones, como era predecible, el umbral se mantuvo más o menos constante dentro de los límites aceptables. Sale de contexto los resultados encontrados a los 60 minutos, en donde se produce una elevación aproximada del 30% del umbral doloroso, aunque lo podemos considerar como variación dentro de un rango normal, nos parece que podría haber existido un factor de sesgo, probablemente dependiente de la forma de determinación del umbral.

En el segundo grupo *Lupinus mutabilis*, obtuvimos un buen efecto analgésico, reflejándose en el incremento gradual del umbral doloroso. El máximo efecto se produjo a los 60 minutos y se mantuvo todo el tiempo de control (90'), el experimento no estuvo diseñado para medir duración del efecto, por lo que no podemos concluir al respecto. Si bien el aumento del umbral doloroso, producido por *Lupinus*, fue alrededor del 90%, en el Gráfico 3 apreciamos que el efecto analgésico fue mucho mayor, reflejado por incremento del umbral doloroso de hasta el 150%. Estos resultados nos indican que estamos frente a un excelente analgésico de tipo natural y que tendremos que proyectar nuevos experimentos para dilucidar la duración del efecto analgésico y el mecanismo de acción del mismo.

Por lo pronto, según nuestros resultados, podemos afirmar que este analgésico natural comparte propiedades tanto de los AINEs como de los Opioides, pero que al mismo tiempo, presenta diferencias muy claras con los AINEs. Se asemeja con los AINEs porque posee efecto analgésico y antiinflamatorio, equiparable al Diclofenaco, pero a diferencia de este, no solo no lesiona la mucosa gástrica, sino que la protege de la lesión producida por Indometacina en la misma forma como lo hace la Ranitidina (4). Con los Opioides comparte el hecho de que su efecto es bloqueado por la Naloxona, antagonista opioide puro que bloquea los efectos de los Opioides, actuando a nivel de los receptores μ (μ); a diferencia de los Opioides, no deprime el SNC. De confirmarse nuestros resultados, mediante estudios posteriores, estaríamos frente al descubrimiento de un nuevo analgésico que revolucionaría el manejo del dolor.

En el cuarto grupo, la Morfina, un excelente Opioide, ha actuado de manera efectiva. Vemos como obtiene un umbral máximo a los 30 minutos de su administración y se mantiene hasta los 90 minutos, tiempo máximo de control. Como era predecible, el efecto analgésico de la Morfina, es bloqueado por la Naloxona; hechos conocidos perfectamente y que utilizamos como control positivo.

Conclusiones

Del presente estudio, podemos colegir las siguientes conclusiones:

- El *Lupinus mutabilis* Sweet incrementa significativamente el umbral doloroso, en ratones, frente al estímulo doloroso calórico, demostrando un claro efecto analgésico a partir de los 30 minutos y un máximo efecto a los 60 minutos, que persiste hasta los 90 minutos (tiempo máximo de control).
- El efecto analgésico de *Lupinus mutabilis* Sweet, es bloqueado, parcialmente por la Naloxona, lo que sugiere un mecanismo opioide en la producción de analgesia.
- La Morfina, patrón de comparación, ejerció un claro efecto analgésico que fue bloqueado por la Naloxona.

Recomendaciones

- El extracto de *Lupinus mutabilis* debe ser realizado con granos en buen estado, descartar los que tengan un cambio de coloración, que estén deshidratados o que sean muy pequeños.
- Obtener los medicamentos de entidades registradas para tener un óptimo resultado.
- Se necesita incentivar la investigación para demostrar el uso de cada una de nuestras plantas tradicionales en el campo médico, ya que tenemos biodiversidad de plantas.

Referencias

1. Arias Carbajal: Plantas que curan y matan, Editores Mexicanos Unidos, México, 1990.
2. Astorga, Luis: El siglo de las drogas; Espasa-Calpe, México, 1996.
3. Brailowsky, Simón: Las sustancias de los sueños: Neuropsicofarmacología. FCE-CONACYT, México, 1995.
4. Castañeda C. B. y col. Evaluación del Efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de *Lupinus mutabilis* sweet (Tarwi, Chocho) en ratas albinas. *V Congreso Nacional y III Congreso Internacional de Farmacología – Lima, Perú, Setiembre 2003*.
5. Castañeda C. B. y col. Evaluación del Efecto Antiinflamatorio del Extracto acuoso de las semillas del *Lupinus mutabilis* sweet (Tarwi, Chocho) en animales de Experimentación. *Revista Horizonte Médico USMP. 2002:35-47*
6. Cortijo, M. y col. Estudio fitoquímico y ensayo antiinflamatorio del extracto alcohólico de las semillas de *Lupinus mutabilis*. Tes. Bach. Farm. Y Bioquímica UNT Trujillo, Perú 1987.
7. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Edición N° 40, PLM, México, 1994.
8. Gamarra C. F. y col. Evaluación Antiinflamatoria, Toxicidad (DL 50) de los extractos acuosos de las semillas del *Lupinus mutabilis* Sweet (Chocho) en animales de experimentación. *XV Congreso Científico Nacional – SOCIPEM Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú 2001*.
9. García Liñán, Carmen: Opiáceos, Árbol Editorial, México, 1990.
10. Goodman A., et al.: Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 10ª Edición, Panamericana, Argentina, 2003.
11. Llanio Villate, M. y col. Pestizaje de propiedades antiinflamatorias y analgésicas en extractos de origen marino de Cuba. *Revista Cubana de Plantas Medicinales. 1998; 3(2): 69-71*.