

# Efecto protector del aceite de Sacha inchi (*Plukenetia volubilis linneo*) en ratas Holtzman con inducción de artritis experimental

Protective effect of Sacha inchi oil (*Plukenetia volubilis linneo*) in Holtzman rats with induction of experimental arthritis

María Elena Revilla-Velásquez<sup>1,a</sup>, Jorge Arroyo-Acevedo<sup>2,b</sup>, Roberto Chávez-Asmat<sup>2,c</sup>, Fernanda Chamba-Granda<sup>2,d</sup>, Hugo Justil-Guerrero<sup>2e</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico pediatra, magister en nutrición clínica. ORCID: 0000-0001-6970-2287

<sup>b</sup> Químico farmacéutico, doctor en farmacia. ORCID: 0000-0002-7695-1908

<sup>c</sup> Médico cirujano, ORCID: 0000-0002-0154-6393

<sup>d</sup> Químico farmacéutico, magister en farmacología. ORCID: 0000-0002-6091-5881

<sup>e</sup> Químico farmacéutico, magister en farmacología. ORCID: 0000-0002-6465-8747

An Fac med. 2022;83(1):12-8. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i1.20088>.

## Correspondencia:

María Elena Revilla-Velásquez  
mrevillav@unmsm.edu.pe

Recibido: 4 de abril 2021

Aprobado: 24 de septiembre 2021

Publicación en línea: 8 de marzo 2022

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener algún conflicto de interés.

**Fuente de financiamiento:** Autofinanciado

**Citar como:** Revilla-Velásquez ME, Arroyo-Acevedo J, Chávez-Asmat R, Chamba-Granda F, Justil-Guerrero H. Efecto protector del aceite de Sacha inchi (*Plukenetia volubilis linneo*) en ratas Holtzman con inducción de artritis experimental. An Fac. med. 2022; 83(1):12-8. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i1.20088>

## Resumen

**Objetivo.** Demostrar cual es el resultado de la protección del aceite de Sacha inchi (SI) al realizar una inducción artificial de artritis al inyectar carragenina a ratas Holtzman. **Métodos.** Estudio cuantitativo, experimental y correlacional; se usaron 30 ratas macho: divididos en cinco grupos aleatorios: 1) Solución salina fisiológica (SSF) 2 mL/kg; 2) Carragenina (C) 0,1 mL solución 2% vía intraarticular, en la zona de la articulación del fémur con la tibia izquierda; 3) C y SI 250 mg/kg; 4) C y SI 1125 mg/kg; y 5) C y SI 2250 mg/kg; determinándose tiempo (segundos), tipo de presión (normal, pobre, regular, moderada, intensa), e inflamación pannus, fibrosis pannus, mediante estudio histopatológico. Se aplicó análisis de varianza, y los test de Tukey y Fisher. **Resultados.** Hubo mayor porcentaje de efecto antiinflamatorio dosis dependiente y tiempo de presión a 2250 mg/Kg, seguido por 1125 mg/Kg. El estudio histopatológico mostró un pannus leve y fibrosis ausente con la dosis más alta; a dosis de 1125 mg/Kg de aceite SI hubo pannus moderado, y fibrosis leve. **Conclusiones.** Se demostró el resultado protector del aceite de Sacha Inchi (SI) aumentando y mejorando el tiempo tipo de presión y reducción del pannus en la artritis inducida por carragenina en ratas Holtzman.

**Palabras Claves:** Aceites Vegetales; Sustancias Protectoras; Artritis Experimental; Ratas (Fuente: DeCS BIREME).

## Abstract

**Objective.** To demonstrate the protective effect of Sacha inchi oil (SI) in arthritis induced by carrageenan in Holtzman rats. **Methods.** Quantitative, experimental and correlational study; 30 rats, males, randomly distributed in 5 groups were used: 1) SSF 2 mL/kg; 2) Carrageenan; 3) 4) and 5) Sacha inchi. Except for the control, they received 0.1 mL 2% carrageenan intra-articularly (the area of the femur joint with the left tibia); sachu inchi oil orally 225, 1125 and 2250 mg/kg correspondingly; determining time (seconds), type of grip (normal, poor, regular, moderate, intense), and pannus inflammation, pannus fibrosis by means of histopathological study. Applying analysis of variance, Tukey and Fisher test. **Results.** There was a higher percentage of dose-dependent anti-inflammatory effect and grasp time at 2250 mg/Kg, followed by 1125 mg/Kg; and the histopathological study showed mild pannus and absent fibrosis with the highest dose, in contrast to doses of 1125 mg/Kg of oil there was moderate pannus, and mild fibrosis. **Conclusions.** The protective effect of Sacha inchi oil (SI) has demonstrated by increasing the time and improving the type of grasp and reducing the pannus in arthritis induced by carrageenan in Holtzman rats.

**Keywords:** Plant Oils; Protective Agents; Arthritis, Experimental; Rats (Source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El sachá inchi es un vegetal de la familia de las euphorbiaceae. Es un arbusto trepador, semileñoso y perenne que alcanza grandes alturas; los frutos tienen forma de cápsulas de 3 a 5 cm, de color verde que al madurar se tornan color marrón oscuro, que consiste en cuatro cápsulas que llevan dentro las semillas de color marrón oscuro, delicadamente abultadas en el centro y chatas en los bordes, dentro de las cuales se encuentran los cotiledones de una forma específica, recubiertas de una tela blanquecina. Se ubica en América Central hasta Bolivia. En Perú prospera en toda la selva <sup>(1)</sup>.

Las enfermedades más frecuentes a nivel mundial, son las denominadas inflamatorias que constituye un grupo muy importante; dentro de estos está la artritis reumatoidea, gota, asma o trastornos neurodegenerativos, que estas realizan reacciones inflamatorias. Por esta razón, existe la necesidad de estudiar y elaborar novedosos agentes antiinflamatorios con mínimos efectos adversos <sup>(2)</sup>.

Sachá inchi es un vegetal ancestral, es un alimento mundial debido a su alto valor nutricional, que gradualmente se le han atribuido beneficios potenciales para la salud humana. Diversos estudios prospectivos han evaluado el efecto de consumir componentes de la planta, derivados de sus semillas, hojas y cáscara, para prevenir enfermedades cardiovasculares, inflamaciones crónicas, dermatitis y sobre todo el control de la proliferación tumoral, especialmente dado su reconocido alto contenido de ácidos grasos esenciales, compuestos fenólicos y vitamina E, que muestra actividad antioxidante, hipolipemiente, inmunomoduladora y emoliente, así como la capacidad de eliminar metales pesados de soluciones acuosas <sup>(3)</sup>. Se conoce que la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados produce mediadores lipídicos importantes <sup>(4)</sup>.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) se encuentran en grandes cantidades en aceites como el Sachá Inchi utilizado como suplemento nutricional en seres humanos. El EPA y el DHA al ser liberados se incorporan a los

fosfolípidos de las membranas celulares donde son transportados por las enzimas lipoxigenasa y ciclooxigenasa a partir de las cuales se producen sustancias con potentes propiedades antiinflamatorias y citoprotectoras <sup>(5)</sup>. Ensayos clínicos y epidemiológicos han demostrado que el consumo de EPA y DHA contribuye a la prevención y/o tratamiento de diversas patologías especialmente donde la inflamación juega un papel importante en su producción. EPA y DHA están presentes como agentes antiinflamatorios, por ejemplo, las resolvinas, o a través de agentes pro-inflamatorios <sup>(6)</sup>.

Los antiinflamatorios forman uno de los grupos terapéuticos más grandes del Perú y del mundo, son fármacos de gran aceptación y demanda en el mercado, por lo que es un verdadero desafío tratar la búsqueda de medicinas herbolarias alternativas, que puedan establecer los perfiles de seguridad y lograr menores efectos secundarios durante el tratamiento. Por lo anterior, el objetivo ha sido demostrar la actividad protectora del aceite de Sachá inchi (*Plukenetia volubilis* Linneo) en artritis inducida por carragenina en ratas Holtzman.

## MÉTODOS

### Diseño experimental población de estudio

Diseño cuantitativo, experimental y correlacional. Se incluyó una muestra de 30 ratas macho Holtzman, condicionadas en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con peso entre 250 g  $\pm$  15 g. Los roedores fueron ubicados en recipientes de plástico, a temperatura ambiente de 20 °C, en espacios ventilados con una humedad de 40% a 50%, con 12 horas de luz y 12 de oscuridad empezando aproximadamente a las 8 am; se les administró agua y alimentación balanceada *al libitum*.

### Grupos de experimentación

Se conformaron 5 grupos de 6 ratas todos machos. Cada grupo recibió un tra-

tamiento distinto distribuido en grupos de la siguiente forma: 1) Suero fisiológico 2 mL/kg; 2) Carragenina 0,1 mL/kg; 3) Carragenina 0,1 mL/kg + Sachá inchi 225 mg/kg; 4) Carragenina 0,1 mL/kg + Sachá inchi 1125 mg/kg; 5) Carragenina 0,1 mL/kg + Sachá inchi 2250 mg/kg.

### Efecto protector del aceite de Sachá inchi

En la evaluación del efecto protector del aceite de Sachá inchi en roedores Holtzman con inducción de artritis experimental, consistió en medir el tiempo de presión, los tipos de presión e inflamación crónica (pannus), y fibrosis pannus mediante estudio histopatológico, en la zona de la articulación del fémur con la tibia izquierda. El tiempo de presión se midió en minutos, el tipo de presión se clasificó como normal, pobre, regular, moderada, intensa. La inflamación se clasificó como: sin inflamación, leve, moderada y severa.

### Artritis inducida por carragenina en ratas

Las ratas fueron inyectadas con 0,1 mL de carragenina al 2% en la articulación de la pata trasera izquierda, utilizando la pata trasera derecha y la pata delantera como controles <sup>(7)</sup>. Treinta ratas machos de 200  $\pm$  15 g de peso corporal fueron clasificados aleatoriamente en cinco conjuntos de seis roedores cada uno, teniendo en cuenta: 1) SSF 2 mL/kg; 2) Carragenina 0,1 mL en la zona de la articulación del fémur con la tibia izquierda (C); 3) C + Sachá inchi 225 mg/kg; 4) C + Sachá inchi 1125 mg/kg; 5) C + Sachá inchi 2250 mg/kg. La administración del aceite de Sachá inchi fue por vía oral una vez al día durante treinta días. El último día los animales fueron eutanizados utilizando pentobarbital 100 mg/kg, se procedió a quitar el miembro inferior izquierdo y se colocó en solución formol tamponado.

### Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo, las variables tiempo de presión, los tipos de presión y la inflamación en las articulaciones de la pata trasera izquierda fueron expresadas en frecuencias absolutas depen-

diente el grupo de tratamiento en el que se experimentó o independientemente de ellos. Se realizó análisis de varianza (ANOVA), análisis Tukey y Fisher test.

### Consideraciones éticas

Los roedores fueron aclimatados en el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Se siguieron las consideraciones de la guía de ética para animales de investigación "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals". Para ello la investigación se basó en refinamiento, reducción y reemplazo<sup>(8)</sup>.

### RESULTADOS

El promedio de tiempo de presión fue mayor en el grupo 1 con suero fisiológico 2 mL/kg y en el grupo 5 con carragenina 0,1 mL/kg + Sacha inchi 2250 mg/kg, con significancia estadística respecto al grupo 2 de artritis inducida (carragenina 0,1 mL/kg). El tipo de presión fue intensa en el 100% de ratas del grupo 5 (ca-

rragenina 0,1 mL/kg + Sacha inchi 2250 mg/kg). La inflamación fue severa en el 100% de ratas del grupo 2 (carragenina 0,1 mL/kg); y fue leve a moderada en el grupo 5 (carragenina 0,1 mL/kg + Sacha inchi 2250 mg/kg). Tabla 1.

En el estudio anatomopatológico, se evidenció que el 100% de ratas del grupo 2 (artritis inducida por carragenina 0,1 mL/kg), presentó inflamación pannus severa y fibrosis pannus severa. En el grupo 5 (carragenina 0,1 mL/kg + Sacha inchi 2250 mg/kg), se evidenció que el 100% de ratas presentó inflamación leve. Tabla 2.

Se evidenció mediante estudio anatomopatológico que en el grupo con mayor dosis de Sacha inchi y con artritis inducida con carragenina, presentó tejido articular (articulación del fémur con la tibia izquierda de la pata trasera de ratas Holtzman) con membrana sinovial conservada, estroma con tejido conectivo laxo vascularizado, escaso infiltrado inflamatorio crónico; en comparación con los demás grupos experimentales de artritis inducida, en quienes se presentó engrosamiento, hipervascularización e inflamación crónica difusa (pannus). Figura 1.

### DISCUSIÓN

La carragenina es un mucopolisacárido sulfatado extraído de las algas *Chondrus* spp. y *Gigartina* spp., utilizado en ratas para modelos de inflamación: edema plantar, modelo de bolsa de aire y para inducir artritis. Probablemente se origine en la incapacidad de los macrófagos para procesar la molécula de carragenina, la que se acumula dentro de los lisosomas, donde luego se produce una lisis de lisosomas, una respuesta inflamatoria y muerte celular con activación de células T, las que desempeñan un papel importante en la artritis reumatoide con niveles elevados de citocinas<sup>(7,9)</sup>. La inyección de carragenina por vía intraarticular en la articulación origina inflamación, lo que induce producción de mediadores como TNF, ciclooxigenasa-2 y prostaglandina E2 (PGE2)<sup>(10)</sup>.

La carragenina en la articulación se comporta como antigénico inflamatorio local altamente reproducible, con presencia de edema a las tres horas, a las 24 horas induce intensa infiltración inflamatoria, con presencia de pannus conocido como la proliferación del tejido sinovial

**Tabla 1.** Efecto de Sacha inchi en artritis inducida con carragenina en ratas Holtzman.

	Grupos de experimentación					P
	SSF 2 mL/kg	Carragenina (C)	C + Sacha inchi 225 mg/kg	C + Sacha inchi 1125 mg/kg	C + Sacha inchi 2250 mg/kg	
Tiempo de presión (x ± DE)	8,5 ± 8,5 ± 0,57 <sup>a</sup>	2,45 ± 0,45	4,24 ± 0,41 <sup>a</sup>	3,35 ± 0,33	5,66 ± 1 <sup>a</sup>	* < 0,01
Tipos de presión n (%)						
Normal	2250 mg/kg					** < 0,01
Pobre		4 (100)				
Regular			4 (100)			
Moderada				4 (100)		
Intensa					4 (100)	
Inflamación n (%)						
Sin inflamación	4 (100)					** < 0,01
Leve					1 (25)	
Moderado			1 (25)	3 (75)	2 (50)	
Severo		4 (100)	3 (75)	1 (25)	1 (25)	

\*ANOVA

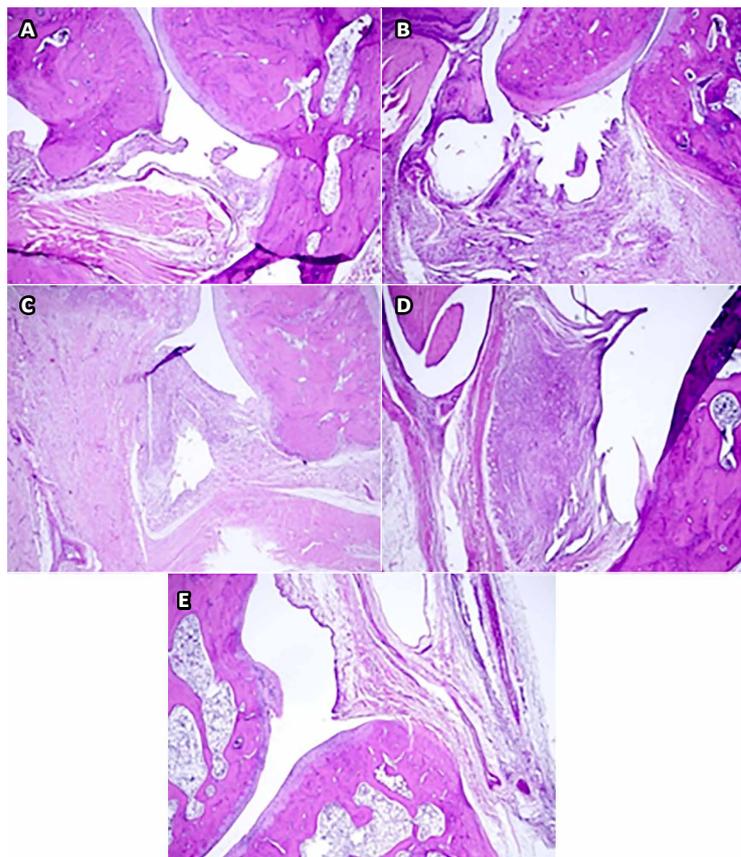
<sup>a</sup>Tukey (en comparación con carragenina)

\*\*Fisher

Tiempo de presión: Tiempo (en minutos) necesario para estar cogida con las patas traseras de una malla metálica fija.

Tipo de presión: Forma con que se coge con las patas traseras de una malla metálica fija.

Inflamación: Observada al examen histológico.



**Figura 1.** Microfotografías de cortes histológicos en la articulación de la pata trasera de ratas Holtzman con artritis inducida por carragenina, evidenciando el efecto protector en: A). suero fisiológico; B). carragenina; C). carragenina + Sacha inchi 225 mg/Kg; D). carragenina + Sacha inchi 1125 mg/Kg y E). carragenina + Sacha inchi 2250 mg/Kg.

- A Suero fisiológico: cartilago articular y membrana sinovial conservada. Hematoxilina- eosina, 20x.  
 B Carragenina: tejido sinovial engrosado, hipervascularizado e inflamación crónica difusa (pannus). Hematoxilina- eosina, 20x.  
 C Carragenina + Sacha inchi: tejido sinovial engrosado, vascularizado. Moderado infiltrado inflamatorio crónico. Hematoxilina- eosina, 20x.  
 D Carragenina + Sacha inchi 1125: hiperplasia de tejido sinovial, leve infiltrado inflamatorio crónico. Hematoxilina- eosina, 20x.  
 E Carragenina + Sacha inchi 2250: tejido articular con membrana sinovial conservada, estroma con tejido conectivo laxo vascularizado, escaso infiltrado inflamatorio crónico. Hematoxilina- eosina, 20x.

considerado a la artritis reumatoide (AR) tardía, inactiva e irreversible. Pannus se como una enfermedad de manifestación considera un importante tejido fibroso

**Tabla 2.** Estudio histopatológico al administrar el aceite de Sacha inchi a ratas con inducción de artritis.

Tratamiento	inflamación pannus	fibrosis pannus
Carragenina 2 mL (C)	+++	+++
C + Sacha inchi 225 mg/Kg	++	-
C + Sacha inchi 1125 mg/Kg	++	+
C + Sacha inchi 2250 mg/Kg	+	-
Suero fisiológico 2 mL/kg	+	-

(-) Ausente  
 (+) Leve  
 (++) Moderado  
 (+++) Severo

biológicamente inactivo y un remanente de daño articular aparentemente irreversible; sin embargo, pannus actúa como medio de producción de un gran número de enzimas proteolíticas con funciones patológicas centrales, como las MMP (metaloproteinasas de matriz) <sup>(11)</sup>.

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune, que afecta a 6.500 pacientes cada año en nuestro país. La inflamación es causada por la producción de mediadores solubles, principalmente citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas, con el efecto final de destruir cartílago y hueso,

así como diversos productos extraarticulares.<sup>(12)</sup>

En los estudios realizados en la evaluación de la actividad protectora para artritis, utilizando en el tratamiento el aceite de Sacha Inchi a dosis de 225 mg/Kg, 1125 mg/Kg, 2250 mg/Kg, aplicando a la carragenina como control positivo a una dosis de 0,1 mL/Kg, se observó que la mayor función la de actividad antiinflamatoria y tempo de prensión, se presentó a dosis de 2250 mg/Kg, seguido de 1125 mg/Kg, lo cual evidenció que a mayor dosis de aceite de Sacha inchi que presentó menor inflamación.

El estudio histopatológico con inducción de artritis en ratas se observó que el aceite de Sacha inchi a dosis de 2250 mg/Kg conduce la inflamación de pannus a leve y ausente fibrosis. A dosis de 1125 mg/Kg de aceite de Sacha Inchi se presenta una inflamación de pannus moderada, y una fibrosis leve.

El aceite de Sacha Inchi ha demostrado que, a mayor dosis, mayor porcentaje de actividad antiinflamatoria, uno de los factores que puede causar la alteración dependiente de la dosis y la liposolubilidad de la sustancia a la membrana celular semipermeable antes de llegar a la circulación. La composición de la membrana celular consiste en una matriz lipídica bimolecular que contiene colesterol y fosfolípidos. La estabilidad de la membrana está asegurada por los lípidos<sup>(13)</sup>. El efecto antiinflamatorio puede estar relacionado con la presencia de esteroides y flavonoides en la planta que ayudan a reducir la inflamación, ya que son capaces de capturar los radicales libres generados por este proceso, como los radicales superóxido y los radicales hidroxilos, que son producidos por la peroxidación de fosfolípidos que causan cambios en la membrana<sup>(14)</sup>. Además, se ha demostrado en varios estudios que los ácidos grasos omega-3 y omega-6 tienen efecto antiinflamatorio ya que posiblemente inhiben los efectos proinflamatorios mediados por su conversión a ácido araquidónico (AA) y posterior metabolismo a prostaglandina E2 (PGE2), leucotrieno B4 (LTB4) y derivados del ácido epoxieicosatrienoico, que producen un incremento de citoquinas inflamatorias<sup>(15)</sup>.

Se ha experimentado que los ácidos grasos omega 3 pueden disminuir la producción de moléculas pro-inflamatorias, en este estudio se identificó que el aceite de Sacha inchi, tuvo un alto contenido de omega 3 y fue capaz de reducir la respuesta inflamatoria, comparando la capacidad inhibitoria en modelos in vitro e in-vivo en animales de experimentación. También se ha demostrado su citotoxicidad, demostrando que el aceite de Sacha inchi no es citotóxico, debido a que diversos estudios demuestran una concentración inhibitoria media (IC50) a ciertos valores permitidos y determinaron que es difícil de alcanzar en las células. Igualmente, en la evaluación de toxicidad aguda (dosis letal media) se clasifica al aceite de Sacha inchi en la categoría de relativamente inocuo; es decir, no tóxico (9). Por lo tanto, se aclara que a dosis alta como en el caso de nuestro estudio, no causa ningún efecto tóxico o citotóxico. Además, al evaluar la toxicidad aguda de *Plukenetia volubilis* Linneo, al ser administrado por vía oral, se encontró que la dosis letal media (DL50) supera la dosis de 2000 mg/kg, por lo que se le clasifica como sustancia "no clasificada" o no tóxica<sup>(16)</sup>.

Hay estudios en humanos y diferentes especies animales que demuestran los beneficios de una dieta equilibrada rica en omega 3 o suplementos de omega 3 que ayudan a mejorar problemas inflamatorios como la artritis. Así un estudio concluyó que existía un vínculo entre la suplementación con omega 3 y sus efectos para combatir la inflamación y reducir los síntomas afirmando que los suplementos de omega 3 pueden tener un efecto beneficioso, proteger y reducir los niveles de corticosterona y citoquinas inflamatorias<sup>(17)</sup>.

Existen estudios en humanos y en diferentes animales que evidencia el beneficio de una dieta balanceada rica en omega 3 o una suplementación con omega 3, ayudando a problemas de inflamación como puede ser la artritis. Así, un estudio concluyó que la asociación de la ingesta de omega 3 y su efecto frente a una inflamación atenuando la sintomatología, corroborando que la ingesta de suplementos de omega 3 pueden producir un efecto protector y disminución de los

niveles de corticosterona y las citoquinas proinflamatorias<sup>(17)</sup>.

Los ácidos grasos polinsaturados, entre ellos los flavonoides, presentes en los compuestos de *Plukenetia volubilis* L, demuestran la reducción del daño neuronal provocado por los radicales libres en estudios realizados en animales, que son particularmente altos en los procesos de inflamación y trastornos neurodegenerativos. En los seres humanos, el consumo de ácidos grasos omega-3 de cadena larga, que se encuentran en el pescado y otros productos alimenticios como el aceite de pescado, no solo contribuye al desarrollo del sistema nervioso central, sino que también puede reducir el riesgo de ciertas enfermedades del sistema nervioso o neurodegenerativas en adultos, incluida la artritis. Así, es necesario realizar más estudios en diferentes modelos experimentales para validar el uso de Sacha inchi como coadyuvante o protector en enfermedades inflamatorias<sup>(18)</sup>.

Las semillas de Sacha inchi tienen propiedades antioxidantes en particular, por su contenido de fenoles, tocoferoles; contienen pequeñas cantidades de carotenoides, que también poseen propiedades antioxidantes, y son de importancia en la nutrición ya que el caroteno es el precursor de la vitamina A o retinol<sup>(19)</sup>, son útiles para prevenir enfermedades coronarias enfermedades del corazón, hipertensión, diabetes, artritis, hipercolesterolemia, cáncer y trastornos inflamatorios y autoinmunes<sup>(16)</sup>. Parámetros séricos en ratas tratadas con aceite de Sacha inchi indicaron niveles más bajos de colesterol y triglicéridos, y niveles más altos de lipoproteínas de alta densidad en comparación con el grupo de control<sup>(21)</sup>.

Los ácidos grasos en el estado de n-3 y n-6 en presentación de suplementos dietéticos en pacientes con enfermedad inflamatoria como artritis reumatoide (AR), mejoran la rigidez matutina, según lo reportado en algunos estudios<sup>(14)</sup>. Los ácidos grasos esenciales una de sus funciones es actuar como precursores de mediadores químicos en procesos inflamatorios, conocidos como eicosanoides, tales como las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos. Dependiendo de los ácidos grasos precursores, AA (derivados de áci-

dos grasos n6) o EPA (derivados de ácidos grasos n3), y de la célula donde se metabolizan, se sintetizan eicosanoides de diferentes cadenas<sup>(16)</sup>. Estudios recientes también sugieren que algunos pacientes con AR pueden interrumpir el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos mientras reciben ácidos grasos n-3; además de su utilidad para la reducción del dolor articular y la rigidez de la mañana en pacientes con AR<sup>(14)</sup>.

La importancia de la síntesis de supresores lipídicos de la inflamación a partir de los ácidos grasos n-3 (resolvinas). Sugiere que los ácidos grasos n-3, tanto el EPA como el DHA, ejercen acciones beneficiosas en humanos mediante la biosíntesis de potentes mediadores resolutivos de la inflamación. Tanto el EPA como el DHA causan una inhibición de los receptores para el factor de necrosis tumoral y quitan la habilidad del ácido araquidónico (AA) para regular dichos receptores, sugiriendo que este es el principal efecto regulador de los ácidos grasos n-3 sobre la respuesta inflamatoria<sup>(20)</sup>.

En pacientes con artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA) es probable que el oleocantal, uno de los compuestos de sacha inchi, produce una acción antiinflamatoria como resultado de dicha inhibición de enzimas COX. El consumo a largo plazo parece disminuir la inflamación crónica y, por tanto, reducir la frecuencia de la AR<sup>(21)</sup>.

Según el mecanismo de acción el omega 3, se puede activar el efecto antiinflamatorio que comienza tan pronto como se incorpora a los fosfolípidos de las membranas celulares y depende de un mayor consumo en la dieta; y sus concentraciones más altas se encuentran en los tejidos de la retina y la corteza cerebral y en concentraciones más bajas en los tejidos adiposo hepático y muscular<sup>(22)</sup>. Los ácidos grasos omega 3 tienen un efecto antiinflamatorio a través de la producción de sustancias llamadas protectinas y su degradación. La síntesis de estas sustancias comienza con una serie de reacciones de elongación y desaturación por parte de dos enzimas muy importantes (D6 desaturasa y D5 desaturasa)<sup>(17)</sup>. Estas sustancias inducen cambios beneficiosos en el proceso inflamatorio como la

disminución del recuento de neutrófilos y de citocinas proinflamatorias<sup>(14)</sup>.

Los omegas 3 son los que ayudan a mejorar la inflamación<sup>(22,23)</sup>. Otro mecanismo es la regulación al alza de los genes diana que se centran en los procesos inflamatorios. Las moléculas de ácidos grasos EPA y DHA son ligandos de varios receptores implicados en diferentes vías. Algunos de ellos son los receptores nucleares Kappa Beta (kB) y los receptores de proliferación de peroxisomas (PPAR). En el caso de kB su activación por determinadas sustancias activa la expresión de genes responsables de procesos inflamatorios. Por su parte los PPARs son receptores nucleares expresados en diversos tejidos cuya activación está implicada en la resolución de la inflamación. Varios estudios in vitro e in vivo han demostrado que los ácidos omegas 3 anulan la expresión de citoquinas inflamatorias a través de la activación de PPAR y esta unión parece inactivar el receptor kB (23,24).

Concluimos que, según nuestros hallazgos, se ha demostrado el efecto protector del aceite de Sacha inchi aumentando el tiempo de presión y mejorando el tipo de presión y reducción del pánus en la artritis inducida por carragenina en ratas Holtzman.

## AGRADECIMIENTO

Al Dr. Cristian Antonio Aguilar Carranza, médico anatómo-patólogo del Instituto Nacional Cardiovascular EsSalud, por la lectura histopatológica de las láminas del estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Promperu [Internet]. Gorriti A, Quispe F. Química, farmacología y toxicología del aceite de sacha inchi (*Plukenetia volubilis* L.), destinado al mercado de alimentos funcionales: Informe Técnico [Internet]. 2010, [Citado el 12 de Octubre de 2020]. Disponible en: [https://repositorio.promperu.gob.pe/bitstream/handle/123456789/1380/Quimica\\_farmacologia\\_toxicologia\\_aceite\\_sacha\\_inchi\\_2010\\_keyword\\_principal.pdf?sequence=1&isAllowed=Ey](https://repositorio.promperu.gob.pe/bitstream/handle/123456789/1380/Quimica_farmacologia_toxicologia_aceite_sacha_inchi_2010_keyword_principal.pdf?sequence=1&isAllowed=Ey)
- Choi E, Hwang J. Investigations of anti-inflammatory and antinociceptive activities of Piper cubeba, *Physalis angulata* and *Rosa hybrida*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;89(1): 171-175. DOI: 10.1016/S0378-8741(03)00280-0.
- Cárdenas D, Gómez L, Soto J. Biological Activity of Sacha Inchi (*Plukenetia volubilis* Linneo) and

- Potential Uses in Human Health: A Review. *Food Technol Biotechnol*. 2021;59(3):1-32. DOI: <https://doi.org/10.17113/ftb.59.03.21.6683>
- Christie WW, Harwood JL. Oxidation of polyunsaturated fatty acids to produce lipid mediators. *Essays Biochem* 2020;64(3): 401-421. DOI: 10.1042/EBC20190082
- Troesch B, Eggersdorfer M, Laviano A, Rolland Y, Smith D, Warnke I, et al. Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition. *Nutrients*. 2020;12(2555). DOI: 10.3390/nu12092555
- Valenzuela R, Tapia G, González M, Valenzuela A. Ácidos grasos OMEGA-3 (EPA Y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev. Chil. Nutr.* 2011;38(3):356-367. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182011000300011>
- Hansra P, Moran E, Fornasier V, Bogoch E. Carrageenan-induced arthritis in the rat. *Inflammation*. 2000;24(2): 141-155. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1007033610430>
- National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th Ed. Washington: National Academies Press; 2011. Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/18952/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals-eighth>.
- Ahn J-H, Park Y-L, Song A-Y, Kim W-G, Je C-Y, Jung D-H, et al. Water extract of *Artemisia scoparia* Waldst. & Kitam suppresses LPS-induced cytokine production and NLRP3 inflammasome activation in macrophages and alleviates carrageenan-induced acute inflammation in mice. *J Ethnopharmacol*. 2021;268: 113606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113606>
- Sur B, Kim M, Villa T, Oh S. Benzylideneacetophenone Derivative Alleviates Arthritic Symptoms via Modulation of the MAPK Signaling Pathway. *Molecules*. 2020;25: 3319. DOI: 10.3390/molecules25153319
- Cajas LJ, Casallas A, Medina YF, Quintana J, Rondón F. Pannus y artritis reumatoide: evolución histórica y fisiopatológica. *Rev Colomb Reumatol*. 2019;26(2): 118-128. DOI: 10.1016/j.rreu.2018.05.003
- Sánchez-Ramón S, López-Longo F, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin*. 2011;6(S3): S20-S24. DOI: 10.1016/j.reuma.2010.11.010
- Mesía J, Sinti W. Evaluación del Efecto Antiinflamatorio del aceite de *Plukenetia volubilis* L. mediante el método de granuloma en ratas albinas machos. *Revista de ESSALUD*. 2011;1:1-139.
- Centurión-Rodríguez C, Huamán-Saavedra J, Requena-Fuentes V. Efecto del aceite de Sacha Inchi (*Plukenetia volubilis* L.) en la carcinogénesis de colon inducida por 1,2- dimetilhidrazina en ratas Holtzman. *Rev. gastroenterol. Perú*. 2017;37(2):129-36.
- Dávila S. Estudio comparativo de la toxicidad aguda y del efecto antiinflamatorio de los aceites de sacha inchi (*Plukenetia volubilis* y *Plukenetia huayllabambana*) en ratones (Tesis para optar el título de Licenciada en Biología). Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Ciencias y Filosofía, 2015.
- Revilla M. Efecto del aceite de sacha inchi (*plukenetia volubilis* linneo) sobre el perfil lipídico en ratas holtzman en la Facultad de Medicina San Fernando

- en el periodo de mayo a agosto del año 2012 (Tesis de Maestría). Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado, 2019.
17. Herencia-Anaya M, Mendoza Yaranga E, Cáceres Bellido F. Efecto protector del aceite de plukenetia volubilis (sacha inchi) en la depresión inducida de ratones albinos. *Rev. méd. panacea*. 2018;7(1): 4-8. DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v7i1.35>
  18. Herrera-Calderón O, Yuli-Posadas RA, Tinco-Jayo JA, Enciso-Roca E, Franco-Quino C, Chumpitaz-Cerrate V, et al. Neuroprotective Effect of Sacha Inchi Oil (*Plukenetia Phcogj.com volubilis* L.) in an Experimental Model of Epilepsy. *Pharmacog J*. 2019;11(6) Suppl:1591-6. DOI: 10.5530/pj.2019.11.243
  19. Kodahl N, Sørensen M. Sacha Inchi (*Plukenetia volubilis* L.) Is an Underutilized Crop with a Great Potential. *Agronomy*. 2021;11: 1066. DOI: <https://doi.org/10.3390/agronomy11061066>
  20. Kremer JM. Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids. *Lipids*. 1996;31(Suppl): S243-7. DOI: 10.1007/BF02637084
  21. Hu XD, Pan BZ, Fu Q, Niu L, Chen MS, Xu ZF. De novo transcriptome assembly of the eight major organs of Sacha Inchi (*Plukenetia volubilis*) and the identification of genes involved in  $\alpha$ -linolenic acid metabolism. *BMC Genomics*. 2018;198(380). DOI: 10.1186/s12864-018-4774-y
  22. González L, Rodríguez B, Carballo L. Importancia de los aspectos nutricionales en el proceso inflamatorio de pacientes con artritis reumatoide: una revisión. *Nutr Hosp*. 2014;29(2):237-245. DOI: 10.3305/nh.2014.29.2.7067
  23. Castellanos L, Rodríguez M. El efecto de omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. *Rev. chil. Nutr.* 2015;42(1): 90-95. DOI: 10.4067/S0717-75182015000100012
  24. Sampath H, Ntambi J. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Nutrition Reviews*. 2004;62(9): 333-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00058.x>